



14. ULUSAL ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ, HEPATOLOJİ VE BESLENME KONGRESİ

12-15 MAYIS 2022

LİMAK CYPRUS DELUXE HOTEL K.K.T.C



Çocukluk Çağı Hiperlipidemileri

Dr. Yılmaz Yıldız

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Metabolizma Bilim Dalı Öğretim Üyesi



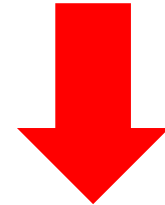
Amaç ve Plan

Amaç

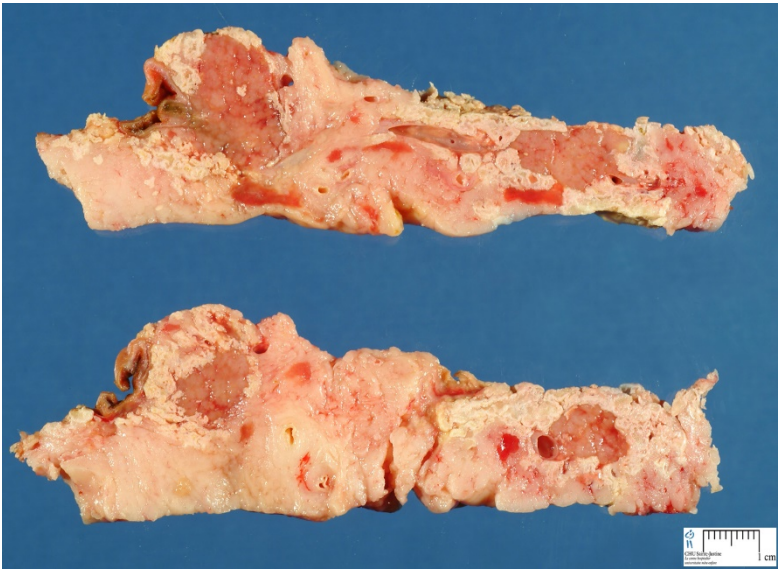
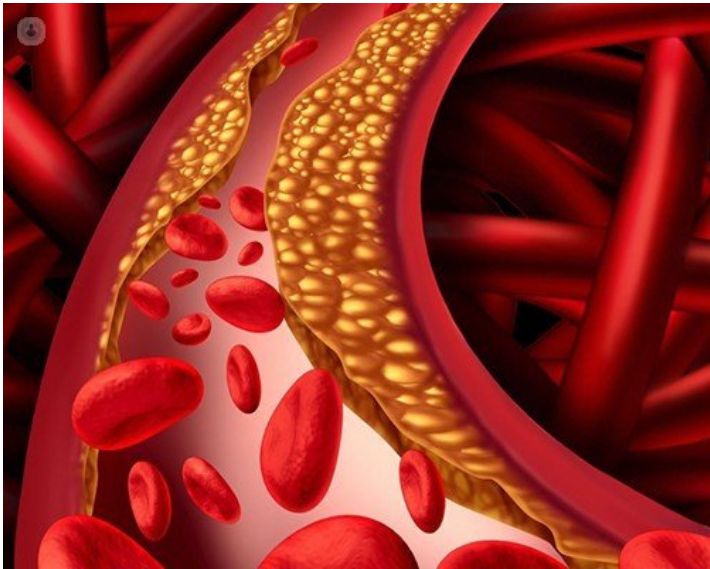
- Hiperlipidemi hangi çocuklarda taranmalı?
- Çocuk hekimi veya çocuk gastroenteroloji uzmanı hiperlipidemili hastayı nasıl değerlendirmeli?
- Hasta ne zaman çocuk metabolizma uzmanına yönlendirilmeli?

Hangi hastalar mutlaka yönlendirilmeli?

- Primer hiperlipidemi şüphesi
- Eşlik eden KV risk faktörleri
- İlaç tedavisi adayları
- Organ hasarı



PLAN



Hiperlipidemi – Tanımlar*

Lipid	İstenen	Sınır	Yüksek
Toplam kolesterol	<170	170-199	≥200
LDL-kolesterol	<110	110-129	≥130
Non-HDL-kolesterol	<120	120-144	≥145
Trigliserid			
0-9 yaş	<75	75-99	≥100
10-19 yaş	<90	90-129	≥130
	İstenen	Sınır	Düşük
HDL-kolesterol	>45	40-45	<40

*mg/dl

National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. Pediatrics. 2011;128 Suppl 5:S213-S256.

