

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.

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	Hypertriglyzeridämie	73
3.9	Primär genetische Hypertriglyzeridämien	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

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

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		
GK	Glycerolkinase	LSL	Lysosomale saure Lipase („lysosomal acid lipase“)
GLA	Galaktosidase Alpha		
GLAR	German Lipoprotein Apheresis Registry	LCAT	Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase
GPD1	Glycerin-3-Phosphat-Dehydrogenase 1	LDL-C	Low-density-Lipoprotein-Cholesterin
GPIHBP1	„glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1“	LDLRAP1	LDL-Rezeptor-Adaptor-Protein 1
		LGA	„large for gestational age“
		LIPA	Lipase A („lysosomal acid lipase“)
HbA1c	Hämoglobin A1c	LIPC	Symbol für hepatische Lipase und hepatisches Lipase-Gen
HDL-C	High-density-Lipoprotein-Cholesterin	LMF1	„lipase maturation factor 1“
HIV	„human immunodeficiency virus“	LOX-1	„lectin-like oxidized LDL receptor-1“
HL	hepatische Lipase		
HLP	Hyperlipoproteinämie	Lp (a)	Lipoprotein (a)
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A	LPL	Lipoproteinlipase
		Lp-PLA2	Lipoprotein-assoziierte Phospholipase A2
hsCRP	hochsensitives C-reaktives Protein	LysoGb3	Globotriaosylsphingosin
HSL	hormonsensitive Lipase		
HTGTI	passagere frühkindliche Hypertriglyzeridämie („hypertriglyceridemia, transient infantile“)	MAGL	Monoacylglycerin-Lipase
		MCS	multifaktorielles Chylomikronämie-Syndrom
		MCT-Fette	„medium-chain triglycerides“
ICAM	„intercellular adhesion molecule“	MIS-C	„multisystem inflammatory syndrome in children“
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion		
		MTP	mikrosomales Triglyzerid-Transferprotein
IDL	Intermediate-Density-Lipoprotein		
IVF	In-vitro-Fertilisation	NAFLD	„nonalcoholic fatty liver disease“

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 erythematodes
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	Proproteinkonvertase-Subtilisin/Kexin Typ 9	TC	„total cholesterol“ (Gesamt-Cholesterin)
PL	Phospholipase	TG	Triglyzeride
PLTP	Phospholipid-Transferprotein	TICE	Transintestinale Cholesterinexkretion
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor	TNF	Tumornekrosefaktor
PUFA	„polyunsaturated fatty acids“	TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
Pzt	Perzentile		
rHGH	rekombinantes humanes Wachstumshormon („growth hormone“)	ULN	„upper limit of normal“ (Obergrenze des Normwertbereichs)
		USF1	Upstream-transcription-factor 1-Gen
RKI	Robert Koch-Institut		
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic acid)	VCAM	„vascular cell adhesion molecule“
		VLDL	Very-low-density-Lipoprotein
SAMS	Statin-assoziierte Muskelsymptome	VPRIV	Velaglucerase alpha
SAR1B	„secretion associated RAS related guanosintriphosphatase 1B“		