

# Nefrotik Sendromlu Çocuklarda Lipoprotein ve Apoprotein Düzeyleri<sup>1</sup>

## LIPOPROTEIN AND APOPROTEIN LEVELS IN NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDHOOD

Dr. Derya ÖZYÖRÜK\*, Dr. Filiz NARTOP\*\*, Dr. Sevil ÖZÇAY\*

\* Uz., SSK Göztepe Eğitim Hastanesi,

\*\* SSK Göztepe Eğitim Hastanesi, İSTANBUL

### Özet

**Giriş ve Amaç:** Proteinüri, ödem ve düşük serum albümin düzeyi nefrotik sendromun karakteristik bulguları olup hiperlipidemi de önemli bulgulardan biridir. Bu çalışmada, çocukluk çağı nefrotik sendrom hastalarında hiperlipidemiye bağlı ateroskleroz riskinin incelenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 43 nefrotik sendromlu hasta ve 20 sağlıklı olgu alındı. Nefrotik sendromlu hastalar; grup I: minimal lezyon hastalığı (MLH) rölaps gurubu, grup II: minimal lezyon hastalığı remisyon gurubu ve grup III: persistan proteinüri gurubu olarak üçe ayrıldı. Hastalarda kolesterol, trigliserid, HDL (ağır dansiteli lipoproteinler), LDL (düşük dansiteli lipoproteinler), VLDL (çok düşük dansiteli lipoproteinler), apo A, apo B ve apo A/apo B oranları ölçüldü ve histolojik tipler arasında fark olup olmadığı incelendi.

**Bulgular:** Grup I ve III de kolesterol, trigliserid, LDL, VLDL, apo B düzeyleri yüksek olarak gözlendi ( $p<0.001$ ). Grup II de ise trigliserid ve VLDL değerleri yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Ortalama HDL ve apo A1 değerleri üç grupta da normal bulundu ( $p>0.05$ ). Apo A/apo B oranı grup I ve III de düşük olup ( $p<0.001$ ) remisyon grubunda (grup II) normal ( $p>0.05$ ) saptandı.

**Sonuç:** Bu bulgular ışığında persistan proteinüri ve persistan hiperlipidemili olgularda ateroskleroz riskinin artabileceği ve yüksek riskli bu olguların erken aterosklerotik değişiklikler yönünden değerlendirilip gerekli önlemlerin alınması sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Aterosklerozis, Hiperlipidemi, Nefrotik sendrom

T Klin Pediatri 2003, 12:72-76

### Summary

**Introduction and Objective:** Nephrotic syndrome is characterized with proteinuria, edema, low serum albumin levels, and hyperlipidemia. The aim of this study is to research the risk of atherosclerosis due to hyperlipidemia in patients with nephrotic syndrome in childhood.

**Materials and Methods:** Forty-three patients with nephrotic syndrome and twenty healthy children were investigated. The patients with nephrotic syndrome were allocated to 3 groups; group I: minimal change nephrotic syndrome in relaps, group II: minimal change nephrotic syndrome in remission, and group III: nephrotic syndrome with persistent proteinuria. These three groups were compared with the control group in terms of their levels of cholesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL, apo A, apo B and the rate of apo A/apo B.

**Results:** It was found that group I and III had high cholesterol, trigliserid, LDL, VLDL, apo B levels ( $p<0.001$ ). Group II had high trigliserid and VLDL levels ( $p<0.001$ ). HDL and apo A1 levels were normal in three groups ( $p>0.05$ ). The rate of apo A/B was low in group I and III ( $p<0.001$ ), but it was normal in group II ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** These results indicated that the cases with persistent proteinuria and persistent hyperlipidemia may have high risk of atherosclerosis, and these cases should be evaluated for early atherosclerotic changes and preventive measures should be taken into consideration.