Fredrickson Hiperlipidemi Sınıflaması

Tip	Adı	Total Kolest.	LDL Kolest.	Plazma Trigiserid	Artan Lipoprotein	KAH Riski	Klinik
I	Hiperşilomikronemi (Ekzojen hipertrigliser.)	↑↑	↑, N	↑↓	Şilomikron	-	Erüptif ksantomalar, retinal lipemi, hepatosplenomegali, pankreatit atakları
IIa	Familyal hiperkolesterol.	↑↑, N	↑↑	N	LDL	++	Korneal arkus, ksantelezma aterosklerotik hastalıklar
IIb	Mikst hiperlipidemi	↑↑	↑↑	↑↑	LDL ve VLDL	+++	Tendon ksantomaları, korneal arkus, ksantelezma, aterosklerotik hastalık
III	Familyal disbetalipoproteinemi	↑↑	↓, N	↑↑	Şilomikron artıkları ve IDL	++	Korneal arkus, ksantelezma, palmar ksantomalar, aterosklerotik hastalık.
IV	Familyal hipertrigliserid. (Endojen hipertrigliserd.)	↑↑, N	N	↑↑	VLDL	?	Erüptif ksantomalar, retinal lipemi, hepatosplenomegali, pankreatit atakları
V	Mikst egzozjen ve endojen hipertrigliserid.	↑↑	N	↑↑	Şilomikronlar ve VLDL	+	Erüptif ksantomalar, retinal lipemi, hepatosplenomegali, pankreatit atakları

Fredrickson DS. An international classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. *Ann Intern Med.* 1971;75(3):471-472.

Hiperlipidemi - Sınıflandırma

Anormal olan lipid düzeylerine göre

Hiperkolesterolemi

Hipertrigliseridemi

Kombine hiperlipidemi

Etiyolojiye göre

Primer

Sekonder

Sekonder Hiperlipidemiler

Endokrin nedenler:	Hepatobiliyer hastalıklar:	İlaçlar:
Diabetes mellitus	Hepatit	Glukokortikoidler
Hipotiroidi	Hepatosteatoz	İzotretinoin
Polikistik over sendromu	Biliyer siroz	Oral kontraseptifler
Cushing sendromu	Obstrüktif sarılıklar	β-blokörler
Lipodistrofi	Alagille sendromu	Antipsikotikler
Gebelik	Diğer biliyer hastalıklar	Antiretroviraller
Renal hastalıklar:	Metabolik hastalıklar:	Sirolimus, takrolimus
Kronik böbrek hastalığı	Gaucher hastalığı	Diğer:
Nefrotik sendrom	Niemann-Pick hastalığı	Akut enfeksiyonlar
Romatolojik hastalıklar:	Asit lipaz eksikliği	Diyet (yağ, basit şeker)
Kawasaki hastalığı	Glikozilasyon bozuklukları	Obezite
Juvenil idyopatik artrit	Karaciğer glikojenozları	Malnütrisyon
MAS / HLH	Lizinürik protein intoleransı	Anoreksia nervroza
SLE	Sitrin eksikliği	Organ transplantasyonu

NHLBI. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. Pediatrics. 2011;128 Suppl 5:S213-S256.

Bamba V. Update on screening, etiology, and treatment of dyslipidemia in children. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(9):3093-3102.

Stewart J, McCallin T, Martinez J, Chacko S, Yusuf S. Hyperlipidemia. Pediatr Rev. 2020;41(8):393-402.

Primer Hiperlipidemiler

- Ailevi hiperkolesterolemi
 - Otozomal dominant
 - Otozomal resesif
- Ailevi kombine hiperlipidemi (OD)
- Ailevi şilomikronemi sendromu (OR)
- ...

Otozomal dominant ailevi hiperkolesterolemi

- ***LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1***
- Yaklaşık 250 canlı doğumda bir (200-500)
- Sıklıkla çocuklukta asemptomatik
- Erken kardiyovasküler hastalık riski!
 - 45 yaş altı MI'ların %20'sinden sorumlu
- Trigliserid düzeyi normal olan çocuklarda aşağıdaki LDL-kolesterol düzeyleri %98 özgüllük ile OD ailevi hiperkolesterolemi düşündürür:
 - Genel popülasyonda LDL-K >200 mg/dl
 - 2° akrabada AH varsa LDL-K > 165 mg/dl
 - 1° akrabada AH varsa LDL-K > 155 mg/dl

Otozomal resesif ailevi hiperkolesterolemi

- ***LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1***
- 160 binde 1 (?)
- Klinik tanı:
 - LDL-K > 500 mg/dl ise, veya
 - LDL-K > 300 mg/dl olup beraberinde
 - 10 yaştan önce ksantom/ksantalezma veya
 - Hem anne, hem babada OD hiperkolesterolemi
- Hastaların bir kısmında 10 yaştan önce KV hastalık
- Hemen hepsinde 20'li yaşların ortalarına kadar ağır KV hastalık



Sethi A, et al. *TNOA J Ophthalmic Sci Res.* 2020;58:52-3.



