

Entwicklung des Serumcholesterols und Häufigkeit von Hypercholesterolämie bei Kindern und Adoleszenten: Ergebnisse der Kohorten-Studie Berlin-Pankow

Dorothea Eisenblätter, Ingrid Martin-Böthig, Susanne Choinowski, Elvira Classen

Institut für Herz-Kreislauf-Forschung, Berlin-Buch

Zahlreiche Beobachtungen weisen darauf hin, dass der Entwicklungsprozess der Arteriosklerose bereits in der Kindheit beginnt und die daran ursächlich beteiligten Faktoren dementsprechend schon im frühen Alter wirksam werden. Für das Erwachsenenalter ist in epidemiologischen, klinischen und experimentellen Studien die enge Verknüpfung der kardiovaskulären Risikofaktoren Hypercholesterolämie, Zigarettenrauchen und arterielle Hypertonie mit der Entwicklung der koronaren Herzkrankheit und anderer Arteriosklerosemanifestationen gesichert worden. Die Entwicklungsdynamik dieser Faktoren während der Kindheit, ihre Beziehungen zu Wachstum und Entwicklung und ihre prognostische Bedeutung sind bisher noch unzureichend bekannt und überwiegend in Querschnittstudien untersucht. Entsprechende Kenntnisse sind aber eine wichtige Voraussetzung frühzeitigen präventiven Handelns.

Im Rahmen der Kohortenstudie Berlin-Pankow, die als Teilstudie der internationalen Gemeinschaftsstudie über Juvenile Hypertonie begonnen wurde [1], konnte an einer Stichprobe von nahezu 500 anfangs 12–13jährigen Schülern aus einer definierten Population die Entwicklung des Serumcholesterols und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren prospektiv über bisher sieben Jahre beobachtet werden.

Im folgenden werden insbesondere die Beziehungen der Cholesteroldynamik zum Grad der sexuellen Reife als der in der Adoleszenz offenbar dominierenden Determinante dargestellt.

Methodik

Nach einem Blutdruck-Screening 1977 bei allen Schülern des Geburtsjahrgangs 1964 aus Berlin-Pankow (N = 2162, Beteiligungsrate 96 %) wurden 475 Kinder (231 Jungen und 244 Mädchen) für jährliche Nachuntersuchungen ausgewählt. Entsprechend dem Design der Gemeinschaftsstudie wurden diese Probanden nach Blutdruckhöhe beim Screening zwei Gruppen zugeordnet: einer Gruppe (10 % der Gescreenten), deren Werte bei dreimaliger Messung mindestens einmal das 95. Perzentil der Verteilung des systolischen bzw diastolischen Blutdrucks der Population überschritten, zum anderen einer 10%igen Zufallsstichprobe der verbliebenen 90 % der Gescreenten. Die

unterschiedlichen Selektionsfaktoren (1 bzw 9) sind bei den Berechnungen von Mittelwerten und Perzentilen für die Gesamtpopulation mit Hilfe einer entsprechenden Wichtungsfunktion berücksichtigt worden [1].

433 der selektierten Probanden (91 %) folgten der Einladung zum ersten Follow-up 1978, bei 424 konnte das Serumcholesterol analysiert werden.

Im achten Beobachtungsjahr – im Alter von 20–21 Jahren – betrug die Beteiligungsrate insgesamt 66 % (70 % bei männlichen, 64 % bei weiblichen Probanden). Beide Blutdruckgruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich ihrer Beteiligungsbereitschaft.

Venenblutentnahmen im Alter von 13–14, 15–16, 18–19, 19–20 und 20–21 Jahren erfolgten im Sitzen am nicht nüchternen Probanden nach kurzer Stauung. Das Gesamtcholesterol im Serum wurde im Labor des Instituts nach der Methode von Liebermann-Burchard bestimmt [2]. Das Labor entsprach zu allen Untersuchungszeitpunkten den geforderten Qualitätskontrollparametern und die Stabilität der Analyseergebnisse war gegeben. Es erfolgte eine Methodenstandardisierung gegenüber dem WHO-Lipid-Referenzlabor in Prag. HDL-Cholesterol konnte lediglich im Alter von 20–21 Jahren untersucht werden, so dass kein entsprechender Einblick in die Verlaufsdynamik vorliegt.

