

Statement der AGPD zu Hyperlipidämien bei Diabetes mellitus im Kindesalter (Entwurf)

Einleitung

Diabetische Menschen unterliegen einem deutlich erhöhten Risiko für eine koronare Herzerkrankung (KHK) mit hoher kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität. Die zugrundeliegende Atherosklerose (AS) ist ein chronischer Prozess, der bei diabetischer Stoffwechsellage bereits im Kindesalter beginnt (Peppas-Patrikiou, 1998;) und dessen Progreß von genetischen Dispositionen, der Güte der glykämischen Stoffwechsellage sowie additiven Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Hypertonie, Lipidstoffwechsel und Adipositas abhängt. Dabei führt die Kombination mehrerer Risikofaktoren annehmbar zu einer Risikopotenzierung. Aus Autopsiestudien ist bekannt, dass mit der Zahl kardiovaskulärer Risikofaktoren die Schwere klinisch noch asymptomatischer atherosklerotischer Veränderungen der Koronarien sowie der Aorta bei jungen Menschen steigt (Berenson; 1998). Die Entwicklung diabetischer Spätkomplikationen wie Neuropathie und Makulaödem korreliert nach statistischer Bereinigung des Einflusses von glykämischer Stoffwechselgüte und Diabetesdauer mit den Serumspiegeln von Cholesterin und LDL-Cholesterin (Tesfaye, 2005; Miljanovic, 2004) Pathogenetisch ist für den Atheroskleroseprogreß das gestörte Gleichgewicht zwischen freien Sauerstoffradikalen und antioxidativen Schutzfaktoren anzuschuldigen, nachweisbar u.a. durch erhöhte Spiegel oxydativer Parameter wie Malonaldehyd bei diabetischen Kindern (Ercyas, 2004). Dies erfordert ein aggressiveres Risikomanagement des Lipidstoffwechsels für diabetische im Vergleich zu nichtdiabetischen Kindern und Jugendlichen.

Lipidstoffwechsel und Atherosklerose bei diabetischen Kindern und Jugendlichen

Inwiefern bei Kindern mit Typ 1 Diabetes spezifische Auffälligkeiten des Lipidstoffwechsels vorliegen, ist nicht endgültig klar. Pathogenetisch erklärbar wären erhöhte Triglyceridspiegel bei Typ 1 und Typ 2 Diabetikern mit chronisch hyperglykämischer Stoffwechsellage. Bei adipösen Kindern mit Typ 2 Diabetes ließ sich dies bestätigen (ADA 2003).

Demgegenüber wurden in Populationen Typ 1 diabetischer Kinder signifikant höhere Spiegel an Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein A und B als bei gesunden altersgematchten Kindern gesehen. Es fand sich kein Abfall der Cholesterinpiegel während der Pubertät, wie er bei Nichtdiabetikern gesehen wird (Ercyas, 2004; Polak, 2000). Die Plasmatriglyceridwerte waren denen gesunder gleichaltriger Kinder vergleichbar, nur 5% der Diabetiker überschritten die 97. Altersperzentile der TG. Die TG-Spiegel waren dezent, jedoch signifikant abhängig von Diabetesdauer und glykämischer Stoffwechselgüte. (Polak, 2000).

Analoge Daten liegen auch aus dem Diabetesverlaufsprogramm (DPV) von 4252 Typ1- Diabetikern/innen zwischen 16 und 20 Jahren für das Jahr 2004 vor.

Offensichtlich muss mit einem veränderten Lipidmetabolismus bei diabetischen Kindern gerechnet werden. Dies wiegt um so schwerer, wenn genetische Prädisposition für eine dominant erbliche heterozygote Form der Hypercholesterolämie (Inzidenz mindestens 1:500 gesunden Kindern), familiär

defektives ApoB oder polygen vererbte Hypercholesterolämie bzw. für eine der selteneren primären Hyperlipidämien vorliegt.