Katzmann J, et al. *J Clin Lipidol.* 2018;12(4):868-871.



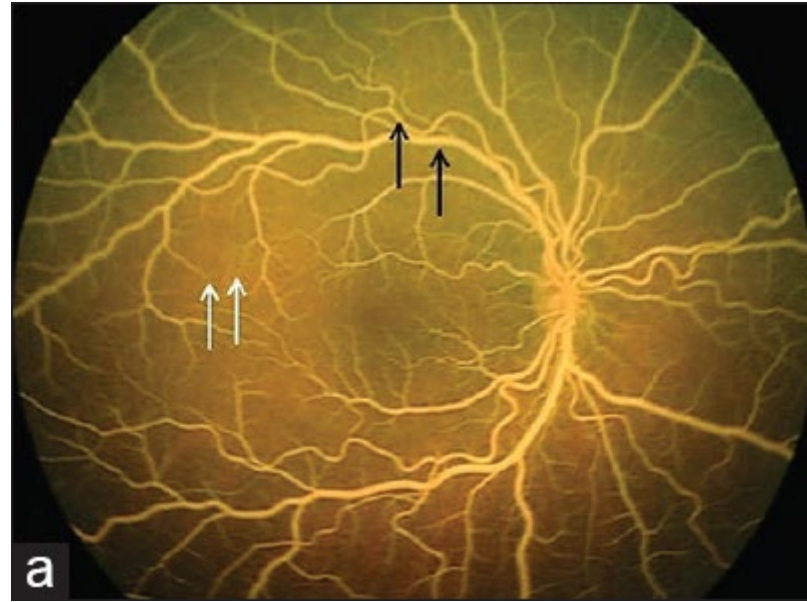
Feng S, et al. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:811317.

Ailevi kombine hiperlipidemi

- Otozomal dominant multigenik kalıtım
- En sık primer hiperlipidemi (100 ila 200 kişide bir)
- Erişkinlikte ve ailede T2DM, metabolik sendrom gibi durumlarla ilişkili
- Karaciğerde VLDL ve ApoB sentezi artmış, periferde yağ klerensi azalmış
- KOL ve TG yüksek; erken KV hastalık riski artmış
- Kolesterol yüksekliği ergenliğe kadar belirginleşmeyebilir
 - Çocuklarda TG yüksekliğinde ApoB düzeyi aile lipid profili → erken tanı

Ailevi şilomikronemi sendromu

- Şilomikrondan perifere yağ asidi aktarılmasında sorun: **LPL**, **APOC2**...
- Otozomal resesif kalıtım
- Açlıkta bile belirgin şilomikronemi, TG >> 1000 mg/dl
- Organ tutulumları: Akut/kronik pankreatit, HSM, hiperviskozite



Çocuklarda Hiperlipidemiye Yaklaşım

1. Hiperlipidemi tipinin belirlenmesi:

- KOL, TG, kombine? Düzeyler!
- Primer – sekonder?
 - Sekonder nedenlerin öyküde sorgulanması ve muayenede araştırılması
 - İlaç ve beslenme öyküsü, antropometrik ölçümler, hipertansiyon
 - Diyabet, hipotiroidi, karaciğer ve böbrek hastalıklarının dışlanması
 - Lipoprotein elektroforezi, ApoB düzeyi gönderilmesi düşünülebilir
 - Eski lipid profilleri, anne-baba lipid profilleri
 - Ailede hiperlipidemi öyküsü varsa pedigri

Çocuklarda Hiperlipidemiye Yaklaşım

2. Kardiyovasküler risk tayini:

- Ailede erken yaşta KV hastalık (erkeklerde 55, kadında 65 yaş öncesi)
 - Birinci ve ikinci derece akrabalar
- Komorbiditeler ve risk faktörleri