Der sexuelle Entwicklungsstand wurde mit Hilfe der Tanner-Skalierung bewertet, die sowohl den Ausprägungsgrad sekundärer Geschlechtsmerkmale als auch (bei Mädchen) den Menarche-Status berücksichtigt [3].

Zur Prüfung der statistischen Signifikanz von Mittelwertsdifferenzen ist der doppelseitige t-Test angewendet worden.

Ergebnisse

Entwicklung der Serumcholesterol-Mittelwerte

Sowohl bei Jungen als auch bei Mädchen kam es um das 15.–16. Lebensjahr zu einem deutlichen Absinken des Gesamtcholesterols im Serum, gefolgt von einem kontinuierlichen Anstieg bis zum 19.–20. Lebensjahr (Tab. 1).

Zwischen dem 15. und 20. Lebensjahr lagen die Werte weiblicher Jugendlicher signifikant höher als die der männlichen.

Tab. 1. Mittelwerte und Standardabweichungen des Gesamtcholesterols im Serum (mg/dl) bei Jugendlichen der Kohortenstudie Berlin-Pankow 1978-1985

Alter (J.)	männlich			weiblich		
	n	\bar{x}	s	n	\bar{x}	s
13-14	217	183,0	34,0	207	187,2	33,0
15-16	206	153,7	27,4	192	162,4***	26,2
18-19	183	166,9	32,2	149	183,3***	34,6
19-20	176	176,8	34,5	154	187,7***	33,8
20-21	167	175,8	30,6	130	185,6***	38,0

***) $p < 0,001$

Es bestand eine inverse Beziehung zwischen der Höhe des Serumcholesterols und dem nach Tanner klassifizierten Grad der sexuellen Reife (Tab. 2).

13-14jährige Jungen bzw Mädchen mit fortgeschrittener sexueller Reife (Grad III - IV der Tanner-Skalierung) hatten signifikant niedrigere Serumcholesterolkonzentrationen als solche mit geringerem Reifegrad (I - II). Bei Mädchen mit in diesem Alter bereits voll ausgeprägten sekundären Geschlechtsmerkmalen waren die Cholesterolverte dagegen bereits wieder signifikant angestiegen. Auch bei Jungen, deren entsprechende Entwicklung später einsetzt, deutete sich dies an. Im Alter von 15-16 Jahren, als nahezu alle Mädchen und der grösste Teil der Jungen den oberen zwei Stufen der Reife-Skalierung nach Tanner zuzuordnen war, liess sich eine negative Beziehung zwischen Reifegrad und Höhe des Gesamtcholesterols in nicht mehr nachweisen.

13-14jährige Mädchen mit bereits eingetretener Menarche hatten im Mittel signifikant niedrigere Serumcholesterolverte als noch nicht menstruierende Mädchen (Abb. 1).

Zwischen Blutdruckhöhe und Serumcholesterollniveau bestanden im untersuchten Altersbereich keine signifikanten Beziehungen.

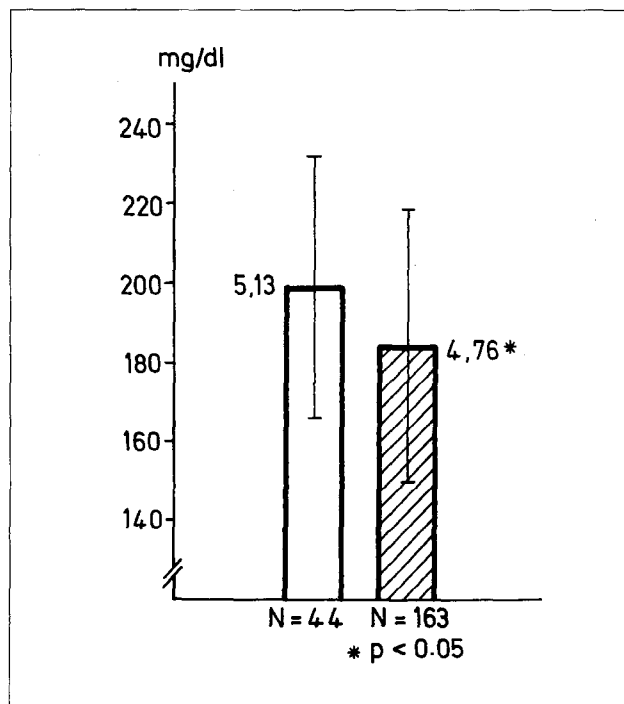


Abb. 1. Mittelwert und Standardabweichung des Gesamtcholesterols bei 13-14jährigen Mädchen vor (□) und nach der Menarche (▨) (* $p < 0,05$)

Bei 18-19jährigen Jungen und Mädchen waren Gesamtcholesteroll im Serum und Quetelet-Index positiv korreliert ($p < 0,05$).

Häufigkeit von Hypercholesterolämie

Das 95. Perzentil der Serumcholesteroll-Verteilung, das vielfach als Grundlage zur Festlegung statistischer Normwerte dient, lag in der untersuchten Population - der Entwicklungsdynamik der Mittelwerte folgend - im Bereich zwischen 200 mg/dl und 250 mg/dl (Tab. 3). Bei Benutzung vorgegebener Grenzwerte zur Definition von Hypercholesterolämie hatten etwa ein Viertel

Tab. 2. Serumcholesteroll-Konzentrationen bei 13-14jährigen Jungen und Mädchen nach Grad der sexuellen Reife (Tanner-Skalierung)

Skalierung der sexuellen Reife	Jungen			Skalierung der sexuellen Reife	Mädchen		
	N	\bar{x}	s		N	\bar{x}	s
I. 0	26	199,0	34,5	I. 0	2	208,0	53,7
II. 1-3	80	187,6	34,2	II. 1-4	13	209,3	42,1
III. 4-6	78	177,9	33,6	III. 5-8	37	187,5	32,0
IV. 7-9	30	166,4	30,2	IV. 9-12	109	179,8	30,0
V. 10-12	3	206,3	27,5	V. 13-15	46	197,6	37,6
I.-V.	217	182,8	34,5	I.-V.	207	187,2	34,1

Signifikante Differenzen: Jungen: III - I $p < 0,01$
 IV - I $p < 0,001$
 IV - II $p < 0,01$
 V - IV $p < 0,01$
 Mädchen: III - II $p < 0,05$
 IV - II $p < 0,01$
 V - IV $p < 0,01$

Tab. 3. Perzentile der Verteilung des Serumcholesterols in der Geburtskohorte 1964, Berlin-Pankow

Alter (Jahre)	männlich				weiblich			
	n	50. Perz. (mg/dl)	90. Perz. (mg/dl)	95. Perz. (mg/dl)	n	50. Perz. (mg/dl)	90. Perz. (mg/dl)	95. Perz. (mg/dl)
13-14	217	178	227	246	207	186	234	244
15-16	206	150	192	200	192	165	196	200
18-19	183	165	215	223	149	181	227	246
19-20	176	173	227	235	154	185	235	242
20-21	167	173	223	230	130	181	219	246

Tab. 4. Prävalenz (%) erhöhter Serumcholesterol-Konzentrationen in der Stichprobe der Geburtskohorte 1964, Berlin-Pankow

Alter (Jahre)	≥ 200 mg/dl	männlich	
		≥ 220 mg/dl	≥ 240 mg/dl
13-14	32,6	13,6	5,0
15-16	7,3	1,9	1,0
18-19	19,1	6,6	1,1
19-20	25,6	9,1	3,4
20-21	26,9	9,6	1,8
weiblich			
13-14	33,8	16,9	6,8
15-16	10,4	2,6	1,6
18-19	32,7	16,0	8,0
19-20	37,7	12,3	6,5
20-21	30,8	10,8	6,2

der männlichen und ein Drittel der weiblichen jungen Erwachsenen um das 20. Lebensjahr Serumcholesterolwerte von 200 mg/dl und höher (Tab. 4).

Diskussion

In der Längsschnittbeobachtung anfangs 13-14jähriger Jungen und Mädchen aus der Population von Berlin-Pankow zeigte sich eine deutliche Abnahme der Serumkonzentrationen des Gesamtcholesterols während der Pubertät, die im Alter von 13-14 Jahren eng mit dem sexuellen Reifegrad korreliert und beim männlichen Geschlecht stärker ausgeprägt ist als beim weiblichen.

Damit bestätigen sich Beobachtungen aus Querschnittsstudien, so der Bogalusa Heart Study [4], dem «Know-Your Body Program» [5] und weiteren Untersuchungen aus verschiedenen Ländern [6-10] sowie aus einigen Längsschnittuntersuchungen, die allerdings in den interessierenden Altersgruppen meist nur kleine Probandenzahlen überwiegend nur über wenige Jahre verfolgen konnten [11-14].

Bisher ist nicht bekannt, welche biologischen Prozesse die Dynamik des Serumcholesterols – die nach verschiedenen Untersuchungen auch das HDL-Cholesteroll betrifft [14-17] – in der Phase intensiver körperlicher Reifung bestimmen. Auf den metabolischen Einfluss der Sexualhormone weisen Untersuchungen von Laskarzewski et al [18] hin, die eine positive Korrelation zwischen der Höhe des Testosteronspiegels und des Serumcholesterols fanden.

Für die Altersgruppe der 15-21jährigen fanden sich in Übereinstimmung mit einigen anderen Untersuchern [5,10,19,20] bei weiblichen Jugendlichen signifikant höhere Serumcholesterol-Konzentrationen als bei männlichen. Im jüngeren und mittleren Erwachsenenalter werden dagegen bei Männern höhere Werte als bei Frauen gefunden, was sich auch im Rahmen des DDR-MONICA-Projekts für die 25-64jährige Bevölkerung der DDR bestätigte [21].

Verglichen mit dem 1978/79 im Rahmen des internationalen Know-Your-Body-Program unter ähnlichen methodischen Bedingungen an 13jährigen Kindern aus 15 Ländern ermittelten Serumcholesterol-Konzentrationen [22] liegen die Werte der gleichaltrigen Kinder aus Berlin-Pankow mit 183 mg/dl bei Jungen bzw 187 mg/dl bei Mädchen relativ hoch. Entsprechend hoch ist der Anteil der Jungen und Mädchen mit Serumcholesterol-Werten von ≥ 180 mg/dl und damit oberhalb des für diese Altersgruppe als wünschenswert angesehenen Bereichs [22,23]. Folgt man der Einschätzung, wonach für 11-14jährige Kinder Gesamtcholesterol-Konzentrationen von 180-199 mg/dl als wahrscheinlich zu hoch und solche von > 200 mg/dl als definitiv zu hoch anzusehen sind [22], so hätte mindestens ein Drittel der 13-14jährigen Pankower Schüler Werte, die im Interesse einer frühzeitigen Arteriosklerose-Prävention ärztlicher Aufmerksamkeit und Beratung bedürften. Allerdings beruhen derartige Richtwerte ebenso wie Vorstellungen von einem «idealen» Mittelwert des Serumcholesterols für 10-14jährige von < 120 mg/dl [22-24] auf Extrapolationen aus dem Erwachsenenalter. Bisher gibt es noch keine Langzeitstudien, die das Niveau kindlicher Cholesterollwerte direkt mit späteren Ereignisraten an arteriosklerotischen Gefäßkomplikationen in Beziehung setzen und eine entsprechend gesicherte Basis für prognostische Normwerte bilden könnten.

Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Längsschnittbeobachtung belegen eine charakteristische Dynamik des Serumcholesterol-Niveaus während der Adoleszenz, die ggf bei der Bewertung präventiver Aktivitäten in dieser Altersgruppe berücksichtigt werden sollte, um Fehlinterpretationen zu vermeiden. Dies gilt auch für Vergleiche zwischen Kinderpopulationen gleichen kalendarischen Alters, aber unterschiedlichen körperlichen Reifegrades.

Auf Grund von ersten Befunden, die auf einen Zusammenhang zwischen der Höhe kindlicher Serumcholesterolwerte und dem Ausmass arteriosklerotischer Frühveränderungen hinweisen [25] und nicht zuletzt der Beobachtungen bei familiärer Hypercholesterolemie kann trotz der oben erwähnten Einschränkungen am prognostischen Wert des Serumcholesterols von Kindern und Jugendlichen kaum gezweifelt werden. Entsprechende präventive Bemühungen bei Risikogruppen und auf der Ebene der Gesamtbevölkerung erscheinen daher angesichts der im internationalen Vergleich hohen Mittelwerte der untersuchten Population dringend erforderlich.

Zusammenfassung

An einer Stichprobe von 475 anfangs 12–13jährigen Jungen und Mädchen der Geburtskohorte 1964 aus einem Berliner Stadtbezirk wurde prospektiv die Entwicklung des Serumcholesterols bis zum 20.–21. Lebensjahr untersucht (Beteiligungsrates nach 8 Jahren: 66%). Mit 183 ± 34 mg/dl bei Jungen und 187 ± 33 mg/dl bei Mädchen lag das Gesamtcholesterol 13–14jähriger im internationalen Vergleich hoch. Rund ein Drittel der Untersuchten wiesen bereits Werte von >200 mg/dl auf. Ein temporärer Abfall des Serumcholesterols um das 14. Lebensjahr, der mit dem Grad der körperlichen Reife korrelierte, war bei beiden Geschlechtern von einem kontinuierlichen Anstieg bis zum 20. Lebensjahr gefolgt. Die Serumkonzentrationen weiblicher Jugendlicher waren nach der Pubertät signifikant höher als die der männlichen. Bei der Bewertung von Präventionsmassnahmen im Kindes- und Jugendalter sollte die bisher wenig beachtete Dynamik der Serumcholesterol-Entwicklung während der Adoleszenz berücksichtigt werden.

Résumé

Evolution du cholestérol sérique et prévalence de l'hypercholestérolémie dans les enfants et les adolescents: L'étude de cohorte de Berlin-Pankow

Dans une cohorte de 475 garçons et filles, suivis depuis l'âge de 12–13 ans, nés en 1964, habitant le district de Berlin-Pankow, l'évolution du cholestérol sérique a été étudiée jusqu'à la 20^e-21^e année de vie (taux de participation après 8 ans: 66%). Les taux sériques observés étaient de 183 ± 34 mg/dl chez les garçons et 187 ± 33 mg/dl chez les filles à l'âge de 13–14 ans; ces taux sont plus élevés que ceux trouvés dans la littérature internationale; environ un tiers des enfants examinés présentait des valeurs supérieures à 200 mg/dl. Une diminution temporaire est observée vers la 14^e année de vie; en rapport avec la maturité physique, les taux augmentaient dans les deux sens d'une façon continue jusqu'à la 20^e année de vie. Après la puberté, les adolescents présentaient des taux plus hauts de cholestérol total que les garçons. Pour l'évaluation des mesures préventives, il faut prendre en considération la dynamique du développement de cholestérol sérique pendant l'adolescence.

Summary

Evolution and Prevalence of Cholesterol Level among Children and Adolescents: Results from the Berlin-Pankow Cohort Study

The age-related evolution of serum cholesterol has been studied in a cohort of 475 boys and girls born in 1964, living in Berlin-Pankow district; they have been followed up from age 13–14 to 20–21 (response rate after eight years: 66%). At age 13–14, mean total cholesterol was higher among boys (183 ± 34 mg/dl) as well as among girls (187 ± 33 mg/dl) as compared with those observed in other populations. About one third of the subjects at this age had values greater than 200 mg/dl. There was a marked decrease in mean total cholesterol around age 14 in both sexes, inversely related to the degree of sexual maturity. Between age 15 and 20 the serum cholesterol rose continuously. After puberty girls had higher mean values

than boys. The evolution of serum cholesterol changes during adolescence should be taken into account when assessing preventive measures in children and young people.

Literaturverzeichnis

- [1] *Török E, Csukas M, Gyarfas I*, eds. International Collaborative Study on Juvenile Hypertension. Budapest: Hungarian Institute of Cardiology, 1987: 287 pp.
- [2] Ministerium für Gesundheitswesen der DDR, Hrsg. Arzneibuch der DDR: diagnostische Laboratoriumsmethoden (D.L.). Berlin (DDR): Akademie-Verlag, 1983. (Loseblatt-Ausgabe).
- [3] *Tanner JM*, Wachstum und Reifung des Menschen. Stuttgart: G Thieme, 1962: 313 pp.
- [4] *Berenson GS, Srinivasan SR, Cresanta JL et al.* Dynamic changes of serum lipoproteins in children during adolescence and sexual maturity. *Am J Epidemiol* 1981; *113*: 157–70.
- [5] *Williams CL, Carter BJ, Wynder EL.* Prevalence of selected cardiovascular and cancer risk factors in a pediatric population: The «Know Your Body» Project, New York. *Prev Med* 1981; *10*: 235–50.
- [6] *Aromaa A, Björkstén F, Eriksson AW et al.* Serum cholesterol and triglyceride concentrations of Finns and Finnish Lapps. *Acta Med Scand* 1975; *198*: 13–22.
- [7] *Ellefson RD, Elveback LR, Hodgson PA et al.* Cholesterol and triglycerides in serum lipoproteins of young persons in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1978; *53*: 307–20.
- [8] *Orchard TJ, Rodgers M, Hedley AJ et al.* Changes in blood lipids and blood pressure during adolescence. *Br Med J* 1980; *i*: 1563–67.
- [9] *Schlegel V, Rössler K-H.* Zum Verhalten des HDL- und Gesamtcholesterols im Serum bei Schülern während der Adoleszenz und sexuellen Reifung. *Arztl Jugendkd* 1987; *78*: 9–19.
- [10] *Tell G, Vellar OD, Monrad-Hansen H-P.* Risk factors for chronic diseases in Norwegian school children: preliminary findings of a baseline survey as part of an intervention study (Oslo Youth Study). *Prev Med* 1981; *10*: 211–25.
- [11] *Frerichs RR, Webber LS, Voors AW et al.* Cardiovascular disease risk factor variables in children at two successive years – the Bogalusa Heart Study. *J Chronic Dis* 1979; *32*: 251–62.
- [12] *Hofman B, Klein F, Valkenburg HA.* Natural history of serum cholesterol in childhood. *Artery* 1980; *157*: 157–63.
- [13] *Lee VA.* Individual trends in the total serum cholesterol of children and adolescents over a ten year period. *Am J Clin Nutr* 1967; *20*: 5–12.
- [14] *Widhalm K, Strobl W, Westphal G.* Age depending and tracking of serum lipids and lipoproteins in healthy children aged 11 to 14 years. *Atherosclerosis* 1981; *38*: 189–96.
- [15] *Farinero E, Panico S, Manicini M.* The Know Your Body Program in Italy. *Prev Med* 1981; *10*: 187–94.
- [16] *Tell G, Mitelmark MB, Vellar OD.* Cholesterol, high density lipoprotein cholesterol and triglycerides during puberty. The Oslo Youth Study. *Am J Epidemiol* 1985; *122*: 750–61.
- [17] *Viikari J, Åkerblom HK, Nikkari T et al.* Atherosclerosis precursors in Finnish children and adolescents. IV. Serum lipids in Finnish newborn, children and adolescents. *Acta Paediatr Scand* 1985; *318* (Suppl.): 103–9.
- [18] *Laskarzewski P, Morrison JA, Gutari I et al.* High and low density lipoprotein cholesterol in adolescent boys. Relationship with endogenous testosterone, estradiol and Quetelet index. *Metabolism* 1983; *32*: 262–71.
- [19] *Kromhout D, Oberman-de Boer GL, de Lezenne Coulander C.* Major CHD risk indicators in Dutch schoolchildren aged 10–14 years. The Zutphen Schoolchildren Study. *Prev Med* 1981; *10*: 195–210.
- [20] *Lippert P, Lopez H, Wünschmann E et al.* Notwendigkeiten und Möglichkeiten der Prävention kardiovaskulärer und pulmonärer Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 1982; *130*: 753–7.
- [21] *Heinemann L, Heine H, Assmann A et al.* Risk factors in the population of the GDR-MONICA-Study (1983/84). *Acta Med Scand* 1988 (Suppl. 728): 144–9.

- [22] International Know Your Body Program. Screening for risk factors for chronic disease in children from fifteen countries. *Prev Med* 1981; *10*: 121-32.
- [23] Wynder EL, Berenson GS, Strong WB. Coronary artery disease prevention: Cholesterol, a pediatric perspective. *Prev Med* 1989; *18*: 323-409.
- [24] Webber LS, Cresanta JL, Croft JB et al. Transitions of cardiovascular risk from adolescence to young adulthood - the Bogalusa Heart Study: II. Alterations in anthropometric blood pressure and serum lipoprotein variables. *I Chronic Dis* 1986; *39*: 91-103.
- [25] Newman WP, Freeman DS, Voor AW et al. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1986; *314*: 138-44.

Korrespondenzadresse:

Dr sc med Dorothea Eisenblätter
Institut für Herz-Kreislauf-Forschung
Wiltbergstr. 50
D-1115 Berlin