

Redaktion

J.F. Riemann, Ludwigshafen
 P.-M. Schumm-Dräger, München



Das metabolische Syndrom mit und ohne klinisch manifesten Diabetes mellitus Typ 2 ist mit einem erhöhten Risiko von kardiovaskulären Komplikationen assoziiert. Die Prognose von Patienten mit kardiovaskulären Komplikationen, wie z. B. einer Herzinsuffizienz, ist sehr schlecht. Daher müssen pathophysiologische Schlüsselphänomene besser verstanden werden, die helfen, Menschen mit sehr hohem Risiko frühzeitig zu identifizieren und gezielt zu therapieren.

Hintergrund

Diabetes mellitus Typ 2 bzw. eine verminderte Glukosetoleranz, arterielle Hypertonie, Störungen des Fettstoffwechsels, Adipositas sowie koronare Herzkrankheit manifestieren sich häufig in einem Individuum und können mit einer verminderten insulinstimulierten Glukoseaufnahme assoziiert sein. Dieses Zusammenkommen von metabolischen und kardiovaskulären Risikofaktoren in einem Individuum wird als metabolisches Syndrom bezeichnet [12]. **Tab. 1** fasst verschiedene Klassifikationsvorschläge in zeitlicher Reihenfolge zusammen. Diese unterscheiden sich in der Gewichtung der Insulinresistenz, der viszeral betonten Fettverteilung und Adipositas vs. der Dyslipidämie und Hypertonie. Daher sind Kriterien und Grenzwerte unterschiedlich festgelegt und es gibt bei der gleichen Kohorte Unterschiede in den Prävalenzen und wahrscheinlich auch in Bezug auf ihren prädiktiven Wert für eine Diabetes-mellitus-Manifestation oder kardiovaskuläre Komplikationen. Zuletzt hat sich in der epidemiologi-

D. Müller-Wieland¹ · K. Schütt¹ · B. Knebel² · J. Kotzka² · M. Lehrke¹ · N. Marx¹

¹ Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum der RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

² Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie, Deutsches Diabetes-Zentrum, Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung, Düsseldorf, Deutschland

Metabolisches Syndrom

Pathogenese und klinische Charakteristiken

schen und klinischen Forschung der internationale Konsensus (Harmonizing the Metabolic Syndrome) weitestgehend durchgesetzt. Es ist aber ersichtlich, dass in Zukunft die Grenzwerte für die dargestellten kontinuierlichen Variablen pathogenetisch basiert und mit evaluiertem komplikationsbezogenem prädiktivem Wert festgelegt werden müssen. Zudem muss geklärt werden, bei welcher Konstellation das metabolische Syndrom mit einem höheren bzw. synergistischen kardiovaskulären Risiko im Vergleich zu der Summe seiner einzelnen Komponenten assoziiert ist und ob unterschiedliche Konstellationen auch pathogenetisch unterschiedlichen Subgruppen mit unterschiedlichem klinischem Verlauf entsprechen.

» Das metabolische Syndrom umfasst wahrscheinlich mehrere klinische Subgruppen

In **Tab. 2** sind einige wesentliche potenziell pathophysiologisch relevante Phänomene zusammenfassend aufgeführt, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten und Ausmaßen bei der klinischen Manifestation des metabolischen Syndroms und seiner Komplikationen eine Rolle spielen könnten [4, 6, 12, 24, 27]. Daher verbergen sich wahrscheinlich hinter dem metabolischen Syndrom mehrere klinische Subgruppen, die in der Zukunft in Bezug auf Pathogenese und klinischen Verlauf besser definiert werden müssen. In dieser Übersicht wird auf Aspekte zur klinischen Bedeutung einer veränderten Fettverteilung mit Blick auf die kardiale Funktion bzw. Herzinsuffizienz fokussiert.

Veränderte Fettverteilung als Bindeglied des Syndroms

Zahlreiche klinische und pathogenetisch orientierte Studien haben das Verständnis über das Fettgewebe dergestalt verändert, dass die Menge des Fettgewebes nicht allein das wesentliche pathophysiologische Phänomen ist, sondern insbesondere die abnorme Ablagerung von Fett in anderen Zellen oder Organen, genannt ektope Lipidakkumulation [24, 27, 28]. Mediatoren für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko und die Insulinresistenz sind hierbei humorale, inflammatorische und metabolische Faktoren, die u. a. durch veränderte Fettzellen, z. B. viszerale Fettzellen, freigesetzt werden [4, 6, 24, 27].

In **Abb. 1** ist dieses Konzept schematisch dargestellt. Wenn die normale Speicherkapazität und Plastizität des subkutanen Fettgewebes und seine Möglichkeiten, sich einer erhöhten Energiebilanz anzupassen, erschöpft sind, kommt es zu einer Rekrutierung von Entzündungszellen im Fettgewebe sowie zu einer vermehrten Ablagerung von Fett in anderen Zellen, wie z. B. viszeralen Fettzellen sowie in Zellen der Leber und des kardiovaskulären Systems. Die Ablagerung von Fett verändert die Funktion dieser Zellen (z. B. Resistenz gegenüber Insulin in der Leber, Freisetzung von Mediatoren aus dem viszeralen Fett oder möglicherweise Veränderungen der Kontraktilität im Fall von Herzmuskelzellen).

