

Diplomarbeit

**Adipositas und Fettstoffwechselstörungen im Kindes-
und Jugendalter**

eingereicht von

Julian Stöger

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde Graz
Klinische Abteilung für allgemeine Pädiatrie**

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr. med univ. Siegfried Gallistl
Univ. FÄ Dr. med. univ. PhD. Anna Baghdasaryan

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 10.02.2022

Julian Stöger eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Diplomarbeitsbetreuer Ao. Univ.-Prof. Dr. Siegfried Gallistl für die stets professionelle und herzliche Betreuung bedanken.

Weiters möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich über meine gesamte Studienzeit immer tatkräftig unterstützt und mir alles ermöglicht haben.

Auch meinen beiden Schwestern gebührt ein riesengroßes Dankeschön, da auch sie mir immer zur Seite stehen und ich so alt ich auch werde, wohl immer ihr kleiner Bruder bleiben werde.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Freundin Nati meine außerordentliche Dankbarkeit aussprechen. Liebe Nati, deine unermüdliche Unterstützung und dein Rückhalt haben mich durch so manche schwierige Situation begleitet und ich bin froh dich bei mir zu haben!

Inhalt

Eidesstattliche Erklärung	ii
Danksagungen	iii
Inhalt.....	iv
Abkürzungen und deren Erklärung.....	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	viii
Zusammenfassung	ix
Abstract.....	xi
1 Einleitung	1
2 Pathophysiologie der Atherosklerose	2
3 Fettstoffwechsel.....	4
3.1 Physiologie des Fettstoffwechsels	4
3.2 Einteilung der Lipoproteine	4
3.3 Exogener Lipidmetabolismus	5
3.4 Endogener Lipidmetabolismus:	6
3.5 Cholesterinester	6
3.6 Low density lipoproteins (LDL)	6
3.7 High density lipoproteins (HDL).....	7
3.8 Triacylglyceride	7
3.9 Freie Fettsäuren.....	7
4 Apolipoproteine (Apo)	8
4.1 Apolipoprotein-E (ApoE)	8
4.2 Lipoprotein-a	9
5 Dyslipidämien.....	11
6 Primäre Fettstoffwechselstörungen	11
6.1 Familiäre Hypercholesterinämie.....	12
6.2 Familiäre Hypercholesterinämie - Familiärer Apolipoprotein B-Defekt.....	14
6.3 Familiäre Hypertriglyzeridämie.....	14
6.4 Familiäre kombinierte Hyperlipidämie (FCHL).....	14
6.5 Familiäre Dysbetalipoproteinämie.....	14
6.6 Hyperchylomikronämie	15
6.7 Sitosterinämie	15

7	Sekundäre Fettstoffwechselstörungen	16
7.1	Metabolisches Syndrom.....	16
7.2	Diabetes mellitus Typ II	17
7.3	Nephrotisches Syndrom.....	18
7.4	Hypothyreose	18
8	Dyslipidämie als Risikofaktor für KHK.....	19
9	Diagnostisches Vorgehen	22
9.1	Cholesterin	22
9.2	Lipoprotein(a)	22
9.3	HDL	23
9.4	Homozystein	23
9.5	Apolipoproteine	23
9.6	C-Reaktives Protein	24
9.7	Blutdruck	24
9.8	Molekulargenetische Untersuchung	24
10	Adipositas	26
10.1	Definition	26
10.2	Body-Mass-Index (BMI).....	26
10.3	Grenzwerte	27
10.4	Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen.....	27
11	Epidemiologie von Übergewicht und Adipositas.....	30
11.1	Prävalenz in Österreich	30
11.2	Prävalenz in Europa und weltweit.....	31
12	Pränatale Prägung	33
13	Schlussfolgerung	35
14	Literaturverzeichnis	40

Abkürzungen und deren Erklärung

AGA	Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter
Apo	Apolipoprotein
APS	Arbeitsgemeinschaft pädiatrischer Stoffwechselstörungen
BMI	Body-Mass-Index
CM	Chylomikronen
COSI	Childhood Obesity Surveillance Initiative
FA	Familienanamnese
FFS	freie Fettsäuren
HDL	high-density-lipoproteins
HDL-C	HDL-Cholesterin
IDL	intermediate density lipoproteins
IMT	Intima-Media-Dicke
IOTF	International Obesity Task Force
KHK	Koronare Herzkrankheit
LCAT	Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase
LDL	low density lipoproteins
LDL-C	LDL-Cholesterin
LP	Lipoprotein
LPL	Lipoproteinlipase
ÖAIE	Österreichisches Akademisches Institut für Ernährungsmedizin
RKI	Robert Koch Institut
SD	Standardabweichung
TAG	Triglyzeride
T3	Triiodthyronin
T4	Thyroxin
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
VLDL	very low density lipoproteins
WHO	World Health Organisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1, Stadien der Atheroskleroseentstehung,	2
Abbildung 2, Xanthoma tendinosum eines 8-jährigen Buben mit FH	13
Abbildung 3, Prävalenz fibröser Plaques in Aorta und Koronarien, nach Alter	20
Abbildung 5, Auswirkung d. RF auf das Ausmaß der Atherosklerose in Aorta und Koronarien bei Kindern und Jugendlichen.....	21
Abbildung 6, Berechnung des Body-Mass-Index	26
Abbildung 7, Einteilung der Adipositas	27
Abbildung 8; Beurteilung des BMI bei Kindern	28
Abbildung 9, Kreislauf von Übergewicht und Adipositas modifiziert nach	29
Abbildung 10, Prävalenz nach Ländern bei Kindern zw. 6-9 Jahren, COSI-Studie	32
Abbildung 11, Prävalenz ww. Übergewichts Adipositas bei Kindern < 5a	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1, Übersicht über die Einteilung der Lipoproteine	5
Tabelle 2, Die wichtigsten Apolipoproteine.....	9
Tabelle 3, Übersicht über die sekundären Fettstoffwechselstörungen	16
Tabelle 4, Screeninguntersuchung auf Störungen des Lipoproteinmetabolismus	25
Tabelle 5, Cut-off Werte der AHA (modifiziert nach (84))	25

Zusammenfassung

Erkrankungen des kardiovaskulären Formenkreises treten typischerweise im Erwachsenenalter auf. Der Grundstein dieser häufig auftretenden Erkrankungen, die maßgeblich an der Morbidität und Mortalität unserer Gesellschaft beteiligt sind, wird schon in der frühen Kindheit gelegt. Beeinflusst von multiplen Faktoren sind es vor allem ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) und das Vorhandensein einer Dyslipidämie, sowie die mit Adipositas vergesellschafteten Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie und Störungen den Glukosestoffwechsels im Kindesalter, welche die Erwachsenensterblichkeit stark beeinflussen. (1,2)

Übergewicht stellt als relevanter Risikofaktor mittlerweile eine der größten Herausforderung für den Public Health Bereich in Europa dar. Die Ergebnisse aktueller Studien bestätigen einen alarmierenden Anstieg der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen.

So stieg die Häufigkeit seit 1976 um mindestens die Hälfte an. Eine rezent publizierte Studie des Robert Koch-Instituts (RKI) an Kindern und Jugendlichen in Deutschland zeigte, dass bei rund 15% der Kinder und Jugendlichen der BMI über 25 kg/m² liegt und sie damit definitionsgemäß als übergewichtig gelten. An Adipositas und den damit einhergehenden Auswirkungen auf die Gesundheit leiden rund 6%. Die Einflussfaktoren der Adipositas im Kindes und Jugendalter sind breit gefächert, hierzu zählen vor allem die prä- und postnatale Prägung, adipogene Umwelteinflüsse, Schlafverhalten und genetische Faktoren.

Fragestellung:

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist ein Überblick über die rezente wissenschaftliche Lage zum Thema Adipositas und Fettstoffwechselstörungen im Kindes- und Jugendalter, mit Augenmerk auf die Begleiterkrankungen und der Betrachtung als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, sowie präventive Maßnahmen.

Material und Methoden:

Diese Diplomarbeit wurde als Literaturarbeit verfasst, die Literaturrecherche erfolgte mit Hilfe elektronischer Datenbanken wie PubMed[®], Google Scholar[®], UpToDate[®], Cochrane Library[®] und Thieme-eRef[®]. Als relevante Suchbegriffe wurden verwendet: „Adipositas“, „juvenile Hyperlipidämie“, „Arteriosklerose“, „juvenile obesity“, „children“, „childhood“, „overweight“, „weight gain“, „hyperlipidemia“, „familial hypercholesterinemia“, „arteriosclerosis“, „comorbidity obesity“. Über die elektronische Bibliothek der

Medizinischen Universität Graz standen Bücher und Journals in elektronischer Form zur Verfügung. Das Literaturverzeichnis wurde mit dem Literaturverwaltungsprogramm „Proquest Refworks®“ erstellt.

Ergebnisse:

Adipositas im Kindes- und Jugendalter führt zu körperlichen Veränderungen und Erkrankungen, die in der Regel nur im Erwachsenenalter vorkommen. Mehrere Studien belegen die Tatsache, dass bei adipösen Kindern bereits erste Veränderungen der Gefäßwände aufzuweisen sind. Oft ist es nicht nur die Adipositas allein, sondern eine Kumulation mehrerer Risikofaktoren wie Dyslipidämie, Bluthochdruck und Diabetes Mellitus. Übergewichtige Kinder haben ein erhöhtes Risiko für Komorbiditäten und Folgeerkrankungen.

Häufig entwickeln sich aus übergewichtigen und adipösen Kindern übergewichtige Erwachsene mit hohem Risiko für akute und chronische Erkrankungen. Durch den frühen Beginn der Schädigungen werden Folgeerkrankungen immer früher tragend und Krankheiten der Erwachsenenendomäne werden zur Problematik junger Erwachsener.

Schlussfolgerung:

Zwischen kindlichen Fettstoffwechselstörungen, Adipositas und Arteriosklerose besteht ein klarer Zusammenhang, der schwerwiegende Folgen für die Volksgesundheit nach sich zieht. Die Beeinflussung kardiovaskulärer Risikofaktoren ist daher eine Möglichkeit zur erfolgversprechenden Prävention von kardiovaskulären Folgeerkrankungen im späteren Erwachsenenalter.

Abstract

Background: Cardiovascular disease typically occurs in adults. The foundations of these quite common diseases, which have a major impact on the morbidity and mortality of a society are often laid in childhood. It is known that especially dyslipidemia and the child's body mass index (BMI) as well as obesity-associated risk factors such as high blood pressure and glucose metabolism disorders in children have a decisive influence on mortality in adulthood due to cardiovascular diseases. The prevalence of overweight and obesity has increased at least 50% since 1976. A recently published study by Robert Koch Institute on children and adolescents in Germany showed that around 15% of children and adolescents have a high BMI of more than 25 kg/m². Around 6% suffer from obesity and the associated health effects. The factors influencing obesity in childhood and adolescence are wide-ranging, including prenatal and postnatal characteristics, obesity-related environmental influences, sleep patterns and genetic factors.

Methods: This thesis was written as literature research. Main source of the research were electronic databases such as PubMed®, Google Scholar®, UpToDate®, Cochrane Library® and Thieme-eRef®. Relevant search terms were: "Obesity", "juvenile hyperlipidemia", "arteriosclerosis", "juvenile obesity", "children", "childhood", "overweight", "weight gain", "hyperlipidemia", "familial hypercholesterinemia", "Arteriosclerosis," "comorbidity obesity." Books and journals were available via the electronic library of the Medical University of Graz. The bibliography was created with the reference management program "Proquest Refworks®".

Results: Obesity in childhood and adolescence leads to significant physical changes and diseases that usually only occur in adulthood. Being overweight puts stress on bones and joints and changes the metabolism and hormone balance. The first vascular changes can already be detected in obese children and children with cardiovascular risk factors such as dyslipidemia, high blood pressure or diabetes. Obese children have an elevated risk of concomitant and secondary diseases such as high blood pressure, diabetes mellitus, gout, fatty liver, back and joint diseases, heart attacks and strokes. In most cases, overweight children develop into overweight adults with high risks of acute and chronic secondary diseases such as high blood pressure, lipid metabolism disorders, coronary heart disease, cancer, gout, psychosocial disorders and orthopedic diseases.

Conclusion: There is a clear link between childhood lipid metabolism disorders, obesity and atherosclerosis, which has serious consequences for public health. Influencing

cardiovascular risk factors is therefore an effective prevention of cardiovascular diseases in children and especially in later adulthood. The prevention and therapy of obesity must be guided from early childhood. So far only about 20% of overweight children are diagnosed and treated. Targeted therapy concepts include a change in eating behavior and the composition of food, an increase in physical activity and other changes in behavioral patterns are aimed at the entire family. The main indication for dyslipidemia treatment is the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease, including acute coronary syndrome, stroke, transient ischemic attack, or peripheral arterial disease caused by atherosclerosis.

1 Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen treten typischerweise erst im Erwachsenenalter auf. Die Grundlage dieser sehr häufigen Erkrankungen, die Morbidität und Mortalität einer Gesellschaft wesentlich mitbestimmen, ist jedoch häufig schon im Kindesalter zu finden. Es ist bekannt, dass vor allem Dyslipidämien, der Body-Mass-Index (BMI) sowie Adipositas-assoziierte Risikofaktoren wie Bluthochdruck und Glucosestoffwechselstörungen bei Kindern die Sterblichkeit im Erwachsenenalter durch Herz-Kreislaufkrankungen maßgeblich beeinflussen. (1,2)

Die einzelnen Risikofaktoren persistieren im Wesentlichen vom Kindesalter ins Erwachsenenalter, die atherosklerotischen Prozesse beginnen bereits im Kindesalter. Eindeutig gesichert ist auch die weitere Zunahme von klinisch signifikanten arteriosklerotischen Läsionen im Alter zwischen 15 und 34 Jahren. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der atherosklerotischen Gefäßveränderungen bei Kindern und Jugendlichen und der Höhe des Gesamtcholesterins, sowie des LDL-Cholesterins und des Körpergewichts.

Fettstoffwechselstörungen waren lange ein Fachgebiet in der Erwachsenenmedizin. Primär genetische Hyperlipidämien zählen jedoch zu den häufigsten angeborenen Stoffwechselstörungen. Da sie bereits im Kindes- und Jugendalter auftreten, bietet die frühe Diagnose und Behandlung die Chance das Risiko für assoziierte spätere Krankheits- und Todesfälle zu reduzieren. (3)

Fette sind ein wesentlicher Bestandteil unserer Nahrung. Sie werden im Darm als Chylomikronen (CM) aufgenommen, in der Leber verstoffwechselt und als LDL-Cholesterin wieder an das Blut abgegeben, um in der Folge von den Körperzellen aufgenommen zu werden. Sie dienen als Energiereserve und sind wie Cholesterin und Phospholipide auch notwendige Bestandteile der Zellwand. Zellen können jedoch nur eine bestimmte Menge an Blutfetten aufnehmen, das Ausmaß ist im Wesentlichen erblich determiniert. Bei einem Überschuss an Fett im Blut können die Zellen die zusätzlichen Blutfettmengen nicht mehr absorbieren und das Fett gelangt in der Folge in die Leber, die Haut und in die Gefäßwand. Dies führt zur Ausbildung einer nicht-alkoholischen Fettleber (NAFLD), Xanthomen und Xanthelasmen sowie Gefäßwandveränderungen.

In der Gefäßwand bilden diese Fetteinlagerungen primär Plaques und führen in der Folge zu einer chronischen Entzündungsreaktion, der Atherosklerose. Sie zählt zu einer der häufigsten Ursachen für kardiovaskuläre Ereignisse in der westlichen Welt. (4,5)

2 Pathophysiologie der Atherosklerose

Die Atherosklerose wird durch verschiedene systemische Risikofaktoren begünstigt und kann, je nachdem welche Gefäße betroffen sind, zu unterschiedlichsten Symptomen führen. Es handelt sich um eine chronische Gefäßerkrankung, die zunächst die Intima der elastischen und größeren Arterien betrifft und durch die Ausbildung von inflammatorischen fibrösen Lipidplaques, sogenannten Atheromen, gekennzeichnet ist. Ihre Entwicklung dauert einige Jahre, typischerweise mehrere Dekaden. Die Plaques entstehen diskontinuierlich mit abwechselnden Perioden von relativer Ruhe, die von Phasen mit raschem Wachstum unterbrochen werden. Nicht immer manifestiert sich die Atherosklerose in Form einer stenosierenden oder okklusiven Erkrankung, in der Aorta entstehen häufig Ektasien und Aneurysmen. Die atherosklerotischen Läsionen bilden sich bevorzugt an Aufzweigungsstellen der Arterien und in Bereichen mit gestörtem Blutfluss.

