

Çocukluk Çağı Sekonder Hiperlipidemileri

SECONDARY CAUSES OF HYPERLIPIDEMIA IN CHILDHOOD

Zeynep ŞIKLAR*, Yıldız DALLAR**

* Uz.Dr. Sağlık Bakanlığı Ankara Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,

** Doç.Dr. Sağlık Bakanlığı Ankara Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, ANKARA

Çocukluk yaş grubunda hiperlipidemiler birincil (Primer-genetik-famlyal olabileceği gibi altta yatan çeşitli metabolik bozukluk ya da hastalığa bağlı olarak da gelişebilir. Hiperlipidemi tablosu ile karşılaşıldığında öncelikle ikincil nedenler ekarte edilmelidir. Hiperlipidemi sonucu erken koroner arter hastalığı, akut pankreatit gelişme riski artmaktadır. Artık koroner arter hastalığına neden olan patolojik olayların çocukluk çağında başladığı bilinmektedir. Lipid düzeylerinde yükselme saptandığında tanı ve tedavi genelde birlikte yürütülür. Familyal hiperlipidemiler lipid düşürücü ilaç ve diyet tedavisi ile düzeltilmeye çalışılırken ikincil hiperlipidemiler neden olan faktörün ortadan kaldırılması ile düzeltilmektedir. Ayrıca ikincil hiperlipidemiler altta yatan hastalıklar hakkında önemli ipuçları vermesi açısından önemlidir (1,2).

Hiperlipidemileri anlamak için öncelikle plazma lipid, lipoprotein yapısı ve işlevlerini gözden geçirmek yararlı olacaktır. İnsan vücudundaki başlıca lipidler kolesterol, kolesterol esterleri, fosfolipidler ve trigliseridlerdir (3-5).

Vücuttaki total kolesterolün 2/3'ü Hidroksi metil glutaril koenzim A (HMG Co A) redüktaz enzimi aracılığı ile hücre içinde yapılırken 1/3'ü diyet ile alınır. HMG CoA redüktaz enzimi asetil ko A'dan oluşmuş olan HMG COA'yı mevalonata çevirir. Mevalonat daha sonra kolesterole dönüşür. Hücre membranı yapısında, safra asitleri ve steroid hormonların yapımındaki kullanılan kolesterolün fazlası kolesterol esterleri şeklinde hücre içinde depolanır (2-5).

Trigliserid ve fosfolipidlerin yapısına giren yağ asitleri doymuş (palmitik, stearik asit), tekli doymamış (oleik asit), çoklu doymamış (linoleik, linolenik asit) şeklinde olup hücrelerin enerji kaynağıdır (2-5).

Trigliseridler gliserol ve yağ asitlerinden oluşmuştur. Barsak hücreleri, karaciğer, yağ dokusunda sen-

tezlenir. Diyetteki yağın başlıca bölümünü oluşturur (3-5).

Lipoproteinler, ortada hidrofobik lipidler yüzeyde proteinler (apolipoprotein), fosfolipid ve kolesterolden yapılmış bir kılıf içeren yuvarlak küçük partiküllerdir. Lipidlerin taşınması, suda eriyebilirliğini sağlaması yanında kolesterol ve trigliserid metabolizmasında önemli fonksiyonları vardır. Dansite ve elektroforetik hareketliliklerine göre 4 ana grubuna ayrılırlar (4).

1.ŞİLOMİKRONLAR

2.VLDL (Very low density lipoprotein, çok düşük dansiteli lipoprotein)

3.LDL (Low density lipoprotein, düşük dansiteli lipoprotein)

4.HDL (High density lipoprotein, yüksek dansiteli lipoprotein)

Apoproteinler, lipoprotein yapısına giren, onlara eriyebilirlik özelliği kazandıran, enzimler için kofaktör rolü oynayan, lipoprotein reseptörleri için ligand görevi yapan proteinlerdir. Bunlar apo A-I, apo A-II, apo A-IV, apo B-100, apo B-48 apo C-I, apo C-II, apo C-III, apo D, apo E-II, apo E-III, apo E-IV olarak adlandırılırlar (3,4).

