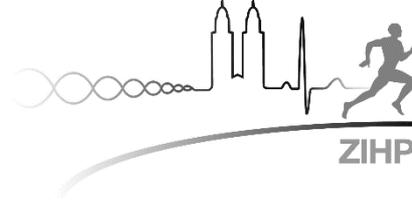




**Universität
Zürich** ^{UZH}



UNIVERSITÄTS-
**KINDERSPITAL
ZÜRICH**
*Forschungszentrum
für das Kind*

Fettstoffwechselstörungen

Kongress SGKC / SGKPT / SVM / Nano-Tera.ch
Lausanne, Donnerstag 31.8.2017

Martin Hersberger

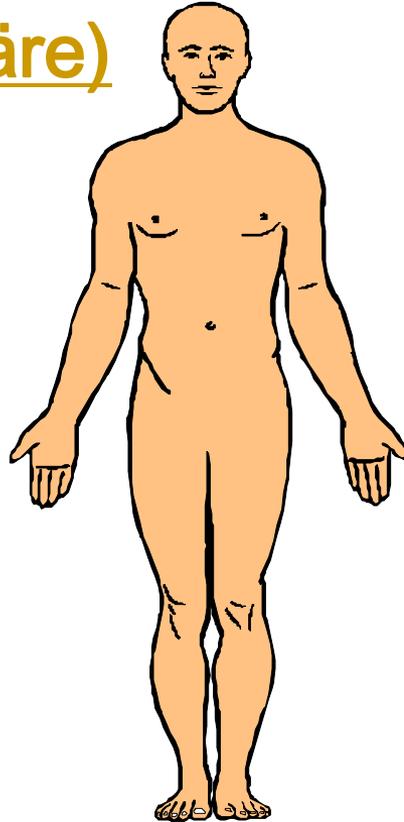
**Abteilung für Klinische Chemie und Biochemie
Universitäts-Kinderspital Zürich**



Fettstoffwechselstörungen

Erworbene (sekundäre) Formen (5%)

- Stoffwechselstörungen
- Endokrine Störungen
- Intoxikationen
- Organversagen
- Medikamente
- Nahrungsmittel



Monogene (primäre) Formen (5%)

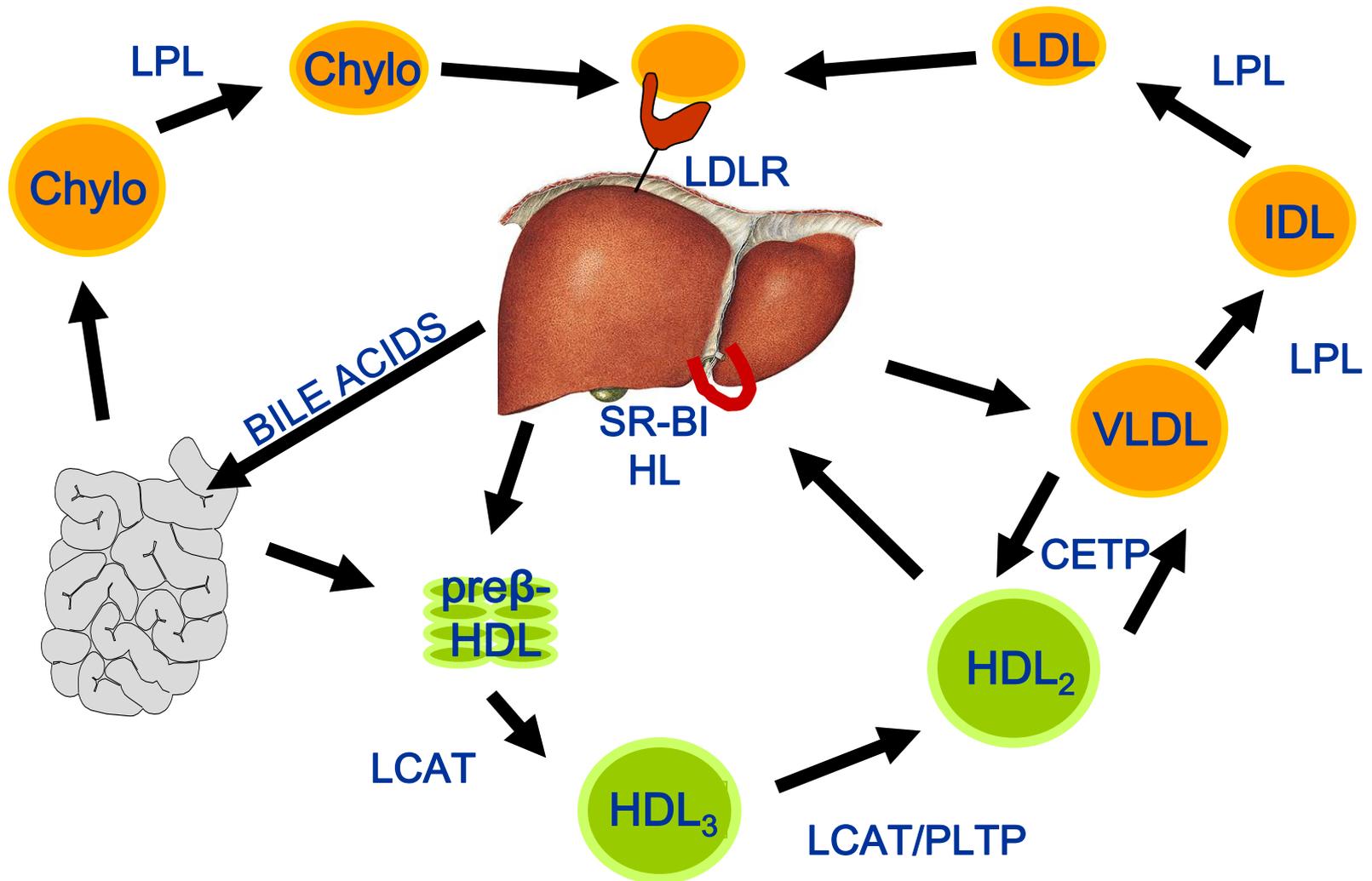
Mutationen in Genen für

- Apolipoproteine
- Enzyme
- Transporter
- Rezeptoren

Kombination (80%)

Genetische Prädisposition (meistens polygen)
mit verhaltens-, umwelt- und/oder krankheitsbedingten Belastungen

Lipid Metabolismus



Sekundäre Fettstoffwechselstörungen

Dyslipoproteinämie

LDL-Hypercholesterinämie

Grundkrankheiten

Hypothyreose
Cholestase
Nephrot. Syndrom
Anorexie

Nahrung, Medikamente

gesättigte Fettsäuren
Gestagene

Hypertriglyceridämie

Diabetes mellitus
Niereninsuffizienz

gesättigte Fettsäuren
Alkohol
Retinoide, Estrogene
Thiazid- u.
Schleifendiuretika

Gemischte HLP

Diabetes mellitus
Nephrot. Syndrom

gesättigte Fettsäuren
Alkohol
Retinoide, Estrogene

HDL-C Erniedrigung

Diabetes mellitus
Malignome
Entzündungen

mehrf. unges. Fettsäuren
Thiazid- u.
Schleifendiuretika
Androgene

Angeborene Fettstoffwechselstörungen

Hypercholesterinämie

- VLDL-LDL-Stoffwechsel (z.B. Fam. Hypercholesterinämie)
- Cholesterinresorption (z.B. Sitosterolämie)
- Cholesterinspeicherung (Wolman-Krankheit, CESD)

Hypertriglyzeridämie

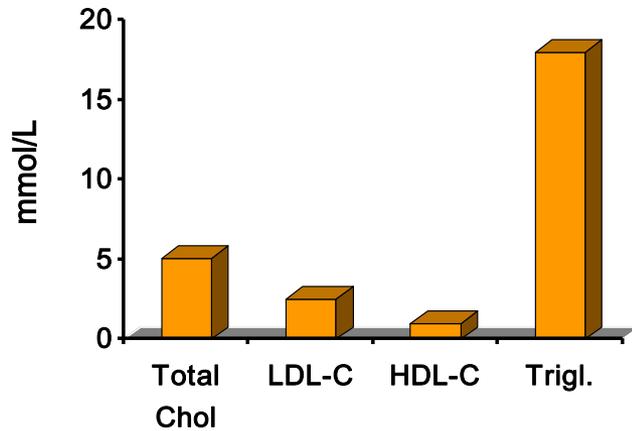
- Lipolyse (Chylomikronämie-Syndrom)

Hypocholesterinämie

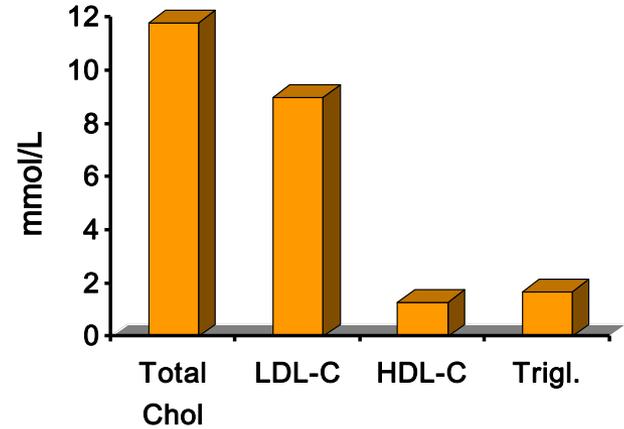
- Cholesterin-Synthese (z.B. Smith-Lemli-Opitz-Syndrom)
- VLDL-LDL-Stoffwechsel (Abeta-/Hypobetalipoproteinämie)
- HDL-Stoffwechsel (ApoA-I-, LCAT-Defizienz, Tangier-Krankheit)

Fettstoffwechselstörungen

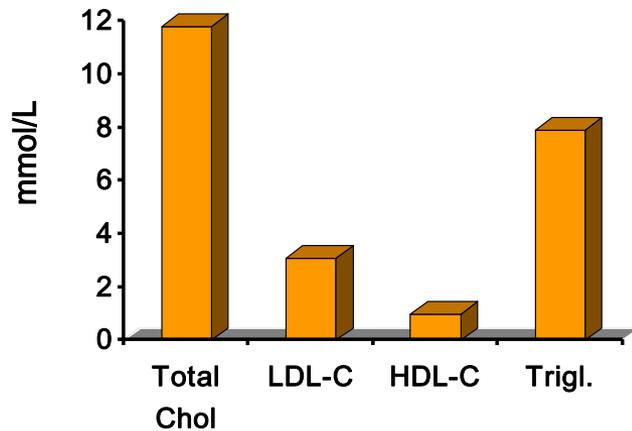
Chylomikronämie (Typ I)



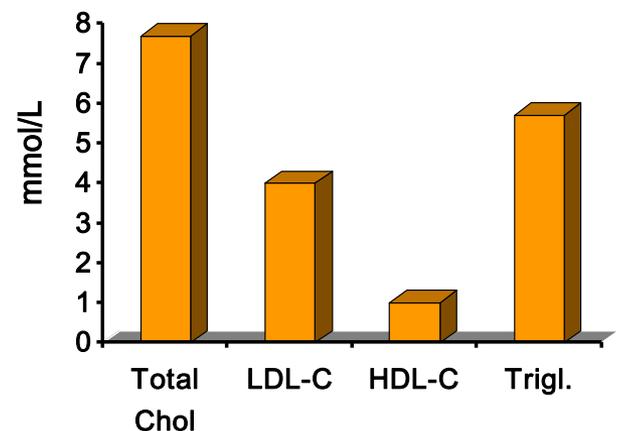
Fam. Hypercholesterinämie (Typ II)



Dysbetalipoproteinämie (Typ III)

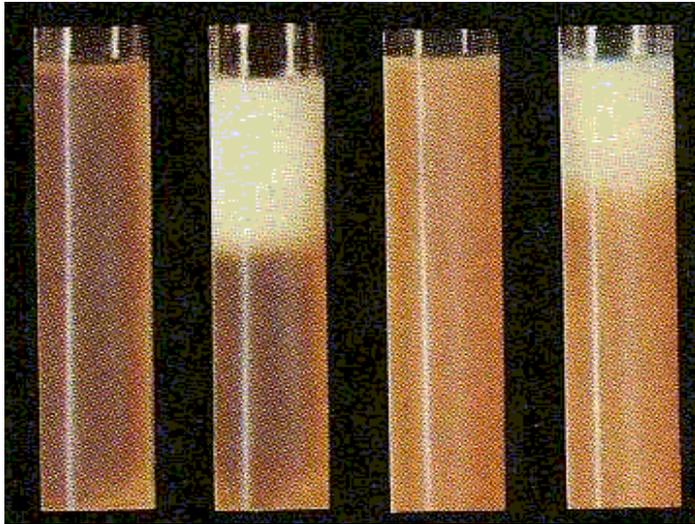


Kombinierte Hyperlipidämie



Chylomikronämie-Syndrom (Typ I)

(Handbuch der Fettstoffwechselstörungen, Schattauer Verlag, Stuttgart, 2007, 3. Auflage)



Ursache:

Lipoproteinlipase-Defizienz
(ApoC-II-, GPIIb/IIIa-, und ev. Apo-A V
Defizienz)

Klinik:

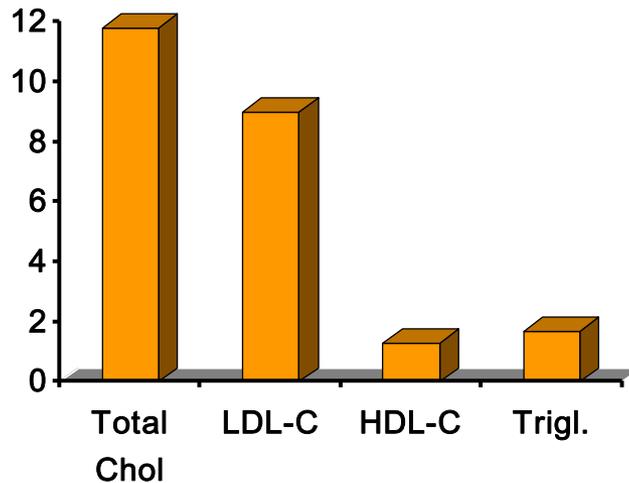
Extreme Hypertriglyceridämie
(> 12 mmol/l)
Rezidivierende Pankreatitiden
Hepatosplenomegalie
Eruptive Xanthome



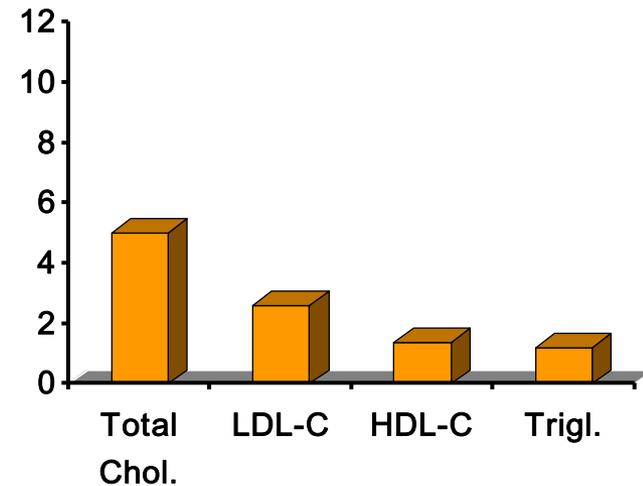
Familiäre Hypercholesterinämien

(Handbuch der Fettstoffwechselstörungen, Schattauer Verlag, Stuttgart, 2007, 3. Auflage)

Lipidprofil FH



Lipidprofil „Normal“



Lipidelektrophorese



Klinische Zeichen

Vorzeitiger Herzinfarkt
Co-dominante Vererbung
Xanthome
Xanthelasmen
Arcus lipoides

AGLA FH-RECHNER / DLCN SCORE

- [BMI-RECHNER](#)
- [KALORIENRECHNER](#)
- [BERECHNUNG DES LDL-CHOLESTERINS NACH FRIEDEWALD](#)
- [UMRECHNUNG HBA_{1c} NGSP ↔ IFCC](#)
- [MMOL/L ↔ MG/DL](#)

Suchbegriff eingeben...

AGLA FH-Rechner / DLCN Score

Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)-Kriterien für die Diagnose der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie bei Erwachsenen¹

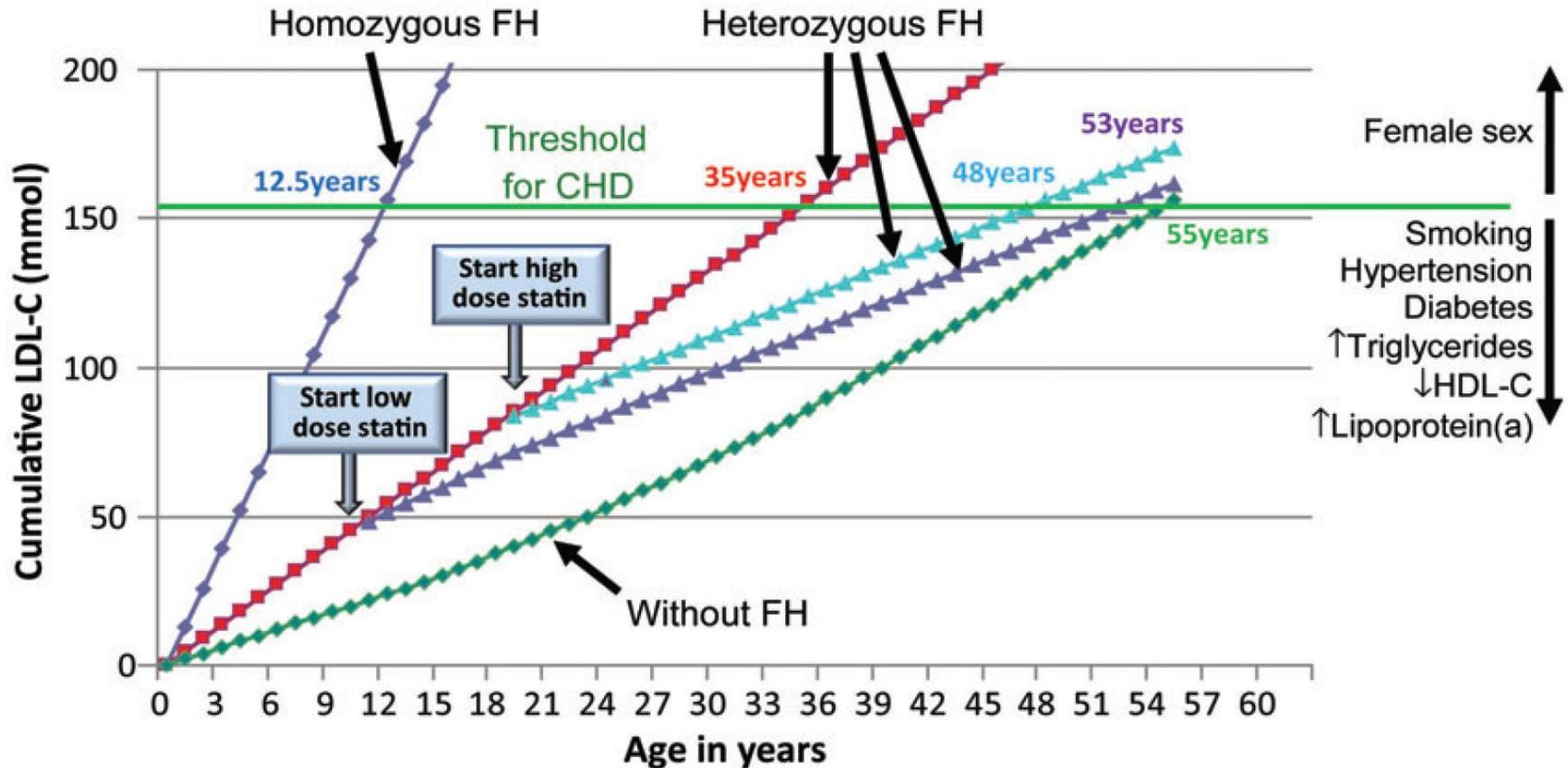
Mit der Nutzung des «AGLA FH-Rechner / DLCN Score» bestätigen Sie, dass Sie die **Nutzungsbedingungen** gelesen haben und damit einverstanden sind.

- Erläuterungen zum AGLA FH-Rechner

Kategorie	Kriterium	Resultat
Familienanamnese (Maximal 2 Punkte*)	Verwandter 1. Grades mit vorzeitiger Koronarer Herzkrankheit (KHK) [#] <i>und/oder</i>	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Unbekannt
	Verwandter 1. Grades mit LDL-Cholesterin ≥5 mmol/l	
	Verwandter 1. Grades mit Sehnenxanthomen <i>und/oder</i>	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Unbekannt
	Verwandter 1. Grades mit Arcus lipoides corneae <i>und/oder</i>	
	Kinder < 18 J. mit LDL-Cholesterin ≥95. Perzentile nach Alter, Geschlecht und Ethnie	
Zwischenresultat		0

Die kumulative LDL-Cholesterin Belastung

(Eur Heart J. 2013 Dec;34(45):3478-90a)



Messwerte und Verdachtsdiagnosen bei verschiedenen Fettstoffwechselstörungen

(Clin Chem, 2016. 62(7): p. 930-46)

<u>Lipoproteinfraktion</u>	<u>Messwert</u>	<u>Verdacht auf</u>
LDL	<0.3 mmol/L	Abetalipoproteinämie
LDL	> 4 mmol/L	Heterozygote familiäre Hypercholesterolämie
LDL	>13 mmol/L	Homozygote familiäre Hypercholesterolämie
Triglyceride	> 10 mmol/L	Chylomikronämiesyndrom
HDL	<0.2 mmol/L	Hypoalphalipoproteinämie

Kongress SGKC / SGKPT / SVM / Nano-Tera.ch

Lausanne, Donnerstag 31.8.2017

Fettstoffwechselstörungen

Fallbeispiel / Therapie

PD Dr. med. Philipp A. Gerber, Oberarzt

Klinik für Endokrinologie, Diabetologie & klinische Ernährung, USZ



UniversitätsSpital
Zürich

Fallbeispiel

- **Anamnese:** Herr D. geb. 1964 (51), Beruf Immobilienmakler, Routine-Check up, keine körperliche Beschwerden, in gutem Allgemeinzustand
- **Noxen:** Alkohol am Abend (1 – 2 Gläser Wein), 10 Zigaretten/d, ca. 1x/Monat Zigarre
- **Familienanamnese:** Vater (75 Jahre) leidet an Diabetes mellitus Typ 2, nimmt whs. Tabletten dagegen
- **Status:** kardiopulmonal kompensiert, Herz- und Lungenauskultation unauffällig, auch sonst klinisch keine pathologischen Untersuchungsbefunde, abgesehen von der „viszeralen“ Adipositas



Fallbeispiel

- **Anthropometrie:** 178cm, 108kg, BMI 34.1kg/m²
- **Blutdruck:** RR 140/85mmHg, Hf 60/min
- **Blutzucker:** 5.9mmol/l
- **Lipide:** TG 2.0mmol/l, HDL 1.21mmol/l, LDL 2.89mmol/l, TC 5.01mmol/l
- **Kreatinin:** 97μmol/l



Braucht der Patient ein Statin?

Allgemeine Angaben

Alter in Jahren

(20–75 Jahre)

Alter

Syst. BD in mmHg

(100–225 mmHg)

mmHg

Geschlecht

Mann

Frau

Blutfettwerte

LDL

(1.94–6.47 mmol/l)

mmol/l

HDL

(0.65–1.94 mmol/l)

mmol/l

TG

(0.57–4.52 mmol/l)

mmol/l

Weitere Angaben



Raucher

Ja

Nein

Diabetes

Ja

Nein

Herzinfarkt bei Eltern, Grosseltern oder Geschwister vor dem 60. Lebensjahr

Ja

Nein

Rechnen

Eingaben löschen

Bewertung

4.9%

Niedriges Risiko

Braucht der Patient ein Statin?