(6)

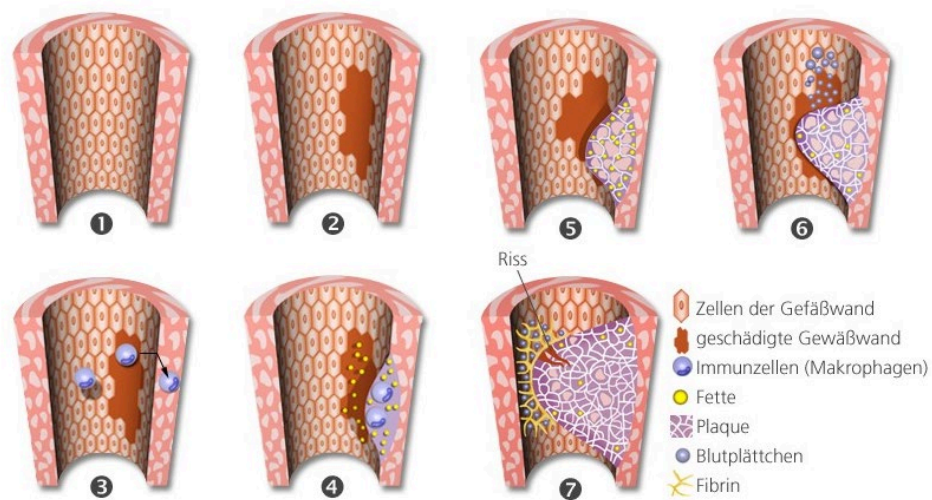


Abbildung 1, Stadien der Atheroskleroseentstehung, (7)

Fettstoffwechselstörungen bilden durch ihre Vielfalt an möglichen Mutationen und Auslösern eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die zum Großteil vererbt werden. Eine positive Familienanamnese (FA) kann hier schon frühzeitig den Verdacht einer Störung des Fettstoffwechsels stärken und ihre Bestimmung ist als Säule der Sekundärprävention eine wichtige Aufgabe der Pädiatrie. Eine frühzeitige Diagnose und die darauf basierende Therapie der jeweiligen Dyslipidämie, legt einen notwendigen Grundstein für die Gesundheit in der erwachsenen Bevölkerung. (8)

Übergewicht und Adipositas haben sich über die letzten Jahrzehnte zu einer ernstzunehmenden Erkrankung entwickelt und sind auch zu einem gesellschaftlichen Problem hohen Ranges geworden. Es ist wichtig das Bewusstsein zu schaffen, dass es sich hier nicht nur um ein ästhetisches Problem handelt, sondern um eine ernstzunehmende chronische Erkrankung mit vielen Komorbiditäten und Folgeerkrankungen. (9)

Die Adipositas wurde von der WHO zu einem globalen Problem der Gesundheitspolitik erklärt. Auch das österreichische akademische Institut für Ernährungsmedizin (ÖAIE) spricht von der mit Abstand bedrohlichsten Form der ernährungsbedingten Erkrankungen und publiziert zunehmend alarmierende Zahlen. Besonders besorgniserregend ist die drohende Verdoppelung der Zahl an Personen mit Adipositas per magna, eine Form der Adipositas, die mit einer sehr hohen Komorbidität vergesellschaftet ist und nur mit bariatrischen Eingriffen effektiv behandelt werden kann. (10)

Die Einflussfaktoren der Adipositas im Kindes und Jugendalter sind mannigfaltig, zu den wichtigsten zählen vor allem die prä- und postnatale Prägung, adipogene Umwelteinflüsse, Schlafverhalten und genetische Faktoren. (11,12)

Durch juveniles Übergewicht wird auch der Grundstein für weitere Stoffwechselerkrankungen gelegt. Kinder mit erhöhtem BMI leiden oft an psychischen Komorbiditäten, was wiederum zu schlechten schulischen Leistungen und reduziertem Selbstwertgefühl führen kann. Da die Adipositasbehandlung nur in ca. 10% der Fälle erfolgreich ist, muss der Fokus auf die Vorbeugung gelegt werden. (9,13)

3 Fettstoffwechsel

3.1 Physiologie des Fettstoffwechsels

Lipide sind ein grundlegender Bestandteil unserer Ernährung. Mehr als 25% des täglichen Kalorienbedarfs werden über Fette gedeckt, die über die Nahrung aufgenommen werden. Den Hauptanteil bilden mit 90% die Neutralfette oder Triglyzeride (TAG), dazu kommen verschiedene Phospholipide, Cholesterinester und die fettlöslichen Vitamine.

Lipide sind aufgrund ihrer hydrophoben Eigenschaften wasserunlöslich und so können auch Cholesterin und TAG im Plasma nur transportiert werden, wenn sie an einen Lösungsvermittler gekoppelt sind. Als Lösungsvermittler dienen Lipoproteine (LP) unterschiedlicher Dichteklassen. Diese an der Oberfläche lokalisierten Apolipoproteine (Apo) ermöglichen durch Bindung an Rezeptoren die Aufnahme ins Gewebe und sind gemeinsam mit den polaren Fetten für die hydrophilen Eigenschaften verantwortlich. Diese Komplexe werden als LP bezeichnet (Tabelle 1). Ihre Außenschicht besteht aus Phospholipiden und Cholesterin, die beide amphiphile Eigenschaften aufweisen. Im Inneren befinden sich stark hydrophobe Lipide, die Triacylglyceride (TAG), die Cholesterinester und die Apo. LP unterscheiden sich je nach Größe oder Dichte, Lipidzusammensetzung, Bildungsort und dadurch welche Apo sie beinhalten. ⁽¹⁴⁾

3.2 Einteilung der Lipoproteine

Die Einteilung der LP erfolgt anhand ihrer Dichte in 4 Lipoprotein-Klassen: Chylomikronen (CM), Very Low Density Lipoproteins (VLDL), Low Density Lipoproteins (LDL) und High Density Lipoproteins (HDL) (siehe Tabelle 1).

Neben diesen 4 Hauptklassen unterscheidet man die Intermediate Density Lipoproteins (IDL), die ihrer Dichte entsprechend zwischen VLDL und LDL einzuordnen sind und die Very High Density Lipoproteins (VHDL), mit noch höherer Dichte als HDL.

	Lipidanteil	Hauptlipid- komponente	Wichtigste Apoproteine	Bildungs- ort	Funktion
Chylomikronen	98%	Triacylglyceride	A, B-48, C, E	Darm	Transport exogener Triglyzeride
VLDL Very Low Density Lipoproteine	90%	Triacylglyceride	B-100, C, E	Leber/ Darm	Transport endogener Triglyzeride von der Leber zu extrahepatischen Geweben
LDL Low Density Lipoproteine	75%	Cholesterin	B-100	VLDL- Abbau	Cholesterintransport zu extra-hepatischen Geweben
HDL High Density Lipoproteine	50%	Cholesterin, Phospholipide	A, E	Leber, Darm	Cholesterinrücktransport aus Geweben zur Leber

Tabelle 1, Übersicht über die Einteilung der Lipoproteine modifiziert nach (15)

Lipoprotein (a) wird als separates Lipoprotein geführt und gehört aufgrund seiner Dichte zu den LDL. Es wird als unabhängiger Risikofaktor für koronare Herzkrankheiten herangezogen und enthält neben ApoB₁₀₀ auch Apo(a). Über letzteres ist noch wenig bekannt, außer dass es strukturelle Ähnlichkeit zu Plasminogen hat und somit ein Bindeglied zwischen LP-Stoffwechsel und Gerinnungssystem darstellt.⁽¹⁶⁾ Der Lipidstoffwechsel teilt sich in einen endogenen und einen exogenen Weg.

3.3 Exogener Lipidmetabolismus

Nach der Absorption und Hydrolyse im Darmepithel werden die Fette aus der Nahrung als triglyzeridreiche CM in die Lymphe und unmittelbar danach ins Blutplasma abgegeben. Am Endothel der Kapillaren werden die TAG der CM von der Lipoproteinlipase (LPL) abgespalten und die so freigesetzten Produkte aus der Lipolyse im Gewebe aufgenommen. Die so entstehenden CM- oder VLDL-Remnants werden durch ApoE an die dafür zuständigen Rezeptoren der Hepatozyten gebunden, erneut von der Leber aufgenommen und abgebaut.

3.4 Endogener Lipidmetabolismus:

In der Leber werden unter anderem auch die VLDL-Partikel gebildet und die TAG der so synthetisierten Partikel abgebaut. Durch diesen Vorgang entstehen beim Stoffwechsel der VLDL die sogenannten IDL und im weiteren Prozess auch LDL- und HDL-Cholesterinpartikel. (17)

Die Hauptaufgabe der CM ist es die Fette, meist TAG, vom Darm in die umliegende Peripherie zu transportieren, wo sie dann von der LPL durch ApoCII aktiviert werden und die freien Fettsäuren (FFS) abgespalten werden. Bei diesem Prozess bleiben Partikel als sogenannte Remnants über. Es handelt sich um Überreste aus dem Abbau, welche sich dann in der Leber mit ApoE an Rezeptoren binden, um zellulär aufgenommen zu werden. Die restlichen TAG, bestehend aus Cholesterin und Cholesterinestern, werden an die Zellen abgegeben. Diese neu synthetisierten TG und Cholesterine werden von den Hepatozyten als VLDL in die Peripherie abgegeben. Der Abschnitt in dem die FFS durch ApoCII aktiviert und dann von den Lipoproteinlipasen gespalten werden, während die Reste der VLDL als IDL zurück in die Leber kommen, wiederholt sich hier. Es kehrt jedoch nur rund 50% der IDL in die Leber zurück, um dort erneut bestückt zu werden. Die anderen 50% werden durch die Lipase der Leber zu LDL umgewandelt, indem ApoE abgespalten und ApoB100 exponiert wird. Rund zwei Drittel kehren wieder in die Hepatozyten zurück, der Rest bindet an LDL-Rezeptoren in der Peripherie.

3.5 Cholesterinester

Cholesterinester sind, wie die TAG, apolare Lipide und müssen daher vor ihrem Transport umgewandelt oder an Proteine gebunden werden. Ähnlich wie bei den FFS und TAG, sind die Cholesterinester eine Transport- und Vorratsform für Cholesterin. Im Inneren der LP findet man in Relation die meisten Cholesterinester, 42% sind es allein in den LDL. (14)

Cholesterin wird zum Großteil in der Leber produziert und ist damit eine körpereigene Grundsubstanz. Der Körper scheidet täglich ungefähr 1g Cholesterin in Form von Gallensäuren aus, diese Menge muss nachgeliefert werden. Den Großteil synthetisiert die Leber selbst, etwa 0,3g werden bei ausgeglichener Ernährung täglich aufgenommen. (18)

3.6 Low density lipoproteins (LDL)

Die cholesterinreichen LP, die durch die Umwandlung von VLDL entstehen, werden als LDL bezeichnet. Ihre physiologische Aufgabe besteht darin, Cholesterin aus den Hepatozyten in die peripheren, extrahepatischen Gewebe zu transportieren. LDL besteht

etwa zu Hälfte aus Cholesterin, der Rest wird von Proteinen und Phospholipiden gebildet. Jenes Apo, welches für LDL charakteristisch und vor allem funktionell wichtig ist, wird als ApoB100 bezeichnet. Es dient vor allem als Ligand für die LDL-Rezeptoren, die auf den Membranen der Zellen liegen. Lipoprotein(a) wird aufgrund seiner Ähnlichkeit zu LDL von vielen Autoren zur gleichen Gruppe gezählt, jedoch weist der Stoffwechsel einige wichtige Unterschiede auf. Lipoprotein(a) enthält zusätzlich Apo(a). (19)

3.7 High density lipoproteins (HDL)

HDL nehmen nicht nur überschüssiges Cholesterin aus dem Plasma und aus extrahepatischen Zellen auf, sie tauschen auch Apo mit VLDL und CM aus. Eine ihrer wichtigsten Aufgaben ist es, das Plasmaenzym Lecithin-Cholesterin-Acetyltransferase (LCAT), welches wesentlich zur Veresterung des Cholesterins beiträgt, zu aktivieren. HDL liefert außerdem Cholesterin und Cholesterinester an die Leber und andere Steroidhormon-produzierende Drüsen mit HDL-Rezeptoren. (14)

3.8 Triacylglyceride

TAG sind nicht wasserlöslich und daher in CM eingebaut. Sie werden in den Extrazellularräumen verschoben, umgehen so die Leber über die Darmlymphe und gelangen auf diesem Wege in den großen Blutkreislauf. Die Leber synthetisiert selbst TAG, indem sie sich die notwendigen FFS aus dem Plasma nimmt oder sie aus Glucose selbst produziert. Die TAG der Leber werden in VLDL eingebaut und so ins Blut abgegeben. (14)

3.9 Freie Fettsäuren

FFS sind aufgrund ihres hohen Energiegehalts gefragte Substrate für den Stoffwechsel. Im Blut sind sie nichtkovalent an Albumin gebunden, der Großteil der FFS wird jedoch als TAG in LP transportiert. Die an Albumin gebundenen FFS erreichen vor allem die Herz- und Skelettmuskulatur sowie die Nieren, wo sie für die Beta-Oxidation als Energiequelle dienen. In den Fettzellen werden die FFS wieder zu TAG aufgebaut und so gespeichert. Bei erhöhtem Energiebedarf werden sie durch Lipolyse wieder abgespalten und ins Blut abgegeben. In der Leber werden FFS einerseits abgebaut oder wieder zu TAG aufgebaut.

4 Apolipoproteine (Apo)

Apo werden, wie in Tabelle 2 ersichtlich, in 5 Klassen eingeteilt: A, B, C, D, E. Diese speziellen Proteinanteile haben verschiedene Aufgaben, sie dienen unter anderem beim Lipidtransport als Strukturelemente der LP, durch Internalisierung als Liganden für Rezeptoren und als Enzym-Aktivatoren LP-assoziiierter Fermente.

Apo nehmen eine Schlüsselfunktion im Lipidstoffwechsel ein. Bisher konnten Zwölf verschiedene Apo im menschlichen Serum beschrieben und nachgewiesen werden. ApoA-I und ApoA-II sind essenziell für die Struktur der HDL-Partikel und wirken als Coenzym der LCAT. ApoB ist Hauptbestandteil im LDL, kommt aber auch in triglyzeridreichen LP vor und ist verantwortlich für die Rezeptorbindung von LDL-Partikeln. Die C-Apo befinden sich auf der Oberfläche von VLDL und werden beim Abbau auf die HDL übertragen. Sie wirken zusätzlich auf die LPL-Aktivität. Letztere wird auch durch die Apo der Kategorie E, die hauptsächlich in triglyzeridreichen Partikeln und HDL vorkommen, beeinflusst. ApoE ist außerdem für die Bindung an Rezeptoren weiterer Zelloberflächen verantwortlich. Der Stoffwechsel von Apo wird unter anderem durch verschiedene Faktoren wie Ernährung, Medikamente, Hormone, Körpergewicht, Alkohol, Nikotinabusus, körperliche Bewegung und Erkrankungen der Leber beeinflusst. Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen Apo und Atherosklerose. (20)

4.1 Apolipoprotein-E (ApoE)

Die Phänotypen des ApoE können prädiktiv als Variable für das Ansprechen einer cholesterinsenkenden Therapie in Form einer Diät dienen. Das Plasmacholesterin ist stark individuell abhängig von der Art und Ausgewogenheit der Ernährung. Patient*innen mit dem ApoE4-Phänotyp sprechen stark auf die Cholesterinaufnahme an, während Betroffene des ApoE2-Phänotyps weniger anfällig sind. (21-24) Die Träger von ApoE4 entwickeln seit neuesten Erkenntnissen im Laufe der Zeit, neben der erhöhten Konzentration an LDL-C, auch ein Risiko an Morbus Alzheimer zu erkranken. Erhöhte LDL-Plasmakonzentrationen gehen mit einem häufigeren Auftreten atherosklerotischer Gefäßschäden einher und sind damit auch mit frühzeitig auftretenden koronaren Herzerkrankungen assoziiert. (25)

In Leber und Darm wird das cholesterinarme HDL synthetisiert, welches die Aufgabe hat Cholesterin aus der Peripherie, sowie aus VLDL und LDL aufzunehmen und wieder in die Leber zurückzuführen.

Ein hoher HDL-Spiegel im Blutplasma wirkt, im Gegensatz zu LDL, nachweislich protektiv gegen die Atherosklerose. Als Non-HDL-Cholesterin wird jenes bezeichnet, welches nicht mit HDL zusammenhängt. Dies umfasst auch die sogenannten VLDL-Remnants, mit deren Bestimmung man das kardiovaskuläre Risiko besser voraussagen konnte als über das LDL.

