

Demir eksikliği, hiperlipidemi için bir risk faktörü oluşturuyor mu?

Hakan Bektaş (*), Arif Bahar (*), Ferhan Karademir (*), Selami Süleymanoğlu (*), İsmail Göçmen (*)

Özet

Düşük serum demir düzeyinin, karnitin biyosentezini bozarak karnitin eksikliğine yol açtığı, bunun da, yağ asid metabolizmasını gliserid sentezi yönüne kaydırarak, serum trigliserid düzeyini artırdığı öne sürülmüştür. Bu çalışma, demir eksikliği anemisinin karnitin ve lipid düzeyleri üzerine olan etkisini ortaya koymak, anemik ve anemik olmayan çocuklarda serum lipid profillerini belirleyerek, kardiyovasküler risk indekslerindeki değişimi saptamak amacıyla yapıldı. Doksanbir demir eksikliği anemili (Grup I) ve 21 sağlıklı çocuk (Grup II), çalışmaya alındı. Olguların serum total, serbest ve açıl karnitin, total kolesterol, trigliserid, çok düşük dansiteli lipoprotein, düşük dansiteli lipoprotein ve yüksek dansiteli lipoprotein düzeyleri ölçüldü. Demir eksikliği anemisi bulunan olgularda, serum total ve serbest karnitin düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük ($p<0.01$), total trigliserid ve çok düşük dansiteli lipoprotein düzeyleri ise daha yüksek bulundu ($p<0.01$). Kardiyovasküler risk indeksleri bakımından gruplar arasında önemli bir fark bulunamadı. Demir eksikliğin hipertlipidemi oluşumu için anlamlı bir risk faktörü olduğu, ancak ortaya çıkan hipertlipidemisinin kardiyovasküler risk indekslerinde önemli bir artışa yol açmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Anemi, demir eksikliği anemisi, karnitin, serum lipidleri, serum kolesterol

Summary

Is iron deficiency a risk factor for hyperlipidemia?

It has been suggested that low serum levels of iron results in hypocarnitinemia impairing carnitine biosynthesis, and this effect increases serum triglyceride levels by shifting the fatty acid metabolism to glyceride synthesis. Aim of the present study was to investigate the effects of iron deficiency anemia on serum levels of carnitine and lipids, and to determine the changes in cardiovascular risk indexes by comparing lipid profiles of anemic and nonanemic children. Ninety-one children with iron deficiency anemia (Group I) and 21 healthy children (Group II) constituted the study groups. In all cases serum levels of total, free and acyl carnitine, total cholesterol, triglyceride, very low density lipoprotein, low density lipoprotein and high density lipoprotein were measured. Serum total and free carnitine levels were significantly lower ($p<0.01$) and serum levels of total triglyceride and very low density lipoprotein were significantly higher ($p<0.01$) in cases with iron deficiency anemia when compared to the control group. There were no significant differences between the groups with respect to cardiovascular risk indices. In conclusion, iron deficiency is a significant risk factor for the development of hyperlipidemia, however, hyperlipidemia developing by this way does not lead to a significant increase in cardiovascular risk indices.

Key words: Anemia, iron deficiency anemia, carnitine, serum lipids, serum cholesterol

Giriş

L-karnitin (L-OH trimetillizin aminobütirik asid) organizmada, uzun zincirli yağ asidlerinin mitokondriye girişinde önemli rol oynayan ve hücreleri endojen ve ekzojen kaynaklı açıl CoA birikimine karşı koruyan bir bileşiktir (1). Düşük serum demir düzeylerinin, karnitin biyosentezini bozduğu; düşük karnitin düzeylerinin ise yağ asidlerinin β -oksidasyonunu engelleyerek yağ asid metabolizmasını gliserid sentezine doğru kaydırıldığı ve böylece serum trigliserid düzeylerinin arttığı ileri sürülmüştür (1-5).

Yüksek total kolesterol düzeylerinin, erişkinlerde koroner kalp hastalığı gelişiminde belirgin rolü olduğu, total kolesterol düzeylerinin düşürülmesinin koroner kalp hastalığı riskinde ve mortalitede belirgin azalmaya yol açtığı bilinmektedir (6). Erken koroner ateroskleroz, çocuklukta ve adolesan döneminde başladığı için, yüksek total kolesterol düzeylerinin çocuklarda da düşürülmesi, ateroskleroz gelişimini yavaşlatabilir veya önleyebilir (6).

Bu çalışmada, demir eksikliği anemisinde (DEA) ortaya çıkan serum total karnitin (STK), serbest karnitin (SK), açıl karnitin (AK) düzeyi değişikliklerini ve buna bağlı olarak oluşan serum total trigliserid (TG), total kolesterol (TK), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-C), düşük dansiteli lipoprotein (LDL-C), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL-C) düzeylerindeki değişiklikleri belirleyerek, demir eksikliğin lipid profili ve kardiyovasküler risk indeksleri üzerine olan etkilerinin saptanması amaçlandı.

*GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi, İstanbul

Ayrı basım isteği: Dr. Arif Bahar, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Çocuk Servisi, Üsküdar-34668, İstanbul

E-mail: arbahar@hotmail.com

Makalenin geliş tarihi: 07.09.2004

Kabul edilme tarihi: 07.01.2005

Gereç ve Yöntem

Bu araştırma, Mayıs 2002 ile Mart 2003 arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran, yaşları altı ay ile iki yıl arasında olan, tarama testlerinde demir eksikliği anemisi saptanan 91 olgu (Grup I) ve rutin kontrol için başvuran aynı yaş grubundaki 21 sağlıklı çocuk (Grup II) ile gerçekleştirildi.

Çalışma başlangıcında, tüm olgulardan tam kan, çinko protoporfirin (ZnPP), ferritin, serum demir (SD), serum demir bağlama kapasitesi (SDBK), HDL-C, LDL-C, VLDL-C, TG, TK, SK ve STK düzeyleri için kan örnekleri alındı.

Düşük doğum ağırlığı ve/veya prematüre doğum öyküsü olanlar, daha önceden veya halen demir tedavisi alanlar, böbrek yetmezliği, akut ya da kronik enfeksiyon veya enflamasyon bulgusu olanlar, kan hastalığı ve metabolik bir hastalık bulgusu olan olgular, çalışma dışı bırakıldı.

Ailelere tedavinin başlangıcında çalışmanın amacı ve yan etkileri konusunda bilgi verildikten sonra, yazılı onayları alındı.

Tüm olgulardan 12 saatlik açlığı takiben venöz kan örnekleri alındı. Tam kan sayımı ve ZnPP ölçümü için EDTA'lı tüpe iki cc kan alınıp hemen çalışıldı. Ferritin, SD, SDBK, HDL-C, LDL-C, VLDL-C, TG, TK, STK, SK ve AK düzeyleri için üç cc kan alınıp, pıhtılaşmadan sonra 3000 devir/dk hızda (1509.3 g) beş dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Örnekler, çalışma anına kadar -20 °C'de korundu.

Tam kan sayımı, otomatik tam kan sayım cihazı (Coulter STKS, Miami, ABD) ile yapıldı. Anemi kriterleri (Hemoglobin <10.5 g/dL, hematokrit <%33, MCV <70 fl, ZnPP <50 µmol/molHem, ferritin <12 ng/ml, SD <40 µg/dL, SDBK >400 µg/dL) olarak kabul edildi (7,8). Serum lipidleri (TG, TK, HDL-C, LDL-C, VLDL-C) ve karnitin fraksiyonları (STK, SK, AK), gruplar arasında karşılaştırıldı.

Serum demiri ve SDBK ölçümleri otoanalizör ile (Olympus AU 800 Tokyo, Japonya) çalışıldı. Transferrin saturasyonu (TS), demirin total demir bağlama kapasitesine bölünüp 100 ile çarpılması ile hesaplandı. Serum ferritini, "enzyme linked fluorescent assay" (ELISA) yöntemi ile çalışan Vidas ferritin kiti (Micro Vidas, Lion, Fransa) kullanılarak çalışıldı. ZnPP, Protofluor-7 Hemato-fluorometer

aleti ile Protofluor® Reagent Sistem kiti kullanılarak çalışıldı. Serum HDL-C ve trigliserid seviyeleri, Diasis Diagnostik Sistem kiti (İstanbul, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Total kolesterol, VLDL-C ve LDL-C bir otoanalizör ile (Olympus AU 800, Tokyo, Japonya) peroksidaz, kolesterol oksidaz ve kolesterol esteraz enzimleriyle reaksiyona sokularak ölçüldü. Serum karnitin düzeyleri enzimatik yöntemle, ısıtıcılı ve kaydedicili spektrofotometre kullanılarak çalışıldı. Total kolesterolün HDL-C'ye ve LDL-C'nin HDL-C'ye oranları, kardiyovasküler risk indeksi olarak kullanıldı (9).