Yüksek risk:	Orta risk:
Diabetes mellitus	Sistemik lupus eritematozus
Kronik böbrek hastalığı	Jüvenil idyopatik artrit
Kalp ya da böbrek nakli	Nefrotik sendrom
Koroner anevrizmalı Kawasaki hastalığı	Anevrizması düzelmiş Kawasaki hastalığı
İlaç tedavisi gerektiren hipertansiyon	İlaç tedavisi gerektirmeyen hipertansiyon
Sigara kullanımı	HIV enfeksiyonu
VKİ \geq 97. persentil	VKİ \geq 95. ila $<$97. persentil
	HDL $<$ 40 mg/dl

Çocuklarda Hiperlipidemi Tedavisi

- ESAS AMAÇ: Erken kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak
 - Kilo kontrolü
 - Fiziksel aktivite
 - Sigara içilmemesi
 - HT, DM gibi komorbiditeler açısından izlem
- Diyet: Yaşına, kilosuna uygun kalori alımı & yağ kısıtlaması
 - Yağ kısıtlaması, özel durumlar dışında 2 yaştan önce önerilmez.
 - Toplam enerji alımının en fazla %25-30'u yağdan, %7'si doymuş yağdan
 - KOL ↑: Bitkisel sterol ve lif alımı arttırılmalı, kolesterol <200 mg/gün
 - TG ↑: Basit şekerlerin kısıtlanması, balık tüketimi (ω 3-yağ asitleri), MCT yağ

Hiperkolesterolemide ilaç tedavileri: Statinler

10 yaştan sonra statin tedavisi önerilen durumlar:
6 ay boyunca yaşam tarzı değişikliklerine rağmen,

LDL-K > 190 mg/dl

LDL-K > 160 mg/dl

LDL-K > 130 mg/dl

Ailede erken KV
hastalık

Veya çocukta
yüksek riskli 1
durum

Veya çocukta orta
riskli 2 durum

KV hastalık varlığı
Veya yüksek riskli
2 durum

Veya yüksek riskli
1 duruma ek
olarak orta riskli 2
durum

- İzlem:
Lipid profili
ALT, AST, CK
- Diğer ilaç
seçenekleri:
 - Ezetimib
 - Kolestiramin,
kolesevelam

Hipertrigliseridemide ilaç tedavileri

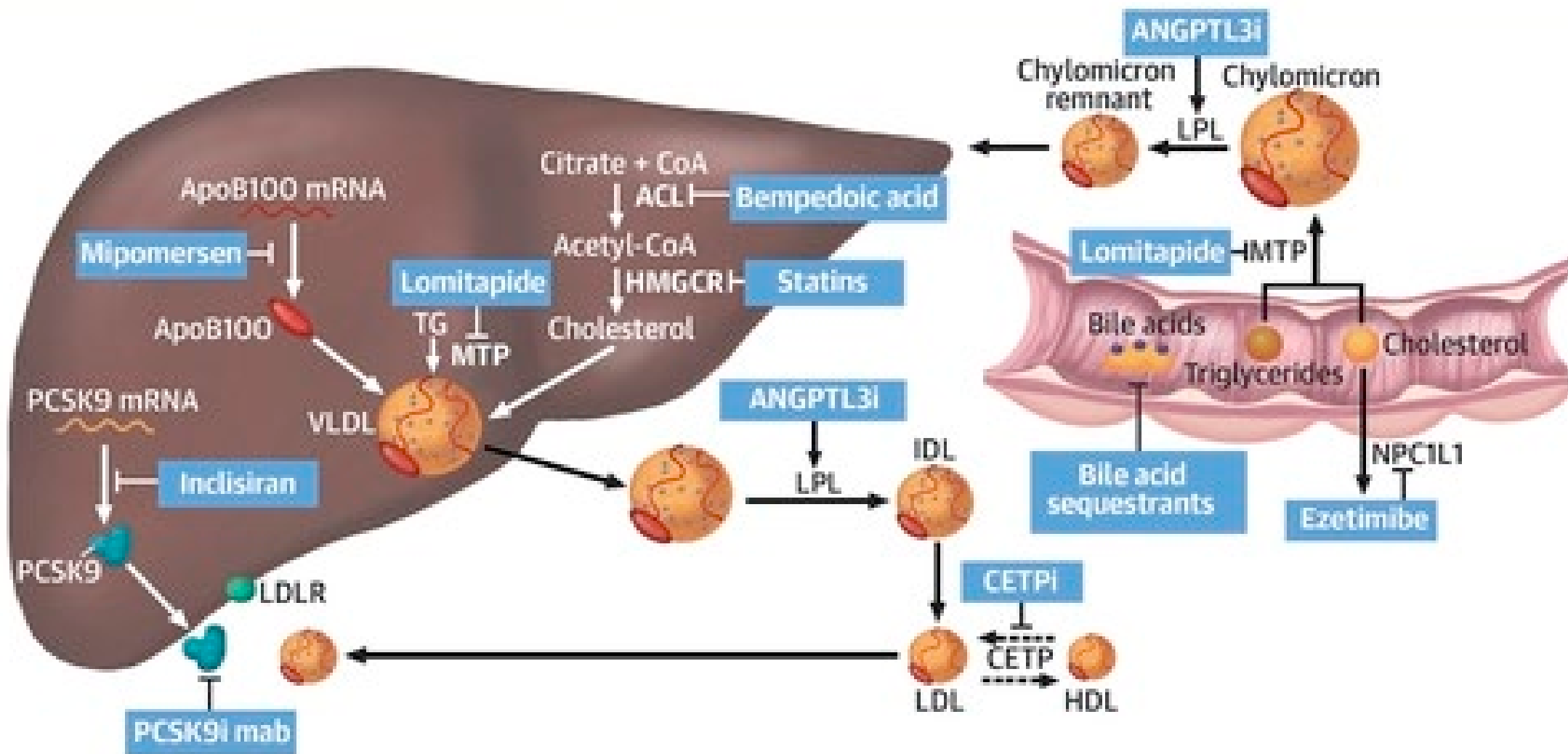
- HTG ağır olmadığı sürece ilaç tedavisi önerilmez.
- TG > 500-1000 mg/dl ise & altta yatan durumun tedavisi veya yaşam tarzı değişiklikleri ile düşürilemiyorsa:
- Fibratlar (gemfibrozil, fenofibrat...)
 - Statinlerin de bir miktar TG düşürücü etkisi var.
 - Fibrat + Statin kombinasyonlarından sakınılmalı
- Fibratlar, ailevi şilomikronemide etkisiz.

Hiperlipidemilerde invazif tedaviler



Hiperlipidemilerde invazif tedaviler





Çocuklarda Hiperlipidemi Taraması: Kime, Ne Zaman?

- Herhangi bir hastalığı olmayan çocuklarda
 - Öncelikli amaç: **Ailevi hiperkolesteroleminin** erken tanı ve tedavisi
 - **9-11 yaşta** ve **17-21 yaşta** birer kez
 - Anne-babada hiperkolesterolemi ya da 1.-2. derece akrabalarda erken KV hastalık öyküsü varsa **2-3 yaşta**
- Nasıl?
 - SPOT lipid profili:
 - Non-HDL-kolesterol ≥ 145 mg/dl ise,
 - 3 ay içinde en az 2 hafta arayla 2 kez AÇLIK lipid profili

Çocuklarda Hiperlipidemi Taraması: Kime, Ne Zaman?

- Sekonder hiperlipidemiye neden olabilecek bir hastalık tanısı aldığıında ya da bir ilaç kullanmaya başladığında ve izleminde **2-3 yaştan itibaren**
 - Ör. Diyabet, hepatosteatoz, karaciğer glikojenozları, glukokortikoid, takrolimus...
- KV hastalık riskini arttıran başka hastalık varsa **2-3 yaştan itibaren**
 - Ör. Diyabet, hipertansiyon, obezite, kronik böbrek hastalığı...
- Hiperlipidemi ile ilişkili olabilecek organ hasarı gelişmişse **hemen**
 - Ör. Koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay, pankreatit...

Özet

- Hem sekonder, hem primer hiperlipidemiler toplumda sık görülür.
- Hiperlipidemilerin erken tanı ve tedavisi kardiyovasküler hastalık gelişimini önler ya da geciktirir.
- Her çocuk 9-11 ve 17-21 yaşına gelince, risk faktörü ya da aile öyküsü olan çocuklar 2-3 yaşına gelince hiperlipidemi açısından taranmalıdır.
- Çocuklarda hiperlipidemi tedavisi 2-3 yaşından itibaren diyet tedavisidir. Nadir durumlar dışında 10 yaşından önce ilaç tedavisi önerilmez. 10 yaşından sonra bazı durumlarda ilaç başlanır.
- Hiperlipidemili çocuklar primer HL düşünülüyorsa, risk faktörleri varsa, aile öyküsü varsa, organ hasarı varsa ya da ilaç tedavisi adayıysa metabolizma uzmanlarına yönlendirilmelidir.

Teşekkürler!