Apolipoprotein	Vorkommen	Funktion
A-I	HDL	Strukturprotein, Bindung an HDL-Rezeptoren, LCAT-Aktivierung
A-II	HDL	Zelluläre Cholesterinaufnahme
A-IV	HDL, LDS	Metabolismus triglyzeridreicher Lipoproteine
A-V	VLDL, HDL, LDS	Regulation der Triglyzeridkonzentration im Plasma
B-100	VLDL, IDL, LDL	Strukturprotein, Bindung an Rezeptor
B-48	Chylomikronen	Nur in Darmmukosa synthetisiert; Resorption von Lipiden aus der Nahrung
C-I	VLDL, IDL	Unterdrückung der Bindung von Lipoproteinen an Rezeptor
C-II	VLDL, IDL	Aktivierung Lipoproteinlipase
C-III	VLDL, IDL	Inhibierung Lipoproteinlipase
E	VLDL, IDL, LDL, HDL	Rezeptorbindung, Ausschleusen von Cholesterin aus extrahepatischen Zellen

Tabelle 2, Die wichtigsten Apolipoproteine modifiziert nach (26)

4.2 Lipoprotein-a

Bei Lipoprotein-a (LP(a)) handelt es sich um ein LDL-Partikel, dem zusätzlich das Apo(a) angelagert ist. Es wird bei erhöhten Plasmakonzentrationen als eigenständiger, jedoch nachgeordneter Risikoindikator für KHK sowie für thrombotische Ereignisse im Kindes- und Jugendalter verwendet. (27-29) Daraus ergibt sich, dass sich eine erhöhte Konzentration an LP(a) auf die Indikation und Intensität der lipidsenkenden Therapie auswirkt.

Bei der Interpretation von Lipidwerten im Kindes- und Jugendalter bedarf es der Beachtung einiger wichtige Aspekte, die sich von jenen Werten im Erwachsenenalter

unterscheiden. Zum einen variieren die Werte je nach Geschlecht, Mädchen zum Beispiel zeigen höhere Cholesterinkonzentrationen im Plasma, zum anderen schwanken die Werte generell mehr als bei Erwachsenen. (30)

Bis zum 18. Lebensjahr steigt die Konzentration der Plasmalipide und LP im Plasma. Der erste Schub findet meist in den ersten drei Lebensjahren statt, zum Ende der Pubertät hin steigt sie erneut. Während den pubertären Wachstumsschüben findet man erniedrigte Lipidkonzentrationen. Interessant ist auch, dass der Cholesterinspiegel im Plasma etwa im 10. Lebensjahr seinen Höhepunkt erreicht und dann mit der Pubertät zusammen mit den HDL Werten sinkt. Aus diesen Gründen ist es wichtig, altersbezogene Referenzwerte heranzuziehen. (31)

5 Dyslipidämien

Fettstoffwechselstörungen bilden eine heterogene Gruppe von meist genetisch vererbten Krankheiten, die aufgrund einer positiven Familienanamnese bereits im Kindesalter erfasst werden können. Es wird zwischen primären und sekundären Formen unterschieden. Zu den häufigsten schweren kongenitalen Hyperlipidämien im Kindes- und Jugendalter zählen vor allem die heterozygote Form der familiären Hypercholesterinämie (FH) und die familiäre kombinierte Hyperlipidämie (FCHL). Die FH kann durch unterschiedliche Ursachen hervorgerufen werden, man unterscheidet die FH durch Mutation der LDL-Rezeptoren, jene die durch ein defektes ApoB hervorgerufen wird und die Mutation des PCSK9-Gens. Die LDL-Rezeptor-Defizienz ist mit 1:500 die häufigste Form, die FCHL ist meistens mit Übergewicht und Adipositas vergesellschaftet. (32,33) Die homozygote Variante der FH ist mit einer Häufigkeit von 1:250.000 bis 1:1 000.000 um einiges seltener.

Die polygenen Formen der genetisch bedingten Fettstoffwechselstörungen mit geringer klinischer Manifestation sind die häufigsten, auch wenn diese nur zu einem geringen Prozentsatz entdeckt werden. Entscheidende Cofaktoren sind hierbei oft Lebensstil, Ernährungsgewohnheiten und Bewegungsmaß der Betroffenen. (34)

Die sekundären Manifestationen von Dyslipidämien wie Erhöhungen der TAG- oder LDL-Plasmakonzentration treten bei verschiedenen Erkrankungen wie Übergewicht und Adipositas, Diabetes Mellitus und endokrinologischen Erkrankungen auf. Eine nicht unwesentliche Rolle spielen auch Medikamente wie Kortison- oder Östrogenpräparate, da es unter ihrem Einfluss auch zu Veränderungen des TAG- und LDL-Spiegels kommen kann. (15)

6 Primäre Fettstoffwechselstörungen

Die primären Fettstoffwechselstörungen treten oft schon im Kindesalter auf, am häufigsten ist die heterozygote Form der familiären Hypercholesterinämie (FH). Mit einer Inzidenz von 1:500, leben allein in Deutschland 15 000 davon betroffene Kinder, in Österreich wird die Prävalenz auf 1:250 bis 1:300 geschätzt, genaue Zahlen existieren hier nicht.

6.1 Familiäre Hypercholesterinämie

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine Störung des Lipidstoffwechsels, mit autosomal dominantem Erbgang. Sie ist charakterisiert durch erhöhte Werte des Low Density Lipoproteins. (35,36) Ursächlich für die Störung sind genetische Mutationen des LDL-Rezeptor-Gens auf Chromosom 19, sowie des Apolipoprotein B (ApoB) auf Chromosom 2 und der Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) auf Chromosom 1. (37) Diese weit über 1000 beschriebenen Mutationen führen zu einem sehr variablen resultierenden klinischen Phänotyp.

In der Praxis wird unterschieden zwischen der homozygoten Form, die mit einer Prävalenz von 1:1.000.000 sehr selten ist und der heterozygoten Form, die mit geschätzten Prävalenzraten von 1:200-1:500 zu den häufigsten Stoffwechselstörungen zählt.

Die homozygote Form der FH ist gekennzeichnet durch eine sogenannte Compound-Heterozygotie. Diese spezielle Allelkonstitution, bei welcher zwei ungleich mutierte Allele des gleichen Gens vorliegen, führt meist zum kompletten Verlust des LDL-Rezeptors. Cholesterinwerte weit über 600 mg/dl sind die Folge. Bedingt durch die erhöhten LDL-Werte kommt es nicht selten bereits im Volksschulalter zu Veränderungen der Gefäßwände, Xanthomen und Arcus Cornea. Bleibt die homozygote FH unbehandelt, führt diese, als Folge der Atherosklerose, oft vor dem zweiten Lebensjahrzehnt zu Myokardinfarkten. (38)

Die heterozygote Form zählt zu den häufigsten kongenitalen Stoffwechselstörungen. Da es nur ungefähr zu einer Halbierung der funktionstüchtigen LDL-Rezeptoren auf den Leberzellen kommt, ist die Erhöhung der LDL-Werte dementsprechend geringer, dennoch steigen diese auf bis zu 350 bis 550 mg/dl. Auch bei dieser Form der FH kommt es unbehandelt zu frühzeitigen Gefäßschäden. (15)

Man geht davon aus, dass die Zahl der Menschen mit heterozygoter FH in Österreich bei rund 20.000–40.000 Betroffenen liegt, aber nur rund 1 Prozent diagnostiziert wurde.

Mit einer Inzidenz von 1:500 ist die familiäre Hypertriglyzeridämie gleich häufig wie die heterozygote Form der Hypercholesterinämie, jedoch zeigt diese im Kindesalter noch keine relevanten atherogenen Auswirkungen.

Studien haben gezeigt, dass atherosklerotische Gefäßerkrankungen bereits in der frühen Kindheit auftreten und etwa 70% der Kinder im Alter zwischen 6 und 10 Jahren pathologische Veränderungen der Gefäßwand in Aorta und A. Carotis aufweisen. Vorallem Kinder mit heterozygoter FH zeigen frühzeitig typische Veränderungen der Gefäße, die auf einen erhöhten Cholesterinspiegel zurückzuführen sind. (39)

Liegt über längere Zeit ein erhöhter LDL-Cholesterinspiegel vor, kommt es, abhängig von der Höhe der Plasmakonzentration, bereits in jungen Jahren zur Ablagerung in verschiedensten Geweben. Sogenannte Xanthome sind Hautveränderungen, die durch die Speicherung der Plasmalipoproteine in der Haut entstehen und bevorzugt im Bereich der Augenlider, des Rumpfes und der Strecksehnen auftreten. Diese Einlagerung von Cholesterin aufgrund von erhöhten Plasmakonzentrationen ist mitunter ein Grundstein für die Bildung der Atherosklerose und somit Risikofaktor für ernstzunehmende Folgeerkrankungen wie KHK, Myokardinfarkt und Insult.(35)

Die Tragweite dieser Stoffwechselstörung wird dann ersichtlich, wenn man bedenkt, dass hier allein das Risiko an einer KHK zu erkranken, um das 8-fache erhöht ist und selbst bei früher Diagnose mit adäquater Therapie eine mittlere Lebenserwartung von nur 60 Jahren besteht. Die Notwendigkeit einer exakten Diagnosestellung, Aufklärung und Zuweisung der Patienten ist hier von besonderer Bedeutung. (40,41)



Abbildung 2, Xanthoma tendinosum eines 8-jährigen Buben mit FH (42)

6.2 Familiäre Hypercholesterinämie - Familiärer Apolipoprotein B-Defekt

Die Mutation führt zu einer strukturellen Anomalie des Apolipoprotein B, was wiederum zur Folge hat, dass es zu einer ineffizienten Bindung an den LDL-Rezeptor kommt. Dadurch steigt das zirkulierende LDL-Cholesterin durch die verminderte Aufnahme deutlich an. Vom klinischen Erscheinungsbild und den kardiovaskulären Risiken ist der Apolipoprotein B-Defekt vergleichbar mit den Mutationen vom LDL-Rezeptor- und PCSK9-Gen, jedoch hat er die mildeste Verlaufsform unter den familiären Hypercholesterinämien.^(43,44)

6.3 Familiäre Hypertriglyzeridämie

Die familiäre Hypertriglyzeridämie wird sowohl monogen als auch polygen vererbt. Bereits im adoleszenten Alter kann es zu einer ausgeprägten Hyperlipidämie kommen, bei positiver Familienanamnese ist auch schon im Kindesalter die Plasmalipidkonzentration deutlich erhöht. Bei Erwachsenen tritt die Hypertriglyzeridämie oft als Bestandteil des metabolischen Syndroms auf. Bei Triglyzeridwerten von 200-500mg/dl ist das Risiko für Myokardinfarkte deutlich erhöht, ab Werten über 1000 mg/dl steigt zusätzlich das Risiko einer Pankreatitis. ⁽⁴⁵⁾ Bei der primären, genetisch bedingten, Hypertriglyzeridämie steigt das VLDL stark an, die TAG sind meist moderat erhöht.

6.4 Familiäre kombinierte Hyperlipidämie (FCHL)

Die FCHL ist unter den primären Fettstoffwechselstörungen mit einer Häufigkeit von 1:500 eine der am häufigsten Vorkommende. Bei den betroffenen Patienten sind sowohl die VLDL- als auch die LDL-Werte erhöht. Es ergibt sich jedoch ein sehr wechselhaftes labor diagnostisches Bild aus gemischter Hyperlipidämie, isolierter Hypercholesterinämie oder Hypertriglyzeridämie. ⁽⁴⁶⁾

6.5 Familiäre Dysbetalipoproteinämie

Hierbei handelt es sich um eine seltene Störung der Struktur des Apolipoprotein E, welche eine Akkumulation von VLDL-Remnants hervorruft. Es kommt zu gelblichen Ablagerungen auf den Handflächen und weiteren Körperregionen. Die FDBL wird weitgehend wie die FCHL behandelt. ⁽⁴⁷⁾

6.6 Hyperchylomikronämie

Die Hyperchylomikronämie kann durch zwei verschiedene, jedoch phänotypisch idente Defekte ausgelöst werden. Es handelt sich hierbei entweder um eine Fehlfunktion der LPL oder des ApoC-II, welches einen wichtigen Faktor in der Funktion der Enzyme darstellt. Betroffene dieser seltenen Defekte können CM nicht adäquat abbauen und entwickeln daher schon in frühem Alter eine massive Hypertriglyzeridämie mit Werten über 1000 mg/dl. Diese erhöhte Konzentration an TAG im Plasma führt neben Xanthomen auf der Haut zu Steatosis Hepatis sowie einer Hepatomegalie. Es ist außerdem bekannt, dass TAG-Konzentrationen jenseits der 1000 mg/dl ein erhöhtes Risiko mit sich bringen, an Pankreatitis zu erkranken.

Bei diesem Defekt ist das Risiko für atherosklerotische Gefäßschäden gering, da die Plasmakonzentration des LDL- und HDL-Cholesterins meist unter der Norm liegt. Eine Hyperchylomikronämie fällt des Öfteren nach einer Blutabnahme auf, da sich nach ein paar Stunden in Kühlung die CM an der Oberfläche des Serums als abgrenzbarer Fettstreifen absetzen. Es ist in diesem Fall ratsam die Konzentrationen essenzieller Fettsäuren und fettlöslicher Vitamine im Plasma zu messen und mit Referenzwerten für Kinder zu vergleichen. (47)

6.7 Sitosterinämie

Bei dieser Form der Fettstoffwechselstörung handelt es sich um eine sehr seltene, rezessiv vererbte Erkrankung, die sich durch die vermehrte Absorption, beziehungsweise verminderte biliäre Ausscheidung, pflanzlicher Sterine charakterisiert. Es kommt hierbei zu einer Ansammlung von pflanzlichen Sterolen in verschiedenen Geweben und dem Plasma. Mutationen in den ATP-binding-casette-Transportern, Transmembranproteine die fast ausschließlich in sezernierenden Geweben wie die der Leber und des Dünndarms zu finden sind, sind ausschlaggebend dafür.

Schon ab dem Vor- und Volksschulalter treten pathognomische Symptome, wie Xanthome und schwerwiegende, manifeste atherosklerotische Gefäßwandveränderungen auf. Das Risiko eines Myokardinfarkts ist bei dieser Form schon im Kindes- und Jugendalter stark erhöht und bedarf einer frühzeitigen Therapie. (48)

7 Sekundäre Fettstoffwechselstörungen

Die heterogene Gruppe der sekundären Fettstoffwechselstörungen umfasst einige Grunderkrankungen wie das metabolische Syndrom, Diabetes mellitus und Adipositas, das nephrotische Syndrom, aber auch Medikamente, die aufgrund ihres Wirkspektrums Fettstoffwechselanomalien zur Folge haben können. In der nachstehenden Tabelle sind die wichtigsten Grunderkrankungen und Medikamente mit ihren jeweiligen Dyslipidämien angeführt. (49)

Erkrankung	Fettstoffwechselstörung	HDL-Spiegel
Adipositas	Hypertriglyzeridämie	HDL ↓
Metabolisches Syndrom	Hypertriglyzeridämie	HDL ↓
Nephrotisches Syndrom	Hypercholesterinämie	
Diabetes mellitus Typ 2	Hypertriglyzeridämie	
primär biliäre Cholangitis	Hypercholesterinämie	
Hypothyreose	Hypercholesterinämie	
Glukokortikoidtherapie	Hypertriglyzeridämie	HDL ↑
Östrogentherapie	Hypertriglyzeridämie	HDL ↑

Tabelle 3, Übersicht über die sekundären Fettstoffwechselstörungen (49)

7.1 Metabolisches Syndrom

Der Begriff des metabolischen Syndroms fasst 4 Störungen zusammen, die meist gemeinsam auftreten. Dyslipidämie, arterieller Hypertonus, Adipositas und Diabetes Mellitus bilden diese Kombination, die nachweislich am Prozess der Atherosklerose beteiligt ist und damit das Risiko der Entwicklung eines kardiovaskulären Geschehens deutlich erhöht.(18)

Der Körper legt überschüssig aufgenommene Nährstoffe in Form von Speicherfett als Reserve an. Die Fettdepots des Körpers sind unterschiedlich aufgebaut und haben, je nach Einsatzort, ihre eigene Aufgabe. Das Bauchfett zum Beispiel hat im Vergleich zur Unterhautfettschicht eine höhere Insulinresistenz, was bedeutet, dass das Pankreas mit

seinen β -Zellen um einiges mehr Insulin produzieren muss, um dieser Resistenz entgegenzuwirken. Dies gelingt jedoch nicht auf Dauer und es kommt früher oder später zu einem relativen Mangel an Insulin. Dieser Mangel an Insulin führt in weiterer Folge zu einer verstärkten Lipolyse der gespeicherten TAG und FFS durch die Lipasen. Der größte Teil der so abgebauten FFS wird zurück transportiert und in den Hepatozyten als TAG gespeichert. Da dies wiederum zu einem Überschuss an FFS in der Leber führt, produziert diese übermäßig viel VLDL und gibt dieses ans Blutplasma ab, was zu einer relativen Hypertriglyzeridämie führt. Gleichzeitig sinkt die Plasmakonzentration von HDL aufgrund des Austauschs der in den VLDL enthaltenen TAG, mit jenen des HDL. Der Körper aktiviert daraufhin die Gluconeogenese, um dem Überschuss an FFS und der Insulinresistenz entgegenzuwirken.

