

Pädiatrische Fettstoffwechselstörungen und Atheroskleroserisiko – kompakt

Karl Otfried Schwab • Jürgen Doerfer

Pädiatrische Fettstoffwechsel- störungen und Atherosklerose- risiko – kompakt



Springer

Karl Otfried Schwab
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinik Freiburg
Freiburg im Breisgau, Deutschland

Jürgen Doerfer
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinik Freiburg
Freiburg im Breisgau, Deutschland

ISBN 978-3-662-63319-9 ISBN 978-3-662-63320-5 (eBook)
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-63320-5>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© Der/die Herausgeber bzw. der/die Autor(en), exklusiv lizenziert durch Springer-Verlag GmbH, DE, ein Teil von Springer Nature 2022

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jedermann benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des jeweiligen Zeicheninhabers sind zu beachten.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Planung/Lektorat: Christine Lerche

Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature.

Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

Vorwort

Anliegen des Buches ist die kompakte Beschreibung aller wichtigen Dyslipoproteinämien im Kindes- und Jugendalter. Die übersichtliche und auf das Wesentliche ausgerichtete Darstellung der einzelnen Krankheitsbilder soll eine rasche Orientierung erleichtern, aber auch ätiopathogenetische und differenzialdiagnostische Erwägungen sind fester Bestandteil der Kapitel. Relevante Literaturzitate für jedes Kapitel ermöglichen bei Bedarf eine erweiterte Beschäftigung mit den interessierenden Themen.

Besonderer Wert wird auf die Erläuterung der Zusammenhänge zwischen Fettstoffwechselstörungen und Atheroskleroserisiko gelegt, um die Bedeutung gezielter Diagnostik und konsequenter Behandlung zur Verhinderung einer akzelerierten Atherogenese bei diesen Kindern zu unterstreichen. Wir hoffen, den Lesern ein Nachschlagewerk anzubieten, welches sie in kurzer Zeit über das Gebiet der pädiatrischen Lipidologie informiert und bei Bedarf zum vertieften Studium relevanter Literatur einlädt.

Karl Otfried Schwab

Jürgen Doerfer

Zum Geleit

Es ist uns eine große Freude, diesem ersten und sehr umfassenden Buch über Dyslipidämien im Kindes- und Jugendalter ein Geleitwort auf seinen hoffentlich sehr erfolgreichen Weg mitzugeben. Den beiden Herausgebern – Herrn Professor Dr. med. Karl Otfried Schwab und Herrn Dr. med. Jürgen Doerfer – gebührt ganz besonderer Dank für ihre so umfangreiche Ausarbeitung aller physiologischen und pathophysiologischen Aspekte des Fettstoffwechsels sowie der einzelnen Krankheitsbilder. Zugleich ist es ihnen gelungen, sich bei den einzelnen Themen auf das Wesentliche zu konzentrieren. Das Ergebnis ist ein kompaktes Lese- und Nachschlagewerk mit allen Optionen, bei Interesse auch tiefer einzusteigen.

Vielleicht haben auch Sie gedacht: Dieses Buch hätte es doch längst geben müssen. Begriffe wie „Lebenszeitrisiko“ und „Cholesterinjahre“ sind mittlerweile etabliert, denn natürlich führt eine Belastung mit einem Risikofaktor wie einer Fettstoffwechselstörung bei jungen Menschen aufgrund der längeren Expositionszeit zu einem höheren Risiko für Folgekrankheiten. Folglich müsste die Lipidologie doch eigentlich in der Pädiatrie verankert sein. Bekanntlich ist das nicht der Fall, gibt es sogar unter den Pädiaterinnen und Pädiatern bisher nur sehr wenige, die – wie die Herausgeber dieses Buches – Expertinnen bzw. Experten auf dem Gebiet der Lipidologie sind. Wir setzen alle Hoffnungen darauf, dass dieses Buch eine Wende befördert.