Ektope Lipidakkumulation und Insulinresistenz

Die klinische Bedeutung einer ektope Lipidakkumulation wird sofort deutlich,

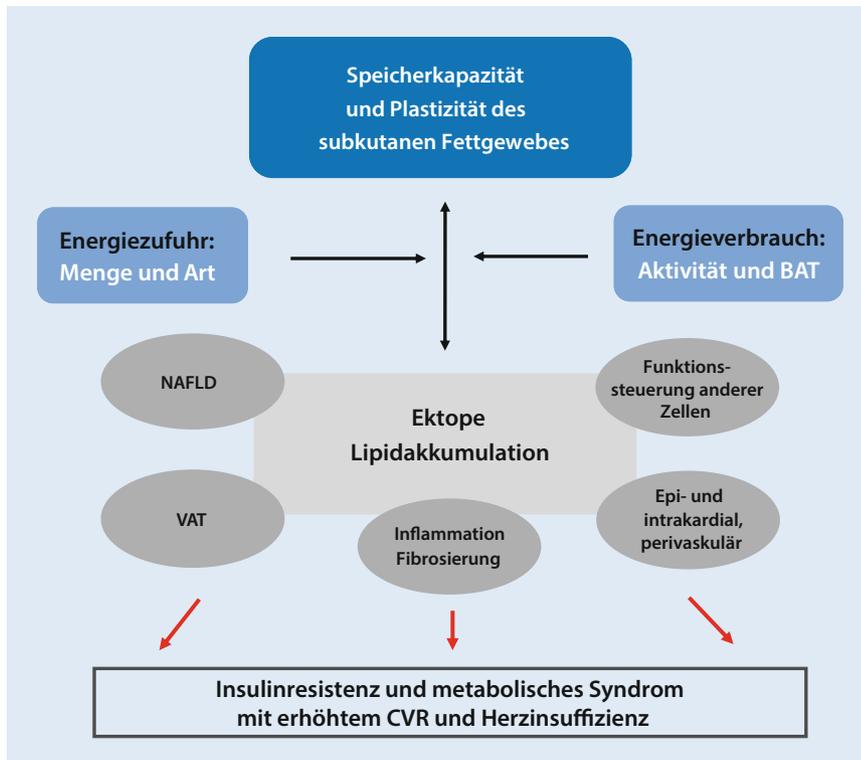


Abb. 1 ▲ Ektope Fettakkumulation als Schnittstelle zwischen Fettgewebe, Energiehaushalt, Insulinresistenz und kardiovaskulärem Risiko. Ektope Ablagerung von Fetten in anderen Zellen als Fettzellen, z. B. in Zellen der Leber (Fettleber), der Skelett- oder Herzmuskulatur etc., entsteht, wenn die Speicherkapazität des Fettgewebes für die zugeführte Energie nicht ausreicht. Dann kommt es zu einem sog. Überlaufen oder „overflow“ von Fett in andere Organe. Die Menge des ektopen Fetts korreliert im Gegensatz zur Menge des subkutanen Fetts mit einer Insulinresistenz. Eine viszerale, intraabdominelle und epikardiale Fettverteilung kann aufgrund ihrer anatomischen Lage und ihres Stoffwechsels bzw. ihrer endokrinen (Adipokine) und inflammatorischen Aktivität direkt die Entstehung der Atherosklerose und ihrer Komplikationen beeinflussen. Zudem können diese die ektope Akkumulation von Fett in der Leber und im Herzmuskel aggravieren, aber evtl. auch selbst Folge und damit Indikator einer ektopen Fettakkumulation sein. *NAFLD* nichtalkoholische Fettlebererkrankung, *VAT* viszerales Fettgewebe, *BAT* braunes Fettgewebe, *CVR* kardiovaskuläres Risiko

wenn Menschen mit seltenen Syndromen der Lipoatrophie betrachtet werden [22]. Diese Menschen haben einen angeborenen Mangel an weißem Fettgewebe. Damit fehlt ihnen nicht nur subkutanes, sondern auch viszerales Fett. Infolge dessen entwickeln sie eine periphere Insulinresistenz. Ein weiterer interessanter Befund konnte bei einer Liposuktion von subkutanem Fett zur Reduktion des Gewichts ermittelt werden. Die periphere Insulinresistenz wird nicht verbessert [16]. Ein Bindeglied dieser beiden Phänomene ist die ektope Lipidakkumulation. Bei Patienten mit Lipoatrophie ist diese deutlich erhöht und bei Menschen, die sich einer Fettabmung unterziehen, wird diese nicht beeinflusst. Entsprechend haben „gesunde“ dicke Menschen kaum ektopes bzw. intrazelluläres Fett in der Leber

oder Skelettmuskulatur, hingegen haben normalgewichtige „metabolisch kranke“ insulinresistente Individuen hohe Fettgehalte in den Organen.

» Eine intrazelluläre Lipidakkumulation ist vermutlich mit einer Zellfunktionsstörung verbunden

Zahlreiche zellbiologische, tierexperimentelle und eine wachsende Anzahl klinischer Studien untermauert die These zur Lipotoxizität, dass eine erhöhte intrazelluläre Lipidakkumulation mit einer Funktionsstörung der betreffenden Zelle (z. B. einer Insulinresistenz mit mito-

chondrialer Dysfunktion) verbunden ist [28].

