

Kardiovaskuläre Erkrankungen und Ernährung 1

Joachim Kreuder

Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Gießen & Marburg, Gießen

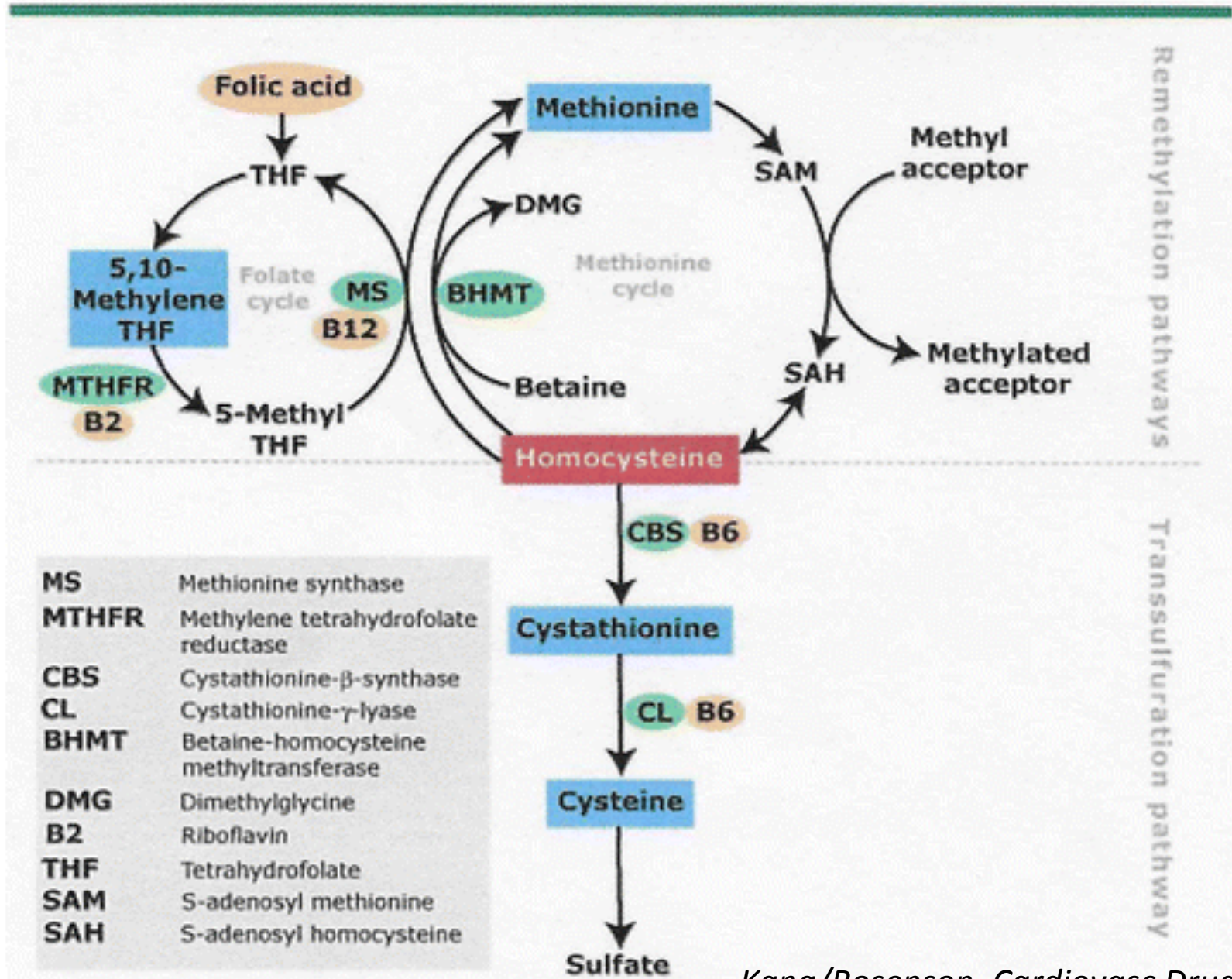
Ebenen/Interaktionen

- **Interaktion Metabolik/Ernährung als Ursache**
 - angeborene stoffwechselbedingte kardiovaskuläre Krankheiten
 - mit Bezug zu Ernährung
 - ohne Bezug zur Ernährung
 - alimentär erworbene Störungen mit kardiovaskulärer Manifestation
- **Interaktion Metabolik/Ernährung als Zielpunkt o. Intervention**
 - Primäre kardiovaskuläre Erkrankungen mit hämodynamisch bedingten Auswirkungen auf alimentäre Situation
 - Primäre kardiovaskuläre Erkrankungen ohne direkte hämodynamisch bedingte Auswirkungen auf alimentäre Situation, aber möglicher alimentärer Intervention
- **Ebene der kardiovaskuläre Morbidität**
 - Global
 - singulär

Interaktion Metabolik/Ernährung als Ursache

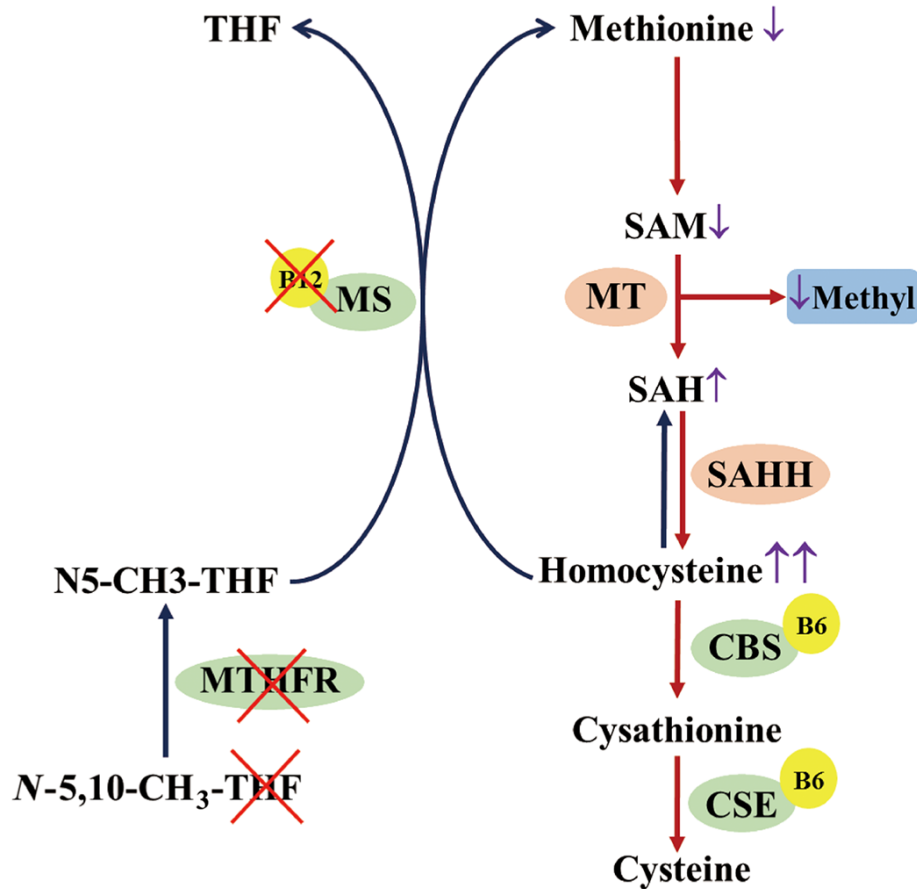
1. angeborene stoffwechselbedingte kardiovaskuläre Krankheiten mit Bezug zur Ernährung
 - Atherosklerose (genetische Hyperlipoproteinämien)
 - Thrombembolie, Dilatation Aorta (Homocystinurie)
 - Kardiomyopathie (FAO, OXPhos-Defekte, PA)
 - Herzrhythmusstörungen (FAO, PA)
2. angeborene stoffwechselbedingte kardiovaskuläre Krankheiten ohne Bezug zur Ernährung
 - pulmonale Hypertonie (M. Gaucher)
 - Klappenerkrankungen (MPS, CDG-Syndrome)
3. alimentär erworbene Störungen mit kardiovaskulärer Manifestation
 - Gefäße: Dyslipoproteinämie, Adipositas, Folsäure-Mangel
 - Kardiomyopathie: Thiamin-/Selen-Mangel

Homocystein-Stoffwechsel

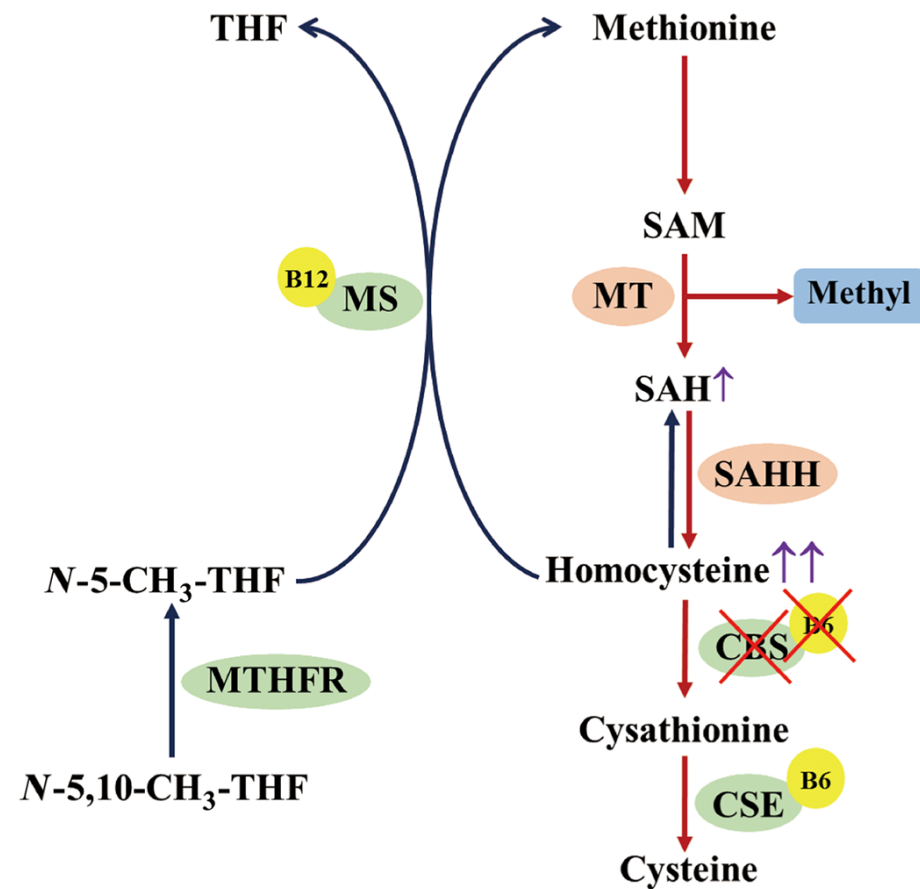


Ursachen der Homocysteinämie

A

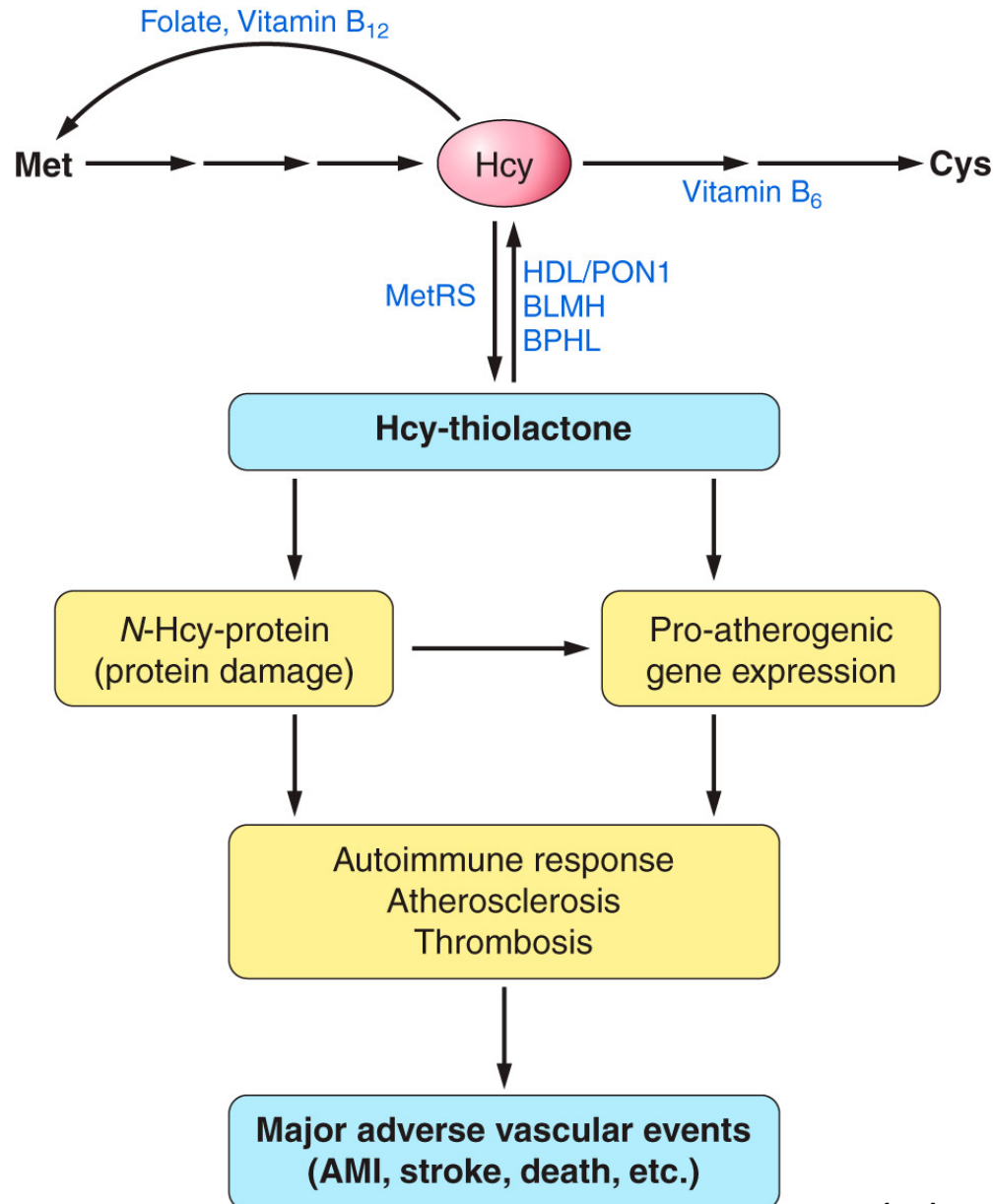


B



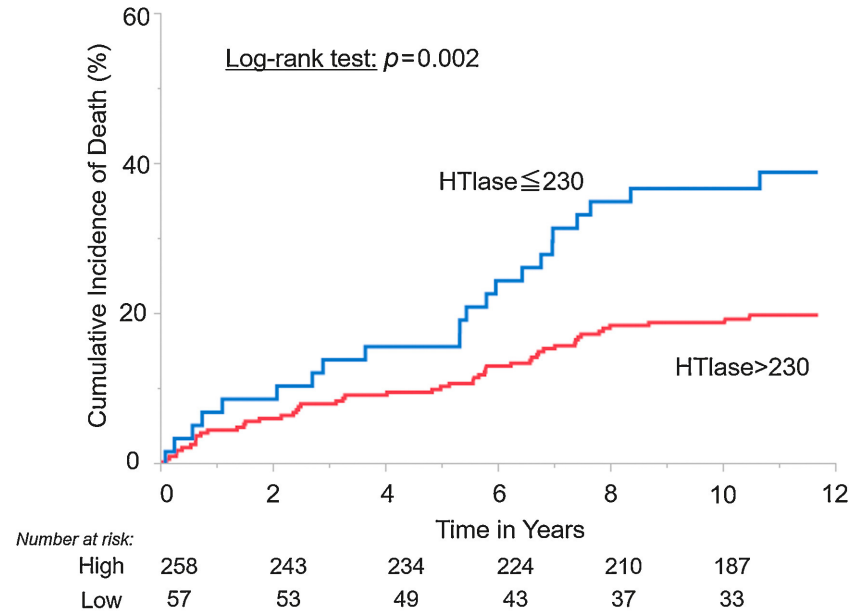
Schwergradig ($> 100 \mu\text{Mol/l}$) : CBS-Mangel, MTHFR-Mangel (ggf. + B12/Folsäure/B6-Mangel)
 Mittelgradig ($31-100 \mu\text{Mol/l}$) : MS-/Cbl-Defekte, CBS-/MTHFR-Varianten (ggf. + Fols./B6-Mang.)
 leichtgradig ($16-30 \mu\text{Mol/l}$): MTHFR-Varianten + nutritive Defizienzen

Homocystein und vaskuläre Erkrankungen

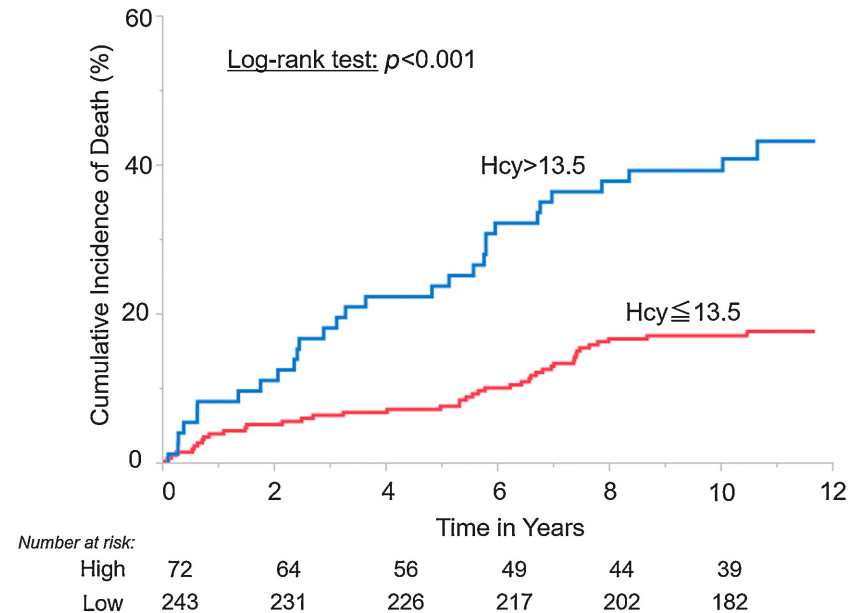


KHK-Mortalität und Homocystein

Hcy-Thiolactone 1



Homocystein



Homocystein im Alltag

- Klin. Studien: Effekt auf kardiale Morbidität umstritten, aber wohl protektiver Effekt gegenüber Schlaganfall (evtl. Subgruppen)
- Bestimmung von Homocystein bei Risiko für Gefäßerkrankung (andere Faktoren, familiär)
- Ziel ist niedrig-normaler Spiegel
- Homocystein in Kontext weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren bewerten (z.B. auch Lipoprotein (a), leicht erhöhter Blutdruck)
- Bei erhöhtem Homocystein Versorgung mit Folsäure, B12 und B6 prüfen, ggf. Supplement
- Bei persistierend erhöhtem Homocystein ggf. medikamentöse Therapie einer Hyperlipoproteinämie bei niedrigerem LDL-Wert

Fettstoffwechselstörungen im Kindesalter

- Grundlagen des Lipoproteinstoffwechsels
- Störungen des Lipoproteinstoffwechsels
- Diagnostisches Vorgehen
- Therapie – Indikationen und Formen
 - Nicht-medikamentös
 - Medikamentös
- (kardiometabolische) Langzeitbetreuung

Wichtigste Referenzen

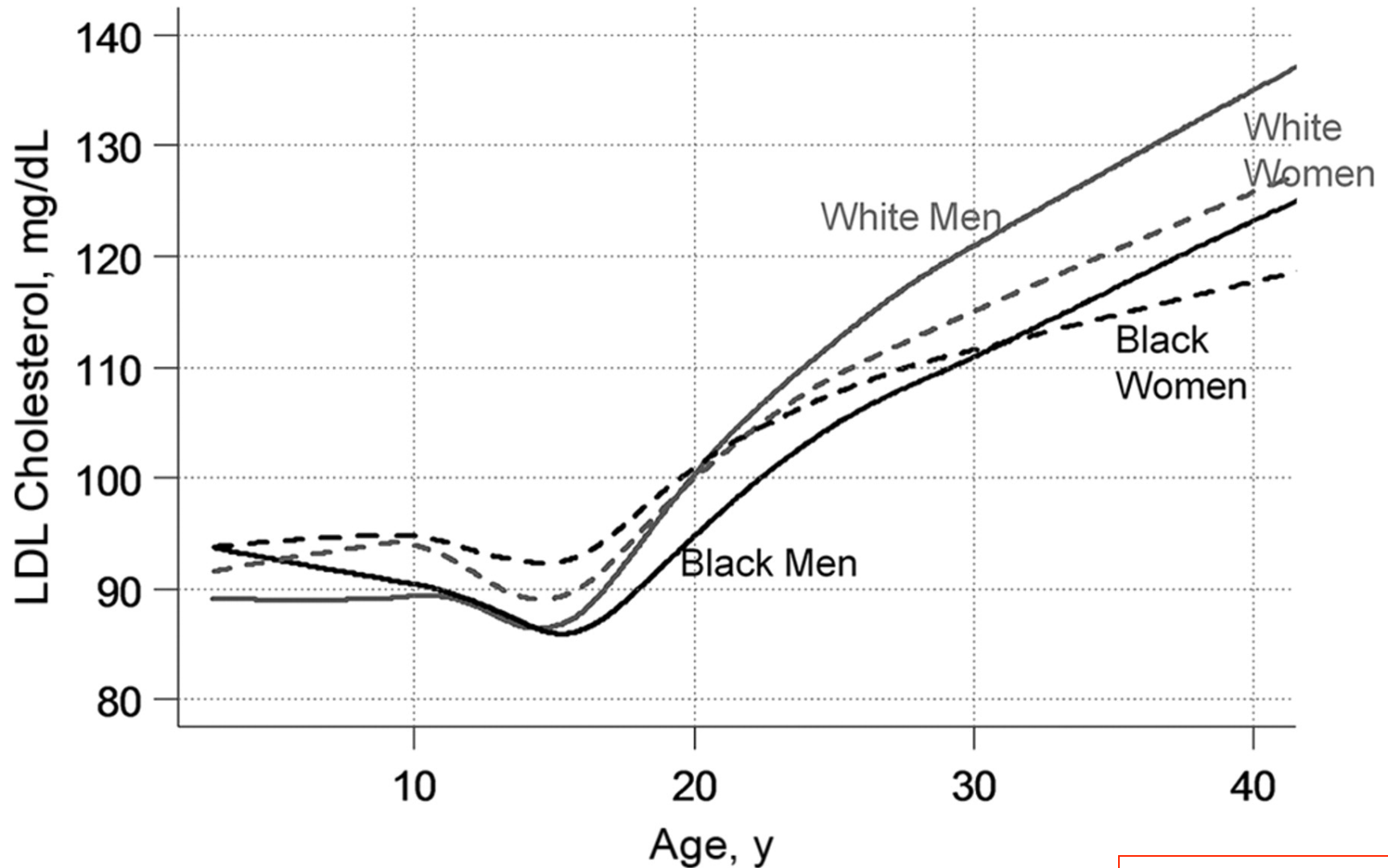
- S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen (2015)
- Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment (EAS 2015)
- 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias
- 2018 AHA/ACC Guideline on the Management of Blood Cholesterol
- Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents (2011)
- Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients (2019)

Charakteristik wichtiger Plasma-Lipoproteine

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

** in Form von Präkursoren*

LDL-Cholesterin im Verlauf



Fettstoffwechselstörungen im Kindesalter

- Grundlagen des Lipoproteinstoffwechsels
- Störungen des Lipoproteinstoffwechsels
- Diagnostisches Vorgehen
- Therapie – Indikationen und Formen
 - Nicht-medikamentös
 - Medikamentös
- (kardiometabolische) Langzeitbetreuung

Störungen des Lipid- und Lipoproteinstoffwechsels (SSIEM)

- **Primäre Störungen**

1. Hypercholesterolämie

- Familiäre Hypercholesterinämie (Störungen des LDL-Rezeptors)
- Sitosterolämie

2. Hypertriglyceridämie

- Familiäre Hyperchylomikronämie, Hypertriglyceridämie

3. Gemischte Hyperlipidämien

- Familiäre Dysbetalipoproteinämie
- Familiäre kombinierte Hyperlipoproteinämie

4. Störungen des HDL-Stoffwechsels

- Apolipoprotein A I- Mangel
- Fam. Hypoalphalipoproteinämie / Hyperalphalipoproteinämie

5. Hypolipidämien

- Apolipoprotein B-Mangel, Abetalipoproteinämie

- **Sekundäre Störungen**

Prävalenz von Fettstoffwechselstörungen

- Gesamt-Prävalenz 20 %
 - Gesamt-C erhöht (≥ 200 mg/dl) 8 %
 - LDL-C erhöht (≥ 130 mg/dl) 7%
 - Non-HDL-C erhöht (≥ 145 mg/dl) 8-12 %
 - Triglyceride erhöht (≥ 130 mg/dl) 12 %
 - HDL-C vermindert (≤ 40 mg/dl) 13-15 %

- BMI-abhängige Prävalenz
 - BMI < P85 14 %
 - BMI P85 – P95 22 %
 - BMI > P95 43 %

Table 2 Prevalence of dyslipidemia in lifelines, compared with Germany and the United States

Dyslipidemia	Prevalence in Lifelines n (%)	Prevalence in Germany ¹⁶	Prevalence in the United States ^{17,19}	Prevalence in Brazil ²⁸
Total cholesterol > 200 mg/dL	412 (5.1%)	7.8%	8%	–
LDL-c > 130 mg/dL	375 (4.6%)	6.1%	7%	–
LDL-c > 160 mg/dL	80 (1.0%)	–	–	–
LDL-c > 190 mg/dL	18 (0.22%)	0.23%	–	0.12%
HDL-c < 40 mg/dL	362 (4.5%)	8%	13%–15%	–
Triglycerides > 133 mg/dL	282 (3.5%)	11.7%	12%	–

HDL-c, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-c, low-density lipoprotein cholesterol.