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, standart sapma) yanısıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ile Fisher's Exact testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, istatistiksel önemlilik p<0.05 düzeyinde değerlendirildi. Çalışmanın gücü, 0.05 yanılma payında, d=0.7 olduğu zaman 0.81 bulunmuştur.

Bulgular

Grup I'de 91, Grup II'de 21 olgu çalışmayı tamamladı. Çalışmayı tamamlayan olguların demografik özellikleri benzer bulundu. Yaş, ağırlık ve boy ortalamaları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıklar bulunmadı (p>0.05) (Tablo I). Grup I ve Grup II'nin hemoglobin, hematokrit, ortalama eritrosit hacmi, eritrosit sedimentasyon hızı, SD, SDBK, TS, ferritin ve eritrosit ZnPP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu (Tablo II).

Grup I'deki STK ve SK düzeyleri, Grup II'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p<0.01). AK

düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05) (Tablo III).

Grup I'deki TG ve VLDL-C düzeylerinin, Grup II'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu, LDL-C, HDL-C ve TK düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olmadığı görüldü (p>0.05) (Tablo IV).

Çalışma gruplarındaki dislipidemik olgular, Tablo V'de verilmiştir. Grup I'in TK/HDL-C ve LDL-C/HDL-C oranlarının, Grup II'dekilerden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği görüldü (p>0.05) (Tablo VI).

Tartışma

Demir eksikliği anemisi, çocukluk çağının en sık rastlanan hematolojik bozukluğudur. Deneysel çalışmalar, demir eksikliğine bağlı anemide lipid sentezinin arttığını, atılımının azaldığını ve demir içeren bir enzim olan sitokrom-C'nin yokluğunda, enerji substratlarının metabolizmasının lipid sentezine kayarak, serum ve karaciğerde hiperlipidemi ile birlikte düşük karnitin düzeylerinin ortaya çıktığını göstermektedir (3,10). Ayrıca lipidlerin arttığı durumlarda, kan lipid düzeyini düzenleyen lipoprotein lipaz aktivitesi, demir ile artırmakta ve hücrelerin lipid kullanımı demir aracılığı ile sağlanmaktadır (10).

Demir eksikliği ve karnitin metabolizması arasındaki ilişkiyi inceleyen, insanlarda yapılmış çok az sayıda çalışma vardır (2,11). Cemeroglu ve ark. demir eksikliği olan 18 çocuğun plazma serbest karnitin düzeylerini önemli ölçüde düşük bulmuşlardır (11). Diğer bir çalışmada, demir eksikliği anemisi olan çocukların serum total ve serbest karnitin düzeylerinin düşük, serum total trigliserid düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür (12). Kötü beslenen hastaların serum ferritin ve karnitin düzeylerinin düşük olduğu, uygulanan demir tedavisi ile

Tablo I. Çalışma gruplarının demografik özellikleri

	Grup I	Grup II	z değeri	p değeri
n	91	21		
Kız (n, %)	46 (%52.2)	10 (%47.6)	0.059	0.81
Erkek (n, %)	45 (%47.8)	11 (%53.4)		
Yaş (ay)*	15.2±5.8	14.1±5.8	-0.58	0.56
Ağırlık (gr)*	10586±1571	10273±1472	-0.87	0.39
Boy (cm)*	77.2±7.5	75.2±6.5	-1.31	0.19