Bereits bei nichtdiabetischen Familien zeichnen sich diese durch hohe intraindividuelle und innerfamiliäre Variabilität in Verlauf und Atheroskleroserisiko aus. Hypercholesterolämische Kinder bleiben dies häufig auch als Erwachsene, wobei das intraindividuelle Niveau des adulten Cholesterolspiegels ca. 1mmol/l höher liegt als das kindliche (ADA 2003)

Alter bei Diabetesmanifestation, Diabetesdauer und systolische Hypertension determinieren den Progreß einer frühmanifesten AS, nachweisbar durch Zunahme der Intima-Media-Dicke sowie ihrer Rigidität bereits bei Jugendlichen (Frost 2002;) Daneben findet sich eine strenge Assoziation der erhöhten Intima-Media-Dicke als Surrogatmarker der AS zu LDL –Cholesterol, Nikotinabusus und systolischer Hypertonie (Davis 1999), aber auch niedrigem HDL – Cholesterol und pathologischer LDL/HDL- Ratio (Krantz, 2004)

Diagnostisches Vorgehen:

Bei Manifestation eines Diabetes mellitus im Kindesalter muß eine primäre oder bereits manifeste sekundäre Hyperlipidämie nach Stabilisierung der Stoffwechsellage unabhängig vom Alter ausgeschlossen werden. Dazu sollten Nüchtern- Triglyzeride, Cholesterol, LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol, Lp(a) und ggf. Homozystein bestimmt sowie ggf.häufige Ursachen einer sekundären Hyperlipidämie ausgeschlossen werden (Tabelle 1, Koletzko 2004). Nach weiteren Risikofaktoren für eine frühe Atherosklerose bzw. koronare Herzkrankheit muß gezielt gefahndet werden.

Folgende Faktoren gelten neben Diabetes mellitus als sichere Risikofaktoren einer frühen KHK :

- 1.Über die Altersnorm erhöhtes LDL- Cholesterol, HDL- Cholesterol < 0,9mmol/l
2. Kardiovaskuläre oder periphere vaskuläre Erkrankungen bei Verwandten 1. Grades vor dem 55. Lebensjahr
3. Rauchen
4. Hypertension
5. Körpergewicht/ BMI über der 95. Altersperzentile
- 6..Körperliche Inaktivität

Besteht der Verdacht auf eine primäre Hyperlipidämie, so sollten neben der gezielten Familienanamnese bei den Eltern und Geschwistern mindestens Nüchtern-Triglyzeride und Cholesterol bestimmt werden. **Patienten mit einer bereits sicher vorliegenden Dyslipidämie sollten mit Diagnosestellung entsprechend den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Stoffwechselstörungen (APS) 2005 behandelt werden und sind mit der Diabetesmanifestation als Risikopatienten einzustufen.**Es ist davon auszugehen, daß Diabetiker ohne positive Familienanamnese hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse ein analoges Risiko für einen Herzinfarkt wie Nichtdiabetiker mit positiver kardiovaskulärer Ereignisanamnese in der Familie haben (Parikh,2004). Nach der Manifestation eines Diabetes mellitus Typ1 sollte deshalb mit dem Beginn der Pubertät, spätestens ab dem 12. Lebensjahr mindestens alle 3-5 Jahre ein Lipidbasisprofil mit Nüchtern-Triglyzeriden, Cholesterol, LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol bestimmt werden, bei adipösen Kindern mit Typ 2 Diabetes mellitus wegen der engeren pathogenetischen Korrelation alle 2 Jahre. Diese Kontrollabstände sollten in Abhängigkeit von

Krankheitsdauer u. -verlauf des Diabetes sowie dem Auftreten potenziierender Risikofaktoren (s.u.) modifiziert werden (ADA 2003). **Die AGPD empfiehlt den jährlichen Ausschluß einer Dyslipidämie .**

Die beschriebenen Veränderungen der Lipidwerte scheinen bei primär lipidgesunden Kindern frühestens 5 Jahre nach Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 aufzutreten (Kobbah 1997).

Bei sehr hohem Risiko ist die Sonografie der Karotiden bzw. der Aorta bei einem erfahrenen Sonographen sinnvoll. (, Koletzko 2004)

Altersbezogene Normalwerte und Interventionsgrenzen

Altersbezogene Normalwerte für Cholesterol, LDL-Cholesterol und Triglyzeride aus großen Populationsstudien gesunder Kinder liegen nicht vor.

