

LİPİD METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Prof.Dr. Ayşe CAN
Doç.Dr. Tuğba YILMAZ ÖZDEN
2020

- **Lipidlerin sınıflandırılması**
- **Eksojen ve endojen lipidlerin taşınması**
- **Lipoproteinler**
- **Şilomikronlar**
- **Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL)**
- **Ara yoğunluklu lipoproteinler (IDL)**
- **Düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL)**
- **Yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL)**
- **Lipoprotein a (Lp a)**
- **Lipid metabolizması bozuklukları**
- **Hiperlipoproteinemiler**
- **Hipolipoproteinemiler**
- **Hiperlipoproteinemilerin tıbbi tedavisi**

lipos = yağ

- Hayvan ve bitki organizmasının önemli yapı maddelerinden biridir.
- **Hidrofobik** gruplarının fazlalığı nedeni ile suda çözünürlükleri son derece zayıf olan organik çözücülerde (eter, kloroform, benzen, aseton) kolayca çözünen heterojen bileşiklerdir.
- Lipidler, hidrolizle yağ asitlerine ve kompleks alkollere veya yağ asidi esterlerine dönüşebilen kimyasal bileşiklerdir.

LİPİDLERİN ORGANİZMADAKİ GÖREVLERİ

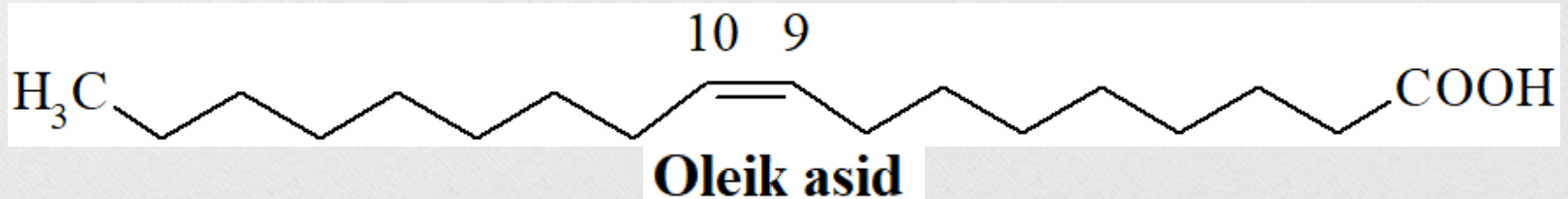
- **Biyolojik membranların yapı taşlarını oluştururlar**
Membran lipidlerin çoğu **amfipatik** yapıdadır (polar ve de non-polar grupları içerirler).
- **Yüksek enerjili bileşiklerdir**, fazla sayıda C atomu içerirler. Organizmanın enerji deposu olarak iş görürler, **metabolik yakıt** (yağ dokusundaki trigliseridler)
- Deri altında ısı yalıtıcısı olarak fonksiyon görürler.
- İç organların destek maddesidirler.
- Vücut yüzeyini ve iç organları dış etkenlerden korurlar.
- Hücre yüzey reseptörlerinin ve kan grubu antijenlerinin yapısında bulunurlar.
- Lipid türevleri olan **steroid hormolar** ve **prostaglandinler** metabolik olayların kontrolünde önemli rol oynarlar.

Lipidler yapılarına göre;

- 1- Yağ asidleri**
- 2- Trigliseridler (Triaçilgliseroller, nötral yağlar)**
- 3- Fosfatidler (Fosfolipidler)**
- 4- Glikolipidler**
- 5- İzopren türevi lipidler olmak üzere 5 gruba ayrılırlar.**

Yağ asidleri

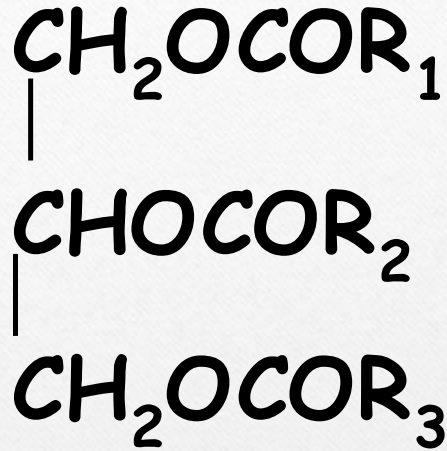
- Büyük kısmı insan ve hayvan yağ açıl esterleri şeklinde trigliseridler, fosfolipidler, glikolipidler, sfingolipidler, kolesterol esterleri gibi bir çok bileşiğin yapısında bulunur.
- Çok az kısmı serbest halde bulunur. (dolaşımda albümine bağlı olarak taşınır)
- Doymuş yağ asidleri (palmitik asid, stearik asid vd)
- Doymamış yağ asidleri (oleik asid, linoleik asid, linolenik asid vd)



- Çok fazla sayıda çift baş içeren yağ asidleri (**PUFA**= Polyunsaturated fatty acid) daha çok balık karaciğerinden elde edilen yağlarda bulunur (Eskimoların uzun süre kalp krizine yakalanmadan yaşamaları **prostaglandinlerin** ncl olan **EPA** içeren balık yağlarını bol miktarda tüketmelerine atfedilmiştir.
- Balık yağında bulunan ω -3 PUFA
Linolenik asid
Eikozapentaenoik asid (EPA)
Dokosaheksaenoik asid (DHA)

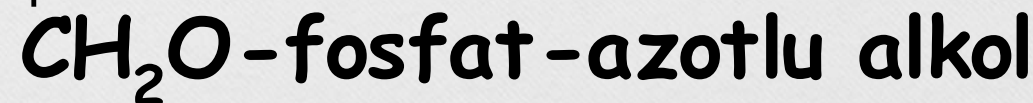
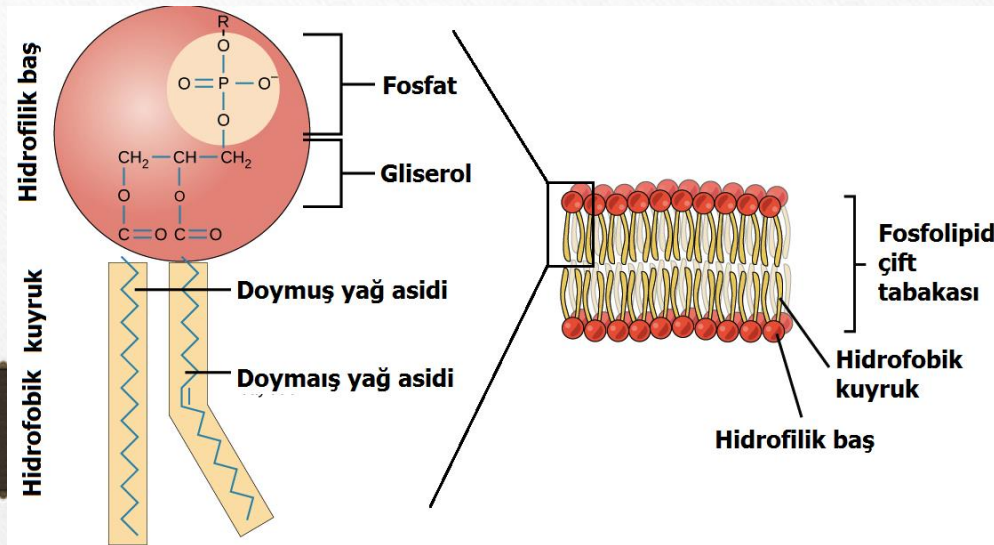


Trigliseridler (Triaçilgliseroller)



- Günlük diyet 70-150 g trigliserid içerir. Besinlerle alınan lipidler vücudumuzda trigliserid olarak depolanır.
- Trigliseridlerin sudaki çözünürlükleri sınırlı olduğu için sentez edildiği bölgelerden yıkılacakları bölgelere lipoprotein partikülleri içinde kan ve lenf yolu ile taşınırlar.

Fosfatidler (fosfolipidler)



Hücre zarının ana lipid içeriğini oluştururlar.

Fosfatidilkolin (lesitin)

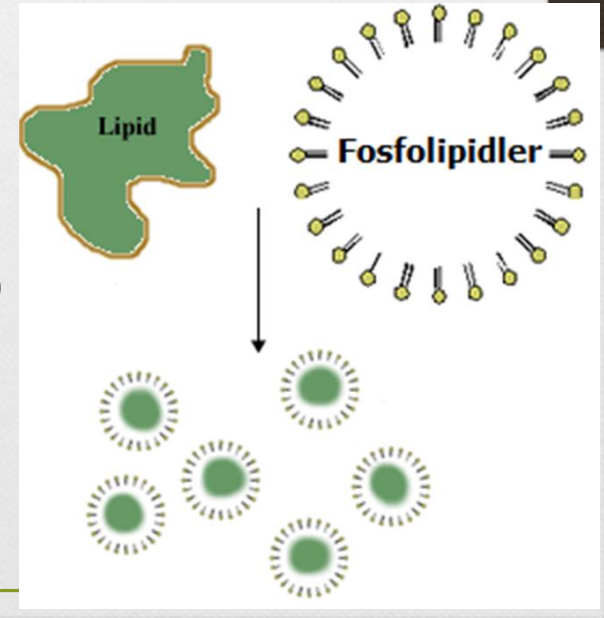
Fosfatidiletanolamin

Fosfatidilserin

Fosfatidilinositol

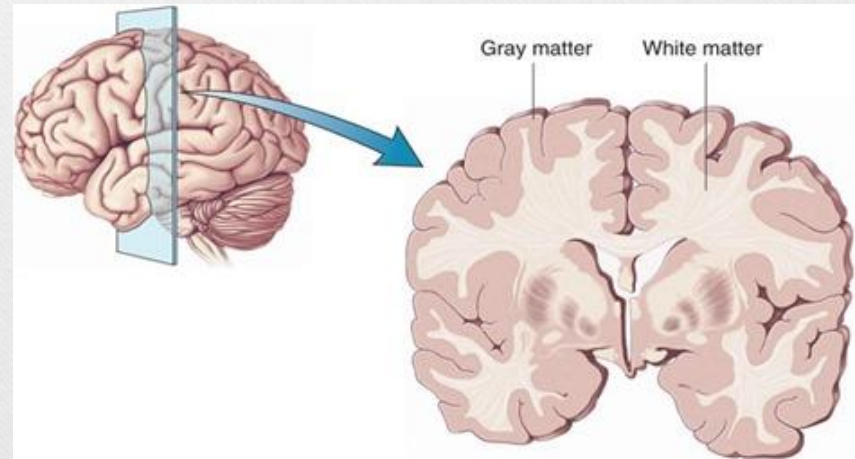
Fosfolipidler;

- Amfipatik yapıdadırlar.
- Safranın önemli bileşenidirler. Eksikliğinde safrada kolesterol taşları oluşur.
- Fosfolipidler biyolojik deterjan olarak görev yaparlar. Fosfolipidler trigliseridlerin ve kolesterol esterlerinin plazmanın sulu ortamında çözünmesini sağlarlar.
- Hem suya hem de yağa bağlanabildikleri için yağların suda emülsiyon (küçük yağ damlacıkları) haline getirilmesini sağlarlar.



Glikolipidler

- Monosakkarid (glukoz, galaktoz) veya oligosakkarid birimleri içeren lipidlerdir.
- Serebrozidler ve gangliozidler olmak üzere iki alt sınıfa ayrılırlar.
- Beynin ak ve boz maddesinde bulunurlar.