Die arterielle Hypertonie entsteht durch multiple Faktoren, unter anderem durch eine vermehrte Aktivität des RAAS-Systems und der endothelialen Dysfunktion aufgrund des Überangebots an Insulin. (21)

7.2 Diabetes mellitus Typ II

Der Typ II des Diabetes mellitus zeichnet sich gegenüber dem, meist genetisch bedingten, Typ I unter anderem durch eine chronische Hyperglykämie aus. Je nach Ausgangslage wird der Typ II durch vier relevante Einflussfaktoren bestimmt: Insulinresistenz, sekretorischer Defekt der alpha- und beta-Zellen, Untergang der beta-Zellen und unzureichende Sekretion von Inkretin. Bei der Überzahl der Typ II Diabetiker ist die Hyperinsulinämie ein Teil ihres metabolischen Syndroms. (6)

Sowohl die Hyperglykämie als auch die Insulinresistenz wirken sich stark auf den Lipidstoffwechsel aus.(50,51) Fehlendes HDL-Cholesterin und erhöhte TAG-Plasmakonzentrationen führen zum klinischen Erscheinungsbild der Fettstoffwechselstörungen bei Typ II Diabetikern, während sich der LDL-Cholesterinspiegel nicht von Patient*innen ohne Diabetes unterscheidet. Die LDL die im diabetischen Stoffwechsel synthetisiert werden, weisen eine erhöhte Affinität zur Oxidation auf und sind daher wahrscheinlich ein entscheidender Faktor für die erhöhte Atherogenität, auch wenn das LDL im Normbereich liegt. Selbst wenn es zu keiner Erhöhung des absoluten LDL-Cholesterinspiegels kommt, können Diabetiker erhöhte Werte an non-HDL-C aufweisen. Der Medianwert des TAG-Spiegels bei Diabetikern liegt bei $< 2,3$ mmol/l und rund 95 % der Betroffenen weisen TAG-Spiegel unter 4,5 mmol/l auf. (52)

7.3 Nephrotisches Syndrom

Das nephrotische Syndrom ist definiert als Symptomenkomplex bestehend aus Proteinurie ($> 3,5\text{g/d}$), Hypoproteinämie ($<60\text{g/l}$), Hyperlipoproteinämie und peripheren Ödemen. Es kommt zu einer Schädigung der glomerulären Basalmembran und dadurch auch zu einem erhöhten Übertritt von Protein aus dem Blutplasma in den Harn.

Es ist nicht ganz geklärt, wie es zur Erhöhung der LP kommt, jedoch weiß man, dass es ein Zusammenspiel multipler Prozesse ist. Die hepatische Bildung von Cholesterin, LP und TAG ist erhöht und gleichzeitig ist der Cholesterintransport mit Hilfe von Albumin durch den Albuminmangel reduziert. Eine reduzierte Aktivität der LPL stört die Reifung der VLDL zu LDL-Partikeln, die HDL-Synthese wird gemindert und LCAT wird vermehrt über den Harn ausgeschieden. (53)

7.4 Hypothyreose

Die Schilddrüsenunterfunktion ist definiert durch einen Mangel an Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) und den damit einhergehenden Symptomen. Die Unterfunktion der Schilddrüse hat zur Folge, dass es zu einem Anstieg des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) im Serum kommt. Je nach Ausprägungsgrad unterscheidet man zwischen subklinischer und latenter Hypothyreose. Während beim subklinischen Verlauf T3 und T4 weitestgehend im Normalbereich liegen, kommt es im fortgeschrittenen Stadium zu einem Abfall von T4 im Plasma. Neben den Kardinalsymptomen der Hypothyreose mit Leistungsminderung, Antriebslosigkeit, Gewichtszunahme, Müdigkeit und depressiven Verstimmungen, wird auch die HMG-CoA-Reduktase durch den Mangel an Schilddrüsenhormonen in ihrer Expression gehemmt. Letzteres führt zu einem Anstieg der Cholesterinsynthese bei gleichzeitig verminderter Expression der LDL-C-Rezeptoren, wodurch weniger LDL-C in die Zellen aufgenommen werden kann und die Serumkonzentration ansteigt. Eine Unterfunktion der Schilddrüse beeinflusst auch das Cholesterin-Transfer-Protein (CEPT), welches für die Übertragung von HDL zu LDL und VLDL verantwortlich ist. Die Lipoproteinlipase spaltet durch Hydrolyse Cholesterin von triglyzeridreichen LP und überträgt diese an die HDL. Eine Schilddrüsenunterfunktion kann auch diesen Prozess beeinflussen und eine Hypertriglyzeridämie hervorrufen. (8,55)

8 Dyslipidämie als Risikofaktor für KHK

Gefäßveränderungen die durch Stoffwechselerkrankungen wie Dyslipidämien und Diabetes mellitus bedingt sind, prägen die Erwachsenenmedizin seit langer Zeit. Mit der Zunahme der adipösen Kinder und Jugendlichen in den letzten Jahren sowohl in der Häufigkeit als auch im Ausmaß ist zu befürchten, dass Gefäßerkrankungen gehäuft auftreten werden, da aus übergewichtigen Kindern meist auch übergewichtige Erwachsene werden. (56)

Lange Zeit war jedoch strittig, ob Atherosklerose auch schon bei adipösen Kindern und Jugendlichen mit Diabetes und oder Dyslipidämie beginnen. In Autopsiestudien konnten zunächst bei Kindern und Jugendlichen mit Dyslipidämie und Diabetes mellitus Typ 1, die durch Unfälle verstorben waren, atherosklerotische Plaques nachgewiesen werden. (57-59) Mortalität und Morbidität durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind dabei umso höher, je früher die Adipositas im Kindesalter beginnt. (2)

Atherosklerotische Gefäßveränderungen beginnen bereits in der frühen Kindheit, nur rund 30% der Kinder im Alter zwischen 6 und 10 Jahren weisen keine pathologischen Gefäßprozesse auf. Kinder im gleichen Alter, mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, weisen sogar frühzeitig fortgeschrittene Gefäßwandveränderungen auf. (39) Bei den meisten Kindern sind atherosklerotische Gefäßveränderungen geringgradig und können durch eine gesunde Lebensweise minimiert oder sogar verhindert werden. Bei einigen Kindern wird der Prozess jedoch aufgrund des Vorhandenseins identifizierbarer Risikofaktoren wie Fettleibigkeit, Dyslipidämie und Bluthochdruck oder spezifischer Krankheiten, die mit vorzeitiger Herz-Kreislauf-Erkrankung assoziiert sind, beschleunigt. (60-62)

In einer repräsentativen Untersuchung von 150 Probanden im Alter von 6 bis 30 Jahren konnte gezeigt werden, dass faktisch bei allen dieser Personen fatty streaks in der Aorta nachzuweisen waren. Im Gegensatz dazu stieg die Prävalenz von fatty streaks in den Koronararterien mit dem Alter an. Diese wurden in der Altersgruppe von 2 bis 15 Jahren in 50%, in der Altersgruppe von 21 bis 39 bereits in 85% gefunden. Die Häufigkeit der Prävalenz von fibrösen Plaques ist in Abbildung 3 dargestellt. In der Aorta war ein Trend in Richtung Zunahme mit dem Alter zu beobachten, mit einem Anstieg der Prävalenz speziell nach dem 15. Lebensjahr mit einer Zunahme auf 60% in der Altersgruppe 26 bis 39 Jahre. Dieser Trend war in den Veränderungen der Koronargefäße noch konsistenter mit einem Prävalenzanstieg von 8% bei den 2- bis 15-jährigen bis 69% bei den 26- bis 39-

jährigen. Für beide Gefäßveränderungen wurde auch ein Trend für die Zunahme an befallener Intimaoberfläche mit dem Alter beobachtet. In der Aorta nahm das mittlere (\pm SD) Ausmaß der befallenen Intimaoberfläche von 13,8 im Alter von 2 bis 15 Jahren auf 28,8 (\pm 15,3%) für die Alterskohorte 16 bis 23 Jahre zu. Das Ausmaß der fibrösen Plaques stieg von 0,2 \pm 15% auf 4,0 \pm 7,4% an.

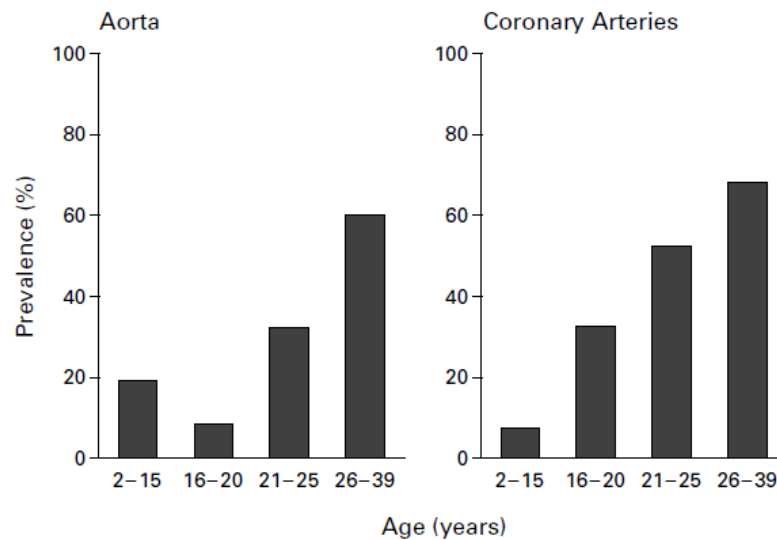


Abbildung 3, Prävalenz fibröser Plaques in Aorta und Koronarien, nach Alter (112)

Die Korrelation zwischen dem Ausmaß der Gefäßveränderungen und den einzelnen Risikofaktoren zeigt Abbildung 4. Die Ausprägung der atherosklerotischen Läsionen korrelierte positiv und signifikant mit dem BMI systolischem RR (außer in Fällen von fibrösen Plaques in der Aorta) diastolischem RR (vor allem für fibröse Plaques in den Koronararterien), Gesamtcholesterinkonzentrationen (außer für fibröse Plaques in Aorta oder Koronararterien) und Serum-TAG-Werte (ausgenommen fatty streaks in der Aorta).

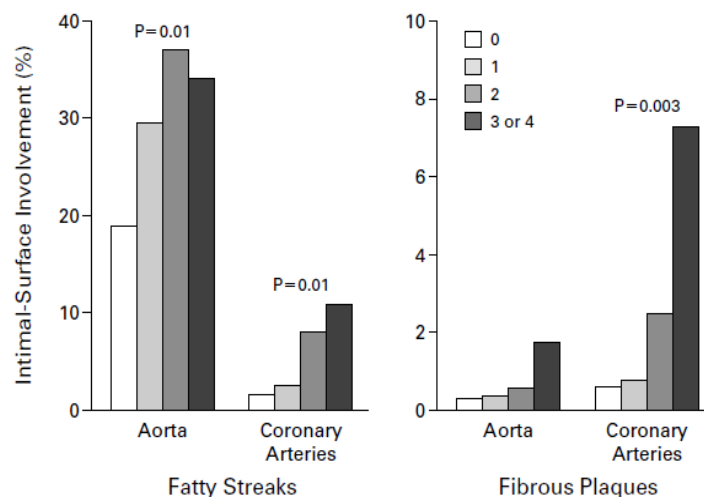


Abbildung 4, Auswirkung d. RF auf das Ausmaß der Atherosklerose in Aorta und Koronarien bei Kindern und Jugendlichen(110)

Die kanonische Korrelationsanalyse zeigte, dass das Ausmaß der fatty streaks und fibrösen Plaques in der Aorta und den Koronararterien mäßig stark korreliert mit einem erhöhten BMI ($R= 0,48$), systolischen RR ($R= 0,55$), Serum-TAG-Werten ($R=0,50$) und LDL-Cholesterinkonzentrationen ($R=0,43$) und gering abhängig mit dem diastolischen Blutdruck ($R=0,22$) und HDL-Cholesterinwerten ($R=-0,16$).

Das Ausmaß des mittleren Befalls der Intimaoberfläche in Abhängigkeit des gleichzeitigen Vorliegens von mehreren Risikofaktoren zeigt Abbildung 4. Die hier untersuchten Risikofaktoren, waren BMI, systolischer RR, Serum-TAG-Konzentration und Serum LDL-Konzentration. Personen mit 0, 1, 2 und 3 oder 4 Risikofaktoren zeigten in 19,1%, 30,3%, 37,9% und 35% der Intimaoberfläche fatty streaks. In den Koronararterien waren 1,3%, 2,5%, 7,9% und 11,0% involviert. In 0,6%, 0,7%, 2,4% und 7,2% fanden sich in diesen Untergruppen fibröse Plaques in den Koronarien. ohne Risikofaktoren. Für die fibrösen Plaques war die Häufigkeit in diesen Gruppen 12-mal so groß. Das Ausmaß der fatty streaks Läsionen war 8,5-mal höher, bei Personen mit 3 oder 4 Risikofaktoren, verglichen mit der Gruppe. Diese Ergebnisse unterstützen das Konzept, dass mehrere Risikofaktoren einen synergistischen Effekt auf die Morbidität und Mortalität der koronaren Herzerkrankung im mittleren und späteren Lebensalter ausüben, wie er bereits auch in epidemiologischen Studien wie der Framingham Studie gezeigt wurde. (113)

9 Diagnostisches Vorgehen

Die Dyslipidämie sollte möglichst frühzeitig diagnostiziert werden, um den Prozess der Atherosklerose zumindest zu verzögern. Sichtbare klinische Zeichen wie Xanthome, Xanthelasmen und Arcus lipoides treten selten im juvenilen Alter auf, da sie für ihre Entstehung sehr hohe Lipidwerte benötigen.

Eine positive FA hinsichtlich Hypercholesterinämien oder im juvenilen Alter auftretender kardiovaskulärer Erkrankungen bei erst- oder zweitgradigen Verwandten kann ein Hinweis auf das Vorliegen einer HLP sein. Diese selektive Form des Screenings, die sich allein auf die Familienanamnese fokussiert, schließt jedoch rund 30-60% der Kinder mit HLP nicht mit ein.⁽⁴⁹⁾ Die Konzentration der TAG im Plasma schwankt, abhängig von der Menge, die über die Nahrung zugeführt wird, relativ stark. Eine Messung der Plasma-TAG sollte daher im nüchternen Zustand erfolgen, da sich nur so eine Hypertriglyzeridämie diagnostizieren lässt. Das Gesamtcholesterin hingegen verändert sich zirkadian nur gering und kann somit zu jeder Zeit unabhängig von der Tageszeit als Suchtest für Hypercholesterinämien bestimmt werden. Dies sollte grundsätzlich jedoch frühestens im 2. Lebensjahr erfolgen, da die therapeutischen Konsequenz zu einem früheren Zeitpunkt nicht gegeben ist. Bei Kindern von Eltern mit gesicherter Hypercholesterinämie, sollte eine Bestimmung der Lipide durchgeführt werden, auch wenn nur ein Elternteil betroffen ist.^(65,66)

9.1 Cholesterin

Kinder weisen häufig einen hohen Anteil an protektivem HDL-Cholesterin auf und sollten daher nicht nur aufgrund des erhöhten Gesamtcholesterins eine Indikation zur cholesterinsenkenden Therapie gestellt bekommen. Die diagnostische Bewertung setzt sich hier aus zwei Messungen in der Postabsorptionsphase, deren Abstand im Bereich zwischen 2 Wochen und 3 Monaten liegen sollte, zusammen und sollte mindestens die Bestimmung der TAG, des Gesamtcholesterin, des LDL-Cholesterin und des HDL-Cholesterin beinhalten.⁽⁶⁷⁾

9.2 Lipoprotein(a)

Ein erhöhter Lp(a)-Wert stellt einen wichtigen zusätzlichen Risikofaktor dar. Bei Werten über 30 mg/dl tendiert man zu einem frühzeitigen Beginn der cholesterinsenkenden Therapie. Die Lp(a)-Konzentration im Plasma kann diätisch oder medikamentös nicht

wesentlich gesenkt werden, weswegen eine erneute Bestimmung in der Regel nicht erforderlich ist. (27,29)

9.3 HDL

Eine erniedrigte Konzentration an HDL-Cholesterin wirkt sich bei Kindern und Jugendlichen nicht gleich aus wie bei Erwachsenen. Mehr als die Hälfte jener, die als Kinder einen niedrigen HDL-Spiegel aufweisen, haben im Erwachsenenalter normale, altersentsprechende HDL-Werte. (68,69) Ein Anheben des erniedrigten HDL-Cholesterins kann zu einer Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse führen. Somit ist es gerechtfertigt, bei Menschen mit Dyslipidämie und erhöhtem Risiko für KHK, das niedrige HDL anzuheben und gleichzeitig das LDL zu senken. (70)

9.4 Homozystein

Eine erhöhte Konzentration von Homocystein im Plasma ist ein weiterer Indikator für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.(71,72) Mehrere epidemiologische Studien führten zum Ergebnis, dass ein erhöhter Homozysteinspiegel für 10% des Bevölkerungsrisikos für KHK zurückzuführen ist. (73) Die Erhöhung des Plasmaspiegels um 5 µmol/l ging mit einer Risikosteigerung einher, 60% bei Frauen und 80% bei Männern. Diese Steigerung ist vergleichbar mit der risikosteigernden Wirkung einer Erhöhung der Cholesterinspiegels um 20 mg/dl. Das Absenken des Homozysteinspiegels hat bei Erwachsenen zu keiner wesentlichen Verminderung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen geführt. (74)

9.5 Apolipoproteine

Eine Bestimmung der Plasmakonzentration von ApoB100 und ApoA ist ein wichtiger Marker zur Einschätzung des Risikos vaskulärer Ereignisse. Es heißt, diese Parameter wären besser geeignet als die Konzentrationsbestimmung von LDL und Intima-Dicke der Arteria Carotis. Aussagekräftiger ist jedoch das Verhältnis von ApoA und ApoB zum Verhältnis des Gesamtcholesterins zu HDL-C, LDL-C zu HDL-C und non-HDL-C zu HDL-C.(70,75,76) Leider sind diese Werte für die primäre Prävention der Atherosklerose, vorallem junger Patienten, nicht ausreichend evaluiert und die Bestimmung oben erwähnter Werte wird bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen. Ein erhöhter ApoB-Wert ist ein charakteristisches Merkmal einer FCHL, daher ist in dem Fall einer familiären Belastung die Bestimmung der Plasmakonzentration von ApoB als Bestätigungsdiagnostik

ratsam. Dies hängt daran, dass die alleinige Bestimmung des Lipidprofils im Kindesalter oft nicht eindeutig ist. (77,78)

9.6 C-Reaktives Protein

Inflammatorische Marker wie das C-reaktive Protein (CRP) sind in Bezug auf die Beurteilung einer HLP im Kindesalter, bisher ohne klinische Bedeutung. Im Gegensatz zu den Erwachsenen besteht hier weder Relevanz als nachgeordneter Risikofaktor noch als Indikator oder Surrogatparameter unter medikamentöser Therapie. (79,80)

9.7 Blutdruck

Es ist möglich, dass der systolische Blutdruck, im Falle einer Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen, signifikant mit der IMT korreliert jedoch nicht mit der Plasmakonzentration des LDL-Cholesterins. Das Therapie- und Diagnostikschema einer Hypercholesterinämie im jungen Alter sollte neben der Kontrolle des Lipoproteinspiegels auch regelmäßige Blutdruckkontrollen beinhalten. (81)

9.8 Molekulargenetische Untersuchung

Eine molekulargenetische Untersuchung von möglichen ursächlichen Defekte, wie die LDL-Rezeptoren und ApoB bei erhöhten Cholesterinwerten oder LPL und ApoCII bei Hyperchylomikronämie, ist für die Durchführung einer zielgerichteten Therapie nicht zwingend notwendig, wird jedoch im Zuge der Aufklärung von Patient*innen und Familienmitgliedern häufig gewünscht. Wenn schon eine Mutation bei einem Elternteil oder Verwandten ersten Grades festgestellt werden konnte, ist es sinnvoll die genetischen Begebenheiten hinsichtlich dieser Mutation beim Kind zu untersuchen.(66,82) Um eine FH molekulargenetisch zu diagnostizieren, benötigt es ein Labor mit standardisierten Methoden. Wenn keine Mutation gefunden wird, heißt dies nicht, dass eine FH ausgeschlossen ist. Vorallem dann, wenn die Klinik stark auf eine FH hinzudeuten scheint, muss man davon ausgehen, dass die Genotypisierung keine hundertprozentige Sensitivität aufweist. Eine andere Methode, um die Diagnose der FH zu stellen ist der Nachweis von homo- oder heterozygoten Mutationen des LDL-Rezeptors. (82,83)

Die Experten der American Academy of Pediatrics empfehlen in den in Tabelle 4 angegebenen Situationen bei Kindern und Jugendlichen eine Screeninguntersuchung auf Störungen des Lipoproteinmetabolismus zu veranlassen.

Alter	Screening
bis 2 Jahre	Kein Screening
2-8 Jahre	Kein Routinelipidscreening! Nüchternlipidstatus, falls positive FA für KHK, Myokardinfarkt, Apoplexie, Stent, Angioplastie <55 Jahre (männlich) oder <65 Jahre (weiblich), Cholesterin >240 mg/dl oder bekannte Dyslipidämie
	Kind mit Hypertonie, Diabetes Mellitus oder BMI > 95 Perzentile
9-11 Jahre	Generelles Screening
	Nicht-nüchtern-Lipidstatus: Berechnung Non-HDL-Cholesterin (Total Cholesterin – HDL-Cholesterin)
	Wenn Non-HDL-Cholesterin >145 mg/dl oder HDL-Cholesterin < 40mg/dl, TAG >100 mg/dl
12-16 Jahre	Kein generelles Screening
	Nüchternlipidstatus 2-mal und FA erheben
17-19 Jahre	Generelles Screening
	Non-HDL-Cholesterin > 145mg/dl bzw. HDL-Cholesterin < 40mg/dl oder LDL-Cholesterin >130 mg/dl, TAG > 130mg/dl
20-21 Jahre	Non-HDL-Cholesterin >190mg/dl, HDL-Cholesterin < 40mg/dl oder LDL-Cholesterin >160mg/dl, non-HDL-Cholesterin > 190mg/dl, HDL-Cholesterin < 40mg/dl, TAG >150 mg/dl

Tabelle 4, Screeninguntersuchung auf Störungen des Lipoproteinmetabolismus (84)

In der Praxis werden die vom Expertenrat der American Heart Association empfohlenen Werte als Cut-off-Level verwendet. (Tab.5)

Plasmaprotein	Konzentrationen		
	Akzeptierbar	Grenzbereiche	Erhöht/erniedrigt
Gesamtcholesterin (mg/dl)	< 170	170-200	> 200
LDL-Cholesterin (mg/dl)	< 110	110-130	> 130
Triglyzeride (mg/dl)	< 90	90-110	> 110
- 0-9 Jahre	< 75	75-99	> 100
- 10-19 Jahre	< 90	90-129	> 130
HDL-Cholesterin (mg/dl)	> 45	40-45	< 40

Tabelle 5, Cut-off Werte der AHA (modifiziert nach (84))

10 Adipositas

Adipositas hat sich über die Jahre stark entwickelt und ist längst nicht mehr nur in der erwachsenen Gesellschaft ein Problem. Die Zahl adipöser Kinder ist über die letzten 3 Jahrzehnte alarmierend gestiegen. Eine erhöhte Aufnahme von hochkalorischen Lebensmitteln bei gleichzeitiger Abnahme der körperlichen Aktivität ist nur einer der vielen Gründe. Veränderungen der Ernährungs- und Bewegungsmuster sind oft das Ergebnis des gesellschaftlichen Wandels und der Urbanisierung.

Es ist schwer abzuschätzen wie fatal sich die Folgen juveniler Adipositas auf Morbidität und Mortalität auswirken, jedoch steht fest, dass die Relevanz einer adäquaten Prävention von Übergewicht und Adipositas nicht oft genug betont werden kann. (85)

10.1 Definition

Die Begriffe Übergewicht und Adipositas werden oft als gleichbedeutende Begriffe geführt, jedoch bedarf es einer klaren Separation, da eine synonyme Verwendung dieser zwei Begriffe medizinisch nicht korrekt ist. Übergewicht wird als pathologisches Übermaß an Gesamtkörpermasse in Relation zur Körperhöhe definiert, während Adipositas das pathologische Übermaß an Fettmasse in Bezug auf die Gesamtkörpermasse bezeichnet. Beide Begriffe haben jedoch die Gemeinsamkeit für eine Vermehrung des Körperfetts, die das Normalmaß übersteigt und ein erhöhtes Risiko für Folgeerkrankungen in sich birgt, zu stehen.

10.2 Body-Mass-Index (BMI)

Der BMI wird über die Ermittlung der Körpermaße, genauer gesagt Körpergröße und Körpergewicht, bestimmt. Ein großer Vorteil dieser Methode ist, dass die Maße einfach und schnell zu erfassen sind. Der Körpermassenindex oder Body-Mass-Index ist eine, nach internationalem Konsens festgelegte, Grundlage für die Klassifikation des Körpergewichts. Er wird berechnet aus dem Quotient des Körpergewichts in Kilogramm und der Körpergröße in Metern, zum Quadrat. (Abb.6) (86)

$$\mathbf{BMI = \frac{\text{Gewicht in kg}}{(\text{Größe in m})^2}}$$

Abbildung 5, Berechnung des Body-Mass-Index (87)

10.3 Grenzwerte







A. Einteilung der Adipositas		
	< 18,5 kg/m ²	Untergewicht
	18,5–24,9 kg/m ²	Normalgewicht
	25–29,9 kg/m ²	Übergewicht
	30–34,9 kg/m ²	Adipositas Grad 1
	35–39,9 kg/m ²	Adipositas Grad 2
	> 40 kg/m ²	Adipositas Grad 3
BMI		nach WHO 1998

Abbildung 6, Einteilung der Adipositas (88)

Bei erwachsenen Personen mit Normalgewicht liegt der BMI zwischen 18,5 kg/m² und 24,9 kg/m². Wird dieser Wert überschritten, spricht man von Übergewicht. Die Adipositas beginnt ab einem BMI von über 30 kg/m² und wird in drei Schweregrade unterteilt (siehe Abb.6). (89,90)

10.4 Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen

Im Erwachsenenalter wird die Adipositas anhand fest definierter Grenzwerte klassifiziert, bei Kindern und Jugendlichen müssen jedoch alters- und geschlechtsspezifische Begebenheiten und die physiologische Änderung der prozentuellen Körperfettmasse berücksichtigt und der BMI dementsprechend adaptiert werden. (91)

Im Jahr 2001 wurden von der deutschen Arbeitsgemeinschaft für Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) Referenzwerte für den BMI zur Bestimmung von Übergewicht und Adipositas im Kindesalter festgelegt. (siehe Abb.7)

B. Beurteilung des BMI bei Kindern

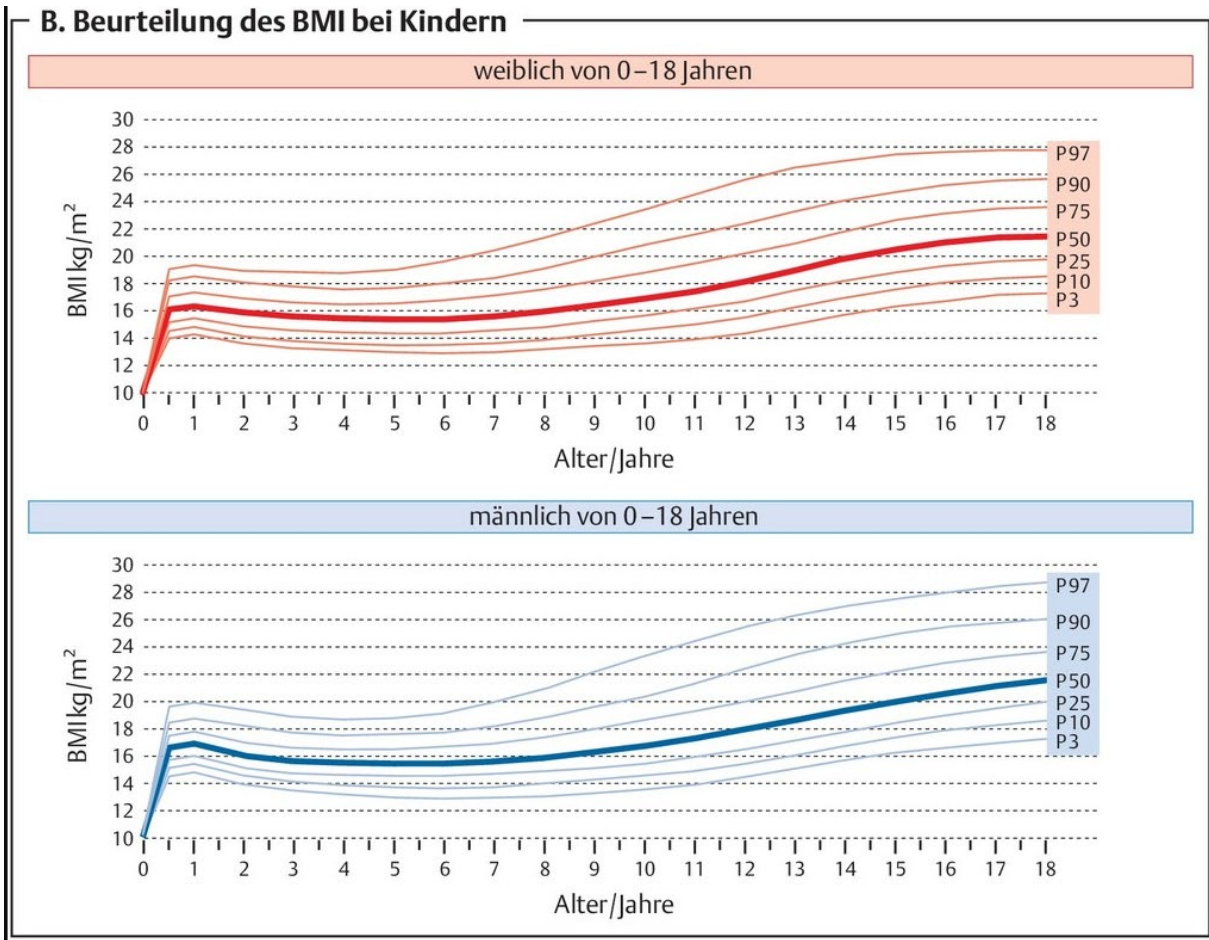


Abbildung 7; Beurteilung des BMI bei Kindern (88)

Der Unterschied zwischen Übergewicht und Adipositas liegt darin, dass Adipositas durch den relativen Anteil an Fettgewebe definiert wird, das Übergewicht jedoch ein Übersteigen des Längensollgewichts darstellt. Eine Überschreitung des Längensollgewichts um 10-20% oder einem BMI zwischen 90. und 97. Perzentile definiert man als Übergewicht. Alle Werte darüber werden als Adipositas definiert.

Ein erhöhtes Körpergewicht führt im Kindes- und Jugendalter schon zu Symptomen und Krankheiten, die man normalerweise nur aus dem Erwachsenenalter kennt. Bluthochdruck, Diabetes Mellitus und Dyslipidämien sind mitunter die häufigsten Störungen, aber auch die nichtalkoholische Fettleber sowie das obstruktive Schlafapnoesyndrom sind längst keine reinen Erkrankungen des Erwachsenenalters mehr und nehmen im juvenilen Alter an Prävalenz zu.(89)

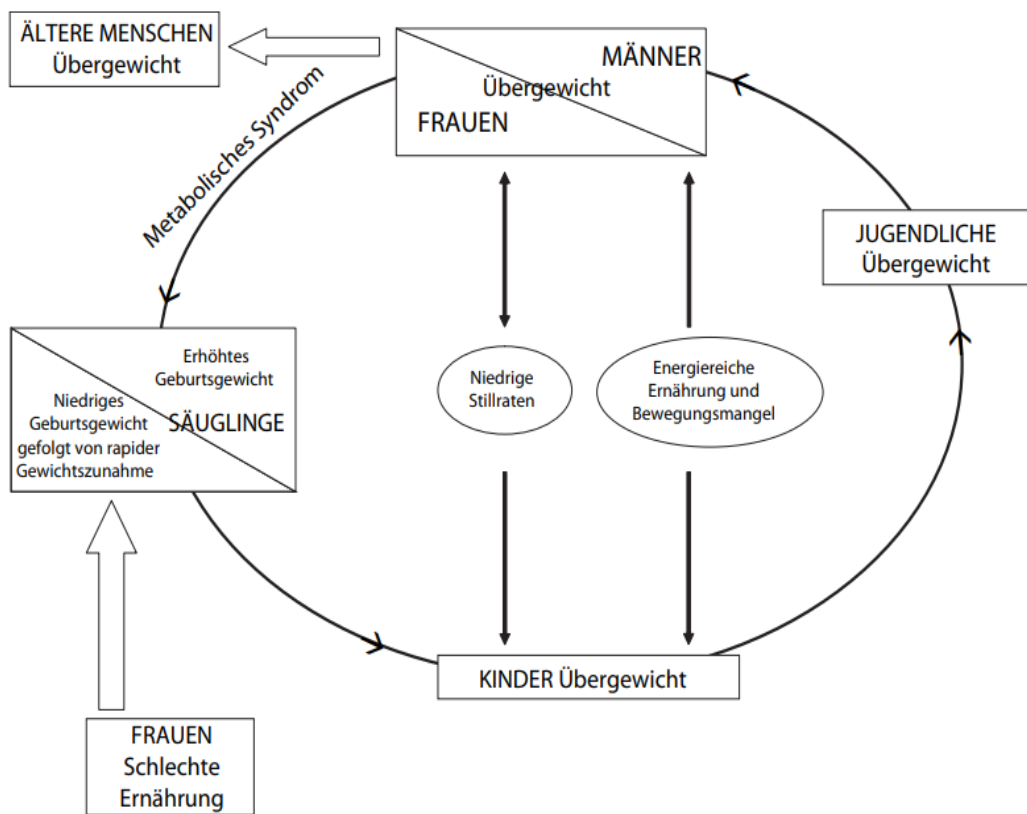


Abbildung 8, Kreislauf von Übergewicht und Adipositas modifiziert nach (11)

11 Epidemiologie von Übergewicht und Adipositas

11.1 Prävalenz in Österreich

Im Jahr 2019 erfasste Statistik Austria mit einer Befragung der Bevölkerung ab 15 Jahren, Daten zur Prävalenz von Übergewicht und Adipositas in Österreich. 37,4% der Männer sowie 20,7% der Frauen zwischen 15 und 60 Jahren sind übergewichtig. Die Prävalenz für Adipositas betrug 18% bei Männern und 15% bei Frauen. Das Auftreten von Übergewicht und Adipositas stieg außerdem beträchtlich mit dem Lebensalter. In der Bevölkerung zwischen 15 und 29 Jahren ist mit 8% nur ein geringer Prozentsatz stark übergewichtig, in der Gruppe zwischen 60 und 74 sind es schon 25%. Ein gesundheitlich wünschenswertes Gewicht war am häufigsten bei jungen Menschen zwischen 15 und 29 Jahren vorzufinden.⁽⁹²⁾

Auffällig ist in Österreich das Ost-West-Gefälle, in östlichen Bundesländern sind mehr Menschen betroffen als in Tirol und Vorarlberg. Diese regionalen Unterschiede im Gewichtsverhalten können durch die ebenfalls festgestellten regionalen Unterschiede im Bewegungsverhalten erklärt werden. So bewegen sich Männer und Frauen in den östlichen Bundesländern Wien, Niederösterreich und Burgenland deutlich weniger als in den westlichen Bundesländern. Dies ist zum Teil auf natürliche geografische Umweltunterschiede und zum Teil auf soziokulturelle Faktoren zurückzuführen.

In Österreich gilt etwa ein Drittel der Buben als übergewichtig oder adipös, bei Mädchen ist es stark abhängig von der Region, beziehungsweise gibt es große Unterschiede zwischen den Jugendlichen, die in ländlichen Gebieten aufwachsen und jenen die im Stadtgebiet leben. In den südlichen Regionen ist die Zahl an Kindern und Jugendlichen mit BMI-Werten jenseits der 40 kg/m^2 mit 5,2% am höchsten. ⁽⁹²⁾

Die Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) ist eine in ganz Europa durchgeführte Studie, die seit mehr als 10 Jahren Trends für Übergewicht und Adipositas bei Kindern im Volksschulalter misst. Österreich hat sich im Jahr 2013 gegenüber der WHO verpflichtet an den Studien teilzunehmen und nimmt diese als Fundament für die Planung ernährungspolitischer Entscheidungen.

COSI umfasst die Erfassung von standardisierten Gewichts- und Größenmessungen von über 300.000 Kindern in der gesamten europäischen Region und ist somit die größte epidemiologische Studie dieser Thematik. Es existieren Arbeiten von Geier et al. ⁽⁹³⁾ und Mayer et al.⁽⁹⁴⁾, jedoch wurden hier keine standardisierten Protokolle verwendet und die

Alterskohorte war ebenso eine andere. Die HBSC-Studie (95) und das HELENA-Projekt (12) sind weitere Studien innerhalb der europäischen Union.

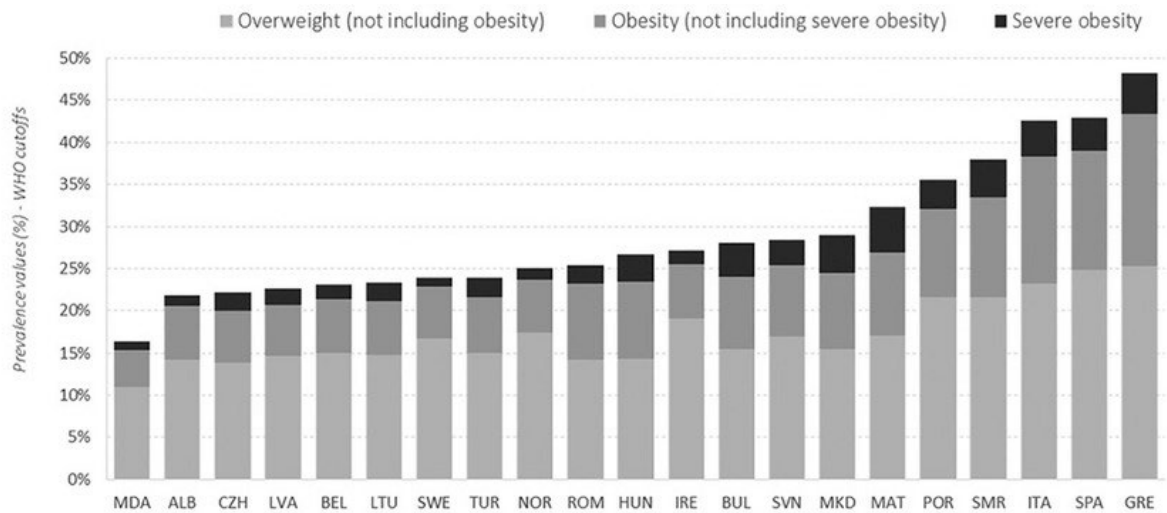
Im aktuellen Bericht der COSI-Studie wurden als Referenz die Werte der WHO und die der International Obesity Task Force (IOTF) verwendet, um möglichst internationale Vergleiche anstellen zu können und ein einheitliches Studienprotokoll zu verwenden. Es wird berichtet, dass die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas geringgradig gesunken ist, laut WHO liegt diese bei 29,3% für Buben und 25,7% für Mädchen, die Zahlen der IOTF liegen bei 20,3% für Buben und 21,2 für Mädchen. Im internationalen Vergleich liegt die erhobene Prävalenz im oberen europäischen Mittelfeld.

Im Zuge des österreichischen Ernährungsberichts im Jahr 2017 wurde unter anderem die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei Kindern zwischen 7 und 10 Jahren untersucht und 22,6% als übergewichtig oder adipös eingestuft, wobei die untersuchte Kohorte nur aus rund 380 Kindern bestand. Im Alter zwischen 8 und 9 Jahren kommt es zu einem deutlichen Anstieg der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas. (siehe Abb.10) Diese Entwicklung wird als alarmierend bewertet, da Kinder in diese Phase der Entwicklung sehr vulnerabel gegenüber Beeinflussung von außen sind. Nicht nur der Anstieg der Prävalenz ist beunruhigend, auch stechen die Unterschiede zwischen den Geschlechtern hier besonders hervor. (96)

11.2 Prävalenz in Europa und weltweit

Übergewicht hat sich über die letzten Jahrzehnte immer mehr zu einem relevanten Risikofaktor und damit auch zu einem der größten Gesundheitsprobleme der Bevölkerung der westlichen Welt entwickelt.

Die World Obesity Federation berichtet, dass weltweit rund 74 Millionen Buben und 50 Millionen Mädchen adipös sind. Die Zahl der weltweit übergewichtigen Kinder liegt bei 200 Millionen. (6,97,98) Aufgrund der steigenden Tendenz wird damit gerechnet, dass bis zum Jahr 2025 weltweit mehr als 260 Millionen Kinder an Adipositas leiden. (99)



Abbreviations: ALB – Albania; BEL – Belgium; BUL - Bulgaria; CZH - Czechia; GRE – Greece; HUN - Hungary; IRE - Ireland; ITA – Italy; LVA – Latvia; LTU – Lithuania; MAT – Malta; MDA – Moldova; NOR – Norway; POR – Portugal; ROM – Romania; SMR - San Marino Republic; SVN - Slovenia; SPA – Spain; SWE – Sweden; MKD - The Former Yugoslav Republic of Macedonia; TUR – Turkey.

Abbildung 9, Prävalenz nach Ländern bei Kindern zw. 6-9 Jahren, COSI-Studie (100)

Die Prävalenz steigt auch im europäischen Raum kontinuierlich an. Laut aktueller Studien hat sich allein in Deutschland, die Zahl seit den 1970er Jahren verdoppelt. (siehe Abb.11) Das Robert Koch Institut (RKI) berichtet in einer Studie an Kindern und Jugendlichen aus dem Jahr 2017, dass 15% aller deutschen Kinder übergewichtig sind. Rund 6% leiden an Adipositas und damit auch unter den häufigen gesundheitlichen Einschränkungen und Folgen. In Österreich ist die Lage ähnlich noch alarmierender, rund 30% der Kinder sind übergewichtig, 10% sogar adipös. (97,98) Mit rund 32% sind ein Drittel der erwachsenen Österreicher übergewichtig, 14% weist einen BMI über 30 kg/m² auf. Zusammen sind das rund 3,9 Millionen Menschen, Männer führen die Statistik in beiden Fällen an.

Prävalenz und Trends von weltweitem Übergewicht und Adipositas bei Kindern unter 5 Jahren.

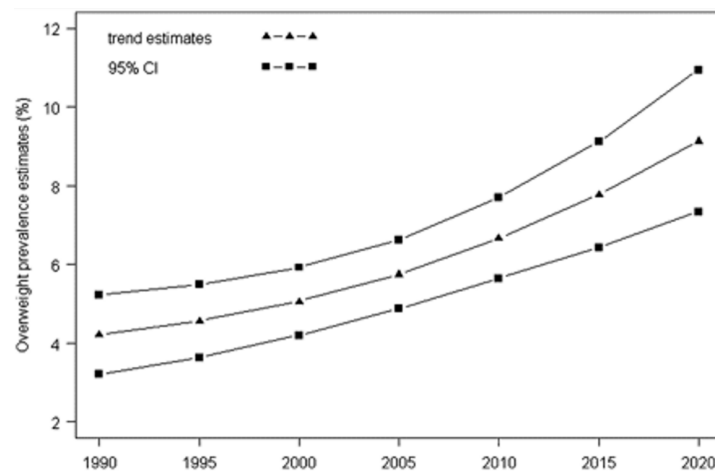


Abbildung 10, Prävalenz ww. Übergewichts Adipositas bei Kindern < 5a (101)

12 Pränatale Prägung

Der Grundstein für Adipositas wird meist früh gelegt. Ein schlecht eingestellter maternaler Typ-2-Diabetes, nicht oder spät diagnostizierter Gestationsdiabetes, Nikotinabusus in der Schwangerschaft sind nur ein paar Beispiele, die durch konsequente Diagnostik und Therapie vermindert und verhindert werden können. (102) Gestationsdiabetes führt zu einem vermehrten Wachstum des Fetus, was zur Folge hat, dass das Geburtsgewicht über der 90. Perzentile liegt und das Neugeborene als „Large for gestational age“ (LGA) klassifiziert wird. Dieser Phänotyp hat ein erhöhtes Risiko im Laufe seines Lebens Übergewicht und metabolische Störungen zu entwickeln. (103)

Nikotinabusus in der Schwangerschaft stellt einen weiteren Risikofaktor in der Entstehung einer Adipositas dar. Oken et al. konnten in einer Studie zeigen, dass die Kinder deren Mütter während der Schwangerschaft geraucht haben, gegenüber denen deren Mutter nicht geraucht haben, ein erhöhtes Risiko haben an Adipositas zu erkranken. Eine Metanalyse aus mehreren Studien konnte ein um 50% erhöhtes Risiko der Entstehung einer juvenilen Adipositas nachweisen. (104)

Das Geburtsgewicht und die adipogene Entwicklung wird auch maßgeblich durch das maternale präpartale Körpergewicht und insbesondere durch die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft beeinflusst. Neugeborene von adipösen Müttern oder ebenjener die in der Schwangerschaft überdurchschnittlich viel Gewicht zugenommen haben, entwickeln früh einen adipösen Habitus und haben laut Oken et al. ein viermal höheres Risiko im Vorschulalter von eine Adipositas zu entwickeln.(105,106) Übergewichtige Kinder haben ein hohes Risiko, sich zu übergewichtigen Erwachsenen zu entwickeln. (9)

Der Grundstein für die Entstehung von KHK im Erwachsenenalter wird oft schon in der Kindheit gelegt. Adipositas und damit assoziierte kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Hyperinsulinämie und Glukosetoleranzstörung entstehen immer früher und sind anhand von Folgeschäden nachzuweisen. Die Dauer der Schädigung in Kombination mit dem kumulativen Faktor anderer Risikofaktoren führt zur Ausprägung kardiovaskulärer Ereignisse. Der Schlüssel ist eine frühe, strikte und begleitete Therapie der Adipositas und ihrer Komorbiditäten, da eine Remission im Kindesalter das Risiko der Folgeerkrankungen im Erwachsenenalter auf das Niveau der schlanken Normalbevölkerung senkt. (107) Ein wichtiger Ansatz zur Gesundheitsförderung und Krankheitsprävention im 21. Jahrhundert ist unter anderem die Förderung und Motivation

eines bewussten und gesunden Lebensstils, sowie ein positives Gesundheitsverhalten. Die Vermutung, Erkrankungen des Erwachsenenalters wie KHK, Diabetes Mellitus und Adipositas hätten ihren Ursprung im Kindes- und Jugendalter, konnte in den letzten Jahren von mehreren Studien bestätigt werden.

Inwiefern Lebensweise, Physiologie, Genetik und Umweltfaktoren in Beziehung mit der jeweiligen Erkrankung stehen, ist sehr komplex und in weiten Teilen noch nicht ausreichend erforscht. Was man weiß, dass die Pubertät eine wichtige und vulnerable Lebensphase ist, in der einige Veränderungen stattfinden, die sich auf die Nährstoffbedürfnisse und Ernährungsgewohnheiten auswirken. Vor allem die Körperbeschaffenheit und das Wachstum verändern sich rege, dazu kommt oft sozialer Druck durch Mitschüler und soziale Medien. Gesundheitsbezogene Kampagnen finden wenig Anklang. Die meisten gesundheitsbeeinträchtigenden Gewohnheiten, die oft lebenslang bestehen bleiben, werden auch oft in diesem Lebensabschnitt erworben und geprägt. (12)

Die endotheliale Dysfunktion spielt eine zentrale Rolle in der Atherogenese, bei Kindern mit familiärer Hypercholesterinämie lässt sich eine verminderte intravaskuläre Verfügbarkeit von Stickstoffmonoxid feststellen. Gleich wie bei den Erwachsenen zeigen Studien, dass sich die Reduktion von Risikofaktoren und oxidativem Stress positiv auf die Reduktion der Endothelfunktion auswirkt. (39)

Eine Reihe von Beobachtungsstudien, darunter die Framingham Heart Study, zeigten eine enge Beziehung zwischen Gesamt- und LDL-Cholesterin und KHK-Risiko sowie eine starke inverse Beziehung zwischen HDL-C und KHK bei beiden Geschlechtern.(108) Einige Hinweise deuten darauf hin, dass die Konzentrationen von HDL-C und TAG bei Frauen eine größere Rolle spielen. Es konnte ein Anstieg des HDL-C um 0,03 mmol (1mg/dl) mit einer Verringerung des KHK-Risikos um 3% bei Frauen, im Vergleich mit 2% Verringerung bei Männern, festgestellt werden. (109)

13 Schlussfolgerung

Gefäßkrankungen, vorallem die KHK, haben sich in den letzten Jahrzehnten zu einer der häufigsten Todesursachen der westlichen Welt entwickelt. Die Atherosklerose, jener Prozess, der durch verschiedenste Risikofaktoren in seiner Entstehung beeinflusst wird, beginnt mit ihrer Entwicklung bereits im Kindesalter. Heutzutage weiß man, dass Risikofaktoren wie Dyslipidämien, egal ob primär oder sekundär, Adipositas, Bewegungsmangel, Diabetes Mellitus, arterielle Hypertonie, Rauchen, psychosozialer Status und übermäßiger Alkoholkonsum maßgeblich zur Entwicklung atherosklerotischer Plaques und ihrer Folgen, beitragen. (114)

Ein großer Anteil dieser Faktoren ist mit täglichen Gewohnheiten vergesellschaftet, die schon früh geprägt werden. Von 1990 bis heute hat sich die Anzahl übergewichtiger und adipöser Kinder und Jugendlichen verdreifacht.

