

Kardiovaskuläres Risiko und chronische Entzündung

Kardiovaskuläre Risikofaktoren im Kindes- und Jugendalter

Cardiovascular risk and chronic inflammation

Cardiovascular risk factors in childhood and adolescence

Autor

Florian Milatz

Institut

Programmbereich Epidemiologie, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin

Schlüsselwörter

Kinder und Jugendliche, kardiovaskuläre Risikofaktoren, juvenile idiopathische Arthritis

Keywords

Children and adolescents, cardiovascular risk factors, juvenile idiopathic arthritis

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0860-9477>
arthritis + rheuma 2019; 39: 117–125

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0176-5167

Korrespondenzadresse

Dr. rer. medic. Florian Milatz
Programmbereich Epidemiologie
Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
florian.milatz@drfz.de

ZUSAMMENFASSUNG

Aus postmortalen Untersuchungen ist bekannt, dass die Bildung atherosklerotischer Gefäßwandläsionen ihren Ursprung bereits im Kindesalter findet und in enger Beziehung zu bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren Erwachsener steht. Um mit Hilfe der Regenerationspotenziale im Kindes- und Jugendalter eine beschleunigte Entwicklung atherosklerotischer Gefäßveränderungen zu verhindern, bedarf es einer

frühzeitigen Diagnose und konsequenten Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren. Heranwachsende mit einer Autoimmunerkrankung, wie z. B. einer juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA), besitzen aufgrund chronischer Entzündungszustände, medikamentöser Therapien und metabolischer Veränderungen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Zur Exposition nicht traditioneller Risiken gesellen sich traditionelle, verhaltensbasierte Risikofaktoren, deren Vermeidung im Rahmen chronischer Erkrankungen besondere Bedeutung beigemessen wird. Der aktuelle wissenschaftliche Datenbestand bei JIA unterstreicht aus kardiovaskulärer Sicht die Notwendigkeit von Lebensstilmodifikationen, einschließlich insbesondere der Vermeidung eines bewegungsarmen, durch niedrigen energetischen Aufwand gekennzeichneten Alltags.

ABSTRACT

Post-mortem studies have shown that the development of atherosclerotic vascular wall lesions originates in childhood and is closely related to known cardiovascular risk factors in adults. In order to prevent an accelerated development of atherosclerotic vascular changes with the help of regeneration potentials in childhood and adolescence, an early diagnosis and consistent treatment of cardiovascular risk factors are required. Adolescents with autoimmune disease, such as juvenile idiopathic arthritis (JIA), have an increased cardiovascular risk due to chronic inflammatory conditions, drug therapy and metabolic changes. The exposure to non-traditional risks is accompanied by traditional, behavioural risk factors, the avoidance of which is becoming increasingly important, especially in the context of chronic diseases. The current scientific database in JIA highlights the need for lifestyle modifications, including the avoidance of an everyday life characterized by low levels of physical activity and energy expenditure.

Kardiovaskuläre Erkrankungen, deren gemeinsame pathologische Ursache die Atherosklerose ist, sind charakterisiert durch einen chronischen Krankheitsverlauf mit einer langsam über Jahrzehnte andauernden vorangehenden Progression. Während ihnen im Jahr 2016 weltweit schätzungsweise 30 % aller Todesfälle zugeschrieben

wurden, galt im Jahr 2015 auf Bundesebene bei 39 % aller Verstorbenen eine kardiovaskuläre Erkrankung als ursächlich [1].

Aus postmortalen Untersuchungen ist bekannt, dass die Bildung atherosklerotischer Gefäßwandläsionen ihren Ursprung bereits im Kindesalter findet und in enger Beziehung zu bekannten kardiovas-

kulären Risikofaktoren Erwachsener steht [2, 3]. Dass Kindheit und Adoleszenz hierbei besonders kritische Phasen darstellen, zeigen auf eindrucksvolle Weise Ergebnisse aus Multicenterstudien. Erwachsene, die 21 Jahre zuvor während der Adoleszenz erfolgreich antihypertensiv und im Rahmen eines metabolischen Syndroms therapiert wurden, hatten nahezu dasselbe kardiovaskuläre Risiko wie diejenigen, die niemals in ihrem Leben von den genannten Erkrankungen betroffen waren [4]. Wissenschaftlich gut belegt ist zudem der direkte Zusammenhang zwischen dem Auftreten kardiovaskulärer Einflussfaktoren im Kindes- und Jugendalter und dem kardiovaskulären Gesundheitszustand im Erwachsenenalter [5].

Eine frühzeitige Identifizierung von prädisponierenden Faktoren sowie adäquate Lebensstilmodifikationen können daher zur Verringerung der Inzidenz kardiovaskulärer Begleit- und Folgeerkrankungen beitragen und somit die langfristige kardiovaskuläre Prognose günstig beeinflussen.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren im Kindes- und Jugendalter

Arterielle Hypertonie

An arterieller Hypertonie – definiert als ein systolischer und/oder diastolischer Blutdruckwert über der 95. alters-, größen- und geschlechtsbezogenen Perzentile in mindestens 3 verschiedenen Messungen – leiden rund 1–2 % aller normalgewichtigen und rund 25 % aller übergewichtigen Kinder [6]. Während jenseits des zehnten Lebensjahres zunehmend die primäre Hypertonie eine Rolle spielt, tritt sie bei jüngeren Kindern überwiegend als Folge renaler, kardiovaskulärer oder endokriner Erkrankungen auf (sekundäre Hypertonie). Zahlreiche epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass ein chronisch erhöhter Blutdruck wichtigster beeinflussbarer Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in Deutschland und der Welt ist [7]. Er gilt zugleich als wichtigster Risikofaktor für atherosklerotische Schäden des Gefäßsystems, welche als morphologisches Korrelat den wichtigsten kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen zugrunde liegen.

Chronisch erhöhte Blutdruckwerte gehen mit einem deutlichen Risiko für eine spätere manifeste Hypertonie einschließlich aller Begleit- und Folgeerkrankungen einher. Damit ist der Blutdruck im frühen Entwicklungsalter mitbestimmend für die weitere gesundheitliche Prognose. Addieren sich zur arteriellen Hypertonie in der Adoleszenz weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie erhöhte Blutzucker- oder Cholesterinwerte, beschleunigt sich die Progression atherosklerotischer Gefäßveränderungen umso mehr. Die klinische Einordnung gemessener Blutdruckwerte beruht in erster Linie auf dem Vergleich mit Referenzperzentilen gesunder Kinder und Jugendlicher. Nationale Referenzperzentile für den Blutdruck normalgewichtiger 3- bis 17-Jähriger wurden im Rahmen der KIGGS-Studie erarbeitet [8].

Körperliche Inaktivität

Körperliche Inaktivität wird laut Aussage der WHO für fast zwei Millionen Tote pro Jahr verantwortlich gemacht. Im Kindesalter spielt sie eine Hauptrolle in der Entwicklung der adipositasbezogenen Herz-Kreislauf-Erkrankungen und stellt möglicherweise eine ent-

scheidende Verbindung zwischen Adipositas, Inflammation, Insulinresistenz und frühzeitiger Atherosklerose im Erwachsenenalter dar [9]. Aus einer Vielzahl prospektiver Kohortenstudien und Metaanalysen geht hervor, dass die kardiovaskuläre Mortalität in der Primärprävention durch körperliche Aktivität um 27–35 % gesenkt werden kann [10]. Somit ist nicht verwunderlich, dass sie als wesentlicher Lebensstilfaktor inzwischen in sämtlichen Empfehlungen zur Prävention und Rehabilitation einer Vielzahl von Erkrankungen fester Bestandteil ist. In Abhängigkeit vom Umfang und der Intensität führt regelmäßiges ausdauerorientiertes Training zu kardiovaskulären Adaptationen. Neben direkten Wirkungen, wie einer Ökonomisierung der Herzarbeit, vermehrter Kapillarisation und Senkung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs, begünstigt körperliche Aktivität vor allem die bekannten beeinflussbaren kardiovaskulären Risikofaktoren (Adipositas, Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes).

Körperliche Fitness in Form einer hohen aeroben Ausdauerleistungsfähigkeit ist nicht nur bei Erwachsenen, sondern auch im Kindes- und Jugendalter mit einem günstigen metabolischen und kardiovaskulären Risikoprofil verbunden [11]. Das von der WHO empfohlene Mindestmaß von täglich einer Stunde moderater bis intensiver körperlicher Aktivität erreichen bundesweit nur 29 % der Jungen und 22 % der Mädchen. Geringe Aktivitätszeiten sind besonders prävalent bei Mädchen als auch bei Kindern mit Migrationshintergrund und mit niedrigem sozial-ökonomischen Status [12]. Berücksichtigt man die Autorenempfehlungen im Rahmen der European Youth Heart Study, bieten 90 Minuten an täglich körperlich-sportlicher Aktivität den besten Schutz vor kardiovaskulären Erkrankungen [13].

Zunehmende Bedeutung im kindlichen Alltag erfährt die in den vergangenen Jahrzehnten stetig gestiegene Beschäftigung mit elektronischen Medien. Obwohl ein kausaler Zusammenhang zu körperlich-sportlicher Aktivität nicht nachgewiesen werden konnte, war die Nutzung elektronischer Medien zumindest ab einem gewissen Stundenumfang mit Inaktivität assoziiert [14].

Rauchen

Tabakkonsum gehört zum führenden vermeidbaren Risikofaktor für Krankheit und vorzeitigen Tod. Die epidemiologische Evidenz des Zigarettenrauchs ist unbestritten. Im Jahr 2013 starben in Deutschland rund 121 000 Menschen an den Folgen des Rauchens, was 13,5 % aller Todesfälle entspricht [15]. Obwohl die Rolle des Rauchens in der frühen Entstehung einer Atherosklerose unumstritten ist, sind die gesundheitlichen Folgen für das kardiovaskuläre System bzw. den arteriellen Blutdruck bei Kindern und Jugendlichen deutlich weniger belegt als bei Erwachsenen. Dies mag nicht zuletzt an der Schwierigkeit liegen, den Rauchstatus von Heranwachsenden hinreichend valide zu erfassen.

Aktuellen Daten der KIGGS-Studie entnehmend, rauchen 7,2 % in Deutschland lebender 11- bis 17-Jähriger, die Hälfte davon täglich [16]. Obwohl sich seit der Basiserhebung im Zeitraum 2003–2006 (21,4 %) ein deutlicher Rückgang zeigt, ist Tabakrauchen nach wie vor ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen. So zeigte sich bei 15- bis 24-jährigen Rauchern eine signifikante Beziehung mit atherosklerotischen Schäden im Bereich der abdominalen Aorta [17].

Bei Vorliegen weiterer atherogener Risikofaktoren – insbesondere eines Diabetes mellitus Typ 1 – kommt es zu einer deutlichen Erhöhung des kardiovaskulären Risikos. Konkret zeigte sich im Vergleich zwischen rauchenden mit nichtrauchenden diabetischen Jugendlichen, dass sich durch ungünstige Einflüsse des Rauchens selbst die Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren auf 5 erhöht (Diabetes mellitus Typ 1, Rauchen, Hypertonie, Hypercholesterinämie, endotheliale Dysfunktion) [18]. Ein Zusammenhang zwischen Passivrauchen und gestörter Endothelfunktion konnte bei Jugendlichen ebenfalls nachgewiesen werden [19]. Bereits Kinder rauchender Eltern hatten im späteren Erwachsenenalter ein erhöhtes Risiko für atherosklerotische Läsionen der Arteria carotis.

Adipositas

Die Bewertung des Body-Mass-Index im Kindes- und Jugendalter erfolgt auf Grundlage populationspezifischer Referenzwerte [20, 21]. In einer aktualisierten Analyse der von 2014–2017 durchgeführten KiGGS-Studie sind bundesweit 9,5 % der 3- bis 17-Jährigen übergewichtig, weitere 5,9 % leiden an Adipositas [22]. Im Vergleich zu der bei Kromeyer-Hauschild et al. [21] herangezogenen Referenzpopulation von 1985 bis 1990 nahm der Anteil der Übergewichtigen um etwa 50 % zu. Die Prävalenz an Adipositas hat sich dagegen annähernd verdoppelt. Berücksichtigt man zudem Schätzungen der WHO, wonach weltweit 213 Millionen Kinder übergewichtig und weitere 124 Millionen 5- bis 19-Jährige als adipös einzustufen sind [23], haben sich Übergewicht und Adipositas in den vergangenen Jahren geradezu epidemisch ausgebreitet. Besorgniserregend ist dies insbesondere deshalb, weil Übergewicht und Adipositas in der Genese der Atherosklerose ein direkter Effekt beige-messen wird. Folgeerkrankungen der Adipositas wie Hypertonie, Dyslipidämie oder Diabetes mellitus Typ II fördern die Atherogenese zusätzlich und erhöhen das Risiko, am metabolischen Syndrom und irreversiblen Gefäßschäden im Erwachsenenalter zu erkranken.

Auch moderates Übergewicht kann per se zur Endotheldysfunktion führen, der eine Schlüsselrolle in der Initiierung und im Unterhalten atherosklerotischer Umbauprozesse zuzukommen scheint [24]. Während die Wahrscheinlichkeit über 50 % beträgt, dass adipöse Jugendliche auch im späteren Leben adipös bleiben, führt eine Gewichtsreduktion bei Kindern zu einer Normalisierung der Endotheldysfunktion und reduziert somit das kardiovaskuläre Risiko im Erwachsenenalter [25]. Ein pathologischer Fettverteilungstyp in Form eines erhöhten „waist-to-hip-ratio“ (WHR) spielt auch bei normalgewichtigen Kindern eine wichtige Rolle für die Determinierung des kardiovaskulären Risikos [26]. Eine Adipositasreduktion verringert somit per se bereits das kardiovaskuläre Risiko und die Inzidenz weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren.

Dyslipidämie

Stoffwechselstörungen – charakterisiert durch hohes LDL- und Gesamtcholesterin sowie niedriges HDL-Cholesterin – verursachen schätzungsweise 4,5 % (2,6 Millionen) der weltweiten Todesfälle [27]. Etwa ein Drittel der koronaren Herzkrankheit geht auf erhöhte Cholesterinspiegel im Blut zurück. In Deutschland sind Schätzungen zufolge knapp zwei Drittel der erwachsenen Bevölkerung von einer Fettstoffwechselstörung betroffen [28]. In Langzeitstudien stand das bei Kindern und Jugendlichen gemessene LDL-Cholesterin in einer signifikanten und unabhängigen Beziehung zur

Intima-media-Dicke im Erwachsenenalter, was die Bedeutung früh auftretender erhöhter LDL-Cholesterinwerte für die Entwicklung späterer atherosklerotischer Gefäßschäden unterstreicht. Diese Befunde verdeutlichen einmal mehr, dass eine wirksame Prävention der Atherosklerose und ihrer Folgen im Kindes- und Jugendalter beginnen sollte [29].

Diabetes mellitus Typ 1

Diabetes mellitus Typ 1 gilt als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer Atherosklerose. Mit einer jährlich steigenden Prävalenz um 3 bis 5 % und etwa 30 000 betroffenen Kindern und Jugendlichen in 2015 verstärkt sich die ohnehin beschleunigte Progression atherosklerotischer Gefäßveränderungen umso mehr, wenn weitere atherogene Risikofaktoren hinzukommen. Dies zeigt sich anhand der von Lind et al [30] veröffentlichten Mortalitätsraten. Optimal eingestellte diabetische Erwachsene hatten demnach im Vergleich zur Normalbevölkerung ein doppelt so hohes kardiovaskuläres Sterberisiko. Da bisher keine wissenschaftlich gesicherten Möglichkeiten bestehen, die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 1 zu verhindern, ist die frühzeitige Diagnostik und konsequente Therapie zusätzlicher kardiovaskulärer Risikofaktoren (insbesondere Dyslipidämie, Adipositas, Hypertonie) bei diabetischen Jugendlichen von besonderer Relevanz.

Aktuelle Datenlage – kardiovaskuläre Risikofaktoren bei JIA

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) beschreibt eine klinisch heterogene Gruppe von rheumatischen Entzündungssyndromen unbekannter Ätiologie, die als systemische Entzündung, isolierte Arthritis oder in Verbindung mit anderen organspezifischen Entzündungskrankheiten wie Psoriasis und Uveitis auftreten können. Obwohl einige Betroffene in eine dauerhafte Remission eintreten, benötigen etwa 50 % der Patienten eine kontinuierliche oder wiederholte Behandlung im Erwachsenenalter [31, 32].

Die hohe Prävalenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Rahmen der rheumatoiden Arthritis führte im Allgemeinen zu einem steigenden Interesse an den langfristigen kardiovaskulären Folgen einer im Kindes- oder Jugendalter beginnenden JIA. Dieses Interesse liegt vermutlich einerseits in der pathogenetischen Überschneidung zu adulten Formen entzündlicher Arthritis, andererseits in der potenziell längeren kumulativen Krankheitsdauer begründet. Daten aus dem Biologika-Register „Jumbo“ (DRFZ) zeigen eine Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei erwachsenen JIA-Patienten von 9,9 % [33]. Eine überproportional hohe Rate kardiovaskulärer Begleiterkrankungen ließ sich dabei bei JIA-Patienten mit systemischem Krankheitsbeginn beobachten (40,6 %).

Da chronische Entzündungsprozesse per se auf ein erhöhtes atherosklerotisches Risiko hinweisen und krankheitsspezifische Symptome (u. a. Schmerz, Müdigkeit) einen Lebensstil mit geringem Ausmaß an körperlicher Aktivität und niedrigem energetischen Aufwand begünstigen, wird verhaltensbasierten Risikofaktoren auch im Rahmen der JIA zunehmend Bedeutung beige-messen. Gestützt wird dies zudem durch die Tatsache, dass insbesondere eine hochdosierte Langzeittherapie mit Glukokortikoiden – wenn auch mittlerweile seltener eingesetzt – mit metabolischer Dysfunk-

tion, Hypertonie und vorzeitiger Atherosklerose in Verbindung gebracht wird [33, 34].

Bereits bei jungen Patienten lassen sich somit frühzeitige Veränderungen im Sinne einer individuellen Risikokonstellation vermuten, die in Summe ein höheres Risiko für die Entwicklung einer kardiovaskulären Komorbidität bergen und die langfristige Herz-Kreislauf-Prognose ungünstig beeinflussen.

Körperliche Inaktivität

Heranwachsende mit JIA können aufgrund von Schmerzen, Müdigkeit und Schlafstörungen, aber auch bedingt durch Muskelatrophie, Lungenfunktionsstörung und Anämie einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines sitzenden Lebensstils ausgesetzt sein [35, 36]. Laut bisherigen Studien zeigen Kinder mit JIA eine verminderte körperliche Fitness [36–38], führen weniger anstrengende körperliche Aktivitäten durch [39–41] und verbringen mehr Zeit mit Schlafen als ihre gesunden Gleichaltrigen [42, 43].

Ergebnissen einer niederländischen Studie zufolge erreichen nur 23 % der Patienten mit JIA die nationalen Empfehlungen für körperliche Aktivität [39]. Darüber hinaus waren ihre Gesamtenergieausgaben und die tätigkeitsbezogenen Energieausgaben geringer als jene Gleichaltriger ohne JIA. Interessanterweise stand ein inaktiver Lebensstil in keinem Zusammenhang zum Grad der Krankheitsaktivität. So waren in Remission befindliche Patienten nicht häufiger körperlich aktiv [44]. Dieses Ergebnis bestätigte sich in einer Untersuchung von van Pelt et al. [45], die einen signifikanten negativen Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und aerober Kapazität bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen über alle JIA-Kategorien hinweg fanden. Darüber hinaus war eine verminderte körperliche Aktivität mit einer erhöhten Adipositasprävalenz bei Kindern mit JIA assoziiert [46, 47].

In bisherigen Untersuchungen zu Risikofaktoren einer frühzeitigen subklinischen Atherosklerose bei JIA fand körperliche Aktivität nur in einer Studie Berücksichtigung. Häufigere Bewegungszeiten mit anstrengender Intensität waren bei erwachsenen JIA-Patienten mit einem vergleichsweise niedrigen Augmentationsindex – einem Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit – assoziiert [34].

Rauchen

In einer schweizerischen Querschnittserhebung, die über 7000 Jugendliche und junge Erwachsene im Alter von 16 bis 20 Jahren einschloss, berichteten chronisch Kranke von einem deutlich höheren Risikoverhalten einschließlich Tabakrauchen als die Vergleichsgruppe gesunder Teilnehmer [48]. Im Bereich der JIA führten Nash et al. [49] eine postalische Umfrage zum Substanzkonsum bei 52 in Ohio lebenden Jugendlichen mit JIA durch. 15,4 % berichteten über den Tabakkonsum innerhalb des letzten Jahres, womit die Raucherprävalenz deutlich unterhalb der im Northwest Ohio Youth Tobacco Survey (26 % der allgemeinen jugendlichen Bevölkerung) lag. In der JIA-Frühhkohorte ICON (DRFZ) lag der Anteil an Tabakkonsumenten unter Jugendlichen auf einem vergleichbaren Niveau mit gesunden Kontrollen [50]. Bei erwachsenen JIA-Patienten war der Anteil täglich Rauchender hingegen deutlich größer als in der Vergleichsgruppe [34].

Adipositas

Ein hoher BMI allein ist schon mit einer niedriggradigen systemischen Entzündung assoziiert [51] und erfährt somit im Rahmen einer Entzündungserkrankung zusätzliche Relevanz. In einer durchgeführten Querschnittsstudie an 154 amerikanischen Kindern und Jugendlichen mit JIA erfüllten 18 % die Kriterien für Fettleibigkeit und weitere 12 % waren übergewichtig, ähnlich wie bei ansonsten gesunden amerikanischen Kindern [52]. In dieser relativ kleinen Studienpopulation ließen sich keine Zusammenhänge zwischen Fettleibigkeit und klinischer Krankheitsaktivität, Krankheitsdauer oder Medikation feststellen. Ein ähnliches Verhältnis zur Normalbevölkerung – wenn auch auf einem deutlich niedrigerem Niveau – zeigte sich für JIA-Patienten im Rahmen der „Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher“ (DRFZ) [53].

Eine marokkanische [54] und polnische [55] Querschnittsstudie fand bei Kindern und Jugendlichen mit JIA eine höhere Übergewichts- und Adipositasprävalenz als in der jeweiligen Referenzpopulation. Adipöse polnische JIA-Patienten hatten zudem ein höheres Maß an Entzündungsmarkern im Blut, Dyslipidämie, Anzeichen von Insulinresistenz sowie einen höheren Blutdruck als Normalgewichtige. Eine kontrollierte brasilianische Studie, die die Körperzusammensetzung von 42 Mädchen mit JIA betrachtete, zeigte bei präpubertären Kindern mit JIA ein erhöhtes Körper- sowie Stammfett, unabhängig von der JIA-Kategorie und Medikation [56]. Eine besonders hohe Übergewichtsprävalenz (36 %) ließ sich bei Kindern mit Psoriasis-Arthritis feststellen, deren Krankheitsparameter im Rahmen des amerikanischen Registers CARRA dokumentiert wurden [57].

Dyslipidämie

Hinsichtlich der Lipidprofile kamen bisherige Studien zu widersprüchlichen Erkenntnissen. Durch Heterogenität hinsichtlich JIA-Kategorie, Krankheitsaktivität und medikamentöser Therapie lassen sich diese womöglich zumindest teilweise erklären. Anomalien ließen sich in Form eines verminderten Gehalts an High-Density-Lipoprotein (HDL), erhöhten Triglycerid- und Very-Low-Density-Lipoprotein (VLDL)-Werten beobachten [58, 59]. Dies zeigte sich insbesondere bei Patienten mit systemischer JIA und bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität. Im Gegensatz dazu fanden Goncalves et al. [60] bei Kindern mit JIA niedrigere VLDL- und Triglycerid-Werte als bei gesunden Kontrollen. Eine weitere Studie zeigte mit Ausnahme einer Reduktion des LDL-Cholesterins (Low Density Lipoprotein) keine signifikanten Anomalien des Lipidprofils bei Heranwachsenden mit JIA [61]. Marangoni et al. [62] registrierten bei Patienten mit polyartikulärer JIA einen verminderten HDL-Spiegel, aber keine Korrelation mit der Krankheitsaktivität oder -dauer.

In einer Studie mit präpubertären Kindern mit oligo- und polyartikulärer JIA wurde das Fastenlipidprofil im Vergleich zu Kontrollen bestimmt. Während sich keine Unterschiede im HDL-Cholesterin beobachten ließen, waren in der JIA-Gruppe sowohl Gesamtcholesterin, Triglyceride als auch LDL-Cholesterin signifikant erhöht. Analysen einzelner JIA-Kategorien sowie Korrelationen zur Krankheitsaktivität wurden nicht durchgeführt [63].

Diabetes mellitus Typ 1

Hinsichtlich der Diabetesprävalenz bei Kindern und Jugendlichen mit JIA existieren zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur wenige Daten. Unter den in der „Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher“ (DRFZ) dokumentierten Patienten betrug die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 1 0,5 % und lag damit deutlich höher als in der Referenzpopulation [64]. Ein ähnliches Verhältnis zur Referenzgruppe zeigte sich auch in früheren, kleineren Studien. So betrug die Prävalenz für Typ-1-Diabetes in einer amerikanischen [65] und finnischen Kohorte [66] 1,1 % bzw. 2,2 %. Das erhöhte Risiko einer Insulinresistenz könnte auch auf eine genetische Prädisposition für weitere Autoimmunerkrankungen zurückzuführen sein.

Arterielle Hypertonie

Bei erwachsenen JIA-Patienten mit systemischem Krankheitsbeginn lag die Prävalenz der Hypertonie bei 7,3 % [33]. Im Rahmen einer Follow-up-Studie bei jungen Erwachsenen mit JIA standen Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit im Zusammenhang mit einem erhöhten diastolischen Blutdruck [34]. Auffällige Blutdruckwerte ließen sich ebenfalls bei jüngeren JIA-Patienten dokumentieren. Diese betrafen sowohl den systolischen als auch diastolischen Blutdruck [63, 67–69]. Obwohl sich im Rahmen dieser Untersuchungen größtenteils keine manifeste Hypertonie klassifizieren ließ, wurden in den JIA-Gruppen im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant höhere Blutdruckwerte registriert.

FAZIT

Eine Früherkennung und konsequente Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren sind von entscheidender Bedeutung, um mit Hilfe der Regenerationspotenziale im Kindes- und Jugendalter eine beschleunigte Entwicklung atherosklerotischer Gefäßveränderungen zu verhindern. Im Rahmen der JIA gilt dies umso mehr, da chronische Entzündungszustände und medikamentöse Maßnahmen per se ein erhöhtes atherosklerotisches Risiko bergen. Trotz heterogener und teilweise widersprüchlicher Datenlage zum Vorliegen traditioneller kardiovaskulärer Risikofaktoren unterstreicht die hohe Prävalenz kardiovaskulärer Begleiterkrankungen im Rahmen der rheumatoiden Arthritis die Bedeutung und Notwendigkeit lebensstilbasierter Maßnahmen. Um zu einer Verringerung der Inzidenz kardiovaskulärer Begleit- und Folgeerkrankungen beizutragen und somit die langfristige kardiovaskuläre Prognose günstig zu beeinflussen, sollten Präventionsstrategien insbesondere die Vermeidung von körperlicher Inaktivität, Adipositas und Tabakkonsum adressieren.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Statistisches Bundesamt. Zahl der Todesfälle im Jahr 2015 um 6,5 % gestiegen. Zugriff am 12. Dezember 2018 unter https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemittelungen/2017/01/PD17_022_232pdf.pdf?__blob=publicationFile
- [2] Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650–1656
- [3] Zieske AW, Malcolm GT, Strong JP. Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study. *Pediatr Pathol Mol Med* 2002; 21: 213–237
- [4] Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2011; 365: 1876–1885
- [5] Laitinen TT, Pakkala K, Magnussen CG et al. Ideal cardiovascular health in childhood and cardiometabolic outcomes in adulthood. The cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation* 2012; 125: 1971–1978
- [6] Stabouli S, Kotsis V, Karagianni C et al. Blood pressure and carotid artery intima-media thickness in children and adolescents: the role of obesity. *Hellenic J Cardiol* 2012; 53: 41–47.
- [7] Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A et al. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360: 1347–1360
- [8] Neuhauser HK, Thamm M, Ellert U et al. Blood pressure percentiles by age and height from nonoverweight children and adolescents in Germany. *Pediatrics* 2011; 127: e978–e988
- [9] Grundy SM. Primary prevention of coronary heart disease: integrating risk assessment with intervention. *Circulation* 1999; 100: 988–998
- [10] Lee IM. Physical activity and cardiac protection. *Curr Sports Med Rep* 2010; 9: 214–219
- [11] Brage S, Wedderkopp N, Ekelund U et al. Features of the metabolic syndrome are associated with objectively measured physical activity and fitness in Danish children: the European Youth Heart Study (EYHS). *Diabetes Care* 2004; 27: 2141–2148
- [12] Finger JD, Varnaccia G, Borrmann A et al. Körperliche Aktivität von Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. *Journal of Health Monitoring* 2018; 3: 24–31
- [13] Andersen LB, Harro M, Sardinha LB et al. Physical activity and clustered cardiovascular risk in children: a cross-sectional study (The European youth heart study). *The Lancet* 2006; 368: 299–304
- [14] Lampert T, Sygusch R, Schlack R. Nutzung elektronischer Medien im Jugendalter. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 2007; 50: 643–652
- [15] Mons U, Kahnert S. Neuberechnung der tabakattributablen Mortalität – Nationale und regionale Daten für Deutschland. *Gesundheitswesen* 2019; 81: 24–33
- [16] Zeiher J, Lange C, Starker A et al. Tabak- und Alkoholkonsum bei 11- bis 17-jährigen in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. *Journal of Health Monitoring* 2018; 3: 23–44
- [17] West HW, Juonala M, Gall SL et al. Exposure to parental smoking in childhood is associated with increased risk of carotid atherosclerotic plaque in adulthood. The cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation* 2015; 131: 1239–1246
- [18] Schwab KO, Doerfer J, Hallermann K et al. Marked smoking-associated increase of cardiovascular risk in childhood type 1 diabetes. *Int J Adolesc Med Health* 2008; 20: 285–292
- [19] Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med* 1996; 334: 150–154

- [20] Kromeyer-Hauschild K, Moss A, Wabitsch M. Referenzwerte für den Body-Mass-Index für Kinder, Jugendliche und Erwachsene in Deutschland: Anpassung der AGA-BMI-Referenz im Altersbereich von 15 bis 18 Jahren. *Adipositas* 2015; 9: 123–127
- [21] Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D et al. Perzentile für den Body-Mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2001; 149: 807–818
- [22] Schienkiewitz A, Brettschneider AK, Damerow S et al. Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGs Welle 2 und Trends. *Journal of Health Monitoring* 2018; 3: 16–23
- [23] World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. Zugriff am 20. Dezember 2018 unter <http://www.who.int/en/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>
- [24] Larsson C, Hernell O, Lind T. Moderately elevated body mass index is associated with metabolic variables and cardiovascular risk factors in Swedish children. *Acta Paediatr* 2011; 100: 102–108
- [25] Wunsch R, Sousa G de, Toschke AM et al. Intima-media thickness in obese children before and after weight loss. *Pediatrics* 2006; 118: 2334–2340
- [26] Mokha JS, Srinivasan SR, Dasmahapatra P et al. Utility of waist-to-height ratio in assessing the status of central obesity and related cardiometabolic risk profile among normal weight and overweight/obese children: the Bogalusa Heart Study. *BMC Pediatrics* 2010; 10: 73
- [27] World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks [Elektronische Version]. Geneva: World Health Organization 2009.
- [28] Scheidt-Nave Y, Du H, Knopf A et al. Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt* 2013; 56: 661–667
- [29] Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M et al. Cardiovascular Risk Factors in Childhood and Carotid Artery Intima-Media Thickness in Adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003; 290: 2277–2283
- [30] Lind M, Svensson AM, Kosiborod M et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371: 1972–1982
- [31] Bertilsson L, Andersson-Gare B, Fasth A et al. Disease course, outcome, and predictors of outcome in apopulation-based juvenile chronic arthritis cohort followed for 17 years. *J Rheumatol* 2013; 40: 715–724
- [32] Selvaag AM, Aulie HA, Lilleby V et al. Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 190–195
- [33] Raab A, Sengler C, Niewerth M et al. Comorbidity profiles among adult patients with juvenile idiopathic arthritis: results of a biologic register. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 796–802
- [34] Aulie HA, Selvaag AM, Gunther A et al. Arterial haemodynamics and coronary artery calcification in adult patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1515–1521
- [35] Butbul AY, Stremler R, Benseler SM et al. Sleep and fatigue and the relationship to pain, disease activity and quality of life in juvenile idiopathic arthritis and juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* 2011; 50: 2051–2060
- [36] Takken T, Hemel A, van der Net J et al. Aerobic fitness in children with juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 2002; 29: 2643–2647
- [37] Norgaard M, Twilt M, Andersen LB et al. Accelerometry-based monitoring of daily physical activity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2016; 45: 179–187
- [38] Klepper SE, Darbee J, Effen SK et al. Physical fitness levels in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis care and research: the official J Arthritis Health Professions Association*. 1992; 5(2): 93–100
- [39] Lelieveld OT, Armbrust W, van Leeuwen MA et al. Physical activity in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 1379–1384
- [40] Bos GJ, Lelieveld OT, Armbrust W et al. Physical activity in children with Juvenile Idiopathic Arthritis compared to controls. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016; 14: 42
- [41] Gueddari S, Amine B, Rostom S et al. Physical activity, functional ability, and disease activity in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 2014; 33: 1289–1294
- [42] Long AR, Rouster-Stevens KA. The role of exercise therapy in the management of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 213–217
- [43] Klepper SE. Exercise in pediatric rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 619–624
- [44] Bohr A, Nielsen S, Müller K et al. Reduced physical activity in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis despite satisfactory control of inflammation. *Pediatr Rheumatol* 2015; 13: 57
- [45] Van Pelt PA, Takken T, van Brussel M et al. Aerobic capacity and disease activity in children, adolescents and young adults with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Pediatr Rheumatol* 2012; 10: 27
- [46] Grönlund MM, Kaartoaho M, Putto-Laurila A et al. Juvenile idiopathic arthritis patients with low inflammatory activity have increased adiposity. *Scand J Rheumatol* 2014; 43: 488–492
- [47] Caetano MC, Sarni RO, Terreri MT et al. Excess of adiposity in female children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 967–971
- [48] Suris J, Michaud P, Akre C et al. Health risk behaviors in adolescents with chronic conditions. *Pediatrics* 2008; 122: e1113–e1118
- [49] Nash AA, Britto MT, Lovell DJ et al. Substance use among adolescents with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1998; 11: 3916
- [50] Listing M, Liedmann I, Niewerth M. Health behavior in adolescents with juvenile idiopathic arthritis- results of the inception cohort of newly diagnosed patients (ICON). *Ann Rheum Dis* 2017; 76(Suppl 2): 76.1–76
- [51] Tam CS, Clement K, Baur LA et al. Obesity and low-grade inflammation: a paediatric perspective. *Obes reviews : an official J Int Assoc Stud Obes* 2010; 11(2): 118–126
- [52] Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. Obesity and disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol online J* 2012; 10 (1): 3
- [53] Schenck S, Niewerth M, Sengler C et al. Prevalence of overweight in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2015; 44: 288–295
- [54] Amine B, Ibn YY, Rostom S et al. Prevalence of overweight among Moroccan children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Joint Bone Spine* 2011; 78 (6): 584–586.
- [55] Glowinska-Olszewska B, Bossowski A, Dobrenko E et al. Subclinical Cardiovascular System Changes in Obese Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Mediators of Inflammation* 2013; 2013: 436702
- [56] Caetano MC, Sarni ROS, Terreri MTL et al. Excess of adiposity in female children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 967–971
- [57] Samad A, Stoll ML, Lavi I et al. Adiposity in Juvenile Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* 2018; 45: 411–418
- [58] Ilowite NT, Samuel P, Beseler L et al. Dyslipoproteinemia in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1989; 114: 823–826
- [59] Tselepis AD, Elisaf M, Besis S et al. Association of the inflammatory state in active juvenile rheumatoid arthritis with hypo-high-density lipoproteinemia and reduced lipoprotein-associated platelet-activating factor acetylhydrolase activity. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 373–383

- [60] Goncalves M, D'Almeida V, Guerra-Shinohara EM et al. Homocysteine and lipid profile in children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2007; 5: 2
- [61] Bakkaloglu A, Kirel B, Ozen S et al. Plasma lipids and lipoproteins in juvenile chronic arthritis. *Clin Rheumatol* 1996; 15: 341–345
- [62] Marangoni RG, Hayata AL, Borba EF et al. Decreased high-density lipoprotein cholesterol levels in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66: 1549–1552
- [63] Breda L, Di Marzio D, Giannini C et al. Relationship between inflammatory markers, oxidant-antioxidant status and intima-media thickness in prepubertal children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Res Cardiol* 2013; 102: 63–71
- [64] Schenck S, Rosenbauer J, Niewerth M et al. Comorbidity of Type 1 Diabetes Mellitus in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Pediatr* 2018; 192: 196–203
- [65] Prahalad S, O'Brien E, Fraser AM et al. Familial aggregation of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 4022–4027
- [66] Pohjankoski H, Kautiainen H, Kotaniemi K et al. Autoimmune diseases in children with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2010; 39: 435–436
- [67] Bharti BB, Kumar S, Kapoor A et al. Assessment of left ventricular systolic and diastolic function in juvenile rheumatoid arthritis. *J Postgrad Med* 2004; 50: 262–267
- [68] Oguz D, Ocal B, Ertan U et al. Left ventricular diastolic functions in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Cardiol* 2000; 21: 374–377
- [69] Alkady EA, Helmy HA, Mohamed-Hussein AA. Assessment of cardiac and pulmonary function in children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2012; 32: 39–46