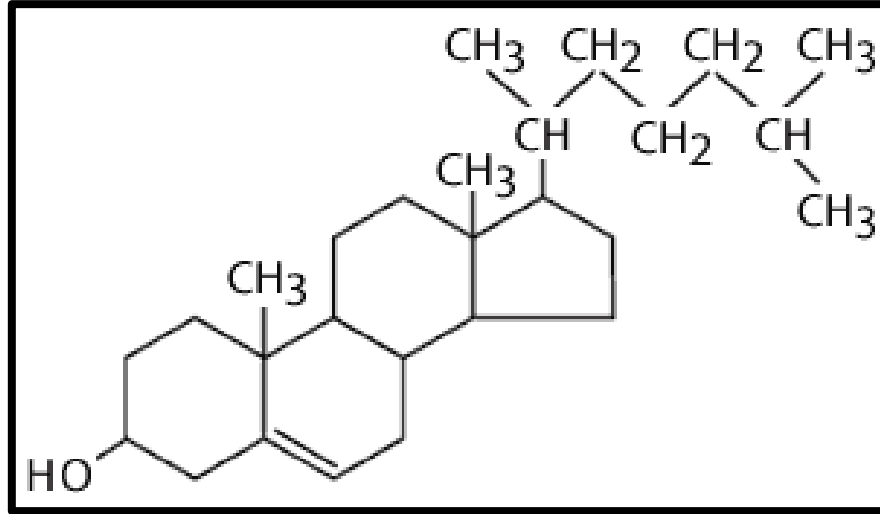


KOLESTEROL METABOLİZMASI VE GLOMERÜLER HASTALIK

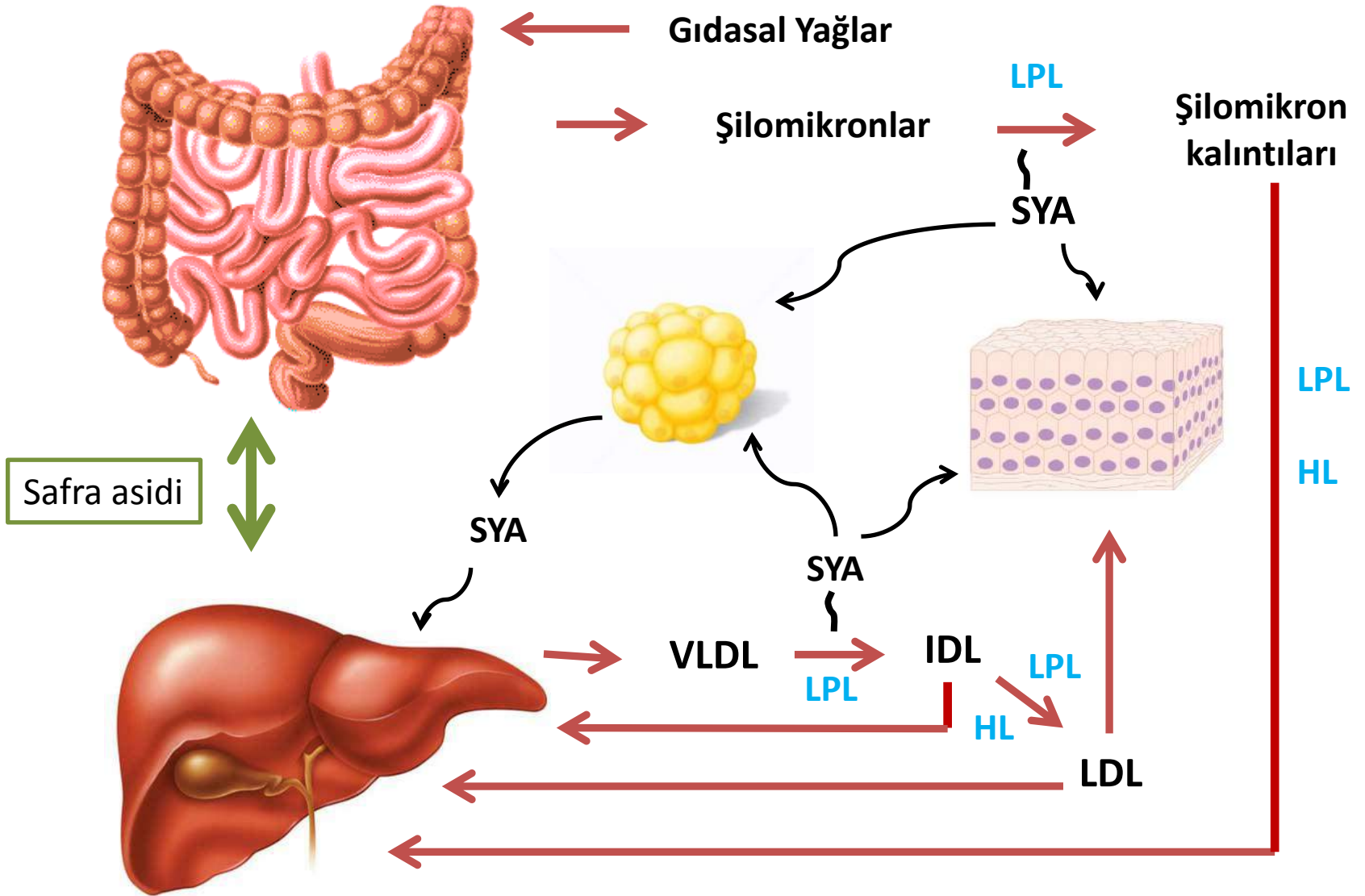
**Prof. Dr. Sibel Güldiken
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı**