Derzeit werden im Rahmen der Leitlinienfindung Expertenvorschläge diskutiert, die auf Rückrechnungen akzeptierter Richtwerte für Erwachsene und der beobachteten mittleren Veränderung von Lipid- und Lipoproteinkonzentrationen mit dem Lebensalter resultieren (Koletzko 2005, unveröffentlicht).

Die American Diabetes Association(2003) empfiehlt aufgrund des hohen Risikoprofils für diabetische Kinder folgende anzustrebende Normalwerte, die unter den in Deutschland derzeit diskutierten interventionspflichtigen Grenzen liegen:

LDL-Cholesterol < 2,6mmol/l (100mg/dl)

HDL- Cholesterol > 0,9mmol/l (35mg/dl)

Triglyzeride < 1,7mmol/l (150mg/dl)

Therapiestrategien

Die Therapie der Lipidstoffwechselstörung beim diabetischen Kind ist an einer Vielzahl von Faktoren auszurichten. Dazu gehören Alter und psychosoziale Gesamtsituation des Kindes, individuelles Risiko für eine koronare oder periphere Gefäßerkrankung (s.o.), Diabetesdauer und glykämische Stoffwechsellage. Eine hyperglykämische Stoffwechsellage generiert oxydativen Stress und befördert das Fortschreiten von Lipidperoxydation, atherosklerotischem Prozess und frühzeitig entstehenden mikro- und makroangiopathischen diabetesbedingten Veränderungen. Dafür spricht die signifikante Erhöhung von Malonaldehydspiegeln sowie des Quotienten Malonaldehyd / LDL -Cholesterol bei diabetischen Kindern mit einem HbA1c >8% im Vergleich zu solchen mit einem HbA1c < 8% (Ercyas,2004). LDL-Cholesterol, Adipositas und HbA1c korrelierten signifikant mit der postmortal gesehenen Koronarsklerose bei 15-35jährigen Diabetikern (ADA 2004). Eine Optimierung der diabetischen Stoffwechsellage im euglykämischen Bereich mindert deshalb das Gefäßrisiko des diabetischen Kindes und ist vorrangig anzustreben. Eventuell vorliegende weitere Risiken wie Adipositas oder Hypertonie sind bei Kindern mit Diabetes mellitus als risikopotenzierende Faktoren aggressiv mit geeigneten therapeutischen Maßnahmen zu beeinflussen.(Verweis auf Leitlinien: Management der Hypertonie beim Patienten mit Diabetes mellitus DDG 2000, Diagnose und Therapie der Adipositas im Kindesalter AGA 2004, Diagnose und Therapie von Lipidstoffwechselstörungen im Kindesalter, APS 2005, derzeit in Diskussion).

Diätetische Maßnahmen sind bereits ab dem Kleinkindalter (3. Lebensjahr) sinnvoll und immer mit der Motivation zu körperlicher Aktivitätssteigerung zu kombinieren. Diese kann eigenständig zu einer leichten Verbesserung des Lipidprofils führen und wirkt dem Atheroskleroseprogreß entgegen.

Eine möglichst mehrfache qualifizierte Diätberatung der Familie durch eine pädiatrisch und diabetologisch erfahrene Ernährungsfachkraft ist wegen nachweislich

höherer Effektivität einer ärztlichen Diätberatung vorzuziehen (Thompson,2001). Wird mit Diät und Bewegung keine ausreichende Senkung des LDL-Cholesterols erreicht, so kann ab dem 8. Lebensjahr eine zusätzliche medikamentöse Therapie mit dem Statin Pravasin (derzeit ein für Kinder zugelassenes Präparat) erwogen werden. Beginnend mit einer Anfangsdosis von 1x10mg kann bis 1x40mg gesteigert werden. Wegen möglicher Rhabdomyolysen sind die empfohlenen Kontrollen von CK und Transaminasen zu beachten. Wird auch damit nicht wenigstens eine Senkung des LDL-Cholesterols unter 4mmol/l (160mg/dl) erreicht, so kann ab dem 10. Lebensjahr mit dem Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib 1x10mg kombiniert werden.

Die langfristige Einnahme von nichtresorbierbaren Anionenaustauscherharzen (Colestipol, Cholestyramin) erscheint wegen der unkomfortablen Einnahme und möglichen Veränderungen der intestinalen Resorption für Kinder mit Diabetes mellitus ungeeignet und wird nicht empfohlen.

