

Vom Syndrom zur Krankheit ...

Gérard Waeber, Klaus Neftel

Ein Syndrom ist die Gesamtheit von Anzeichen und Symptomen, deren Erscheinungsbilder sich zwar manchmal unterscheiden, die aber eine klar erkennbare Einheit bilden, da sie stets gemeinsam auftreten oder gar auf dieselbe Ursache zurückgehen. In der medizinischen Fachliteratur sind mehr als 4000 Syndrome beschrieben; darin zeigt sich, dass wir häufig nicht in der Lage sind, für jedes dieser Syndrome die Pathophysiologie einer bestimmten Krankheit zu erkennen.

Eine Krankheit dagegen ist ein pathologischer Prozess, der von den anfänglichen Ursachen bis zu den äussersten Folgen zu betrachten ist. So gibt es zahlreiche Symptome, die erst später als Krankheiten erfasst wurden: Die Genetik des Bartter-, des Kartagener-, des Kallmann- oder des Brugada-Syndroms zum Beispiel ist heute eindeutig identifiziert, weshalb sie als eigene Krankheiten gelten. Indes werden manche Krankheiten fälschlicherweise als solche definiert, während es besser wäre, sie als Syndrome zu beschreiben. Dies ist etwa bei Diabetes der Fall: Hierbei handelt es sich um eine sehr häufige Krankheit, die allerdings als Syndrom angesehen werden sollte, da sie auf viele verschiedene pathophysiologische Mechanismen und deshalb wohl auf eigene Krankheiten zurückzuführen ist.

Ist also das metabolische Syndrom ein zufälliges Zusammentreffen kardiovaskulärer Risikofaktoren oder die Folge eigenständiger Krankheiten? Im Jahr 1966 beschrieb Camus erstmals ein metabolisches Trisyndrom, worunter er das gleichzeitige Auftreten von Bluthochdruck, Diabetes und einer Störung des Cholesterinhaushaltes verstand. Im Jahre 1981  bernahmen Hanefeld und Leonhardt den Begriff metabolisches Syndrom, und 1988 sprach Reaven vom Syndrom X. Kaplan prägte 1989 den Ausdruck «tödliches Quartett». Gemein ist all diesen Autoren, dass für sie das metabolische Syndrom stets dem gleichzeitigen Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren entsprach. Ein im Jahre 2010 geschriebenes und in Vergessenheit geratenes Editorial unseres Kollegen Prof. Klaus Neftel mit dem Titel «Trauer um das metabolische Syndrom» verdient es, in dieser Ausgabe veröffentlicht zu werden (siehe nachstehenden Artikel), da es zu Recht daran erinnert, dass dieses Syndrom in Frage gestellt wird oder vielleicht gar nicht existiert. Es bestehen jedenfalls einige Unklarheiten über die Definition und Zusammensetzung der Risikofaktoren, weshalb der Begriff metabolisches Syndrom nunmehr angezweifelt wird.

Bleiben wir jedoch zuversichtlich und warten wir ab, ob die Zeit all den herausragenden Klinkern recht gibt, die das gemeinsame Auftreten von Symptomen festgestellt und dieses Syndrom beschrieben haben. Selten sind ge-

netische Ursachen dafür bekannt. Die vor Kurzem erfolgte Beschreibung der Mutation des Gens, welches das Protein DYRK1B kodiert, verdient deshalb Erwähnung [1]. Diese Veränderung des DYRK1B-Proteins verursacht eine vermehrte Adipogenese (und somit abdominale Adipositas) sowie eine Stimulierung eines Enzyms der Glukoneogenese, wodurch Hyperglykämie entsteht. Das Vorliegen dieser Mutation bei allen Mitgliedern dreier Familien führt zur Expression eines charakteristischen Phänotyps des metabolischen Syndroms. Es handelt sich also um eine klar identifizierte Krankheit, die für die klinische Manifestation eines bekannten Syndroms verantwortlich ist. Natürlich sind nicht alle metabolischen Syndrome, die wir in unserer Sprechstunde feststellen, vererbt und auf die Mutation des DYRK1B-Proteins zurückzuführen. Die Entdeckung ist jedoch bemerkenswert und sollte uns dazu bewegen, stets nach den pathophysiologischen Ursachen all dieser beschriebenen Syndrome zu forschen. Die Genetik kann dabei hilfreich sein, auch wenn nicht unbedingt jede Krankheit genetischen oder epigenetischen Ursprungs ist. Das metabolische Syndrom ist jedenfalls nicht endgültig tot ...

Gérard Waeber

Literatur

1 Keramati AR1, Fathzadeh M, Go GW, Singh R, Choi M, Faramarzi S, Mane S, Kasaei M, Sarajzadeh-Fard K, Hwa J, Kidd KK, Babaei Bigi MA, Malekzadeh R, Hosseinian A, Babaei M, Liftton RP, Mani A. A form of the metabolic syndrome associated with mutations in DYRK1B. *N Engl J Med.* 2014 May 15;370(20):1909–19.