Balder et al. 2018

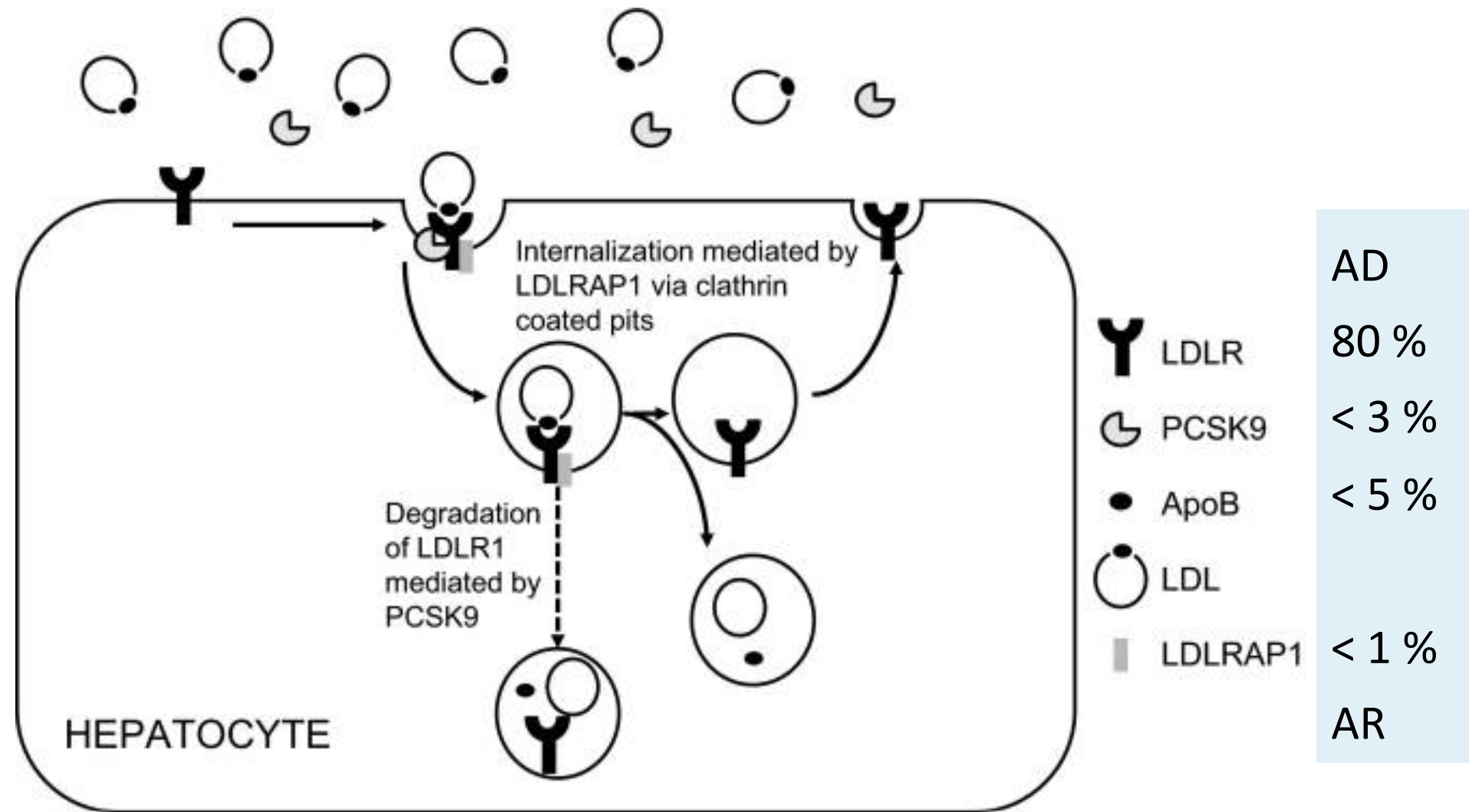
Ursachen sekundärer Hyperlipidämien

- Adipositas
- Endokrin/metabolisch:
Diabetes Mellitus, Hypo-/Hyperthyreose, Schwangerschaft, PCOS, Glykogenosen, M. Gaucher, Zystinose, M. Niemann-Pick
- Renal: HUS, Nephrotisches Syndrom, chron. Niereninsuffizienz
- Lebererkrankungen: Hepatitis, biliäre Zirrhose, Alagille-S.
- Chronische Inflammation: LE, juvenile idiopathische Arthritis
- Verschiedene: Kawasaki-Syndrom, Post-Malignom-Patienten, Transplantatempfänger
- Medikamente
- Alkohol

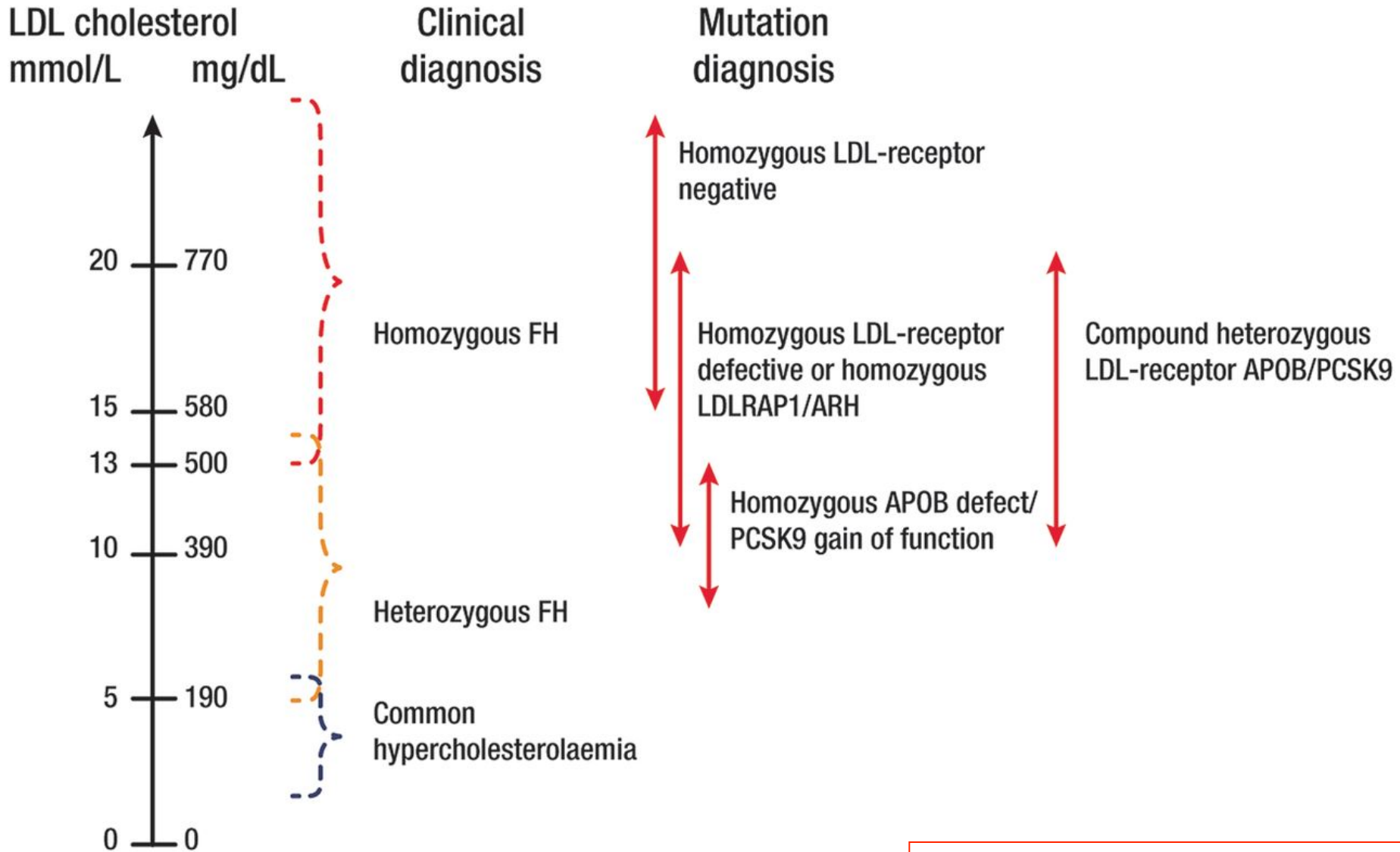
Primäre Hyperlipidämien

Erkrankung	Prävalenz	LDL-C	Gen-Defizienz	L.-Profil	Risiko
Familiäre Hypercholesterinämie (FH) *			LDL-Rezeptor,	Ila	
- heterozygot	1:250 - 500	> 160 (140)	PCSK9		↑ ↑
- homozygot	1:300.000	> 500			↑ ↑ ↑
familiär defektes ApoB-100 (FDB)			ApoB-100		
- heterozygot	1:200 – 1:700	> 160			↑ - ↑ ↑
- homozygot	<1:500.000	> 320			↑ ↑ - ↑ ↑ ↑
autosomal rezessive Hypercholesterinämie (ARH)					
- homozygot	<1:10.000.000	> 450	LDL-R-AP1		↑ ↑ ↑
Polygene Hypercholesterinämie					
- polygen	> 1:50	150-250	polygenetisch		↑
Familiäre Hypertriglyceridämie		nl		V	(↑)
Familiäre Hyperchylomikronämie		nl	LPL, ApoC-II	I	-
Familiäre kombinierte Hyperlipidämie (FCHL) *				IIb,	
- polygen	> 1:50	150-250		IV	↑ ↑
Familiäre Dysbetalipoproteinämie			ApoE	III	↑ ↑
Familiäre Hypoalphalipoproteinämie					
- polygen		HDL-C ↓	ApoA-I u.a.		↑ - ↑ ↑
Sitosterolämie					
- homozygot	<1:10.000.000	100-600	ABCG5/8		↑ ↑ ↑

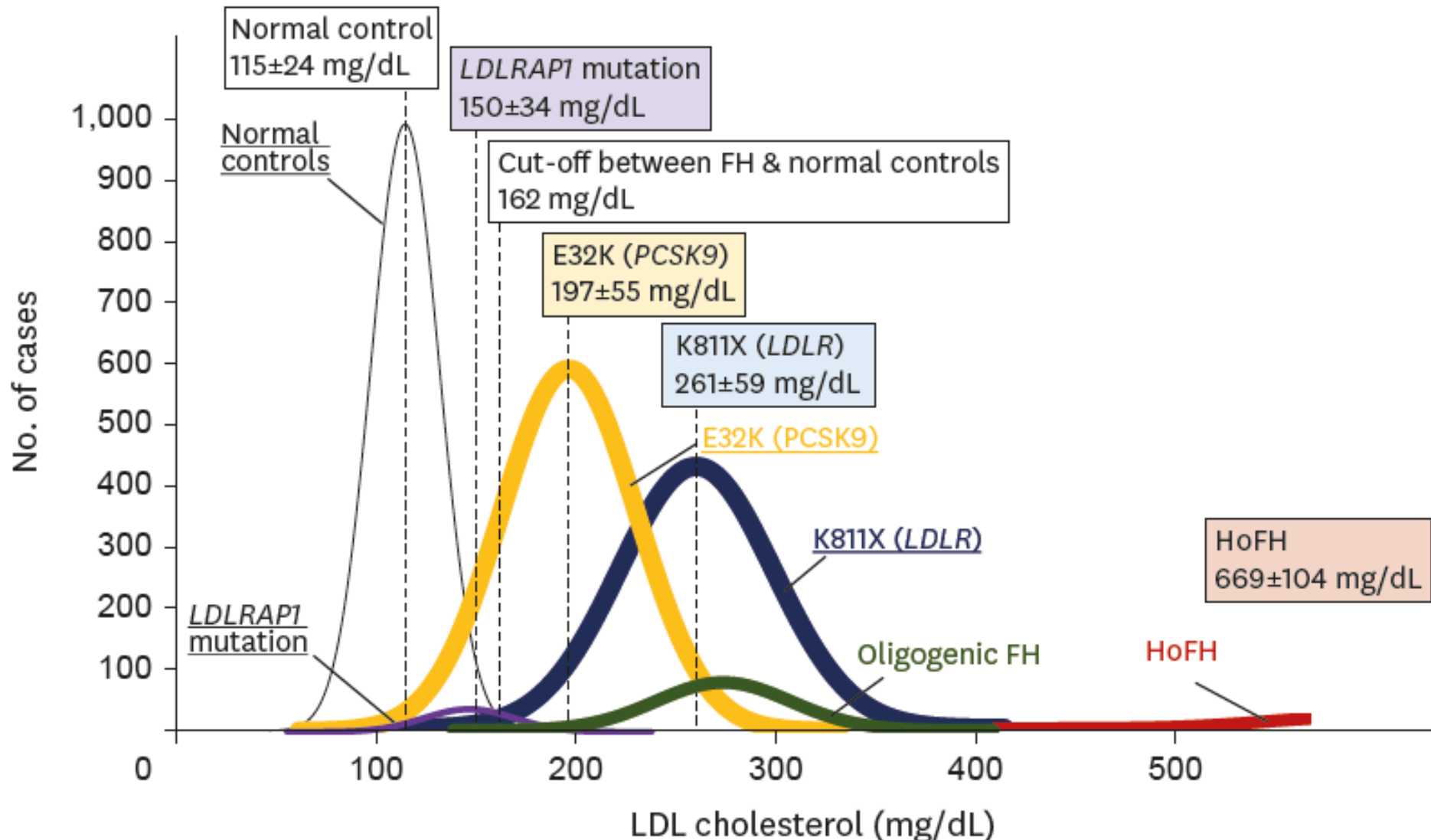
LDL-Rezeptor und assoziierte Proteine - FH



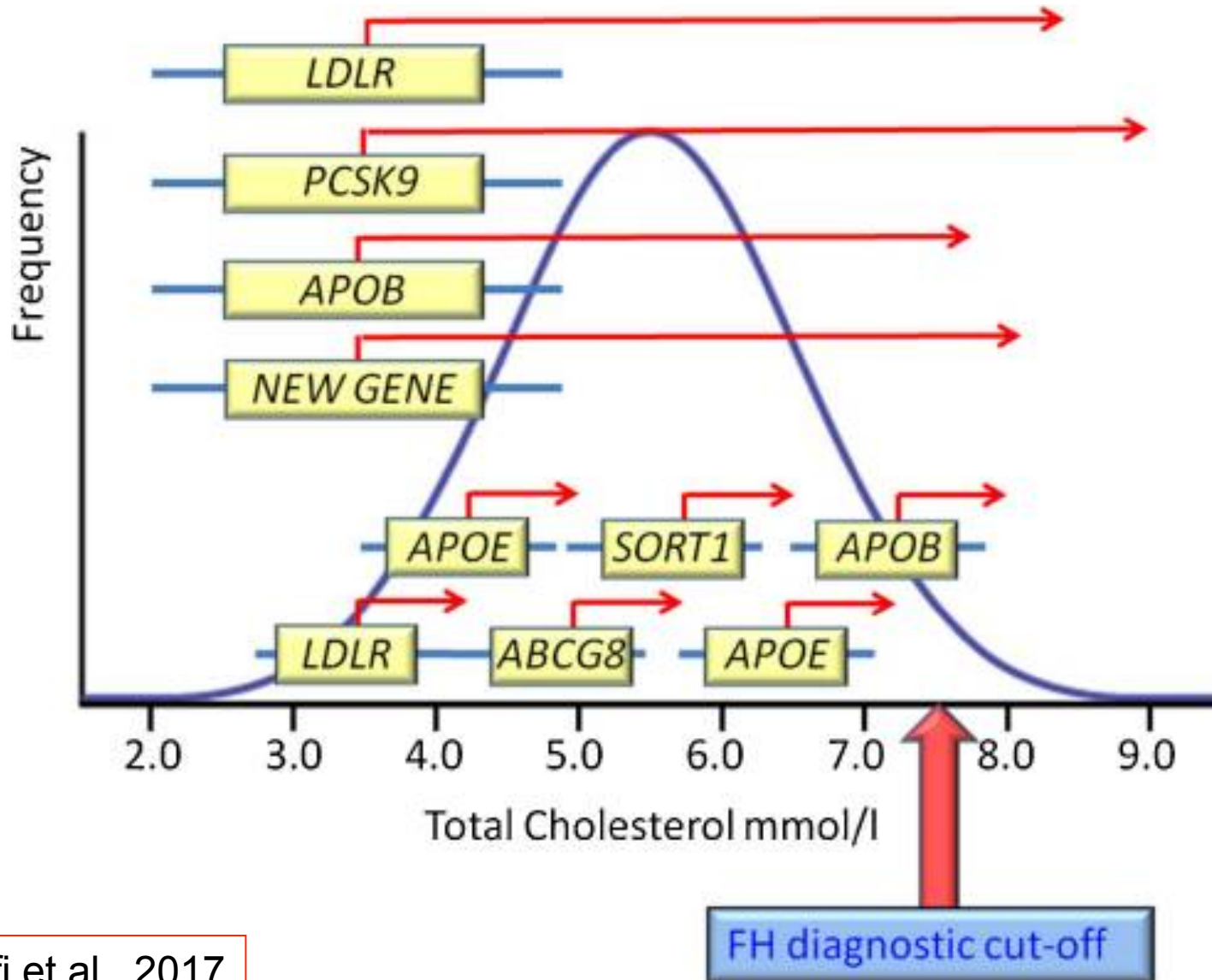
Phänotyp und Genotyp der Hypercholesterinämie



Mutationen und LDL-C-Spiegel



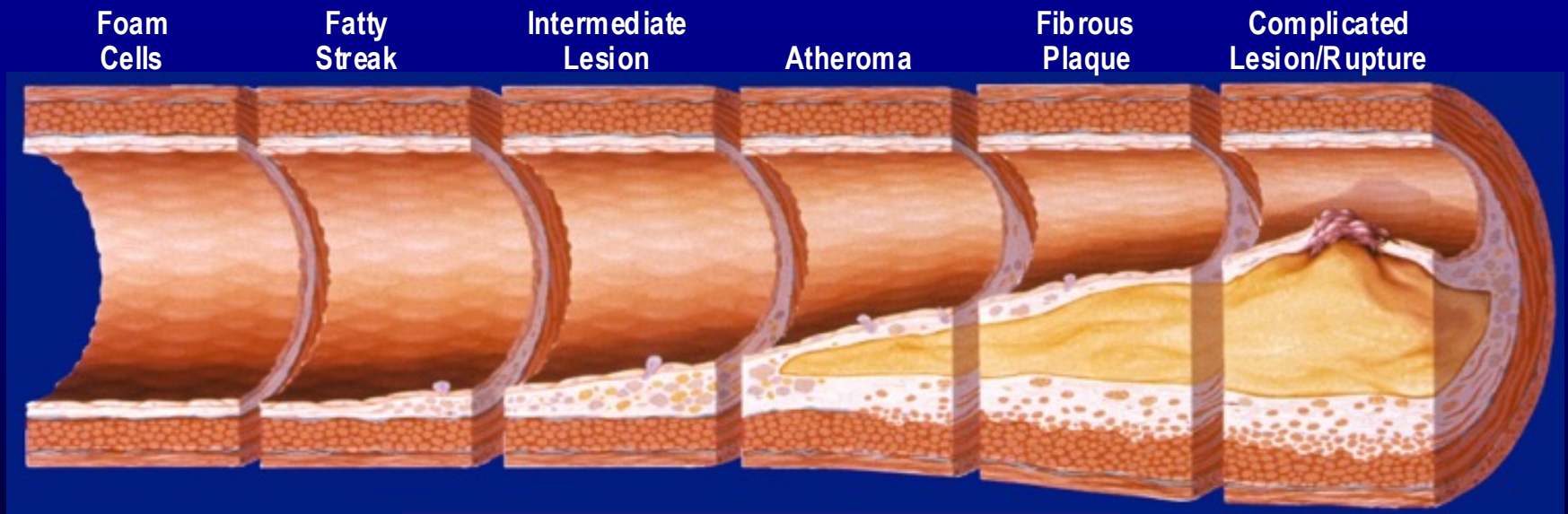
Monogene vs. polygene Ursachen der Hypercholesterinämie



Klinische Manifestationen primärer Störungen des Lipoproteinstoffwechsels

- Cholesterin, Sterole ↑↑↑
 - Atherosklerose
 - Xanthome
 - Arcus corneae
 - Palmare Lipidablagerungen
 - Triglyceride ↑↑↑
 - Pankreatitiden
 - Xanthome
 - Hepatomegalie, Steatosis
 - Gering erhöhtes Atherosklerose-Risiko
- Klinisch im Kindes- und Jugendalter nur auffällig bei schwergradigen Formen

Atherosclerosis Timeline



Endothelial Dysfunction

From first decade

From third decade

From fourth decade

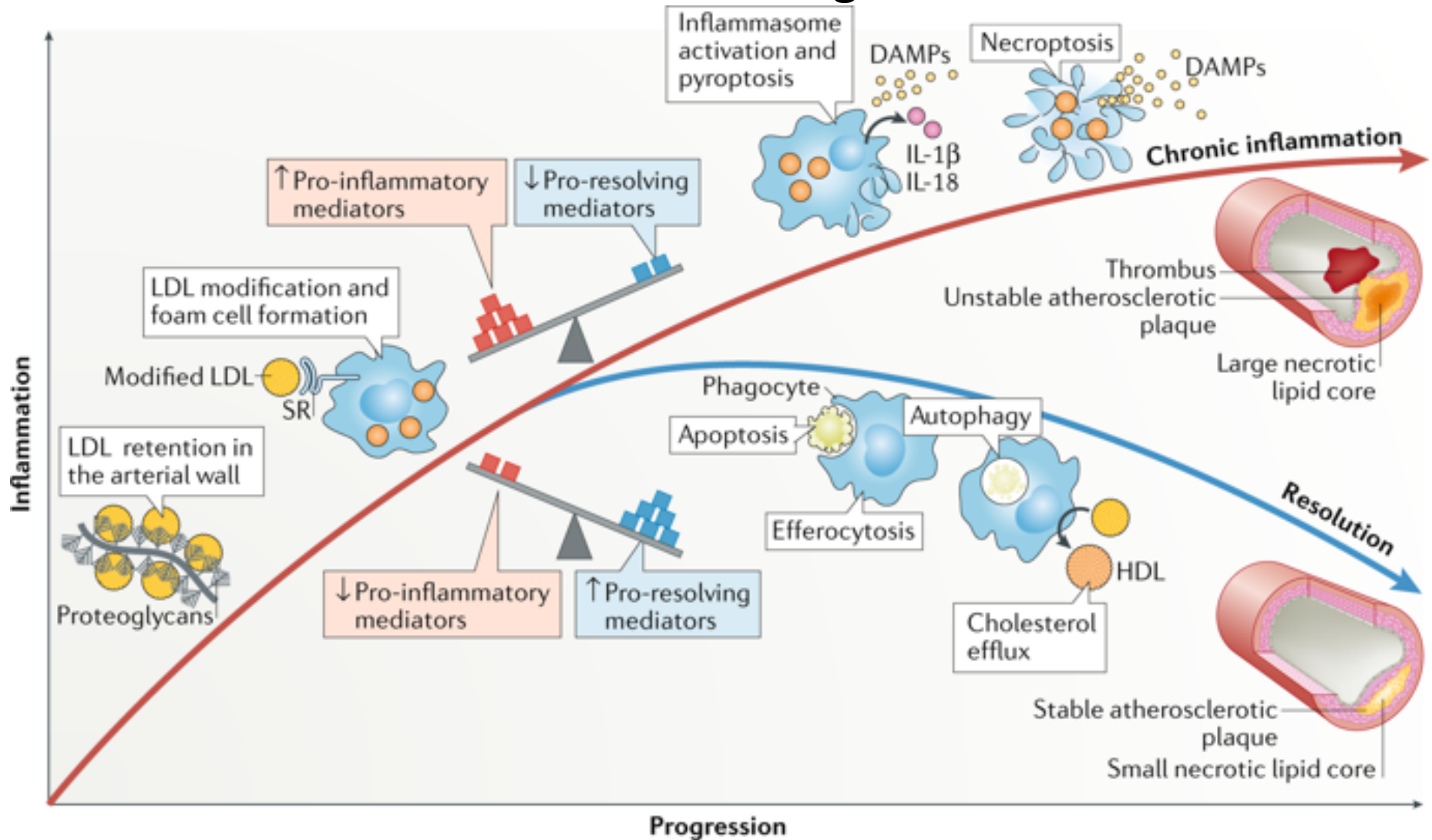
Growth mainly by lipid accumulation

Smooth muscle
and collagen

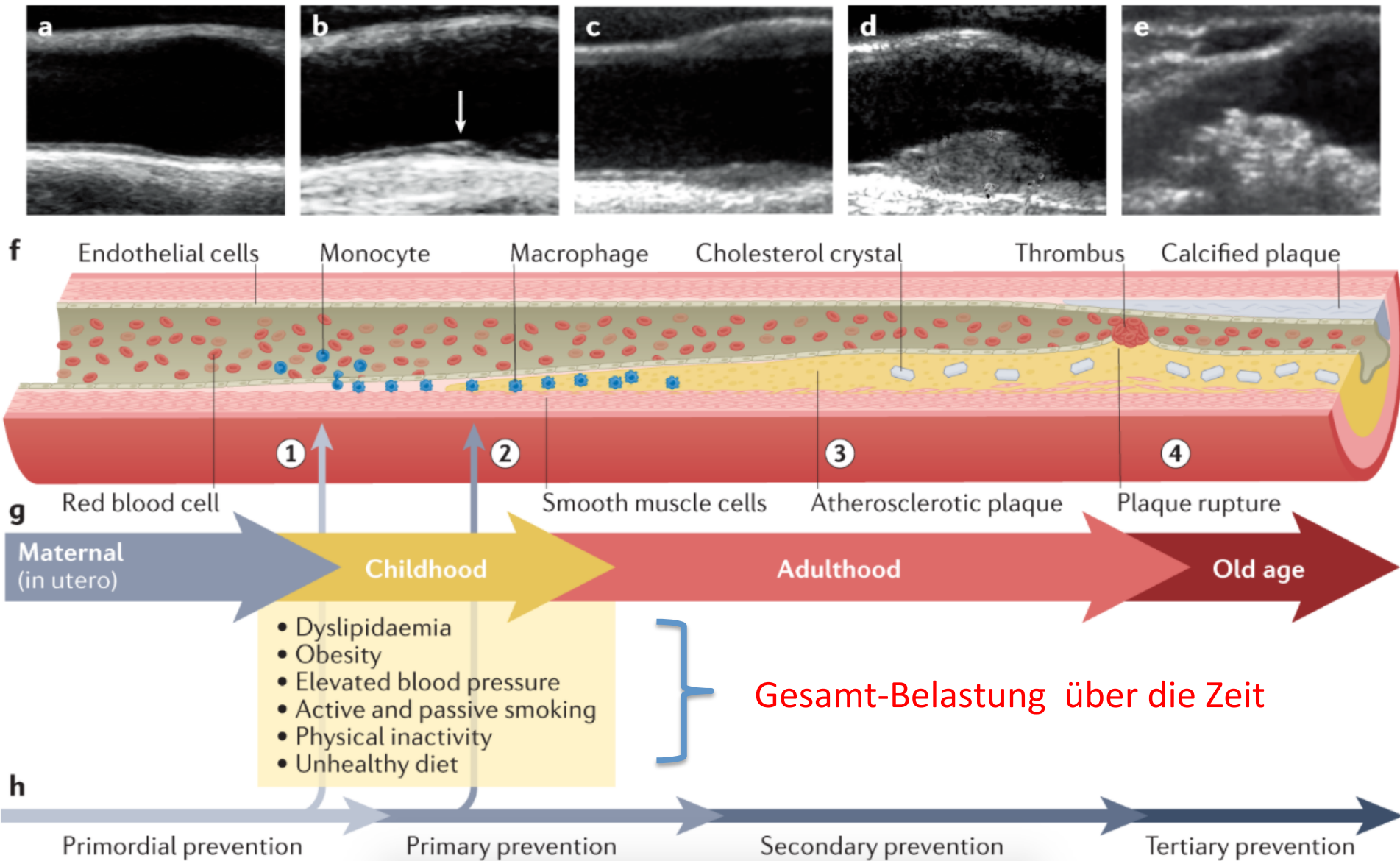
Thrombosis,
hematoma

Adapted from Stary HC et al. *Circulation*. 1995;92:1355-1374

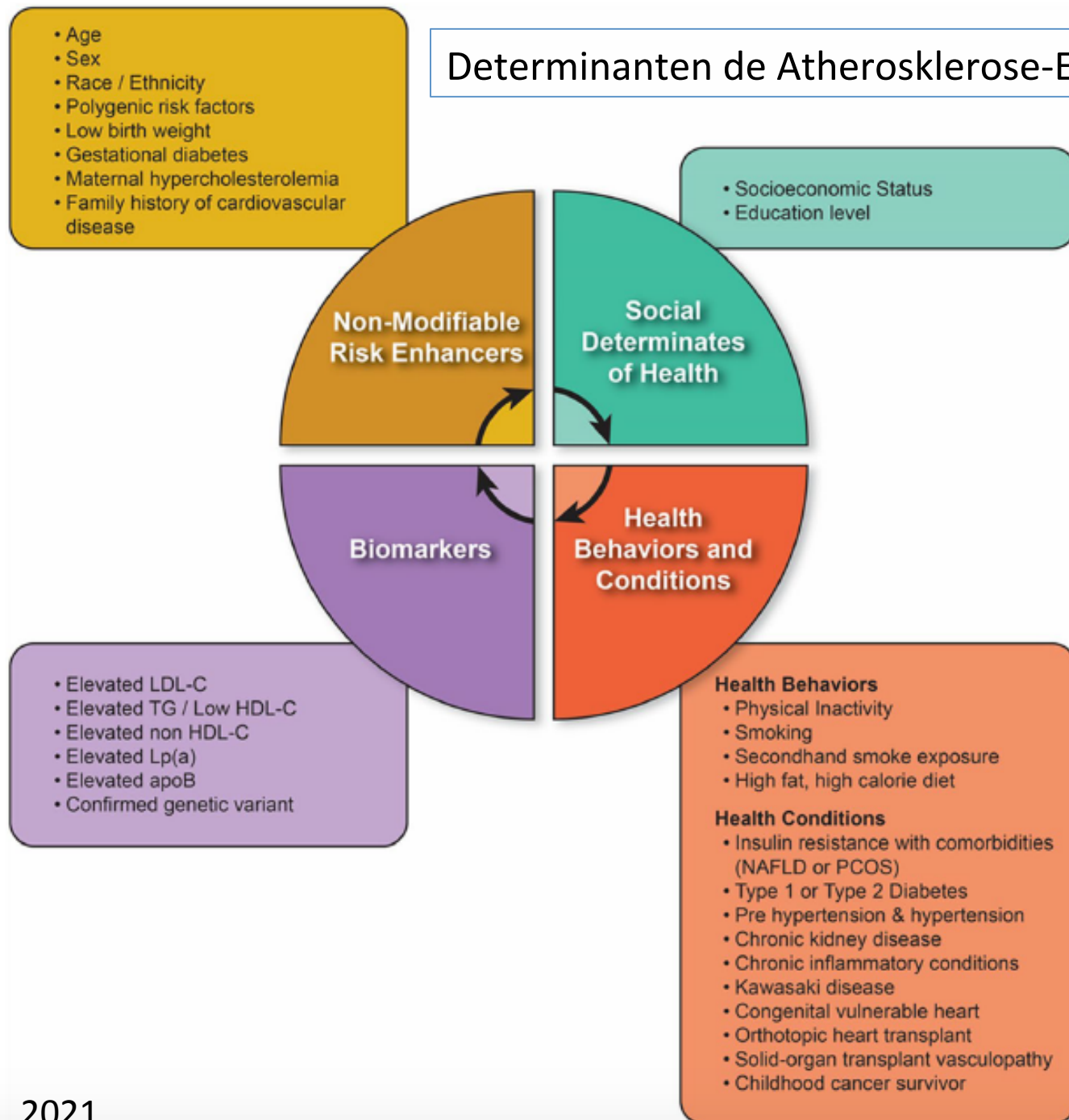
Atherosklerose – Inflammation und Progression/ Rückbildung



Prevention of atherosclerosis from childhood



Determinanten de Atherosklerose-Erkrankungen



Fettstoffwechselstörungen im Kindesalter

- Grundlagen des Lipoproteinstoffwechsels
- Störungen des Lipoproteinstoffwechsels
- Diagnostisches Vorgehen
- Therapie – Indikationen und Formen
 - Nicht-medikamentös
 - Medikamentös
- (kardiometabolische) Langzeitbetreuung

Diagnostik von Fettstoffwechselstörungen

- Wer wird untersucht ?
 - Selektives und /oder universelles Screening
 - Selektiv: Risikofaktoren in Familie oder beim Patienten
 - Selektives Screening übersieht ca. 30 – 60 % der betroffenen Kindern !
- Wann wird untersucht ?
 - 2 – 8 Jahre / Vorschulalter (U9)
 - 9 - 11 Jahre
 - 12 – 16 Jahre - US: nicht, da stark schwankend; D: J 1 = 12-14 J
 - 17 – 21 Jahre
- Was wird untersucht ?
 - Auch postprandial möglich: Gesamt-Cholesterin (TC), HDL-Cholesterin (HDL-C), non-HDL-Cholesterin (erfasst LDL/IDL/VLDL/Lp a)
 - Nur nüchtern: zusätzlich LDL-Cholesterin (LDL-C), Triglyceride (TG) (fasting lipid profile)
- Hinweise für sekundäre Hyperlipidämie ?

Individuelle Risikofaktoren - Diagnostik (APS 2015)

- Positive Familienanamnese für prämatüre kardiovaskuläre Erkrankungen:
 - Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (Myokardinfarkt, gesicherte KHK, Angina pectoris, plötzlicher Herztod, Apoplexie, periphere arterielle Verschlusskrankheit) bei Verwandten 1. und 2. Grades
 - Frauen vor dem 65. Lebensjahr
 - Männer vor dem 55. Lebensjahr
- Positive Familienanamnese für gesicherte Hypercholesterinämie bei zumindest einem Elternteil
- Eigene Erkrankung mit kardiovaskulärem Risiko (Risikofaktoren / Risikokonditionen), vor allem
 - Arterielle Hypertension (RF)
 - Übergewicht / Adipositas (RF)
 - Diabetes mellitus

Selektives Screening der Hyperlipidämie

- selektives Screening/gezielte Diagnostik, vorzugsweise Vorschulalter (frühestens im 2. LJ)
- 1. Pos. Familienanamnese:
 - a. Prämatüre Atherosklerose bei Verwandten 1. und 2. Grades
 - Frauen vor dem 65. Lebensjahr, Männer vor dem 55. Lebensjahr
 - b. Hypercholesterinämie der Eltern (Gesamt-Cholesterin (TC) < 240 mg/d, LDL-C > 160 mg/dl, TG > 200 mg/dl)
- 2. Vorliegen von individuellen Risikofaktoren, vor allem Übergewicht, Diabetes, Hypertonie
- 3. **Nüchtern-Blutentnahme (FLP 1):** Triglyceride, TC, HDL-C, non-HDL-C, LDL-C (berechnet oder direkt gemessen);
Friedewald-Formel: $LDL-C = TC - HDL-C - TG \times 0,2$ [mg/dl]
- 4. Bei pathologischen Werten: Kontrolle nach 2-12 Wo mit:
 - a. Triglyceride, TC, HDL-C, non-HDL-C, LDL-C (nü.; **FLP 2**)
 - b. zusätzlich Apo B100, Apo A-I, Lp(a); ggf. Homocystein
 - c. Ggf. Untersuchung von Eltern/Geschwistern

Nicht-selektives Screening der Hyperlipidämie

- Universelles Screening (Empfehlung APS/DGPK seit 2005; seit 2011 auch USA; selektives Screening detektiert nur 40 – 70 % der Patienten mit Hypercholesterinämie)
- 1. Als **Suchtest** auf Hypercholesterinämie Bestimmung von **Gesamt-Cholesterin** (TC) möglichst im Vorschulalter (U9) oder bei J1 (12-14 J) (besser: **non-HDL-C** !, vgl. US-LL)
- 2. Nüchtern-Blutentnahme (FLP 1) bei erhöht. TC: Triglyceride, TC, HDL-C, LDL-C, (berechnet/direkt gemessen); ggf. Lp (a)
- 3. Bei pathologischen Werten Kontrolle nach 2-12 Wo mit:
 - a. Triglyceride, TC, HDL-C, LDL-C (nüchtern !; FLP 2)
 - b. zusätzlich Apo B100, Apo A-I, Lp(a); ggf. Homocystein
 - c. Ausschluss einer sekundären Ursache
 - d. Ggf. Untersuchung von Eltern und Geschwistern

Lipid-Screening – Zeit und Parameter (AHA + APS)

Alter	selektiv	universell
< 2 J	-	-
2-8 J	1 x FLP, ggf. 1 x Kontrolle Re alle 3-5 Jahre	-
-> ab 2 J, Vor- schulalter (U9)	1 x FLP + Lp(a); ggf. + ApoB/Homocystein	TC/non-HDL-C
9 – 11 J	1 x FLP; ggf. 1 x Kontrolle Re alle 3-5 Jahre	Non-HDL-C (1.)
12 – 16 J	1 x FLP; ggf. 1 x Kontrolle Re alle 3-5 Jahre	-
-> 12 – 14 J	1 x FLP + Lp(a) ggf. + ApoB/Homocystein	TC/non-HDL-C
17 – 21	1 x FLP; ggf. 1 x Kontrolle Re alle 3-5 Jahre	Non-HDL-C (2.)

FLP = fasting lipid profile

Ausschluss einer sekundären Ursache der Hyperlipidämie

- Sekundäre Formen der Hyperlipidämien deutlich häufiger
- Anamnese:
 - kardiovaskuläre Ereignisse
 - Medikamente (Steroide, Gestagene, Thiazid-Diuretika,...)
 - Bekannte Grunderkrankung
- TSH, T3/fT3, T4/fT4
- GOT, GPT, GGT, Gallensäuren, Bilirubin, CHE, Albumin, Gerinnung; HbA1c; Kreatinin, Harnstoff; Urin-Status; ggf. CK
- Konsequente Kontrollen des Lipidprofils bei Risikofaktoren / Risiko-Konditionen

Diagnostische Kriterien der FH (Broome Register)

- Familiäre Hypercholesterinämie (FH) gesichert , wenn
 - TC > 260 mg/dl (> 6,7 mmol/l) oder LDL-C > 155 mg/dl (> 4,0 mmol/l) und
 - Tendinöse Xanthome bei Patienten oder bei Verwandten 1. oder 2. GradesOder
 - Nachweis der relevanten Mutation (LDL-R, ApoB100, PCSK9)
- Familiäre Hypercholesterinämie (FH) wahrscheinlich, wenn
 - TC > 260 mg/dl (> 6,7 mmol/l) oder LDL-C > 155 mg/dl (> 4,0 mmol/l) und
 - Positive Familiengeschichte für
 - Myokardinfarkt bei Verwandten 1. Grades vor dem 60. LJ, 2. Grades vor dem 50. LJ oder
 - Hypercholesterinämie:
 - TC > 260 mg/dl (> 6,7 mmol/l) bei Geschwistern > 16 J
 - TC > 290 mg/dl (> 7,5 mmol/l) bei adulten Verwandten 1. oder 2. GradesOder
 - Relevante Mutation bei einem Elternteil und LDL-C > 130 mg/dl

Fettstoffwechselstörungen im Kindesalter

- Grundlagen des Lipoproteinstoffwechsels
- Störungen des Lipoproteinstoffwechsels
- Diagnostisches Vorgehen
- Therapie – Indikationen und Formen
 - Nicht-medikamentös
 - Medikamentös
- (kardiometabolische) Langzeitbetreuung

Rationale für frühe Therapie / Dilemma

- Beginn der Atherosklerose bereits im Kindesalter
- Bisher keine evidenzbasierten Daten für reduzierte Morbidität oder Mortalität durch frühe Therapie (ändert sich gerade !!)
- valide Surrogat-Parameter für Gefäß-Schädigung (z.B. Intima-Media-Dicke) aus Studien, aber nicht allgemein verfügbar
- Nutzen vs. Schaden durch frühzeitige Therapie ?
- Therapieentscheidung beruht auf
 - Lipid-Profil
 - Risikostratifizierung („calculating the global risk“)
 - Analogie zu RCT bei Erwachsenen und der erzielten Reduktion von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität
 - Ermessensentscheidung

Richtwerte zur Einschätzung von Plasmalipid-, Lipoprotein- und Apolipoprotein-Konzentrationen (mg/dl)

Kategorie	Niedrig (mg/dl)	Akzeptabel (mg/dl)	Grenzwertig erhöht/erniedrigt [#] (mg/dl)	Erhöht (mg/dl)
	K+J	K+J	K+J	K+J
TC	—	<170	170–199	≥200
LDL-Cholesterin	—	<110	110–129	≥130
non-HDL-Cholesterin*	—	<123	120–144	≥145
Triglyzeride				
0** –9 y	—	<75	75–99	≥100
10–19 y	—	<90	90–129	≥130
HDL-Cholesterin	<35	>45	35-45 [#]	—
Apolipoprotein A-1	<115	>120	115-120	—
Apolipoprotein B	—	<90	90–109	≥110
Lipoprotein-a ***		<30		>30

K + J = Kinder und Jugendliche

Table 9. Normal and Abnormal Lipid Values in Childhood*†

	Acceptable, mg/dL	Borderline, mg/dL	Abnormal, mg/dL
TC	<170 (<4.3 mmol)	170-199 (4.3-5.1 mmol)	≥200 (≥5.1 mmol)
Triglycerides (0-9 y)	<75 (<0.8 mmol)	75-99 (0.8-1.1 mmol)	≥100 (≥1.1 mmol)
Triglycerides (10-19 y)	<90 (<1.0 mmol)	90-129 (1.0-1.5 mmol)	≥130 (≥1.4 mmol)
HDL-C	>45 (>1.2 mmol)	40-45 (1.0-1.2 mmol)	<40 (<1.0 mmol)*
LDL-C	<110 (<2.8 mmol)	110-129 (2.8-3.3 mmol)	≥130 (≥3.4 mmol)
Non-HDL-C	<120 (<3.1 mmol)	120-144 (3.1-3.7 mmol)	≥145 (≥3.7 mmol)

*different zu S2k-LL

Kardiovaskuläre Gesundheit und Risikoreduktion (Guideline NHLBI 2011)

1. Risikostratifizierung - relevante Grunderkrankungen (high risk, moderate risk), z.B. Diabetes mellitus
2. Alle kardiovaskulären Risikofaktoren / Co-Morbiditäten erfassen, z.B. Übergewicht, Hypertonie etc.
3. Spezifische Therapieziele festlegen, z.B. LDL-Reduktion, Blutdruckeinstellung
4. Änderung des Lebensstils (Ernährung, Bewegung) herbeiführen
5. Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie prüfen

Grundsätze für Therapie I

- Gesamtes kardiovaskuläres Risikoprofil berücksichtigen mit
 - Anamnese
 - Klinik
 - Laborchemie
- Primäres Therapie-Ziel: LDL-C < 130 mg/dl
- 1. Schritt bei LDL-C $\geq$ 130 mg/dl oder non-HDL-C $\geq$ 145 mg/dl:
→ gezielte, mehrfache Beratung und Schulung zu
 - Ernährungsmodifikation/Diät-Therapie (pädiatrische Fachkraft) , ab dem 3. Lebensjahr möglich
 - regelmäßige hohe körperliche Aktivität: mind. 1 h/Tag körperliche Aktivität, davon 3x/Woche intensiv; → Erhöhung von HDL-C + Reduktion von VLDL (TG)
 - Normalisierung des Gewichtes (BMI; Taillen-/Hüft-Umfang)
 - Keine Exposition gegenüber Zigaretten-Rauch

Diät (Ernährungsmodifikation) bei Hypercholesterinämie - Rationale

- Adäquat durchgeführte fettmodifizierte Diät ist sicher (auch bei Mikronährstoffen) und erlaubt normale somatische Entwicklung
- Ab 3 Jahren einsetzbar
- Qualitätsgesicherte Schulung unter Mitwirkung einer pädia-trisch geschulten Ernährungsfachkraft verbessert Effekt !
- Effekt:
 - LDL-Cholesterin ↓ 7-15 %
 - Triglyceride ↓ bis zu 80 %
- Je ausgeprägter die genetische Ursache ist, desto geringer ist der Effekt der Ernährungsmodifikation

Diätetik bei Hypercholesterinämie

Einfluss der Nährstoffe auf Lipoproteine

Nährstoff	Vorkommen	Wirkung
Gesättigte Fettsäuren	Milchfett, fettreiches Fleisch, Kokosfett	Cholesterin ↗
einfach ungesättigte Fettsäuren	Olivenöl, Rapsöl, Avocado	LDL-C ↓ HDL-C ↗
mehrfach ungesättigte Fettsäuren	Distelöl, Maiskeimöl, Sonnenblumenöl	LDL-C ↓ HDL-C ↓
Trans-Fettsäuren	Margarine mit geh. Fett, Frittierfett, Milchfett	LDL-C ↗ HDL-C ↓
Nahrungscholesterin	Eigelb, Innereien	Cholesterin ↗
Lösliche Ballaststoffe	Haferkleie	Cholesterin ↓

Diät (Ernährungsmodifikation) bei Hyperlipidämie – Struktur I

- Gesamt-Fett 30 – 35 % der Gesamtkalorien (Energie)
- Cholesterin 150 mg Kleinkind, 200 mg Schulkind, 250 mg Adoleszenz
- Poly-ungesättigte FS 7 – 10 % der Energiezufuhr (Keimöle)
- Mono-ungesättigte FS 10 – 20 % der Energiezufuhr (Olive, Raps)
- Gesättigte und trans-isomere FS 8-12 % der Energiezufuhr
- Protein 15 % der Energiezufuhr (Soja-Protein +)

Diät (Ernährungsmodifikation) bei Hyperlipidämie – Struktur I

- Gesamt-Fett 30 – 35 % der Gesamtkalorien (Energie)
- C Entscheidend ist nicht die Beschränkung der Gesamtfettmenge, sondern die richtige Zusammensetzung der Fettsäuren
- Poly-ungesättigte FS 7 – 10 % der Energiezufuhr (Keimöle)
- Mono-ungesättigte FS 10 – 20 % der Energiezufuhr (Olive, Raps)
- Gesättigte und trans-isomere FS 8-12 % der Energiezufuhr
- Protein 15 % der Energiezufuhr (Soja-Protein +)