Sehr selten findet sich eine Hypertriglyzeridämie über 11mmol/l (1000mg/dl). Wegen des hohen Pankreatitisrisikos sollte dann mit Fibraten ggf. In Kombination mit Ezetimib therapiert und die Vorstellung in einem pädiatrischen Stoffwechsellabor eingeleitet werden.

Bei einem LDL-Cholesterol zwischen 3,3 mmol/l (130mg/dl) und 3,9mmol/l (159mg/dl) kann die Indikation zur medikamentösen Therapie anhand des individuellen kardiovaskulären Risikos für das Kind entschieden werden. Bei einem LDL-Cholesterol über 4,0mmol/l (160mg/dl) und fehlenden Kontraindikationen wird die zugelassenen Medikamente eingesetzt werden.

Der Erfolg aller therapeutischen Optionen sollte initial in Abständen von 3-6 Monaten, später jährlich kontrolliert werden.

Literatur:

1

Polak et al

Type 1 diabetic children have abnormal lipid profiles during pubertal years
Pediatric Diabetes 2000;1:74-81

2

Berenson et al

Association between multiple cardiovascular riskfactors and atherosclerosis in children and young adults
NEJM 1998;338: 1650-56

3

Peppas-Patrikiou et al

Carotid atherosclerosis in adolescents and young adults with IDDM
Diab Care; 1998;21: 1004-7)

4

Christensen et al

Plasma cholesterol and triglyceride distributions in 13665 children and adolescents: the prevalence study of the Lipid Research Clinics Program
Pediatr Res 1980;14: 194-202

5

Parikh et al

Is carotid ultrasound a useful tool in assessing cardiovascular disease in individuals with diabetes?
Diabetes Technology & Therapeutics;2004.65-69.

6

Davis et al

Increased carotid intimal-medial thickness and coronary calcification are related in young and middleaged adults: the Muscatine Study

Circulation 1999;100:838-842

7

Frost et al

Determinants of early carotid atherosclerosis progression in young patients with type 1 diabetes mellitus

Exp Clin Endocrinol Diabetes 2002; 110:92-94

8

Krantz et al

Early onset of subclinical atherosclerosis in young persons with type 1 diabetes

J Pediatr. 2004;145:452-7

9

Tesfaye et al

Vascular risk factors and diabetic neuropathy

NEJM 2005;352:341-50

10

Miljanovic et al

A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes

Diabetes 2004;53:2883-2892,2004

11

Ercyas et al

Glycemic control, oxidative stress, and lipid profile in children with type 1 diabetes mellitus

Arch Medic Research 2004;35:134-40

12

American Diabetes Association

Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes

Diabetes Care 2003;26:2194-2197

13

Koletzko B

Störungen des Lipid- und Lipoproteinstoffwechsels. In : Reinhardt D (Hrsg.)

Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter.

7. Auflage 2004:177-189

14

Kobbah M et al

Serum lipoproteins and apolipoproteins in children during the first five years of diabetes

Acta Pediatr Suppl 1997;418:11-14

15

Koletzko B et al

Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen

Unveröffentlichte Leitlinienversion der Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen in der Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Version 2004 12 08

16

Thompson RL et al

Dietary advice given by a dietitian versus other health professional or self-help resources to reduce blood cholesterol

Cochrane Database Syst Rev. 2003; 3:CD001366

17

Leitlinie der DDG

Management der Hypertonie beim Patienten mit Diabetes mellitus

(ISBN 3-933740-10-X), 2000

18

Leitlinie der AGA

Diagnostik und Therapie der Adipositas im Kindesalter

www.a-g-a.de

19

Leitlinie der APS

Diagnose und Therapie von Lipidstoffwechselstörungen im Kindesalter, 2005

Verfasst von B. Koletzko, noch unveröffentlicht

Tabelle 1: häufige Ursachen einer sekundären Hyperlipidämie bei Kindern u. Jugendlichen

Hypercholesterolämien:

akute intermittierende Porphyrrie

Anorexia nervosa

Cholestase

Cushing-Syndrom

Hypothyreose

Nephrotisches Syndrom, Niereninsuffizienz, Dialyse

Hypertriglyzeridämien:

Adipositas

Diabetes mellitus Typ 2

(aus Koletzko 2004)

-