*: Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir

Tablo II. Çalışma gruplarının tedavi öncesi hematolojik parametreleri

Parametre	Grup I	Grup II	z	p
Hemoglobin (gr/dL)*	9.1±1.2	12.3±0.7	-7.13	<0.001
Hematokrit (%)*	28.3±2.5	36.0±1.7	-7.13	<0.001
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)*	4.5±0.4	4.7±0.2	-2.94	0.003
Ortalama eritrosit hacmi (fl)*	63.0±5.2	75.8±2.5	-4.99	<0.001
Serum demiri (µg/dL)*	22.7±5.2	83.6±26.4	-7.13	<0.001
Serum demiri bağlama kapasitesi (µg/dL)*	442.0±26.6	356.3±37.4	-6.82	<0.001
Transferrin saturasyonu (%)*	5.1±2.1	23.6±7.6	-7.12	<0.001
Ferritin (ng/mL)*	5.2±2.9	26.6±10.7	-6.98	<0.001
Çinko protoporfirin (µmol/molHem)*	146.0±90.4	53.7±7.1	-7.11	<0.001

*: Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir

Tablo III. Çalışma gruplarının total, serbest ve açıl karnitin düzeyleri

	Grup I	Grup II	z	p
Total karnitin (nmol/ml)*	20.5±6.5	38.8±6.7	-6.82	<0.001
Serbest karnitin (nmol/ml)*	12.0±5.7	28.7±7.5	-6.36	<0.001
Açıl karnitin (nmol/ml)*	8.8±4.6	10.0±3.9	-1.16	0.24

*: Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir

Tablo IV. Çalışma gruplarının total trigliserid, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein, çok düşük dansiteli lipoprotein ve yüksek dansiteli lipoprotein düzeyleri

	Grup I	Grup II	z değeri	p değeri
Total trigliserid (mg/dL)*	111.16±42.99	60.05±16.34	-5.76	<0.001
Total kolesterol (mg/dL)*	147.24±31.46	145.24±15.55	-0.20	0.84
Düşük dansiteli lipoprotein (mg/dL)*	85.31±25.94	92.95±14.51	-1.59	0.11
Yüksek dansiteli lipoprotein (mg/dL)*	39.01±9.58	40.1±9.89	-0.79	0.43
Çok düşük dansiteli lipoprotein (mg/dL)*	22.14±8.29	12.1±3.19	-5.77	<0.001

*: Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir

Tablo V. Çalışma gruplarındaki dislipidemi prevalansı

Dislipidemik örnekler	Grup I (n, %)	Grup II (n, %)	Değer*	p değeri
Normal lipid paterni	23 (%25.2)	14 (%67.1)	13.21	<0.001
Sadece trigliserid yüksekliği	27 (%29.6)	1 (%4.7)	5.64	0.02
Trigliserid yüksekliği+yüksek dansiteli lipoprotein düşüklüğü	23 (%25.2)	0 (%0)	6.68	0.006
Sadece yüksek dansiteli lipoprotein düşüklüğü	12 (%13.4)	4 (%18.8)	0.48	0.49
Trigliserid yüksekliği+total kolesterol yüksekliği+düşük dansiteli lipoprotein yüksekliği	3 (%3.3)	0 (%0)	0.71	0.4
Total kolesterol yüksekliği+düşük dansiteli lipoprotein yüksekliği	3 (%3.3)	2 (%9.4)	1.5	0.21
Toplam	91 (%100)	21 (%100)		

*: SPSS 10.0 programında Fisher's exact test kullanılmış, değer ki-kare yazılmıştır

Tablo VI. Grupların kardiyovasküler risk indeksleri

İndeks	Grup I (n=91)	Grup II (n=21)	z değeri	p değeri
Total kolesterol/yüksek dansiteli lipoprotein*	3.83±0.87	3.99±1.92	-1.3	0.18
Düşük dansiteli lipoprotein/yüksek dansiteli lipoprotein*	2.24±0.71	2.64±1.66	-0.7	0.46

*: Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir

serum serbest karnitin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (2). Çalışmamızda da, anemik hastalardan oluşan Grup I'de total karnitin ve serbest karnitin düzeylerinin anemik olmayan çocuklara (Grup II) göre, daha düşük olduğu görüldü. Bununla birlikte, açıl karnitin düzeylerinin demir eksikliğinden belirgin olarak etkilenmediği de görüldü. Bu bulgular, daha önce yapılmış çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur (2,11).