In der westeuropäischen Bevölkerung sind es rund 8 Prozent, die von genetisch vererbten Formen der Hypercholesterinämie betroffen sind. Ein guter Teil dieser Menschen könnte laborchemisch erfasst und im Sinne der Sekundärprävention frühzeitig identifiziert werden.(115)

Die erweiterte FA spiel hierbei eine besondere Rolle, da bei Verdacht auf eine FHC das Lipidprofil ab dem Alter von 2 Jahren untersucht werden sollte. Indiziert ist dies zum Beispiel bei frühen kardiovaskulären Erkrankungen Verwandter ersten und zweiten Grades, vor dem Erreichen des 55. bzw. 65. Lebensjahres bei Männern und Frauen. Eine manifeste Hyperlipidämie eines Elternteils oder eines Verwandten ersten Grades ist ebenso verdächtig auf eine familiäre Fettstoffwechselstörung. Experten raten dazu, bei jedem Kind zumindest einmal im Leben das Lipidprofil bestimmen zu lassen, unabhängig davon, ob der Verdacht auf eine kongenitale Störung besteht oder nicht. Ein guter Zeitpunkt für solch eine Bestimmung wäre im Alter von 5 Jahren, im Zuge der Mutter-Kind-Pass Untersuchung. (115) Ein Großteil jener Eltern betroffener Kinder sind jedoch unter 50 Jahren und wissen nichts von ihrer Hypercholesterinämie.

Man weiß, dass eine frühzeitige Therapie mit Statinen bei Kindern und Jugendlichen zwischen dem 9. und 18. Lebensjahr zu einer Normalisierung der Endothelfunktion beiträgt. Aus diesem Wissen heraus ergibt sich die Tatsache, dass die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen nicht mehr ausschließlich in den Händen der Allgemeinmediziner*innen und Internist*innen liegt, sondern sich auch Pädiater*innen zunehmend mit diesem Thema auseinandersetzen müssen. Eine gute Zusammenarbeit

zwischen Erwachsenenmediziner*innen und Pädiater*innen ist hier von großer Bedeutung. Gibt es einen Hinweis auf eine FH bei einem Erwachsenen, müssen auch die Kinder gescreent werden. Tritt eine Hypercholesterinämie bei einem Kind auf, müssen die Verwandten ersten Grades getestet werden. Potenzielle Ursachen für sekundäre Ursachen der Hyperlipidämie sind zusätzlich abzuklären, hier greift man auf eine ausführliche Anamnese, klinische Untersuchung und gegebenenfalls Labortests, wie TSH, Gamma-GT, Bilirubin, Kreatinin und Nüchternblutzucker, zurück. (116)

Ärzt*innen im niedergelassenen Bereich müssen ebenso mit dem Thema der Hyperlipidämien im Kindes- und Jugendalter sensibilisiert werden. Die FH wird nach wie vor im jungen Alter viel zu selten diagnostiziert, man geht von einer hohen Dunkelziffer aus. Die Relevanz der FH als kardiovaskulärer Risikofaktoren ist bekannt und unumstritten. Um eine klare diagnostische und therapeutische Linie vorzugeben, hat die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselerkrankungen Guidelines bestimmt, die Großteils mit bestehenden Richtlinien übereinstimmt. Einige Punkte stehen dennoch zur Diskussion, vorallem in punkto Screening. Hier empfehlen die Leitlinien das Lipidprofil bei jedem Kind mindestens einmal vor der Adoleszenz zu bestimmen, bestenfalls im Vorschulalter. Eine allgemeine Empfehlung lässt sich bei dieser doch recht eingeschränkten Datenlage jedoch nicht ableiten.

Zusätzlich wird dies erschwert durch eine fehlende scharfe Abgrenzbarkeit des oberen LDL-Wertes im Falle einer FH und der diagnostischen Klassifikation von Cholesterinwerten im Graubereich. Die Lipidwerte schwanken bei Kindern und vorallem bei Jugendlichen in der Pubertät stärker als bei Erwachsenen und sind zusätzlich abhängig vom Geschlecht. Mehrere Studien haben belegt, dass im höheren Alter die Grenzbereiche des totalen Cholesterins abnehmen.

Das Alter in dem eine Therapie gestartet werden soll ist nicht klar festgelegt, es steht jedoch fest, dass sich irreversible Schäden der Gefäßwand verhindern und verlangsamen lassen, indem man möglichst früh mit einer Behandlung beginnt und somit die kardiovaskuläre Mortalität vermindern kann. Es gibt Hinweise, dass eine Therapie mit Statinen nach dem 8. Lebensjahr die Endothelfunktion wieder verbessern kann und etwaige Schäden normalisiert werden. (116)

Statine haben sich in der Erwachsenenmedizin sehr gut etabliert, auch in der Pädiatrie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit betrachtet. Es gibt jedoch keine Studien, die den Kosten-Nutzen-Faktor dieser Wirkstoffe bei frühzeitiger Intervention und medikamentöser Therapie untersucht haben.

Die Indikationsstellung zur definitiven Therapie muss durch ein erfahrenes Team geschehen und ein interdisziplinäres Gespräch mit Kinderärzt*innen, Ernährungsberater*innen und der betroffenen Familie beinhalten. Dieses Zusammenarbeiten mit Eltern und Kind hat hier besonders großen Stellenwert, da es um eine lebenslängliche Therapie und Anpassung der Lebensgewohnheiten geht. (116)

Ziel sollte es sein, die Dyslipidämien bereits im Kindesalter zu diagnostizieren und sich bei der Prävention nicht nur auf die Risikofaktoren der Fettstoffwechselstörung zu fokussieren. Vorallem die modifizierbaren Präventionsfaktoren wie Bewegung, Ernährungsbewusstsein, Übergewicht und Adipositas und im höheren sowie das Rauchen im fortgeschrittenen Jugendalter müssen beachtet werden.

Die Basis jeder Dyslipidämie-therapie beginnt mit einer Lebensstilmodifikation, Bewegung und einer Anpassung der Ernährung. Bei Kindern kann ab dem 2. Lebensjahr mit einer individuellen Diät angefangen werden um, unabhängig vom Vorliegen einer Fettstoffwechselstörung, präventive Maßnahmen hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen zu setzen. Das Bewegungsausmaß sollte mit mindestens einer Stunde Sport oder intensiver körperlicher Aktivität beginnen, um ein Bewusstsein zu schaffen.

Untersuchungen der COSI haben aufgezeigt, dass die gezielte Förderung von Ernährungsbewusstsein, Bewegung und Gesundheit an Schulen und Kindergärten ein Grundpfeiler der Prävention ist. Die Einrichtung eines nachhaltigen Screenings macht die Erfassung und Analyse der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas im Verlauf möglich. Risikogruppen können so identifiziert und bestehende Herangehensweisen evaluiert werden. (115,117)

Es liegt nahe, in Anbetracht der steigenden Prävalenz von Übergewicht und Adipositas, Interventionen einzuleiten, um die Entstehung und Weiterentwicklung zu verhindern. (118)

Faktoren wie die familiäre Vorbelastung, ethnische Herkunft und sozialer Status tragen ebenfalls stark zur Entwicklung von Risikofaktoren bei. (119) Zu den funktionellen Einschränkungen sind die Jugendlichen oft hohen psychosozialen Belastungen, wie etwa Mobbing und Hänseleien ausgesetzt. (120)

Mehrere Faktoren wie das Sättigungsgefühl, Wissen und Bewusstsein für bestimmte Lebensmittel, Stimuli von außen, Verfügbarkeit, emotionale Situation und sozioökonomischer Status bestimmen unter anderem das individuelle Essverhalten. Diese Komponenten beeinflussen sich gegenseitig und sind schwer voneinander zu trennen, was dazu führt, dass sich der Grund für eine Gewichtszunahme oft nicht eindeutig klären lässt. (121)

Das Therapieangebot erstreckt sich über ambulante Betreuung bis zum stationären Aufenthalt, Prävention sollte vor allem in Schulen zu einem fixen Bestandteil der Ausbildung werden. (122).

Die durch Adipositas entstehende wirtschaftliche Belastung für die Gesellschaft entsteht nicht allein durch die Behandlungskosten der Grunderkrankung, sondern setzt sich auch aus jenen Kosten zusammen, die durch Folgeerkrankungen und damit entstehender Einschränkung der Arbeitsfähigkeit hervorgerufen werden. (123)

Die Wichtigkeit der Prävention wird dann relevant, wenn man davon ausgeht, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit jene Menschen, die in frühen Lebensjahren schon an Übergewicht oder Adipositas leiden, auch im Erwachsenenalter fettleibig bleiben. Allein aus diesem Grund kommt den Maßnahmen zur Vorbeugung eine große gesundheitspolitische Verantwortung zu. Kindergärten und Schulen bieten ideale Voraussetzungen für die Anregung präventiver Maßnahmen. Eine Aufstockung der Stunden im Sportunterricht, Schulfächer zur Förderung des Gesundheits- und Ernährungsbewusstseins, bis hin zur Tabakprävention in frühen Jahren können im schulischen Setting gut in den bestehenden Alltag eingebaut werden. Familienorientierte Interventionen in Form von Beratung und Aufklärung von Kindern und Eltern durch geschulte Schulärzt*innen und Psycholog*innen können Lebensgewohnheiten positiv beeinflussen, bevor sie von den Kindern übernommen werden. Beratungsstellen und Programme, die zur gemeinsamen Bewegung anregen, sind wichtige gesellschaftliche Strukturen zur bevölkerungsspezifischen Prävention. (124)

Die Adipositas therapie der verschiedenen Altersstufen muss grundlegend multimodal aufgebaut werden, da die isolierte Therapie von Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapien auf lange Sicht keinen Erfolg erzielen. (125)

Wichtig ist, dass im Kindesalter die Familie neben dem Kind gleichermaßen als Zielgruppe integriert wird, um eine familienorientierte Therapie zu schaffen. Dies gelingt meist bis zum Einsetzen der Pubertät im Jugendalter, da der Einfluss der Familie hier eklatant abnimmt. (126)

Aufwand und Kosten für die Therapie der Folge- beziehungsweise Begleiterkrankungen von Adipositas und Fettstoffwechselstörungen wie KHK, Diabetes Mellitus und Neoplasien sind massiv und steigen stetig an. Die Behandlungskosten jener selbst können geringer sein und stellen damit einen wichtigen Angriffspunkt der Prävention dar. Europaweit sind die Zahlen ernüchternd, kein Land hat es hier bisher nachhaltig geschafft Adipositas zu reduzieren oder Dyslipidämien frühzeitig und flächendeckend zu

therapieren. Es gilt auf lokaler, regionaler, nationaler und internationaler Ebene zu kooperieren und relevante Bereiche gemeinsam zu bearbeiten.⁽¹²⁷⁾ Kardiovaskuläre Risikofaktoren verlangen eine frühe Identifikation und effiziente Behandlung im Kindes- und Jugendalter, um kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Atherosklerose, wirksam eindämmen zu können. ⁽¹²⁸⁾

Im Sinne einer adäquaten Sekundärprävention ist es eine wichtige Aufgabe des/der Pädiater*in und in weiterer Folge des Erwachsenenmediziner*in, ein frühzeitiges und leitliniengetreues Screening von Störungen des Fettstoffwechsels und Adipositas zu etablieren und somit den Grundstein für Gesundheit im Erwachsenenalter zu legen. ⁽¹²⁹⁾

14 Literaturverzeichnis

- (1) Baker JL, Olsen LW, Sørensen TIA. Childhood Body-Mass Index and the Risk of Coronary Heart Disease in Adulthood. *N Engl J Med* 2007;357(23):2329-2337.
- (2) Biro FM, Wien M. Childhood obesity and adult morbidities. *Am J Clin Nutr* 2010;91(5):1499S-1505S.
- (3) Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011;128 Suppl 5:S213-S256.
- (4) Horn F. Lipide. In: Horn F, editor. *Biochemie des Menschen*. 7., korrigierte Auflage ed.: Georg Thieme Verlag; 2018.
- (5) Fischli S, Usadel K, Wahl P. Störungen des Lipidstoffwechsels. In: Arastéh K, Baenkler H, Bieber C, Brandt R, Chatterjee TT, Dill T, et al, editors. *Duale Reihe Innere Medizin*. 4., überarbeitete Auflage ed.: Georg Thieme Verlag; 2018.
- (6) Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M. *Harrisons Innere Medizin*. 2016.
- (7) Weiss N, Meyer J, Pfeifer M, Jung N, Muller O, Wendtner C, et al. *Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin*. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2020.
- (8) Hegele RA. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *Nature Reviews Genetics* 2009;10(2):109-121.
- (9) Mütter M, Danielzik S, Spethmann C, Dilba B, Czerwinski-Mast M. Prävention von Übergewicht bei Kindern und Jugendlichen. In: Wabitsch M, Kiess W, Hebebrand J, Zwiauer K, editors. *Adipositas bei Kindern und Jugendlichen: Grundlagen und Klinik* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2005. p. 375-387.
- (10) Ludvik B. Entwicklung der Adipositas in Österreich. *Journal für Urologie und Urogynäkologie* 2015.

- (11) Branca Francesco, Nikogosian Haik, Lobstein Tim. The challenge of obesity in the WHO European region and the strategies for response : summary / edited by Francesco Branca, Haik Nikogosian and Tim Lobstein. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe; 2007.
- (12) Dietrich S, Phillipp K, Widhalm K. Das HELENA-Projekt. Journal für Ernährungsmedizin 2007; 9 (1), 19-21 2007.
- (13) Strauss RS. Childhood obesity and self-esteem. Pediatrics 2000 Jan;105(1):e15.
- (14) Silbernagl S, Despopoulos A. Taschenatlas Physiologie. : Thieme; 2007.
- (15) Koletzko B. Störungen des Lipid- und Lipoproteinstoffwechsels. In: Reinhardt D, editor. Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007. p. 183-196.
- (16) Püschel GP, Kühn H, Kietzmann T, Höhne W, Christ B, Doenecke D, et al. Biomoleküle und zellulärer Stoffwechsel: 8 Lipide. In: Püschel GP, Kühn H, Kietzmann T, Höhne W, Christ B, Doenecke D, et al, editors. Taschenlehrbuch Biochemie. 2. Auflage ed.: Georg Thieme Verlag; 2018.
- (17) Koletzko B. Störungen des Lipid- und Lipoproteinstoffwechsels. In: Reinhardt D, Nicolai T, Zimmer K, editors. Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 133-142.
- (18) Löffler G. Basiswissen Biochemie: mit Pathobiochemie. : Springer; 2003.
- (19) Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020 Jan 1;41(1):111-188.
- (20) Schwandt P. Die Apolipoproteine. Klin Wochenschr 1982;60(13):637-649.
- (21) Rask-Nissilä L, Jokinen E, Terho P, Tammi A, Hakanen M, Rönnemaa T, et al. Effects of diet on the neurologic development of children at 5 years of age: the STRIP project. J Pediatr 2002 Mar;140(3):328-333.

- (22) Tammi A, Rönnemaa T, Rask-Nissilä L, Miettinen TA, Gylling H, Valsta L, et al. Apolipoprotein E phenotype regulates cholesterol absorption in healthy 13-month-old children--The STRIP Study. *Pediatr Res* 2001 Dec;50(6):688-691.
- (23) Rask-Nissilä L, Jokinen E, Viikari J, Tammi A, Rönnemaa T, Marniemi J, et al. Impact of dietary intervention, sex, and apolipoprotein E phenotype on tracking of serum lipids and apolipoproteins in 1- to 5-year-old children: the Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project (STRIP). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002 Mar 1;22(3):492-498.
- (24) De França E, Alves JG, Hutz MH. Apolipoprotein E polymorphism and its association with serum lipid levels in Brazilian children. *Hum Biol* 2004 Apr;76(2):267-275.
- (25) R, Daniels SR FAU - Greer, Frank, Greer FR. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics JID* - 0376422 2008.
- (26) Kostner G, Scharnagl H, Kostner K, März W, Schwandt P, Parhofer KG. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Stuttgart: Schattauer; 2007.
- (27) Heller C, Heinecke A, Junker R, Knöfler R, Kosch A, Kurnik K, et al. Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin. *Circulation* 2003 Sep 16;108(11):1362-1367.
- (28) Kurnik K, Kosch A, Sträter R, Schobess R, Heller C, Nowak-Göttl U, et al. Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke: a prospective follow-up study. *Stroke* 2003 Dec;34(12):2887-2892.
- (29) Marcucci R, Liotta AA, Cellai AP, Rogolino A, Gori AM, Giusti B, et al. Increased plasma levels of lipoprotein(a) and the risk of idiopathic and recurrent venous thromboembolism. *Am J Med* 2003 Dec 1;115(8):601-605.
- (30) Friedman LA, Morrison JA, Daniels SR, McCarthy WF, Sprecher DL. Sensitivity and specificity of pediatric lipid determinations for adult lipid status: findings from the Princeton Lipid Research Clinics Prevalence Program Follow-up Study. *Pediatrics* 2006 Jul;118(1):165-172.