LDL-Cholesterin	Niedriges Risiko	Mittleres Risiko	Hohes Risiko
Lipide			
<i>LDL-Cholesterin</i>	<ul style="list-style-type: none">– Sehr hohes Risiko¹: < 1.8 mmol/l (ZW), sonst Reduktion > 50%, wenn Zielwert nicht erreicht werden kann– Hohes Risiko (> 20%)¹: < 2.5 mmol/l (ZW)– Intermediäres Risiko (10–20%)¹: < 3.0 mmol/l (ZW)– Niedriges Risiko (< 10%)¹: Optimierung des Lebensstils		
<i>Triglyzeride</i>	<ul style="list-style-type: none">– TG > 1.7 mmol/l (IW): Lebensstilintervention, Behandlung von Grundkrankheiten und anderen Risikofaktoren– TG > 2.3 mmol/l (IW) und HDL-C < 1.0 mmol/l (IW): ev. zusätzl. Medikamente– TG > 5.0 mmol/l (IW): ev. zusätzl. Medikamente– TG > 10.0 mmol/l (IW): Primärziel: Verhinderung der akuten Pankreatitis, lipidologisches Konsilium		
<i>HDL-Cholesterin</i>	<ul style="list-style-type: none">– Bei isoliert niedrigem HDL-Cholesterin (HDL-C < 1 mmol/l, TG < 2.3 mmol/l): Korrektur von Lebensstilfehlern und anderer Risikofaktoren– Bei Kombination von tiefem HDL-Cholesterin und Triglyzeride > 2.3 mmol/l: Korrektur von Lebensstilfehlern und anderer Risikofaktoren, ev. zusätzl. Medikamente		
	Bewertung		
	4.9%		
	Niedriges Risiko		

Braucht der Patient ein Statin?

Bei der Risikoberechnung nicht berücksichtigte Risikofaktoren

Lipide

Das kardiovaskuläre Gesamtrisiko ist bei einigen Patienten höher als mit den Score-Tabellen oder Algorithmen (von AGLA bzw. ESC/EAS) bestimmt, wenn weitere, bei diesen Verfahren nicht berücksichtigte Risikofaktoren oder -marker vorhanden sind.

Dazu zählen:

- In Bildgebungsverfahren (z. B. Gefäßsonografie, Koronarangiografie, Koronar-CT) nachgewiesene klinische asymptotische Atherosklerose
- Metabolisches Syndrom

Kriterien für die Diagnose Metabolisches Syndrom

Mindestens 3 der folgenden Kriterien müssen erfüllt sein:

- Bauchumfang > 102 cm bei Männern, > 88 cm bei Frauen¹
- Nüchtern-Triglyzeride ≥ 1.7 mmol/l
- HDL-Cholesterin < 1.0 mmol/l bei Männern, < 1.3 mmol/l bei Frauen
- Systolischer Blutdruck ≥ 130 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 85 mmHg
- Plasmaglukose ≥ 5.6 mmol/l²

4.9%

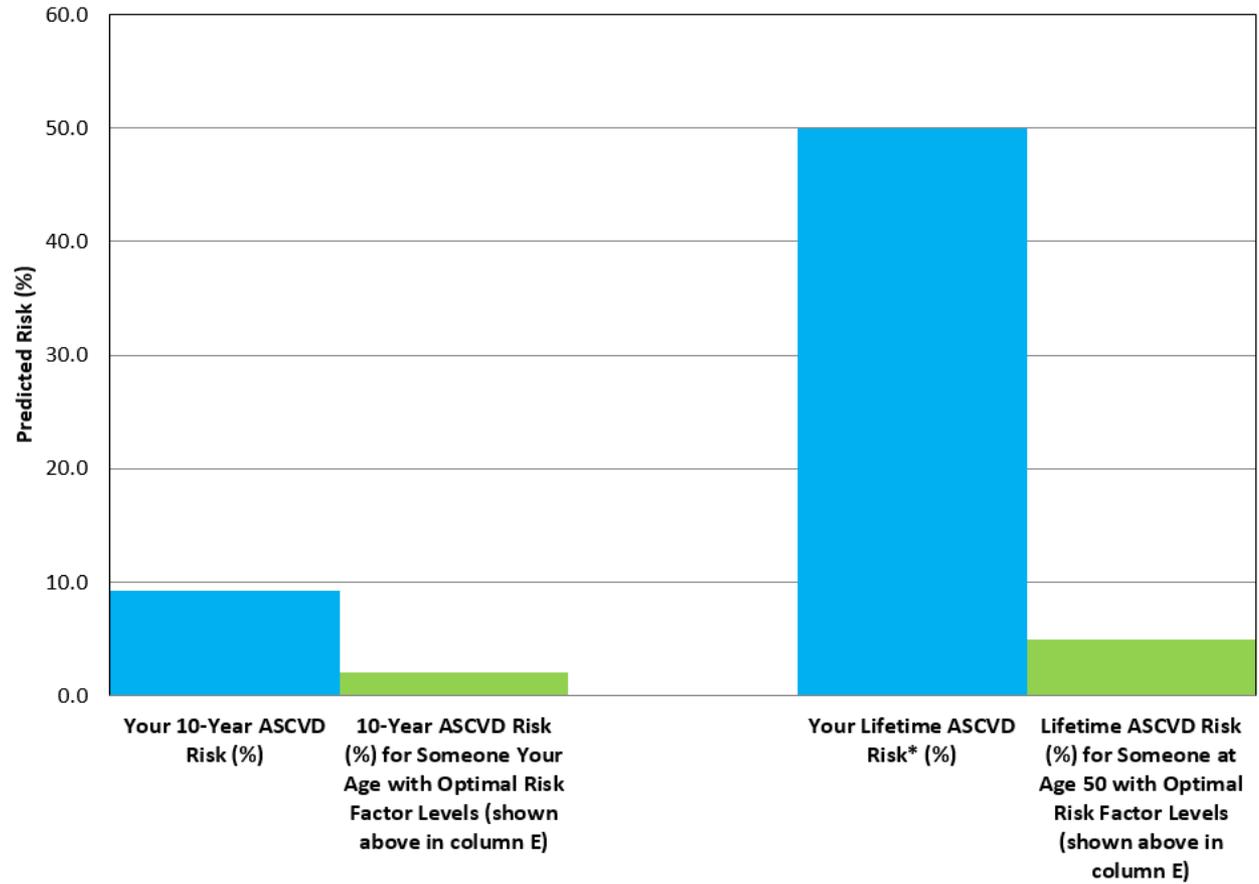
Niedriges Risiko



Braucht der Patient ein Statin?

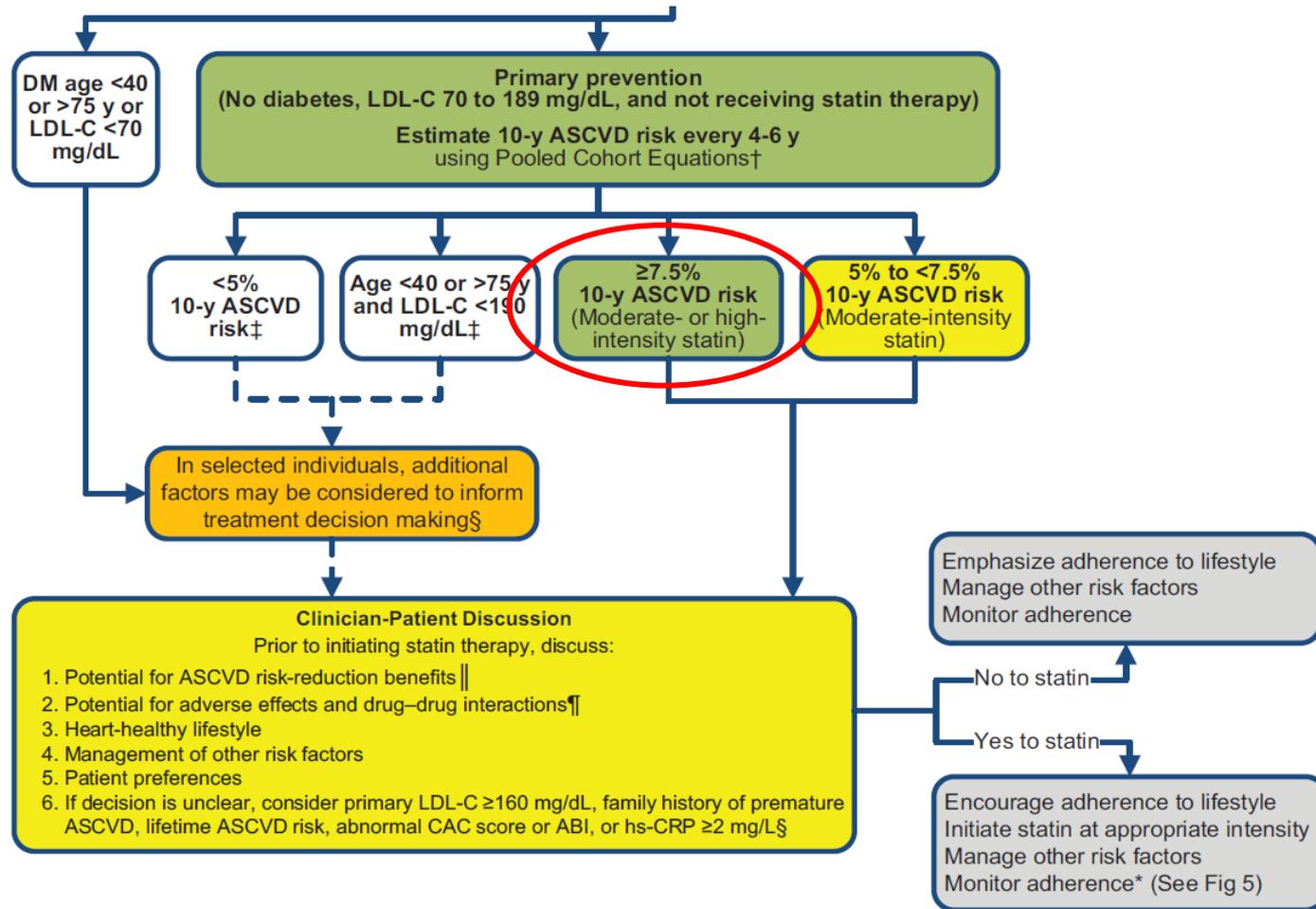


10-Year and Lifetime ASCVD Risks



www.heart.org

Braucht der Patient ein Statin?



Shared decision making

← → ↻ <https://statindecisionaid.mayoclinic.org/index.php/statin/index> ☆

MAYO CLINIC Statin Choice Decision Aid

Current Risk Intervention **Issues** Notes Document

3. View Issues

Benefits vs Downsides according to my personal health information
Using ACC/AHA ASCVD Risk Calculator

Current Risk of having a heart attack

Risk for 100 people like you who **do not** medicate for heart problems

Over 10 years

9 people will have a heart attack

91 people will have no heart attack

Future Risk of having a heart attack

Risk for 100 people like you who do take **high dose statins**

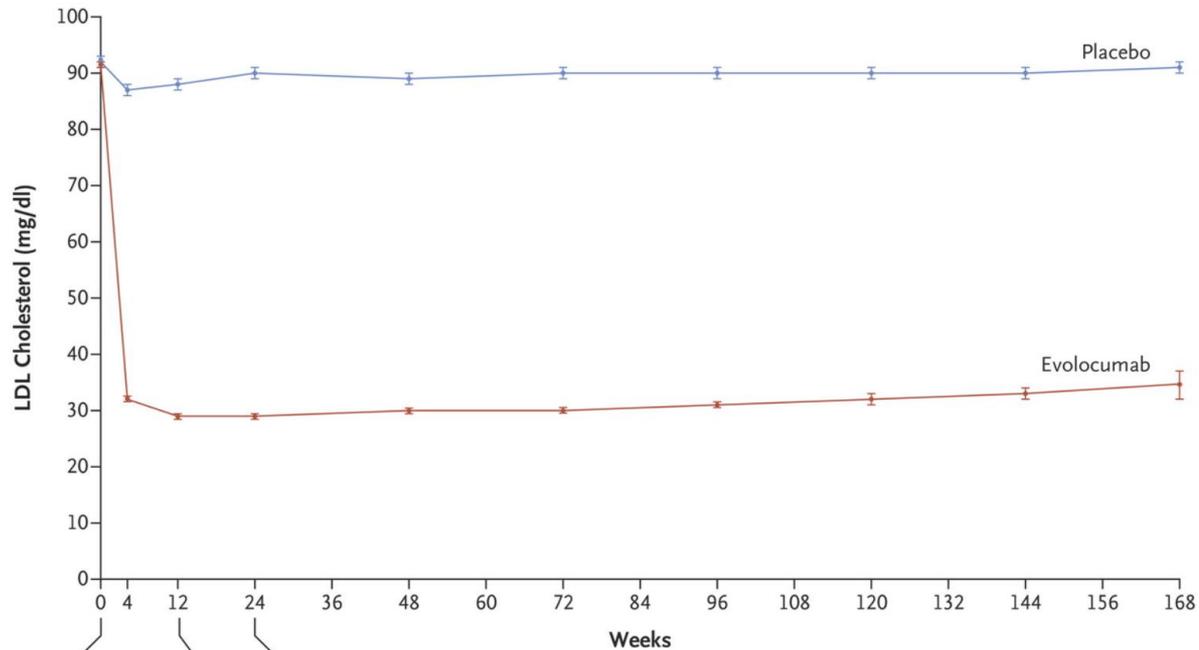
Over 10 years

5 people will have a heart attack

91 people will have no heart attack

4 people will be saved from a heart attack by taking medicine

Therapie Hypercholesterinämie: PCSK9 Antikörper



No. at Risk	0	4	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168
Placebo	13,779	13,251	13,151	12,954		12,596		12,311		10,812		6926		3352		790
Evolocumab	13,784	13,288	13,144	12,964		12,645		12,359		10,902		6958		3323		768
Absolute difference (mg/dl)		54	58	57		56		55		54		52		53		50
Percentage difference		57	61	61		59		58		57		55		56		54
P value		<0.001	<0.001	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001

Therapie Hypercholesterinämie: PCSK9 Antikörper

A Primary Efficacy End Point