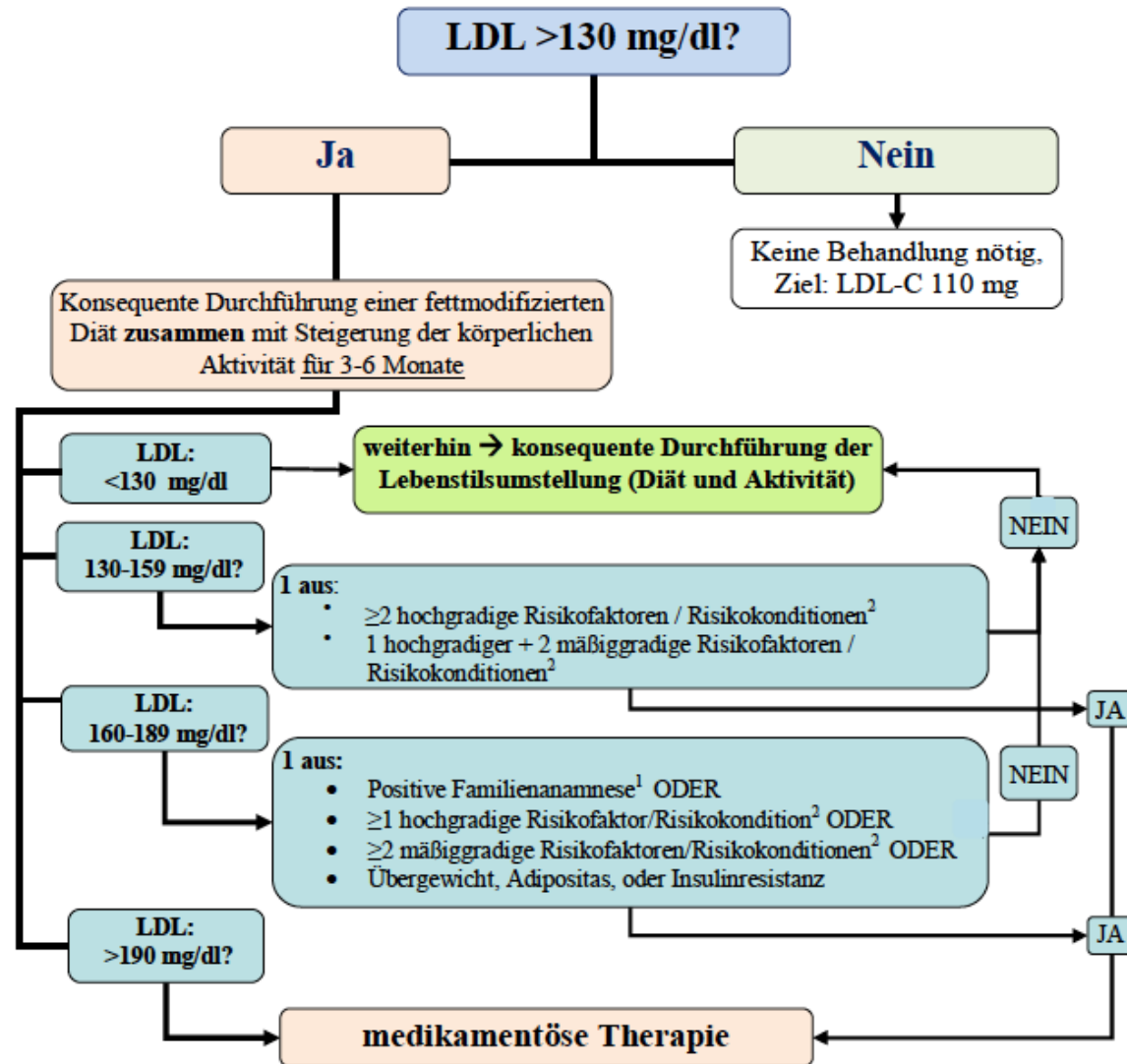
Diät (Ernährungsmodifikation) bei Hyperlipidämie – Struktur II

- Kohlenhydrate wenig Mono- und Di-Saccharide
- Ballaststoffreiche Kost
- Pflanzl. Stanole/Sterole 1-3 g/Tag ; LDL-C ↓ 10-15 %
angereichert. Lebensmittel ab 5 (6 J;
Cave: verminderte Resorption von
fettlös. Vitaminen
- Vitamine kein generelles Supplement; ja bei
Verwendung von Sterolen (US); ggf.
0,5 –5 mg Folsäure (bei Homocystein ↑)
- Omega-3 Fettsäuren Ca. 40 mg/kg/d (nur bei
Hypertriglyceridämie)

Geeignete Lebensmittel bei Hypercholesterinämie

Milch/- Produkte	fettarme Milch 1,5 %, Joghurt 1,5 %, Quark in Magerstufe, Käse < 30 % Fettanteil
Fleisch/ Wurstwaren	nur mageres Fleisch, Geflügel ohne Haut, keine Innereien
Wild	ja
Fisch	Seefisch mit viel w-3-FS: Lachs, Makrele, Hering, Thunfisch, fettarme Fischarten (z.B. Kabeljau)
Schalen-/Krustentiere	nicht geeignet
Eier	Eiklar , Ei-Ersatzpulver, 1-2 Eigelb pro Woche
Fette	Oliven-/Rapsöl bevorzugen (60 % EUFS); Soja-/Walnuss-/Weizenkeim-/Lein-Öl; Distel-/Maiskeim-/Sonnenblumen-Öl: ungünstig hoher Anteil an w-3-FS
Getreide	alle
Obst/Gemüse	reichlichst
Nüsse	im Rahmen der Fettempfehlung, nicht gesalzen

Primärprävention bei Hypercholesterinämie



¹ >1 betroffenen Verwandten 1. Grades <55J (m) bzw. <65 J. (w) mit KHK*

² siehe Tabelle 5

Risikofaktoren und Risikokonditionen

Positive Familienanamnese: Herzinfarkt, Angina pectoris, koronare Bypass / Stent / Angioplastie, plötzlicher Herztod bei den Eltern, Großeltern, Tante, Onkel in Alter von <55 Jahre bei Männern, <65 Jahre bei Frauen

Hochgradige Risikofaktoren	Mäßiggradige Risikofaktoren
Arterielle Hypertonie	BMI ≥ 85 . P.- <97. P.
Rauchen	HDL-Cholesterin < 40 mg/dl
BMI ≥ 97 . P.	
Lipoprotein(a) >30 mg/dL	

RF 1

RF 2

Hochgradige Risikokonditionen	Mäßiggradige Risikokonditionen
Diabetes mellitus Typ-1 oder Typ-2	Kawasaki Syndrom, mit Aneurysma (in Regression)
Chronische Nierenerkrankung, Niereninsuffizienz, Nierentransplantation	chronisch-entzündliche Erkrankung
Kawasaki Syndrom, mit Aneurysma (frisch)	HIV Infektion
	Nephrotisches Syndrom
	Medikamente

RK 1

RK 2

Individualisierte Therapieziele (Primärprävention)

- Werden mitbestimmt durch Risiko-Faktoren/-Konditionen !
- LDL-Cholesterin
 - ✓ - Fam. Hyperchol. (FH) APS/DGPK 8-10 J. 50 % ↓
≥ 10 J. < 130 mg/dl AHA/NHLBI 50 % ↓ /
<130 mg/dl
 - Non-FH
 - kein Risikofaktor < 190 mg/dl < 190 mg/dl
 - pos. FA o. ≥ 1 RF/RK1
oder ≥ 2 RF/RK2 < 160 mg/dl < 160 mg/dl
 - ≥ 2 RF/RK1 oder
1 RF/RK1 + 2 RF/RK2 < 130 mg/dl (< 130 mg/dl)
 - Diabetes mellitus < 160 o. 130 mg/dl < 130/100 mg/dl
- Non-HDL-Cholesterin - < 140/120 mg/dl
- HDL-Cholesterin > 35 mg/dl > 35 mg/dl
- Triglyceride < 200 mg/dl < 130 mg/dl
- Gefäß-Morphologie/Funktion, z.B. Intima-Media-Dicke ?

Indikation zur medikamentösen Therapie

Alter : mind. 8 Jahre (D), mind. 10 Jahre (US), ggf. auch früher in individueller Abwägung

- **LDL-C ≥ 190 mg/dl, oder**
- **LDL-C ≥ 160 mg/dl** und zusätzlich eines der folgenden 4 Kriterien:
 - positive Familienanamnese (<55 J. M, <65 J. W), oder
 - ≥ 1 hochgradige Risikofaktoren/Risikokonditionen oder
 - ≥ 2 mäßiggradige Risikofaktoren/Risikokonditionen, oder
 - Übergewicht, Adipositas, oder Insulinresistenz
- **LDL-Cholesterin ≥ 130 – 159 mg/dl** und zusätzlich eines der folgenden 2 Kriterien:
 - ≥ 2 hochgradige Risikofaktoren/Risikokonditionen oder
 - 1 hochgradiger + 2 mäßiggradige Risikofaktoren/Risikokonditionen

Pharmako-Therapie der Fettstoffwechselstörungen bei Kindern

1. HMG-CoA-Reduktase-Hemmer
 - Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Rosuvastatin
2. Cholesterin-Resorptionshemmer
 - Ezetimib
3. Anionenaustauscher-Harze
 - Colestyramin
4. Fibrate
 - Bezafibrat, Fenofibrat
5. PCSK9-Hemmer
 - Evolocumab

Übersicht Statine

Name	Initial-Dosis Studien Kinder	Höchstdosis	Max. Dosis Adult	Alter
Atorvastatin	5-10 mg	20 mg	80 mg	≥ 10
Fluvastatin	20 mg	80 mg	80 mg	≥ 9
Lovastatin	10 mg	40 mg	80 mg	≥ 10
Pravastatin *	10 mg	20 mg (8-13 J) 40 mg (14-18 J)	80 mg	≥ 8
Rosuvastatin	5 mg	20 mg	40 mg	≥ 6
Simvastatin	5 mg (<10 J) 10 mg (>10 J)	20 mg	40 mg	≥ 10

* Keine Metabolisierung über Cytochrom P450 A (CYP3A4)

Intensitäts-Stufen der Statin-Therapie

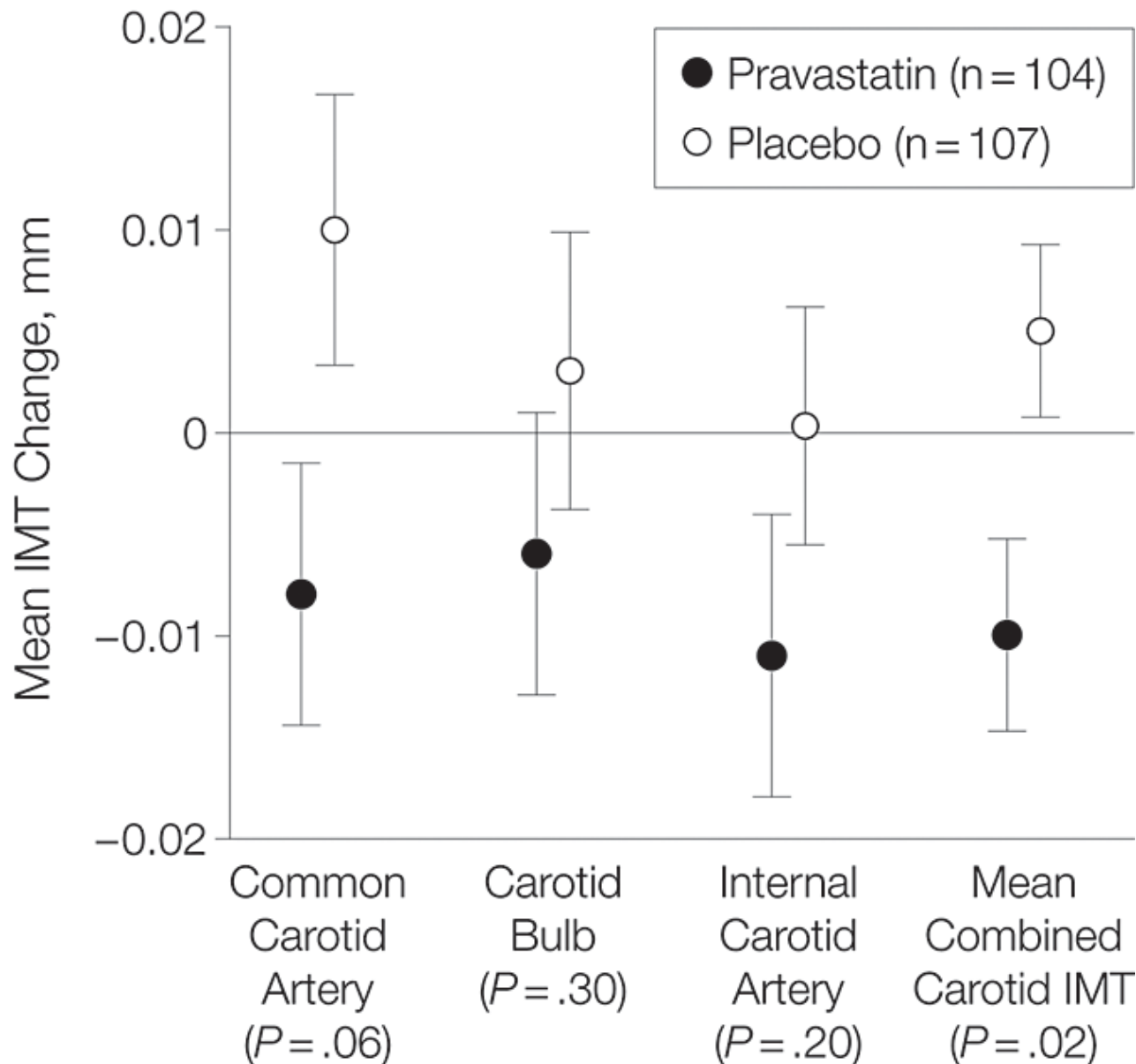
Table 3. High-, Moderate-, and Low-Intensity Statin Therapy*

	High Intensity	Moderate Intensity	Low Intensity
LDL-C lowering†	≥50%	30%–49%	<30%
Statins	Atorvastatin (40 mg‡) 80 mg Rosuvastatin 20 mg (40 mg)	Atorvastatin 10 mg (20 mg) Rosuvastatin (5 mg) 10 mg Simvastatin 20–40 mg§	Simvastatin 10 mg
	...	Pravastatin 40 mg (80 mg) Lovastatin 40 mg (80 mg) Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 mg BID Pitavastatin 1–4 mg	Pravastatin 10–20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20–40 mg

Statine bei Kindern mit familiärer Hypercholesterinämie - Effizienz

	Stein 1999	de Jongh 2002	McGrindle 2003
Statin	Lovastatin/P	Simvastatin/P	Atorvastatin/P
Dosis	10-40 mg	10-40 mg	10-20 mg
Patienten	67 / 62	106 / 69	140 / 47
m:w	nur m	63:43 / 36:33	95:45 / 34:13
Alter	10-17 J	10-17 J	10-17 J
LDL-C (mg/dl)	> 190	> 160	>190/>160 + FA
Dauer	48 Wo	48 Wo	12 Mon
△ LDL-C (%)	- 25	- 41	- 40
△ Apo B (%)	- 23	- 34	- 34

Pravastatin-Studie (FH; JAMA 2004)



Statine bei Kindern mit familiärer Hypercholesterinämie - Sicherheit

	Stein 1999	de Jongh 2002	McGrindle 2003
Statin	Lovastatin/P	Simvastatin/P	Atorvastatin/P
Dosis	10-40 mg	10-40 mg	10-20 mg
Patienten	67 / 62	106 / 69	140 / 47
CK ↑ (> 5x)	3 / 1	3 / 0	0 / 0
GOT, GPT ↑	0 / 0	1 / 1	2 / 0
△ Tanner	---- kein Unterschied ----		
△ Länge	---- kein Unterschied ----		
△ DHEA-S	---- kein Unterschied ----		
Testosteron	---- kein Unterschied ----		
Östradiol	---- kein Unterschied ----		

10 Jahre-Follow-up Pravastatin (FH)

Wirkung:	FH	Basis	nach 10 J	
		Geschw.	FH	Geschw.
– LDL-C, mg/dl	237 (230-244)	100 (95-105)	173 (164-183)	124 (117-131)
– HDL-C, mg/dl	48 (47-50)	56 (52-59)	50 (48-52)	53 (50-56)
– Apo B, mg/dl	141 (137-145)	85 (81-88)	115 (110-119)	89 (84-93)
– Apo A1, mg/dl	126 (123-128)	135 (131-140)	137 (133-141)	141 (136-147)
– Carotis-IMT, mm	0,442	0,433	0,480	0,469

Kusters 2014

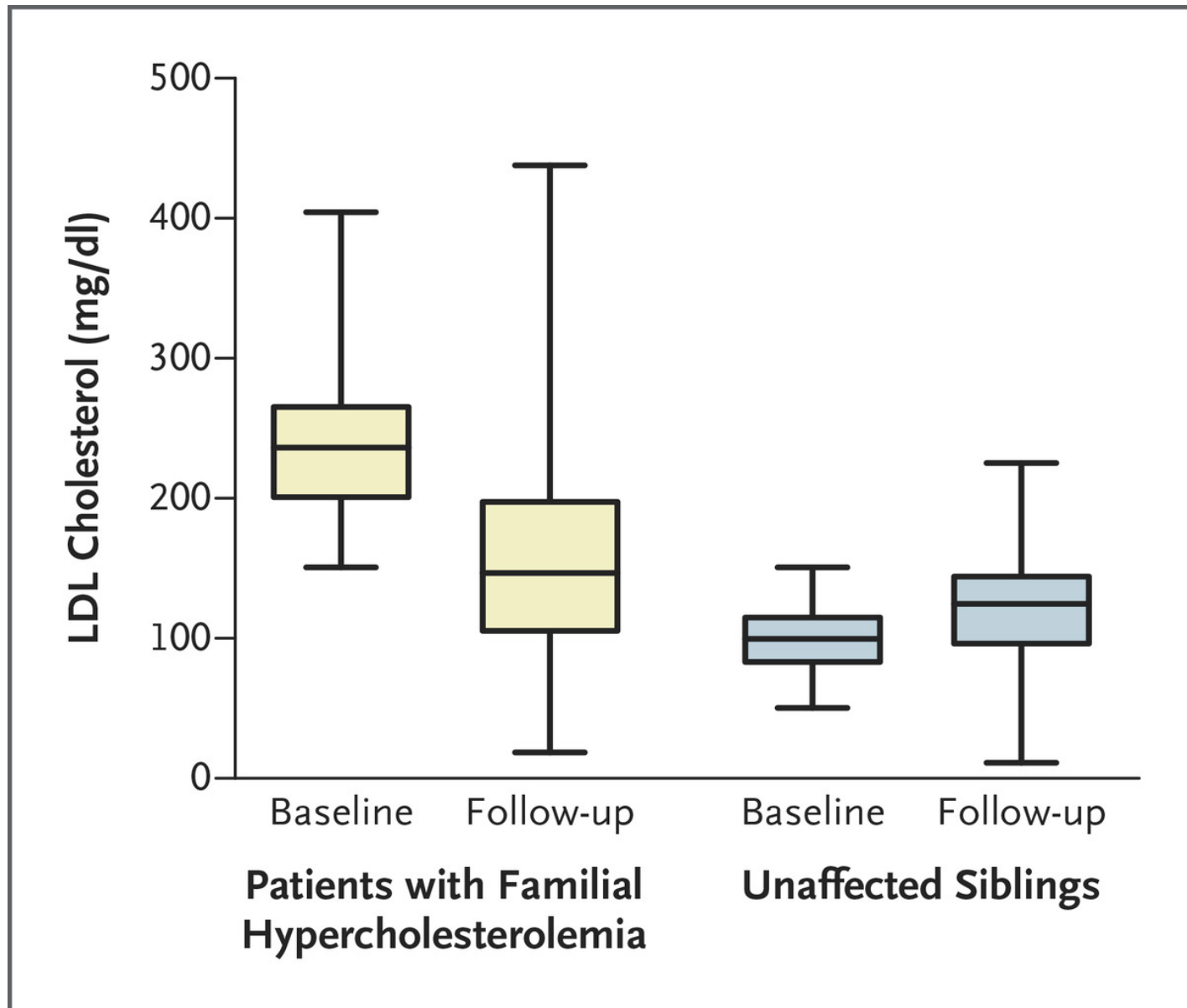
- Sicherheit/Adhärenz
 - 78,7 % adhärenz (mind. 80 % der vorgesehenen Dosis eingenommen)
 - 9,3 % Muskelschmerzen; 6,8 % Bauchschmerzen
 - Keine Rhabdomyolyse oder schwerwiegende Erhöhung der Transaminasen
 - Menarche-Alter identisch zu Kontrollgruppe

Braamskamp 2015

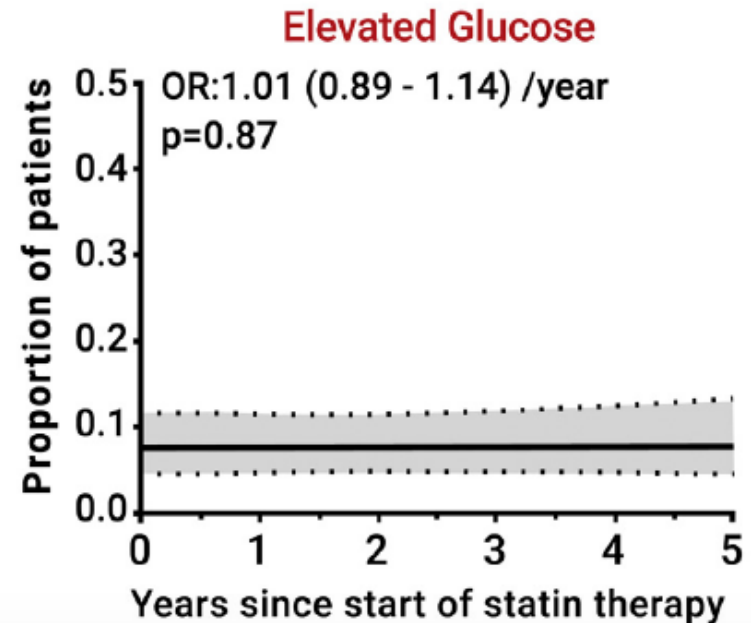
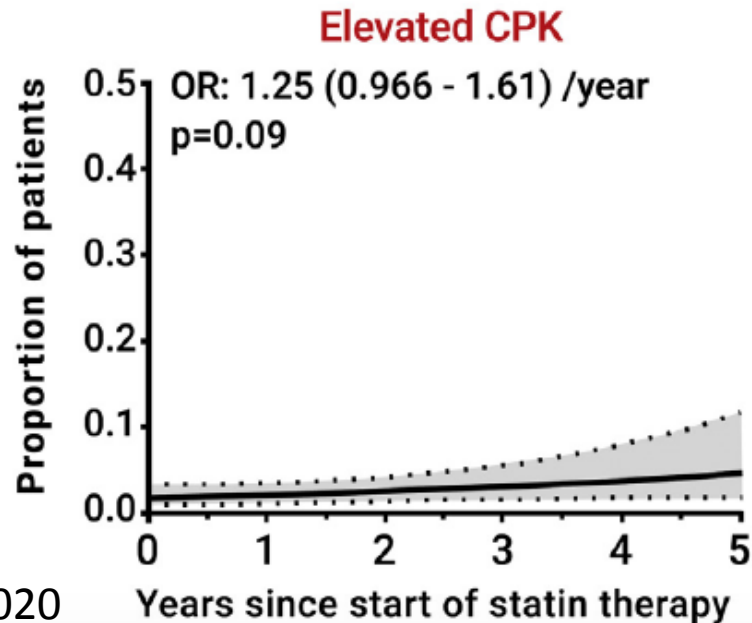
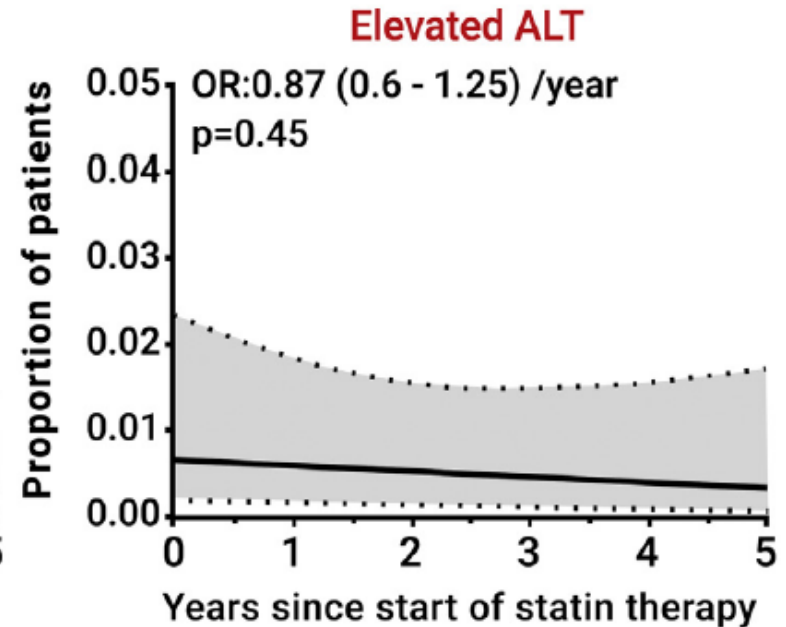
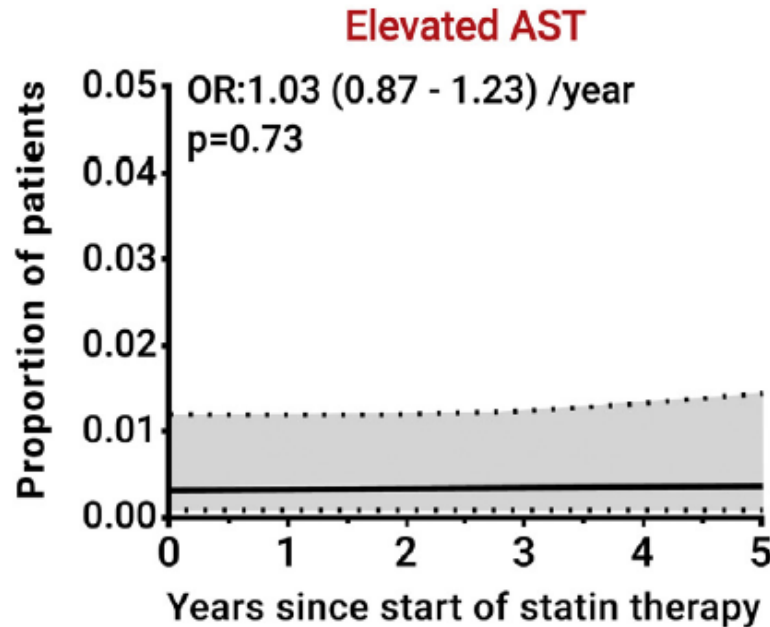
Übersicht Statin-Therapie bei Kindern & Jugendlichen