Kolesterol Metabolizması

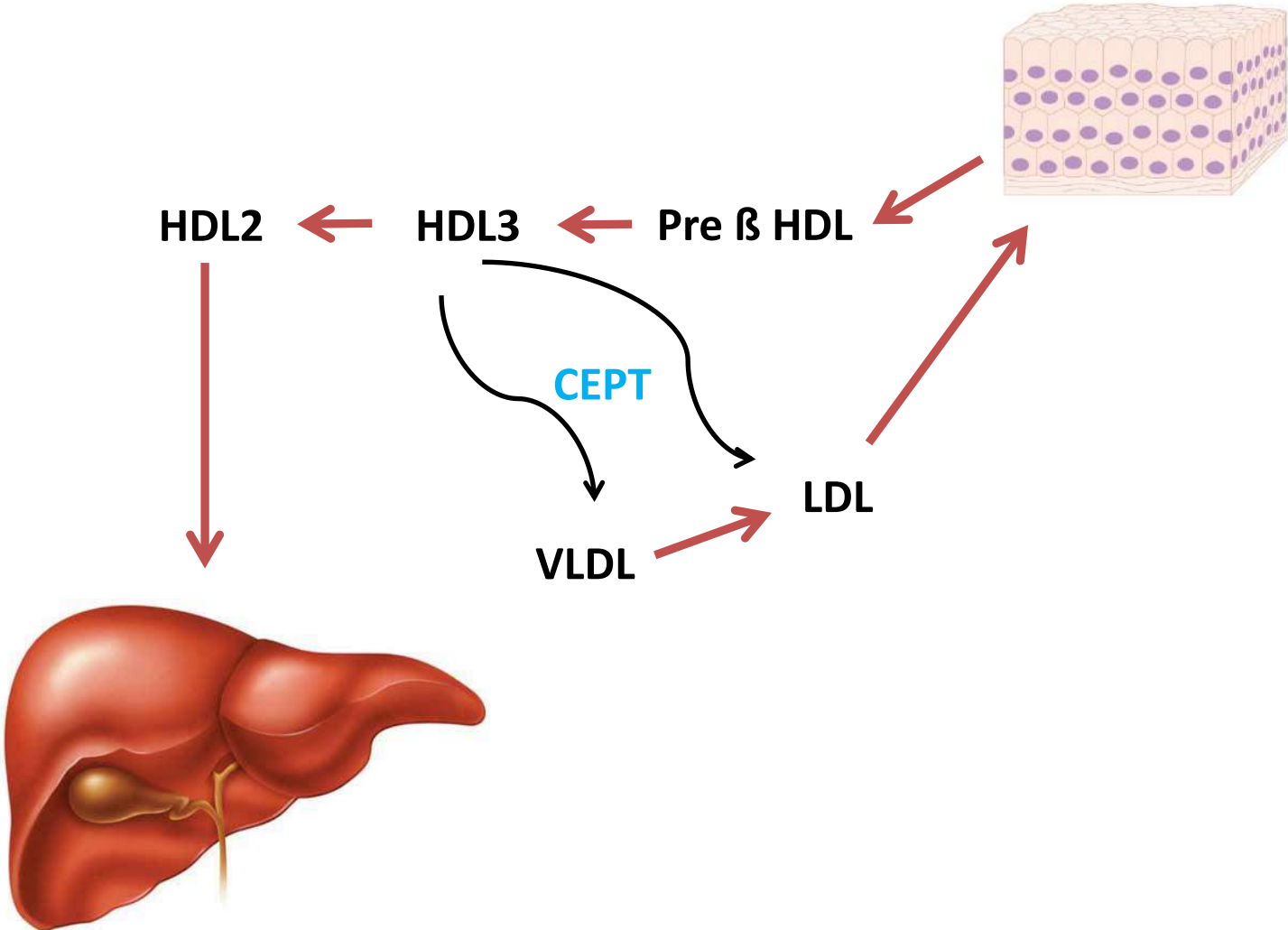


- Halka yapısı: siklopentano-perhidro-fenantren
- Kanda serbest ve ester halde bulunur.
- Plazma kolesterolünün çoğu esterleşmiş bir şekildedir.
- Ester kolesterol hidrofobiktir.
- Endojen kolesterol sentezinden ve diyet faktörlerinden etkilenir.
- 150 C 'de erir. Tatsız, kokusuz, beyaz kristaller halindedir.
- En çok sinir dokusu ve adrenal bezde bulunur.

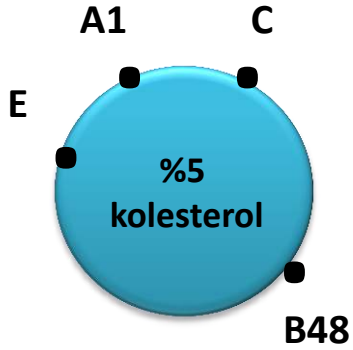
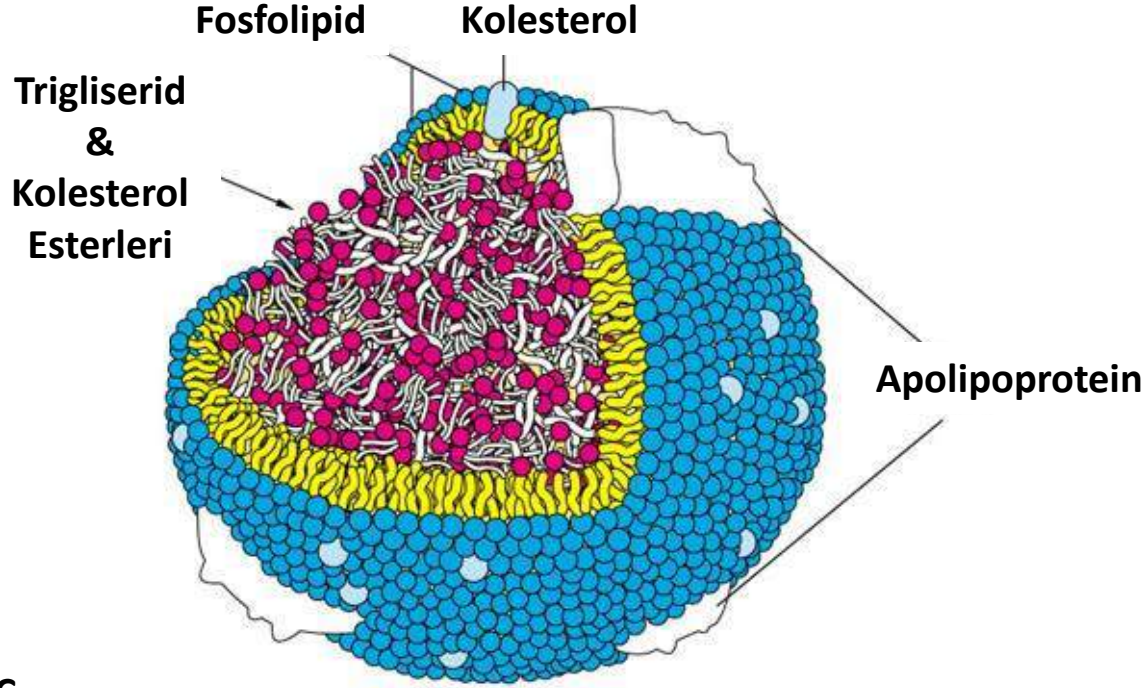
LİPOPROTEİN METABOLİZMASI