Trauer um das metabolische Syndrom

Wir trauern um das metabolische Syndrom. Ein Editorial in *Diabetologia* wünschte ihm kürzlich «Rest in peace!» [1]. Das Editorial bezieht sich auf einen Expertenbericht der *American Diabetes Association* (ADA) und der *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) zuhanden der WHO. Danach handelt es sich beim *metabolischen Syndrom* gar nicht um ein richtiges Syndrom, und es hat wenig Sinn, diese Diagnose in der Grundversorgung überhaupt zu stellen [2]. Unterscriben hat den Bericht auch Gerald Reaven, der die «Karriere» des metabolischen Syndroms erst in Gang gebracht hatte. 1988 hat er das gleichzeitige Vorliegen von Hypertonie, Glukoseintoleranz, hohen Triglyzeriden und tiefem HDL-Cholesterin als *Syndrom X* beschrieben. Später kam noch die viszerale Adipositas dazu. Die praktische Bedeutung des Konzepts sah man in der genaueren Erfassung – und dadurch wirksameren Be-



Klaus Neftel



Gérard Waeber

handlung – eines stark erhöhten kardiovaskulären Risikos. Die WHO und andere internationale Organisationen sind zwar gemeinsam zur Bezeichnung *metabolisches Syndrom* gekommen, auf eine einzige, weltweit akzeptierte Definition konnte man sich aber nie einigen. Das Syndrom hat eine hohe Medienpräsenz erreicht und ist im Internet allgegenwärtig, oft unter reisserischen Titeln wie: «Der Lebensstil schlägt zurück» oder «Der Wohlstand hat uns wieder eingeholt».

Den gemeinsamen Nenner vermutete Reaven bei seiner Erstbeschreibung in der Insulinresistenz. Die Hypothese blieb aber unbewiesen, und der Expertenbericht stellt fest, dass die ätiologische Rolle der Insulinresistenz bis heute ungeklärt ist. Weitere Kritikpunkte sind: Einige Kriterien sind zweideutig, Cutoffs zum Teil willkürlich, die verschiedenen Definitionen erfassen nicht identische Populationen. Am wichtigsten aber für die Praxis: Das Syndrom hat keine pathophysiologische Grundlage. Seine Diagnose verschafft nicht mehr Information als die Summe der einzelnen Risikokomponenten, deren regelrechte Behandlung sich nicht von der Behandlung des Syndroms unterscheidet. Die Hypothese Reavens war jedoch so einleuchtend, dass man sie immer wieder bestätigte. Nicht mit fokussierter Forschung zu ihrem Beweis oder Ausschluss, sondern mit viel epidemiologischen Daten und der Verfeinerung von Kriterien, um die man lange gerungen hat. Die «Standardmania» [3] und unzählige Fortbildungen, von denen das metabolische Syndrom unverzichtbarer Bestandteil war, haben es endgültig zementiert.

Wenn unbestreitbare Evidenz fehlt, schlägt die Stunde der Konsensuskonferenzen, deren Probleme Petr Skrabanek schon vor 24 Jahren in einem erleuchtend-provokanten *Lancet*-Viewpoint unter dem Titel «Nonsensus consensus» apostrophierte [4]. Ein kürzlich publizierter Befund zeigt, wie hellichtig Skrabanek damals war: Von 1984 bis 2008 sind 53 Guidelines mit einer Flut von 7196 Empfehlungen des *American College of Cardiology* und der *American Heart Association* erschienen.

16 der Guidelines gaben den Evidenzgrad der zugrundeliegenden Daten an: Von total 2711 Empfehlungen basierten nur 314 auf mehreren randomisierten Studien oder Metaanalysen (Level-A-Evidenz). Dagegen reflektierten 1246 Empfehlungen nur Expertenmeinungen, Fallstudien oder bereits existierende Standards (Level-C-Evidenz) [5].

Krankheiten und Syndrome, für die es keine eindeutigen Marker gibt, verführen naturgemäss dazu, dass man sie an sich selbst validiert. Bei manch anderen Diagnosen, die nur mit einer Summe von Punkten aus «Major»- und «Minor»-Kriterien gestellt werden können, bleibt deshalb derselbe Bodensatz von Skepsis zurück. 20 Jahre lang konnte die Dauerepidemie des *metabolischen Syndroms* durch Praxen und Spitäler ziehen, bis der Bodensatz dick genug wurde. Welches Syndrom ist das nächste?

Hören wir abschliessend den Schöpfer des metabolischen Syndroms Gerald Reaven im Originalton: «I totally agree with the ADA/EASD report. The criteria for metabolic syndrome are arbitrary and without a scientific basis. The label of metabolic syndrome does more harm than good in the primary care setting. It's a silly idea. It has no utility, conceptually or practically, for the primary care physician.» Eigentlich schade. Hat es je ein idealeres Fortbildungsthema gegeben?

Klaus Nefzel

Literatur

- 1 Borch-Johnsen K., Wareham N. The rise and fall of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2010;53:597–9. <http://www.springerlink.com/content/76581j97u3431pw3/fulltext.pdf>.
- 2 Simmons RK, et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia*. 2010;53:600–5.
- 3 Grol R. Development of guidelines for general practice care. *Br J Gen Pract*. 1993 April;43(369):146–51.
- 4 Skrabanek P. Nonsensus consensus. *The Lancet*. 1990;335:1446–7.
- 5 Tricoci P, et al. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA*. 2009;301:831–41.