Subject #	Start statin age (y) (x/range; x ± SD; median/IQR)	B/L LDL-C (mmol/L) (x ± SD; median/IQR); or x/range	Statin duration (x ± SD; x/range; median/IQR)	% LDL-C decrease	Side effects → D/C	% on statin last F/U	% LDL-C ≤ 3.4 mmol/L
185	11 y (range: 4.8–17.8)	7.1 (range: 4.8–12.1)	2.2 y (range: 0.25–7)	20.8%	2.2%	n/r	n/r
39	11.7 ± 1.9	5.8 ± 1.0	8 wk	39.7%	0	n/r	50%
89	15 ± 4 y	6.5 ± 1.3	13 ± 8 y	43%	0	100%	39%
194	12.9 y (CI: 12.5,13.4)	6.1 (5.9–6.3)	10 y*	27%	3/194	84%	n/r
157	Range: 1–18 y	n/r	n/r	n/r	n/r	n/r	n/r
106 RCT; 112 open label ext.	10.6 ± 2.9	6.0 ± 1.2	12 wk RCT; 52 wk ext	31% RCT; 37.8% ext	/106 RCT; 1/112 ext	98% RCT; 88.4% ext	23% RCT; /42% ext
97	147 (IQR: 7)	5.6 (IQR: 2.0)	1 y (IQR: 1.3)	~37%	0	83.5%	60% at 1 y, 73% at 2 y, 87% at 3 y
217	15 (IQR: 14–16)	4.1 (IQR: 3.4–5.0)	4.69 y (IQR: 2.48–6.38)	12.5%	n/r	n/r	41.5%
158	10.7 ± 3.2	5.9 ± 1.5	2.7 ± 2.4 y	31%	n/r	n/r	44.4%
176	12.5 ± 2.0	5.8 ± 1.2	2.4 y ± 1.9	38%	0	97%	58%
184	14.0 ± 3.1	6.1 ± 1.3	18 y Range:15–21	32%	2.2%	79%	20% < 100 mg/dL

LDL-C-Spiegel unter Therapie und bei nicht-betroffenen Geschwistern



Verlauf unter Statin-Therapie



Intima-Media-Dicke im Verlauf

	Patients with FH	Unaffected siblings	Mean Difference (95%CI)
At Baseline			
<i>Participants of original trial</i>			
Crude c-IMT (mm)	0.446 [0.439 to 0.453]	0.439 (0.430 to 0.449)	0.007 (-0.004 to 0.019)
Adjusted* c-IMT (mm)			
Adjusted for gender, age	0.473 (0.341 to 0.605)	0.461 (0.331 to 0.592)	0.012 (0.002 to 0.021)
Adjusted for gender, age, current smoking	0.471 (0.341 to 0.601)	0.459 (0.331 to 0.587)	0.012 (0.001 to 0.022)
<i>Restricted to participants at Follow-up</i>			
Crude c-IMT (mm)	0.445 [0.438 to 0.453]	0.438 (0.427 to 0.448)	0.008 (-0.005 to 0.021)
Adjusted* c-IMT (mm)			
Adjusted for gender, age	0.472 (0.338 to 0.605)	0.460 (0.328 to 0.592)	0.012 (0.001 to 0.022)
Adjusted for gender, age, current smoking	0.471 (0.341 to 0.601)	0.459 (0.331 to 0.587)	0.012 (0.001 to 0.022)
At Follow-up			
Crude c-IMT (mm)	0.555 [0.542 to 0.567]	0.551 (0.531 to 0.570)	0.004 (-0.019 to 0.027)
Adjusted* c-IMT (mm)			
Adjusted for gender, age, MAP, baseline c-IMT	0.581 (0.439 to 0.723)	0.572 (0.435 to 0.710)	0.008 (-0.009 to 0.026)
Adjusted for gender, age, MAP, baseline c-IMT, current smoking	0.579 (0.439 to 0.720)	0.571 (0.434 to 0.709)	0.008 (-0.010 to 0.026)
During Follow-up			
<i>Participants of original trial</i>			
Crude rate of progression (mm/year)	0.0056 (0.0051 to 0.0061)	0.0057 (0.0050 to 0.0065)	-0.0001 (-0.0010 to 0.0008)
Rate of progression (mm/year), adjusted for gender	0.0056 (0.0051 to 0.0061)	0.0057 (0.0050 to 0.0064)	-0.0001 (-0.0010 to 0.0008)
<i>Restricted to participants at follow-up</i>			
Crude rate of progression (mm/year)	0.0056 (0.0051 to 0.0061)	0.0059 (0.0051 to 0.0066)	-0.0003 (-0.0012 to 0.0007)
Rate of progression (mm/year), adjusted for gender	0.0057 (0.0052 to 0.0062)	0.0059 (0.0051 to 0.0066)	-0.0002 (-0.0011 to 0.0007)

Statin-Therapie

- Vor Statin-Therapie
 - Co-Medikation prüfen (Inhibitoren/Aktivatoren des CYP3A4-System): z.B. Cyclosporin, Azol-Antimykotika, Clarithromycin, Carbamazepin; Grapefruit erhöht NW: Simvastatin > Atorvastatin
 - Kontrazeption erforderlich, da potentiell teratogen
 - Labor: Nüchtern-Lipid-Profil; CK, GOT, GPT; Kreatinin, HbA1c
- Start mit Initial-Dosis; Labor-Kontrolle nach 4 und 8 Wo (GOT/GPT/CK)
 - Toxizität ? $\text{GOT/GPT} \geq 3x$, $\text{CK} \geq 10x$ obere Normgrenze → Therapie-Stop, Kontrolle nach 2 Wo, ggf. Start mit niedrigerer Dosis
 - Zielspiegel LDL-C erreicht ?
- Dosissteigerung erforderlich (Schritte von 10 – 20 mg) ?
 - Laborkontrolle jeweils 4 und 8 Wo nach Dosisänderung
- Dauertherapie: Labor-Kontrolle alle 6 Monate (HbA1c/nü-BZ bei Adipositas); Gewicht, Länge, Pubertät, RR, Sport/life style

Ezetimib

- Hemmt selektiv die enterale Cholesterinaufnahme in die Enterozyten (NPC1L1 sterol transporter)
- Keine Störung der Resorption fettlöslicher Vitamine
- 10 mg/d, zugelassen ab 10 J
- Sehr selten geringe Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Transaminasen-Anstieg)
- Ezetimib-Monotherapie (Erwachsene)
LDL-Cholesterin ↓ 15-20 %
- Ezetimib-Monotherapie (Kinder, Kusters 2015)
LDL-Cholesterin ↓ 28 %
- Ezetimib + Statin
LDL-Cholesterin ↓ 50 – 60 %
HDL-Cholesterin ↑ 5 – 9 %

Anionenaustauscherharze (Resine)

- Hemmen Resorption von Gallensäuren, fördern Gallensäuresynthese aus Cholesterin
- Colestyramin initial 0,2-0,3 g/kg/d (bis 4 (<10J) o. 8 g/d)
Colestipol initial 0,3-0,4 g/kg/d (bis 12 g/d)
Colesevelam initial 1,25 g/d (bis 3,75 g/d)
- Problem der schlechten Compliance (Völlegefühl, Obstipation), am besten Colesevelam
- Kann Resorption von fettlöslichen Vitaminen + Medikamenten (SD-Hormone, Phenprocoumon) beeinträchtigen
- Effekt:
LDL-Cholesterin ↓ 15-20 %
- Als zusätzliche Medikation zu Statin oder/und Ezetimib

Fibrate

- Binden an die nukleären Rezeptoren PPAR- α , steigern die Hydrolyse triglyceridreicher Lipoproteine
- Bezafibrat, Fenofibrat
- Ab 10 J bei schwerer Hypertriglyceridämie (TG > 400 mg/dl) und schwerer kombinierter Hyperlipidämie
- Effekt auf LDL-Cholesterin
 - Fibrat $\Downarrow$ 5 -25 %
 - Fibrat + Sitosterin $\Downarrow$ - 40 %
 - Fibrat + Ezetimib $\Downarrow$ - 36 %
- Effekt auf Triglyceride
 - Fibrat $\Downarrow$ - 50 %
- Cave: Fibrate + Statin (Rhabdomyolyse)

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

- Klinik: Xanthome in Kleinkindalter, schwerstgradige Atherosklerose ab Beginn Schulkindalter
- LDL-C > 500 mg/dl
- Genetik: Homozygotie LDL-R negative → Homozygotie ApoB defective / PCSK9 gain-of-function (Abb.)
- Kriterien (EAS 2014)
 - 2 Mutationen *LDL-R*, *ApoB*, *PCSK9*, *LDPRAP1* oder
 - LDL-C > 500 mg/dl + kutane/Sehnen-Xanthome vor 10 J o.
 - 2 Eltern mit heterozygoter FH
- Sofortige Therapie
 - Statine + Ezetimib
 - Lipidapherese ab Alter von 5 J. (ggf. ab 2 J) , spätestens 8 J
 - ggf: anti-PCSK9-AK, Antisense ApoB, Inhibitor MTP; Tx

Hypertriglyceridämie

- Genese:
 - Primär: Kombinierte Hyperlipidämie; ApoCII-/ Lipoproteinlipase-Mangel (Chylomikronen ↑↑)
 - Sekundär: metabolisches Syndrom, Medikamente
- Risiko von Pankreatitiden bei TG > 1000 mg/dl
- Modifikation von Lebensstil (Sport) und Ernährung (Diät)
 - Ziel: Normal-Gewicht
 - Fett-Reduktion: 30-35 %, bei Sgl. 40 % der Energie
 - Fettsäuren wie bei Diät Hyperchol: wenig gesättigte FS, viel einfach- und mehrfach ungesättigte FS
 - Möglichst langsam resorbierbare komplexe Kohlenhydrate, 55 % der Energie
 - Ggf. vermehrt ω -3-Fettsäuren (Fisch)
 - MCT bei primären Formen mit TG > 1000 mg/dl; auf essentielle Fettsäuren achten
- Medikation: Fibrate, omega-3-Fettsäuren

Selektives Screening →

LDL >130 mg/dl?

← Universelles Screening

Ja

Nein

Keine Behandlung nötig,
Ziel: LDL-C 110 mg

Konsequente Durchführung einer fettmodifizierten
Diät **zusammen** mit Steigerung der körperlichen
Aktivität für 3-6 Monate

1.

LDL:
<130 mg/dl

weiterhin → konsequente Durchführung der
Lebensstilumstellung (Diät und Aktivität)

LDL:
130-159 mg/dl?

1 aus:

- ≥ 2 hochgradige Risikofaktoren / Risikokonditionen²
- 1 hochgradiger + 2 mäßiggradige Risikofaktoren / Risikokonditionen²

NEIN

LDL:
160-189 mg/dl?

1 aus:

- Positive Familienanamnese¹ ODER
- ≥ 1 hochgradige Risikofaktor/Risikokondition² ODER
- ≥ 2 mäßiggradige Risikofaktoren/Risikokonditionen² ODER
- Übergewicht, Adipositas, oder Insulinresistenz

NEIN

LDL:
>190 mg/dl?

JA

JA

medikamentöse Therapie

2.

1. Statine

2. Ezetimib, Resine

Kardiovaskuläre Erkrankungen und Ernährung 2

Joachim Kreuder

Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Gießen & Marburg, Gießen

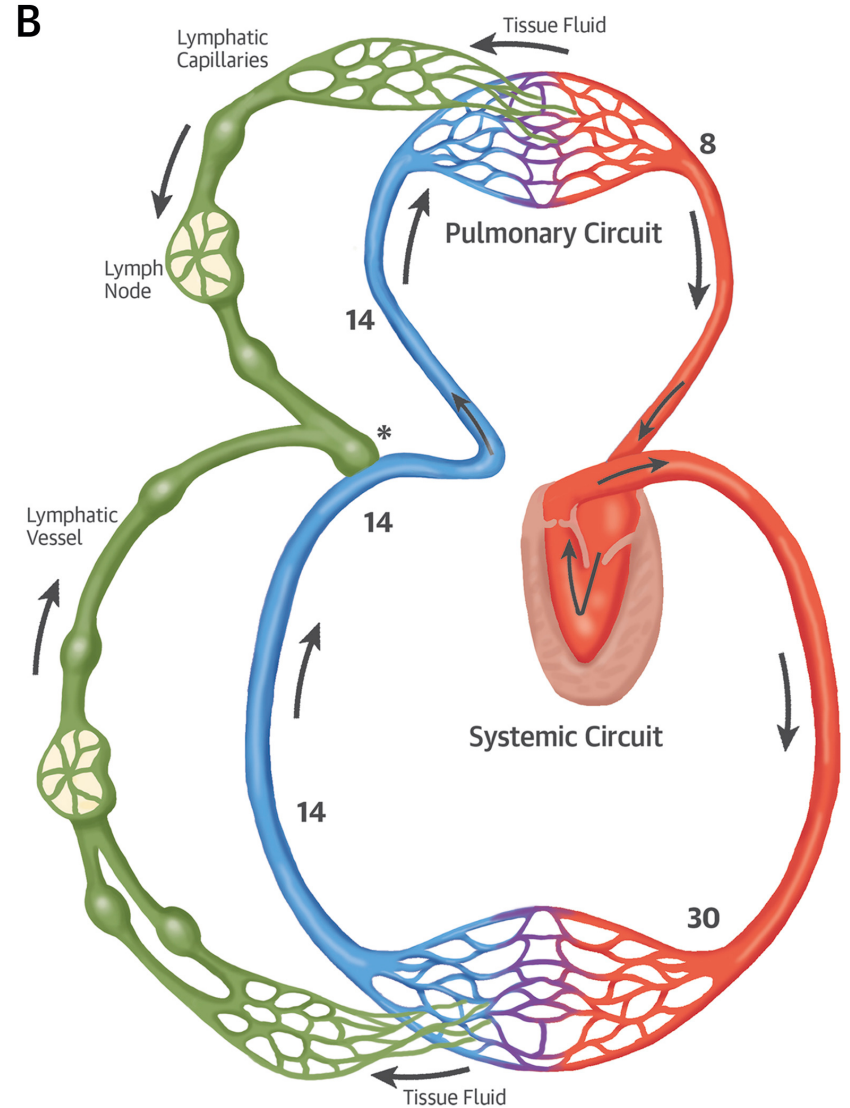
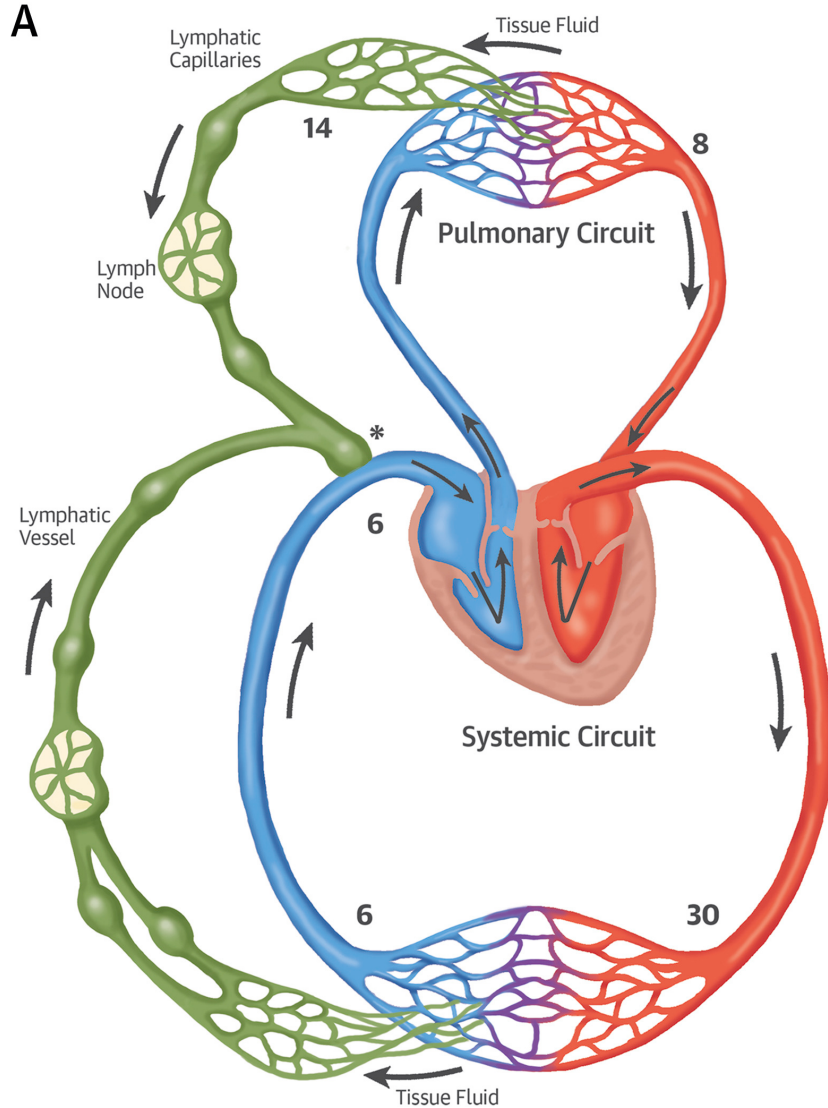
Interaktion Metabolik/Ernährung als Zielpunkt oder Interventionsansatz

1. Primäre kardiovaskuläre Erkrankungen mit hämodynamisch bedingten Auswirkungen auf alimentäre Situation
 - angeborene Herzfehler
 - L-R-Shunt-Vitien mit erhöhter pulmonaler Perfusion
 - zyanotische Vitien
 - Vitien mit primär unzureichendem HZV (UVH)
 - besondere sekundär-postoperative Hämodynamik
 - Kardiomyopathie/Herzinsuffizienz
2. Primäre kardiovaskuläre Erkrankungen ohne direkte hämodynamisch bedingte Auswirkungen auf alimentäre Situation, aber möglicher alimentärer Intervention
 - Hypertonie
 - Vorhofflimmern ?

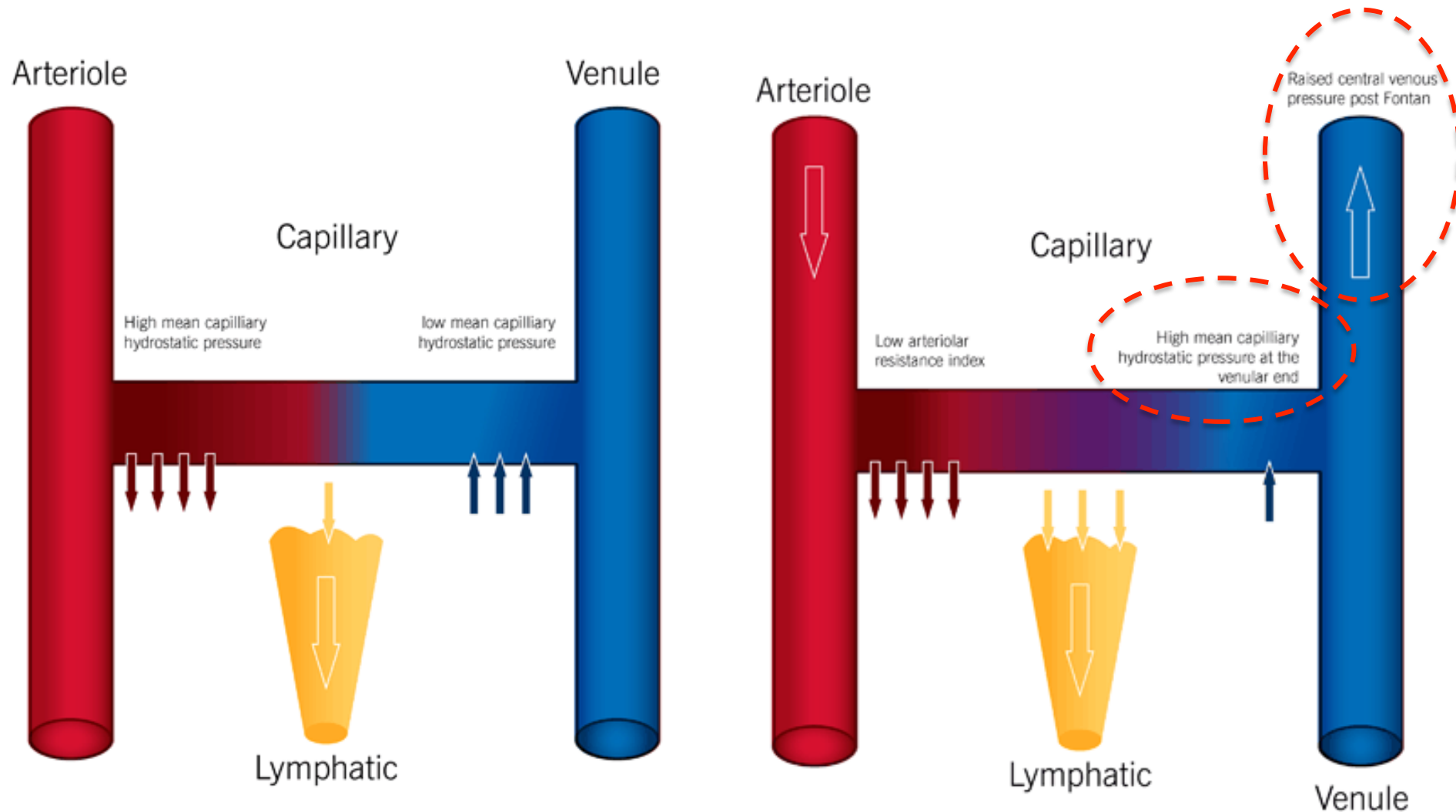
Wechselwirkungen zwischen kardialer und gastrointestinal-nutritiver Funktion 1

- Diskrepanz Kalorienbedarf vs. Kalorienaufnahme → Defizit
- Erhöhter Verbrauch
 - Bis zu 120 % der Norm, abhängig vom Herzfehler
 - Erhöhte Atemarbeit bei passiver/aktiver Hyperämie der Lunge
 - Vermehrte Herzarbeit (insb. L-R-Shunt-Vitien wie VSD, AVSD)
 - Sympathikus-Aktivierung
- Verminderte Nahrungsaufnahme
- Verminderte intestinale Resorption
 - Gestörte intestinale Perfusion
 - Darmwandödem
 - Störung des intestinalen Lymphabfluss (erhöhter ZVD) , insbesondere bei Fontan-Zirkulation (totale cavopulmonale Konnektion; bis zu Proteinverlust-Enteropathie)

Lymphodynamics



Veränderte kapilläre Filtration post Fontan-OP



Wechselwirkungen zwischen kardialer und gastrointestinal-nutritiver Funktion 2

- erhöhte Darmwandpermeabilität und Entstehung eines lokalen und systemischen proinflammatorischen Milieu
- Imbalanz zwischen anabolen (Insulin, Ghrelin, GH) und katabolen (Cortisol, Katecholamine, TNF- α) endokrinen Faktoren
- Kardiointestinale Interaktion hat Bedeutung für prä-, peri- und postoperative Periode
- → kardiale Kachexie
- → pathologisches Catch-up-Wachstum; Risikofaktor für
 - → Hypertonie
 - → gestörte Glucose-Toleranz
 - → metabolisches Syndrom

PATIENT ASSESSMENT SHEET: NUTRITION & FEEDING SKILLS

**1. Assess CHD
nutrition risk**

**2. Assess and
classify
infant's
growth**

**3. How does
the infant eat
and drink?**

**4. What does
the infant eat
and drink?**

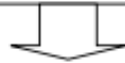


5. Chose a Nutrition care plan

A

B

C



6. Exit criteria

Dietetics

SLT

Ernährungsstatus bei
angeborener Herzfehler

Entscheidungspfad zur
Ernährung
(„nutritional pathway“)