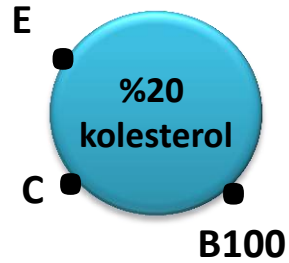
LİPOPROTEİN METABOLİZMASI



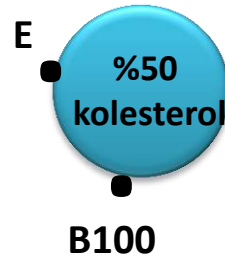
LİPOPROTEİNLER



şilomikron



VLDL

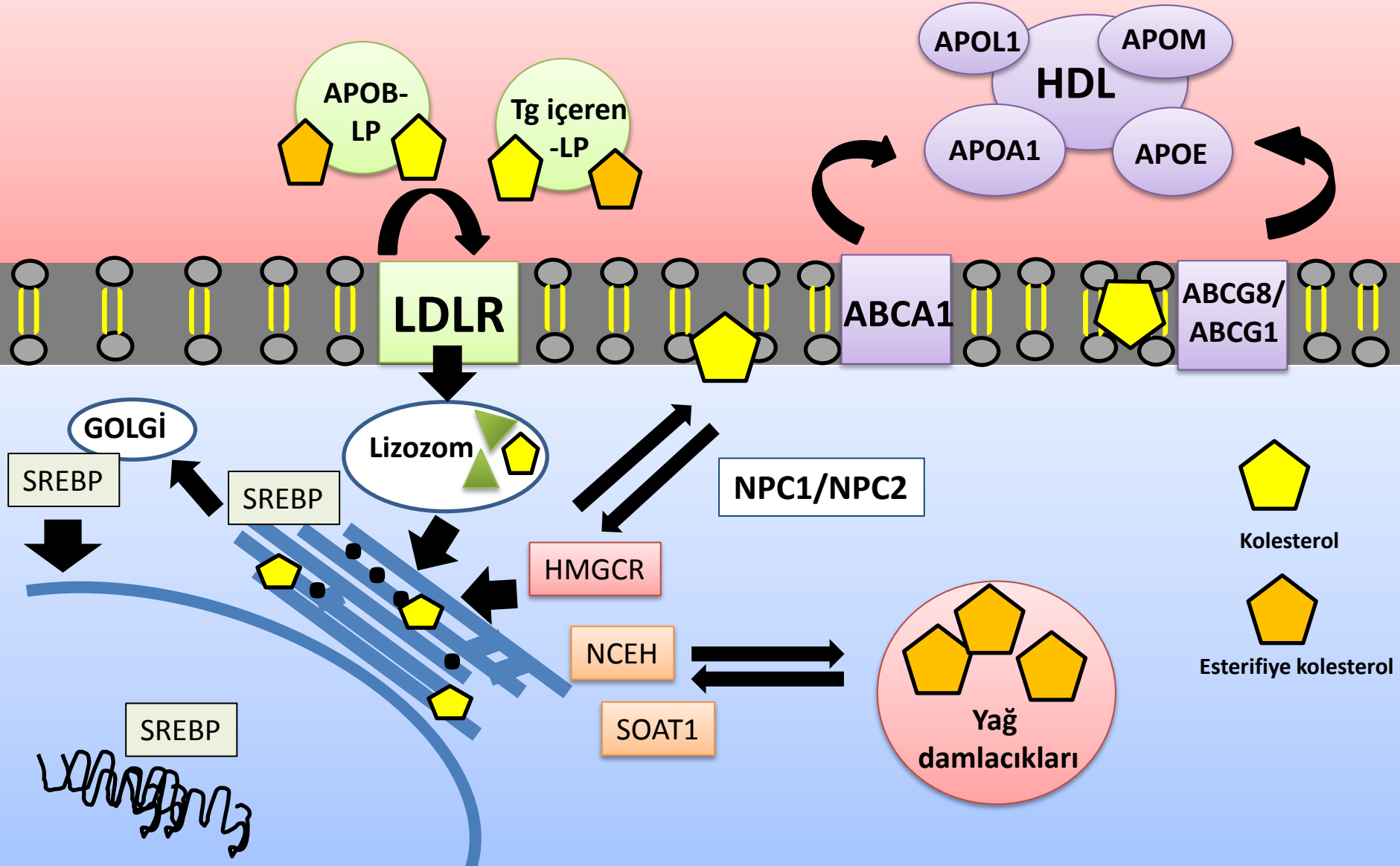


LDL

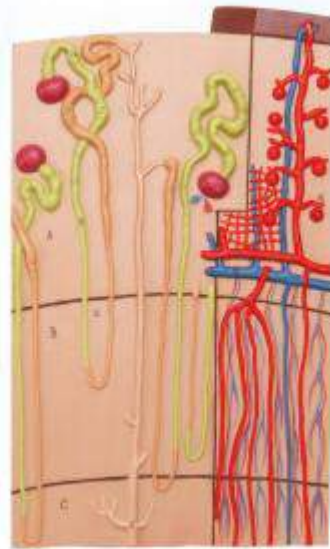
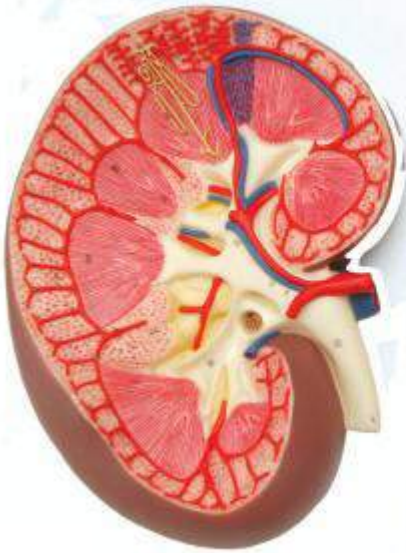