- (31) Glassman M, Spark A, Berezin S, Schwarz S, Medow M, Newman LJ. Treatment of Type IIa Hyperlipidemia in Childhood by a Simplified American Heart Association Diet and Fiber Supplementation. *Am J Dis Child* 1990;144(9):973-976.
- (32) Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial Hypercholesterolemia. In: Valle DL, Antonarakis S, Ballabio A, Beaudet AL, Mitchell GA, editors. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019.
- (33) van der Graaf A, Avis HJ, Kusters DM, Vissers MN, Hutten BA, Defesche JC, et al. Molecular basis of autosomal dominant hypercholesterolemia: assessment in a large cohort of hypercholesterolemic children. *Circulation* 2011 Mar 22;123(11):1167-1173.
- (34) Wu NQ, Guo YL, Xu RX, Liu J, Zhu CG, Jiang LX, et al. Acute myocardial infarction in an 8-year old male child with homozygous familial hypercholesterolemia: laboratory findings and response to lipid-lowering drugs. *Clin Lab* 2013;59(7-8):901-907.
- (35) Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001 Jun 5;103(22):2705-2710.
- (36) Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2013 Apr;34(13):962-971.
- (37) Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007 Apr;4(4):214-225.
- (38) Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;35(32):2146-2157.
- (39) Hoc S. Lipidstoffwechselstörungen: Wenn die Cholesterinwerte schon bei Kindern erhöht sind. *Dtsch Arztebl International* 2004 April 23:A-1184.

- (40) Mundal L, Sarancic M, Ose L, Iversen PO, Borgan J, Veierød M,B., et al. Mortality among patients with familial hypercholesterolemia: a registry-based study in Norway, 1992-2010. *Journal of the American Heart Association* 2014;3(6):e001236.
- (41) Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34(45):3478-90a.
- (42) Panahi-Bazaz M, Sharifipour F, Asadi M, Aminzadeh M. Corneal arcus as the first presentation of hypercholesterolemia in children. *Pediatr Pol* 2014;89(2):135-137.
- (43) Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003 Jun;34(2):154-156.
- (44) Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011 Jun;5(3 Suppl):9.
- (45) Leaf DA. Chylomicronemia and the chylomicronemia syndrome: a practical approach to management. *Am J Med* 2008 Jan;121(1):10-12.
- (46) Bello-Chavolla OY, Kuri-García A, Ríos-Ríos M, Vargas-Vázquez A, Cortés-Arroyo JE, Tapia-González G, et al. Familial Combined Hyperlipidemia: Current Knowledge, Perspectives, and Controversies. *Rev Invest Clin* 2018;70(5):224-236.
- (47) Glaser C, Demmelmair H, Sausenthaler S, Herbarth O, Heinrich J, Koletzko B. Fatty acid composition of serum glycerophospholipids in children. *J Pediatr* 2010 Nov;157(5):826-31.e1.
- (48) Tsubakio-Yamamoto K, Nishida M, Nakagawa-Toyama Y, Masuda D, Ohama T, Yamashita S. Current therapy for patients with sitosterolemia--effect of ezetimibe on plant sterol metabolism. *J Atheroscler Thromb* 2010 Sep 30;17(9):891-900.

- (49) Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin North Am* 1994 Jan;78(1):117-141.
- (50) Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD, Brand RJ. Epidemiology as a Guide to Clinical Decisions. *N Engl J Med* 1980;302(25):1383-1389.
- (51) Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998 Mar 24;97(11):1029-1036.
- (52) Menke A, Knowler WC, Cowie CC. Physical and Metabolic Characteristics of Persons With Diabetes and Prediabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, Meigs JB, et al, editors. *Diabetes in America*. 3rd ed. Bethesda (MD); 2018.
- (53) Downie ML, Gallibois C, Parekh RS, Noone DG. Nephrotic syndrome in infants and children: pathophysiology and management. *Paediatr Int Child Health* 2017 Nov;37(4):248-258.
- (54) Herold G. *Innere Medizin*. 2019th ed. Köln: Gerd Herold; 2019.
- (55) Pearce EN. Hypothyroidism and dyslipidemia: modern concepts and approaches. *Curr Cardiol Rep* 2004 Nov;6(6):451-456.
- (56) Mossberg H. 40-year follow-up of overweight children. *The Lancet* 1989;334(8661):491-493.
- (57) Malcom GT, Oalmann MC, Strong JP. Risk factors for atherosclerosis in young subjects: the PDAY Study. *Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth*. *Ann N Y Acad Sci* 1997 May 28;817:179-188.
- (58) Wissler RW, Strong JP. Risk factors and progression of atherosclerosis in youth. PDAY Research Group. *Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth*. *Am J Pathol* 1998 Oct;153(4):1023-1033.
- (59) Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE, Newman WP, 3rd, Srinivasan SR, Webber LS, et al. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors

in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 1992 Oct 1;70(9):851-858.

(60) Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S, Imamoglu H. Evidence for an association between type 1 diabetes and premature carotid atherosclerosis in childhood. *Pediatr Cardiol* 2006;27(4):428-433.

(61) Arslanian S. Type 2 diabetes in children: clinical aspects and risk factors. *Horm Res* 2002;57 Suppl 1:19-28.

(62) Barlow SE, Dietz WH. Obesity Evaluation and Treatment: Expert Committee Recommendations. *Pediatrics* 1998;102(3):e29.

(63) Libby P. CHAPTER 5 - Lipoproteins: Mechanisms for Atherogenesis and Progression of Atherothrombotic Disease. In: Ballantyne CM, editor. *Clinical Lipidology Philadelphia: W.B. Saunders; 2009. p. 56-70.*

(64) GORODESKI EZ, GORODESKI GI. CHAPTER 31 - Epidemiology and Risk Factors of Cardiovascular Disease in Postmenopausal Women. In: Lobo RA, editor. *Treatment of the Postmenopausal Woman (Third Edition) St. Louis: Academic Press; 2007. p. 405-452.*

(65) Miida T, Nakamura Y, Mezaki T, Hanyu O, Maruyama S, Horikawa Y, et al. LDL-cholesterol and HDL-cholesterol concentrations decrease during the day. *Ann Clin Biochem* 2002 May;39(Pt 3):241-249.

(66) Watts GF, Sullivan DR, van Bockxmeer F.M., Poplawski N, Hamilton-Craig I, Clifton PM, et al. A model of care for familial hypercholesterolaemia: key role for clinical biochemistry. *The Clinical biochemist.Reviews* 2012;33(1):25-31.

(67) Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children, and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011;128 Suppl 5:S213-S256.

(68) Karakas ES. Dietary fat controversy: is it also applicable to children? *The American journal of clinical nutrition* 1998;67(6):2.

- (69) Webber LS, Srinivasan SR, Wattigney WA, Berenson GS. Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 1991 May 1;133(9):884-899.
- (70) Barter P. HDL-C: role as a risk modifier. *Atheroscler Suppl* 2011 Nov;12(3):267-270.
- (71) Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, et al. DACH-LIGA homocystein (german, austrian and swiss homocysteine society): consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations. *Clin Chem Lab Med* 2003 Nov;41(11):1392-1403.
- (72) Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995 Oct 4;274(13):1049-1057.
- (73) Assmann G, Cullen P, Fruchart JC, Greten H, Naruszewicz M, Olsson A, et al. Implications of emerging risk factors for therapeutic intervention. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005 Oct;15(5):373-381.
- (74) Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Dayer M. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Aug 17;8(8):CD006612.
- (75) Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, Roeters van Lennep, J. E., Frohlich J, Jungner I, et al. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet* 2003 Mar 1;361(9359):777-780.
- (76) Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med* 2004;42(12):1355-1363.
- (77) Ayyobi AF, McGladdery SH, McNeely MJ, Austin MA, Motulsky AG, Brunzell JD. Small, dense LDL and elevated apolipoprotein B are the common characteristics for the

three major lipid phenotypes of familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 Jul 1;23(7):1289-1294.

(78) Sveger T, Nordborg K. Apolipoprotein B as a marker of familial hyperlipoproteinemia. *J Atheroscler Thromb* 2004;11(5):286-292.

(79) Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004 Jun 15;109(23):2818-2825.

(80) Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003 Jan 28;107(3):499-511.

(81) Krebs A, Schmidt-Trucksäss A, Alt J, Doerfer J, Krebs K, Winkler K, et al. Synergistic Effects of Elevated Systolic Blood Pressure and Hypercholesterolemia on Carotid Intima–Media Thickness in Children and Adolescents. *Pediatr Cardiol* 2009;30(8):1131.

(82) Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol* 2014 Feb 15;171(3):309-325.

(83) Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol* 2004 Sep 1;160(5):407-420.

(84) Widhalm K. Familiäre Hypercholesterinämie und verwandte Störungen des Lipidstoffwechsels (Hyperlipoproteinämien) bei Kindern und Jugendlichen. In: Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F, Berner R, editors. *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 1-8.

- (85) Engelmann G, Dockter G. Übergewicht und Adipositas. In: Gortner L, Meyer S, editors. Duale Reihe Pädiatrie. 5., vollständig überarbeitete Auflage ed.: Georg Thieme Verlag KG; 2018.
- (86) Wirth A, Hauner H. Adipositas: Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie. : Springer-Verlag; 2013.
- (87) Kromeyer-Hauschild K. Definition, Anthropometric und deutsche Referenzwerte für BMI. In: Wabitsch M, Hebebrand J, Kiess W, Zwiauer K, editors. Adipositas bei Kindern und Jugendlichen Berlin, Heidelberg: Springer; 2005. p. 3-15.
- (88) Biesalski H, Grimm P, Nowitzki-Grimm S. Taschenatlas Ernährung. 8th ed. Stuttgart: Thieme; 2020.
- (89) Hauner H, Bosy-Westphal A, Müller MJ. Definition – Klassifikation – Untersuchungsmethoden. In: Wirth A, Hauner H, editors. Adipositas: Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 1-23.
- (90) Bachl N, Bauer R, Dorner T, Gollner E, Halbwachs C, Lercher P, et al. Österreichische Empfehlungen für gesundheitswirksame Bewegung. Wien: Bundesministerium für Gesundheit, Gesundheit Österreich GmbH und Geschäftsbereich Fonds Gesundes Österreich; 2010.
- (91) Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, et al. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. Monatsschrift Kinderheilkunde 2001;149(8):807-818.
- (92) Statistik Austria. Gesundheitsbefragung 2019 - Bevölkerung in Privathaushalten im Alter 15 bis 60 Jahren. 2020; Available at: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheitszustand/124631.html. Accessed 01.01., 2022.

- (93) Greier K, Kaiser S, Hager A, Scheu A. Einfluss ausgewählter Risikofaktoren auf die motorische Leistungsfähigkeit von 10- bis 11-jährigen Schulkindern. *Bewegungstherapie und Gesundheitssport* 2015(31):69-75.
- (94) Mayer M, Gleiss A, Häusler G, Borkenstein M, Kapelari K, Köstl G, et al. Weight and body mass index (BMI): current data for Austrian boys and girls aged 4 to under 19 years. *Ann Hum Biol* 2015;42(1):45-55.
- (95) Inchley J, Currie D, Jewell J, Breda J, Barnekow V, Bucksch J, et al. Adolescent obesity and related behaviours: Trends and inequalities in the WHO European Region 2002-2014: Observations from the Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) WHO collaborative cross-national study. ; 2017.
- (96) Wijnhoven TM, van Raaij JM, Spinelli A, Rito AI, Hovengen R, Kunesova M, et al. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative 2008: weight, height and body mass index in 6-9-year-old children. *Pediatr Obes* 2013 Apr;8(2):79-97.
- (97) Brettschneider A, Schienkiewitz Aea. Updated prevalence rates of overweight and obesity in 4- to 10-year-old children in Germany. Results from the telephone-based KiGGS Wave 1 after correction for bias in parental reports. . *Eur J Pediatr*. 2017.
- (98) Varnaccia G, Zeiher Jea. Adipositasrelevante Einflussfaktoren im Kindesalter – Aufbau eines bevölkerungsweiten Monitorings in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2017.
- (99) Kurth B, Rosario AS. Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). 2007;50(5).
- (100) Spinelli A, Buoncristiano M, Kovács Md Phd, Viktória Anna, Yngve A, Spiroski I, Obreja G, et al. Prevalence of Severe Obesity among Primary School Children in 21 European Countries. *Obesity Facts* 2019;12:244-258.
- (101) de Onis M, Blössner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr* 2010;92(5):1257-1264.

- (102) Wirth A, Hauner H. Adipositas bei Kindern und Jugendlichen; Risikofaktoren für die Entwicklung von Übergewicht im Kindes- und Jugendalter. Adipositas Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2013. p. 370.
- (103) Renom Espineira A, Fernandes-Rosa FL, Bueno AC, de Souza RM, Moreira AC, de Castro M, et al. Postnatal growth and cardiometabolic profile in young adults born large for gestational age. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011 Sep;75(3):335-341.
- (104) Oken E, Levitan EB, Gillman MW. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 2008 Feb;32(2):201-210.
- (105) Deierlein AL, Siega-Riz AM, Adair LS, Herring AH. Effects of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on infant anthropometric outcomes. *J Pediatr* 2011 Feb;158(2):221-226.
- (106) Oken E, Taveras EM, Kleinman KP, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Gestational weight gain and child adiposity at age 3 years. *Am J Obstet Gynecol* 2007 Apr;196(4):322.e1-322.e8.
- (107) Stein R, Kiess W, Körner A. Adipositas im Kindes- und Jugendalter – Kardiovaskuläre Implikationen für die Zukunft. Adipositas - Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie 2021;1:34-38.
- (108) O'Donnell CJ, Elosua R. Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol* 2008 Mar;61(3):299-310.
- (109) Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA* 1987 Apr 24;257(16):2176-2180.
- (110) Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP,3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998 Jun 4;338(23):1650-1656.
- (111) Kannel WB. Contributions of the Framingham Study to the conquest of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988 Nov 15;62(16):1109-1112.

- (112) Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between Multiple Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Children and Young Adults. *N Engl J Med* 1998;338(23):1650-1656.
- (113) Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between Multiple Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Children and Young Adults. *N Engl J Med* 1998;338(23):1650-1656.
- (114) Ounpuu S, Negassa A, Yusuf S. INTER-HEART: A global study of risk factors for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001 May;141(5):711-721.
- (115) Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) in der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin e.V. S2k-Leitlinien zu Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen. *Pädiatrie* 2015 April,.
- (116) Mueller P, Nuoffer JM. Hyperlipidämien im Kindes- und Jugendalter . *Pädiatrie* 2017 01/(1):4-9.
- (117) Maruszczak K, Schindler K, Sulz I, Purtscher A. Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI), Bericht Österreich 2017. Bundesministerium für Gesundheit und Frauen (BMGF) 2017.
- (118) Fröschl B, Haas S, Wirl C. Prävention von Adipositas bei Kindern und Jugendlichen. Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; 2009.
- (119) Böhler T, Wabitsch M, Winkler U. Konsensuspapier: Patientenschulungsprogramme für Kinder und Jugendliche mit Adipositas. Wien: Bundesministerium für Gesundheit; 2004.
- (120) Czerwinski-Mast M, Danilezik S, Asbeck I, Langnaese K, Spethmann C, Mueller M. Kieler Adipositaspräventionsstudie (KOPS) - Konzept und erste Ergebnisse der Vierjahres-Nachuntersuchungen. . *Bundesgesundheitsblatt* 2003.
- (121) Warschburger P, Petermann F, Oepen J. Das Adipositastraining mit Kindern und Jugendlichen: Kurz- und langfristige Effekte. *Kindheit und Entwicklung* 2000 April,;2:29.

- (122) Wabitsch M, Kiess W, Neef M, Reinehr T. Adipositas bei Kindern und Jugendlichen. In: Wirth A, Hauner H, editors. Adipositas: Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 367-388.
- (123) Wolfenstetter S. Adipositas und die Komorbidität Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Entwicklung und Krankheitskostenanalyse. Gesundheitswesen 2006;68:600-612.
- (124) Graf C, Dordel S, Reinehr T. Bewegungsmangel und Fehlernahrung bei Kindern und Jugendlichen: Prävention und interdisziplinäre Therapieansätze bei Übergewicht und Adipositas. : Deutscher {A}rzteverlag; 2007.
- (125) Luttikhuis H, Baur L, Jansen H, Shrewsbury V, O'Malley C, Summerbell C. Cochrane Review: Interventions for treating obesity in children. Evidence-based Child Health: A Cochrane Review Journal 2009;4:1571-1729.
- (126) Stein R, Göpel E, Sergeyev E, Körner A, Kiess W. Handlungsempfehlung nach der S3-Leitlinie Therapie und Prävention der Adipositas im Kindes- und Jugendalter. Monatsschrift Kinderheilkunde 2020;168(12):1142-1146.
- (127) Graf C, Dordel S, Tokarski W, Predel H. Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter. Herz 2006;31:507-513.
- (128) Widhalm K. Familiäre Hypercholesterinämie und verwandte Störungen des Lipidstoffwechsels (Hyperlipoproteinämien) bei Kindern und Jugendlichen. In: Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F, Berner R, editors. Pädiatrie: Grundlagen und Praxis Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 1-8.
- (129) Durrington P. Dyslipidaemia. Lancet 2003 Aug 30;362(9385):717-731.