Ein frühes Phänomen einer Insulinresistenz ist die vermehrte Freisetzung von freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe. Freie Fettsäuren inhibieren wiederum direkt die zelluläre Signaltransduktion von Insulin. Bei erhöhter Aufnahme von freien Fettsäuren in die Zellen, z. B. der Leber, kann es bei reduzierter mitochondrialer Funktion u. a. zu einer vermehrten intrazellulären Ablagerung und damit einer ektopen Lipidakkumulation kommen.

Fettleber und diastolische Dysfunktion des Herzens

Ein klinisch wichtiges und klassisches Beispiel einer ektopen Lipidakkumulation ist die „non-alcoholic fatty liver disease“ (NAFLD), die häufig mit Insulinresistenz, Adipositas und Diabetes mellitus einhergeht und an anderer Stelle dieses Hefts besprochen wird [13]. Eine pathogenetisch relevante Frage ist, ob sich eine NAFLD nur sekundär als Folge einer ektopen Fettablagerung manifestieren kann, oder auch eine primär genetisch bedingte Veränderung der intrazellulären Lipidhomöostase von Leberzellen Ursache einer Insulinresistenz bzw. des metabolischen Syndroms sein kann. In diesem Fall würde eine primär vermehrte Bildung bzw. Fettsynthese in der Leber zu einer vermehrten Bildung und Ablagerung von Fett in viszeralen Fettzellen und einer vermehrten Speicherung von Fett im subkutanen Fett führen. Die Autoren haben hierfür mithilfe entsprechender transgener Mausmodelle tierexperimentelle Hinweise erhalten [17, 18]. Mäuse, die primär nur in der Leber einen vermehrten Gehalt eines Transkriptionsfaktors hatten, der die Synthese von Fettsäuren stimuliert, entwickelten bei vergleichbarer Nahrungszufuhr wie die Kontrolltiere eine Fettleber, Adipositas, ektope Fettablagerung und Insulinresistenz.

Der Frage, ob eine NAFLD in einem Zusammenhang bzw. Indikator für eine subklinische myokardiale Dysfunktion in der allgemeinen Bevölkerung sein kann, wurde in einer Querschnittsanalyse bei 2713 Teilnehmern der Coronary-

Artery-Risk-Development-in-Young-Adults(CARDIA)-Studie nachgegangen [29]. Die Prävalenz der NAFLD betrug 10 % und war mit einer diastolischen Funktionsstörung des Herzens assoziiert. Diese Beziehung beruhte auf der beidseitigen Beziehung zum viszeralen Fett.

Kardiales Fett und ektope Lipidakkumulation

Die kardialen Fettdepots werden in intra- und epikardiales (EAT), perikardiales (PAT) und parakardiales Fett unterschieden, letzteres liegt außerhalb vom Perikard. Zusätzlich ist in Bezug auf die koronare Herzkrankheit (KHK) und evtl. Störungen der Mikrozirkulation an das perivaskuläre Fett (PVAT) zu denken [9]. Die Bedeutung des parakardialen Fetts in Bezug auf Funktion und Stoffwechsel des Herzens ist noch weitestgehend unbekannt. Das PVAT könnte einen Bezug zu Prädilektionsstellen atherosklerotischer Manifestationen haben, aber auch hier gibt es nur wenige direkte experimentelle und klinische Studien. PAT korreliert mit der Verkalkung bei KHK und möglicherweise einer erhöhten Inzidenz des Vorhofflimmerns; letzteres könnte in einem direkten Zusammenhang mit der lokalen Freisetzung von freien Fettsäuren und damit Veränderungen der Zellmembran bzw. ihrer Erregbarkeit stehen. Dies ist interessant, da die Inzidenz beim metabolischen Syndrom erhöht ist und eine Erklärung für die erhöhte Schlaganfallrate sein könnte. In der Multi-Ethnic-Study-of-Atherosclerosis(MESA)-Studie wurden 4234 Teilnehmer eingeschlossen und durch Bildgebung (Computertomographie [CT], Magnetresonanztomographie [MRT]) der Fettgehalt perikardial und hepatisch prospektiv über im Mittel 12,2 Jahre analysiert [25].

Auch wenn Menschen mit erhöhten hepatischen und perikardialen Fettablagerungen häufiger Kriterien des metabolischen Syndroms aufwiesen, korrelierte gemäß dieser Studie im Gegensatz zum hepatischen Fett nur das perikardiale Fett signifikant mit der Inzidenz atherosklerotischer Erkrankungen. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass die verschiede-

Gastroenterologie 2017 · 12:286–293 DOI 10.1007/s11377-017-0174-0
© Springer Medizin Verlag GmbH 2017