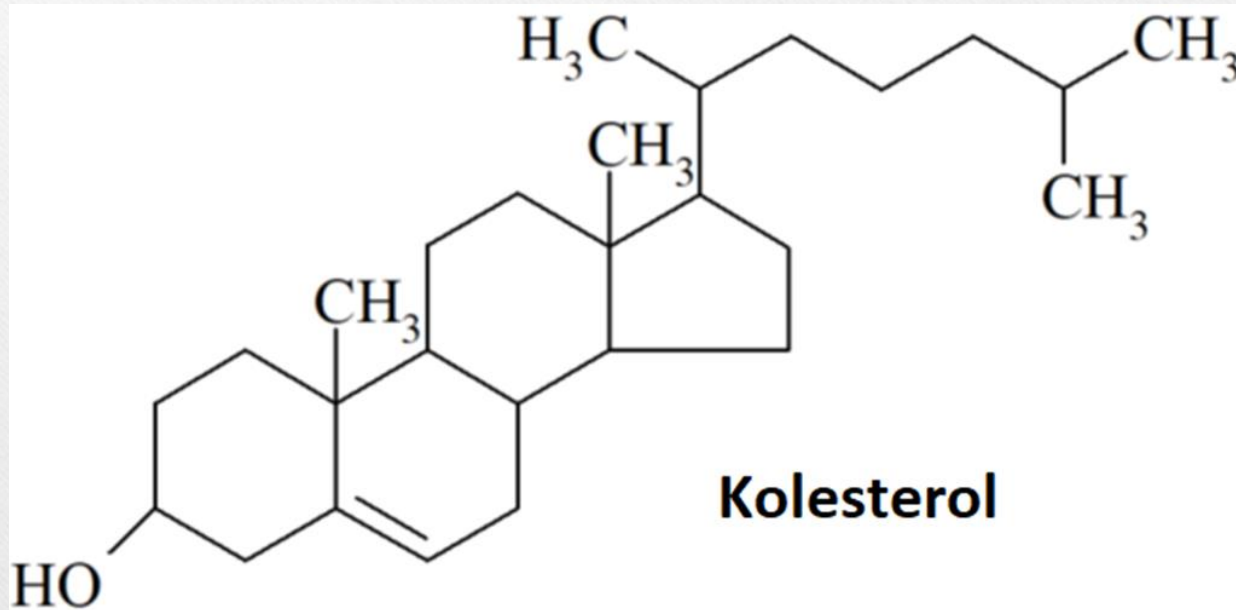
İzopren türevi lipidler

I-İzoprenidler (terpenler): A vitamininin ön maddesi
(α , β ve γ karotenler)

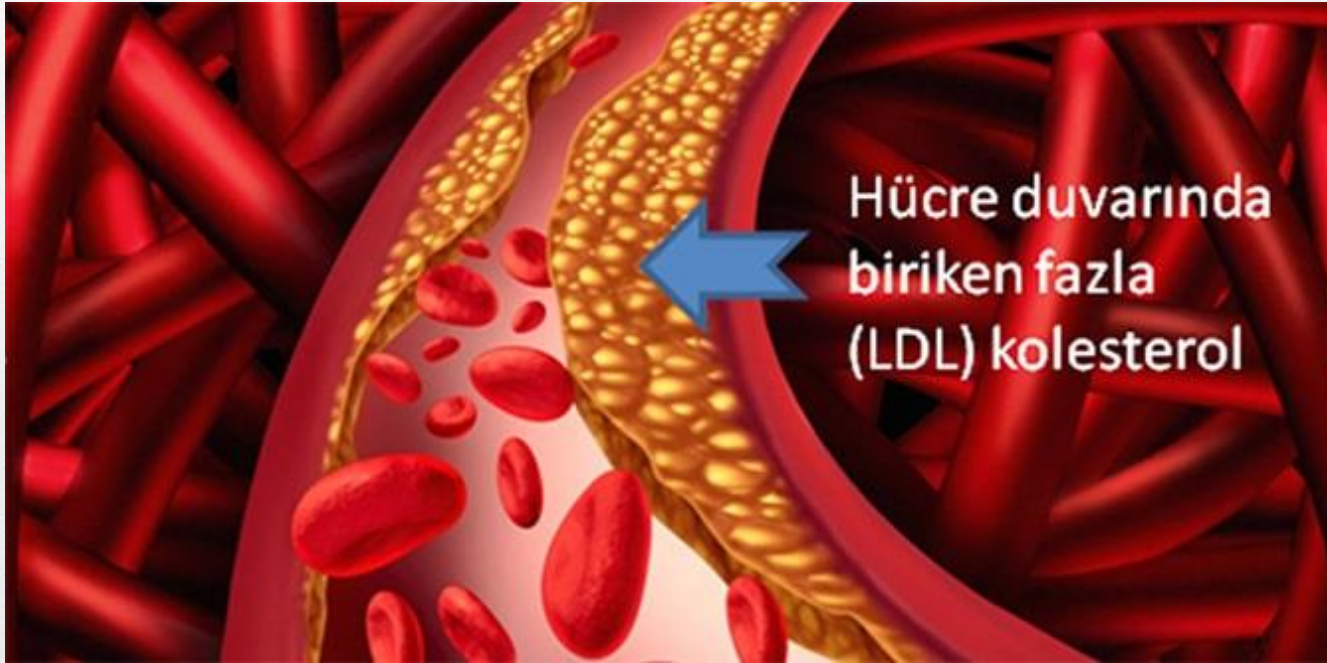


II-Steran halkası içerenler:

- Bazı hormonlar (kortizon, östrojenler, androjenler)
- Kolesterol
- D vitaminleri
- Safra asitleri



- Kolesterol serbest ve yağ asidleri ile esterleşmiş halde bulunur.
- Serbest kolesterol hücre zarının önemli bir bileşenidir.
- Ester kolesterol ise genellikle serumda bulunmakla birlikte, aterom plaklarında da yer alır.



- Kolesterol –OH grubu ile yağ asitleri ile esterleşir, daha hidrofobik özellik kazanır.
- Bitkiler kolesterol sentezleyemez bu nedenle **bitkisel yağlarda kolesterol yoktur.**
- Kolesterol membranların yapısal bileşeni olmasının yanında **steroid yapılı cinsiyet hormonların, böbreküstü bezinin steroid hormonlarının, D vitamininin ve safra asitlerinin** sentezinde ön madde olarak kullanılır.
- Besinsel kaynaklı ve endojen sentezlenen kolesterol ile organizmada kullanılan kolesterol arasındaki denge korunmalıdır.
- Bu dengenin bozulması plazma kolesterol düzeyinde ve dolayısı ile kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olur.
- Kanda kolesterol miktarının artmasına **hiperkolesterolemi**, azalmasına **hipokolesterolemi** denir.

Başlıca serum lipidleri

Adı	İşlevi
Kolesterol	Hücre membranının bileşeni, steroid hormonların, D vitamininin ve safra asidlerinin ön maddesi
Trigliseridler	Enerjinin depolanma ve taşınması, ısı yalıtımı
Fosfolipidler	Hücre membranlarının ve lipoproteinlerin bileşeni
Yağ asidleri	Enerji metabolizması, prostanooidlerin öncül maddeleri, trigliserid ve fosfolipidlerin bileşeni

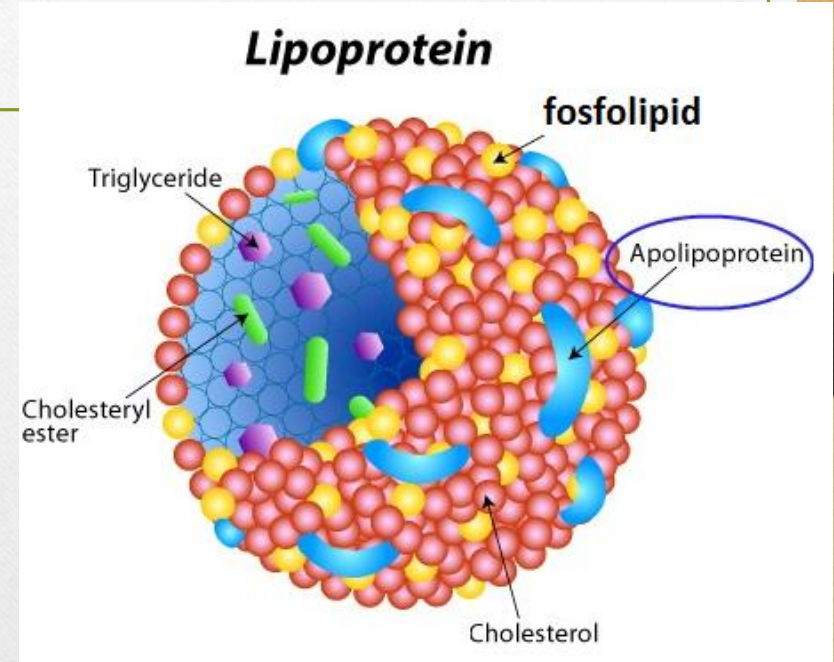
Eksojen ve Endojen Lipidlerin Taşınması

LİPOPROTEİNLER

Lipid + Protein —————→ **Lipoprotein**

- Endojen ve eksojen kaynaklı lipidler suda çözünmedikleri için sulu bir ortam olan plazmada özgün proteinler ile kompleks oluşturmuş olarak taşınırlar.
- Serbest yağ asidlerinin büyük kısmı ise plazma albuminine bağlı olarak taşınır.
- Plazma proteinleri ile birleşmiş lipidlere **lipoprotein** adı verilir.
- Lipoproteinin protein kısmına **apolipoprotein** (**apoprotein**) denir.

- Lipoprotein yapısında bulunan trigliserid, fosfolipid, serbest ve ester kolesteroler kovalent olmayan bağlarla apoproteinlere bağlanarak bir kompleks oluştururlar.
- Lipoprotein taneciğinin çekirdeğinde, apolar lipidlerden trigliseridler ve kolesterol esterleri bulunurken, dış tabakada amfipatik özellik taşıyan fosfolipid ve kolesterol yer alır.
- Apolipoproteinler taneciğin dış kısmında bulunur.
- Lipoproteinlerin dış kısmındaki bu hidrofilik tabaka lipoproteine plazmada çözünürlük kazandırır.



Lipoproteinler,

- ultrasantrifüjdeki davranışlarına
 - Yoğunluklarına
 - elektroforezdeki göç hızlarına göre 4 gruba ayrılırlar.
-

1- HDL (α_1) -Yüksek yoğunluklu lipoprotein (high-density lipoprotein)

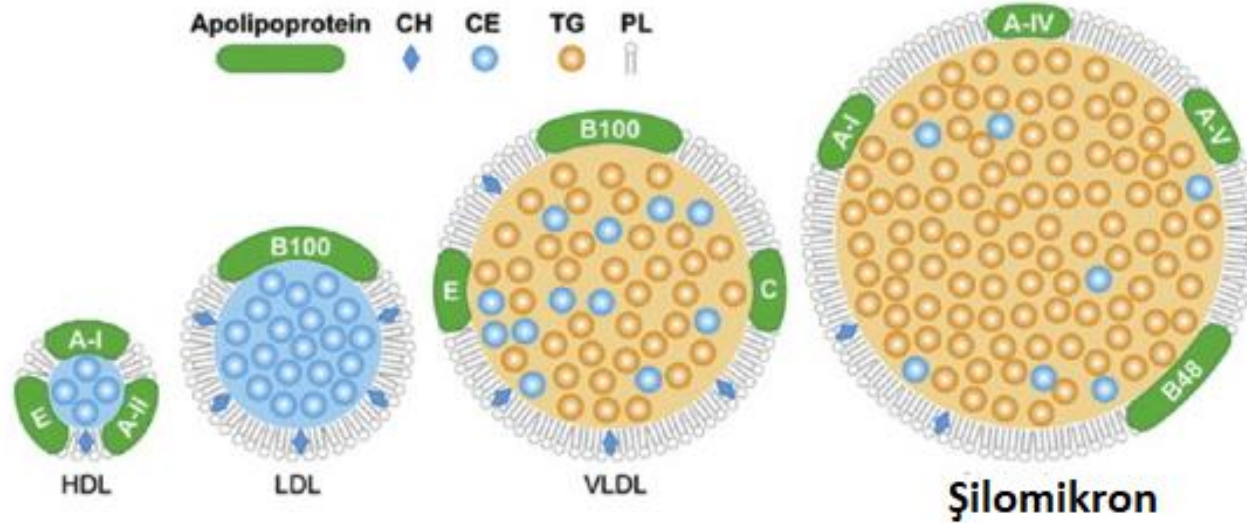
2- LDL (β)-Düşük yoğunluklu lipoprotein (low-density lipoprotein)

3- VLDL (α_2 veya pre β)- Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
(very low-density lipoprotein)

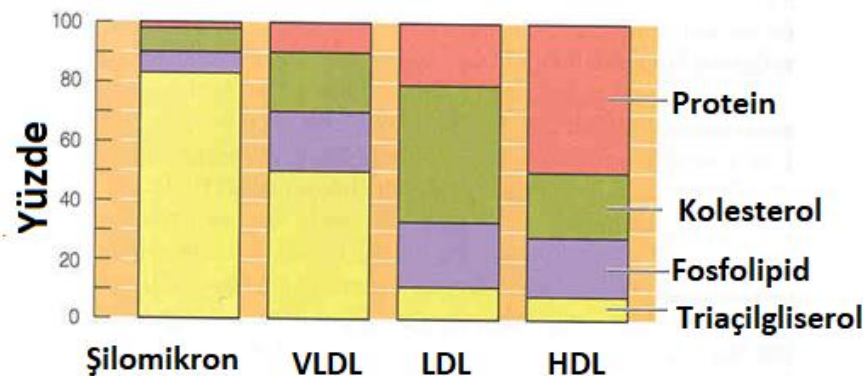
4- Şilomikronlar

Lipoproteinlerin bileşimleri, elektrik yükleri, yoğunlukları ve molekül büyüklükleri farklıdır.

- En büyük moleküllü lipoprotein, şilomikron
- En küçük moleküllü lipoprotein ise HDL'dir



CH; kolesterol
 CE; kolesterol esteri
 TG; Triaçilgliserol
 PL; Fosfolipid



- **Apoprotein:** Lipoproteinlerin protein kısmıdır. α - ve β -globulin fraksiyonlarında bulunan bazı özel proteinlerdir.
- Çeşitli tipleri belirlenmiştir: AI, AII, AIV, B (B48, B100), CI, CII, CIII, D, E ve Apo(a).
- Lipoproteinlerde bir veya birden fazla apoprotein bulunur.

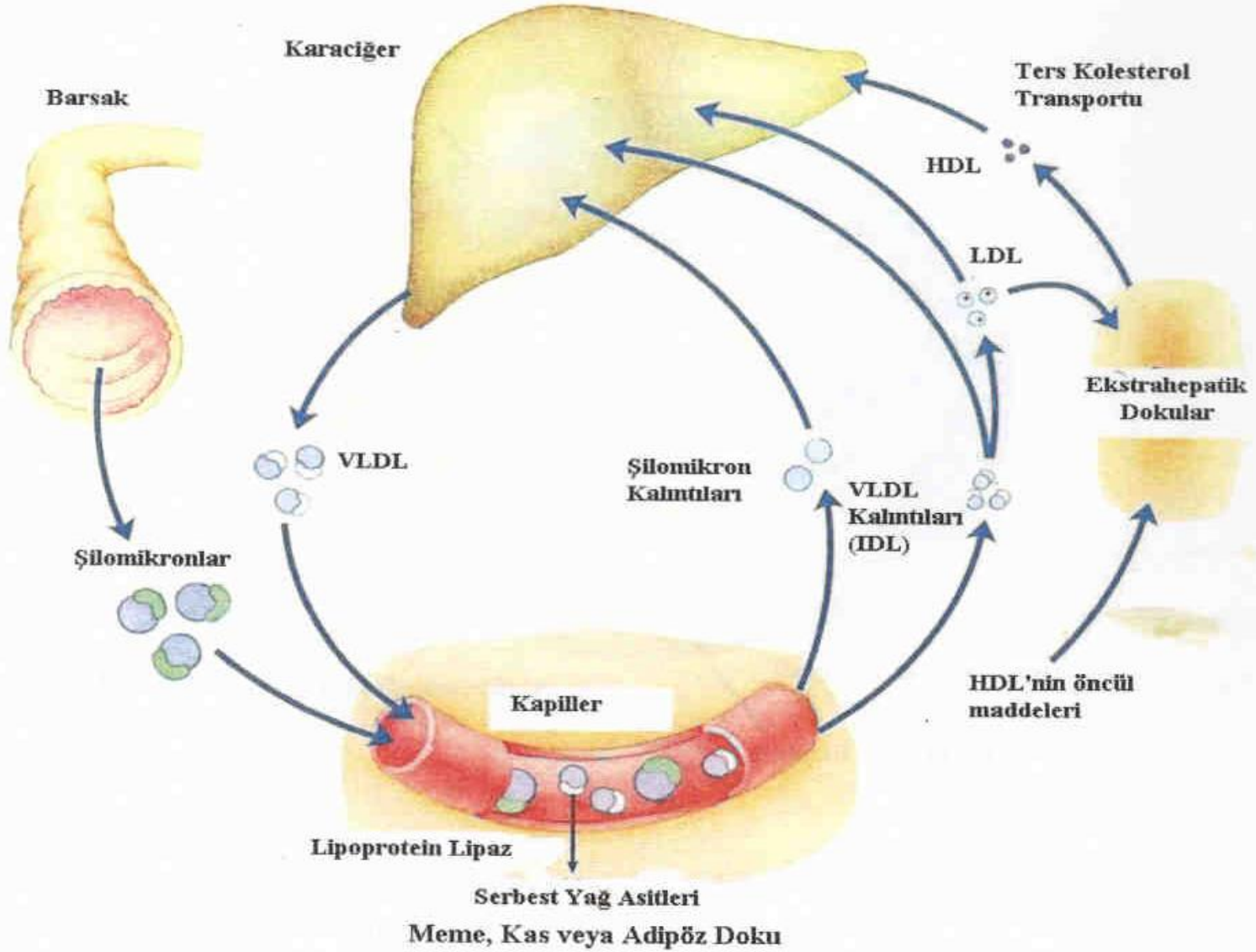
Apoproteinlerin bazıları,

- Lipidlerin çözünmüş halde kalmalarını sağlarlar.
- Enzimleri aktive ederler.
- Reseptörlerle etkileşim için ligand olarak görev yaparlar (Apo B100 ve Apo E, LDL reseptörü için, Apo AI ise HDL reseptörü için liganddır).
- Zarlardan geçişleri sağlarlar.

Apoprotein	Sentez edildiği başlıca yerler	Başlıca fonksiyonları
A-I	Karaciğer İncebağırsak	■ Şilomikron ve HDL'nin yapısal proteini ■ Lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) aktivatörü ■ HDL reseptörü için ligand
A-II	Karaciğer	■ Apo E'nin reseptöre bağlanmasını engeller ■ A-I ve LCAT inhibitörü olduğu düşünülür
A-IV	İncebağırsak	■ Hücrelerden kolesterol çıkışını kolaylaştırabilir ■ LCAT aktivatörü ■ Trigliseridden zengin lipoproteinlerin oluşumu ile ilişkilidir
B	Karaciğer (B100) İncebağırsak (B48)	■ VLDL ve LDL'nin yapısal proteini (B100) ■ LDL reseptörü ligandı (B100) ■ Şilomikronların yapısal proteini (B48)

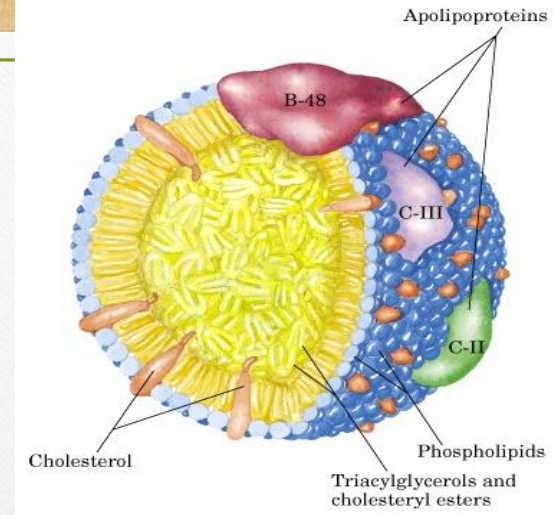
Apoprotein	Sentez edildiği başlıca yerler	Başlıca fonksiyonları
C-I	Karaciğer	■ LCAT aktivatörü
C-II	Karaciğer	■ Lipoprotein lipaz aktivatörü
C-III	Karaciğer	■ Lipoprotein lipaz inhibitörü
E	Karaciğer beyin, testis, deri, dalak	■ Özgün reseptörlere bağlanmayı sağlar (LDL reseptörü) ■ Şilomikron ve VLDL metabolizmasında rol oynar ■ Kolesterolün geri taşınımı
Apo(a)	Karaciğer	■ Plazminojenle yarışarak trombolizi inhibe edebilir.

Lipoprotein	Kaynağı	Elektroforezdeki davranışlarına göre	Başlıca lipidleri	Başlıca apoproteinleri
Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)	Karaciğer, incebağırsak Plazma	α	%50 protein %25 fosfolipid %20 kolesterol %5 trigliserid	A, C, D, E
Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)	IDL'den türerler	β	%20 protein % 50 kolesterol % 5 trigliserid	B-100
Ara yoğunluklu lipoprotein (IDL)	VLDL'den türerler	Geniş β	% 35 kolesterol % 25 trigliserid	B-100, C, E
Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL)	Karaciğer	α veya Pre β	% 55 trigliserid % 20 kolesterol	B-100, C, E
Şilomikron	İncebağırsak	Başlangıç noktası	% 85 trigliserid	B-48, A, C, E
Lp(a)	Karaciğer			Apo(a)

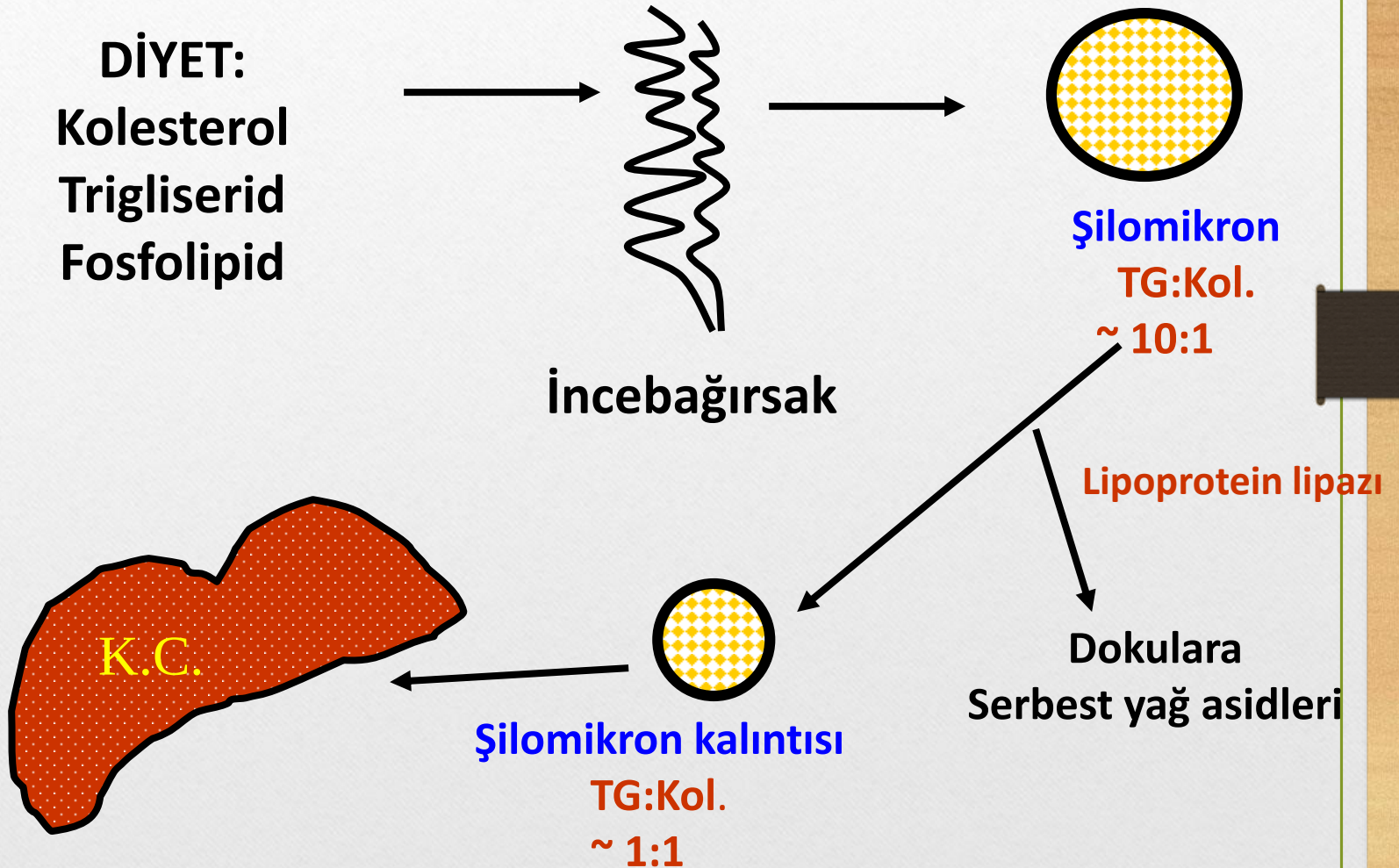


Şilomikronlar

- En büyük moleküllü ve en düşük yoğunluklu lipoproteinlerdir.
- Bağırsak mukozasının epitel hücrelerinde sentezlenirler
- Besinlerle alınan ve bağırsaktan emilen trigliseridleri (eksojen) lenf yolu ile karaciğer ve yağ dokusuna taşırlar.
- Büyük miktarda trigliserid içerirler.
- Şilomikronlar kapillere girdikleri zaman endotelyal hücrelerin yüzeyindeki **lipoprotein lipazı (LPL)** ile temas ederler → yağ asidleri + gliserol oluşur. Bu reaksiyon tamamlandıktan sonra şilomikron kalıntısı “**remnant**” tekrar dolaşıma geri döner ve karaciğerde temizlenir.

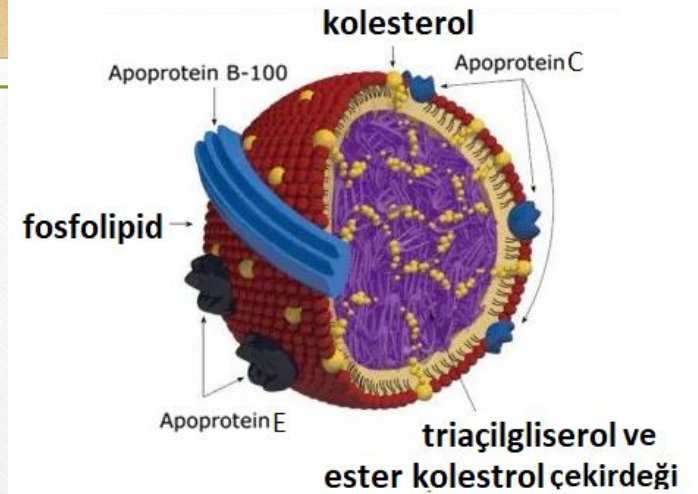


EKSOJEN LİPİDLERİN TAŞINMASI



Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL)

- Karaciğerde sentez edilirler.
 - Endojen trigliseridleri karaciğerden karaciğer dışı dokulara (kas ve yağ dokusuna) taşırlar.
 - Yapıca ve bileşim olarak şilomikrona benzer ancak daha ufaktır.
- VLDL ve şilomikron arasındaki başlıca farklar;**
- VLDL karaciğerde, şilomikron ise bağırsakta sentezlenir
 - VLDL endojen olarak karaciğerde sentezlenen trigliseridleri, şilomikron ise besinlerle alınan (eksojen) trigliseridleri taşır.
 - VLDL dolaşımında, kapiller endotelinde bulunan **lipoprotein lipaz** ile trigliseridlerinin büyük bir kısmını kaybeder. Boyutu küçülür yoğunluğu artar. VLDL artığı IDL'ye dönüşür.