HDL

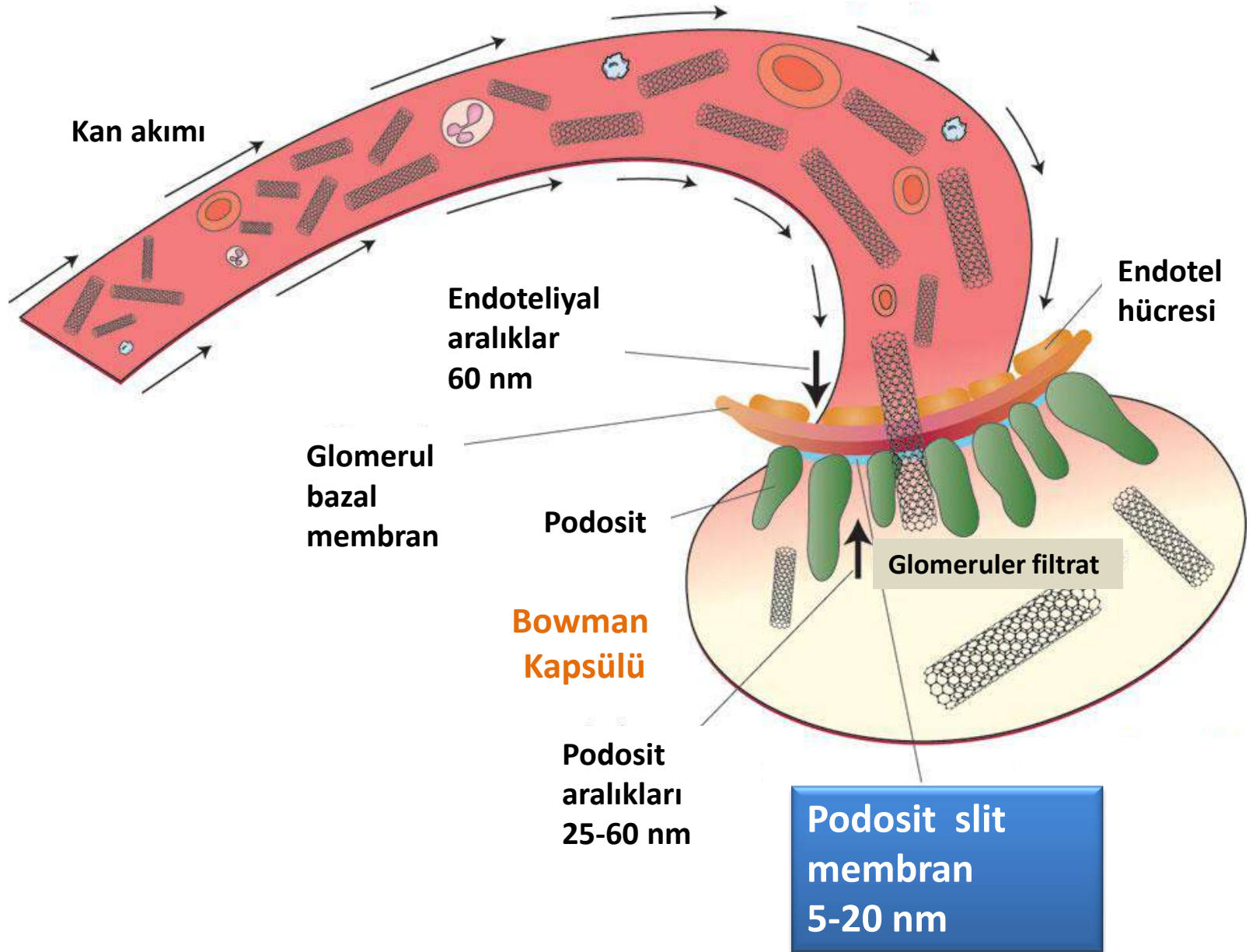
HÜCRE İÇİ KOLESTEROL HOMEOSTAZI



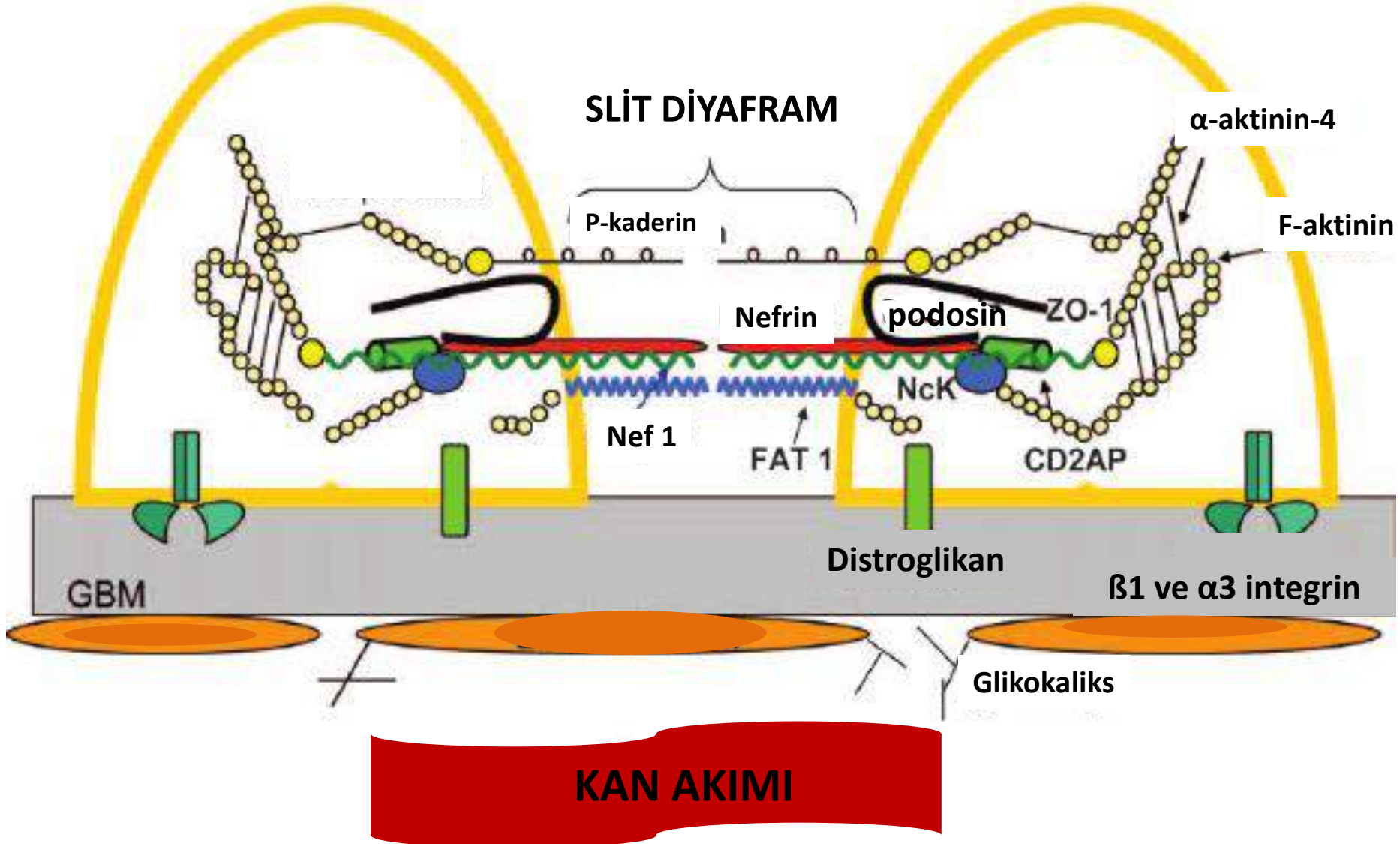
BÖBREK & NEFRON & GLOMERUL



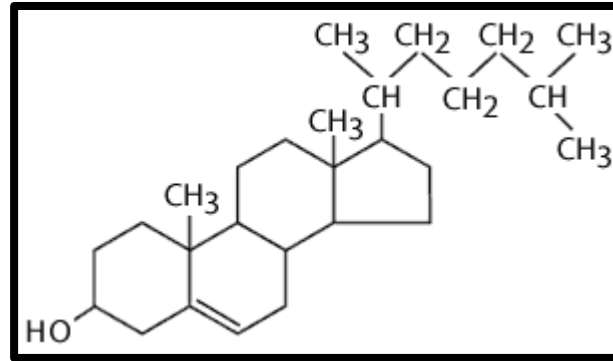
GLOMERULAR KAPİLLER



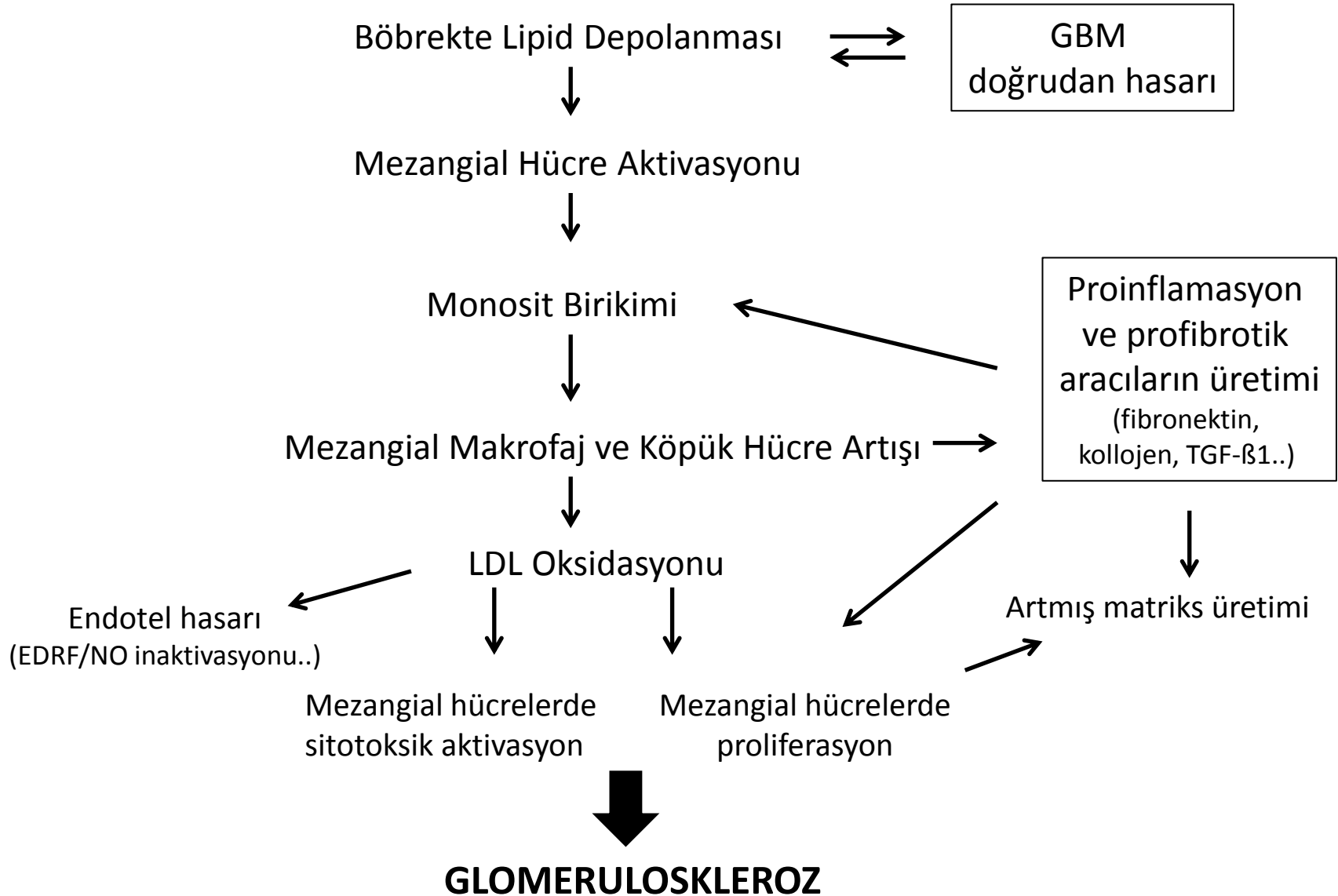
Bowman Aralığı



Kolesterol Metabolizması & Glomerul



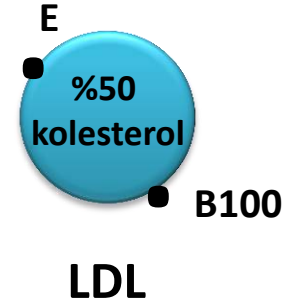
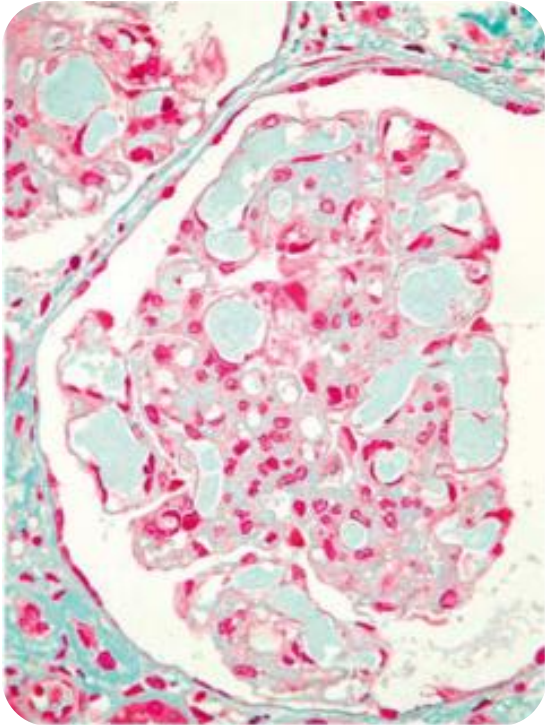
YAĞLI BESLENME, HİPERLİPİDEMİ VE GLOMERUL HASTALIKLARI



GENETİK KÖKENLİ GLOMERUL HASTALIKLARI VE KOLESTEROL METABOLİZMASI

Lipoprotein Glomerulopatisi

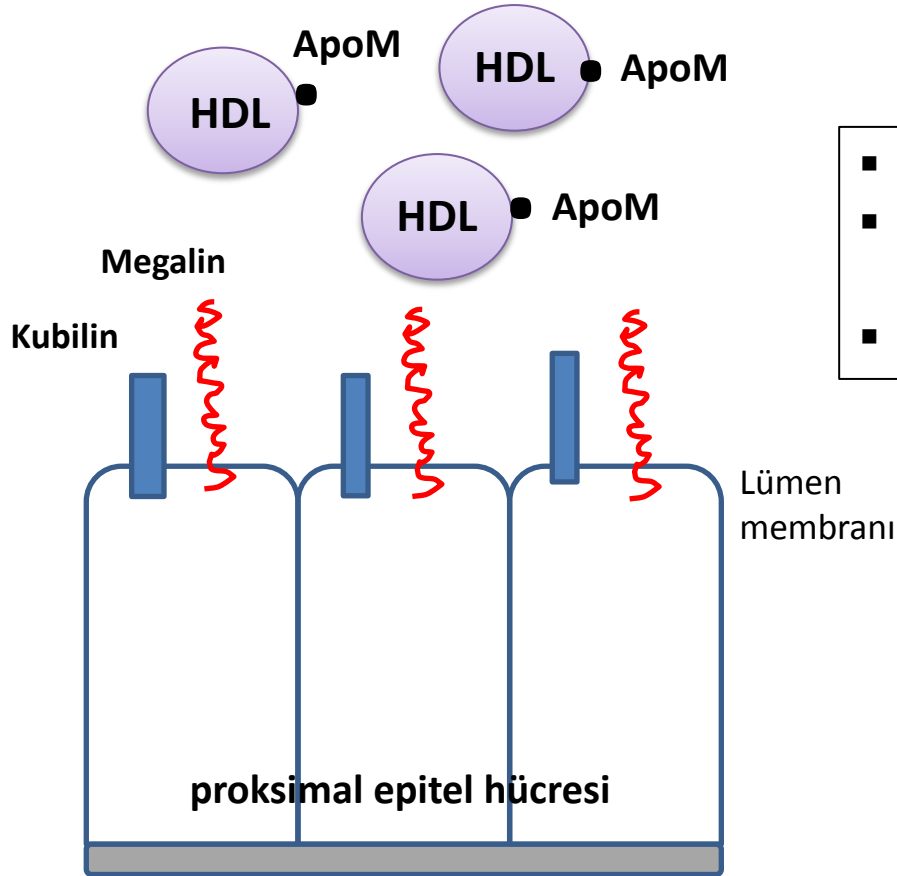
(Herediter renal lipidozisi)



- ApoE geninde heterozigot mutasyon
- ApoB-LDL reseptörüne bağlanma kusuru
- Proteinüri, serumda yüksek ApoE düzeyi
- Glomerul kapillerlerinde ApoB ve ApoE içeren **trombüs**
- Mezanjiyal proliferasyon, köpük hücre birikimi
- Disbetalipoproteinemi

GENETİK KÖKENLİ GLOMERUL HASTALIKLARI VE KOLESTEROL METABOLİZMASI

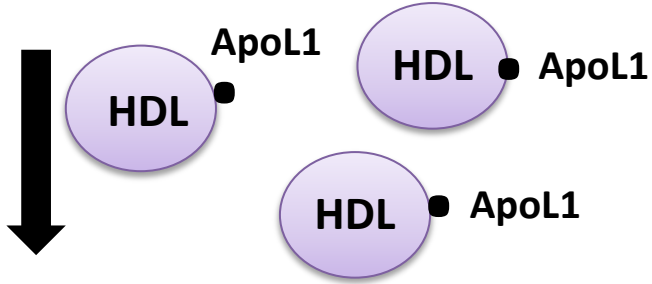
ApoM ve Glomerulopati



- Apo M; megaline bağlanarak endositoz edilir.
- Megalin knockout farelerde düşük molekül ağırlıklı proteinlerin kaybı
- Fabry hastalığı için potansiyel zemin

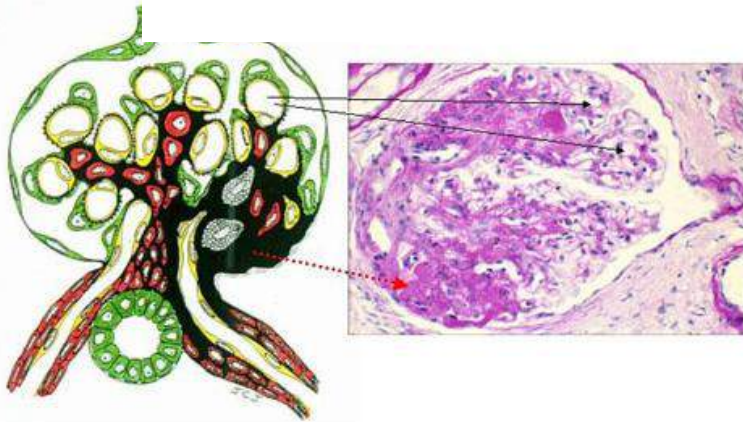
GENETİK KÖKENLİ GLOMERUL HASTALIKLARI VE KOLESTEROL METABOLİZMASI

ApoL1 ve Glomerulopati

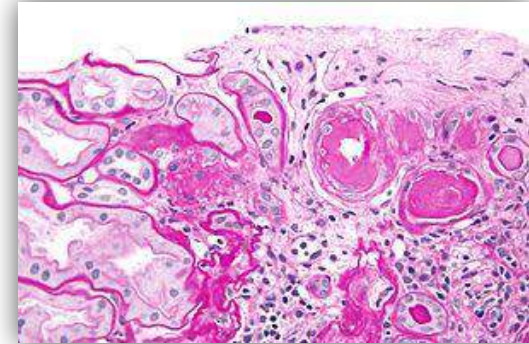


- ApoL1 HDL ile ilişkili protein olarak sekrete edilir.
- Hücre dışına kolesterol çıkışını sağlar.
- Podosit, proksimal tüp ve ektraglomerular arter endotelinde yer alır.

Fokal Segmental Glomeruloskleroz

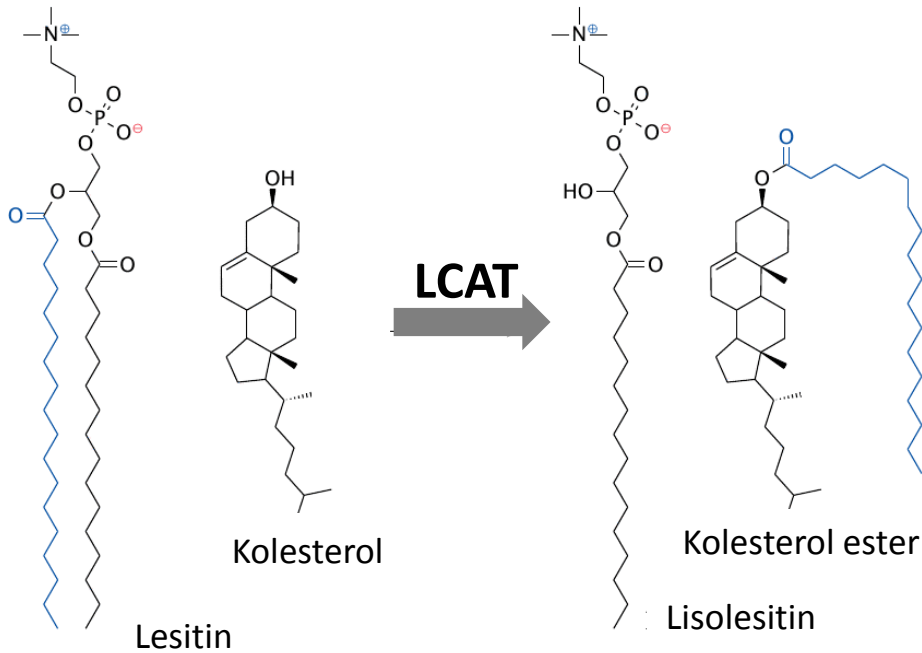


Hipertansif Nefropati

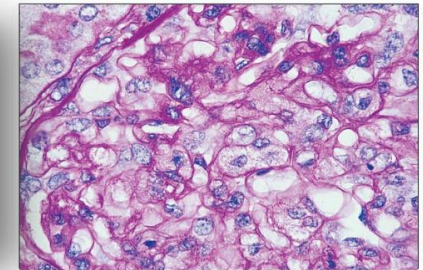
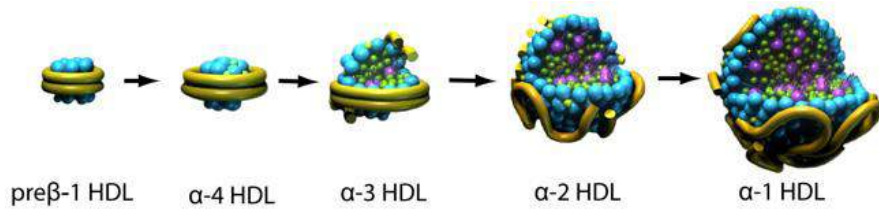


GENETİK KÖKENLİ GLOMERUL HASTALIKLARI VE KOLESTEROL METABOLİZMASI

LCAT ve Glomeruler Hastalıklar



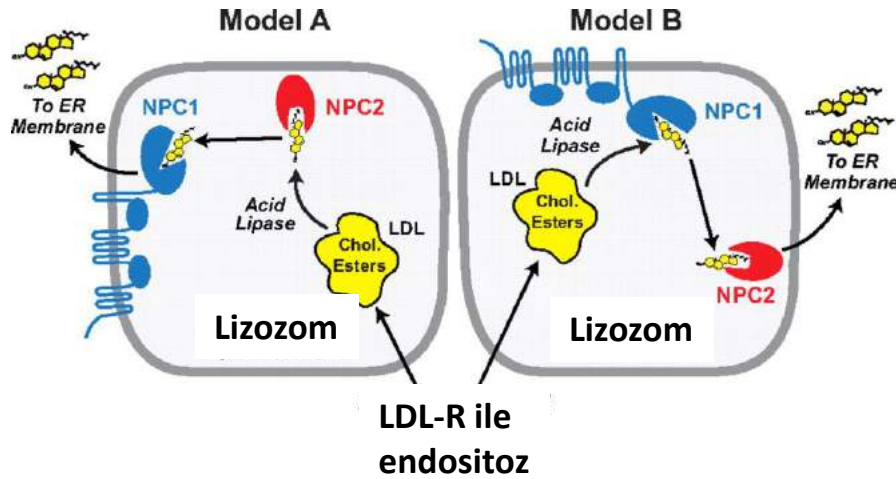
- Nadir genetik lipid hastalığı
- Dokularda kolesterol birikimi (kornea opasitesi, hemolitik anemi..)
- Plazmada
LpX artışı (koleastik lp)
Düşük HDL ve total kolesterol düzeyi
- Böbrekte;
GMB kalınlaşması
Mezangial proliferasyon
Skleroz
- Prograsif glomerulopati ve proteinüri



GENETİK KÖKENLİ GLOMERUL HASTALIKLARI VE KOLESTEROL METABOLİZMASI

NPC1, NPC2 ve Glomerul Hastalıkları

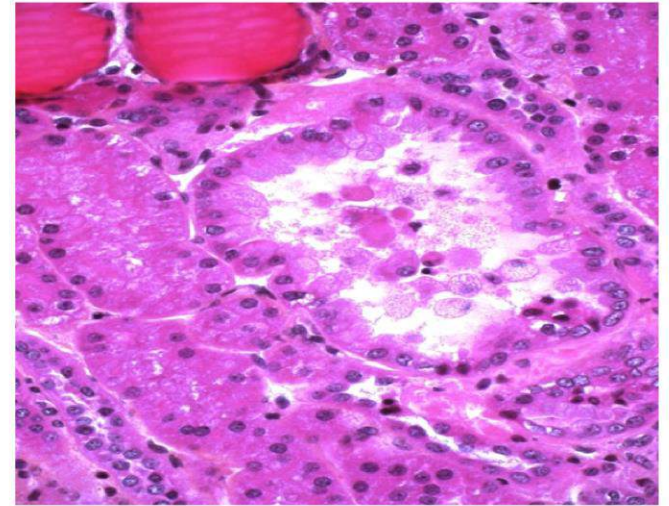
(Niemann-Pick Hastalığı Tip C)



- Böbrekte;
Podositlerde köpük hücre birikimi
Tübüler epitelde vakuollenme
İntertisyumda köpük hücre birikimi

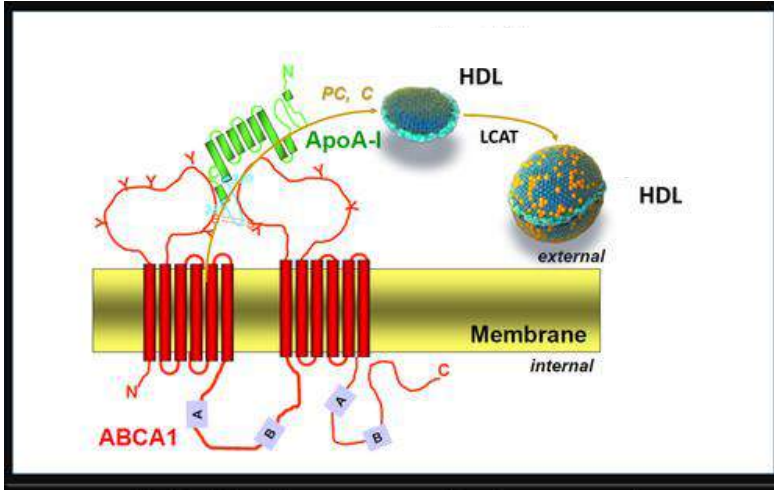
Membranoproliferatif Glomerulonefrit Tip 2

- Nöro-viseral lipid depo hastalığı
- Esterife olmamış kolesterol lizozomlarda birikir
- Klinikte;
Kolestatik sarılık,
HSM,assit
Motor/mental gerilik, demans



GENETİK KÖKENLİ GLOMERUL HASTALIKLARI VE KOLESTEROL METABOLİZMASI

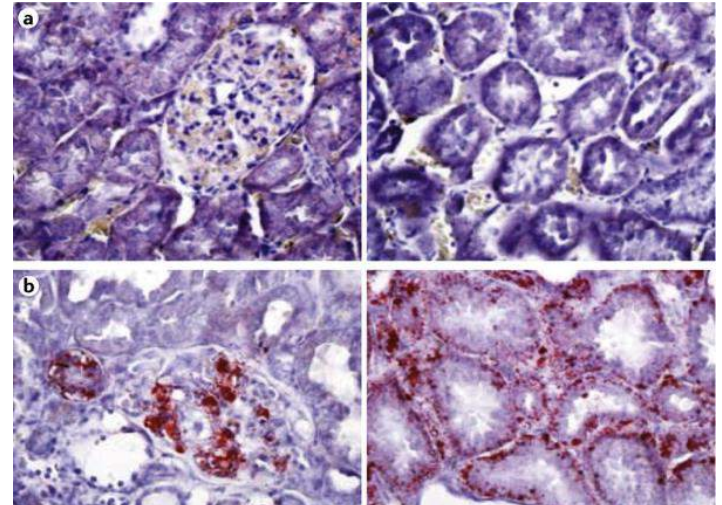
ABCA1 (ATP-binding cassette transporter) ve Glomerul Hastalıkları (Tangier Hastalığı)



- Böbrekte;
GBM kalınlaşması, yarıklanma
Mezangial hücre proliferasyonu

Membranoproliferatif Glomerulonefrit

- Ailesel hipoalfalipoproteinemi
- Esterifiye kolesterol dokularda birikir
- Klinikte;
Organomegali
LAM
Periferik nöropati
KVH



GENETİK OLMAYAN GLOMERUL HASTALIKLARI VE KOLESTEROL METABOLİZMASI

Diyabet Dışı Nefropatide Kolesterol Metabolizması

KRONİK ve AKUT BÖBREK YETERSİZLİĞİ

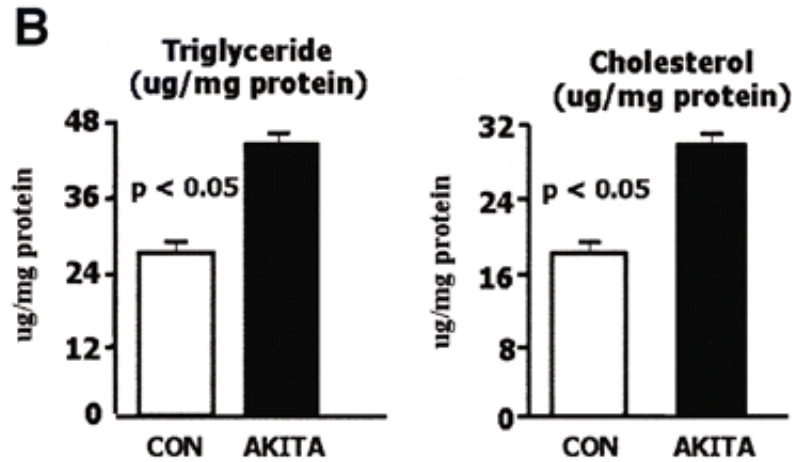
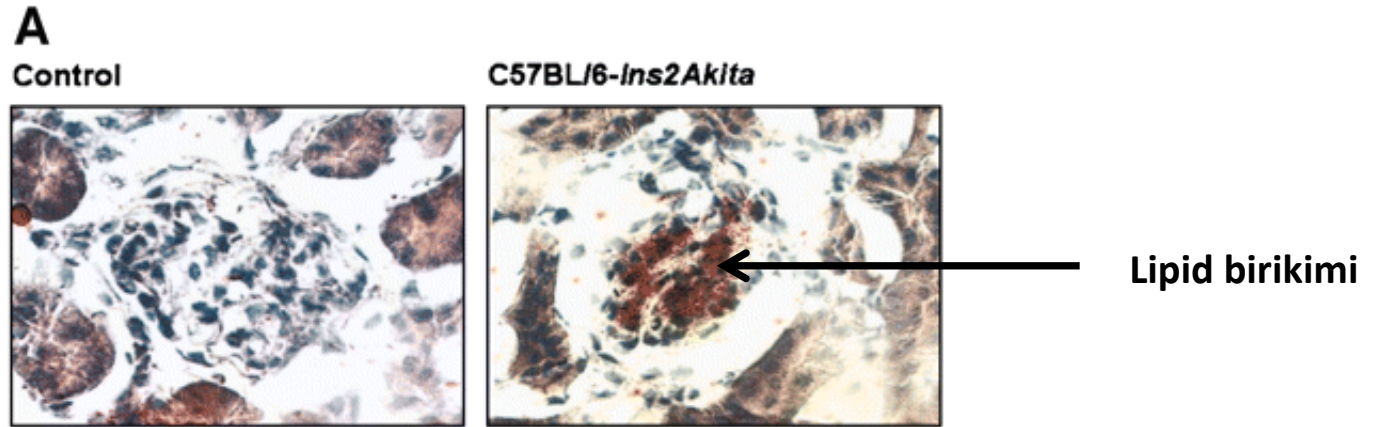
- LXR, ABCA1, ABCG1, ACAT1, SR-B1, SR-A1, LOX-1, ChREBP, FAS, Açıl-KoA, ACC hasarı olur.
- SERBP1, SREBP2, HMGCR, PPAR- α , L-FABP, CPT1A azalır.
- Proksimal tubuluste kolesterol birikir.
- Glomeruler hasar oluşur.
- Proteinüri hepatik lipoprotein sentezini uyarır.
- Serum ApoB içeren VLDL, LDL düzeyi artar, ApoA içeren HDL düzeyi azalır.

HİPOKSIYE BAĞLI DİSLİPİDEMI

- HIF; hemoksijenaz-1, VEGF, PAI-1, metaaloproteinaz-1, doku büyüme faktörünü uyarır.
- HIF-1 tübüler epitelde, HIF-2 podositlerde bulunur.
- Hücrelerde lipid birikimi meydana gelir. Tubulointertisyel hasar ve renal fibrosizasyon yol açar.

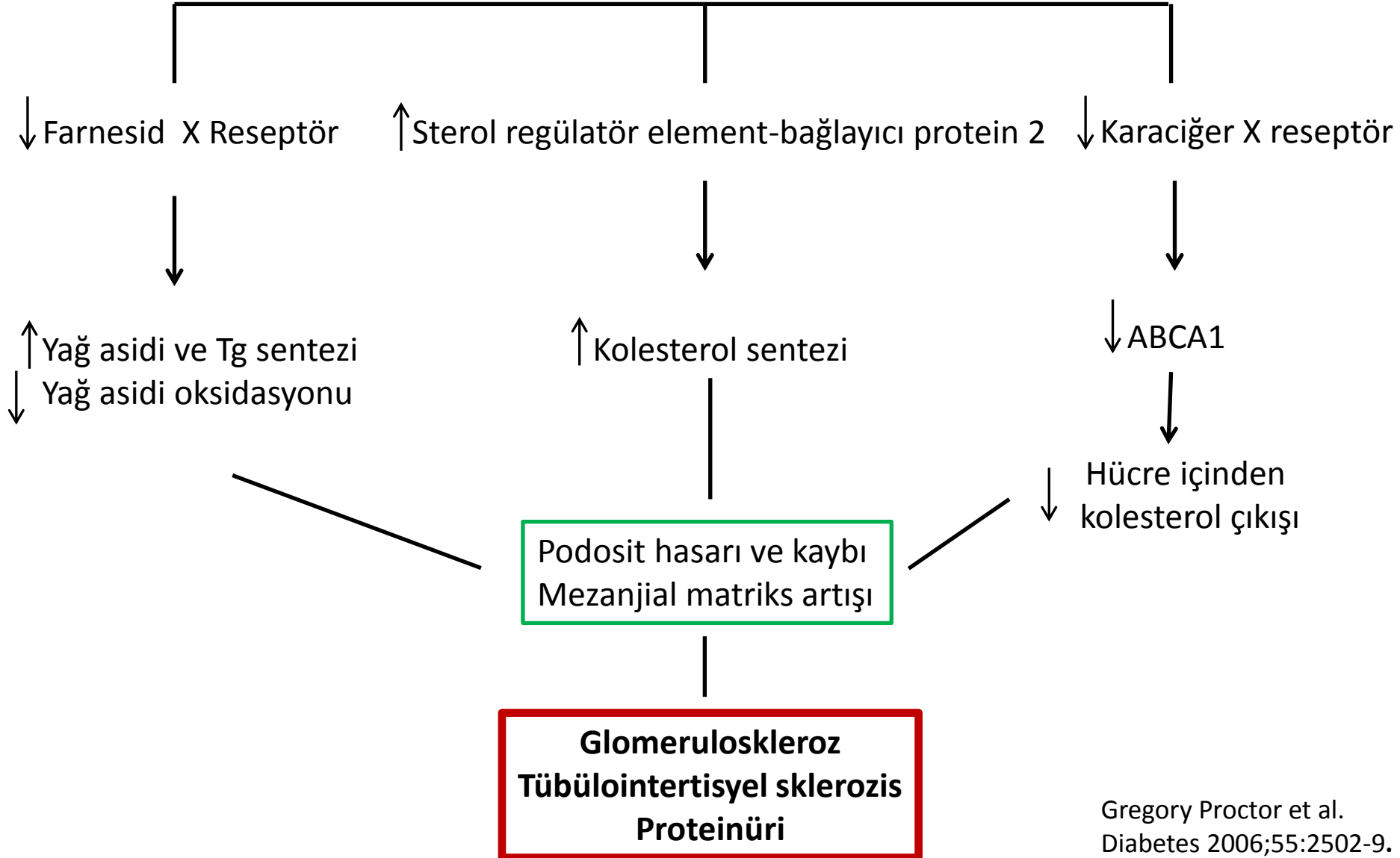
GENETİK OLMAYAN GLOMERUL HASTALIKLARI VE KOLESTEROL METABOLİZMASI

Diyabetik Nefropatide Kolesterol Metabolizması



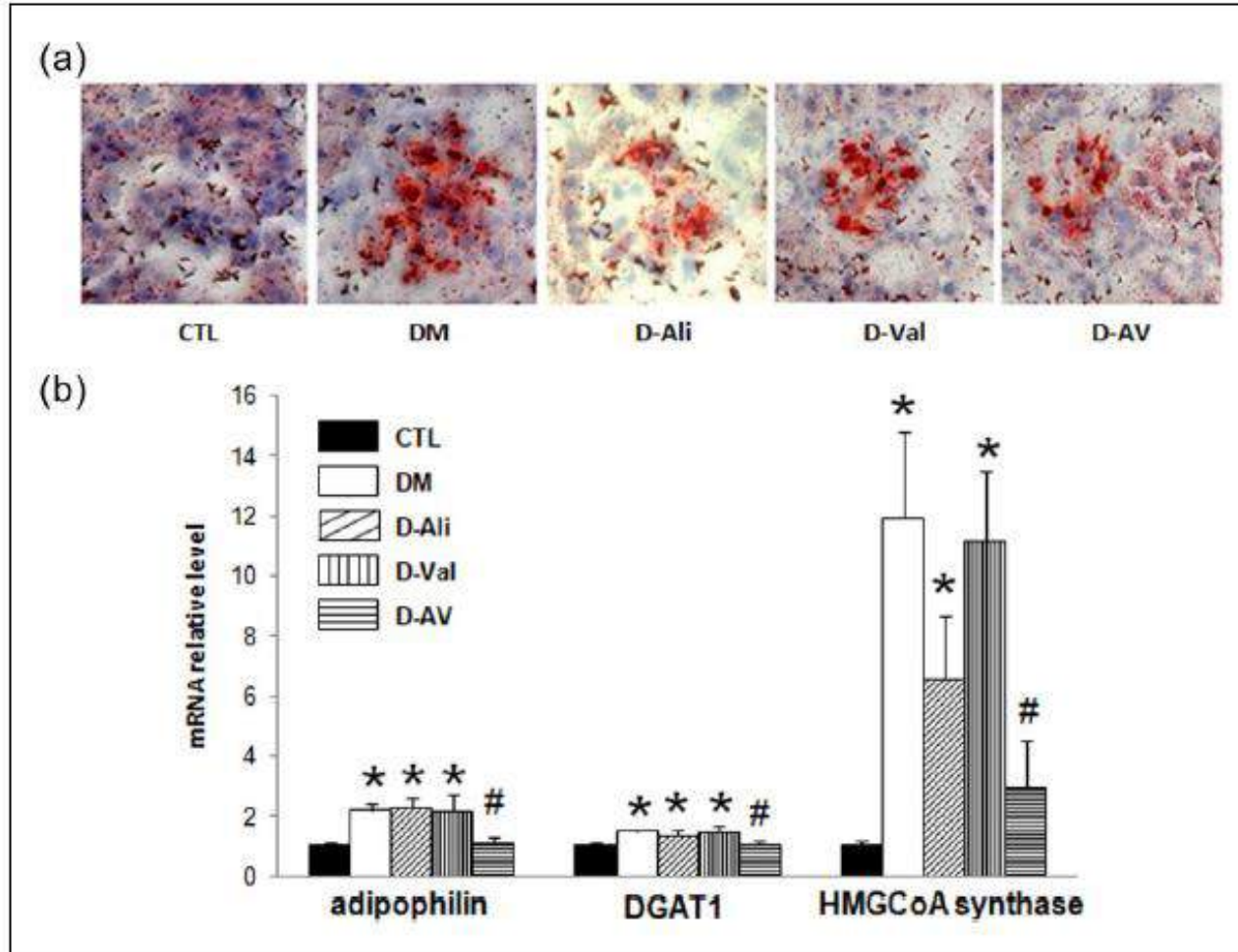
GENETİK OLMAYAN GLOMERUL HASTALIKLARI VE KOLESTEROL METABOLİZMASI

Diyabetik Nefropatide Kolesterol Metabolizması



GENETİK OLMAYAN GLOMERUL HASTALIKLARI VE KOLESTEROL METABOLİZMASI

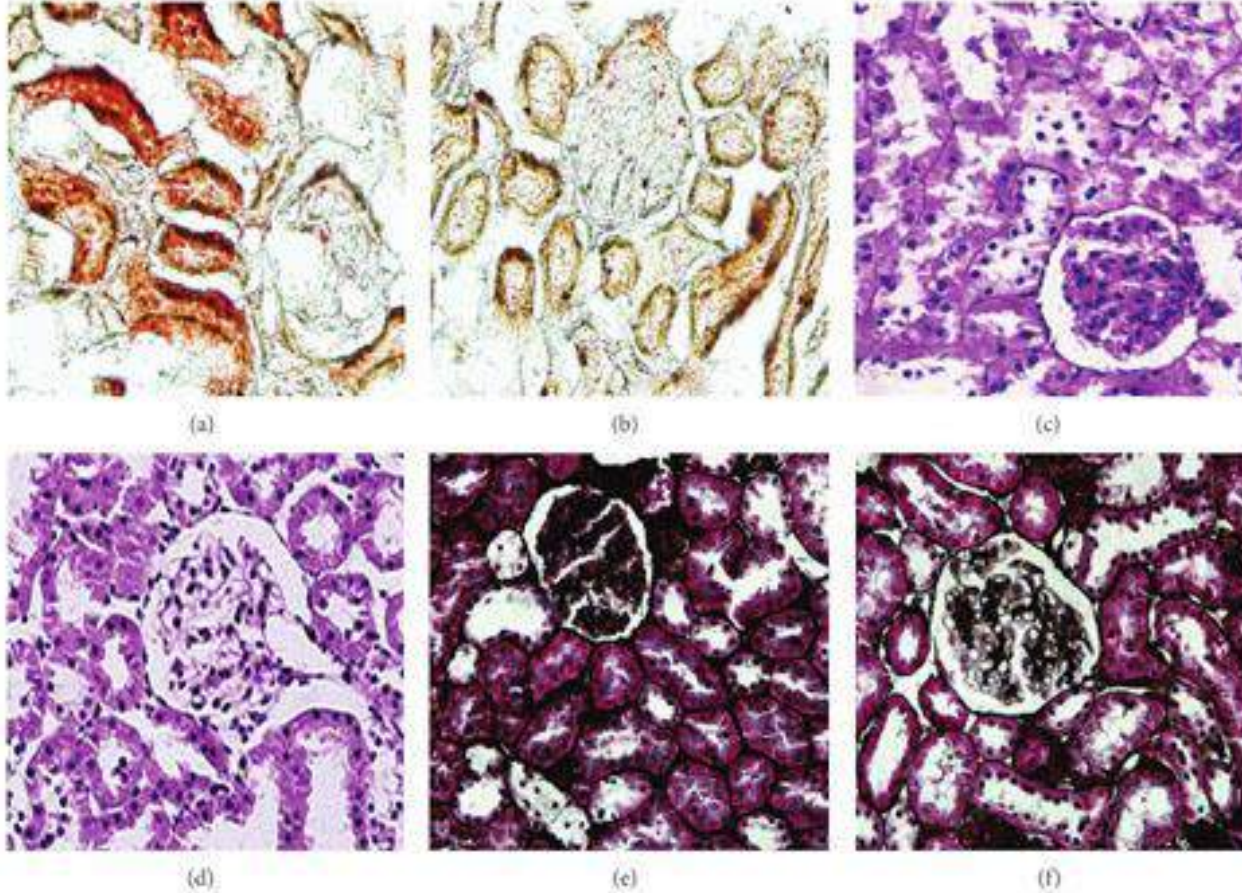
Diyabetik Nefropatide Kolesterol Metabolizması



Ali: Aliskiren, renin inh., **Val:** Valsartan

GENETİK OLMAYAN GLOMERUL HASTALIKLARI VE KOLESTEROL METABOLİZMASI

Diyabetik Nefropatide Kolesterol Metabolizması



a/b: Atorvastatin tedavisi öncesi ve sonrası tubuler ve glomeruler lipid birikimi değişimi
c/d: Atorvastatin tedavisi öncesi ve sonrası mezanjial genişlemenin değişimi
e/f: Atorvastatin tedavisi öncesi ve sonrası GBM kalınlığındaki değişim

- Podositlerde kolesterol metabolizmasını etkileyen önemli araçlar sentezlenir.
- Hasarlı kolesterol homeostazı, glomerulo-tubuler epitelin fonksiyonlarını olumsuz etkiler.
- Obezite ve diyabetiklerde NAFLD'e benzer şekilde, böbrekte de lipid birikir.
- Böbrekte biriken kolesterol inflamasyona ve oksidatif stres artışına yol açar.
- İnflamasyona bağlı GMB kalınlaşması, mezanjial proliferasyon ve skleroz yanıtı gelişir.
- Hücrelerde lipid birikimini engelleyen tedaviler böbrek fonksiyonlarını destekleyecektir.



TEŞEKKÜRLER