Lipoproteinler farklı oranda kolesterol, trigliserid, kolesterol esterleri, fosfolipid içermelerinin yanı sıra apoprotein içerik ve miktarları da farklıdır. Örneğin şilomikronların %84'ü trigliserid iken LDL'lerin %11'i trigliseridten oluşmuştur (3) (Tablo 1).

Lipoprotein metabolizması: Diyet ile alınan trigliserid ve kolesterol barsakta safra asitleri ve pankreatik lipaz yardımı ile yağ asitleri, monogliseridler, esterleşmemiş kolesterole ayrışıp ince barsakta emilirler. Barsak hücrelerinde monogliseridler, yağ asitleri ve gliserolden tekrar yapılan trigliseridler, diyet ile alınan kolesterol ve fosfolipid, apo A-I, apo A-II, apo A-IV, apo B 48 ile birleşip şilomikronları oluşturur (5). Duktus torasikus yolu ile lenfatik sisteme salınan şilomikronlar dolaşımında apo C-II ve apo E'yi alır. Lipoprotein lipaz enzimi apo C-II'yi kofaktör olarak kullanarak endotel yüzeyinde şilomikronlardan trigliseridleri hidrolize eder ve yağ asitlerinin hücreye girmesini sağlar.

Trigliseridlerin şilomikronlardan ayrılmasından sonra oluşan şilomikron artıkları karaciğer tarafından apo

Geliş Tarihi: 06.12.1995

Yazışma Adresi: Dr. Zeynep ŞIKLAR
Paris Cad. No:11/3
Kavaklıdere, ANKARA

E'nin reseptörlere bağlanması ile alınır. Apo E'nin genetik olarak 3 farklı alleli vardır (apo E II, apo EIII ve apo EIV). Bunlar 6 farklı fenotip ya da E izoformunu verir. EII/EII, E II/EIII, E III/EIII, EIV/EII, EIV/EIV, EII/EIV. Apo E izoformları şilomikron artıklarının karaciğer tarafından alınma hızını etkiler (4). Buraya kadar olan olaylar ekzojen lipid transportu olarak adlandırılır. Endojen lipid transportu karaciğerde trigliseridlerin sentezlenmesi ve VLDL içinde paketlenmesi ile başlar. Dolaşıma verilen VLDL'deki trigliseridlerin yaklaşık yarısı lipoprotein lipaz enzimi ile hidrolize olup kalan VLDL artıkları ya karaciğer tarafından alınır ya da tekrar indirgenerek IDL (Intermediate density lipoprotein, orta dansiteli lipoprotein) lere dönüşür. IDL'lerin bir kısmı hepatik trigliserid lipaz (HTL) ile hücre yüzeyinden parçalanıp LDL'leri oluşturur. Kolesterolde zengin olan LDL'nin çoğu karaciğerdeki reseptöre bağlanıp hücre içine alınır.

Karaciğer ve barsakta yapılan HDL'ler başlıca fosfolipid ve apo A-I içerirler. Dolaşımda periferik hücrelerden kolesterolü alıp esterifiye eder ve IDL'lere verir. Ayrıca lipolize yardımcı olur. Şilomikronlardan apo A-I HDL'ye geçip HDL'deki apo C-II ve apo E de trigliseridlerden zengin lipoproteinlere transfer olarak lipoliz meydana gelir (3-5).

Plazma lipid ve lipoprotein düzeylerine hem genetik hem de çevre faktörleri etkilidir. Çocuklarda yaş ve cinse uyan 95. persentilin üzerindeki değerler yüksek kabul edilmektedir (6). Çocuklardaki normal lipid düzeyleri Tablo 2'de verilmiştir.

İkincil hiperlipidemilerde altta yatan genetik bir lipid mekanizması bozukluğu yoktur. Çeşitli hastalıklara, ilaçlara, diyet vb. nedenlere bağlı gelişebilmektedir (1,4,7-10).

İKİNCİL HİPERLİPİDEMİ NEDENLERİ

İkincil hiperlipidemiye sütçocukluğu döneminde en sık neden olan hastalıklar glikojen depo hastalığı (tip 1)

ve konjenital bilyer artizidir. Daha sonra hipotiroidi, diyabet, nefrotik sendrom ön plana çıkar. İlk on yaştan sonra ise ilaçlar (prednizolon, 13cs retinoik asit gibi) ve diyete bağlı nedenler buna eklenir (4).

A)Metabolik Nedenler

1.Hopitiroidizm: Altmış yılı aşkın süredir hipotiroidizmde kolesterol düzeyinde yükselme olduğu bilinmektedir. LDL reseptör sisteminde bozukluk olduğu bildirilmiştir. Hipotiroidide görülen trigliseridlerde yükselme ise LDL aktivitesinde azalma sonucudur (1,7). Sekonder hipotiroidili bir olguda kolesterol ve trigliseridlerde birlikte artış saptanmıştır (8). Hiperlipidemi saptanan her bireyin semptom vermese de subklinik hipertiroidi yönünden incelenmesi yararlıdır. Lavin ve Nauss hiperkolesterolemisi olan ve klinik olarak ötiroid durumdaki 42 çocuğun incelemesinde 2 olguda hipertiroidizm saptamışlar ve T4 tedavisi ile kolesterol düzeylerinin normale geldiğini gözlemişlerdir (7).

2.Obezite: Obez çocuklarda trigliseridlerde yükselme, kolesterol ve safra asitleri sentezinde artma olabileceği bildirilmiştir (2,9).

3. Diyabet: İyi kontrol edilmeyen diyabette vasküler bozukluklar önemli bir morbidite nedenidir. Hiper-gliseminin yanı sıra artar LDL kolesterolün aterojenik etkisinin komplikasyonların artışına etkisi vardır. Juvenil diyabette iyi bir kontrol ile LDL kolesterolde düşme sağlanır (1).

4.Glikojen depo hastalığı: Süt çocukluğu döneminde hiperlipidemiye en sık neden olan metabolik bozukluklar içindedir. Tip I glikojen depo hastalığında özellikle trigliseridlerde belirgin artış görülebilir. VLDL ve şilomikronlar artmıştır (1,10). Tip IV hiperlipidemi tablosu ile karşılaşıldığında glikojen depo hastalığı ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Hiperkolesterolemimin nedeni ise LDL katabolizmasında azalmaya bağlıdır (10).

B) İlaçlar

1. Streoid hormonlar lipid ve lipoprotein konsantrasyonunu oldukça etkiler. Kolesterol, adrenokortikosteroid, androjen, östrojen ve progesterinlerin ön maddesidir.

Tablo 1. Lipoproteinlerin içerik ve özellikleri.

Dansite	Şilomikronlar <1006	VLDL <1006	IDL 1006-1019	LDL 1019-1063	HDL 1063-1210
Ağırlık oranı %					
*Kolesterol ester	5	11-14	22	39	13
*Serbest kolesterol	2	5-8	8	13	6
*Fosfolipid	7	20-23	25	17	28
*Trigliserid	84	44-60	30	11	3
*Protein	2	4-11	15	20	50
Apoproteinler	CI, CII, CII, B48,AI, AII	CI, CII, CIII, E,B100	E,C,B100	B100	AI,AII,B48
Elektroforetik hareketlilik	Başlangıç	Pre β	Geniş β	β	α
Sentez yeri	Barsak	Karaciğer, barsak	Damar içinde	Damar içinde	Karaciğer, barsak

(Stain EA, Mayers GL. Lipids, Lipoproteins and Apolipoproteins In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. Tietz Textbook of Clinical chemistry (2nd Ed.). Philadelphia: WB Saunders Company; 199:1002-1081.)

Tablo 2. Çocuklardaki normal lipid düzeyleri.

Yaş		5.persantil (mg/dl)	Kolesterol ortalama (mg/dl)	95.persantil (mg/dl)	5.persantil (mg/dl)	Trigliserid ortalama (mg/dl)	95.persantil (mg/dl)
0-4	Erkek	114	155	203	29	56	99
	Kız	112	156	200	34	64	112
5-9	Erkek	121	160	203	30	56	101
	Kız	126	164	205	32	60	105
10-14	Erkek	119	158	202	32	66	125
	Kız	124	160	201	37	75	131
15-19	Erkek	113	150	197	37	78	148
	Kız	120	158	203	39	75	132

(Kwiterovich PO. *Diagnosis and management of familial dyslipoproteinemia in children and adolescents. Pediatr Clin North Am* 1990;1489-523).

Kortikosteroidler trigliserid ve HDL-kolesterol düzeyini yükseltir. Prednizon VLDL üretimini artırarak ve HDL oluşumunu uyararak VLDL ve HDL'de yükselmeye neden olur. Özellikle üremi gibi altta yatan ve trigliserid metabolizmasını etkileyen bir bozukluk da varsa ciddi hiperlipidemi ortaya çıkabilir.

Testesteron HDL kolesterolde hafif bir azalma, östrojen ise trigliserid, HDL akolesterol ve LDL kolesterolde artış yapar (1).

2. Diüretikler: Tiazid grubu diüretiklerin kolesterol ve trigliseridlerde artış, HDL'de azalma yaptıkları bildirilmiştir.

3. Alfa blokerler: HDL-kolesterolde artışa neden olabilir. Beta blokerler ise trigliseridlerde artış, HDL-kolesterolde azalmaya neden olur. Beta blokerlerde gözlenen trigliseridlerdeki artış lipoprotein lipaz aktivitesinin inhibisyonu sonucudur.

4. Akne tedavisinde kullanılan retinoidler kolesterol ve trigliseridlerde, LDL/HDL kolesterol oranında artış, HDL kolesterolde azalmaya neden olur. Karaciğerde VLDL ve apo B üretiminde artış yaptığı düşünülmektedir.

5. Siklosporin A: Özellikle kemik iliği ve renal transplantasyonda kullanılan bu ilaç kolesterol, LDL, apo B ve trigliserid düzeyinde artışa neden olabilir (11). Siklosporinin neden olduğu hiperlipidemilerde tedavi amacı ile HMG CoA redüktaz inhibitörleri verildiğinde miyozit gelişme riski bulunmaktadır (1).

6. Antiepileptik ilaçlar (fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin) HDL kolesterol ve apo A-I'de artış yapmaktadır (1).

C) Diyet

Doymuş yağlar, aşırı kalori ve diyetle kolesterolün fazlalığı plazma LDL kolesterol düzeyini artırır. Eriyebilir lifler, doymamış yağlar ve kompleks karbonhidratların kolesterol düzeyinde azalma yaptığı bildirilmektedir (1).

D) Karaciğer Hastalıkları

Kolestaziste belirgin hiperkolesterolemi görülmektedir. Primer bilier siroz genetik hiperkolesterolemiyi taklit edecek kadar total koleste-

rolde yükselme ve ciltte ksantomlar ile karşımıza gelebilir. Hiperlipidemiden lipoprotein-X olarak adlandırılan anormal bir lipoprotein sorumludur.

Hepatoselüler hasar olduğunda lesitin kolesterol acil transferaz (LCAT) enzimi de etkilenmiş ise kolesterolün esterleşmesi bozularak serbest kolesterolde yükselme olur. Hasar ilerledikçe lipoprotein sentezi de bozulacağından lipoprotein düzeyinde düşme beklenir (1).

E) Böbrek Hastalıkları

Kronik böbrek yetmezliğinde hemodiyaliz ya da periton diyalizi ile lipoprotein lipaz düzeyi azalmakta; buna bağlı trigliserid düzeyinde yükselme olmaktadır. Ayrıca peritoneal diyaliz sırasında fazla miktarda glukoz rezorbe olduğundan glukozun karaciğerde VLDL sentezini uyarması ile trigliseridde yükselme artmaktadır.

Rappaport uzun süreli diyaliz yapılan çocuklarda HDL kolesterolde artış ve bunun sonucu ateroskleroza yatkınlık olacağını bildirmiştir (12).

Nefrotik sendrom en iyi bilinen ikincil hiperlipidemi nedenidir. Kolesterol ve trigliseridlerde artış gözlenir. Özellikle LDL kolesteroldeki artış başlıca lipid bozukluğudur. Karaciğerde LDL'lerin aşırı yapımı, VLDL katabolizmasında azalma, HDL'nin idrar ile kaybı nefrotik sendromdaki hiperlipideminin nedenleridir (13). Tedavi sonucu proteinürinin kaybolması ile birlikte hiperlipidemi de düzeltilmektedir. Hiperlipidemi aterosklerotik vasküler hastalığı artırmasının yanı sıra böbrekte glomerüler hasarı artırıp ilerleyici glomerülopatiye neden olabilir (13).

Böbrek transplantasyonlarından sonra hiperkolesterolemi gelişebilir. Bu da transplantasyon sonrası en önemli mortalite ve morbidite nedeni olduğu düşünülen ateroskleroza yol açabilmektedir. Transplantasyon sonrası kullanılan siklosporin ve prednizolon başlıca hiperlipidemi nedenidir (11,14).

Feussner hemolitik üremik sendromlu bir olguda kolesterol ve trigliseridlerde artış olduğunu bildirmiştir (15).

F) Diğer Nedenler: Kalıtsal hepatik porfirilerde hiperkolesterolemi gözlenebilir.

SLE'da steroid tedavisi almayanlarda HDL koleste-

Tablo 3. Başlıca ikincil hiperlipidemi nedenleri.

Şilomikron	LDL	VLDL+Şilomikron
*A.pankreatit	*Diyet	*Alkol, abosite
*Diyabet	*Hipotiroidi	*Diyabet
*SLE	*NS	*Hipotiroidi
*Disglobulinemi	*Disglobulinemi	*NS
*Oral kontraseptifler	*KC hastalıkları	*Üremi
*Lenfoma	*Anoreksia nervosa	*İlaçlar (steroid)
	*Diyabet	*Pankreatit
	*KBY	*Tip I glikojen depo hastalığı
	*Steroidler	*SLE
	*Karbamazepin	Gaucher, Nieman-Pick, LCAT
	*β-blokerler	

(Stain EA, Mayers GL. Lipids, Lipoproteins and Apolipoproteins In: Burtis CA, Ashwood Er, eds. Tietz Textbook of Clinical chemistry (2nd ed.). Philadelphia: WB Saunders Company; 1994:1002-1081).

rolde düşüklük, apo B'de artış bulunmuştur. Yanaklarda da geçici hipertrigliceridemi gözlenebilir. Büyüme hormonu eksikliğinde kolesterol artabilir. Tablo 3'te ikincil hiperlipidemi nedenleri gösterilmiştir (2).

TEDAVİ

İkincil hiperlipidemilerde tedavi genelde nedene yöneliktir. Asıl nedenin tedavisi yapıldığında lipid düzeyleri normale gelir. Ancak hiperlipidemiye bağlı akut pankreatit ya da erken ateroskleroz riskinin arttığı durumlarda asıl hastalığa bağlı organ fonksiyon bozuklukları da dikkate alınarak lipid düzeyini düşüren ilaçlar kullanılabilir. Çocuklarda en güvenle kullanılan ilaç safra asitleri anyon değiştirici reçinelerdir (kolestiramin, kolestipol). Bunlar ince barsakta safra asitlerine bağlanarak steroid yapısında olan maddelerin absorpsiyonunu önler. Safra asiti havuzu azalınca karaciğerde kolesterolden safra asiti sentezi artar. Dolayısı ile karaciğerdeki kolesterolün miktarı artar. Bunu kompanse etmek için kolesterol biyosentezi ve hepatositlerin yüzeyindeki yüksek affiniteli HDL reseptör sayısı ve kolesterol katabolizması artar (16,17). Kolestiramin ve kolestipol LDL kolesterolü %15-30 azaltırken HDL kolesterolde %3-8 oranında artış olur (16). Erişkinlerde sık kullanılan HMG CoA redüktaz inhibitörleri ise halen çocukluk çağında kullanılmamaktadır (4,5).

KAYNAKLAR

1. Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidemia. Med Clin North Am 1994;78(1):117-41.
2. Durrington PN. Secondary hyperlipidemia. Br Med Bull 1990(Oct);46(4):1005-24.
3. Stain EA, Mayers GL. Lipids, Lipoproteins and Apolipoproteins In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. Tietz Textbook of Clinical chemistry, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1994. p.1002-81.
4. Abbasi V. Hyperlipidemia. In: Hung W, ed. Clinical Pediatric Endocrinology. St. Louis: Mosby year Book; 1992. p.364-87.
5. Stein EA, Black DM. Hyperlipoproteinemias. In: Fernandes J, Tada SK, eds. Inborn Metabolic Disease Diagnostic and

Treatment. Berlin: Springer-Verlag. 1990:347-80.

6. Kwiterovich PO. Diagnosis and management of familial dyslipoproteinemia in children and adolescent. Pediatr Clin North Am 1990;37(6):1489-523.
7. Lavin A, Nauss AH. Hypothyroidism in otherwise healthy hypercholesterolemic children. Pediatrics 1991;88:332-4.
8. Feussner G, Ziegler. Expression of type III hyperlipoproteinemia in a subject with secondary hypothyroidism bearing the apolipoprotein E 2/2 phenotype. J Intern Med 1991 Aug;230(2):183-6.
9. Poskitt EME. The fat child. In: Brook CGD, ed. Clinical paediatric endocrinology. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publication, 1989:143-65.
10. Levi E, et al. Mechanisms of hypercholesterolemia in glycogen storage disease type I Defective metabolism of LDL in cultured skin fibroblasts. Eur J Clin Invest 1990;20(3):253-60.
11. Drukker A, Turner C, Start K, et al. Hyperlipidemia after renal transplantation in children on alternate day corticosteroid therapy. Clin Nephrol 1986 Sep;26(3):140-5.
12. Rapaport J, Avren M, Caimovitz C, Brook JG. Defective HDL composition in patients on chronic hemodialysis. A possible mechanism for accelerated atherosclerosis. N Engl J Med 1978;229:1326-9.
13. Thabet MAEH, Salcedo JR, Chan JCM. Hyperlipidemia in childhood nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 1993;7:559-66.
14. Hricik DE, Mayes JT, Schulak JA. Independent effects of cyclosporine and prednisone on posttransplant hypercholesterolemia. Am J Kidney Dis 1991;18(3):353-8.
15. Feussner GF, Wingen AM, Ziegler R. Type III hyperlipoproteinemia in a child with hemolytic uremic syndrome. Metabolism 1990;39(11):1196-9.
16. Larsen ML, Illingworth DR. Drug treatment of dyslipoproteinemia. Med Clin North Am 1994;78(1):225-45.
17. Polonsky SM, Bellet PS, Sprecher DL. Primary hyperlipidemia in a pediatric population. Classification and effect of dietary treatment. Pediatrics 1993;91(1):92-6.