Ara yoğunluklu lipoproteinler (IDL)

- VLDL artığı IDL'nin, iki yolu vardır.

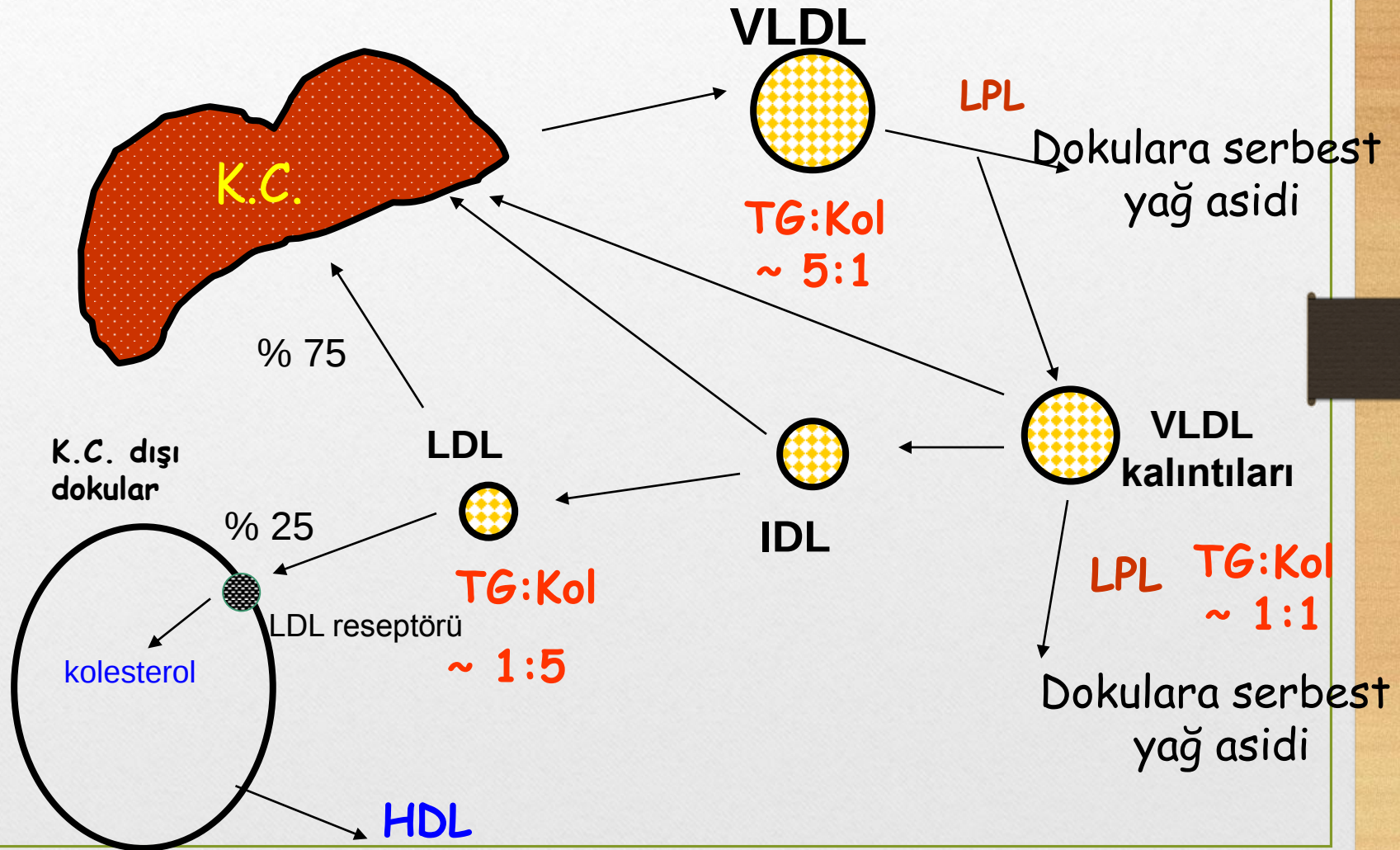
1- %60-70'i karaciğere girer ve yıkılır.

2- %30-40'ı LDL'ye dönüşür.

IDL'nin LDL'ye dönüşümünden **hepatik lipaz** sorumludur.

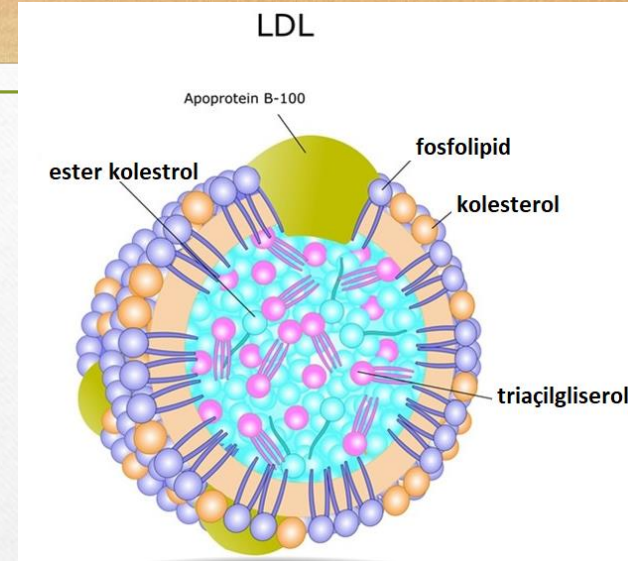
Hepatik lipaz ile fosfolipid ve trigliseridlerini kaybeden IDL → LDL'ye dönüşür.

ENDOJEN LİPİDLERİN TAŞINMASI



Düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL)

- β lipoprotein. Plazmada sentezlenirler.
- **Başlıca fonksiyonu periferik dokulara kolesterol sağlamaktır.**
- Total kolesterolün % 65 - % 75'ini taşırlar. Plazmadaki kolesterolün büyük çoğunluğu LDL partikülleri içinde bulunur.
- Plazma kolesterol seviyesi ve koroner kalp hastalığı arasındaki ilişkiden sorumlu lipoprotein LDL'dir.
- LDL'ler kanla periferik dokulara ve karaciğere gider.
- Plazmadaki LDL, ApoB/E reseptörlerince (**LDL reseptörü**) tanınır, reseptöre bağlanan LDL **endositoz** ile hücre içine alınır ve burada parçalanarak serbest kolesterol açığa çıkar.



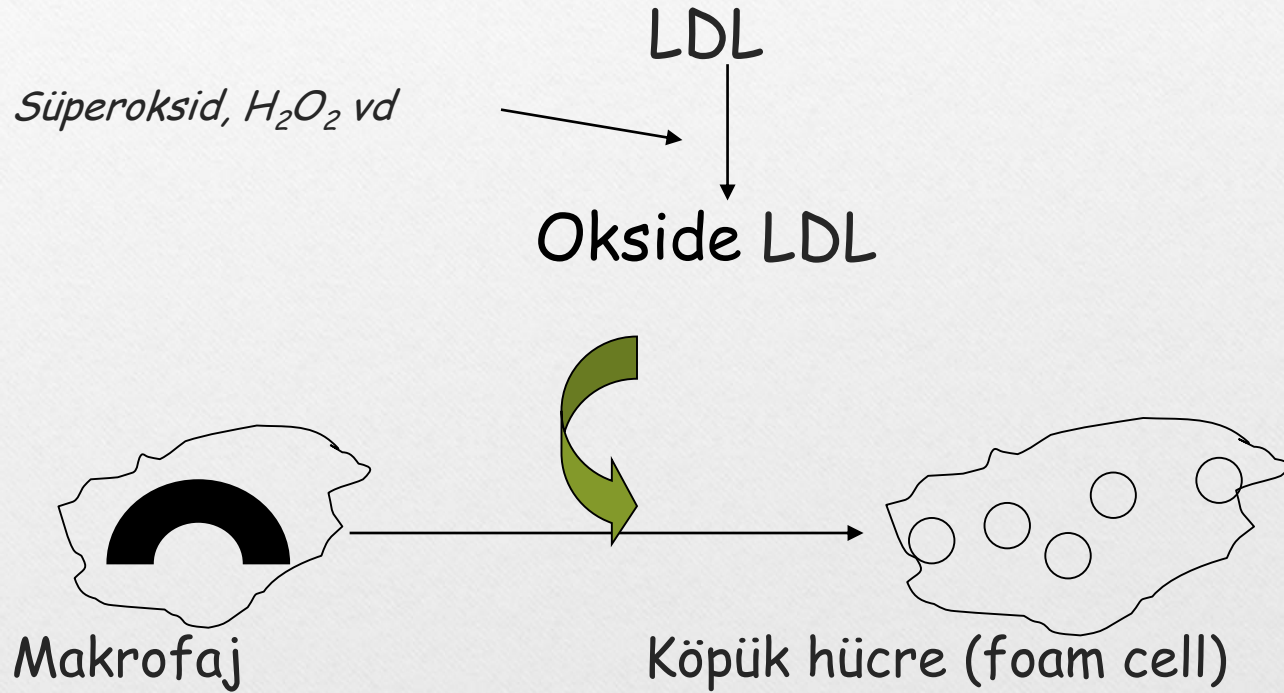
LDL reseptör aracılığı ile hücreye giren kolesterol,

- Tüm hücrelerde membran biyosentezinde,
- Karaciğerde safra asidi sentezinde,
- Böbreküstü bezi, overler ve testislerde steroid hormon sentezinde kullanılır.

LDL reseptör aracılığı ile hücreye giren kolesterol, kolesterol biyosentezini (de novo) ve LDL reseptör sentezini baskılar.

- Kolesterolün fazlası **Açıl-CoA kolesterol açıl transferaz (ACAT)** aracılığı ile tekrar esterleşerek hücrede depo edilir.
- Serbest kolesterolün bir kısmı HDL tarafından alınarak karaciğere götürülür.

LDL dolaşımdan daha yavaş uzaklaştırılır. Dolaşımda uzun süre kaldığından damar duvarına girebilir, oksitlenerek modifiye olur. Okside LDLoldukça aterojeniktir.



- LDL reseptörüne ek olarak makrofajların yüzeyinde bulunan çöpçü reseptör A, okside LDL'yi endositozla uzaklaştırır.
- LDLreseptöründen farklı olarak makrofajlarda kolesterol artışı bu reseptörün sentezini baskılamaz.
- Makrofajlar bu yüzden LDL ile dolar taşar ve **foam cells (köpük hücreler)** şeklini alırlar.
- Arter duvarındaki makrofajlar ve düz kaslar da kolesterol esterlerini bu mekanizmayla biriktirirler ve böylece oluşan köpük hücreler **ateroskleroz** plaklarının belirleyicisi olurlar.

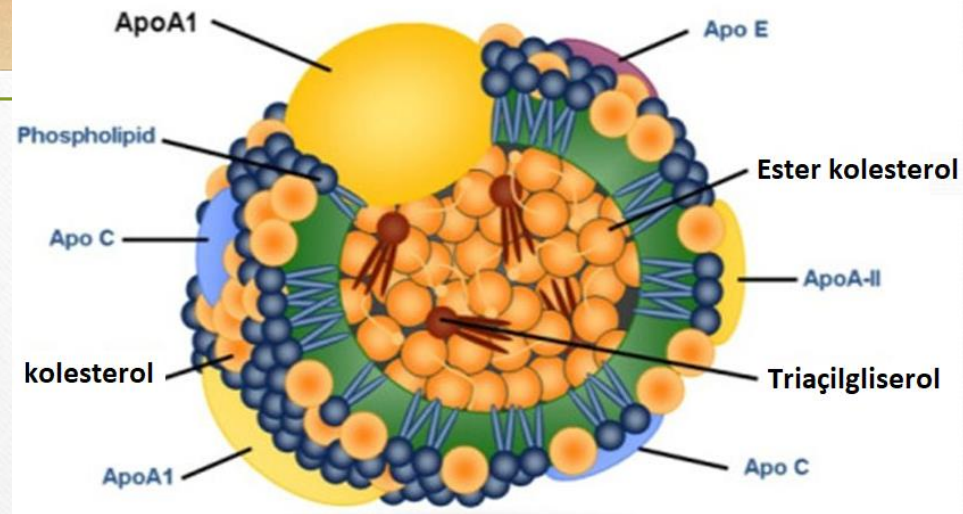
LDL miktarı % 130 mg'dan az olmalıdır.