Viel zu lange wurde die Atherosklerose mit dem höheren Lebensalter assoziiert. Entsprechend steht für Erwachsene heute ein breites Spektrum an Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Dieses Buch aber lehrt uns, dass der Beginn atherosklerotischer Gefäßerkrankungen nachweislich im frühen Kindesalter liegt. „Bei einem Drittel der Kinder unter 9 Jahren wurden einfache „fatty streaks“ als Ansammlungen von Makrophagen/Schaumzellen in der Intima von Aorta oder Koronararterien nachgewiesen“ heißt es da. Auch angesichts des Lebensstils, in den unsere Kinder hineinwachsen, muss uns das aufrütteln. Schon seit langen Jahren setzt sich die DGFF (Lipid-Liga) dafür ein, bei der U9-Vorsorgeuntersuchung mit 5 Jahren Cholesterin zu untersuchen und ggf. ein Lipidpanel zu bestimmen, um Fettstoffwechselstörungen früh zu erkennen. Auch die S2k-Leitlinien empfehlen dies ausdrücklich. Das gilt insbesondere für die behandlungsbedürftigen Formen wie die familiäre Hypercholesterinämie (FH) – eine der häufigsten monogenen Ursachen für die vorzeitige Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit. Homozygote FH-Patientinnen und -Patienten können schon im Alter von 3,5 Jahren infolge eines Herzinfarkts sterben! Wird eine FH im frühen Kindesalter erkannt und behandelt, ist es die einzige Chance auf eine normale Lebenserwartung. Derzeit werden mit dem hierzulande unzureichend durchgeführten Kaskadenscreening nur wenige der Betroffenen erkannt.

Zum Geleit

Es steht außer Frage, dass die Lipidologie mit Blick auf die Jüngsten Nachholbedarf hat: bei der Forschung, beim Wissenstransfer in die ärztliche Praxis, bei der Erweiterung des Spektrums an Medikamenten und nicht zuletzt bei der Aufklärung der Bevölkerung. Das vorliegende Werk legt den Finger in die Wunde und ist zugleich ein praxisorientierter Wegweiser. Als umfassende Wissenssammlung wird es sicherlich zu einem Standardwerk der Lipidologie und Pädiatrie avancieren. Vielen Dank den Herausgebern und viel Spaß und Erkenntnisgewinn den Leserinnen und Lesern!

Prof. Dr. med. Oliver Weingärtner, Vorsitzender der DGFF (Lipid-Liga)

Dr. med. Anja Vogt, Stellv. Vorsitzende der DGFF (Lipid-Liga)

Inhaltsverzeichnis

1	Fettstoffwechsel	1
1.1	Einteilung und Funktionen wichtiger Lipoproteine und Lipide	2
1.2	Stoffwechselwege der Lipide, Lipoproteine und Fettsäuren.....	11
1.3	Fettsäuren.....	15
1.4	Enzyme und Transferproteine des Fettstoffwechsels.....	18
	Literatur	19
2	Atherosklerose im Kindesalter	23
2.1	Einleitung.....	24
2.2	Pädiatrische Atherogenese.....	24
2.3	Referenzwerte für Lipide und Lipoproteine im Kindesalter.....	35
	Literatur	38
3	Primär genetische Dyslipoproteinämien und Atheroskleroserisiko	43
3.1	Einleitung.....	46
3.2	Klassifikation nach Fredrickson.....	46
3.3	Hypercholesterinämie	46
3.4	Familiäre Hypercholesterinämie.....	49
3.5	Hyperalphalipoproteinämien	68
3.6	Zerebrotendinöse Xanthomatose	70
3.7	Desmosterolose	72
3.8	Hypertriglyceridämie.....	73
3.9	Primär genetische Hypertriglyceridämien	78
3.10	Kombinierte Hyperlipoproteinämien	93
3.11	Hypolipoproteinämien.....	97
3.12	Lipidspeicherkrankheiten	108
3.13	Lipodystrophien	123
	Literatur	126
4	Sekundär verursachte Dyslipoproteinämien und Atheroskleroserisiko.....	141
4.1	Einleitung.....	143
4.2	Diabetische Dyslipoproteinämie	144
4.3	Dyslipoproteinämie bei Adipositas und metabolischem Syndrom.....	147
4.4	Dyslipoproteinämie bei Nierenerkrankungen	149
4.5	Dyslipoproteinämie bei Lebererkrankungen	151
4.6	Dyslipoproteinämie bei Hypothyreose	153
4.7	Dyslipoproteinämie bei zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose)	154
4.8	Dyslipoproteinämie bei Alström-Syndrom	156
4.9	Dyslipoproteinämie bei Wachstumshormonmangel.....	157
4.10	Dyslipoproteinämie bei Cushing-Syndrom	159
4.11	Dyslipoproteinämie bei Anorexia nervosa.....	160
4.12	Dyslipoproteinämie bei systemischem Lupus erythematoses	161
4.13	Dyslipoproteinämie bei juveniler idiopathischer Arthritis.....	162
4.14	Dyslipoproteinämie bei Kawasaki-Syndrom	164