**Key Words:** Atherosclerosis, Hyperlipidemia, Nephrotic syndrome

T Klin J Pediatr 2003, 12: 72-76

Hiperlipidemi nefrotik sendromda sık görülen önemli bir bulgudur. Oluşumunda birçok etkenler suçlansa da proteinüriye sekonder geliştiği düşünülmektedir. Yüksek kolesterolün bilinen en az üç etkisi vardır: Birincisi artmış aterosklerotik kalp hastalığı riski, ikincisi renal hastalığın ilerlemesi,

üçüncüsü artmış trombosit agregasyonu ve prostosiklinlere azalmış yanıtıdır (1-5). Bu olası komplikasyonların büyük oranda nefrotik sendromun ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkabileceğine dair deliller giderek artmaktadır (1). Bu konuda çocuklarda yapılan çalışmalar oldukça az

olmakla beraber nefrotik sendromlu 40 çocuğun otopsisinde 29 kontrol olguyla kıyaslandığında aterosklerotik değişiklik sıklığının oldukça yüksek olduğu bildirildi (6). Hopp (6) ve Jose (7) de dört ve yedi yaşlarında iki nefrotik çocukta akut myocard infarktüsü, Kallen (8) 5 yaşında nefrotik sendromlu bir çocukta prematüre iskemik kalp hastalığı bildirmişlerdir.

Bu çalışmada, pediatrik nefrotik sendromlu hastalarda hiperlipidemiye bağlı olası ateroskleroz riskini belirlemek amacı ile kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL, apoA, apo B düzeyleri ile apo A/B indeksi ölçüldü ve bunların hastalığın histolojik tipi ile olan ilişkileri araştırılıp kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

## Materyal ve Metod

### Olgular

Çalışmada nefrotik sendrom tanısı ile izlenmekte olan 43 hasta ve 20 sağlıklı olgu incelendi. Hastalar, grup I: Minimal lezyon hastalığı, rölaps gurubu (steroidde duyarlı ve tedavi başlanmamış olgular), grup II: Minimal lezyon hastalığı, remisyon gurubu (steroidde duyarlı olgular,

remisyon süresi 2 ay ile 84 ay arası olup ortalama  $29.06 \pm 19.37$  aydı ve bunların ikisi sık relaps öyküsüne sahipti ) ve grup III: persistan proteinürili (steroidde dirençli ve I.V pulse metil prednizolon tedavisi almış olan olgular) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Persistan proteinürili gurupta 4 membranoproliferatif glomerulonefrit, 5 mezangioproliferatif glomerulonefrit, 1 fokal glomeruloskleroz ve 1 Henoch-Schönlein nefritli 11 olgu vardı. Diğer iki grupta 16' şar olgu vardı. Grup I de ortalama proteinürü  $2.71 \pm 1.81$  gr/m<sup>2</sup>/gün, grup III de ise  $2.2 \pm 1.3$  gr/m<sup>2</sup>/gün olarak saptandı. Grup I'in 8'i kız ve 8'i erkek olup ortalama yaş  $3.12 \pm 1.02$  yıl, gurup II nin 1'i kız 15'i erkek olup ortalama yaş  $7.53 \pm 3.47$  yıl, Grup III'ün 6'sı kız, 5'i erkek olup ortalama yaş  $6.35 \pm 3.4$  yıl olarak saptandı. Kontrol grubu, herhangi bir metabolik problemi olmayan, 2-14 yaşlarında (ortalama  $6.35 \pm 3.4$  yıl ), 14 erkek ve 6 kız çocuğundan oluşturuldu. Kanlar 12 saatlik açlığı takiben alındı.

### Laboratuvar Metotları

Trigliserid ve kolesterol değerleri Technicon

**Tablo 1.** Grup I, II ve III ve kontrol grubunun ortalama ve standart sapma değerleri ve karşılaştırılmaları.

PARAMETRE	Grup I (n=16) (ORT-S.D)	Grup II (n=16) (ORT-S.D)	Grup III (n=11) (ORT-S.D)	KONTROL (n=20) (ORT-S.D)
KOLESTEROL (mg/dl)	484.5±174.28*	183.25±69.25	385.3± 264.6*	158.8±32.28
TRİGLİSERİD (mg/dl)	351.75±146.80*	221.5±190.92*	370.3± 294*	79.05±25.25
HDL-KOL (mg/dl)	38.5±20.20	43.24±14.81	48.6± 28.8	51.13±19.49
LDL-KOL (mg/dl)	408.8±59.39*†	124.06±67.26	283.3± 271.2*†	86.52±27.97
VLDL-KOL (mg/dl)	68.92±29.52*	44.3±38.18*	72± 59.1*	15.83±5.08
APO A1 (mg/dl)	145.11±65.49	151.41±44.66	102.8± 55	120.07±40.56
APO B (mg/dl)	240.35±103.13*†	76.26±33.39	158± 114.3*†	69.86±18.20
APO A1/B	0.81±0.81*	2.29±1.06	0.8± 0.6*	1.69±0.69

\* p<0.001

† p<0.05

\* Grup I ve grup III de kolesterol, trigliserid, LDL, VLDL, Apo B ve Apo A/ B değerleri kontrolden istatistiki olarak anlamlı derecede farklıdır.

\* Grup II de trigliserid ve VLDL kontrolden istatistiki olarak anlamlı derecede farklıdır.

† Grup I ve III de LDL ve Apo B değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardır.

marka RA-XT model otoanalizörde enzimatik olarak tayin edildi. HDL kolesterol değerleri HDL çöktürücü reaktif ile süzölmüş serumdan direk tayin edildi. LDL kolesterol ise LDL çöktürücü reaktif ile süzölmüş serumdan direk tayin edildi. VLDL kolesterol ise trigliserid değeri beşe bölünerek bulundu. Apo A1 ve apo B'nin kalitatif tayini immünotürbidimetrik metodla yapıldı. Antijen-antikor reaksiyonlarının numune köküne karşı end point ölçümü fotometrik olarak tayin edildi. Olguların ortalama değer ve standart sapmaları bulundu. Verilerin istatistiksel analizinde non-parametrik Mann Whitney U testi kullanıldı.  $p<0.05$  farkı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Her üç guruba ait olan ortalama değerler-standart sapmaları ve karşılaştırma sonuçları Tablo 1'de özetlenmiştir. Rölaps gurubu (grup I) kontrol grubu ile kıyaslandığında hem kolesterol (tüm hastalarda) hem de trigliserid (15 hastada) düzeyleri yüksekti ve 15 hasta Tip 2b hiperlipidemi, 1 hasta tip 2a hiperlipidemi fenotipine sahipti. Bu grupta ortalama serum kolesterol ( $484.50\pm174.28$  mg/dl), trigliserid ( $351.75\pm146.80$  mg/dl), LDL ( $408.81\pm59.39$  mg/dl) ve VLDL ( $68.92\pm29.52$  mg/dl) değerleri kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı şekilde farklı olmasına karşın ( $p<0.001$ ), HDL ( $38.5\pm20.20$  mg/dl) ve apo A1 değerleri ( $145.11\pm65.49$ mg/dl) kontrol grubundan farklı bulunmadı ( $p>0.05$ ). Apo B değerlerinin LDL kolesteroldeki artışa paralel olarak ( $240.35\pm10.3.23$  mg/dl) artmasından dolayı aterosjenite indeksi (apo A1/ apo B oranı) önemli oranda düşük bulundu ( $p<0.001$ ).

Remisyon gurubunda (grup II) normal ve yüksek lipid düzeyleri gözlemlendi. Bu grupta kolesterol ve trigliserid düzeyleri sırasıyla  $183.25\pm69.25$  mg/dl ve  $221.5\pm190.92$  mg/dl olarak tespit edildi. Bu hastaların 7 sinde trigliserid, 3 ünde ise kolesterol düzeyleri yüksek bulundu. Bu grupta 1 hasta Tip 2a, 2 hasta Tip 2b ve 5 hasta Tip IV hiperlipidemi fenotipine sahipti, diğerleri normaldi. LDL ve VLDL  $124.06\pm67.26$  mg/dl ve  $44.3\pm38.17$  mg/dl olarak bulundu. Ortalama trigliserid ve

VLDL değerleri kontrolden istatistiki olarak anlamlı fark göstermekteydi ( $p<0.001$ ). HDL ( $43.24\pm14.18$  mg/dl) ve apo A1 ( $151.41\pm44.66$  mg/dl) değerleri rölaps gurubuna göre biraz yüksek olmasına karşın kontrol grubu ile aralarında anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0.05$ ). Total kolesteroldeki düşüşe paralel olarak apo B değeri de ( $76.26\pm33.39$  mg/dl) anlamlı bir azalma göstererek kontrol grubu düzeylerine gerilemiş ve apo A1 /apo B oranı da kontrol grubu düzeylerinde saptanmıştır ( $p>0.05$ ).

Persistan proteinürlü (grup III) grupta olguların kolesterol ve trigliserid değerleri  $385.3\pm264.6$  mg/dl ve  $370.3\pm294$ mg/dl bulundu. Sonuçlar kontrol gurubundan anlamlı derecede farklıydı ( $p<0.001$ ). 8 hastada Tip 2b, 1 inde Tip 4, hiperlipidemi fenotipleri saptandı. 2 hastanın lipid değerleri normaldi. Serum ortalama HDL kolesterol değeri ( $48.6\pm28.8$  mg/dl) ile ortalama apo A1 değeri ( $102.8\pm55$  mg/dl) diğer iki grupta olduğu gibi kontrol grubundan farklı değildi ( $p>0.05$ ). LDL kolesterol, VLDL kolesterol ve apo B değerleri (sırasıyla;  $283.3\pm271.2$ mg/dl,  $72\pm59.1$ mg/dl,  $158\pm114.3$ mg/dl) kontrolden anlamlı olarak farklı bulundu ( $p<0.001$ ). Aterosjenite indeksi (apo A1/B:  $0.8\pm0.6$ ) kontrol gurubundan anlamlı olarak farklı gözlemlendi ( $p<0.001$ ).

Grup I ve III deki olgular kıyaslandığında LDL ve apo B değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark varken ( $p<0.05$ ), diğer parametreler arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

### Tartışma

Grup I ve grup III de ortalama total kolesterol, trigliserid, LDL, VLDL ve apo B düzeyleri oldukça yüksek olup kontrol grubuyla aralarında anlamlı fark bulundu. Bu değerler Joven (9) ve Muls'ın (10) bildirdiği ortalama serum kolesterol, trigliserid, LDL, VLDL ve apo B değerleriyle uyumluydu. Lipoprotein metabolizmasında görülen bu değişikliklerin tek bir mekanizma ile açıklanması zor olsa da üriner protein kaybına bağlı olarak lipoprotein ve proteinlerin hepatik sentezinde artma başlıca rolü oynamaktadır (10-12). Joven ve arkadaşları (9) yaptıkları LDL kinetik indeksi ça-

lışmasında; artmış üretim ve normal katabolik oranın nefrotik hastalarda LDL yüksekliğinin başlıca sebebi olduğunu bildirdiler. İyileşme ile LDL nin normale dönmesini azalmış üretime bağlayıp, fraksiyonel katabolik oranın değişmediğini bildirmişlerdir. Ayrıca apoprotein C-III (lipoprotein lipaz inhibitörü) ile C-II (aktivatör) düzeyini ölçmüşler ve apoprotein C-III ün rölatif hakimiyeti ile lipoprotein lipaz aktivitesinde azalmaya bağlı olarak VLDL katabolizmasının azaldığını bildirmişlerdir (9). Ayrıca LCAT (lesitin kolesterol açıl transferaz) enzimindeki azalmanında lipoprotein metabolizmasında anormalliklere sebep olduğu Cohen (3) tarafından bildirilmiştir.

Ortalama HDL ve apo A değerleri grup I, II ve III de normal bulundu. Bir çok araştırmacı VLDL ve LDL yi artmış bulmakla beraber HDL sonuçları farklı bildirildi. Agbedena (2) HDL yi düşük, apo A yı yüksek, Muls (10) ise normal saptadılar ve HDL seviyesinde artma olmamasını idrarda HDL kaybına bağladılar. Joven (9) de HDL ve apo A yı normal bulmuştur. Ancak hastaların idrarında HDL ve apo A'yı kayda değer bir oranda bulamadığından nefrotiklerde HDL metabolizmasında değişiklik olmadığını bildirdi.

Zillerueole ve arkadaşları (12) remisyonda %46 hastada kolesterol ve trigliserid yüksekliğinin devam ettiğini bulmuşlardır. Bunların ikisi steroid almakta olan, diğerleri sık rölaps saptanan olgularıdır. Benzer sonuçlar Querfeld (11) ve Tsukahara (13) tarafından da bildirilmiştir. Remisyondaki olgularımızın %43'ünde trigliserid, %18 'inde kolesterol yüksekliği saptandı. İki olgu sık rölaps öyküsüne sahipti, bir olgu onuncu gün rölapsa girmişti, diğerleri uzun hastalık süresine sahipti. Joven ve arkadaşları ise remisyonda lipid, lipoprotein ve apoproteinlerin normale döndüğünü bildirmişlerdir. LDL ve apo B remiyon gurubunda normal değerde bulundu. Bu Joven' in (9) bildirdiği gibi azalmış üretime bağlandı.

Son yıllarda yapılan anjiyografik çalışmalarda apo A ve apo B plazma düzeylerinin (veya birbirlerine oranlarının) koroner kalp hastalığında HDL kolesterol düzeyinden daha iyi bir gösterge olduğu ve düşük apo A ve artmış apo B düzeyinin yüksek risk grubunu oluşturduğu bildirilmiştir. Apo A/

Apo B oranı önemli bir aterojenite indeksi olarak kabul edilmiştir (9,10). Çalışma gurubunda apo A1 / apo B oranı rölaps ve persistan proteinürili gurupta düşük değerlerde olup remiyon gurubunda normal bulundu. Muls ve arkadaşlarının (10) sonuçları da benzer şekilde olup bu oranının düşüklüğünün prematür ateroskleroz için önemli bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Ohta ve arkadaşları (14) apo A1/ apo B oranını nefrotik hastalarda önemli oranda düşük, remisyonda ise normal olarak bulmuşlardır. Querfeld (11) persistan proteinürili hastalarda bu oranı düşük bulmuş olup remisyonda normale döndüğünü bildirmiştir.

Joven (9) ve arkadaşları histolojik tipler arasında lipid, lipoprotein ve apoprotein değerleri yönünden fark olmadığını bildirmişlerdir. Grup I ve Grup III arasında LDL ve apo B sonuçları arası istatistiki fark bulundu. Diğer parametreler arası fark yoktu. Bu sonuç Grup III deki olguların almış olduğu pulse steroid tedavisinin aşırı üretimi baskılamış olabileceğini düşündürmüştür.

Nefrotik sendromlu hastalarda en sık Tip 2a ve Tip 2b nin görüldüğü bildirilmiştir (10-12). Grup I de %93.75 Tip 2b, %6.25 Tip 2a fenotipi ve Grup III de %72 Tip 2b, ve %9Tip 4 fenotipi gözlendi. Tip II hiperlipoproteinemi kuvvetli bir aterosklerotik risk göstergesi olarak bildirilmektedir (13).

Hopp (6) ve Jose (7) persistan nefrotik sendromlu olguların ailesel risk faktörleri de mevcut ise iskemik kalp hastalığı sıklığının arttığını ve bu nedenle persistan proteinürili yüksek risk gurubundaki olguların koroner daralma yönünden stres test ve non-invaziv görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesini önermişlerdir.

Sonuç olarak, kolesterol, trigliserid, LDL, VLDL, apo B yüksekliği ile HDL, apo A ve apo A1/ apo B oranının düşüklüğü gibi çeşitli faktörlerin kombinasyonu ateroskleroz için artmış risk göstergeleridir (10). Çalışma grubunda persistan proteinürili olgular ile sık relaps olan ve uzun hastalık süresine sahip persistan hiperlipidemili MLH olgularının risk grubuna girdiği düşünüldü. Bu nedenle özellikle persistan proteinürili ve persistan hiperlipidemili olguların non-invaziv yöntemlerle sistematik kardiyolojik değerlendirmelerinin yapı-

lip erken aterosklerotik değişiklikler yönünden incelenmesi ve gerekli önlemler alınmasının yararlı olacağı kanaatine varıldı.

#### KAYNAKLAR

1. Mohamed Alaa E.H.T, Jose R.S, James C.M.C. Hyperlipidemia in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1993(7): 559-66.
2. Agbedana E.O, Taylor G.O, Folami A.O. Apolipoprotein A and High Density Lipoprotein Cholesterol In Childhood Nephrotic Syndrome. *E Afri Med J* 1990 April 279-85.
3. Cohen J.J, Harrington J.T, Kassirer J.P, Madias N.E. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* 1991(39): 169-83.
4. Thabet M.A, Salcedo J.R, Chan J.C, Hyperlipidemia in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1993 October; 7 (5) 559-66 (Abstract).
5. Thomas M.E, Kevin P.G, Ramaswamy C, Hattersley J.M, Williams J.D, Walls J; Moorhead F. Simvastatin therapy for hypercholesterolemia patient with nephrotic syndrome or significant proteinüri. *Kidney Int* 1993(44): 1124-9.
6. Hopp L, Gilboa N, Kurland G, Weichler N, Orchard T.J. Acute myocardial infarction in a young boy with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994.8:290-4.
7. Jose M.P, Silva, Eduardo A, Viviane S.P.Marino, Jose S.Oliveira, Roselia M.Torres, Antonio L.P.Ribeiro, Carlos J.R.Simal, Mario C. A.Ribeiro. Premature acute myocardial infarction in achild with nefrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002 17:169-72.
8. Kallen R.J, Brynes R.K, Aronson A.J, Lichtig C, Spargo B.H. Premature coronary atherosclerosis in a 5 year-old with corticosteroid-refractory nephrotic syndrome. *Am J Dis Child* 1977. 131:976-980.
9. Joven J, Villabona C, Vilela E, Masana E, Albri R, Valles M. Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1990 (323): 579-84.
10. Muls E, Rosseneu M, Daneels R, Schurgers M, Boeleart J. Lipoprotein distribution and composition in the human nephrotic syndrome. *Atherosclerosis* 1985 (54): 225 -37.
11. Querfeld U, Gnasso A, Haberbosch W, Augustin J, Scharer K. Lipoprotein profiles at different stages of the nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr* 1988 147:233-8.
12. Zilliavelo G, Sung H, Freundlich M Gorman H, Strauss J. Persistence of serum lipid abnormalities in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1994; January: 61-4.
13. Tsukahara H, Haruki S, Hiraoka M. Persistent hypercholesterolemia in frequently relapsing steroid responsive nephrotic syndrome. *J Paediatr Child Health* 1997 33, 253-5.
14. Ohta T, Matsuda İ. Lipid and Apolipoprotein levels in patients with Nephrotic syndrome. *Clin Chim Acta* 1981 (117): 133-43.

**Geliş Tarihi:** 28.11.2002

**Yazışma Adresi:** Dr. Derya ÖZYÖRÜK  
SSK Göztepe Eğitim Hastanesi,  
İSTANBUL  
dozyoruk@yahoo.com

\*1996 Nefroloji kongresinde poster şeklinde sunuldu ve datalar son literatürlerle revize edildi.