% mg LDL	
<100	Optimum LDL
100-129	Optimuma yakın
130-159	Sınırın üstünde
160-189	Yüksek
>190	Çok yüksek

**Amerikan Sağlık Kuruluşları
< % 70 mg LDL düzeyi öneriyor**

Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)

- α_1 lipoprotein. Karaciğer ve incebağırsakta sentezlenir.
- En küçük moleküllü lipoproteindir.
- Yapısının %50'sini protein, %50'sini lipidler oluşturur.
- **Kolesterolün ve trigliseridlerin periferik damarlardan alınarak karaciğere taşınmasını sağlar. (Tersine kolesterol taşınması)**
- Dolayısıyla kanı kolesterol ve trigliseridden arındırır. Bu nedenle **antiaterojenik etki** gösterir.
- **HDL seviyesi kardiyovasküler hastalık riski ile ters orantılıdır.**



Olgunlaşmamış HDL

Lesitin kolesterol açıl transferaz ile ester kolesterol oluşumu

LCAT

HDL₃

Ester kolesterol miktarı arttıkça partikülün genişlemesi

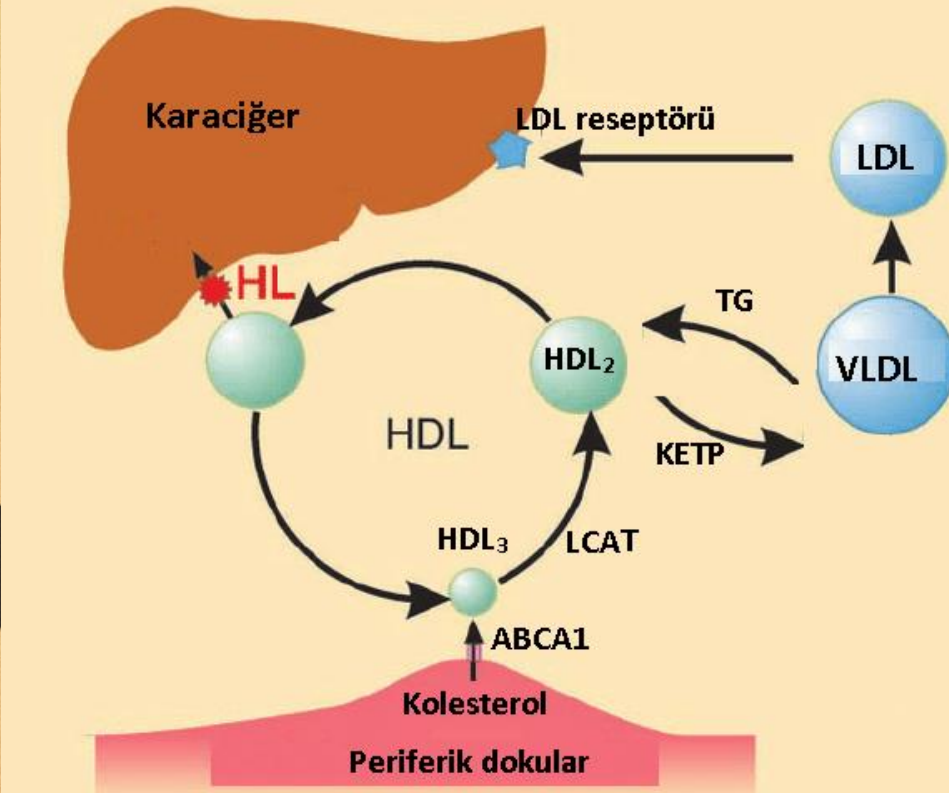
LCAT

HDL₂

apo C

- Yeni sentezlenen HDL disk şeklindedir.
- Disk şeklindeki HDL, dolaşımında periferik dokulardan aldığı serbest kolesterolü yapısındaki **LCAT** enzimi ile ester kolesterole dönüştürür.
- Ester kolesterol HDL'nin çekirdek kısmına geçer ve böylece HDL disk şeklinden küre şekline döner.
- HDL'nin ilk oluşan küre şeklindeki formu **HDL₃** adını alır.
- Ester kolesterol miktarının artması ile **HDL₂** haline gelir.

•Kolesterolün periferik hücrelerden uzaklaşmasında en etkili reseptör **ABCA1**'dir. (ATP bağlayan kaset protein)



HL; Hepatik lipaz, LCAT; Lesitin kolesterol açıl transferaz
KETP;Kolesterol ester transfer proteini; TG; trigliserid
ABCA1; ATP bağlayan kaset protein

- HDL₂ yapısında bulunan ester kolesterolleri karaciğere taşır ve sonuçta kolesterolce fakirleşmiş HDL₃ oluşur.
- HDL₂'nin bir kısmı ise ester kolesterollerini **KETP (kolesterol ester transfer proteini)** aracılığı ile VLDL'ye aktarır; yerine VLDL'den trigliserid alır.
- VLDL'ye aktarılan kolesterol esterleri, VLDL'den oluşan LDL ile karaciğer tarafından alınır.

- Trigliseridden zengin HDL, hepatik lipaz etkisi ile trigliseridlerini kaybeder. Yeniden HDL₃ haline döner.

HDL düzeyeni yükseltebilen faktörler



- Sigarayı bırakma
- Zayıflama ve diyet
- Egzersiz
- Alkol tüketimi
- Östrojen ve projestinler
- Kolesterol düşürücü ilaçlar



HDL kolesterol

≥ % 60 mg

Yüksek

< % 40 mg

Düşük

Kolesterol	% mg
Normal	< 200 mg
Sınırdan yüksek	200-240 mg
Yüksek	> 240 mg

Total kolesterol/HDL kolesterol oranı: <3.5 olmalıdır

- Robert W. Mahley, Erhan Palaoğlu ve ark. yaptıkları çalışmada: Türk Kalp Çalışması: Lipidler, lipoproteinler ve apolipoproteinler (J. Lipid Research 1995)

Kolesterol / HDL

- Kadınlarda (İstanbul) 4.5
- Erkeklerde (İstanbul) 5.5
- Kadınlarda (Ayvalık) 3.9
- Erkeklerde (Ayvalık) 4.2 bulunmuştur.

Total kolesterol/HDL kolesterol oranının önemli olduğu çeşitli örneklerle de görülmektedir.

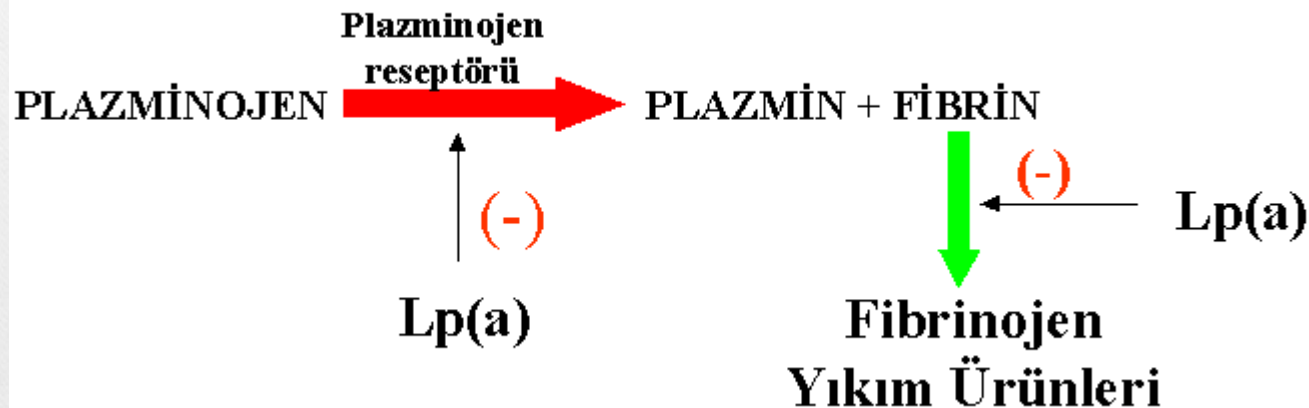
Kolesterol düzeyi %200 mg'dan az olsa bile HDL düzeyi düşükse, koroner kalp hastalığı riski vardır.

180/50: **3.6**; 200/40: **5.0**; 180/30: **6.0**;
200/50: **4.0**; 180/40: **4.5**

Total kolesterol/HDL kolesterol	
< 3.8 erkek < 3.1 kadın	Düşük risk
3.8-5.9 erkek 3.1-4.6 kadın	Orta risk
> 5.9 erkek > 4.6 kadın	Yüksek risk

Lipoprotein a (Lp a) (% 25 mg)

- >30 mg Lp(a) düzeyi koroner kalp hastalığı için risk faktörüdür.
- **Lipoprotein small a** denilmektedir.
- Apo-a'nın arteriyel duvarların en iç tabakası (intima)'nda birikerek aterosklerotik plakların oluşumuna katıldığı saptanmıştır.



Plazma lipid düzeyleri

Lipidler	% mg
Total lipid	400-700
Trigliserid	130
Serbest yağ asidleri	20
Total fosfolipid	180
Total kolesterol	200

Metabolik sendrom

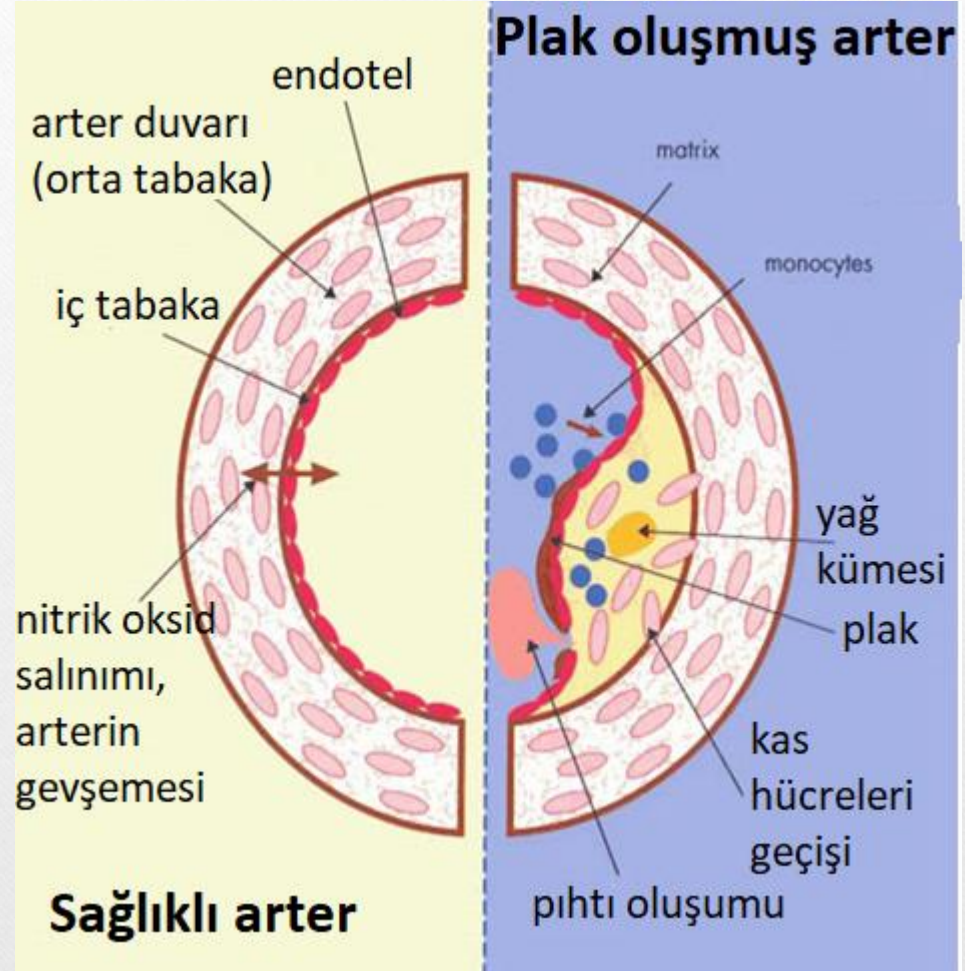
- Lipid metabolizmasındaki eksiklikler ve dengesizlikler ateroskleroz ve şişmanlık gibi bazı ana klinik problemlere yol açar.
- Yandaki tablodaki 5 durumdan en az 3 tanesinin bir arada bulunması metabolik sendrom olarak adlandırılır.