X Inhaltsverzeichnis

4.15	Dyslipoproteinämie durch COVID-19.....	167
4.16	Dyslipoproteinämie bei Glykogenosen.....	169
4.17	Dyslipoproteinämie durch Tabakrauch	171
4.18	Dyslipoproteinämie durch körperliche Inaktivität.....	173
4.19	Dyslipoproteinämie bei Psoriasis	175
	Literatur	178
5	Medikamentöse Therapie der Fettstoffwechselstörungen im Kindesalter.....	187
5.1	Einleitung.....	189
5.2	Therapietreue bei Kindern mit Dyslipoproteinämie	189
5.3	Erreichung der Therapieziele für Lipide/Lipoproteine.....	190
5.4	Medikamente zur Therapie der Dyslipoproteinämien im Kindesalter	192
	Literatur	210
	Serviceteil	
	Stichwortverzeichnis	219

Die Herausgeber

Prof. Dr. med. Karl Otfried Schwab Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinik Freiburg, Freiburg im Breisgau, Deutschland
karl.otfried.schwab@uniklinik-freiburg.de

Dr. med. Jürgen Doerfer Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinik Freiburg, Freiburg im Breisgau, Deutschland

Abkürzungsverzeichnis

ABCG	ATP-bindende Transporter	Cassetten-	CFTR	„cystic fibrosis transmembrane conductance regulator“
ABL	Abetalipoproteinämie		CK	Creatinkinase
ACAT	Acyl-CoA-Cholesterin-Acyltransferase		CM	Chylomikronen
			CoA	Coenzym A
ACE	Angiotensin Converting Enzyme		COVID-19	„coronavirus disease 2019“
AD	autosomal-dominant		CRD	Chylomikronen-Retentionskrankheit
ADMA	Asymmetrisches Dimethylarginin		CRP	C-reaktives Protein
ALL	akute lymphoblastische Leukämie		CTX	zerebrotendinöse Xanthomatose
ALMS	Alström-Syndrom		CYP27A1	„cytochrome P450 family 27 subfamily A member 1“
ALMS1	„centrosome and basal body associated protein“		CYP2C9	Cytochrom P450 2C9
ALT	Alanin-Amino-Transferase		CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
ANGPTL3	Angiopoietin-like 3		DHA	Docosahexaensäure
Apo	Apolipoprotein		DHCR24	3-Beta-Hydroxysterol-Delta-24-Reduktase
AR	autosomal-rezessiv		EDTA	Ethyldiamintetraessigsäure
ARH	autosomal-rezessive Hypercholesterinämie		EL	endotheliale Lipase
ART	assistierte reproduktive Technologien		ELISA	„Enzyme-Linked Immunosorbent Assay“
ASM	säure Sphingomyelinase („acid sphingomyelinase“)		EMA	Europäische Arzneimittelagentur
AST	Aspartat-Amino-Transferase		EPA	Eicosapentaensäure
ATGL	Adipozyten-Triglycerid-Lipase		FCHL	familiäre kombinierte Hyperlipoproteinämie
ATP	Adenosintriphosphat		FCS	familiäres Chylomikronämie-Syndrom
BCR	„B cell antigen receptor“		FFS	freie Fettsäuren
BMI	Body-Mass-Index		FH	familiäre Hypercholesterinämie
BRDG1	„BCR downstream signaling protein-1“		FHBL	familiäre Hypobetalipoproteinämie
CDCA	Chenodeoxycholic Acid (Chenodesoxycholsäure)		FHTG	familiäre Hypertriglyceridämie
CESK	Cholesterinester-Speicherkrankheit		FMD	„flow-mediated dilation“
CETP	Cholesterinester-Transferprotein		ft4	freies Tetrajodthyronin
CF	zystische Fibrose (Mukoviszidose)		FSP27	„fat specific protein 27“

Abkürzungsverzeichnis

GALC	Galactosylceramidase	JIA	juvenile idiopathische Arthritis
GBA	Beta-Glukozerebrosidase synonym zu Glucosylceramid-Beta-Glucosidase oder Gemeinsamer Bundesausschuss (je nach Zusammenhang)	KiGGS	Kinder- und Jugend-Gesundheitssurvey
		KS	Kawasaki-Syndrom
Gb3	Globotriaosylceramid	LAL	„lysosomal acid lipase“ (Lysosomale saure Lipase)
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase	LSL	Lysosomale saure Lipase („lysosomal acid lipase“)
GK	Glycerokinase	LCAT	Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase
GLA	Galaktosidase Alpha	LDL-C	Low-density-Lipoprotein-Cholesterin
GLAR	German Lipoprotein Apheresis Registry	LDLRAP1	LDL-Rezeptor-Adaptor-Protein 1
GPD1	Glycerin-3-Phosphat-Dehydrogenase 1	LGA	„large for gestational age“
GPIHBP1	„glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1“	LIPA	Lipase A („lysosomal acid lipase“)
HbA1c	Hämoglobin A1c	LIPC	Symbol für hepatische Lipase
HDL-C	High-density-Lipoprotein-Cholesterin	LMF1	und hepatisches Lipase-Gen „lipase maturation factor 1“
HIV	„human immunodeficiency virus“	LOX-1	„lectin-like oxidized LDL receptor-1“
HL	hepatische Lipase	Lp (a)	Lipoprotein (a)
HLP	Hyperlipoproteinämie	LPL	Lipoproteinlipase
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A	Lp-PLA2	Lipoprotein-assoziierte Phospholipase A2
hsCRP	hochsensitives C-reaktives Protein	LysoGb3	Globotriaosylsphingosin
HSL	hormonsensitive Lipase	MAGL	Monoacylglycerin-Lipase
HTGTI	passagere frühkindliche Hypertriglyceridämie („hypertriglyceridemia, transient infantile“)	MCS	multifaktorielles Chylomikronämie-Syndrom
		MCT-Fette	„medium-chain triglycerides“
ICAM	„intercellular adhesion molecule“	MIS-C	„multisystem inflammatory syndrome in children“
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermien-injektion	MTP	mikrosomales Triglyzerid-Transferprotein
IDL	Intermediate-Density-Lipoprotein	NAFLD	„nonalcoholic fatty liver disease“
IVF	In-vitro-Fertilisation		

NCEP	National Cholesterol Education Program	SARS-CoV-2	„severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“
NCL	neuronale Ceroid-Lipofuszinose	SGA	„small for gestational age“
NO	Stickstoffmonoxid	SLCO1B1	„solute carrier organic anion transporter family, member 1B1“
NPC1L1	Niemann-Pick C1-like protein 1	SLE	systemischer Lupus erythematoses
NPC	Niemann-Pick Typ C	SMPD1	Sphingomyelin-Phosphodiesterase-1
OATP1B1	organische anionentransportierende Polypeptide B1	SR-BI	„scavenger receptor class B type 1“
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man	SREBPs	„sterol regulatory element binding proteins“
oxLDL	oxidierte LDL-Partikel	STAP1	„signal transducing adaptor family member 1“
PAI-1	Plasminogenaktivatorinhibitor Typ 1	T1Dm	Diabetes mellitus Typ 1
PCOS	polyzystisches Ovarialsyndrom	T2Dm	Diabetes mellitus Typ 2
PCSK9	Proteinkonvertase-Subtilisin/Kexin Typ 9	TC	“total cholesterol” (Gesamt-Cholesterin)
PL	Phospholipase	TG	Triglyceride
PLTP	Phospholipid-Transferprotein	TICE	Transintestinale Cholesterin-exkretion
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor	TNF	Tumornekrosefaktor
PUFA	„polyunsaturated fatty acids“	TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
Pzt	Perzentile		
rHGH	rekombinantes Wachstumshormon („growth hormone“)	ULN	„upper limit of normal“ (Obergrenze des Normwertbereichs)
RKI	Robert Koch-Institut	USF1	Upstream-transcription-factor 1-Gen
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic acid)	VCAM	„vascular cell adhesion molecule“
		VLDL	Very-low-density-Lipoprotein
SAMS	Statin-assoziierte Symptome	Muskel-	VPRI
SAR1B	„secretion associated RAS related guanosintriphosphatase 1B“	symptome	Velaglucerase alpha