Plazma karnitin düzeyi düşüklüğüne bağlı olarak serum lipid değerlerinde değişimler olacağı, özellikle artmış total kolesterol, trigliserid ve düşük dansiteli lipoprotein düzeyleri ile birlikte azalmış yüksek dansiteli lipoprotein düzeylerinin, erişkinlerdeki koroner kalp hastalığı gelişimine çok küçük yaşlarda zemin hazırlayabileceği bildirilmiştir (13-15). Bu çalışmalarda, anemik olguların total trigliserid ve çok düşük dansiteli lipoprotein düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, total kolesterol ve yüksek dansiteli lipoprotein düzeyleri bakımından, gruplar arasında farklılıklar olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamız bu yönüyle de, daha önce yapılmış çalışmaların sonuçları ile uyumludur (2,11).

Erken koroner ateroskleroz, çocuklukta ve adolesan döneminde başladığı için, çocuklarda da yüksek kolesterol düzeylerinin düşürülmesi, ateroskleroz gelişimini yavaşlatabilir veya önleyebilir (6). Çalışmamızda, Grup I'deki olgularda hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi sıklığı, Grup II'ye göre daha yüksek bulunmasına rağmen, gruplara kardiyovasküler risk indeksi uygulandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olmadığı görülmüştür.

Bununla birlikte, demir eksikliği anemisine çocukluk yaş grubunda oldukça sık rastlanması ve bu çalışmadaki olgu sayısının sınırlı olması nedeniyle, anemi gelişen hasta grubunun yine de, kalp ve damar hastalıkları yönünden incelenmesi ve en azından pozitif aile anamnezi bulunan olguların hiperlipidemi yönünden izlenmesi uygun bir yaklaşım olacaktır.

Kaynaklar

1. Bartholmey SJ, Sheerman AR. Postweaning carnitine supplementation of iron-deficient rats. J Nutr 1986; 116: 2190-2200.
2. Böhles H, Ullrich K, Endres W, Behbehani AW, Wendel U. Inadequate iron availability as a possible cause of low serum carnitine concentrations in patients with phenylketonuria. Eur J Pediatr 1991; 150: 425-428.
3. Bartholmey SJ, Sheerman AR. Carnitine

- levels in iron-deficient rat pups. *J Nutr* 1985; 115: 138-145.
4. Bartholmey SJ, Sheerman AR. Impaired ketogenesis in iron-deficient rat pups. *J Nutr* 1986; 116: 2180-2189.
 5. Bremer J. The role of carnitine in intracellular metabolism. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 297-301.
 6. William JK, Susan SB, William JC (Committee on nutrition). Cholesterol in childhood. *Pediatrics* 1998; 101: 141-147.
 7. Oski FA. Differential diagnosis of anemia. In: Nathan DG, Oski FA (eds). *Hematology of Infancy and Childhood*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993: 346-353.
 8. Ohls RK, Christensen RD. Diseases of the blood. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 1456-1462.
 9. Lippi U, Cappeletti P, Signori D, Burelli C. Clinical chemical indexes and severity of coronary atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 1983; 130: 283-289.
 10. Deufel T. Determination of L-Carnitine in biological fluids and tissues. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 307-311.
 11. Cemeroglu AP, Kocabas CN, Coskun T, Gurgey A. Low serum carnitine concentrations in healthy children with iron deficiency anemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2001; 18: 491-495.
 12. Di Donato S, Pelucchetti D, Rimoldi M, Mora M, Garavaglia B, Finocchiaro G. Systemic carnitine deficiency: clinical, biochemical, and morphological cure with L-carnitine. *Neurology* 1984; 34: 157-162.
 13. Winter SC, Szabo-Aczel S, Curry CJR, Hutchinson HT, Houge R, Shug A. Plasma carnitine deficiency. *Am J Dis Child* 1987; 141: 660-665.
 14. Guthrie HA, Froozani M, Sherman AR, Barron GP. Hyperlipidemia in offspring of iron deficient rats. *J Nutr* 1974; 104: 1273-1278.
 15. Amine EK, Hegsted DM. Iron deficiency lipemia in the rat and chick. *J Nutr* 1971; 101: 1575-1582.