Risk Faktörü	Düze
Abdominal Obezite (Bel Çevresi)	
Erkek	> 102 cm
Kadın	> 88 cm
Trigliserid	> 150 mg/dL
HDL-K	
Erkek	< 40 mg/dL
Kadın	< 50 mg/dL
Kan Basıncı	≥ 130 / 85 mm Hg
Açlık Kan şekeri	≥ 110 mg/dL

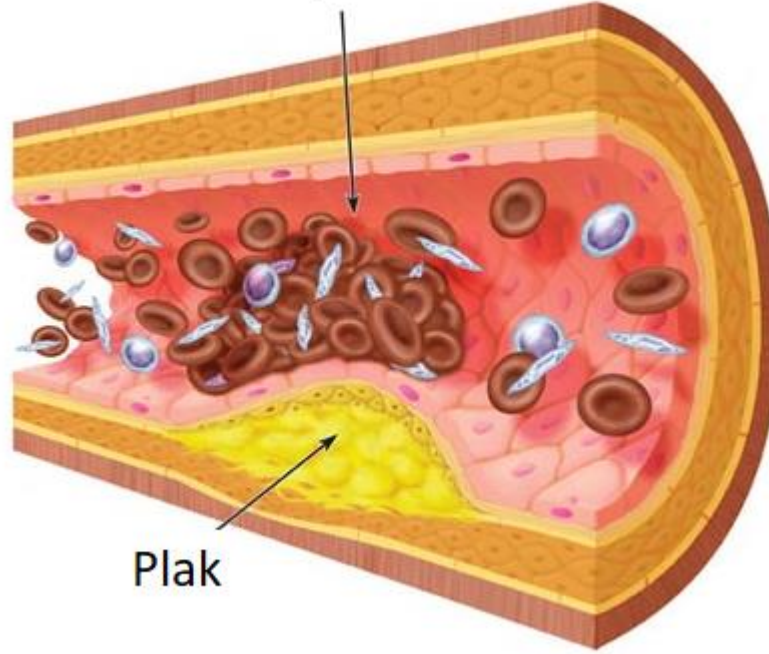
Koroner Kalp Hastalığı (KKH) için risk faktörleri

- Kalıtım: Ailede oluşan erken kalp hastalığı
- Hiperkolesterolemi (> 200 mg/dl)
- Düşük HDL kolesterol (35 mg/dl, arter duvarlarından kolesterol çıkışının azalması)
- Hipertansiyon ($\geq 140/90$ mmHg, arter duvarında yaralanma)
- Beslenme
- Sigara: Arter duvarında yaralanma, arter duvarında hipoksi, tromboz
- Alkol
- Diyabet !!!
- Östrojen v.b. hormon kullanımı
- Diğer: Şişmanlık (obezite), stres, sedanter (egzersizsiz) yaşam (hareketsizlik)

Ateroskleroz ve doku iskemisinin patojenezi



Daralmış arter kanalı



Plak

LİPİD METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

➤ Sindirim ve emilme ile ilgili olanlar

- Pankreas kanalı tıkanması

pankreatik lipaz ince bağırsağa geçemez → yağlı dışkı

- Safra kanalı tıkanması

safr tuzları (kolat) → yağların emülsiyonu bozulur → yağlı dışkı
ince bağırsağa geçemez (D vit. ve Ca²emilimi azalır)

➤ Dislipidemiler (Dislipoproteinemiler)

- a) Hiperlipoproteinemi-hiperlipemi-hiperlipidemi
- b) Hipolipoproteinemi-hipolipemi

➤ Hücre içi lipid metabolizması bozuklukları (Sfingolipidozlar)

➤ Lipodistrofiler (Lipodistrofi sendromları, yağ dokusunun kısmen ya da tamamen yokluğu ile seyreden heterojen bir grup bozukluğu içerir)

➤ Ateroskleroz

➤ **Yağ asidi metabolizması bozuklukları**

- a) Karnitin mekiğinde bozukluklar
- b) Yağ asidlerinin β -oksidasyon bozuklukları
(bu yolda rol alan dehidrojenaz enzimlerin yokluğu)
- c) Yağ asidlerinin α -oksidasyon bozuklukları
- **Refsum hastalığı**
- d) Yağ asidlerinin peroksizomal oksidasyon bozuklukları
- **Zellweger sendromu**
- **Adrenolökodistrofiler (ALD; Lorenzo'nun yağı)**
- e) Esansiyel yağ asidi eksikliği



Zellweger sendromu



HİPERLİPİDEMİLER

(Hiperlipoproteinemiler)

Primer hiperlipidemiler: Genetik bir bozukluk veya diyetin genetik faktörlerle etkileşimi sonucu ortaya çıkar.

Sekonder hiperlipidemiler: Diyabet, nefrotik sendrom, safra kanalı tıkanıklığı, K.C. hastalıkları, tiroid bezi hastalıkları, pankreatit gibi hastalıklara bağlı olarak, ayrıca obezitede, alkol alımında ve bazı ilaçların alınımında ortaya çıkabilir.

Primer hiperlipoproteinemilerin sınıflandırılması

Lipid çeşidine göre sınıflandırma

- Hiperkolesterolemi
- Hipertrigliseridemi
- Karışık hiperlipidemi

Fenotipik sınıflandırma

- Fredrickson (WHO) sınıflandırması(Tip I-V)

Genetik (metabolik) sınıflandırma

- Ailesel hiperkolesterolemi [LDL reseptörü (Apo B-100) eksikliği]
- Çok genli hiperkolesterolemi
- Ailesel karışık hiperlipidemi
- Ailesel disbetalipoproteinemi
- Ailesel hipertrigliseridemi
- Şilomikronemi sendromu
- Hiperalfalipoproteinemi



Dr. Donald S. Fredrickson
(1924-2002)

Hiperlipidemilerin nedenleri

Hiperkolesterolemi (K↑)	Hipertriglisedemi (TG↑)	Karışık hiperlipidemi (K↑,TG↑)
Metabolik		
Hipotiroidizm	Obezite	Kontrol edilmemiş DM
Kolestaz	NIDDM	Nefrotik sendrom
Nefrotik sendrom	Nefrotik sendrom	Kronik renal yetmezlik
Porfiria	Kronik renal yetmezlik	
Gebelik	Paraproteinemi	
Diyet faktörleri		
Doymuş yağ ve kolesterol tüketimi	Basit karbohidrat diyeti	Basit karbohidrat diyeti
	Aşırı alkol tüketimi	Aşırı alkol, doymuş yağ ve kolesterol tüketimi
İlaçlar		
Tiyazidler	Beta-blokerler	Tiyazidler
Projesteronlar	Tiyazidler	Kortikosteroidler
	Kortikosteroidler	Retinoidler
	Retinoidler, Siklosporin	Projesteronlar
	Projesteronlar, Östrojenler	

Fredrickson Hiperlipidemi Sınıflandırması

Fenotip	Anomali	Lipid değışikliğı	Sekonder faktörler
Tip I	Şilomikron artışı	Çok yüksek trigliserid	Diyabet, lupus, disglobulinemi
Tip IIa	LDL artışı	Yüksek kolesterol	Hipertiroidizm, nefrotiksendrom, şişmanlık
Tip IIb	LDL ve VLDL artışı	Yüksek kolesterol	Tip II a ile aynı
Tip III	VLDL kalıntıları ve IDL, şilomikron kalıntılarında artış	Yüksek kolesterol Yüksek trigliserid	Hipotiroidizm, diyabet, disglobulinemi, lupus, şişmanlık

(devamı)

Fenotip	Anomali	Lipid değışikliği	Sekonder faktörler
Tip IV	VLDL artışı	Yüksek trigliserid Hafif artmış kolesterol	Alkol, diabet, porfiri, böbrek yetmezliği, Cushing sendromu, beta blokerler, diüretikler, oral kontraseptifler
Tip V	Şilomikron ve VLDL artışı	Çok yüksek trigliserid Yüksek kolesterol	Tip IV ile aynı

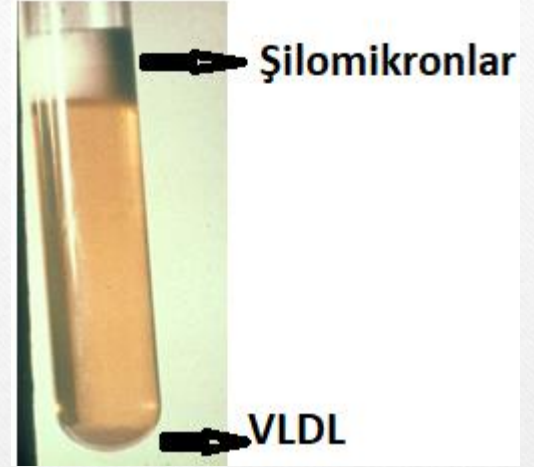
Tip I Hiperlipoproteinemi (Ailesel hiperşilomikronemi), Şilomikron↑

- Nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır.
- Ailevi **LPL** (Lipoprotein lipaz) veya **Apo CII** yetmezliği.
- Vücut kandan şilomikronları temizleyemez.
- Tip I'li çocuk ve yetişkinlerde tekrarlayan karın ağrıları vardır.
- **Dalak ve karaciğer** büyümüştür.
- Derilerinde pembemsi-sarı yağ oluşumları (**ksantomalar**) oluşmuştur.
- Trigliserid düzeyleri çok yüksektir. (TG > %2000 mg).
- Ateroskleroza neden olmaz, fakat **pankreatite** yol açar, bu öldürücü olabilir.

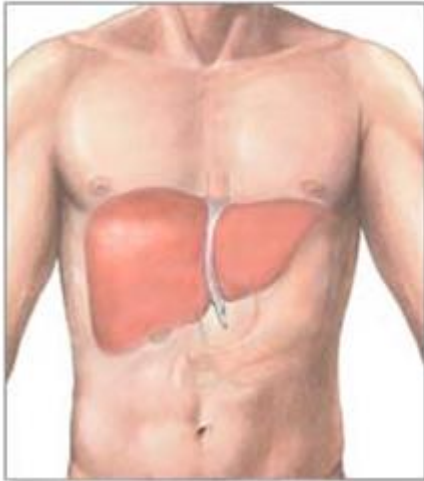
LPL (Lipoprotein lipaz): Dolaşımda şilomikron ve VLDL'nin yapısında bulunan trigliseridleri hidroliz eden enzimdir.

Apo CII: LPL aktivatörüdür.

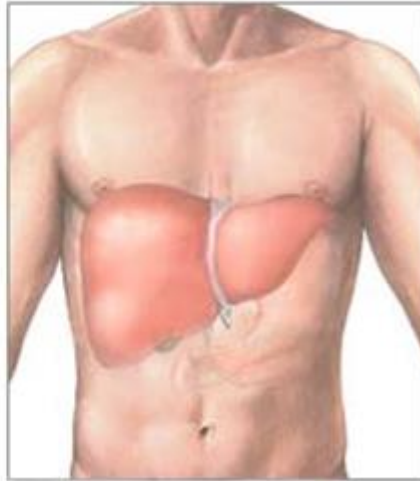
- Bu hastaların doymuş ve doymamış tüm yağ çeşitlerini yememeleri gerekir.
- Plazma bir gece buzdolabında bekletildiğinde üstte krema gibi şilomikronlar, altında bulanıklıkta ise VLDL bulunur.



Normal karaciğer

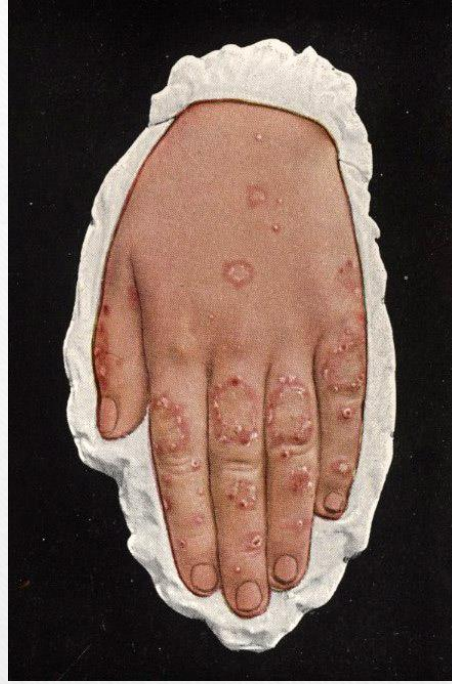


Hepatomegali yüzünden büyümüş karaciğer

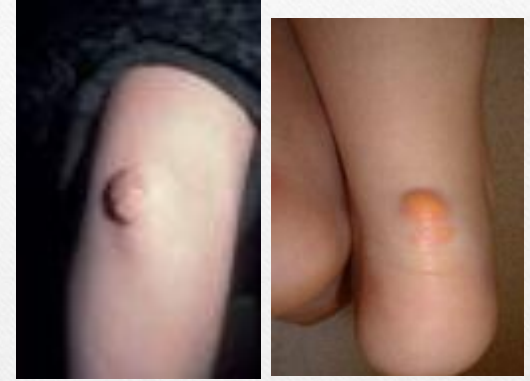




Lupus



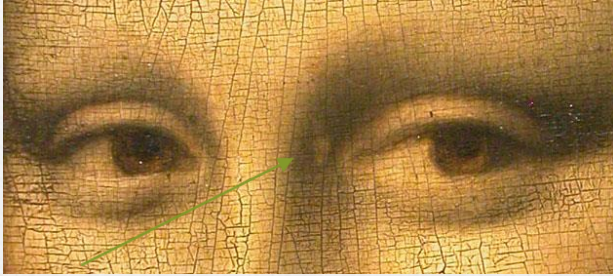
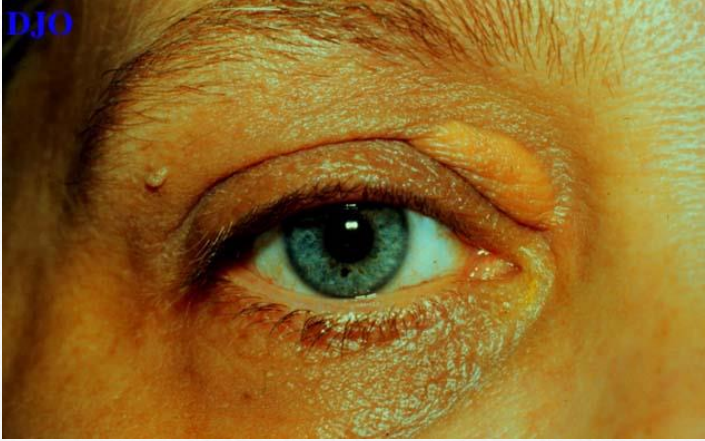
Lupus erythematosus



Ksantomalar

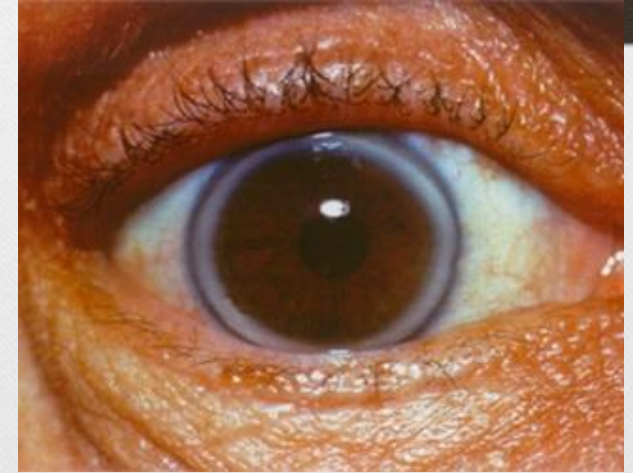
Parmak boğumlarında
ve aşil tendonunda
ksantomalar oluşur

DJO



Ksantelazma

Araştırmacılar Mona Lisa'nın yüz ifadesinin sağlık durumu hakkında önemli işaretler taşıdığını düşünmektedir. Palermo Üniversitesi'nden Vito Franco, yüksek kolesterolü olduğunu ve modelin sol göz çukurunda "ksantelazma" hastalığının bulunduğunu iddia ediyor.