D. Müller-Wieland · K. Schütt · B. Knebel · J. Kotzka · M. Lehrke · N. Marx

Metabolisches Syndrom. Pathogenese und klinische Charakteristiken

Zusammenfassung

Das metabolische Syndrom ist in aller Regel mit einer Insulinresistenz und viszeralen Fettverteilungen assoziiert, die bei der Entstehung klinischer Facetten des metabolischen Syndroms, z. B. Erhöhung des arteriellen Blutdrucks und Dyslipidämie, eine entscheidende Rolle spielen. Zudem werden Zusammenhänge zwischen einer sog. ektope Lipidakkumulation und Insulinresistenz skizziert. In Bezug auf das kardiovaskuläre System gibt es zunehmend Hinweise, dass eine Insulinresistenz und ektope Lipidablagerung am Herzen, insbesondere das epikardiale Fett, mit Inflammation, Fibrosierung und eingeschränkter

diastolischer Funktion bzw. Herzinsuffizienz assoziiert sein können. Die klinische Prognose von Patienten mit metabolischem Syndrom und Herzinsuffizienz ist sehr schlecht und daher könnten diese neuen Zusammenhänge zwischen Adipositas, Insulinresistenz, Fettverteilung, Inflammation und Herzfunktion künftig eine Rolle bei einer differenzierten kardiometabolischen Früherkennung und Therapie von Risikoindividuen sein.

Schlüsselwörter

Lipidstoffwechsel · Insulinresistenz · Viszerale Adipositas · Herzinsuffizienz · Prognostische Faktoren

Metabolic syndrome. Pathogenesis and clinical features

Abstract

The metabolic syndrome is usually associated with insulin resistance and visceral obesity, which appear to play a role in the clinical manifestation of different facets of the metabolic syndrome, like elevated arterial blood pressure and dyslipidaemia. In addition, we outline relations between so-called ectopic lipid accumulation and insulin resistance. Regarding the cardiovascular system there is accumulating evidence that ectopic lipid disposition, e. g. increase of epicardial adipose tissue, can be associated with inflammation, fibrosis, diastolic dysfunction and heart

failure. Clinical prognosis of patients with metabolic syndrome and heart failure is very poor and therefore new relations between obesity, insulin resistance, fat disposition, inflammation and cardiac function might play a role in better cardiometabolic characterization and therapy of individuals at risk for heart failure in the near future.

Keywords

Lipid metabolism · Insulin resistance · Visceral obesity · Heart failure · Prognostic factors

nen kardialen Fettablagerungen eine unterschiedliche klinische Bedeutung haben. Perikardiales und ggf. perivaskuläres Fett haben eher eine Rolle für die Modulation der Atherosklerose bzw. KHK, wohingegen das intra- und insbesondere epikardiale Fett dem des viszeralen Fetts im Abdominalbereich gleichkommt und mit einer Modulation der diastolischen Herzfunktion und Prognose für die Herzinsuffizienz einhergeht.

Es mehren sich die Hinweise, dass das epikardiale und intrakardiomyozytäre Fett direkte klinische Manifestationen einer ektope Lipidablagerung sein könnten [9, 23]. Dementsprechend sollte das EAT wie das intraabdominale Fett als „viszerales“ Fett angesehen werden und

das Fett in den Kardiomyozyten, ähnlich der Fetthanreicherung in Leberzellen, als intrazelluläre Lipidakkumulation. Insofern muss untersucht werden, ob intrakardiomyozytäres Fett mit einer Funktionsveränderung der Herzzellen einhergeht und ob epikardiale Fettzellen möglicherweise durch Freisetzung von humoralen, inflammatorischen und metabolischen Mediatoren die Herzfunktion und das kardiovaskuläre Risiko beeinflussen können.

Intra- und epikardiales Fett

Eine zentrale klinische Frage ist daher, ob die kardiale Steatosis dem Beginn einer Kardiomyopathie bei Individuen mit ei-

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Klassifikationskriterien des metabolischen Syndroms

World-Health-Organization (WHO)-Definition 1998 [30]	
Plasmaglukose	≥126 mg/dl oder ≥110 bis <126 mg/dl
<i>Plus 2 der weiter aufgeführten Faktoren:</i>	
Blutdruck	≥140/90 mm Hg
Triglyzeride	≥150 mg/dl
Und/oder HDL-Cholesterin	<35 mg/dl bei Männern, <39 mg/dl bei Frauen
Zentrale Adipositas	Body-Mass-Index >30 kg/m ²
Mikroalbuminurie	≥20 µg/min oder Albumin/Kreatin ≥30 mg/g
European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR 1999) [2]	
Hyperinsulinämie	Insulin liegt oberhalb der 75. Perzentile innerhalb der Kohorte
<i>Plus 2 der weiter aufgeführten Faktoren:</i>	
Plasmaglukose	≥110 mg/dl bis <126 mg/dl (aber keinen Diabetes mellitus)
Taillenumfang	≥94 cm bei Männern, ≥80 cm bei Frauen
Triglyzeride	≥180 mg/dl
Und/oder HDL-Cholesterin	<39 mg/dl
Oder Therapie für Dyslipidämie	
National Cholesterol Education Program (NCEP) – Adult Treatment Panel (ATP) III (2001; [8])	
<i>Mindestens 3 der folgenden 5 Charakteristiken:</i>	
Taillenumfang	>102 cm für Männer, >88 cm für Frauen
Triglyzeride	≥150 mg/dl
HDL-Cholesterin	<40 mg/dl für Männer, <50 mg/dl für Frauen
Blutdruck	≥130/85 mm Hg
Plasmaglukose	≥110 mg/dl oder Diabetes mellitus
American Association of Clinical Endocrinology (AAACE, 2003; [7])	
Plasmaglukose	≥110 mg/dl bis <126 mg/dl (aber keinen Diabetes mellitus)
<i>Plus 2 der weiter aufgeführten Faktoren:</i>	
Triglyzeride	≥150 mg/dl
HDL-Cholesterin	<40 mg/dl für Männer, <50 mg/dl für Frauen
Blutdruck	≥130/85 mm Hg
National Cholesterol Education Program (NCEP) – Adult Treatment Panel (ATP) III (2004) [11]	
<i>Mindestens 3 der folgenden 5 Charakteristiken:</i>	
Taillenumfang	>102 cm für Männer, >88 cm für Frauen
Triglyzeride	≥150 mg/dl
HDL-Cholesterin	<40 mg/dl für Männer, <50 mg/dl für Frauen
Blutdruck	≥130/85 mm Hg
Plasmaglukose	≥100 mg/dl oder Diabetes mellitus
International Diabetes Federation (IDF) 2005 [14]	
Taillenumfang	≥94 cm für Männer, ≥80 cm für Frauen
Oder Body-Mass-Index	≥30 kg/m ²
<i>Plus 2 der weiter aufgeführten Faktoren:</i>	
Triglyzeride	≥150 mg/dl oder spezifische Therapie für diese Lipidveränderung
HDL-Cholesterin	Männer <40 mg/dl, Frauen <50 mg/dl oder spezifische Therapie für diese Lipidveränderung
Blutdruck	≥130/85 mm Hg oder Therapie einer Hypertonie
Plasmaglukose	≥100 mg/dl oder zuvor diagnostizierter Diabetes mellitus

ner z. B. gestörten Glukosetoleranz oder bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus vorausgeht. In einer Studie wurden daher 134 Individuen (mittleres Alter 45 ± 12 Jahre) in 4 Gruppen stratifiziert und mithilfe einer lokalisierten ¹H-Magnetresonanztomographie und Kardio-MRT die Menge des myokardialen Triglyzeridgehalts quantifiziert und in Beziehung zur linksventrikulären Funktion gesetzt [20]. Die 4 Gruppen bestanden aus normoglykämischen dünnen Individuen, normoglykämischen Übergewichtigen, Individuen mit einer gestörten Glukosetoleranz sowie Patienten mit einem klinischen manifesten Diabetes mellitus Typ 2. Die Analysen zeigten, dass eine kardiale Steatosis bereits bei Probanden mit einer gestörten Glukosetoleranz gefunden werden konnte und damit der klinischen Manifestation eines Typ-2-Diabetes-mellitus und einer linksventrikulären Dysfunktion vorausgehen kann. Der myokardiale Fettgehalt korrelierte mit dem viszeralen und hepatischen Fettgehalt. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, dass Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 mit einer vermehrten Lipidablagerung in Kardiomyozyten assoziiert sind, die möglicherweise auch direkt zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz beitragen können [28].

» Der myokardiale Fettgehalt korrelierte mit dem viszeralen und hepatischen Fettgehalt

Sironi et al. [26] haben untersucht, ob frühe Veränderungen des metabolischen Syndroms, wie z. B. eine Insulinresistenz und ektope Fettakkumulation, einen von der Hypertonie unabhängigen Einfluss auf die kardiale Funktion haben kann. Hierzu wurden 35 insulinresistente Männer mit unterschiedlichen mittleren Blutdruckwerten untersucht. Es wurden ein kardiales MRT durchgeführt und der viszerale und epikardiale Fettgehalt quantifiziert. Funktionseinschränkungen des linken Ventrikels (LV) waren interessanterweise unabhängig vom Blutdruck signifikant mit dem epikardialen und viszeralen Fett sowie mit einer Insulinresistenz assoziiert. In einer weiteren Studie wurde die Frage

Tab. 1 Klassifikationskriterien des metabolischen Syndroms (Fortsetzung)**Harmonizing the Metabolic Syndrome (2009; [1])**

Mindestens 3 der folgenden 5 Charakteristiken:

Taillenumfang	>102 cm für Männer, >88 cm für Frauen
Triglyzeride	≥150 mg/dl oder Therapie mit Fibraten oder Nikotinsäure
HDL-Cholesterin	<40 mg/dl für Männer, <50 mg/dl für Frauen oder Therapie mit Fibraten oder Nikotinsäure
Blutdruck	≥130/85 mm Hg oder Therapie mit Antihypertensiva (ACE-Hemmer, AT1-Blocker, β-Blocker, Diuretika, Kalziumantagonisten)
Plasmaglukose	≥100 mg/dl oder Diabetes mellitus oder Therapie mit Antidiabetika (Metformin, Sulfonylharnstoffe, Glinide, Glitazone, Acarbose, DPP-4-Hemmer, Inkretinmimetika, Insulin)

ACE Angiotensin Converting Enzyme, *AT* Angiotensin, *DPP* Dipeptidylpeptidase, *HDL* High-density-Lipoprotein

untersucht, ob die intra- und epikardiale Akkumulation von Fett bei übergewichtigen Individuen mit erhöhten freien Fettsäuren, einer generalisiert erhöhten ektopen Fettakkumulation und einem erhöhten peripheren Gefäßwiderstand assoziiert ist [15]. Hierzu wurden fünf dünne Individuen und vier übergewichtige Probanden untersucht. Der prozentuale myokardiale Fettgehalt wurde im Herzseptum durch Protonen-Magnet-Resonanz-Spektroskopie quantifiziert. Die linksventrikulären funktionellen Parameter und der epikardiale Fettgehalt wurden mittels MRT bestimmt. Es zeigte sich, dass der myokardiale und epikardiale Fettgehalt bei den übergewichtigen Probanden im Vergleich zu den dünnen Individuen deutlich höher war. Der myokardiale Fettgehalt korrelierte mit der Konzentration der freien Fettsäuren, dem epikardialen Fettgehalt sowie dem Verhältnis von Taille zu Hüfte als Ausdruck einer abdominal betonten Fettverteilung. Bei 225 Patienten, die konsekutiv einen Monat nach Myokardinfarkt in eine Studie eingeschlossen wurden, wurden u. a. mit CT zur Quantifizierung des viszeralen, subkutanen und epikardialen Fettvolumens sowie Echokardiographie die Beziehung zwischen den verschiedenen Fettdepots und der linksventrikulären Funktion analysiert [10]. Im Gegensatz zum subkutanen Fett wurde eine signifikante Assoziation zwischen viszeraler Fettmenge und diastolischer Dysfunktion des linken Ventrikels gefunden. Patienten mit diastolischer Dysfunktion hatten auch ein größeres Volumen von EAT, das sogar

mit dem Ausmaß der Funktionsstörung korrelierte.

» Das Volumen des epikardialen Fetts korrelierte mit dem Ausmaß der diastolischen Dysfunktion

Interessanterweise ist die inflammatorische Aktivität des EAT bei Mäusen mit einem Mangel an Angiotensin Converting Enzyme (ACE) 2 erhöht [21]. Diese wurde im Vergleich zu Kontrolltieren durch eine Hochfett-diät aggraviert und ging mit einer erhöhten kardialen Steatose, myokardialen Insulinresistenz und Verschlechterung der Herzfunktion einher. Weitere Analysen von humanen isolierten Zellen zeigen, dass die zelluläre Insulinresistenz von Zellen des EAT ausgeprägter war, als von Zellen des subkutanen Fettgewebes bei Patienten mit Herzinsuffizienz und oder ohne Diabetes mellitus, wobei allerdings die Zusammensetzung an Fettsäuren bei Diabetes mellitus verändert war [5]. Welche Bedeutung diese Beobachtungen zum EAT eventuell für den klinischen Verlauf von Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz haben und ob das EAT möglicherweise ein therapeutisches Target sein könnte, ist noch unbekannt.

Metabolisches Syndrom und Herzinsuffizienz

In der National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III wurde

in den Jahren 1988–1994 bei 5549 Männern und Frauen im Alter von ≥40 Jahren die altersadjustierte Herzinsuffizienzrate bei Menschen mit metabolischem Syndrom untersucht [19]. Die Rate war fast 2-fach höher bei Menschen mit metabolischem Syndrom im Vergleich zu Menschen ohne metabolisches Syndrom. Die Adjustierung für verschiedene Parameter ergab, dass dieser Effekt zu mehr als 90 % durch eine Insulinresistenz bedingt war. Diese Daten legen einen direkten Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und Herzinsuffizienz nahe.

» Die altersadjustierte Herzinsuffizienzrate war bei metabolischem Syndrom nahezu 2-fach erhöht

Die Formen der Herzinsuffizienz (HF) werden funktional nach dem Ausmaß der Einschränkung der systolischen Funktion bzw. Ejektionsfraktion (EF) eingeteilt, d. h.: reduzierte (HFrEF), mäßig reduzierte (HFmrEF) und erhaltener systolische Funktion (HFpEF). Die HFpEF bzw. diastolische Dysfunktion wird typischerweise bei Menschen mit Adipositas, Diabetes mellitus und Insulinresistenz gefunden [3, 13]. Im Gegensatz zur HFrEF, die meist ischämisch bedingt ist, sind bei der diastolischen Dysfunktion (HFpEF) Infiltration von Makrophagen, eine interstitielle Fibrosierung und veränderte möglicherweise parakrin- und metabolitenbedingte Funktion der Kardiomyozyten pathogenetische Schlüsselphänomene. Interessanterweise ist die Trias Inflammation, endotheliale Dysfunktion und myokardiale Fibrosierung nicht nur charakteristisch für die diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels, sondern auch für die Limitierung der Plastizität des Fettgewebes. Diese Komponenten könnten die Fibrosierungsrate und die Migration von Immunzellen in das Fettgewebe und auch in das Herz weiter erhöhen und zu einer Verschlechterung der Pumpfunktion führen. Es wäre daher interessant, durch prospektive Kohorten und Interventionsstudien zu verstehen, welche Patienten warum stabil im klinischen Verlauf bleiben, welche

Tab. 2 Pathophysiologische Phänomene beim metabolischen Syndrom

Reduzierte Insulinsensitivität verschiedener Organe, z. B. Skelettmuskel, Leber, Fettgewebe, Darm, Gehirn etc.
Mitochondriale Dysfunktion
Reduziertes braunes Fettgewebe (BAT)
Veränderungen der Ernährungsweise, des Mikrobioms und der körperlichen Aktivität
Veränderte Fettverteilung im Sinne einer ektopen intrazellulären Lipidakkumulation (z. B. Fettleber) und einer epi- und perikardialen sowie perivaskulären Fettdisposition
Viszerales Fett mit veränderter inflammatorischer und lipolytischer Aktivität
Veränderungen des Signalnetzes durch „-kine“, z. B. Hepato-, Myo-, Adipokine, und ggf. Inkretine
Veränderungen von Parametern der Gerinnung inkl. Thrombozytenfunktion
Endotheliale Dysfunktion mit veränderten Adhäsionsmolekülen und ggf. mit Mikroalbuminurie und glomerulotubulärer Dysfunktion
Veränderungen inflammatorischer Parameter und von Immunzellen sowie der Bildung, Migration und Funktion von Makrophagen
Erhöhte Fibrosierung und Veränderungen der extrazellulären Matrix
Veränderungen in der Migration und Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen
Erhöhte Vulnerabilität von atherosklerotischen Plaques
Dyslipoproteinämie mit Veränderungen der Konzentration, Zusammensetzung und Funktion verschiedener Lipoproteinpartikel
Erhöhter Sympathikotonus, totaler peripherer Widerstand (TPW) der Gefäße und arterieller Blutdruck
Veränderte intravaskuläre und intrazelluläre Natrium- sowie Kalziumhomöostase
Diastolische Dysfunktion des Herzens

eine systolische Funktionsstörung entwickeln und welche Ereignisse bei welchen Patienten zu einer tödlichen Komplikation führen. Noch gibt es kaum spezifische medikamentöse Interventionsstrategien bei HFpEF. Daher ist es wichtig zu verstehen, bei welchen Patienten welche metabolischen Phänomene die klinische Prognose bestimmen und ob diese in Beziehung zur ektopen Fettverteilung stehen.

Perspektiven

Die Speicherkapazität und Plastizität des subkutanen Fettgewebes wird wahrscheinlich größtenteils genetisch festgelegt und bestimmt die individuelle Wahrscheinlichkeit für ektopen Lipidakkumulation bei verändertem Energiehaushalt (z. B. Bilanz zwischen Energiezufuhr und -verbrauch). Damit könnte dies eine entscheidende Schnittstelle zwischen Genetik, Umwelt (z. B. Ernährung, körperliche Aktivität), Adipositas und der im Fall einer ektopen Lipidakkumulation im Herzen beobachteten diastolischen Dysfunktion des linken Ventrikels sein. Dies könnte zu einer weiteren pathogenetischen und klinisch

basierten Stratifizierung des kardiometabolischen Risikos bei Individuen mit metabolischem Syndrom führen.

Fazit für die Praxis

- **Epikardiales Fett scheint eine Manifestationsform des viszeralen Fetts am Herzen zu sein, das möglicherweise ein Indikator für das metabolische Syndrom ist, aber auch einen direkten Effekt auf die Herzfunktion zu besitzen scheint.**
- **Dementsprechend könnte die weitere klinische und zellbiologische Charakterisierung dieses Phänomens einer ektopen Lipidakkumulation am Herzen zu einer neuen kardiovaskulären Risikostratifizierung im Rahmen des metabolischen Syndroms führen.**

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. D. Müller-Wieland
Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum der RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen, Deutschland
dirmueller@ukaachen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. D. Müller-Wieland, K. Schütt, B. Knebel, J. Kotzka, M. Lehrke und N. Marx geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al (2009) Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120:1640–1645
- Balkau B, Charles MA (1999) Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 16(5):442–443
- von Bibra H, Paulus W, Sutton MSJ (2016) Cardiometabolic syndrome and increased risk for heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 13:219–229
- Blüher M (2016) Adipose tissue inflammation: a cause or consequence of obesity-related insulin resistance? *Clin Sci* 130:1603–1614
- Burgerio A, Furhmann A, Cherian S et al (2016) Glucose uptake and lipid metabolism are impaired in epicardial adipose tissue from heart failure patients with or without diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 310:E550–E564
- Crewe C, An YA, Scherer PE (2017) The omniscient triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. *J Clin Invest* 127:74–82
- Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP et al (2003) American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 9:237–252
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (2001) Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285:2486–2497
- Fitzgibbons TP, Czech MP (2014) Epicardial and perivascular adipose tissues and their influence on cardiovascular disease: basic mechanisms and clinical association. *J Am Heart Assoc* 3:e000582. doi:10.1161/JAHA.113.000582
- Fontes-Carvalho R, Fontes-Oliveira M, Sampaio F et al (2014) Influence of epicardial and visceral fat on left ventricular diastolic and systolic functions in patients after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 114:1663–1669
- Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI et al (2004) Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related definition. *Circulation* 109:433–438
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al (2005) Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112:2735–2752