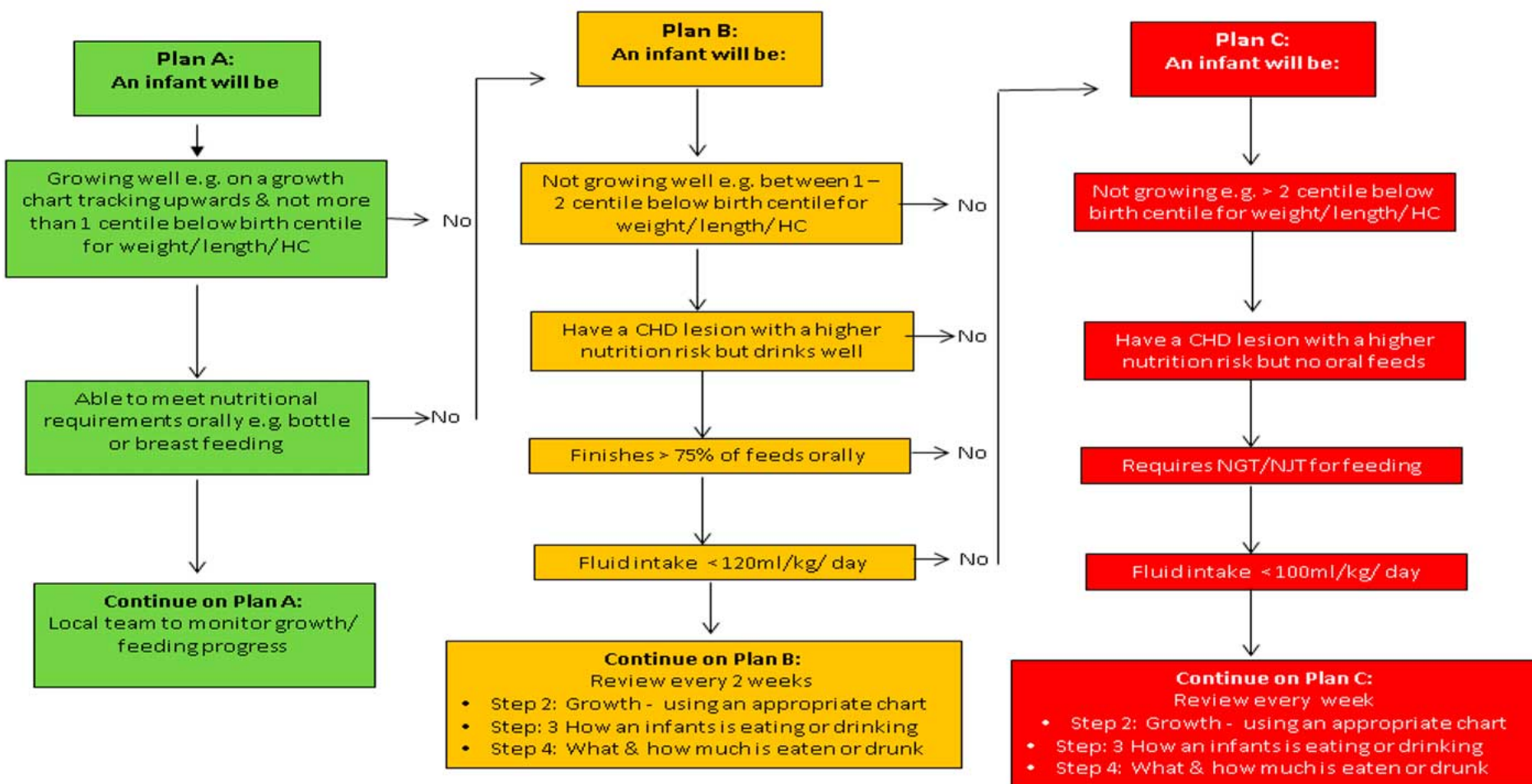
STEP 1 Assess and classify the infant with CHD nutritional needs

Key message 1

The nutritional needs of infants with CHD will depend on the type of cardiac lesion

Lower nutrition risk*	Higher nutrition risk*
• Patent ductus arteriosus – (if early surgery) • Atrial septal defect • Cor triatriatum • Total anomalous pulmonary venous drainage • Pulmonary stenosis • Transposition of great arteries • Coarctation of aorta *This is not an exhaustive list and does not replace clinical judgement with respect to nutrition risk	• Pulmonary atresia • Prostin dependent lesion • Tetralogy of Fallot • Atrial septal defect – (severe lesion) • Ventricular septal defect – (moderate to large) • Arterioventricular septal defect • Hypoplastic left heart syndrome • Truncus arteriosus • Aortopulmonary window • Patent ductus arteriosus (if large or delayed surgery) • Tricuspid atresia • Ebstein Anomaly • Double outlet right ventricle • Partial anomalous pulmonary venous drainage
Notes: • Nutrition risk will be higher in infants with more than 1 cardiac lesion congenital or chromosomal abnormality such as: T21/18/13 /MVACTRL/ CHARGE/ Gastrointestinal atresia/ Congenital chylothorax/ Severe cardiomyopathy/ Syndromes: Noonan / Turners / Williams/ Di-George • Premature infants or those with intra uterine growth retardation / absent or reversed end diastolic flow	

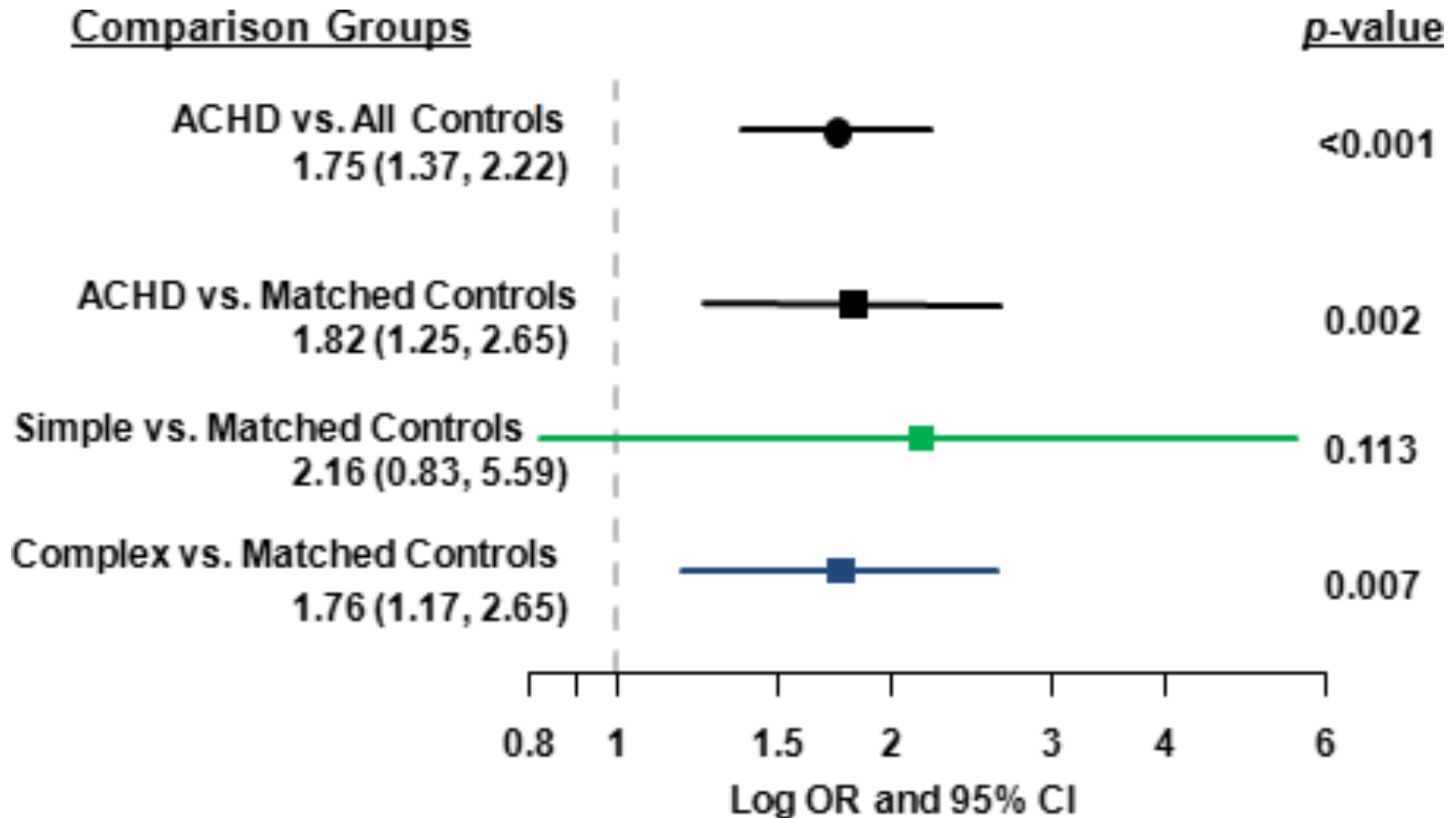
Step 5 CHOOSING A NUTRITION CARE PLAN: A, B or C:
At each review using the flow diagram below decide the appropriate care plan outlined in the tables that follow



Bedarfsangepasste Ernährungspläne

Care Plan	Nutritional and feeding care plan
A	• Normal energy and protein requirements* 90 - 100kcal/kg protein 1.5/kg (e.g. 2g protein per 150ml) • Normal fluid allowance e.g. 150ml/kg or above • Breastfeeding or standard infant formula on demand • Complementary food from 17 – 26 weeks if ready – 3 small meals/ day. Starches should form the basis of all meals, including veg/ fruit. Offer protein containing meals (chicken/ fish/ meat/ eggs/ pulses) at lunch / supper. • Vitamins supplement to provide up to 10µg vitamin D • Review by local team - refer to specialist centre with any concerns
B	• Approximately 10% extra energy* 100 – 110kcal/kg (protein contributing 9 -12% energy) • Approximately 30 - 50% extra protein* (around 2.5g/kg protein) • Breastmilk or standard infant formula in addition to 30 -80% of nutrition requirements from nutrient dense infant formula per day • Complementary food from 17 – 26 weeks of age if ready – 3 small meals/ day. Starches should form the basis of all meals, including veg/ fruit. Offer protein containing meals (chicken/ fish/ meat/ eggs/ pulses) at lunch / supper. Around 6 months of age add ½ - 1 teaspoon of a nut butter or finely ground nuts to both main meals • Vitamin supplement daily to provide up to 10µg vitamin D • If there are any feeding issues refer to SLT • Paediatric dietetic review growth in 2 weeks – if poor weight gain review earlier & move to plan C
C	• May be fluid restricted • Approximately 10 - 20% extra energy* 120 - 150kcal/kg (protein contributing 10 -15% energy) • Approximately 50 - 100% extra protein (up to 4g/kg protein – check renal function) • Breastmilk or standard infant formula in addition to a minimum of 50 and up to 100% of nutrition requirements as energy/ nutrient dense infant formula or as overnight or nasogastric feeds • Complementary food from 17 – 26 weeks of age if ready – 3 small meals/ day. Starches should form the basis of all meals, including veg/ fruit. Offer protein containing meals (chicken/ fish/ meat/ eggs/ pulses) at lunch/ supper. Around 6 months of age add 1 - 2 teaspoon of a nut butter or finely ground nuts all meals • Vitamin supplement daily to provide up to 10µg vitamin D • If there are any feeding issues refer to SLT • Paediatric dietetic review of growth in 1 week

Erwachsene mit kongenitalen Herzfehlern und metabolischem Syndrom



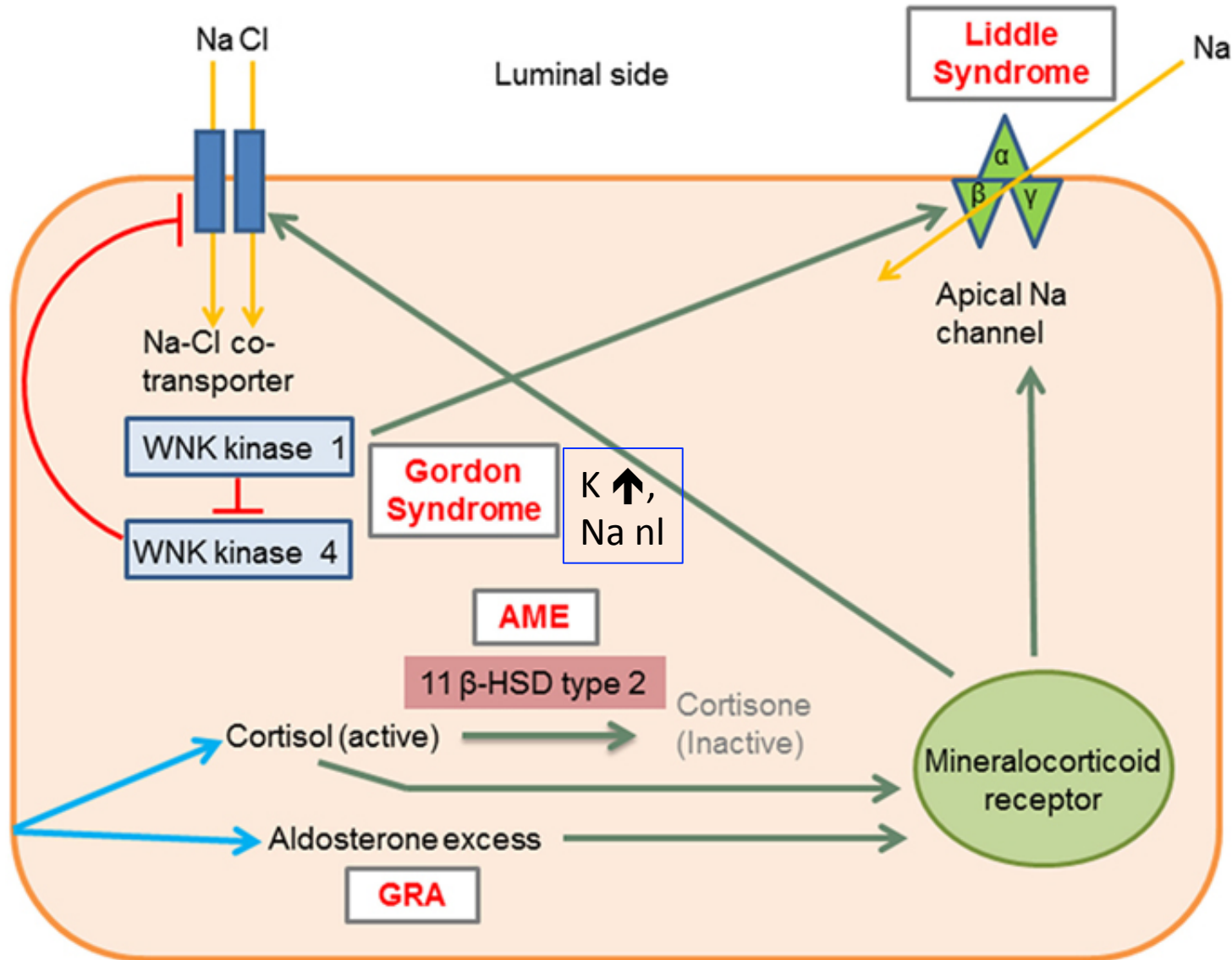
Interaktion Metabolik/Ernährung als Zielpunkt oder Interventionsansatz

1. Primäre kardiovaskuläre Erkrankungen mit hämodynamisch bedingten Auswirkungen auf alimentäre Situation
 - angeborene Herzfehler
 - LRS-Vitien
 - zyanotische Vitien
 - Vitien mit primär unzureichendem HZV (UVH)
 - besondere sekundär-postoperative Hämodynamik
 - Kardiomyopathie/Herzinsuffizienz
2. Primäre kardiovaskuläre Erkrankungen ohne direkte hämodynamisch bedingte Auswirkungen auf alimentäre Situation, aber möglicher alimentärer Intervention
 - Hypertonie
 - Vorhofflimmern (?)

Arterielle Hypertonie

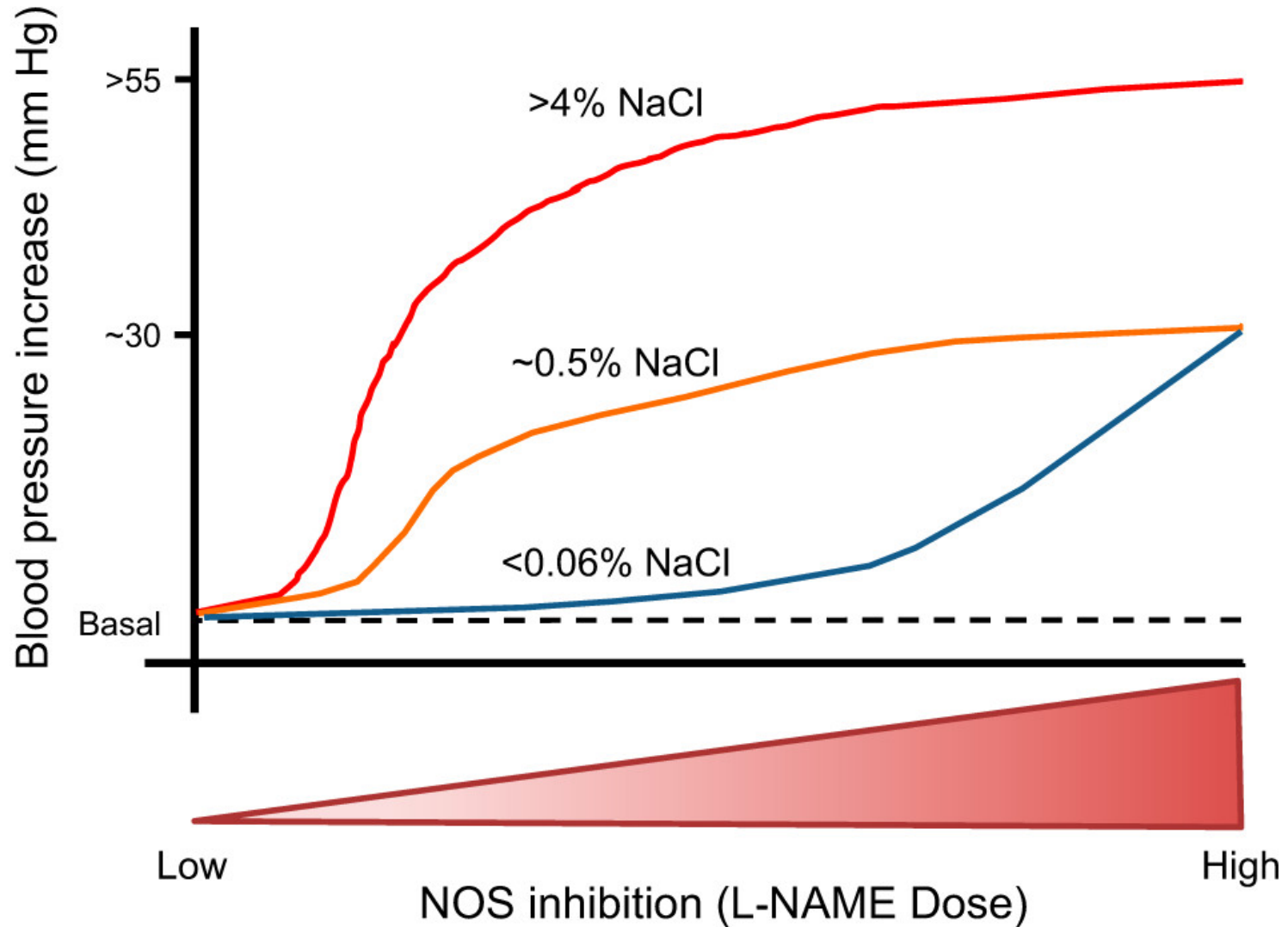
- Definitionen (AAP 2017, HCGC 2020, DGPK 2015) :
 - Normal : $< P 90$
 - Erhöht (elevated blood pressure): $\geq P90$ bis $< P95$
 - Hypertonie Grad 1 : $\geq P95$
 - Hypertonie Grad 2: $\geq P95 + 12$ mmHg (systol.) oder $P99 + 5$ mmHg (systol.)
- Prävalenz
 - Erhöhter Blutdruck: 2,2 – 3,5 %; Hypertonie 1 und 2: ca. 3,5 %
 - Risiko Übergewicht/Adipositas: bis 25 % (+ Verlust der circadianen Variation)
 - Risiko Schlafstörungen: bis 14 %
 - Risiko chron. Nierenerkrankungen: > 50 %
 - Risiko Frühgeburtlichkeit: bis 7 %
- Primäre/genetische Ursachen
 - Monogenetisch, polygenetisch, epigenetische Faktoren
- Sekundäre Ursachen
 - Adipositas, MetS
 - Renale und renovaskuläre Erkrankungen; ISTHA
 - Endokrin: Hyperaldosteronismus