Korneal arkus

Tip II Hiperlipoproteinemi (Ailesel hiperkolesterolemi), LDL ↑

- Azalmış veya hiç olmayan LDL reseptörü sentezi.
- Ateroskleroz ve kalp krizi sonucu erken ölümlle sonuçlanan kalıtsal bir hastalıktır.
- LDL düzeyleri çok yüksektir. % 550-1100 mg (homozigot); % 300-450 mg (heterozigot)
- Kolesterol düzeyleri % 500-1200 mg (homozigot, **LDL reseptörü hiç yok**), % 270-550 mg (heterozigot, **LDL reseptörü var ama az sayıda**).
- Deri ve tendonlarda ksantomalar oluşur.
- Hiperlipidemi doğumla başlar.

LDL reseptörü: LDL bu reseptöre bağlanarak hücre içine alınır ve yıkılır.



Tendon ksantoma



Homozigot Ailesel
Hiperkolesterolemili 13
Yaşındaki Hastada
Koroner Arter Hastalığı ve
Supravalvuler Aort
Darlığının Cerrahi Tedavisi
(Koşuyolu Kalp Dergisi,
2011)



6 yaşında bir çocuk

- 30 yaşından sonra aterosklerotik belirtiler ortaya çıkar. 40 yaş civarında kalp krizi meydana gelebilir. Homozigotlarda 20 yaşından önce de miyokard enfarktüsü gelişebilir.
- Sigara içme, şişmanlık gibi risk faktörlerinden kaçınılmalı. İlaç kullanarak kolesterol düzeyinin düşürülmesi gerekir.
- Diyetin çok az yağ içermesi gerekir. Egzersiz yapılmalıdır.

	Hasta (2.5 yaşı)	Anne	Baba
Total Kolesterol	890	348	258
HDL-kolesterol	23	45	60
LDL-kolesterol	873	314	210
Trigliserid	55	98	40

Hastaya lezyonların çok erken yasta görülmesi, yukarıdaki tabloda görüldüğü gibi total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin yüksek, trigliserid düzeyinin ise normal sınırlarda bulunması ile **homozigot familial hiperkolesterolemi tip IIa** tanısı konuldu. Ailesi ise heterozigot familial hiperkolesterolemi tip IIa olarak değerlendirildi.



Türkiye Klinikleri J Dermatol, 17, 53-55 (2007)

Tip III Hiperlipoproteinemi, VLDL ↑ ve TG↑

- Nadir görülen bir hastalıktır.
- **LDL reseptörüne ilgisi olmayan ApoE varlığı.**
- **VLDL, kolesterol ve trigliseridi çok yüksektir.** Avuç içinde ve uzun kemiklerin uçlarında ksantomalar görülür.
- Aterosklerotik belirtiler erken yaşlarda belirir. Kolesterol (500-1000 mg) ve TG değerleri (300 mg) artmıştır. **HDL-kolesterolün normal** olması tipiktir. **LDL-kolesterol düşüktür.**
- Hipotiroidi, şişmanlık, diabet, alkol kullanımı gibi etkenler hastalığın çıkmasına neden olur.
- Kolesterolü ve doymuş yağı az olan diyetle beslenilmelidir.
- Lipid düşürücü ilaçlar kullanılırsa kolesterol düzeyi normale döner ve ateroskleroz riski azalır.



© 1995, Dermatology, University of Iowa

Tip IV Hiperlipoproteinemi, VLDL↑

- **Klinikte en sık görülen tiptir.**
- Artmış VLDL ile birlikte yüksek trigliserid düzeyi.
- Hiperürisemi, diyabet, Cushing sendromu, hipertansiyon ve periferik damar hastalıkları ile birlikte bulunur.
- Ateroskleroz riskini arttırır. HDL kolesterol azalmış, kolesterol artmıştır.
- Aşırı alkol alımı, östrojen kullanımı ile ve hipertiroide kolesterol düzeyi % 1000 mg'ın üstüne çıkar.
- Kiloyu azaltmak, diyabeti kontrol altında tutmak ve alkolden kaçınmak gerekir.
- Lipid düşürücü ilaçlar yararlıdır.

Tip V Hiperlipoproteinemi

Şilomikron ↑ ve VLDL ↑

- Diabette, kronik alkolizmde, böbrek yetersizliğinde bu hastalık görülebilir.
- Deride ksantomalar, büyümüş dalak ve karaciğer, karında ağrılar vardır.
- Pankreatit görülür. Tip I'den farkı post heparin lipaz aktivitesi normaldir.
- Diyetle yağdan kaçınmak, kilo verme ve alkolü bırakma yararlı olur.
- Lipid düşürücü ilaçlar yararlıdır.

Hiperalfalipoproteinemiler, HDL↑

- HDL (α lipoprotein) artışı ile karakterizedirler.
- **Primer hiperalfalipoproteinemi:** Serum HDL-kolesterol düzeyi ≥ 70 mg'dan yüksektir. Total kolesterol normal veya hafif yüksektir. Trigliserid normaldir.
- **Sekonder hiperalfalipoproteinemi:** Östrojen, alkol, heparin, niasin etkisiyle oluşur; menapozdan önce kadınlarda, vejeteryanlarda, koşucularda görülebilir.



HİPOLİPOPROTEİNEMİLER

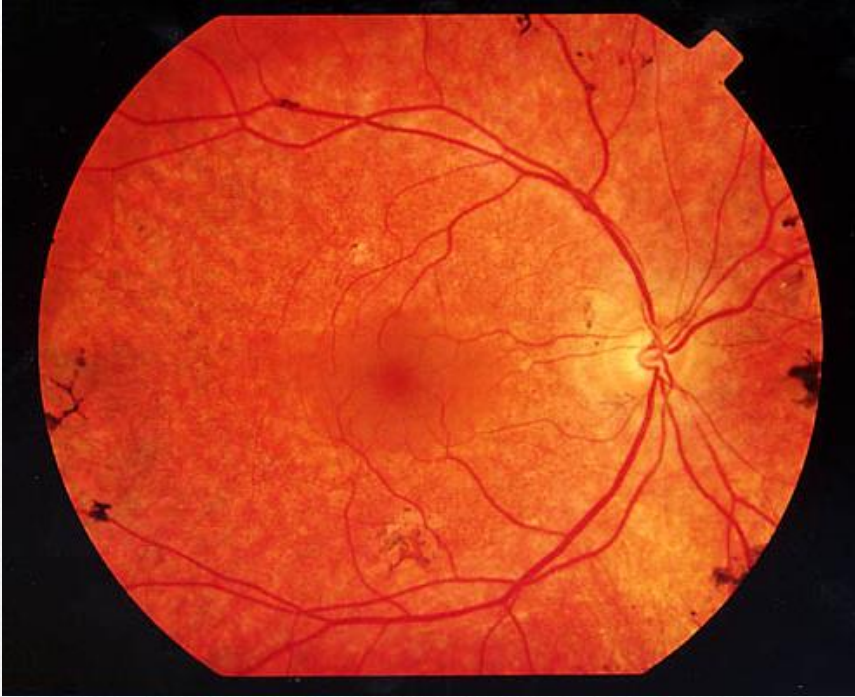
1. Hipobetalipoproteinemi LDL↓

- LDL kolesterol düzeyinde azalma (normalin % 10-50'si kadar)
- Hastaların çok önemli şikayetleri yoktur. Genellikle belirti vermez, tedavi gerektirmez.

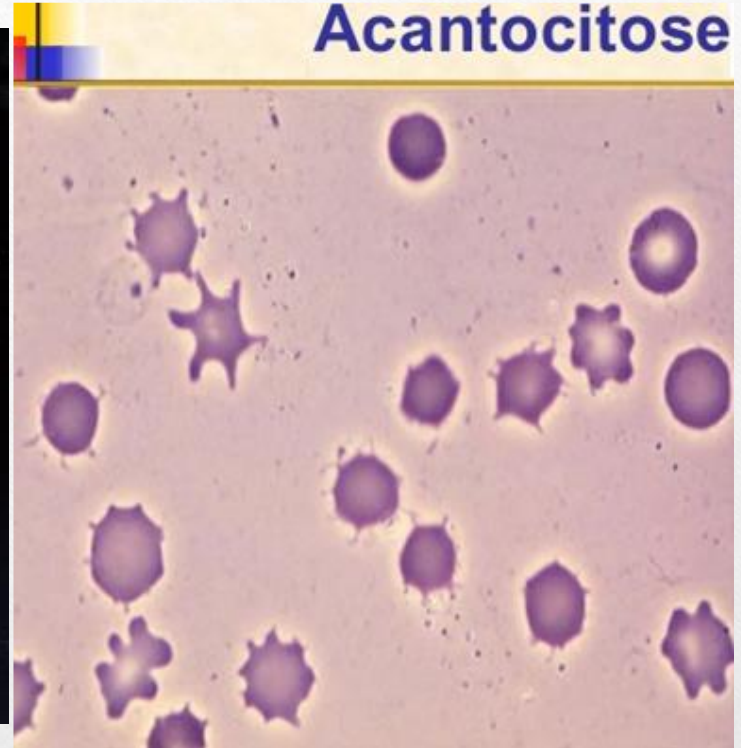
2. Abetalipoproteinemi

LDL yok (Akantositoz : Bassen-Kornzweig Sendromu)

- Trigliseridlerin lipoproteinlere transferinde bozukluk vardır. Trigliseridler bağırsak ve karaciğerde birikmiştir.
- Kanda şilomikron ve VLDL düzeyleri çok düşüktür.
- Plazmada sadece α -lipoproteinler (HDL) vardır. LDL yoktur.
- Yağların ve yağda çözünen vitaminlerin absorpsiyonu bozular.
- Anormal bağırsak hareketleri, yağlı dışkı, **çift yüzeyli eritrositler** vardır. Retinitis pigmentosa nedeniyle körlük oluşabilir.
- Fazla miktarda E ve A vitamininin alınması bu hastalığı tedavi etmemesine rağmen sinir sistemi üzerine olabilecek etkileri azaltabilir.



Retinitis pigmentosa



Periferik yaymada kanda
diken yüzeyli eritrositler

3. Analfalipoproteinemi - Tangier hastalığı

HDL yok

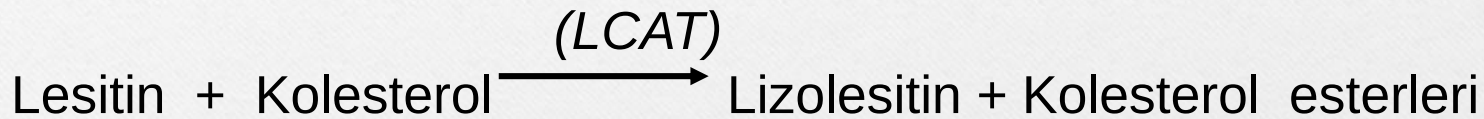
- ABCA1 proteini genetik eksikliği.
- HDL kolesterol hemen hemen hiç yoktur.
- Anormal sinir fonksiyonlarına, lenf nodüllerinde, bademciklerde, karaciğer ve dalakta büyümeye neden olur.
- Kolesterol bademciklerde birikir ve bademcikler turuncu bir hal alır.
- Bu hastalarda erken koroner kalp hastalığı (KKH) veya ailelerinde KKH geçmişi bulunmamaktadır.

ABCA1 (ATP bağlayan kaset protein); serbest kolesterolün HDL'ye aktarılmasını sağlar

4. Lesitin kolesterol açıltransferaz (LCAT) yetmezliği

- İskandinavya ülkelerinde görülen kalıtsal bir hastalıktır. Bizde yapılan bir çalışmada 30'dan fazla ailede bulunduğu saptanmıştır.