13. van Heerebeek L, Paulus WJ (2016) Understanding heart failure with preserved ejection fraction: where are we today? *Neth Heart J* 24:227–236
14. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf. Zugegriffen: 24.08.2005
15. Kankaanpää M, Lehto HR, Pärkkä JP et al (2006) Myocardial triglyceride content and pericardial fat mass in human obesity: relationship to left ventricular function and serum free fatty acid levels. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4689–4695
16. Klein S, Fontana L, Young VL et al (2004) Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 350:2549–2557
17. Knebel B, Haas J, Hartwig S et al (2012) Liver specific expression of transcriptional active SREBP-1c is associated with fatty liver and increase fat mass. *PLoS One*. doi:10.1371/journal.pone.0031812
18. Kotzka J, Knebel B, Haas J et al (2012) Preventing phosphorylation of Sterol regulatory element-binding protein 1a by MAP-kinases protects mice from fatty liver and visceral obesity. *PLoS One*. doi:10.1371/journal.pone.0032609
19. Li C, Ford ES, McGuire LC, Mokdad AH (2007) Association of metabolic syndrome and insulin resistance with congestive heart failure: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Epidemiol Community Health* 61:67–73
20. McGavock JM, Lingvay I, Zib I et al (2007) Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a 1H-magnetic resonance spectroscopy study. *Circulation* 116:1170–1175
21. Patel VB, Mori J, McLean BA et al (2016) ACE2 deficiency worsens epicardial adipose tissue inflammation and cardiac dysfunction in response to diet-induced obesity. *Diabetes* 65:85–95
22. Patni N, Garg A (2015) Congenital generalized lipodystrophies – new insights into metabolic dysfunction. *Nat Rev Endocrinol* 11(9):522–534
23. Sacks HS, Fain JN (2007) Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J* 153:907–917
24. Scherer PE (2016) The multifaceted roles of adipose tissue: therapeutic targets for diabetes and beyond: the 2015 Banting Lecture. *Diabetes* 65:1452–1461
25. Shah RV, Anderson A, Ding J et al (2017) Pericardial, but not hepatic, fat by CT is associated with CV outcomes and structure. *JACC Cardiovasc Imaging*. doi:10.1016/j.jcmg.2016.10.024
26. Sironi AM, Pingitore A, Ghione S et al (2008) Early hypertension is associated with reduced regional cardiac function, insulin resistance, epicardial, and visceral fat. *Hypertension* 51:282–288
27. Stefan N, Kantarzis K, Häring HU (2008) Causes and metabolic consequences of fatty liver. *Endocr Rev* 29:939–960
28. Unger RH (2002) Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med* 53:19–36
29. van Wagner LB, Wilcox JE, Colangelo LA et al (2015) Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: a population-based study. *Hepatology* 62:773–783
30. World Health Organisation (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of WHO consultation. WHO/NCO/NCS/99.2s



Neues Institut für Kinderernährung

Max Rubner-Institut forscht für gesunde Kinder

Ein neues Institut soll in Zukunft zur Kinderernährung forschen. Dies hat der Deutsche Bundestag beschlossen. Das Institut für Kinderernährung wird am Hauptstandort des Max Rubner-Instituts in Karlsruhe angesiedelt, wie Bundesernährungsminister Christian Schmidt nun beschlossen hat. Eingebunden in das Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel, kann die dort vorhandene Kompetenz optimal genutzt und auf dieser Basis den besonderen Bedürfnissen von Kindern in der Ernährung Rechnung getragen werden.

Wie wichtig eine gesunde Ernährung gerade für Kinder ist, steht außer Frage. Dennoch werden Kinder und Jugendliche bei Studien oft nicht berücksichtigt. Vorgehensweisen der Erwachsenenforschung können häufig nicht einfach übertragen werden, sondern es sind andere Methoden erforderlich, um korrekte Ergebnisse zu erhalten. Geht es beispielsweise um den Nährstoffbedarf von Kindern, werden nicht selten Ergebnisse aus Studien mit Erwachsenen schlicht auf das geringere Körpergewicht von Kindern umgerechnet und können so lediglich als Schätzwert verwendet werden. Aber gerade auf diesem Gebiet hat sich in der Analytik viel getan. Für die moderne Analytik reicht oft ein Blutstropfen, um Daten erheben zu können und ist somit auch für Kinder zumutbar geworden.

Die Wirkung gesundheitsfördernder wie auch ungünstiger Ernährung entfaltet sich meist eher langfristig und entzieht sich somit einer kurzzeitigen Beobachtung. Abgesehen von Fällen drastischer Fehlernährung ist es schwierig, direkte Beziehungen zwischen Ernährung und dem Gesundheitszustand herzustellen – und doch

können die Folgen von Ernährungsfehlern im Kindesalter für Erwachsene schwerwiegend sein. Darum ist es besonders wichtig, die Entwicklung von Kindern wissenschaftlich mit besonderer Aufmerksamkeit zu begleiten und Entscheidungen über Maßnahmen nur auf einer belastbaren Wissensbasis zu treffen.

Diese Wissensbasis zu verbessern und zu erweitern, wird Aufgabe des neuen Instituts für Kinderernährung am Max Rubner-Institut sein. Das MRI verfügt über langjährige Erfahrung bei der Durchführung von Humanstudien im eigenen Studienzentrum und kann die Kompetenz einerseits seiner produktorientierten Lebensmittelinstitute, etwa bei der Beurteilung spezieller „Kinderlebensmittel“, wie auch andererseits das Know-How bei der Erforschung gesellschaftlicher Einflüsse durch das Institut für Ernährungsverhalten nutzen.

Quelle: Max Rubner-Institut