Hypertonie – monogenetische Ursachen

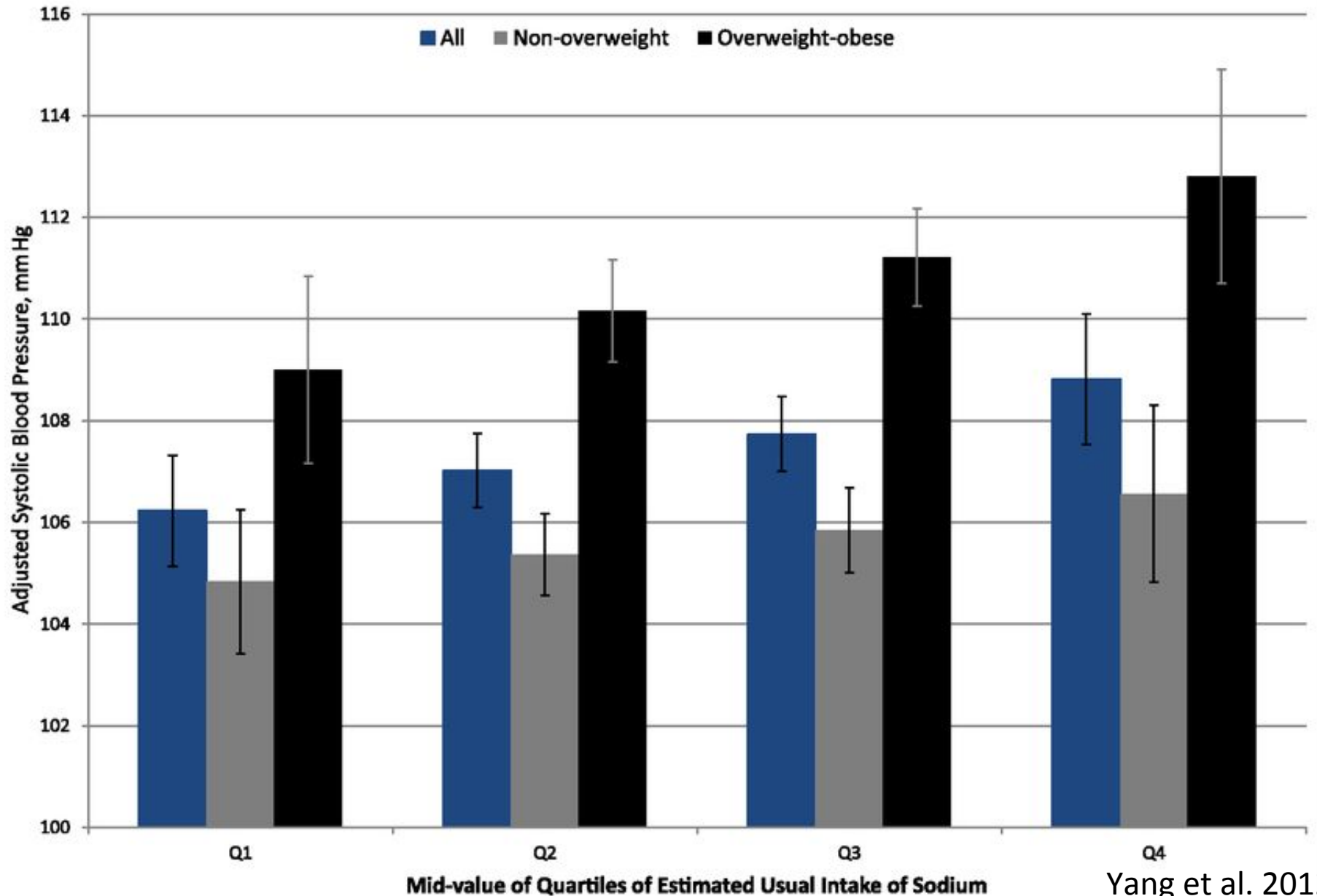


Andere:
K $\downarrow$,
Na nl

Effekt der NO-Synthese-Hemmung ist abhängig von NaCl-Konzentration

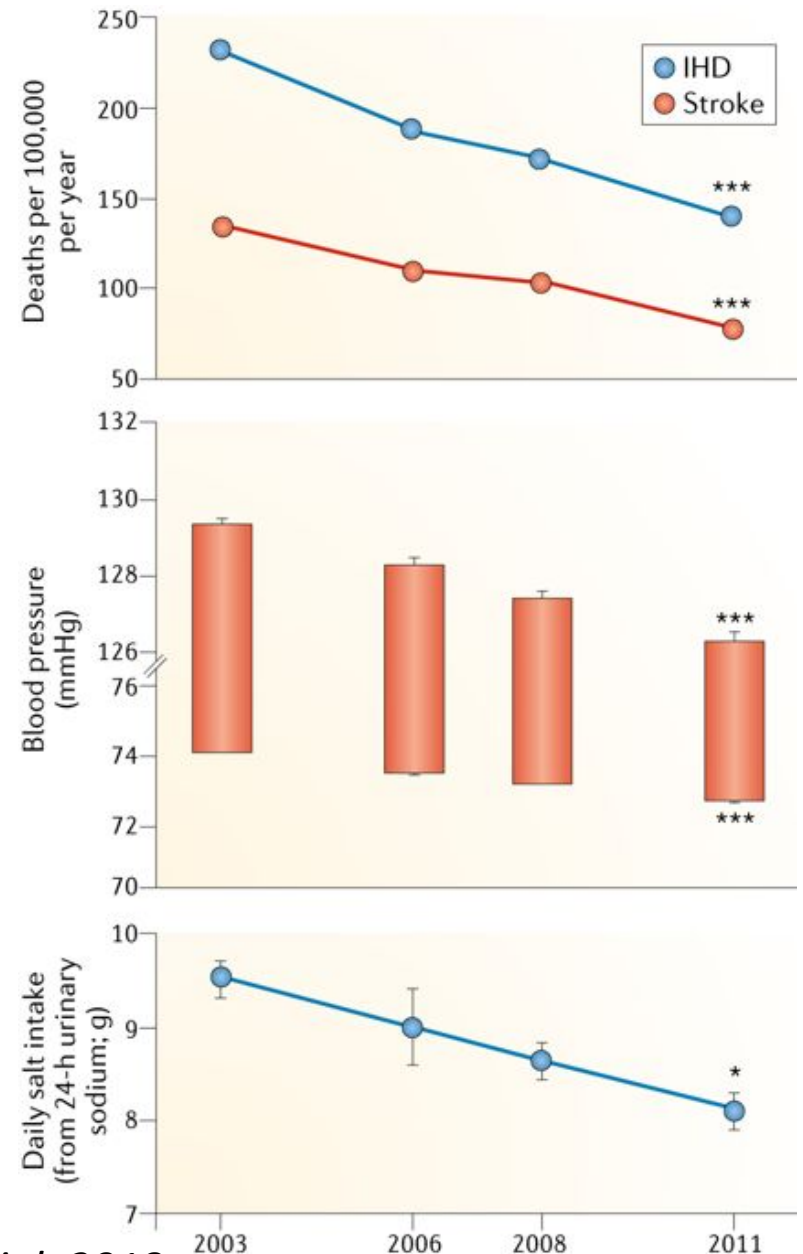
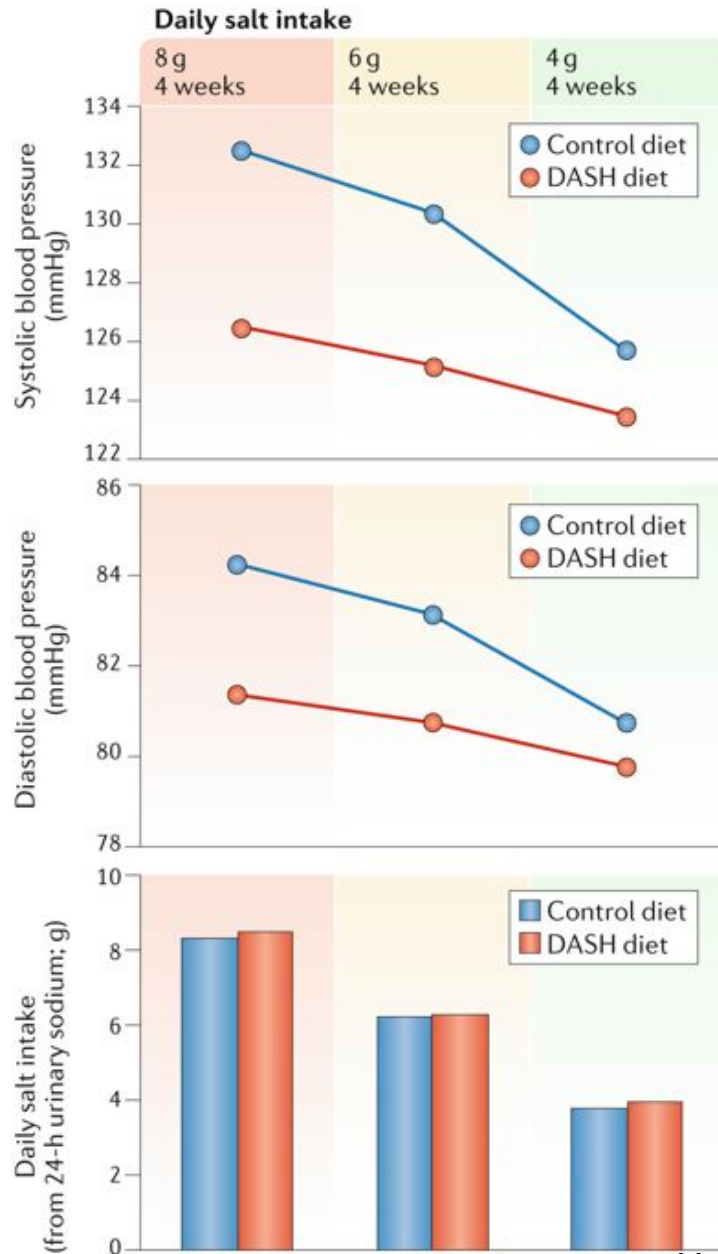


Na-Aufnahme und syst. Blutdruck bei Kindern (8-18 J)



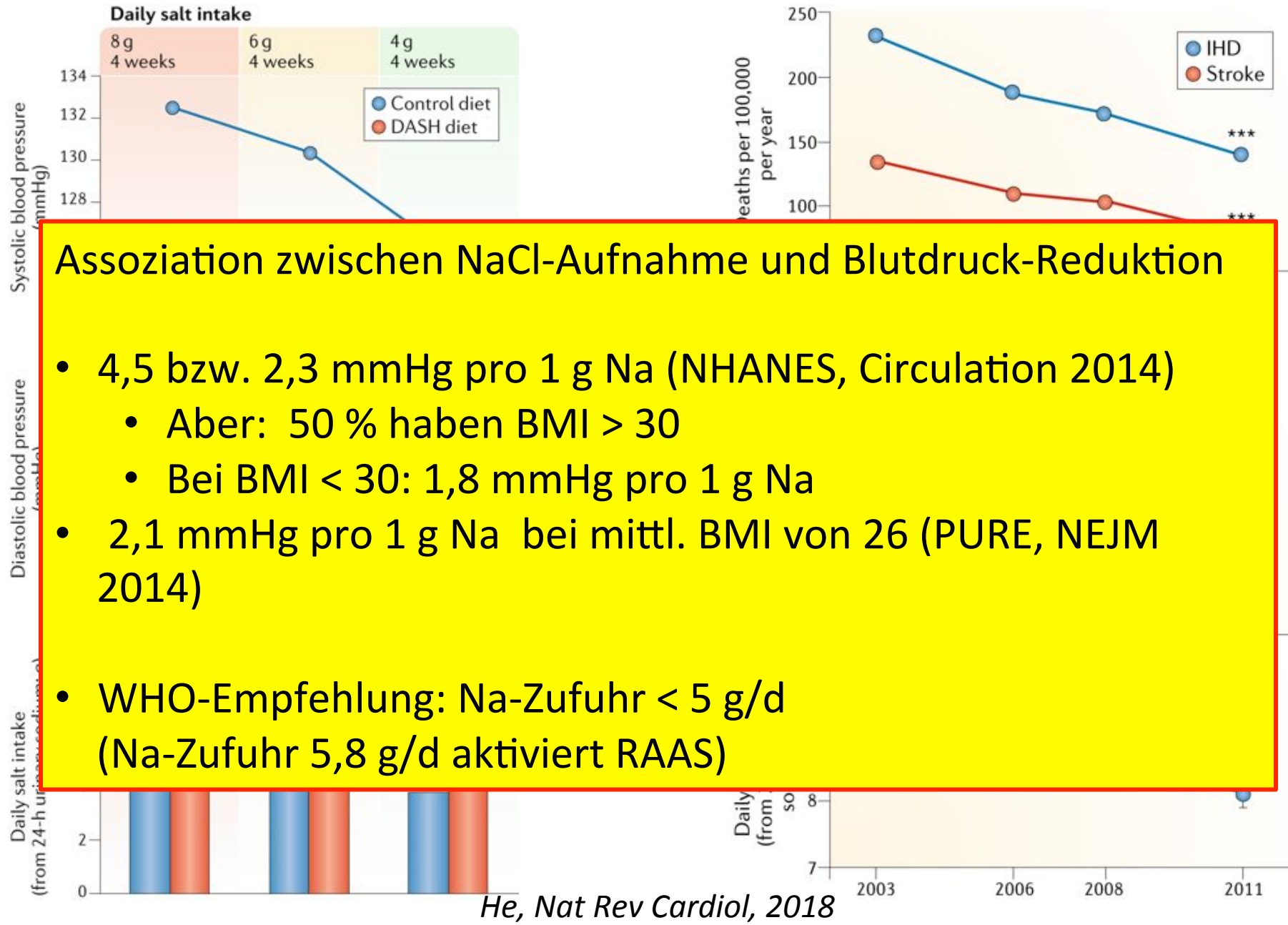
NaCl-Aufnahme und kardiovaskuläre Prävention

(Dietary Approaches to Stop Hypertension = DASH)

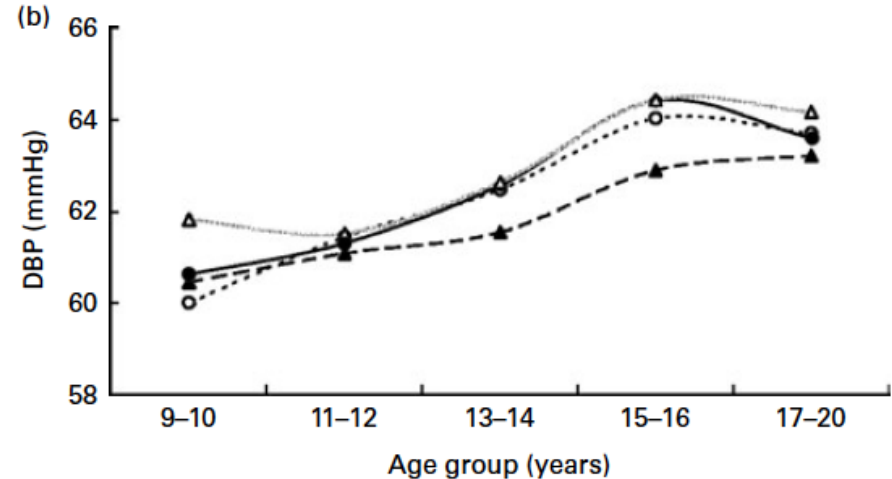
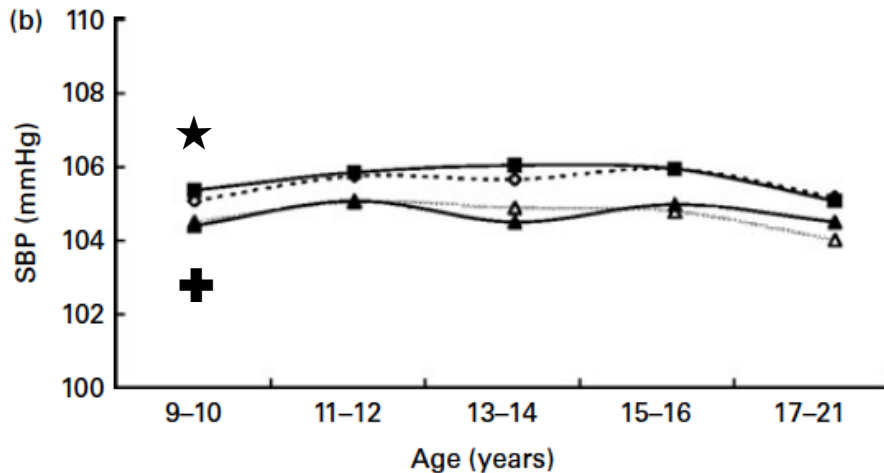
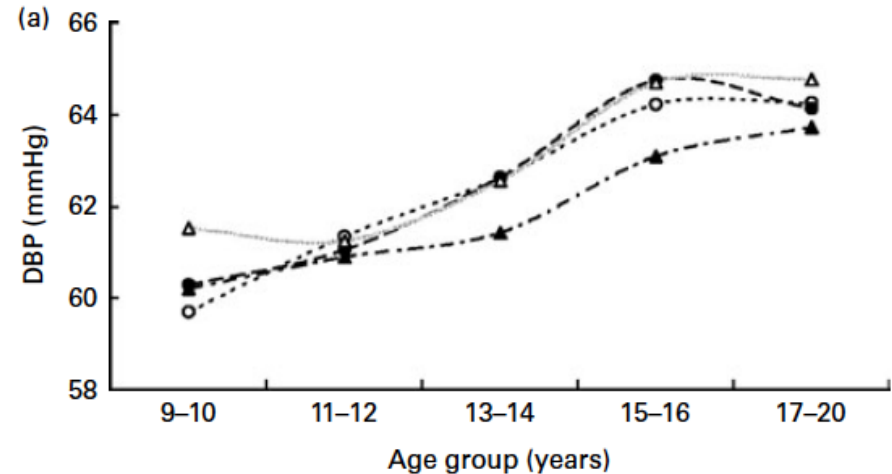
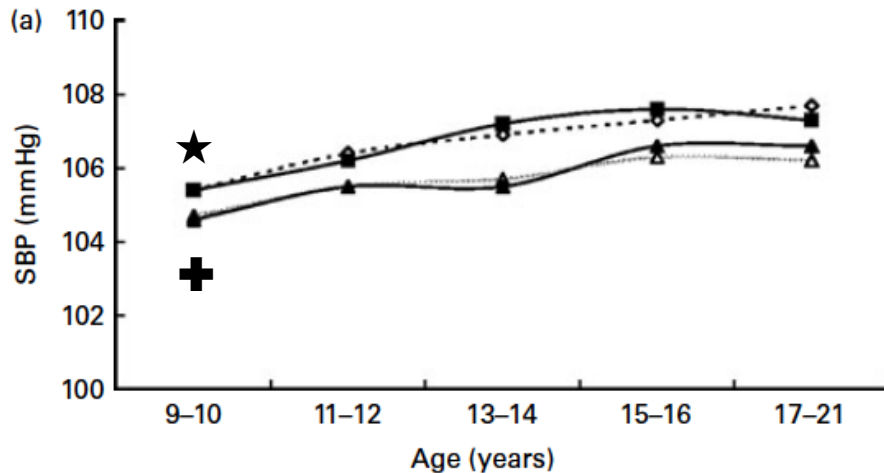


He, Nat Rev Cardiol, 2018

NaCl-Aufnahme und kardiovaskuläre Prävention



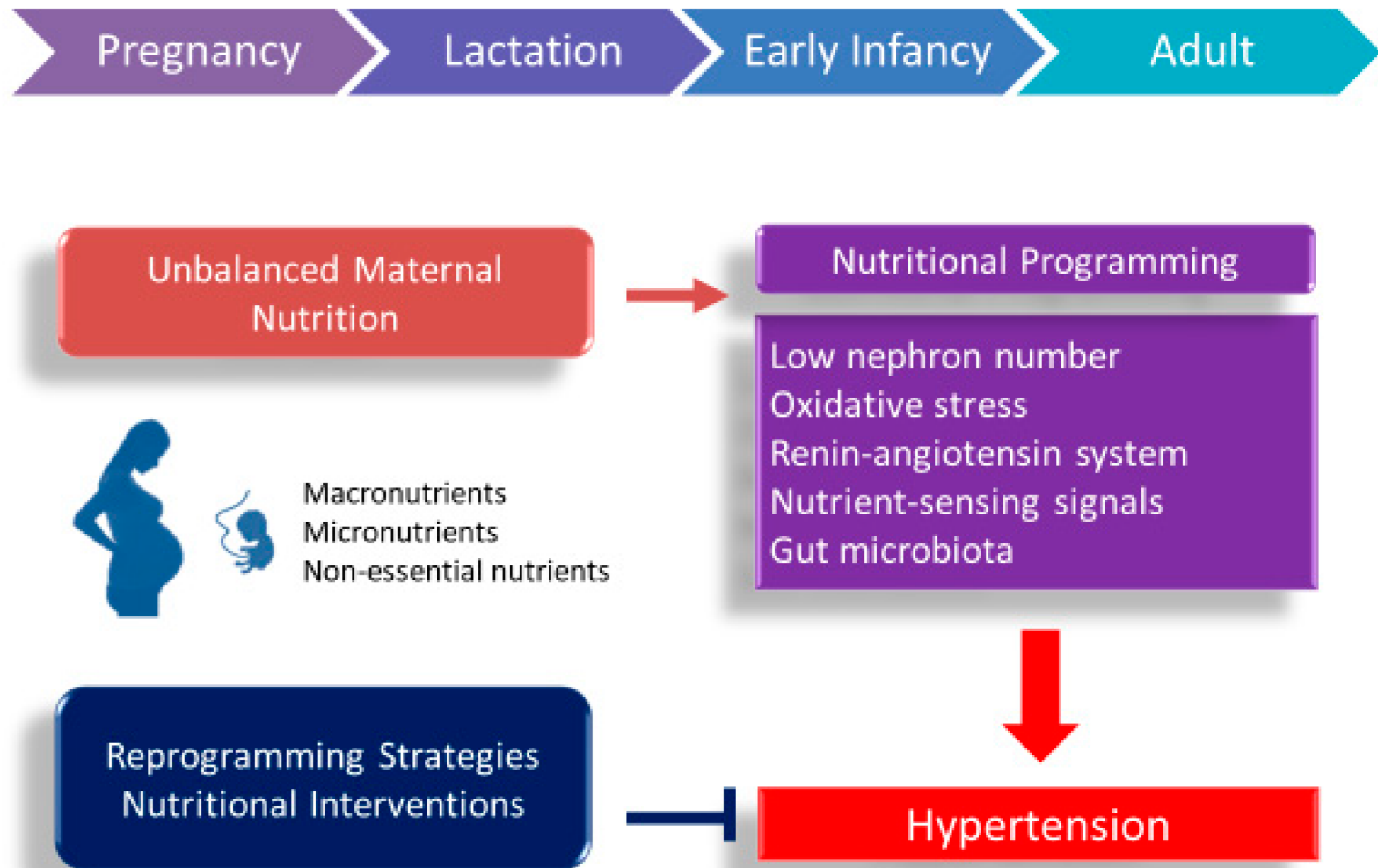
Einfluss einer Diät auf Blutdruckverhalten (10 J; n=2185)



★ = wenig Vollkorn, wenig Gemüse/Obst; Na/K-Aufnahme 1,74 : 1

✚ = viel Vollkorn. viel Gemüse/Obst; Na/K-Aufnahme 1,34 : 1

Nutritive Prägung des Blutdrucks



AAP 2017: Advocacy for Improving Nutrition
in the First 1000 Days To Support Childhood
Development und Adult Health

Maternale Ernährung und erhöhter Blutdruck der Kinder

Table 1. Effects of maternal nutrition on offspring blood pressure in human cohort studies.

Cohort Study	Offspring, <i>n</i>	Age Range, Year	Country	Risk Factors
ABCD [13]	1834	5–6	Netherlands	Vitamin D deficiency
Tohoku Study of Child Development [15]	377	7	Japan	Short-term breastfeeding
Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome study [16]	970	7	Hong Kong	Gestational diabetes mellitus
ALSPAC [14]	3525	9.9	United Kingdom	Vitamin D deficiency
ALSPAC [17]	2200	16	United Kingdom	Excessive gestational weight gain
DaFO88 [19]	434	20	Scotland	Macronutrient intake deficiency
MUSP [18]	2271	21	Australia	Excessive gestational weight gain
Dutch Famine study [9]	359	59	Netherlands	Undernutrition

Studies tabulated according to offspring age. ABCD = Amsterdam Born Children and their Development; ALSPAC = The Avon Longitudinal Study of Parents and Children; DaFO88 = Danish Fetal Origins Cohort; MUSP = Mater-University Study of Pregnancy and its Outcomes.

Ebene Metabolik/Ernährung und globale kardiovaskuläre Morbidität

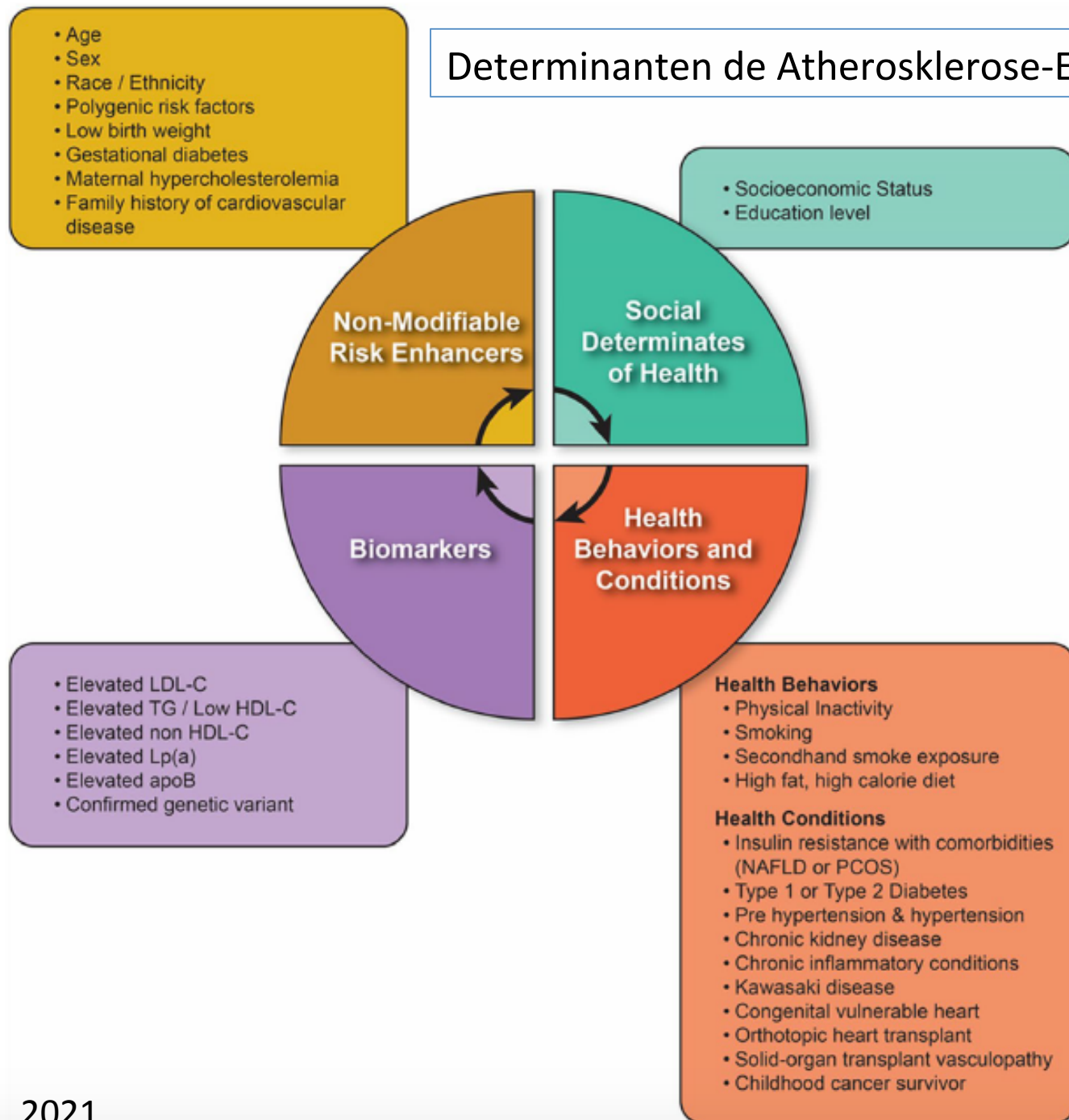
- 7 Parameter für kardiovaskuläre Gesundheit (AHA)
 - 4 Verhaltensfaktoren
 - Smoking / Rauchen
 - Physical activity / Sport
 - Diet / Ernährung
 - Body weight / Gewicht
 - 3 biologische Faktoren
 - TC / Gesamtcholesterin
 - FBG / Nüchtern-Blutzucker
 - Blood pressure / Blutdruck