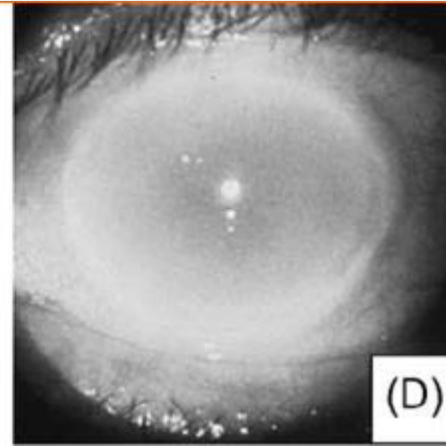
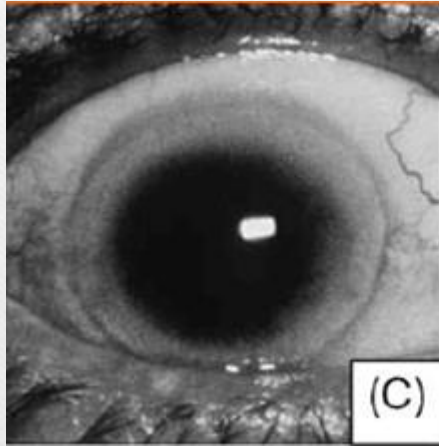
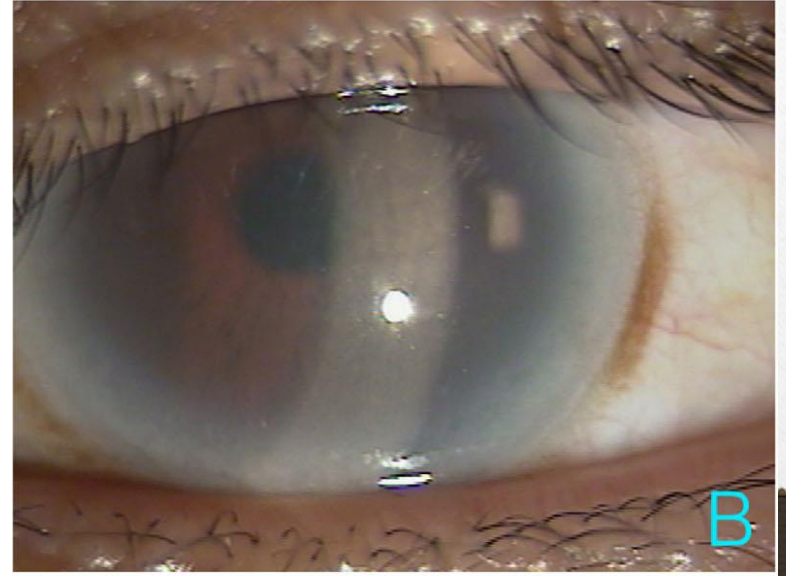
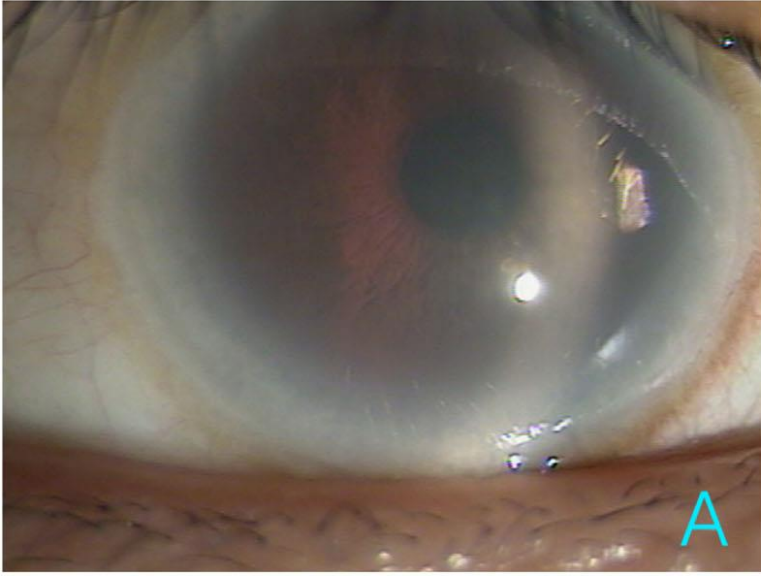
Lesitin kolesterol açıl transferaz



- LCAT eksikliği olan hastalarda kolesterol esterleri oluşamaz.
- HDL-kolesterol düzeyleri çok düşüktür.
- Hemolitik anemi ve böbrek yetersizliği (proteinüri) vardır.
- Korneada opasite görülür.

5. Balık gözü (Fish eye) hastalığı

- HDL azalır, LCAT aktivitesinde eksiklik vardır.
- Hastanın gözlerinin bir balık gözü gibi buğulu hal almasına neden olan ciddi kornea opasiteleridir.
- Nadir görülen bir hastalıktır.
- Koroner kalp hastalığı erken gelişir.



Balık gözü

Korneada opak görünüm

Sekonder hiperlipoproteinemiler

Diğer hastalıklara bağlı lipid tablosu değişiklikleridir. Bunlar:

- **Hipotiroidiye bağlı hiperkolesterolemi:** LDL reseptörlerinin görevlerini iyi yapmaması sonucunda LDL katabolizması yavaşlar. Kolesterolün safra ile salgılanması azalır. Hipertrigliseridemi de görülür.
- **Diabetes mellitus:** İyi tedavi edilmeyen diyabette insulin yokluğuna bağlı olarak lipoliz artar ve lipidlerin kandaki konsantrasyonları yükselir. En çok Tip IV hiperlipoproteinemi görülür.
- **Nefrotik sendrom:** Plazma albuminindeki azalmaya, LDL ve VLDL konsantrasyonunda artma eşlik eder. Tip IIb ve IV hiperlipoproteinemi görülür.

- **Kolestasis:** Hiperkolesterolemi ve LCAT aktivitesinde azalmaya neden olur. Bu nedenle serbest kolesterol/ester kolesterol oranı plazma düzeyinde artmıştır.
- **Oral kontraseptiflerin kullanımı:** Gebeliği önlemede kullanılan progestin tipi preparatlar trigliserid miktarını arttırabilirler. Yatkinlığı olan hastalarda LDL/HDL oranı da bozulabilir. Buna karşın menopozdan sonra kullanılan östrojenler, LDL'yi azaltırken HDL'yi arttırırlar.
- **Aşırı kortizol, Cushing sendromu veya kortikosteroidlerin** uzun süre kullanılması VLDL ve/veya LDL artışına neden olur.
- **Şişmanlık:** VLDL artışı ile Tip IV oluşur.
- Arteryal hipertansiyon tedavisinde bazı β **blokerler** lipoprotein lipaz aktivitesini azaltabilir.
- **Kronik alkolizm:** Hipertrigliseridemiye neden olur.

Kan yağları hedef değerleri

Total kolesterol	< % 200 mg
Trigliserid	< % 150 mg
HDL-Kolesterol	> % 40 mg (kadın) > % 50 mg (erkek)
LDL-Kolesterol	< % 130 mg
LP(a)	< % 30 mg
TKol/HDL-Kol	< 3.5

Türk Kalp Derneğinin kabul ettiği değerler

	Total kolesterol (mg/dL)	LDL-kolesterol (mg/dL)	Trigliserid (mg/dL)
Optimum		<100	
Normal	<200	100-129	< 150
Sınırdaki yüksek	200-239	130-159	150-199
Yüksek	≥240	160-189	200-500
Çok yüksek		≥190	>500

Dislipidemi tanısında dikkat edilecek noktalar

- 20 yaşın üstünde her erişkin total kolesterolünü en az 5 yılda bir ölçtürmeli.
- Analizlerde kan serumu tercih edilir.
- Venöz numune alırken hemolize engel olmak için turnike kullanılmamalıdır.
- Numune almadan önce kişi en az 10 dakika istirahat haline alınmalıdır.
- Plazma lipid düzeyleri serumda % 4 daha düşüktür.
- **Total kolesterol için hastanın aç olmasına gerek yoktur, ancak TG ve daha az olarak da HDL-kolesterol, değışiklik gösterirler. Bu nedenle 9-12 saatlik açlık gerekir.**

Dislipidemi tanısında dikkat edilecek noktalar

- Mevsimler kolesterol seviyesini etkiler. Kolesterol düzeyi kışın en yüksek, yazın en düşüktür.
- Çeşitli hastalıklar, tıbbi müdahaleler, travmalar v.b ilk 48 saatte genellikle kolesterolde düşmeye, trigliserid düzeyinde yükselmeye sebep olur.
- Kadında lipid profili sıklıkla değişebilir (siklus ortasında değerler pik yaparken menstrüasyona doğru düşer).
- Gebelikte LDL-Kol., HDL-Kol., trigliserid yüksek çıkabilir.

Hiperlipoproteinemilerin tedavisi

A - Diyet tedavisi

B - İlaçla tedavi

C - Cerrahi tedavi

A-Diyet tedavisi

- **En iyi diyet HDL'yi arttıran, LDL'yi azaltan diyettir.**
- İlaçla tedaviye başlamadan önce hiperlipoproteinli kişinin diyeti düzenlenerek lipid düzeyinin azaltılmasına çalışılmaktadır.
- Diyetteki yağ oranı azaltılmalı, lif oranı arttırılmalıdır.
- Yapılan çalışmalar diyetle toplam yağ miktarının fazla olması ve ayrıca doymuş yağların fazla olmasının kanda kolesterol, LDL-kolesterol düzeyini arttırdığını, çok sayıda çift bağ içeren doymamış yağları (özellikle ω -3 polidoymamış yağ asitleri) fazla almanın ise total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyini azalttığını göstermektedir.

- **Birinci basamak kolesterol düşürücü diyet:** Günlük kolesterol alımı < 300 mg. Günlük et miktarı 150 g'ı geçmemeli, kırmızı et haftada en fazla 2 kez yenilmeli, diğer günler balık ve tavuk eti yenilmeli. Yumurta en fazla haftada 1 kez yenilmeli. Lifli ve selülozu bol karbohidrat yenilmeli.
- **İkinci basamak kolesterol düşürücü diyet:** Günlük kolesterol alımı < 200 mg. Günlük et miktarı 90 g olmalı yukarıdakilerden daha az besin alınmalı. Yumurtanın sarısı da yasak.
- **Trigliserid düşürücü diyet:** Yağ alımında kısıtlama. Mono ve disakkarid alımında yasaklama,

- Sağlıklı beslenmek için diyet doymuş yağlardan, trans yağ asidlerinden ve kolesterolden fakir; sebze, meyve ve lifli gıdalardan zengin olmalıdır. Günlük tuz kullanımı (sodyum klorür) 6 g'ı geçmemelidir.
- Trigliserid yüksekliği varsa alkol kesilmelidir.
- Kadınlarda ve küçük yapılı erkeklerde tüketim azaltılmalıdır. Yağ alımı total enerjinin %30'u kadar (%25-35) olmalıdır. Diyetteki toplam yağ miktarı kadar doymuş/doymamış yağ asidleri oranı ve alınan kolesterol miktarı da önemlidir. Doymuş yağ total kaloringin %10'undan az, tekli doymamış yağ %20'si kadar, çoklu-doymamış yağ %10'u kadar olmalı ve alınan günlük kolesterol de 200 mg'dan az olmalıdır.

Trans Yağ Asidleri

- Trans-çoklu doymamış yağ asidlerinin LDL-K'yı yükselttikleri ve HDL-K'yı azalttıkları gösterilmiştir.
- Trans yağ asidleri sıvı bitkisel yağların hidrojenize edilerek katılaştırılması sırasında açığa çıkmaktadır.
- Sıvı yağların hidrojenize edilerek katılaştırılması ile elde edilen margarinler, içlerine süt, vitamin katılarak genel beslenme açısından zenginleştirilmelerine ve kullanım kolaylığına rağmen içerdikleri trans yağ asidi miktarı bilinmediğinden ateroskleroza karşı koruma diyeti kapsamında önerilemez.
- Ayrıca, ticari mutfaklardaki kızartmalarda, hazır yemeklerde, börek-çörek (yağlı çörekler, yağlı kraker) yapımında da bu yağlar kullanılmaktadır. Bu yağların tüketimi en aza indirilmelidir.

B-İlaçla tedavi

- Lipoprotein sentezini azaltan ilaçlar
 - a) Nikotinik asid ve türevleri
 - b) Fibratlar (klofibrat ve gemfibrozil)
 - c) Probukol
 - d) **HMG - CoA Redüktaz inhibitörleri**
- Lipoprotein katabolizmasını arttıran ilaçlar
 - a) Kolestiramin ve Kolestipol
- Diğer ilaçlar
 - a) Östrojenler ve Progestinler
 - b) Dekstrotiroksin
 - c) Sitosterol

C) Cerrahi tedavi

- Homozigot ailesel hiperkolesterolemili kişilerde karaciğer nakli de kullanılmıştır. Bu hastalarda karaciğer hücreleri LDL reseptörüne sahip olmadığı için yeni karaciğer ile LDL reseptörü sağlanır.
- **Lipidin ekstrakorporeal yolla temizlenmesi**
Kan bir makinadan geçirilerek LDL plazmadan uzaklaştırılır ve temizlenmiş kan tekrar hastaya verilir.