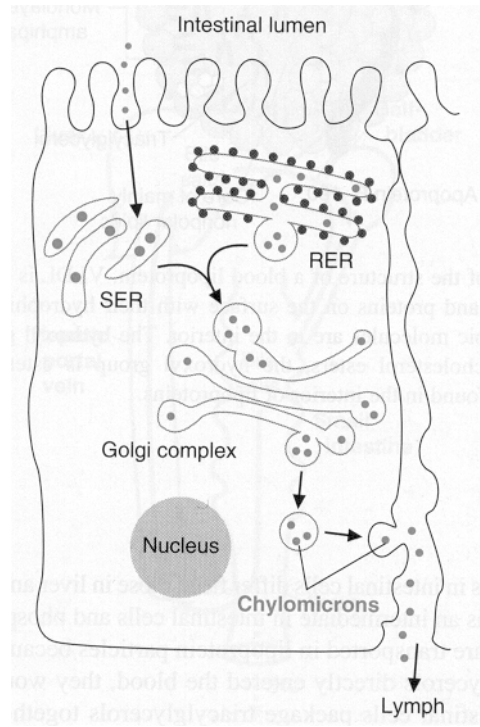


LİPİD METABOLİZMASI

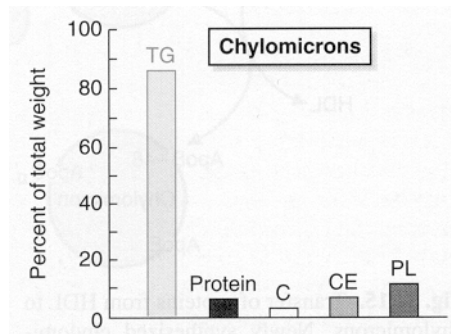
Lipidlerin vücuda alınması ve taşınması

Besin maddelerinin büyük bir kısmı önemli oranda lipid içerir. Lipidler, yağlı yiyecek ve içeceklerde, ette bulunurlar ki günlük diyet 15-40 g kadar lipid içerir. Diyetteki lipidlerin büyük çoğunluğu trigliserid, az bir kısmı da fosfolipid, kolesterol ve kolesterol esteridir.

Lipidlerin sindirimi ve emiliminden sonra, ince bağırsak mukoza hücresinde 2-monogliseridlerden ekzojen trigliseridler oluşur. Bu ekzojen trigliseridler, az miktarda serbest kolesterol, kolesterol esteri ve fosfolipid ile bir araya gelirler, bir protein tabakasıyla da kaplanarak suda çözünebilir ve transport edilebilir **şilomikronları** oluştururlar. Şilomikronlar da lenf sistemi yoluyla dolaşıma katılırlar:

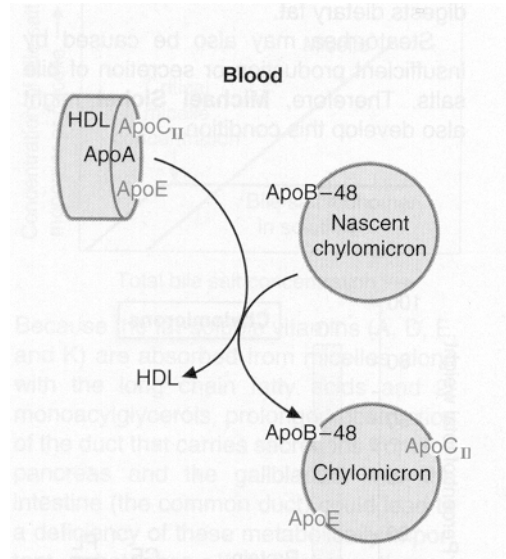


Şilomikronlarda ağırlıkça % 2 oranında protein, %1 oranında serbest kolesterol, %3 oranında kolesterol esteri, %9 oranında fosfolipid, %85 oranında trigliserid bulunur:

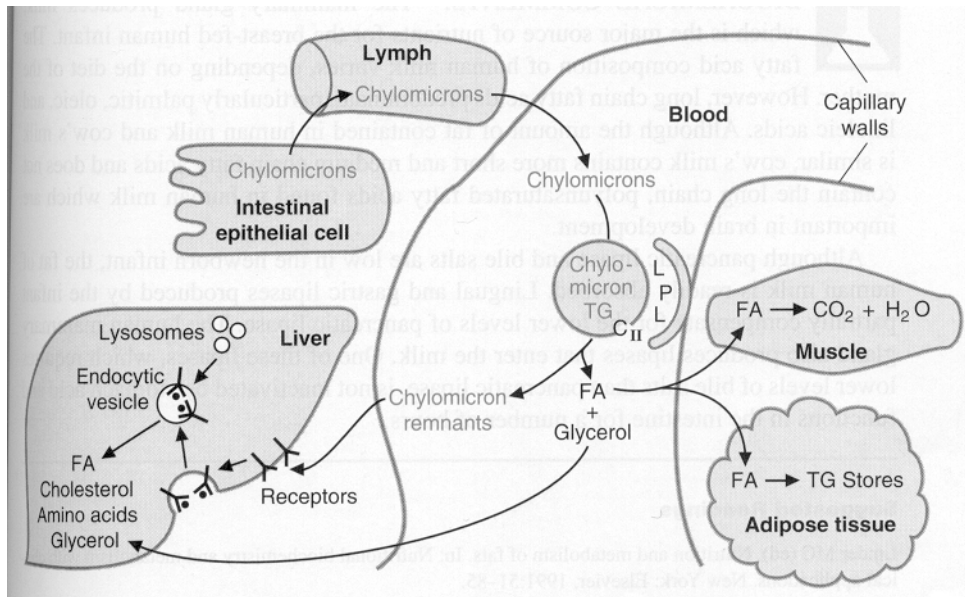


Lipidlerin emiliminden sonra duktus torasikusta süt beyazlığında **şilus** görülür. Şilusun beyazlığı içerdiği şilomikronlardan ileri gelir. Beslenmeden sonra, emilen ve lipoproteinler halinde kana karışan lipidler nedeniyle plazma da bulanık görülür ki bu durum **emilim lipemisi** olarak tanımlanır. Emilim lipemisinin şiddeti ve plazmada lipoproteinler halinde bulunan lipid miktarı, yağlı madde alınmasından 5-6 saat sonra maksimum olur. Daha sonra yavaş yavaş azalır ve yemekten 8-10 saat sonra plazma yeniden berrak görünümünü kazanır. *Heparin, lipoprotein lipazı aktive ederek, plazmanın emilim lipemisine bağlı bulanıklığını in vivo olarak giderir.*

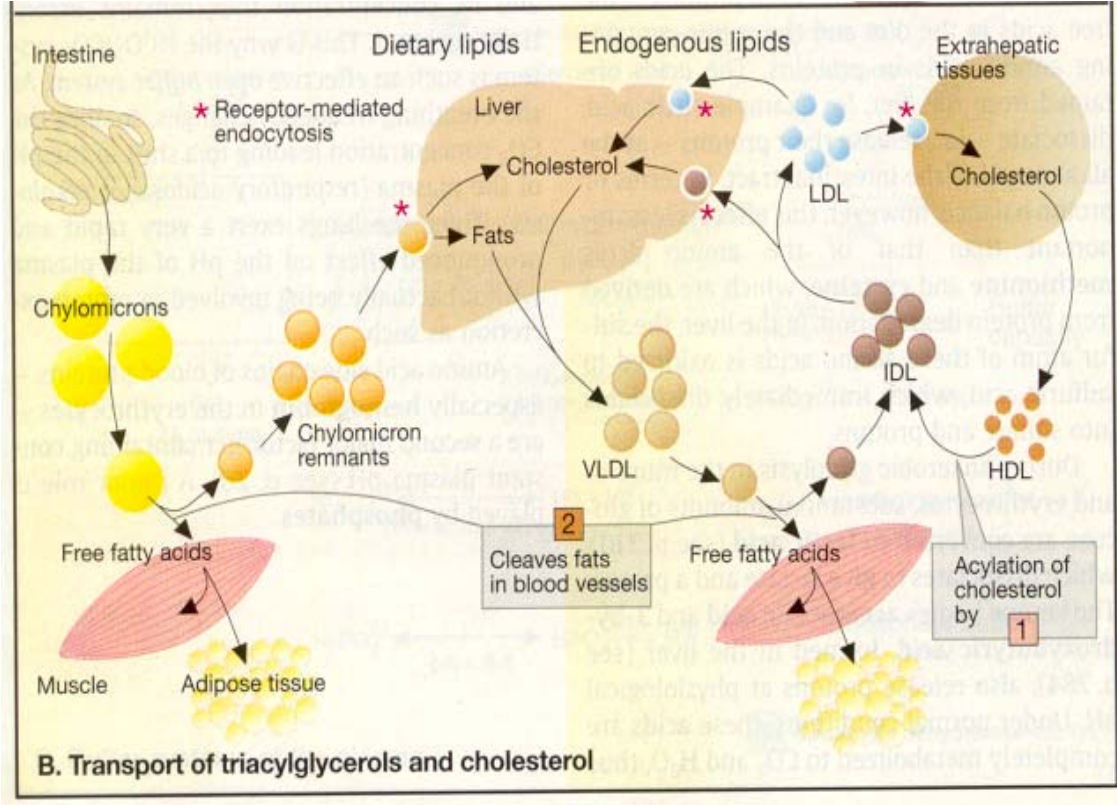
Şilomikronlar başlangıçta ApoB-48 ve ApoA içerir. Daha sonra dolaşım sürecinde HDL ile etkileşme sonucunda ApoE ve lipoprotein lipazı aktive eden ApoC-II apolipoproteinleri şilomikronlara katılır:



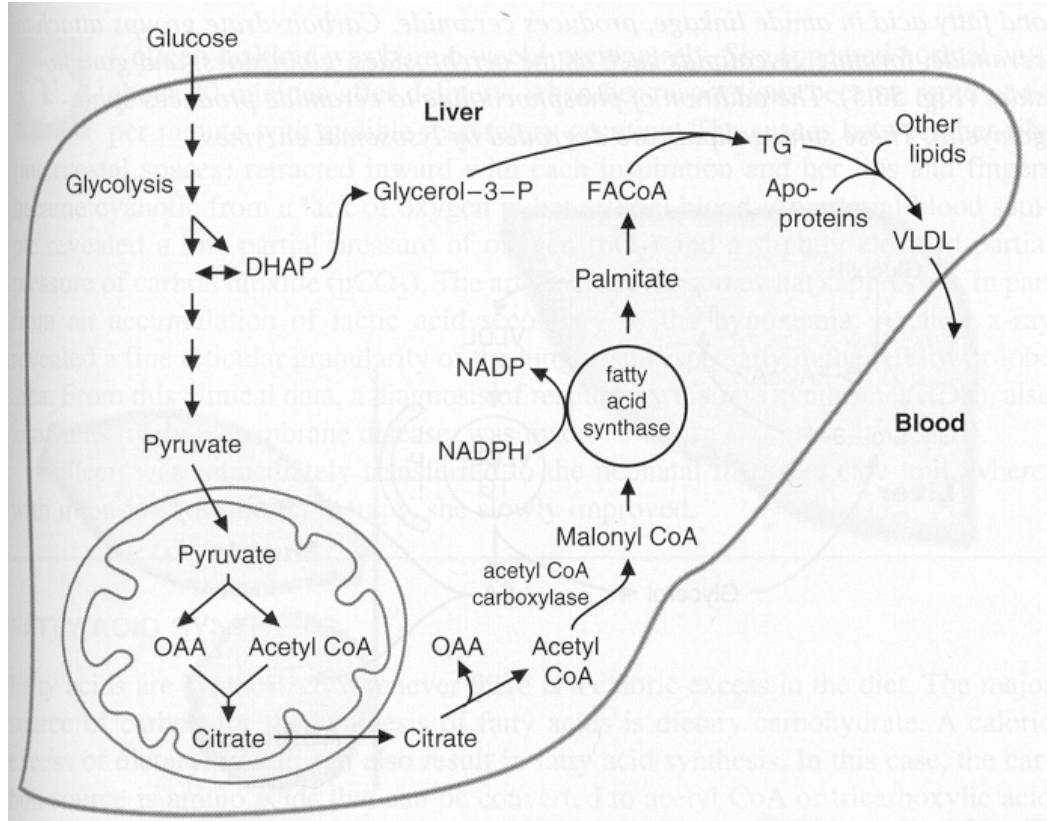
Şilomikronlar, aktive olan **lipoprotein lipaz (LPL)** etkisiyle trigliserid içeriğinin çoğunu kaybederler ve daha küçük çaplı **şilomikron kalıntılarına** dönüşürler. Karaciğer hücrelerindeki ApoE reseptörleri şilomikron kalıntılarını tanır. Bu reseptörlerin etkisiyle şilomikron kalıntıları endositoz yoluyla karaciğer hücresi içine alınırlar ve orada yıkılırlar:



Karaciğerde şilomikron kalıntılarından **VLDL**'ler oluşur ve bunlar da dolaşıma verilirler:

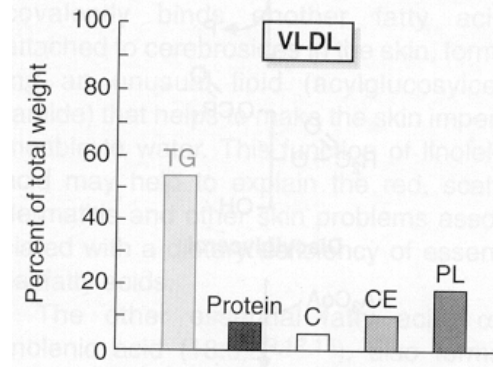


Yakıt olarak hemen gerekenden daha fazla yağ asidi veya karbonhidrat bulunduğu durumlarda, karaciğerde yağ asitlerinden veya karbonhidratlardan sentezlenen endojen trigliseridlerden de VLDL yapılmakta ve kana verilmektedir:

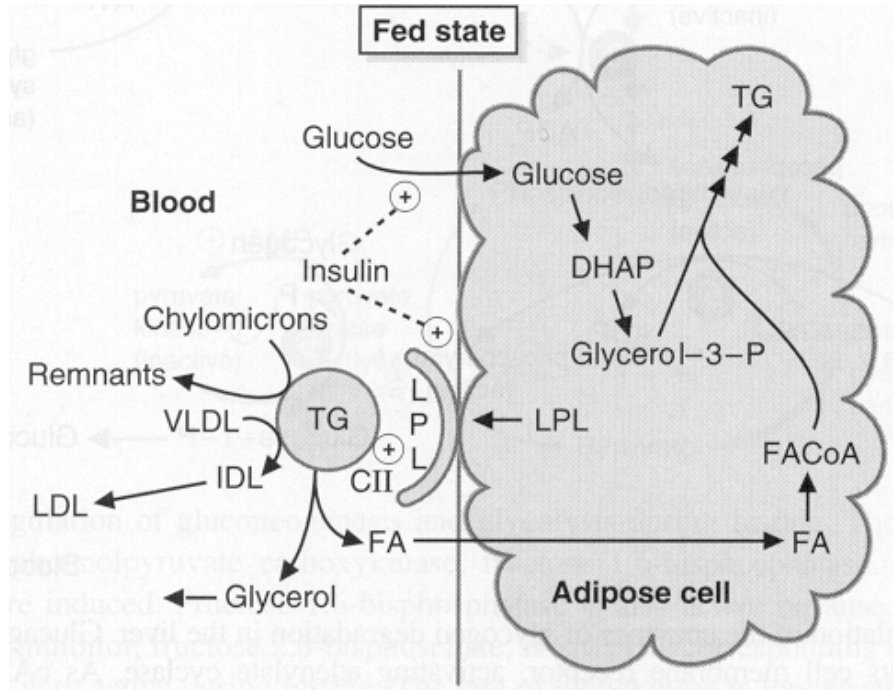


Karaciğerde lipoprotein sentezi, çeşitli etkenlerle inhibe olursa, endojen trigliseridler karaciğerde birikir ve karaciğer yağlanması denen tablo meydana gelebilir.

VLDL'ler, endojen trigliseridlere ek olarak serbest kolesterol, kolesterol esterleri, fosfolipid, ApoB-100, ApoC-I, ApoC-II, ApoC-III, ApoE apolipoproteinlerini de içerirler:

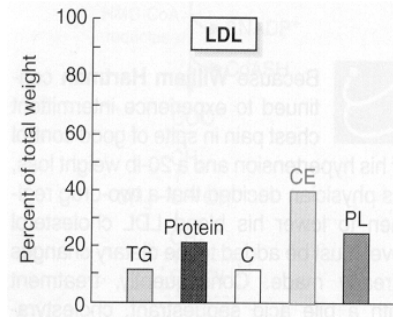


ApoC-II, *lipoprotein lipazı* aktive ederek VLDL trigliseridlerinden serbest yağ asitlerinin salıverilmesine neden olur. Böylece lipid içeriği gittikçe azalan VLDL'ler, yaklaşık olarak eşit miktarlarda trigliserid ve kolesterol içeren **ara dansiteli lipoprotein (IDL)** ve daha sonra **düşük dansiteli lipoprotein (LDL)** haline değiştirilirler. *Lipoprotein lipaz (LPL)* vasıtasıyla şilomikronlardan ve VLDL'lerden salıverilen yağ asitleri, yağ doku hücrelerinde trigliseridler (TG, triaçilgliserol) olarak depolanırlar:

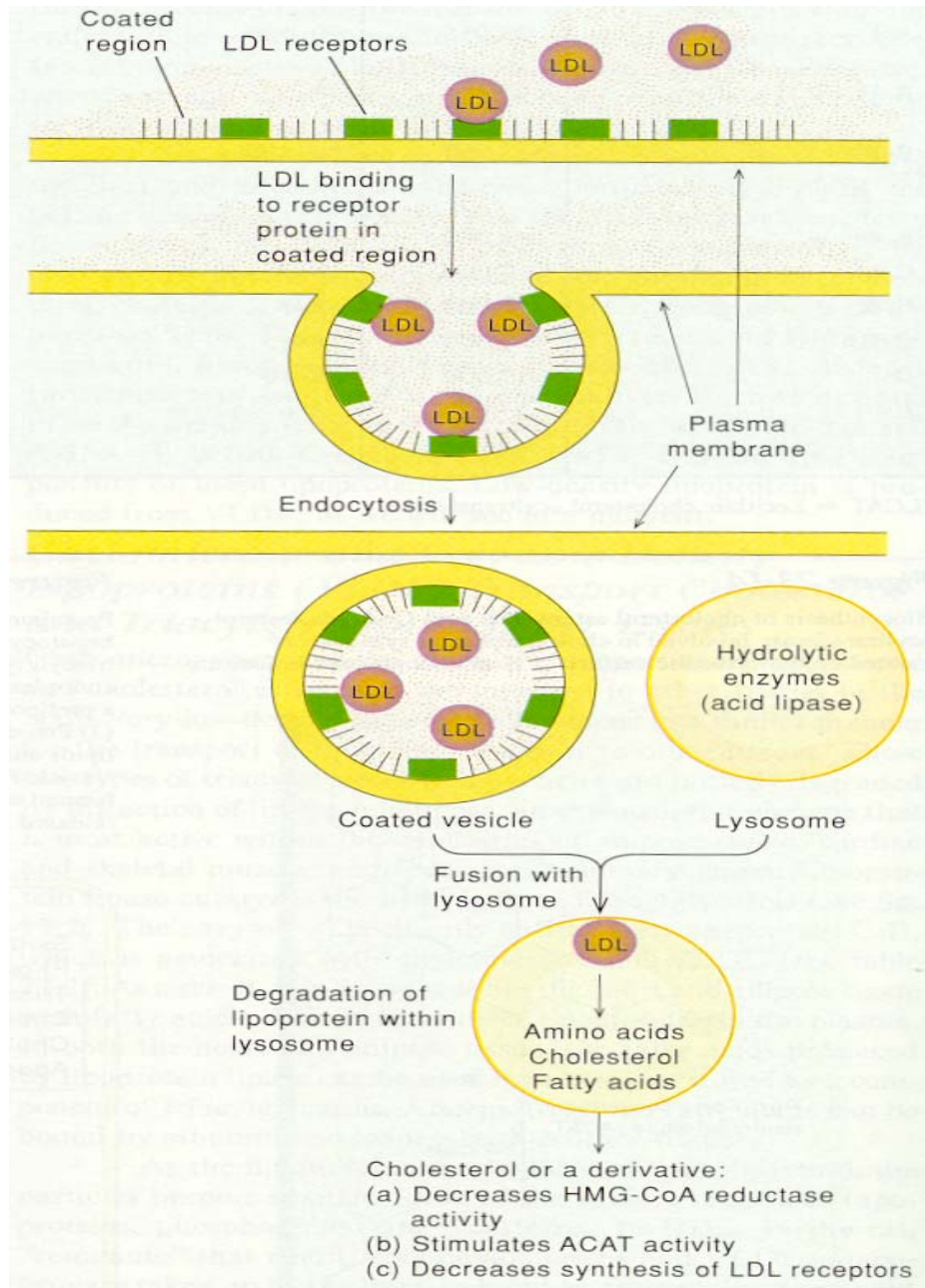


Beslenme sırasında veya tokluk durumunda yağ doku hücrelerinde depolanan trigliseridler (TG), açlık durumunda **hormona duyarlı lipaz** ve diğer lipazlar vasıtasıyla yağ asitleri ve gliserole hidroliz edilmektedirler:

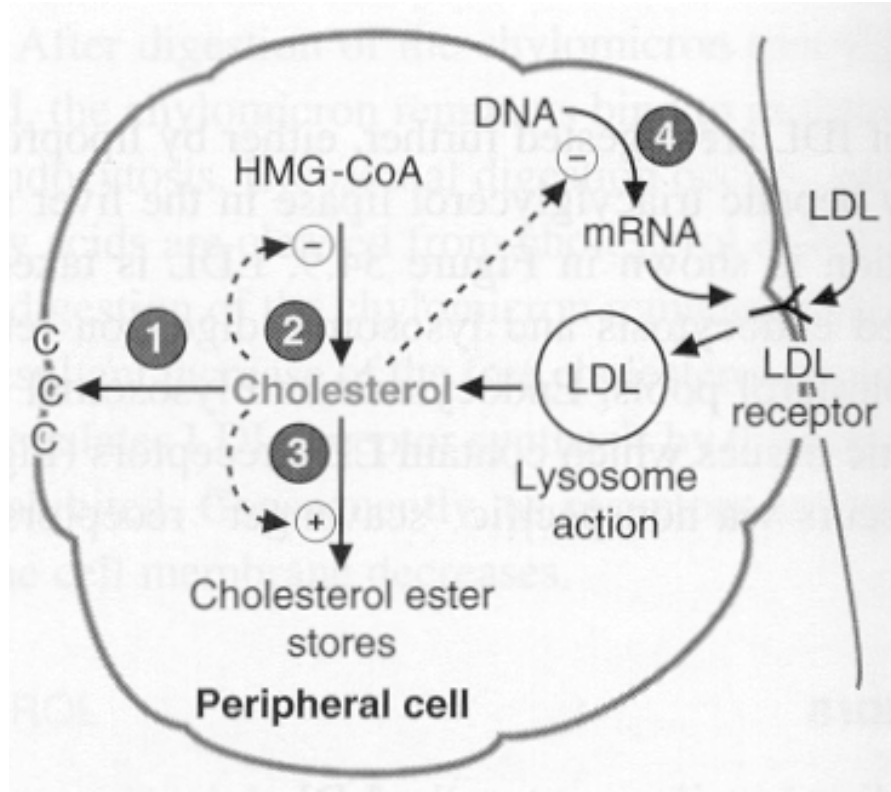
LDL'ler, trigliserid içerikleri çok az, kolesterol ve kolesterol esterlerinden çok zengin lipoproteinlerdir. LDL'lerin temel apolipoproteinleri ApoB-100'dür:



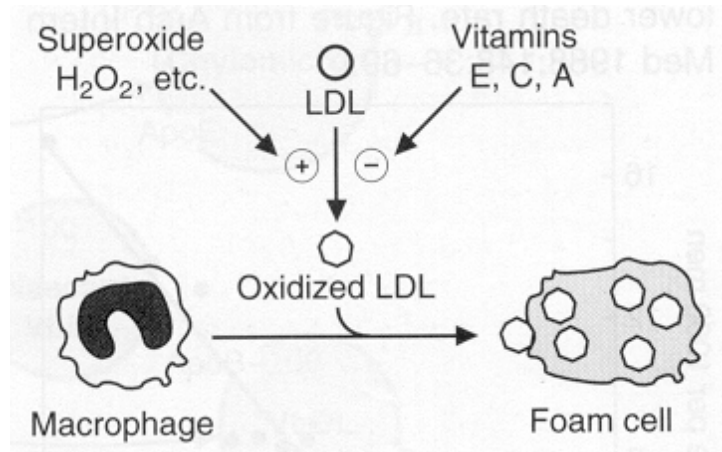
LDL'ler, kolesterolü karaciğerden başka dokulara taşırlar. Ekstrahepatik doku hücrelerinde bulunan spesifik yüzey reseptörleri, ApoB-100'ü tanıyarak LDL'lerin hücre içine alınmalarını sağlarlar. Ekstrahepatik doku hücrelerinde LDL'ler yıkılırlar ve kolesterol veya bir kolesterol türevi oluşur:



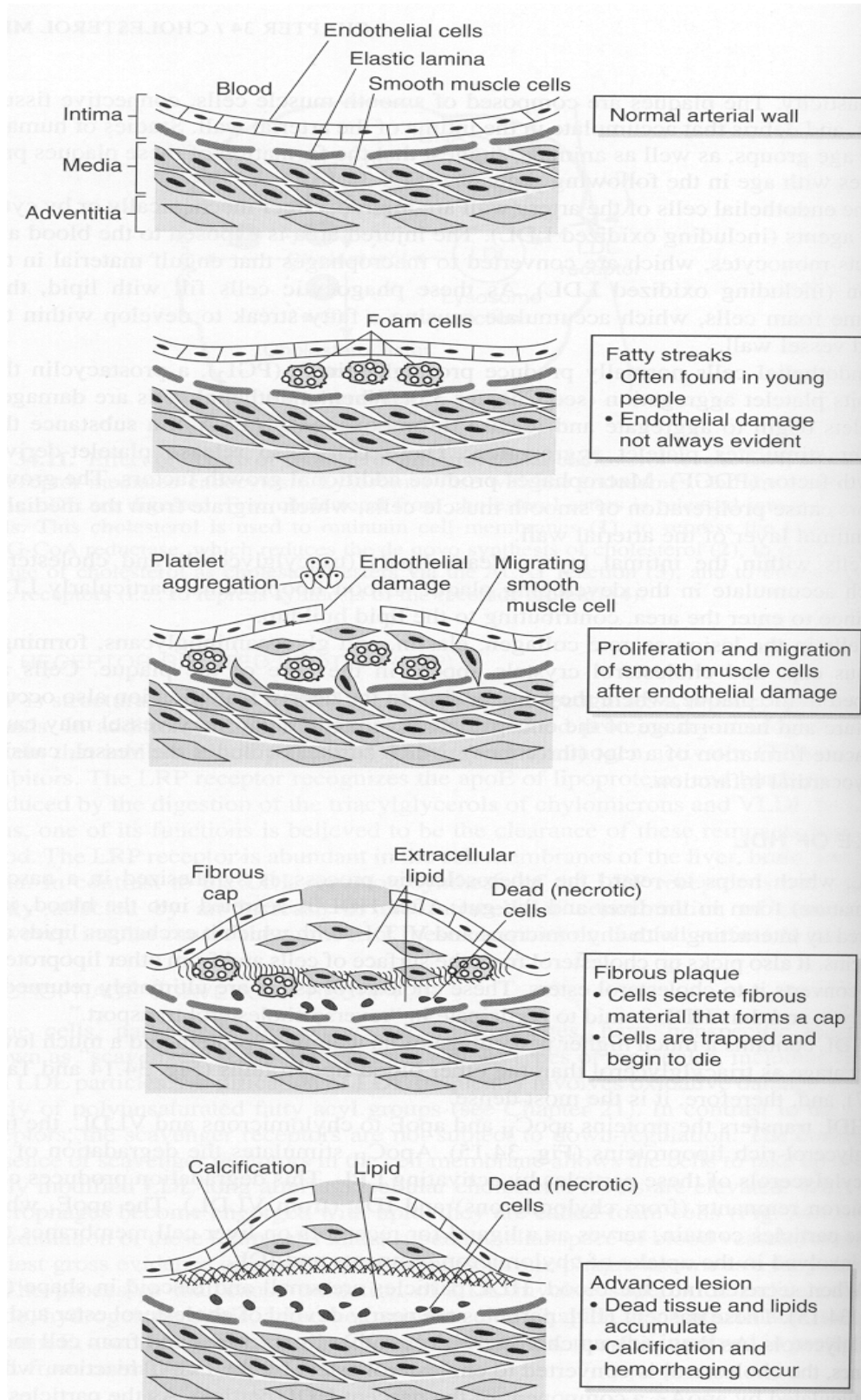
Ekstrahepatik doku hücrelerinde LDL'lerin yıkılmasıyla meydana gelen kolesterol veya bir kolesterol türevi çeşitli metabolik etkiler gösterir:



Kanda aşırı miktarda LDL bulunması durumunda LDL'ler, süperoksit ve H_2O_2 gibi etkenler vasıtasıyla oksitlenir. Oksitlenmiş LDL'ler retiküloendotelial sistem makrofajları tarafından reseptör aracısız olarak yutulur ve **köpük hücre oluşumu** olur:

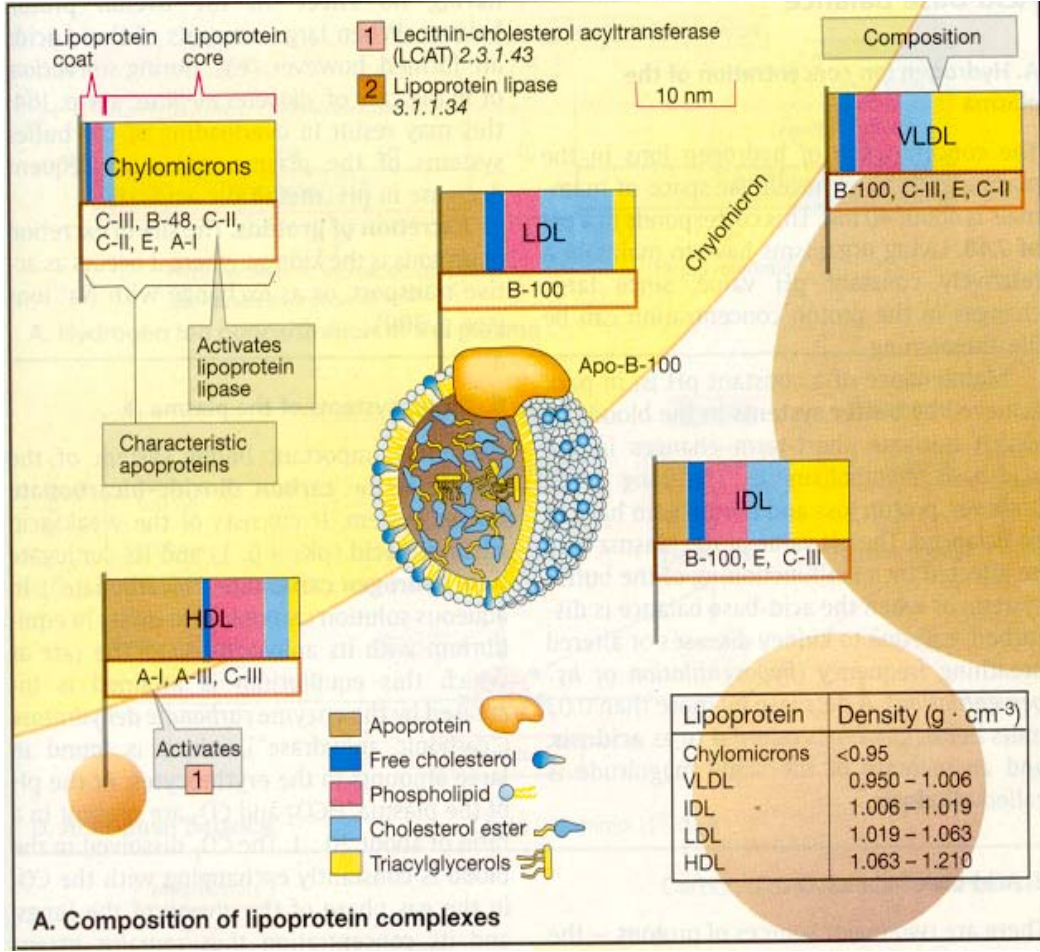


Düz kas hücrelerinde kolesterol esterlerinin birikmesiyle de arteriyel duvarlarda **aterosklerotik plaklar** gelişir:

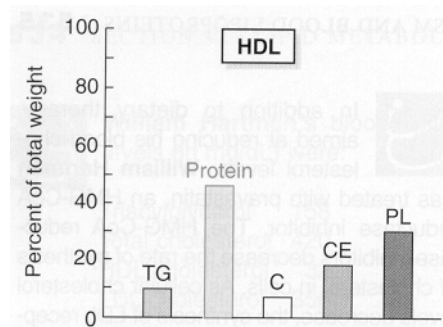


Ateroskleroz, kanda yüksek kolesterol düzeylerine özellikle de yüksek LDL-kolesterol düzeyine bağlı olarak ortaya çıkar. Serum LDL-kolesterol düzeyinin %130 mg'dan düşük olması aterosklerotik kalp hastalığı için düşük riski, %130-160 mg arasında olması orta riski, %160 mg'dan yüksek olması ise yüksek riski ifade eder.

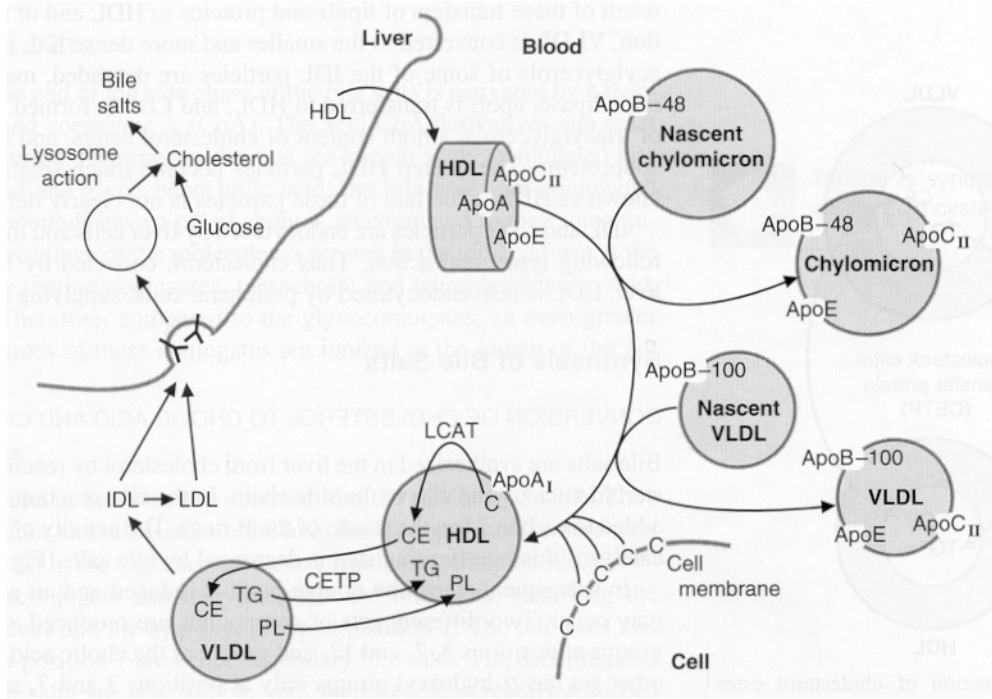
Karaciğerde ve ince bağırsak duvarlarında sentezlenen bir önemli lipoprotein sınıfı **HDL'lerdir**:



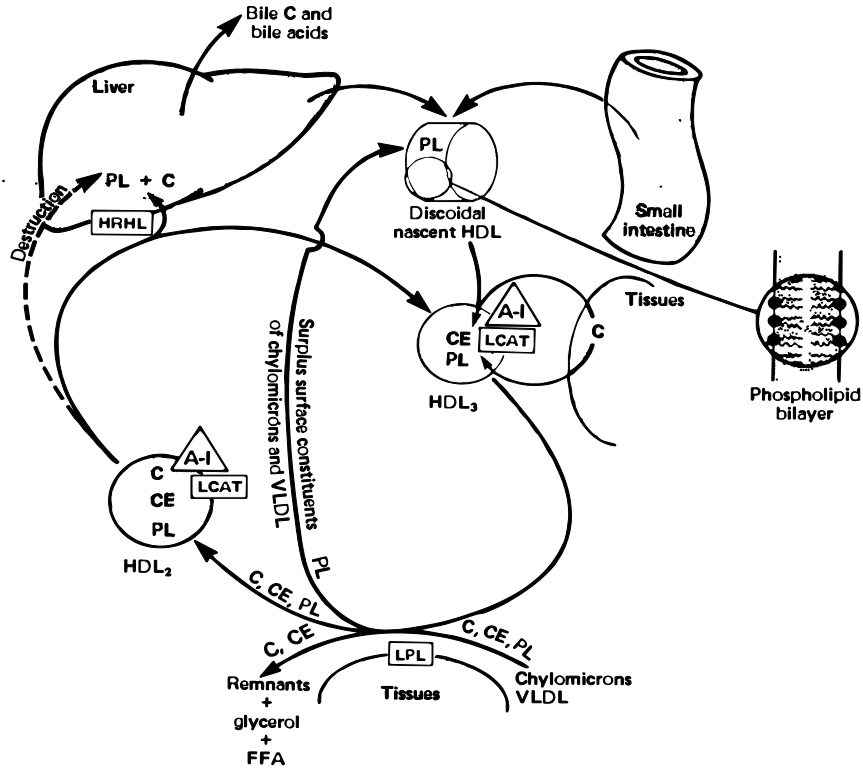
HDL'ler, ağırlıkça %55 oranında protein (ApoA-I, ApoA-II, ApoC-I, ApoC-II, ApoC-III, ApoD, ApoE apolipoproteinleri), %2 oranında serbest kolesterol, %15 oranında kolesterol esteri, %24 oranında fosfolipid, %4 oranında trigliserid içerirler:



Yeni sentezlenen HDL, diskoid şekillidir; ApoA-I, ApoA-II, lesitin ve serbest kolesterol içerir. Yeni sentezlenen HDL, dolaşım sırasında diğer lipoproteinlerden kolesterol esterlerini alır. Ayrıca yeni sentezlenen HDL' nin yüzeyindeki **lesitin: kolesterol açıl transferaz (LCAT)** da serbest kolesterol ile lesitinden, kolesterol esteri ve lizolesitin oluşturur. Yeni sentezlenen HDL, yapısındaki kolesterol esterlerinin artmasıyla küre şeklinde olgun HDL'ye dönüşür:



İlk oluşan olgun HDL, **HDL₃** olarak bilinir. Daha sonra kolesterol esterlerinin artması ve ApoE katılmasıyla **HDL₂** ve daha ileri aşamada **HDL₁** (**HDL_C**) oluşur. Dolaşım sırasında kolesterolden zenginleşen HDL, karaciğere dönünce kolesterolünü karaciğerde bırakır:



HDL'nin kolesterolü özellikle damar endoteli gibi dokulardan karaciğere taşıma fonksiyonu **antiaterojenik** etki oluşturur.

Plazma lipid düzeyi

Sağlıklı bir erişkinin kan plazmasında 8-10 saatlik açlıktan sonra total olarak %400-700 mg kadar lipid bulunur. Bunun $\frac{1}{4}$ 'ü trigliserid, %140-200 mg'ı kolesterol ve %160 mg kadarı fosfolipiddir. *Plazmadaki kolesterolün $\frac{2}{3}$ 'ü yağ asitleriyle esterleşmiştir, $\frac{1}{3}$ 'ü serbest haldedir.*

Plazmada yağ asitleri az miktarda bulunurlar. Plazmada az miktarda bulunan yağ asitleri hızlı bir metabolik değişim hızına sahiptirler.

Serum total kolesterol düzeyinin fizyopatolojik değişimi

Serum total kolesterolünün normal düzeyi cinsiyete ve yaşa göre değişmektedir. Serum kolesterol düzeyine diyetin ve hormonların etkisi vardır. Sağlıklı erişkin kişilerde son yemekten 8-10 saat sonra serum total kolesterolü $\frac{3}{4}$ 'ü kolesterol esterleri şeklinde $\frac{1}{4}$ 'ü serbest kolesterol şeklinde olmak üzere %140-200 mg kadardır.

Kan total kolesterolü yemekten 1-2 saat sonra artmaya başlar. 4-5 saat sonra %10-20 oranında artarak maksimal düzeye erişir, 12-16 saat sonra açlık düzeyine iner.

Yağlı diyet kolesterol emilimini artırır, bitki sterinleri ise kolesterol emilimini azaltırlar.

Doymuş yağ asitleri plazma kolesterol düzeyini yükselterek ateroskleroza neden olabilirler. Doymamış yağ asitleri ise kolesterol emilimini ve sentezini azaltıp yıkılımını artırarak plazma kolesterolünü normal sınırlarda tutarlar.

İnsülin eksikliğinde lipoliz sonucu kanda serbest yağ asitleri artar. Serbest yağ asitlerinin β oksidasyon ile yıkılması sonucu bol miktarda asetil-KoA oluşur. Asetil-KoA'lar da pentoz fosfat yolunda üretilen NADPH'lerin yetersiz olması nedeniyle yağ asidi biyosentezi yerine daha az NADPH gerektiren kolesterol sentezine sapar ve kan total kolesterol düzeyi artar.

Tiroid hormonlarının olasılıkla 17. karbona bağlı yan kolun oksidasyonunu artırmak suretiyle kolesterol yıkılımını hızlandırdığı bilinmektedir. Hipertiroidide hipokolesterolemi saptanır, hipotiroidide ise hiperkolesterolemi saptanır.

Östrojenler LDL'lerin yıkılımını artırarak hipokolesterolemik etki oluştururlar.

Glukokortikoidler, büyüme hormonu ve adrenalin, lipolizi artırmak suretiyle hiperkolesterolemik etki oluştururlar.

Hiperkolesterolemi ile ateroskleroz ve dolayısıyla koroner kalp hastalığı arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Serum total kolesterolünün genel olarak 200 mg/dL'den düşük olması aterosklerotik kalp hastalığı için düşük riski, 200-240 mg/dL arasında olması orta riski, 250 mg/dL'den yüksek olması yüksek riski ifade eder.

Hiperkolesterolemi durumlarında aterosklerozun önlenmesi için bazı şeyler yapılabilir:

1) Diyete doymuş yağ asitleri yerine doymamış yağ asitleri konabilir.

2) Hipokolesterolemik ilaçlar alınabilir:

Kolestiramin, safra tuzlarının geri emilimini önleyerek feçes yoluyla atılımlarını artırır ve ayrıca LDL yıkılımını artırır.

Kolestipol, LDL yıkılımını artırır.

D-tiroksin, kolesterol ve LDL yıkılımını hızlandırır.

Östrojen, LDL'leri azaltır.

Klofibrat, hepatik kolesterol sentezini engeller.

Probucol, LDL ve HDL'leri azaltır.

Neomisin, intestinal kolesterol emilimini bloke eder.

Niasin, mast hücrelerinden heparin açığa çıkışını artırır, heparin de lipoprotein lipazı aktive ederek HDL sentezini artırır.

Mevinolin ve compactin, HMG-KoA redüktazı inhibe ederek kolesterol sentezini azaltırlar.

3) İleum rezeksiyonu yapılabilir.

Serum lipoprotein düzeylerinde fizyopatolojik değişmeler

Serum LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol düzeylerindeki değişmeler, aterosklerotik kalp hastalığı riski bakımından önemlidir.

Serum LDL-kolesterol düzeyinin %130 mg'dan düşük olması aterosklerotik kalp hastalığı için düşük riski, %130-160 mg arasında olması orta riski, %160 mg'dan yüksek olması yüksek riski ifade eder.

Serum HDL-kolesterol düzeyinin %45 mg'dan yüksek olması aterosklerotik kalp hastalığı için düşük riski, %35-45 mg arasında olması orta riski, %35 mg'dan düşük olması yüksek riski ifade eder.

Aterosklerotik kalp hastalığı riskinin belirlenmesi için bazı oranlar daha değerlidir: LDL-kolesterol/HDL-kolesterol oranının 3'ten küçük olması aterosklerotik kalp hastalığı için düşük riski, 3-4 arasında olması orta riski, 4'ten büyük olması yüksek riski ifade eder.

Total kolesterol/HDL-kolesterol oranının erkekte 3,8'den kadında 3,1'den küçük olması aterosklerotik kalp hastalığı için düşük riski, erkekte 3,8-5,9 arasında kadında 3,1-4,6 arasında olması orta riski, erkekte 5,9'dan kadında 4,6'dan büyük olması yüksek riski ifade eder.

Dislipoproteinemiler

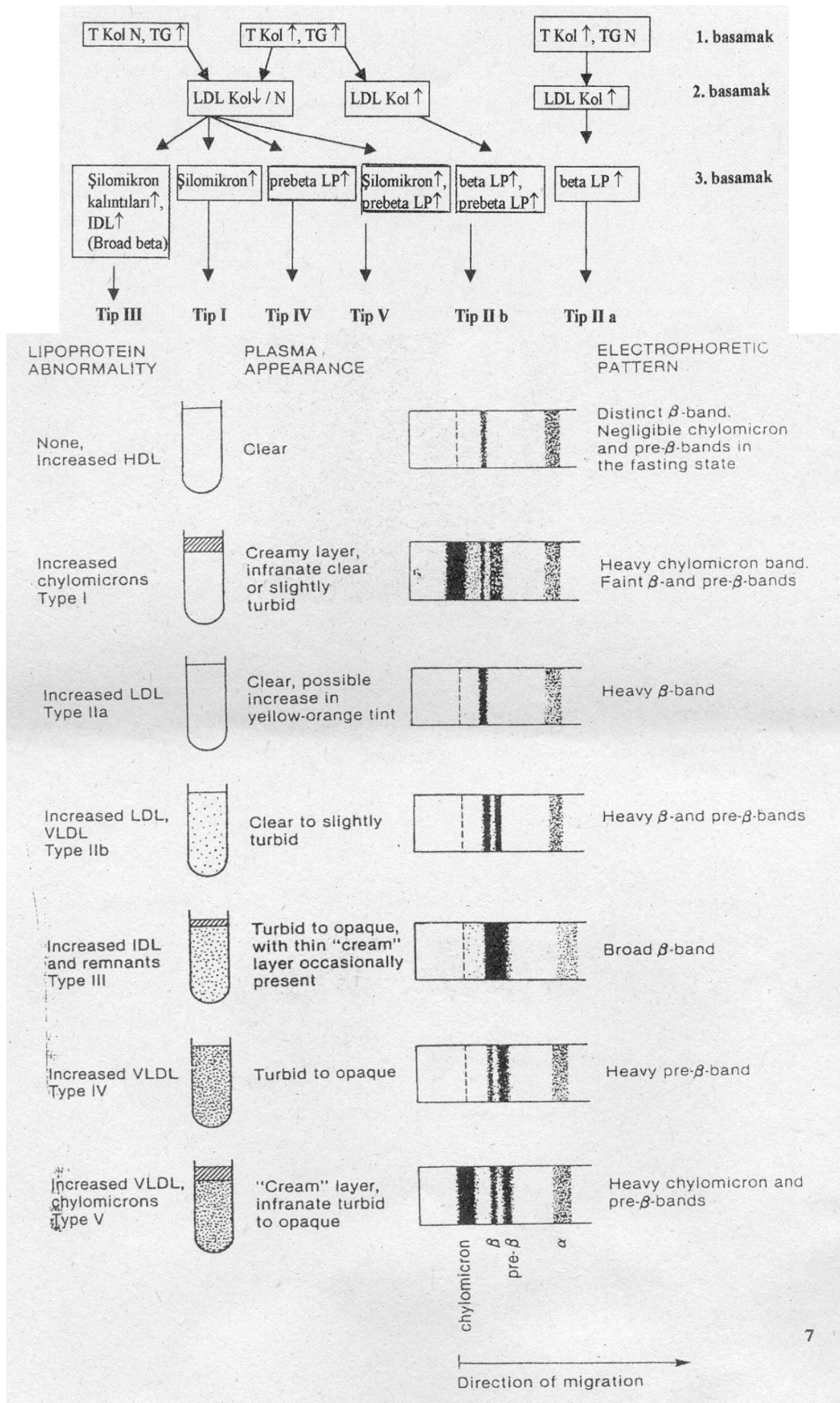
Serum lipoprotein düzeylerinin düşük veya yüksek olduğu durumlar **dislipoproteinemiler** olarak tanımlanırlar.

Hiperlipoproteinemiler

Hiperlipoproteinemiler, LDL (β lipoprotein) artışıyla karakterize dislipoproteinemlerdir. HDL (α lipoprotein) artışıyla karakterize hiperalfalipoproteinemiler de tanımlanmıştır.

Dünya sağlık örgütü (WHO, World Health Organization) tarafından da benimsenen Fredrickson sınıflamasına göre primer hiperlipoproteinemiler altı sınıfa ayrılırlar. Bunlar tip I hiperlipoproteinemi, tip IIa hiperlipoproteinemi, tip IIb hiperlipoproteinemi, tip III hiperlipoproteinemi, tip IV hiperlipoproteinemi ve tip V hiperlipoproteinemidir.

Bir hiperlipoproteineminin hangi sınıftan olduğunu belirlemek için birinci basamak olarak total kolesterol (T Kol) ve trigliserid (TG) düzeyleri değerlendirilir. İkinci basamakta LDL kolesterol düzeyi değerlendirilir. Üçüncü ve son basamakta lipoprotein elektroforezi değerlendirilir. Serumun 4°C'de 16 saat bekletilmesi sonucunda alacağı görüntü de bir hiperlipoproteineminin sınıfını belirlemek için yararlı bilgiler sağlar:



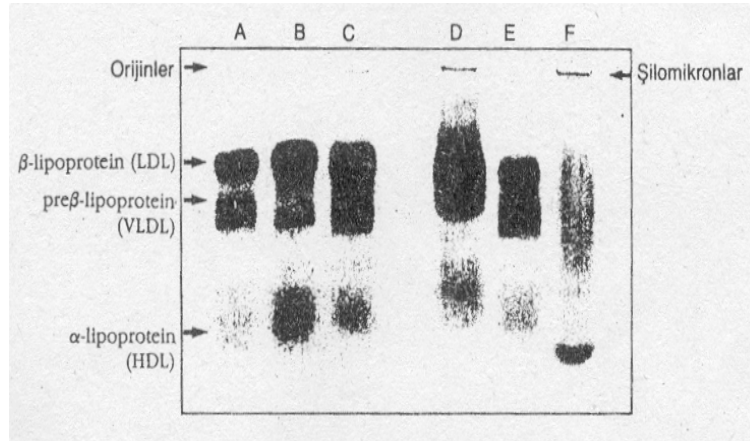
Lipoprotein elektroforezi plazma veya serumda yapılabilir. Kan örnekleri en az 12 saatlik açlığın ardından alınmalıdır. Plazma kullanılacaksa tercih edilen antikoagulan EDTA'dır.

Lipoproteinlerin elektroforez ile ayrılması, gerek teorik prensip gerekse pratikte uygulanan teknik açısından serum proteinlerinin elektroforetik ayrılmalarıyla büyük benzerlik gösterir. Destek ortamı olarak genellikle kağıt, nişasta, agaroz, poliakrilamid, agar ve selüloz asetat kullanılır.

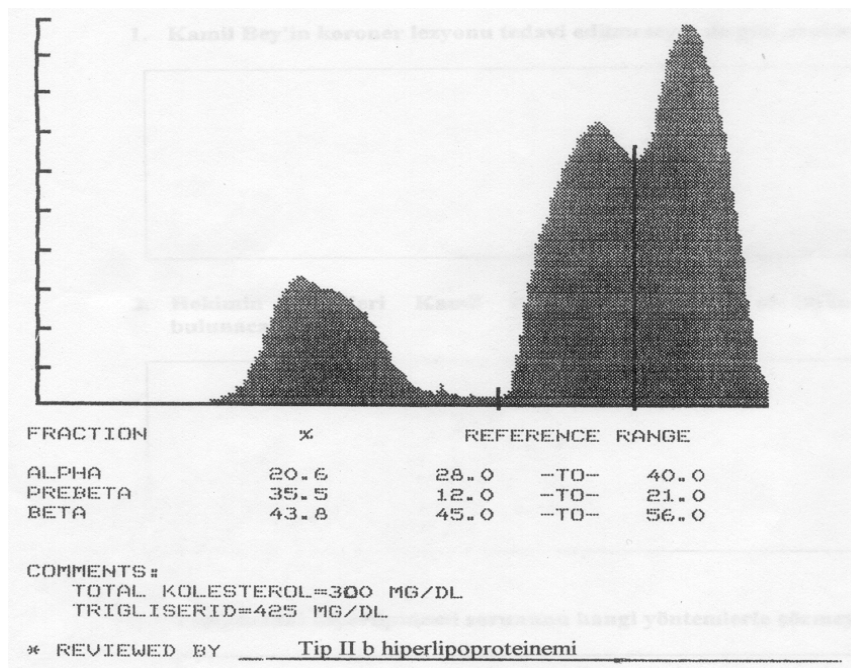
Lipoproteinler, yüzeylerindeki elektriksel yüklerin farklılıklarına göre elektroforezde birbirlerinden ayrılırlar. Ayrılan proteinlerin görünür hale getirilmesi için özel boyalar kullanılır. Eğer şilomikronlar varsa bunlar serumun uygulandığı başlangıç bölgesinde kalırlar.

Açlıkta alınan kan örneklerinde LDL (β), VLDL (pre β) ve HDL (α) olmak üzere üç ana band görülür.

Normal (A), tip IIa (B), tip IIb (C), tip III (D), tip IV (E) ve tip V (F) hiperlipoproteinemili hastalardan alınan serumların agaroz jel elektroforez örnekleri şöyledir:



Oluşan bandların genişliği ve koyuluğu dansitometri cihazında değerlendirilir ve her bir bandın elektroforezde görülen tüm lipoproteinlerin toplamına oranı hesaplanır:



Tip I hiperlipoproteinemi: Lipoprotein lipaz eksikliğine bağlı olduğu kabul edilir. Resesif kalıtılır. Nadir olarak ve 10 yaşından önce görülür.

Serum koyu bulanıktır. Serum bir gece buz dolabında bekletildiğinde üstte kalın krema tabakası oluşur alt kısım berraktır.

Özellikle trigliserid yüksektir, kolesterol normal veya yüksek olabilir.

Klinik olarak karınağrısı ve hepatosplenomegali vardır.

Ateroskleroz riski düşüktür.

Tedavi için yağ ve karbonhidrat kısıtlanır.

Tip IIa hiperlipoproteinemi: Lipoprotein yıkılımı azlığına bağlanmaktadır. Dominant olarak kalıtılır. Nispeten nadir olarak ve çocuklukta görülür.

Serum berraktır. Serum bir gece buzdolabında bekletildiğinde de berraktır.

Trigliserid normaldir, kolesterol yükselmiştir.

Klinik olarak ksantomlar saptanabilir.

Ateroskleroz riski yüksektir.

Tedavi için kolesterol ve doymuş yağ kısıtlanır.

Tip IIb hiperlipoproteinemi: Lipoprotein sentezi artışına bağlanmaktadır. Dominant olarak kalıtılır. Tip IIa hiperlipoproteinemiden daha az olarak ve çocuklukta görülür.

Serum hafif bulanıktır. Serum bir gece buzdolabında bekletildiğinde her tarafında yaygın bulanıklık olur.

Trigliserid ve kolesterol düzeyi artmıştır.

Klinik olarak ksantomlar saptanabilir.

Ateroskleroz riski yüksektir.

Tedavi için kolesterol ve doymuş yağ kısıtlanır.

Tip III hiperlipoproteinemi: Lipoprotein yıkılımı azalmasına bağlanmaktadır. Dominant olarak kalıtılır. Tip IIb hiperlipoproteinemiden daha sık olarak ve 40-50 yaşlarında görülür.

Serum hafif bulanıktır. Serum bir gece buzdolabında bekletildiğinde üstte krema tabakası ve altta bulanıklığın durduğu görülür.

Trigliserid ve kolesterol artmıştır.

Klinik olarak ksantomlar, karbonhidrat intoleransı, hiperürisemi saptanır.

Ateroskleroz riski vardır.

Tedavi için kilo verme, diyetle doymamış yağ asidi ve az kolesterol önerilir.

Tip IV hiperlipoproteinemi: Lipoprotein sentezinde artma ve yıkılışında azalmaya bağlanmaktadır. Dominant kalıtılır. Nispeten sık olarak ve erişkinlerde görülür.

Serum bulanıktır. Serum bir gece buz dolabında bekletildiğinde üstte krema tabakası oluşmaz, fakat bulanıklık kalır.

Endojen trigliseridler artmıştır, kolesterol artmış veya normal olabilir.

Klinik olarak şişmanlık, karbonhidrat intoleransı, çoğu kez diyabetes mellitus, hiperürisemi saptanır.

Ateroskleroze predisposedirler.

Tedavi için kilo verme önerilir, karbonhidrat ve alkol kısıtlanır.

Tip V hiperlipoproteinemi: Şilomikron yıkılımının azalması, VLDL sentezinin artıp yıkılımının azalmasına bağlanmaktadır. Dominant kalıtılır. Sık olarak erişkinlerde görülür.

Serum bulanıktır. Serum bir gece buz dolabında beklediğinde üstte ince bir krema tabakası ve altta bulanıklık olur.

Trigliserid düzeyi yüksektir, kolesterol düzeyi normal veya yüksek olabilir.

Klinik olarak şişmanlık, karın ağrısı, hepatosplenomegali, karbonhidrat intoleransı ve sık olarak diyabetes mellitus, hiperürisemi vardır.

Ateroskleroz riski düşüktür.

Tedavi için kilo verme önerilir, karbonhidrat, alkol ve yağ kısıtlanır.

Hiperalfalipoproteinemiler: 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, vejeteryenlerde, koşucularda görülebilir.

Hipolipoproteinemiler

Primer hipolipoproteinemiler

- 1) Abetalipoproteinemi: Akantositoz diye de bilinir.
- 2) Hipobetalipoproteinemi
- 3) Familial LCAT eksikliği
- 4) Ailesel alfalipoprotein eksikliği: Tangier hastalığı diye de bilinir

Sekonder hipolipoproteinemiler

- 1) Sekonder hipobetalipoproteinemi
- 2) Sekonder hipoalfalipoproteinemi