Ideal cardiovascular health metrics

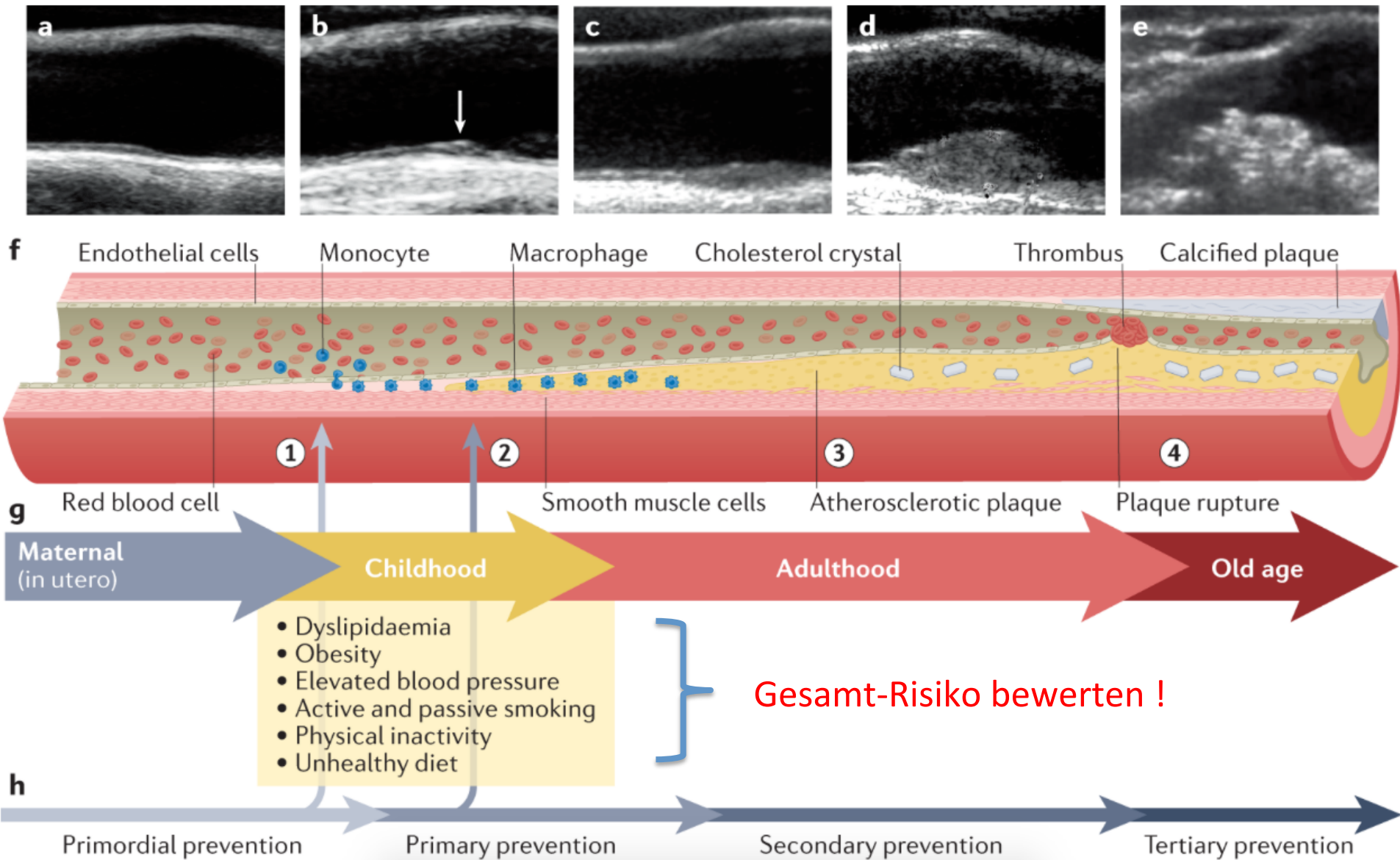
Metric	Kriterium	Grenzwert
Lipide	non-HDL-C	< 120 mg/dl
	Gesamt-Cholesterin	< 170 mg/dl
Gewicht	BMI-Perzentile	< P85
Blutdruck	Perzentile für systol. u. diastol. Blutdruck	< P90
Glukose-Toleranz	Nüchtern- Blutzucker	< 100 mg/dl
	HbA1 c	<= 5,7 %
Sport	min moderater körperl. Aktivität pro Tag	>= 60 min /Tag
Rauchen	Ja / nein	kein Rauchen
Ernährung	Anzahl idealer Ernährungs- Komponenten*	mind. 3 ideale K.

* Adäquate Menge an Vollkornprodukten, Obst/Gemüse, Fisch; begrenzte Menge an gesättigten Fettsäuren, gesüßten Getränken und Salz

Determinanten de Atherosklerose-Erkrankungen



Prevention of atherosclerosis from childhood



Prädiktion einer erhöhten Intima-Media-Dicke (cIMT) im Erwachsenenalter

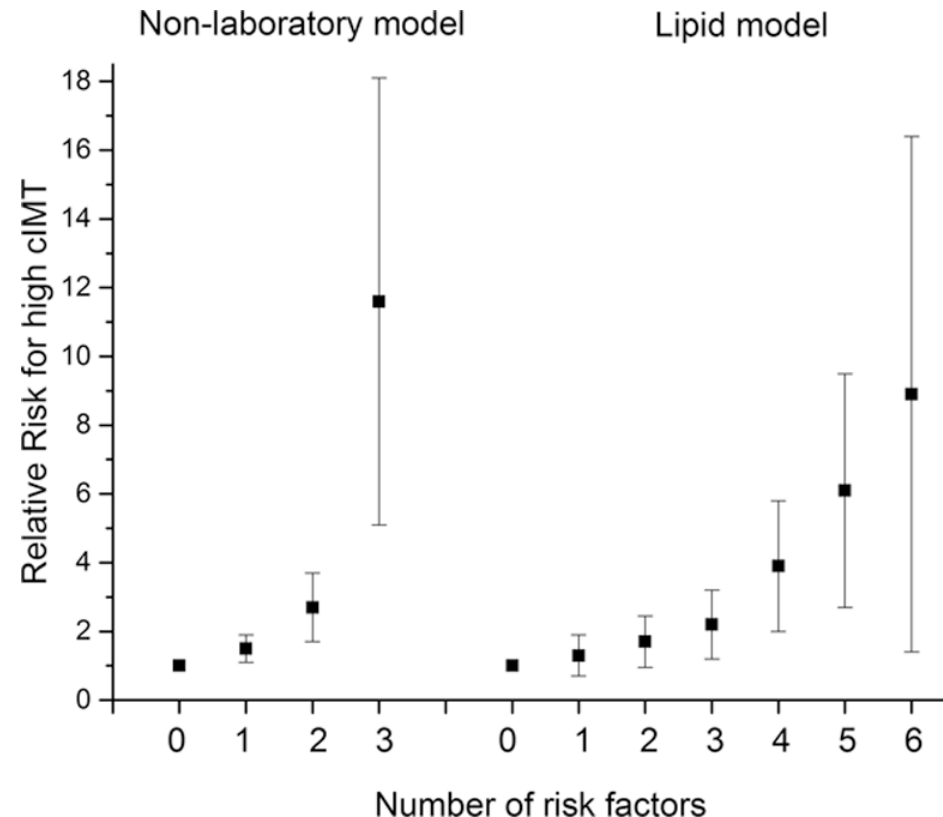
Kardiovaskuläre Risikofaktoren in Kindheit sind assoziiert im Erwachsenenalter mit Störungen von

- Intima-Media-Dicke
- Ca-Score Koronararterien
- Gefäßelastizität
- Endothelfunktion

Erhöhung von BMI, Cholesterin, Triglyceride und systol. Blutdruck in Kindheit ist assoziiert mit kardiovaskulären Ereignissen (i3C)

Übergewicht
Hypertonie
Rauchen

+ LDL ↑
+ HDL ↓
+ TG ↑



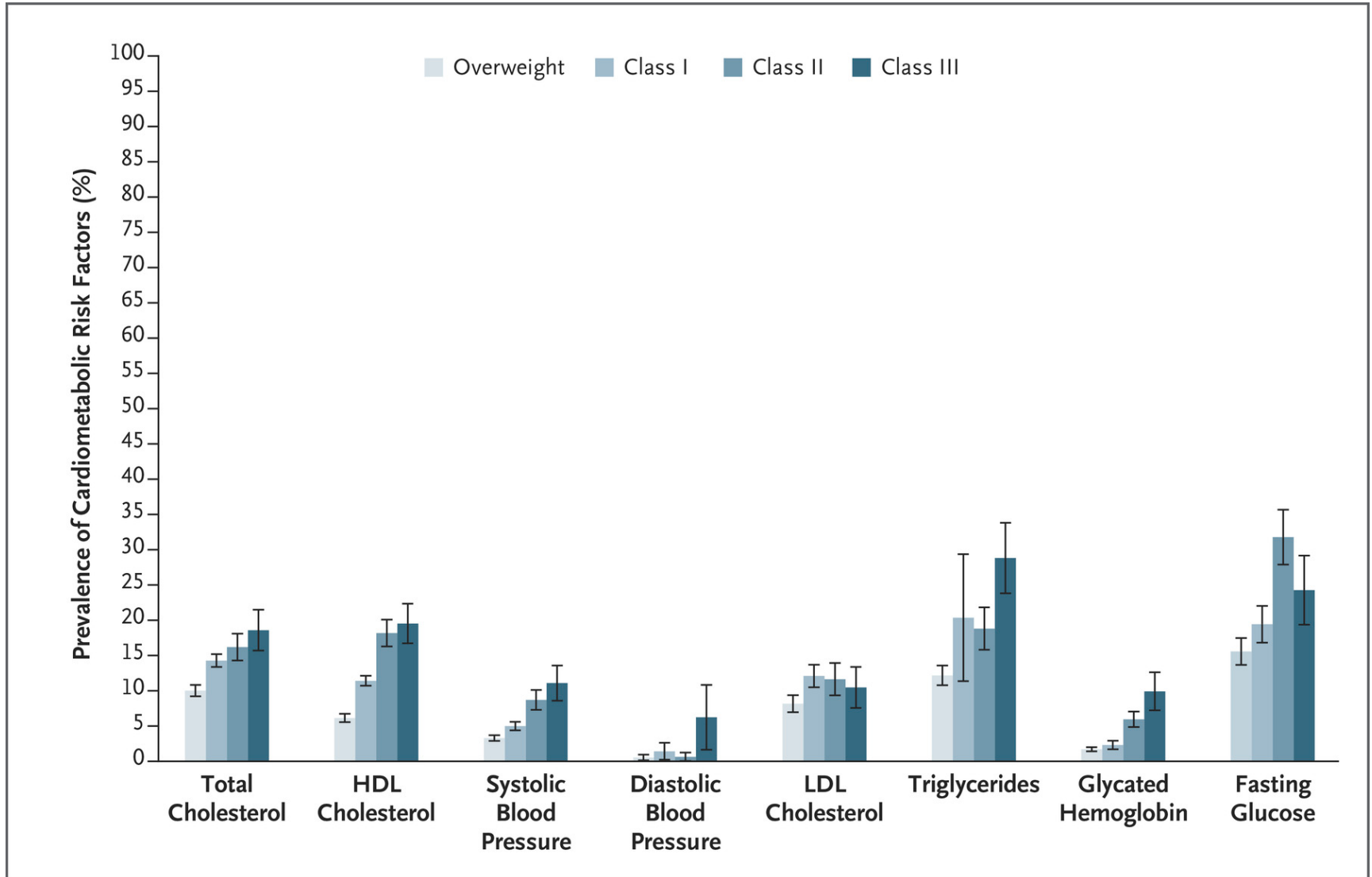
Childhood Risk Factors and Cardiovascular Disease Outcomes in Adulthood. Preliminary Findings From the International Childhood Cardiovascular Cohort (i3C) Consortium (Raitakari et al, 2019)

Table: Univariate and multivariable Cox regression models for childhood risk factor predicting adjudicated adult clinical cardiovascular disease (cCVD) events

Youth risk variable	Single risk factor models		Mediation risk factor model	
	n cCVD events/ N at risk	Hazard ratio (95% Confidence limits), p	n cCVD events/ N at risk	Hazard ratio (95% Confidence limits), p
BMI	201/16964	1.52 (1.33-1.73), <0.0001	142/11124	1.37 (1.14-1.64), 0.0008
TC	191/13778	1.32 (1.14-1.52), 0.0001	“	1.21 (1.02-1.43), 0.03
TG	191/13654	1.17 (1.04-1.33), 0.01	“	1.04 (0.88-1.24), 0.6
SBP	190/14883	1.28 (1.11-1.48), 0.0007	“	1.18 (0.99-1.42), 0.07
SMOKING	151/13436	1.44 (0.96-2.16), 0.08	“	1.43 (0.94-2.17), 0.10

BMI=Body mass index; TC=total cholesterol; TG=triglycerides; SBP=systolic blood pressure; SMOKING=regular smoking ≥ 1 cigarette/day. All models include childhood age, age at followup, sex and cohort/race as covariates. The hazard ratios indicate the increase in risk per one standard deviation increase in the continuous risk variables. For example, every ~ 0.9 mmol/L or ~ 33 mg/dL increase in youth total cholesterol is associated with a $\sim 32\%$ increase in the risk of adult cardiovascular disease in the single risk factor model and with a 21% increase in the simultaneous risk factor model. The term “mediation” risk factor model” recognizes that the risk factors are

Kardiometabolische Risikofaktoren und Schweregrad der Adipositas



„Life style intervention“ zur kardiovaskulären Protektion

- Viel Obst und Gemüse
- Fettarme Milchprodukte
- Vollkornprodukte
- Fisch, Geflügel, mageres Fleisch
- Ballaststoffreich, Nüsse
- Vermeidung von gesüßten Getränke
- Fettmodifikation (viel MUFA und PUFA,, wenig SFA)
- Reduzierte Na-Zufuhr (Ziel <2300 mg/d bei Hypertonie)
- Sport: ≥ 5 h/Woche moderate bis intensive Aktivität
- Normalgewicht

AHA SCIENTIFIC STATEMENT

Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients

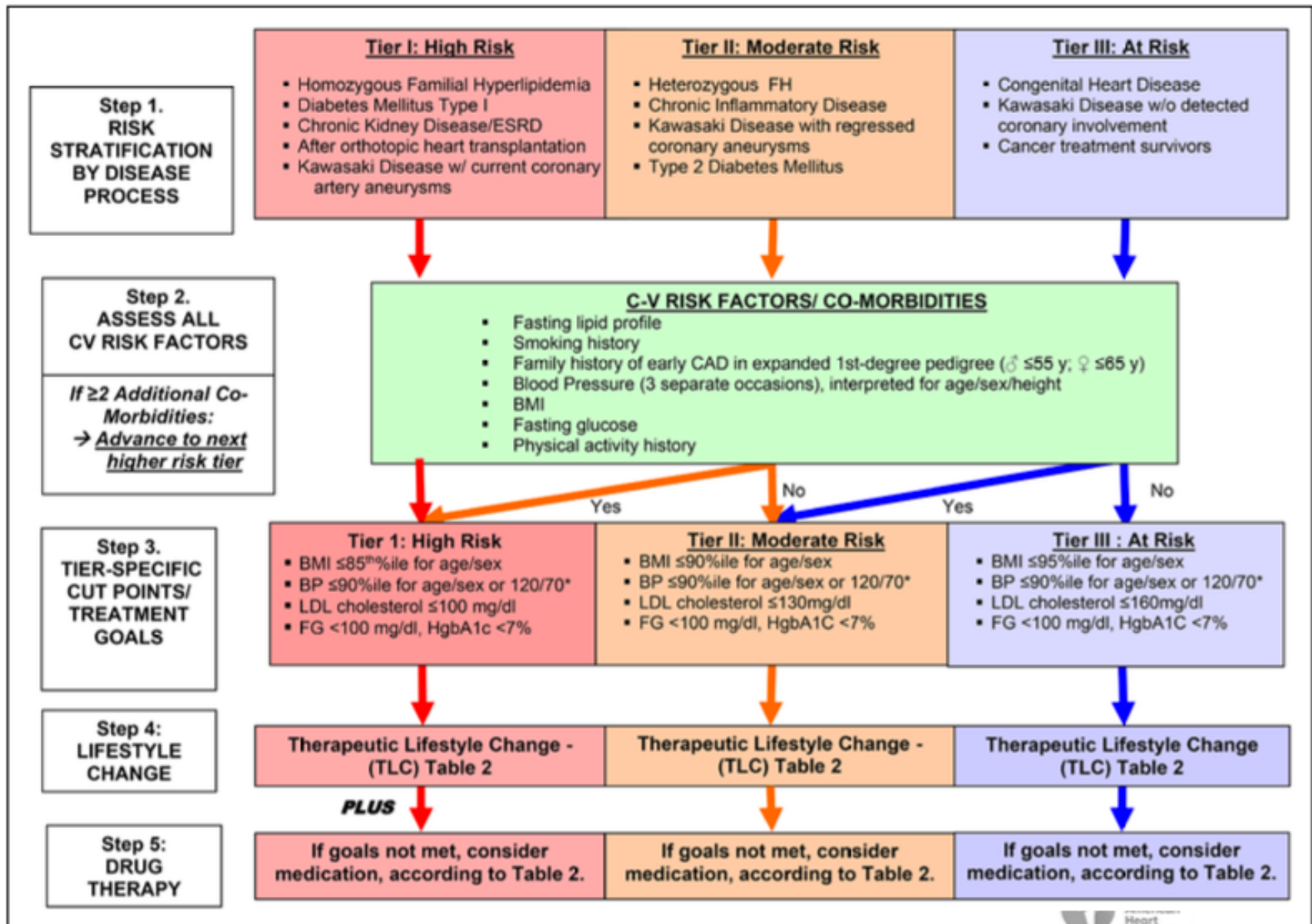
A Scientific Statement From the American Heart Association

De Ferranti et al, Circulation 2019, 139

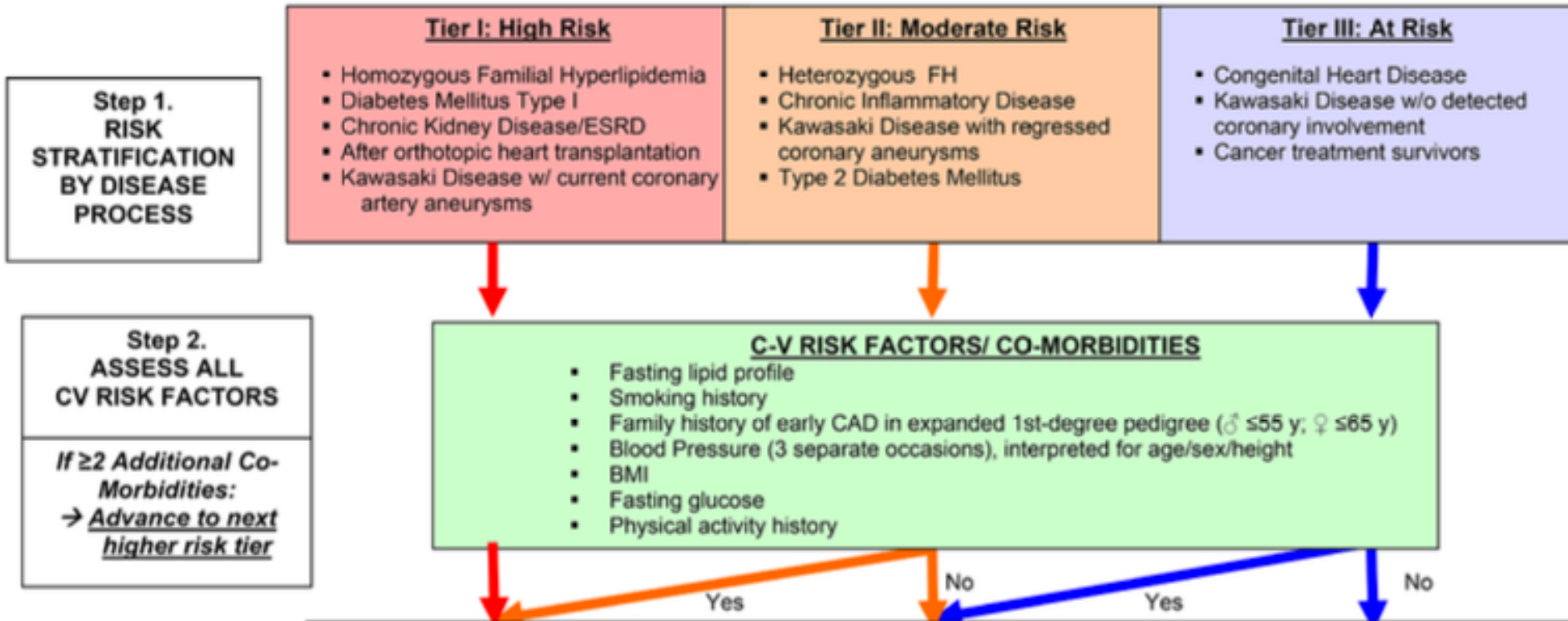
Table 1. Disease Stratification by Risk

Category	Condition
High risk	Homozygous FH, T2DM, end-stage renal disease, T1DM, Kawasaki disease with persistent aneurysms, solid-organ transplant vasculopathy, childhood cancer survivor (stem cell recipient)
Moderate risk	Severe obesity, heterozygous FH, confirmed hypertension, coarctation, Lp(a), predialysis CKD, AS, childhood cancer survivor (chest radiation)
At risk	Obesity, insulin resistance with comorbidities (dyslipidemia, NAFLD, PCOS), white-coat hypertension, HCM and other cardiomyopathies, pulmonary hypertension, chronic inflammatory conditions (JIA, SLE, IBD, HIV), s/p coronary artery translocation for anomalous coronary arteries or transposition of the great arteries, childhood cancer (cardiotoxic chemotherapy only), Kawasaki disease with regressed aneurysms (zMax ≥ 5)

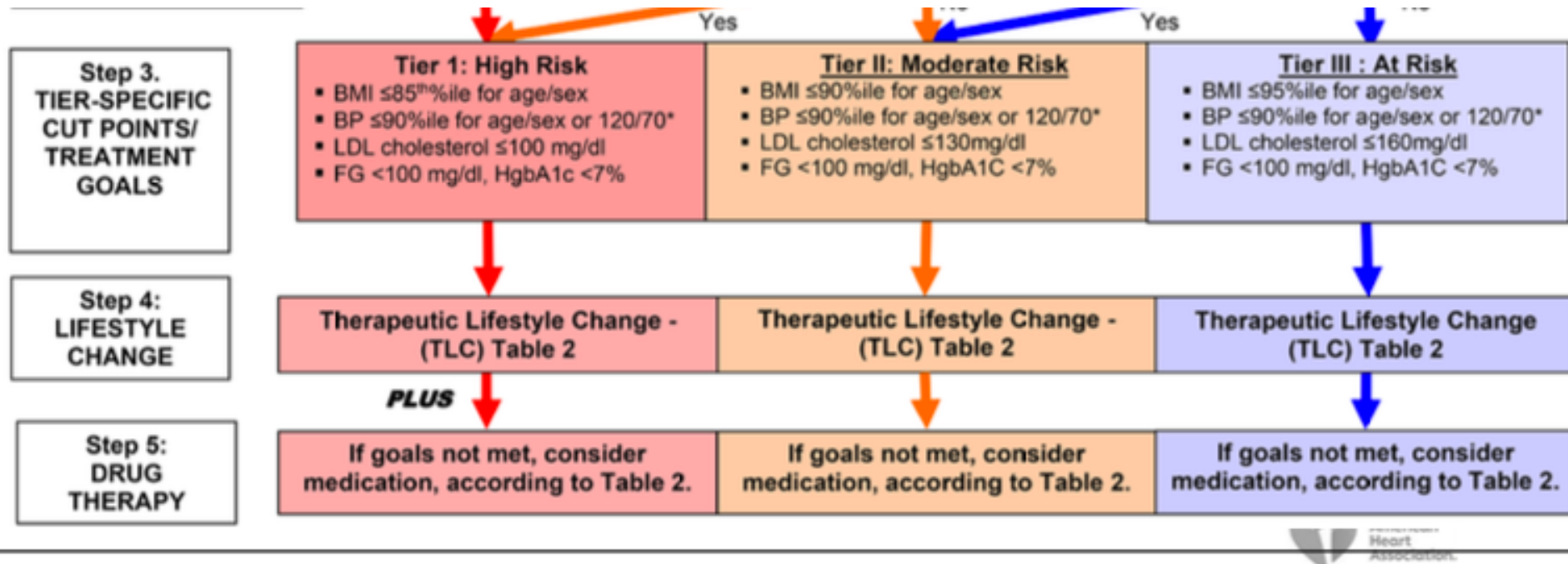
Risiko-Stratifizierung und Behandlung



Risiko-Stratifizierung und Behandlung A



Risiko-Stratifizierung und Behandlung B



Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !