

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Das Metabolische Syndrom und die Eizelle

Blüher M

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2009; 6 (Sonderheft

1), 4-9

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz



ENDO FERTI FORUM

ENDOKRINOLOGIE & FERTILITÄT
FÜR KLINIK & PRAXIS

20.-21. März 2026

Universitätsmedizin Mainz

Einladung zu unserer wissenschaftlichen Veranstaltung Endo-Ferti-Forum

Brücke(n) zwischen Unikliniken und Praxen an Rhein und Main(z)

– die aus dem bisherigen Format „Ferti Forum“ ab 2026 hervorgeht –



Freuen Sie sich auf spannende Vorträge und den lebendigen Austausch mit Kolleg:innen und Expert:innen aus Klinik und Praxis. Freitagabend laden wir Sie herzlich zu einem entspannten Empfang ein – eine perfekte Gelegenheit, Kontakte zu knüpfen und den Tag genussvoll ausklingen zu lassen.

Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Professorin Annette Hasenburg, Dr. Susanne Theis, Universitätsmedizin Mainz, Sanitätsrat Dr. Werner Harlfinger, BVF Rheinland-Pfalz Dr. Rüdiger Gaase, BVF Hessen Dr. Klaus J. Doubek

Schirmherrschaften: Prof. Nicole Sänger, Uniklinik Bonn, Prof. Jan-Steffen Krüssel, Uniklinik Düsseldorf, Dr. Annette Bachmann, Uniklinik Frankfurt am Main, Prof. Christine Skala, Uniklinik Köln

Weitere Informationen
& Anmeldung unter



Das Metabolische Syndrom und die Eizelle

M. Blüher

Der Begriff Metabolisches Syndrom beschreibt eine individuelle Häufung von Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und Typ-2-Diabetes. Zu diesen Risikofaktoren gehören: viszerale Adipositas, erhöhte Glukose- und Triglyzeridplasmaspiegel, niedrige HDL-Cholesterin-Spiegel, Hypertonie, sowie ein proinflammatorischer und prothrombotischer Status. An der Entwicklung des Metabolischen Syndroms sind genetische Faktoren, Verhaltensmuster, Lebensgewohnheiten und Umwelteinflüsse und deren Wechselwirkung beteiligt. Die auslösenden Faktoren des Metabolischen Syndroms wie beispielsweise eine fettreiche Ernährung können auch Eizellen schädigen und zum medizinischen Problem der Infertilität bei einer Gruppe adipöser Frauen beitragen. Außerdem tritt das Metabolische Syndrom sehr häufig gemeinsam mit dem Syndrom der Polyzystischen Ovarien (PCOS) auf. Das PCOS ist die häufigste endokrinologische Erkrankung geschlechtsreifer Frauen, unter der in Deutschland etwa 1 Million Frauen leiden. Nach neueren Definitionen liegt ein PCOS vor, wenn 2 der Kriterien polyzystische Ovarien, Oligo- oder Anovulation und klinische oder laborchemische Zeichen eines Hyperandrogenismus, nach Ausschluss anderer endokriner Erkrankungen erfüllt sind. Die Insulinresistenz des PCOS führt kompensatorisch zu einer vermehrten Insulinfreisetzung. Die so entstehende Hyperinsulinämie verstärkt die vorbestehende Hyperandrogenämie, einerseits durch direkte Steigerung der ovariellen Androgenproduktion, andererseits durch vermehrte hypophysäre LH-Freisetzung, die am Ovar ebenfalls zu einer gesteigerten Hormonproduktion führt. Bei PCOS-Patientinnen scheinen nicht nur die absolute Menge zugeführter Kalorien, sondern die Zusammensetzung der Nahrung, körperliche Aktivität und insbesondere genetische Faktoren den Zusammenhang zum Metabolischen Syndrom zu erklären. Lebensstilveränderungen, die kalorische Restriktion und erhöhte körperliche Aktivität einschließen, aber auch eine pharmakologische Therapie mit Metformin sind belegte Therapieformen sowohl des Metabolischen Syndroms als auch des PCOS.

Schlüsselwörter: Metabolisches Syndrom, Eizelle, viszerale Adipositas, Insulinresistenz, Syndrom der Polyzystischen Ovarien

Metabolic Syndrome and Ovum. The metabolic syndrome describes a risk factor clustering for cardiovascular disease and type 2 diabetes, which includes central obesity, elevated glucose and triglyceride plasma concentrations, low HDL-cholesterol levels, high blood pressure and a proinflammatory, prothrombotic state. Genetic and behavioural factors, an unhealthy life style and environmental factors and their interaction play an important role in the development of the metabolic syndrome. The same causative factors may also have deleterious effects on the ovum and the ovaries which subsequently could contribute to infertility – a common problem of women with obesity. The metabolic syndrome is frequently present in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). The PCOS is the most common endocrine disease in premenopausal women and affects ~ 1 million German women. Following the current definitions, a PCOS can be diagnosed if two of the three following criteria are present: clinical and/or biochemical hyperandrogenism, chronic oligoovulation and polycystic ovarian morphology in ultrasound. Insulin resistance in patients with PCOS leads to a compensatory hyperinsulinemia, which contributes to ovarian and possibly adrenal hyperandrogenism. The association between PCOS and metabolic syndrome can be explained by hypercaloric nutrition, reduced physical activity and so far putative genetic factors. Life style modifications which include caloric restriction and exercise training, but also pharmacotherapy with metformin are accepted strategies in the treatment of both the metabolic syndrome and the PCOS. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2009; 6 (Sonderheft 1): 4–9.**

Key words: metabolic syndrome, ovary, ovum, visceral obesity, insulin resistance, polycystic ovary syndrome

■ Das Metabolische Syndrom

Das Metabolische Syndrom beschreibt das Phänomen des überzufällig häufigen Auftretens gemeinsamer Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und Typ-2-Diabetes wie viszerale Adipositas, erhöhte Glukose- und Triglyzerid-Plasmaspiegel, niedrige HDL-Cholesterin-Spiegel sowie Hypertonie [1–4]. Wahrscheinlich gehören auch ein proinflammatorischer und prothrombotischer Status, sowie ein verändertes Adipokinemuster zum Cluster dieser Risikofaktoren [5–8]. Das Konzept für das Metabolische Syndrom existiert seit mindestens 80 Jahren [9], als in den 1920er-Jahren der Schwedische Arzt *Kylin* ein Cluster aus Hypertonie, Hyperglykämie und Gicht beschrieb [10]. In den 1950er-Jahren erkannte *Jean Vague* [11], dass eine

oberkörperbetonte Adipositas (androide Adipositas) häufiger mit Diabetes, Gicht und Arteriosklerose assoziiert ist als die Adipositas des Unterkörpers (gynäkoide Adipositas). *Hanefeld und Leonhardt* [1] führten 1981 den Begriff „Metabolisches Syndrom“ ein, wobei international das Metabolische Syndrom auch als Syndrom X oder Insulinresistenz-Syndrom [9] bezeichnet wurde. Obwohl das Konzept des Metabolischen Syndroms eine so lange Geschichte hat, wurde eine international anerkannte Definition erst im Jahr 1998 entwickelt [2].

Seit 1998 haben 5 verschiedene Expertengruppen Kriterien für das Metabolische Syndrom definiert (Tab. 1). Die Definitionen der WHO 1999 [12], der „American Association of Clinical Endocrinologists“ [13] (AAACE 2003) und

der „European Group for the Study of Insulin Resistance“ [14] (EGIR 1999) berücksichtigen Insulinresistenz als erforderlichen Faktor und stimmen in wesentlichen Komponenten wie Glukoseintoleranz, Adipositas, Dyslipidämie und Hypertonie überein (Tab. 1).

■ Prävalenz des Metabolischen Syndroms

Ebenso wie in vielen anderen Ländern der Welt nimmt die Prävalenz der Adipositas in Deutschland seit vielen Jahren kontinuierlich zu [17]. Hier sind derzeit etwa 60 % der Erwachsenen übergewichtig oder adipös. Epidemiologische Studien zeigen neben der deutlichen Zunahme des Metabolischen Syndroms eine Verschiebung zu einem immer jüngeren Manifestationsalter. Inzwischen

Aus dem Department für Innere Medizin, Klinik für Endokrinologie und Nephrologie, Universität Leipzig.

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Matthias Blüher, Department für Innere Medizin, Klinik für Endokrinologie und Nephrologie, Universität Leipzig, D-04103 Leipzig, Liebigstraße 18; E-Mail: bluma@medizin.uni-leipzig.de

Tabelle 1: Aktuelle Definitionen des Metabolischen Syndroms

Parameter	NCEP/ATP3, 2005 [16]	IDF, 2005 [15]	AACE, 2003 [13]	EGIR, 1999 [14]	WHO, 1999 [12]
Gefordert		Taille ≥ 94 cm (M) oder ≥ 80 cm (F) *	Insulinresistenz oder BMI > 25 kg/m ² oder Taille > 102 cm (M) oder > 88 cm (F)	Insulinresistenz oder Hyperinsulinämie in der oberen Quartile	Insulinresistenz in der oberen Quartile Glukose $> 6,1$ mmol/l 2hOGTT $> 7,8$ mmol/l
Kriterien erfüllt:	≥ 3 von:	und ≥ 2 von:	und ≥ 2 von:	und ≥ 2 von:	und ≥ 2 von:
Glukose	$\geq 5,6$ mmol/l oder anti- diabetische Therapie	$\geq 5,6$ mmol/l oder Diagnose Diabetes	Glukose $\geq 6,1$ mmol/l 2hOGTT $\geq 7,8$ mmol/l	6,1–6,9 mmol/l	Glukose $\geq 6,1$ mmol/l 2hOGTT $\geq 7,8$ mmol/l
Adipositas	Taille ≥ 102 cm (M) oder ≥ 88 cm (F)	Taille ≥ 94 cm (M) oder ≥ 80 cm (F)	BMI ≥ 25 kg/m ² oder Taille ≥ 102 cm (M) oder ≥ 88 cm (F)	Taille ≥ 94 cm (M) oder ≥ 80 cm (F)	WHR $> 0,9$ (M) WHR $> 0,85$ (F) oder BMI ≥ 30 kg/m ²
HDL-Cholesterin	$< 1,0$ mmol/l (M) $< 1,3$ mmol/l (F) oder Therapie	$< 1,0$ mmol/l (M) $< 1,3$ mmol/l (F) oder Therapie	$< 1,0$ mmol/l (M) $< 1,3$ mmol/l (F)	$< 1,0$ mmol/l	$< 0,9$ mmol/l (M) $< 1,0$ mmol/l (F)
Triglyzeride	$\geq 1,7$ mmol/l oder Therapie	$\geq 1,7$ mmol/l oder Therapie	oder $\geq 1,7$ mmol/l	oder $\geq 2,0$ mmol/l oder Therapie	oder $\geq 1,7$ mmol/l
Hypertonie	$\geq 130/85$ mmHg oder antihypertensive Therapie	$\geq 130/85$ mmHg oder antihypertensive Therapie	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 140/90$ mmHg oder antihypertensive Therapie	$\geq 140/90$ mmHg

lässt sich auch bei Kindern und Jugendlichen eine Prävalenz des Metabolischen Syndroms von 5–10 % nachweisen [3].

Auf der Grundlage einer repräsentativen Untersuchung des Robert-Koch-Institutes (7124 18–79-jährige Männer und Frauen) ergab sich eine Prävalenz des Metabolischen Syndroms in Deutschland definiert nach den ATP-III-Kriterien [2] von 23,8 % (Frauen 21,0 %, Männer 26,6 %). Die „Prospective Cardiovascular Münster Study“ (PROCAM) zeigte eine starke Altersabhängigkeit der Prävalenz des Metabolischen Syndroms mit einer Häufigkeit von ca. 10 % im Alter zwischen 26 und 35 Jahren (Männer 13,4 %, Frauen 6,5 %) und einem Häufigkeitsspitzen im Alter von 56–65 Jahren von ca. 26,5 % (Männer 27,1 %, Frauen 25,9 %) [18].

■ Pathogenese

An der Entwicklung des Metabolischen Syndroms sind genetische Faktoren, Verhaltensmuster, Lebensgewohnheiten und Umwelteinflüsse und deren Wechselwirkung beteiligt [1–4]. Obwohl davon ausgegangen werden kann, dass genetische Faktoren für die Manifestation des Metabolischen Syndroms eine hohe Bedeutung haben, sind die entscheidenden genetischen Veränderungen bisher nicht bekannt. Folglich spielt eine genetische Diagnostik in der klinischen Routine außerhalb wissenschaftlicher Fragestellungen gegenwärtig keine Rolle.

Hyperkalorische Ernährung und Bewegungsmangel sind beeinflussbare Risikofaktoren für die Entstehung des Metabolischen Syndroms. Zum Metabolischen Syndrom kann es kommen, wenn langfristig eine positive Energiebilanz herrscht, wobei inadäquat hohe Energiezufuhr und Bewegungsmangel bei genetisch prädisponierten Personen die Hauptursachen für den Anstieg des Körpergewichts sind. Adipositas ist ein wichtiger pathogenetischer Faktor bei der Entwicklung eines Metabolischen Syndroms. Allerdings scheint ein einzelner ätiologischer Faktor für das Metabolische Syndrom nicht zu existieren. Insulinresistenz, viszerale Adipositas, Dyslipidämie und arterielle Hypertonie wurden in einer multiplen Faktorenanalyse als die wesentlichen Mechanismen in der Pathogenese des Metabolischen Syndroms identifiziert [19]. Die Pathomechanismen des Metabolischen Syndroms sind eng verknüpft mit Faktoren, die zur Entstehung von Typ-2-Diabetes und Arteriosklerose aber auch zum Syndrom der Polyzystischen Ovarien führen. Zu diesen Faktoren gehören auch ein proinflammatorischer, ein prothrombotischer Status sowie ein atherogenes Adipokinprofil.

■ Ätiologie des Metabolischen Syndroms

Insulinresistenz

Insulinresistenz wird als primärer ätiologischer Faktor bei der Entstehung des

Metabolischen Syndroms angesehen. Insulinresistenz führt in der Skelettmuskulatur zu verminderter Glukoseaufnahme, in der Leber zu verstärkter Glukoneogenese und Hemmung der Glykogenolyse und damit zu erhöhten Plasmaglukosekonzentrationen. Erhöhte Plasmaglukosespiegel – als häufigste metabolische Veränderung beim metabolischen Syndrom – können *per se* Insulinresistenz verursachen. Insulinresistenz bewirkt im Fettgewebe eine vermehrte Lipogenese und eine verminderte Hemmung der Lipolyse durch Insulin. Dadurch werden aus dem Fettgewebe vermehrt freie Fettsäuren freigesetzt, die in der Leber zu einer erhöhten Synthese von VLDL-Partikeln führen und damit die Dyslipidämie im Rahmen des Metabolischen Syndroms bedingen.

Viszerale Adipositas

In der Ätiologie des Metabolischen Syndroms spielt die Fettverteilung eine stärkere Rolle als die Gesamtfettmasse [1–4]. Die vermehrt abdominal viszerale Fettakkumulation ist ein zentraler Faktor in der Genese von Insulinresistenz und Metabolischem Syndrom. Viszerale Adipositas ist zudem ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen und des Typ-2-Diabetes. Diesem Zusammenhang liegen sehr wahrscheinlich biologische Eigenschaften des viszeralen Fettgewebes zugrunde, die es grundlegend vom subkutanen Fettgewebe unterscheiden. Dabei spielt die anatomische Loka-

lisation des viszeralen Fettgewebes eine besondere Rolle, da Metaboliten und Adipokine aus dem viszeralen Fett in das Pfortadersystem freigesetzt werden und damit unverdünnt in der Leber wirken. Zusätzlich unterscheidet sich das viszerale vom subkutanen Fettgewebe durch eine niedrigere Insulinsensitivität, höhere Katecholaminempfindlichkeit und damit höhere Lipolyserate, die zur verstärkten Freisetzung freier Fettsäuren führt. Zu den molekularen Mechanismen, die den Zusammenhang zwischen viszeraler Adipositas und erhöhtem kardio-metabolischen Risiko erklären, gehören spezifische Eigenschaften viszeraler Fettzellen, die sich in der Expression beziehungsweise Sekretion von Rezeptoren, Signalproteinen und direkt oder indirekt atherogen wirkender Adipokine von Adipozyten anderer Fettgewebslokalisationen unterscheiden [2, 20].

Dyslipidämie

Je nach dem Blickpunkt der Beschreiber des Metabolischen Syndroms wird der Stellenwert der Dyslipidämie jeweils unterschiedlich erfasst (Tab. 1). Die neueren Definitionen des Metabolischen Syndroms fokussieren auf die Hypertriglyzeridämie und niedriges HDL-Cholesterin als wichtigste Lipidstoffwechselveränderungen beim Metabolischen Syndrom. Das erniedrigte HDL-Cholesterin wird als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor angesehen. Dabei spielen bei der Entwicklung der Dyslipidämie im Rahmen des Metabolischen Syndroms die Hyperglykämie und Insulinresistenz eine kausale Rolle, da hohe Triglyzerid- und niedrige HDL-Cholesterin-Werte eng mit der Dauer und einer schlechten Einstellung des Typ-2-Diabetes assoziiert sind. Außerdem spielt wahrscheinlich die viszerale Adipositas durch einen vermehrten Fluss freier Fettsäuren zur Leber und der damit verbundenen erhöhten Produktion Apo-B-haltiger triglyzeridreicher VLDL („very low density lipoproteins“) eine kausale Rolle bei der Entstehung der Dyslipidämie. Vergleichbar mit der postprandialen Glukoseerhöhung sind postprandiale Anstiege der Triglyzeridspiegel atherogen, wobei das Maximum erst nach 4–6 Stunden erreicht ist. Dabei sind Nüchtertriglyzeride und abdominale Fettmasse die wichtigsten Determinanten der postprandialen Hypertriglyzeridämie.

Arterielle Hypertonie

Der Zusammenhang zwischen Insulinresistenz, Adipositas und arterieller Hypertonie wurde in zahlreichen Studien sehr gut belegt. Es konnte dabei gezeigt werden, dass Insulinresistenz und viszerale Adipositas additive Effekte hinsichtlich der zusätzlichen Entwicklung einer arteriellen Hypertonie haben. Die Aktivität des sympathischen Nervensystems scheint beim Metabolischen Syndrom das Bindeglied zwischen Insulinresistenz, vermehrter (viszeraler) Fettmasse und arterieller Hypertonie darzustellen. Hyperinsulinämie steigert die Sympathikusaktivität. Insulinresistenz erhöht die NaCl-Retention und steigert die Sensitivität gegenüber Reizen des sympathischen Nervensystems. Die Steigerung der Sympathikusaktivität führt zu einer Steigerung des Herzzeitvolumens und langfristig zu einer Vasokonstriktion. Die sympathikusvermittelte Vasokonstriktion führt über eine Abnahme der peripheren Glukoseutilisation zu Hyperglykämie und Insulinresistenz. Außerdem erhöht Adipositas das Risiko für eine obstruktive Schlafapnoe, die eine weitere Sympathikusaktivierung hervorruft. Zusätzlich spielen periphere sympathische Innervationsstörungen und Katecholamine eine wichtige pathophysiologische Rolle bei der Entwicklung von Insulinresistenz und Prädiabetes [2]. Gerade bei Übergewichtigen spielen die aus dem Fettgewebe stammenden Zytokine, aber auch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAS) eine wichtige Rolle, da zum Beispiel das aus Adipozyten freigesetzte Angiotensinogen den systemischen Blutdruck erhöhen kann [21].

■ Diagnose des Metabolischen Syndroms und klinische Erscheinungsformen

Der typische Patient mit Metabolischem Syndrom ist adipös, im mittleren oder höheren Lebensalter und wird zufällig bei Routineuntersuchungen entdeckt, ohne dass klinische Symptome bestehen. In fortgeschrittenen Stadien suchen Patienten mit Metabolischem Syndrom aufgrund von Stenokardien, Bluthochdruck oder Typ-2-Diabetes den Arzt auf. Folgende anamnestische und klinische Befunde sollten Anlass sein, systematisch nach den Erkrankungen des Metabolischen Syndroms zu suchen: Leitkrankheiten des Metabolischen Syndroms wie

Fettleber, Gallensteine, Schlafstörungen, erhöhte Harnsäure und Leberenzyme im Serum, sowie positive Familienanamnese für Typ-2-Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen, Häufung kardiovaskulärer Ereignisse vor dem 60. Lebensjahr, Adipositas und Hypertonie. Grundsätzlich sollte bei Manifestation einer Komponente des Metabolischen Syndroms stets nach den anderen gesucht werden, da diese häufig schon im Latenzstadium nachweisbar sind und hier die besten Aussichten für eine primäre Prävention der anderen Krankheiten und Gefäßkomplikationen gegeben sind. Die Erkennung des Metabolischen Syndroms erfolgt über die Diagnostik seiner einzelnen Komponenten.

Gestörte Glukosetoleranz und Typ-2-Diabetes auf dem Boden einer Insulinresistenz und einer gestörten Insulinsekretion zählen zu den Hauptkomponenten des Metabolischen Syndroms. Die Entwicklung und Progression der Störung erfolgt in der Regel langsam, sodass es in vielen Fällen erst mit jahrelanger Verzögerung zur Diagnosestellung und zur Einleitung einer adäquaten antihyperglykämischen Therapie kommt. Mit zunehmendem Körpergewicht steigen auch systolischer und diastolischer Blutdruck [4]. Ein erhöhter Blutdruck liegt nach der Definition des Metabolischen Syndroms bereits ab > 130/85 mmHg vor. In Abhängigkeit von weiteren Begleitkomponenten des Metabolischen Syndroms und anderen Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen sind sogar noch niedrigere Zielwerte in der antihypertensiven Therapie anzustreben. Erhöhte Triglyzerid- und erniedrigte HDL-Cholesterin-Serumkonzentrationen sind zentrale Komponenten des Metabolischen Syndroms. Das Metabolische Syndrom ist häufig auch mit erhöhten LDL-Cholesterin-Werten und mit einer Vermehrung der kleinen, dichten LDL („small dense LDL particle“) assoziiert. Die LDL-Cholesterin-Erhöhung ist zwar ein eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor, wird aber in keiner gültigen Definition des Metabolischen Syndroms erfasst. Die Diagnose der Dyslipidämie im Rahmen des Metabolischen Syndroms erfolgt durch die Bestimmung der Triglyzerid-, HDL- und LDL-Cholesterin-Serumkonzentrationen nach mindestens 12-stündiger Nahrungskarenz. Dabei

sind die angestrebten Zielwerte anhängig vom Nachweis anderer Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen.

■ Mögliche Pathomechanismen der Eizellschädigung beim Metabolischen Syndrom

Die gleichen Pathomechanismen, die zur Entstehung des Metabolischen Syndroms beitragen, können auch direkt oder indirekt über das häufig gemeinsam mit dem Metabolischen Syndrom auftretende Syndrom der Polyzystischen Ovarien (PCOS) zur Schädigung der Eizellen und des Ovars bei geschlechtsreifen Frauen führen [22–24]. Das Krankheitsbild des PCOS ist definiert durch das Auftreten von mindestens 2 der folgenden 3 Symptome: polyzystische Ovarien, Oligo- oder Anovulation und klinische oder laborchemische Zeichen eines Hyperandrogenismus, nach Ausschluss anderer endokriner Erkrankungen [25, 26]. Auch das PCOS tritt familiär gehäuft auf, wobei ähnlich wie beim Metabolischen Syndrom polygenetische Vererbung angenommen wird [24, 25]. Mit einer Prävalenz von 5–7 % stellt das PCOS eine der häufigsten gynäkologisch-endokrinologischen Erkrankungen in Deutschland dar. Überdurchschnittlich häufig finden sich auch eine gestörte Glukosetoleranz oder ein Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas. Abhängig von der jeweiligen Untersuchung sind 16–85 % aller Frauen mit PCOS übergewichtig und haben häufig eine abdominale Fettverteilung [22–26]. Mit zunehmendem Alter nimmt die Häufigkeit eines mit dem Metabolischen Syndrom assoziierten PCOS zu. Als ein wesentlicher pathogenetischer Faktor, der sowohl dem Metabolischen Syndrom als auch dem PCOS zugrunde liegt, besteht häufig eine Insulinresistenz. Die durch die periphere Insulinresistenz bedingte Hyperinsulinämie stimuliert am weniger insulinresistenten Ovar die Steroidsynthese und Androgensekretion durch direkte und indirekte Mechanismen. Insulin stimuliert direkt an den Thekazellen des Ovars das Enzym P450c17 α [23]. P450c17 α besitzt sowohl 17 α -Hydroxylase als auch 17,20-Lyase-Aktivität und ist das Schlüsselenzym zur Umwandlung von Progesteron in Androstendion. Androstendion kann nachfolgend weiter in Testosteron konvertiert werden. Außerdem stimu-

liert Insulin auch die hypophysäre Sekretion von LH und damit indirekt die Androgenproduktion der Thekazelle. Zusätzlich hemmt Insulin in der Leber die Synthese von SHBG und führt somit über eine Verminderung von SHBG zu einer Erhöhung des freien physiologisch aktiven Androgenanteils. Die mit der Insulinresistenz assoziierte Hyperinsulinämie ist deshalb ein zentraler pathophysiologischer Faktor bei Patientinnen mit PCOS [23]. Neben der Insulinresistenz könnten auch veränderte Adipokinspiegel vor allem bei viszeraler Fettakkumulation, Glukose und Lipotoxizität und eine chronische subklinische Inflammation gemeinsame Pathomechanismen des PCOS und des Metabolischen Syndroms sein. Besondere Bedeutung scheinen dabei die möglichen Wechselwirkungen zwischen veränderten Adipokin-Serumkonzentrationen beim Metabolischen Syndrom und einer Schädigung des Ovars zu haben [25]. Chronisch erhöhte Leptinspiegel können dabei zur Anovulation beitragen und verminderte Adiponektinspiegel und/oder erhöhte zirkulierende freie Fettsäuren verstärken die ovarielle Insulinresistenz [25]. Erhöhte zirkulierende Zytokinspiegel, wie zum Beispiel für Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor- α (TNF α) bei der chronischen subklinischen Inflammation bei Patienten mit viszeraler Adipositas und Metabolischem Syndrom beschrieben [20], könnten proapoptotische Effekte im Ovar haben und zu einer vermehrten Androgenproduktion beitragen [25]. Eine Rolle vermehrter reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) in der Zirkulation von Patientinnen mit Metabolischem Syndrom und PCOS [27], die zu erhöhtem oxidativen Stress auch im Ovar führen kann, stellt einen weiteren möglichen Pathomechanismus dar, wie es zur Eizellschädigung bei Patientinnen mit Metabolischem Syndrom kommen könnte.

■ Die Therapiemöglichkeiten bei Metabolischem Syndrom und PCOS

Die Basistherapie sowohl für das Metabolische Syndrom als auch für das PCOS besteht aus Lebensstilveränderungen, verbesserter körperlicher Aktivität, Gewichtskontrolle und gesunder Ernährungsweise und ist immer der erste Schritt in einem meist mehrphasigen

Behandlungsprogramm. Die wichtigste Einzelmaßnahme ist eine hypokalorische Ernährung. Dabei geht es sowohl um eine Reduktion der Gesamtenergiezufuhr als auch um eine Optimierung der Nährstoffzusammensetzung. Zunächst sollte mit einer mäßig energiereduzierten, aber ausgewogenen Ernährung mit einem täglichen Energiedefizit von 500–800 kcal begonnen werden [3]. Evidenzbasierte Empfehlungen für eine mäßig hypokalorische Mischkost zur Gewichtsreduktion beinhalten [3]:

- Reduktion der Fettmenge
- Bevorzugung komplexer Kohlenhydrate
- Erhöhung des Ballaststoffanteils
- Bevorzugung von Lebensmitteln mit geringer Energiedichte
- Kalorienarme- bzw. -freie Getränke
- Fester Mahlzeitenrhythmus nach individuellen Gewohnheiten

Eine Mediterrane Kost (Nahrungsmittel, die reich an ungesättigten Fettsäuren und Ballaststoffen sind und ein niedriges Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren haben) wird als Prototyp der gesunden Ernährungsweise angesehen, weil diese Kost mit einer 39 % Reduktion der Prävalenz des Metabolischen Syndroms assoziiert ist [28]. Die mäßig energiereduzierte Mischkost kann lebenslang sicher und ohne Risiken angewendet werden. Allerdings zeigt die Anwendung dieser Kost bei vielen Patienten in der Praxis nur einen begrenzten Erfolg. Energiereduzierte Kostformen mit drastischer Begrenzung der täglichen Energiezufuhr (< 1000 kcal/Tag) ermöglichen zwar die stärkste und schnellste Gewichtsreduktion, sind aber mit zum Teil erheblichen Nebenwirkungen assoziiert und sollten daher nur unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt werden [3]. Die häufigste Form von drastisch energiereduzierter Kost sind Diäten, welche die üblichen Mahlzeiten komplett durch definierte Formuladiätprodukte ersetzen. Ein wesentlicher Nachteil solcher durchaus wirksamer Diäten ist, dass beim Patienten keine dauerhaften Veränderungen im Essverhalten erzeugt werden. Deshalb kommt es regelmäßig nach Beendigung der Diät zur raschen Gewichtszunahme, die auch als Jojo-Effekt bezeichnet wird. Der Langzeiterfolg der drastisch energiereduzierten Kostformen ist ohne begleitende Bewegungs- und Verhaltenstherapie sehr gering.

Neben der hypokalorischen Kost ist die Bewegungstherapie oder das körperliche Training ein wesentlicher Bestandteil der Basistherapie des Metabolischen Syndroms. Der Hauptnutzen einer gesteigerten körperlichen Aktivität liegt weniger in einer akuten Gewichtsreduktion, als mehr in der Erhaltung des Gewichtes bei Reduktion der Kalorienzufuhr. Sowohl Ausdauer- als auch Krafttraining wirkt sich günstig auf das Übergewicht und assoziierte Erkrankungen aus. Viele Sportarten wie z. B. schnelles Gehen, Joggen, Fahrradfahren, Schwimmen sind dabei ähnlich wirksam. Das Minimum an körperlicher Aktivität liegt bei etwa 30 Minuten mittlerer Belastungsintensität (60–80 % der maximalen Herzfrequenz) an mindestens drei Tagen pro Woche [29, 30]. Das Training der Verhaltensänderung ist ein wichtiges Werkzeug zur langfristigen Änderung eines ungesunden Lebensstils. Dazu stehen verschiedene Trainingsprogramme zur Verfügung. Zunächst sollte der bisherige Lebensstil, insbesondere das Essverhalten, dokumentiert werden. Auf dieser Grundlage können Probleme identifiziert und individuelle Lösungsansätze entwickelt werden. Verhaltensmodifikationsprogramme sollten in Gruppen durchgeführt werden, da sich gruppenspezifische Prozesse zusätzlich positiv auf eine Gewichtsreduktion auswirken. Verhaltensmodifikationsprogramme allein können allerdings falsches Essverhalten nicht beseitigen. Chronischer Stress hat direkte negative Auswirkungen auf metabolische Parameter und den Blutdruck, wird aber bisher in seiner Auswirkung auf das Metabolische Syndrom deutlich unterschätzt. Deshalb muss der Aspekt einer chronischen Stressbelastung bei der Therapie des Metabolischen Syndroms mit beachtet werden.

Die spezifische Behandlungsstrategie beim PCOS hängt sowohl vom klinischen Phänotyp als auch von der individuellen Fragestellung der Patientin ab [22, 23]. Unabhängig vom Kinderwunsch muss immer eine Zyklusregulierung angestrebt werden, um eine durch chronische Östrogenisierung bedingte Endometriumhyperplasie mit dem Risiko eines Endometriumkarzinoms zu vermeiden. Zur Zyklusregulierung ist beim PCOS die zyklische Gestagengabe oder die Gabe eines oralen Kontrazeptivums empfehlenswert.

Bei Kinderwunsch lässt sich mit Clomifen häufig eine Ovulation auslösen; weitere Therapiemöglichkeiten stellen die hMG/hCG-Therapie (bzw. „low dose“ FSH/hCG-Therapie) und die pulsatile GnRH-Therapie dar. Bei Hirsutismus stehen orale Kontrazeptiva, Antiandrogene, 5 α -Reduktaseinhibitoren und lokale kosmetische Maßnahmen zur Verfügung. Kausal bei der Insulinresistenz ansetzende Therapiestrategien wie Gewichtsreduktion oder Gabe von Insulinsensitizern zeigen beim PCOS neben entsprechenden metabolischen Veränderungen auch endokrine und zyklusregulierende Effekte. Randomisierte plazebokontrollierte Studien bei PCOS-

Patientinnen konnten zum Teil positive metabolische, endokrine und zyklusregulierende Effekte von Metformin nachweisen [22, 23, 25]. So konnten durch alleinige Gabe von Metformin in bis zu einem Drittel der Patientinnen Ovulationen beobachtet werden [31], während Ovulationen in der Placebogruppe nur in knapp 5 % auftraten. Unter der kombinierten Gabe von Metformin plus Clomifen zeigte sich eine zum Teil mehrfach höhere Rate an Ovulationen als unter alleiniger Therapie mit Clomifen [31–33]. Bei Patientinnen mit PCOS und Diabetes mellitus Typ 2 bzw. gestörter Glukosetoleranz ist Metformin deshalb das Medikament der ersten Wahl.

■ Relevanz für die Praxis

Die Pathomechanismen, die für die Entstehung des Metabolischen Syndroms verantwortlich sind, können direkt oder im Zusammenhang mit einem Syndrom der Polyzystischen Ovarien (PCOS) zu einer Schädigung der Ovarienfunktion und zu Infertilität führen. Davon sind in Deutschland ca. 1 Million Frauen betroffen. Therapeutische Lebensstilveränderungen, die eine gesunde Ernährungsweise und erhöhte körperliche Aktivität einschließen, sowie die medikamentöse Therapie des Metabolischen Syndroms (und PCOS) mit Metformin können mehrere Komponenten beider Syndrome positiv beeinflussen.

Literatur:

1. Hanefeld M, Leonhardt W. Das metabolische Syndrom. Dtsch Gesundheitswesen 1981; 36: 545–51.
2. Blüher M, Stumvoll M. Metabolic syndrome – myths, mechanisms, management. Dtsch Med Wochenschr 2006; 131: 1167–72.
3. Wirth A, Hauner H. Das Metabolische Syndrom. Urban & Vogel GmbH, München, 2007.
4. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet 2005; 365: 1415–28.
5. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation 2000; 102: 42–7.
6. Meigs JB. Metabolic syndrome and risk for type 2 diabetes. Exp Rev Endocrinol Metab 2006; 1: 57–66.
7. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. Lancet 2003; 361: 226–8.
8. Staiger H, Häring HU. Adipocytokines: fat-derived humoral mediators of metabolic homeostasis. Exp Clin Endocrinol Diabet 2005; 113: 67–79.
9. Reaven GM. Why Syndrome X? From Harold Himsworth to the insulin resistance syndrome. Cell Metab 2005; 1: 9–14.
10. Kylin E. Studien Hypertonie – Hyperglykämie – Hyperurikämiesyndrom. Zentralblatt für Innere Medizin 1923; 44: 22–9.
11. Vague P. The degree of masculine differentiation of obesity, a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. Am J Clin Nutr 1956; 4: 20–34.
12. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998; 15: 539–53.
13. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Kendall D, Krauss RM, Neufeld ND, Petak SM, Rodbard HW, Seibel JA, Smith DA, Wilson PW. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. Endocr Pract 2003; 9: 237–52.
14. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabet Med 1999; 16: 442–3.
15. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome, 2005. (www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf)
16. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F, American Heart Association, National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005; 112: 2735–52.
17. Mensink GB, Lampert T, Bergmann E. Übergewicht und Adipositas in Deutschland 1984–2003. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2005; 48: 1348–56.
18. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. Circulation 2002; 105: 310–5.
19. Shen BJ, Todaro JF, Niaura R, McCaffery JM, Zhang J, Spiro A 3rd, Ward KD. Are metabolic risk factors one unified syndrome? Modeling the structure of the metabolic syndrome X. Am J Epidemiol 2003; 157: 701–11.
20. Blüher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2009; 117: 241–50.
21. Engeli S. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the metabolic syndrome. Contrib Nephrol 2006; 151: 122–34.
22. Tan S, Hahn S, Janssen OE. Insulin resistance syndrome and polycystic ovary syndrome: implications for diagnosis and treatment. Panminerva Med 2005; 47: 211–7.
23. Auernhammer CJ, Engelhardt D, Parhofer KG. Polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome. Dtsch Med Wochenschr 2002; 127: 971–7.
24. Grotz S, Algenstaedt P. Polycystic ovary syndrome: significance of insulin resistance Dtsch Med Wochenschr 2003; 128: 2261–6.

25. Escobar-Morreale, San Millan JL. Abdominal obesity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18: 266–72.
26. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group 2004. *Hum Reprod* 2004; 19: 41–7.
27. Harman-Boehm I, Blüher M, Redel H, Sion-Vardy N, Ovadia S, Avinoach E, Shai I, Klötting N, Stumvoll M, Bashan N, Rudich A. Macrophage infiltration into omental versus subcutaneous fat across different populations: effect of regional adiposity and the comorbidities of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2240–7.
28. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, D'Armiento M, D'Andrea F, Giugliano D. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004; 92: 1440–6.
29. Jakicic JM, Marcus BH, Gallagher KI, Napolitano M, Lang W. Effect of exercise duration and intensity on weight loss in overweight, sedentary women. A Randomized Trial. *JAMA* 2003; 290: 1323–30.
30. American College of Sports Medicine. Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 2000.
31. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1876–80.
32. Jakubowicz DJ, Seppala M, Jakubowicz S, Rodriguez-Armas O, Rivas-Santiago A, Koistinen H, Koistinen R, Nestler JE. Insulin reduction with metformin increases luteal phase serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein 1 concentrations and enhances uterine vascularity and blood flow in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1126–33.
33. Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril* 2001; 75: 310–5.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung