

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE KARBONHİDRAT METABOLİZMASI VE PARATHORMON İLİŞKİSİ*

A RELATIONSHIP BETWEEN THE CARBOHYDRATE METABOLISM AND PARATHYROID HORMONE LEVELS IN CHRONIC RENAL FAILURE

Süheyla Apaydın, Mehmet Rıza Altıparmak, Sernaz Uzunoglu Pınar Kadioğlu*,
Rezzan Ataman, Kamil Serdengeçti, Ekrem Ereğ, Uğur Ülkü

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı,
* Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Bu çalışmada, glomerül filtrasyon değerleri 10-25 ml/dk arasında olan 11 hasta (Grup I) ile glomerül filtrasyon değerleri 26-50 ml/dk olan 11 hastaya (Grup II) ve 10 kişilik gönüllü kontrol gruba (Grup III) Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) uygulanarak parat hormon (PTH) ile karbonhidrat metabolizması arasındaki ilişki araştırıldı. Kan şekeri için 60., 120. ve 240. dakikalarda, insulin ve PTH için 60. ve 120. dakikalarda kan örnekleri alındı. OGTT sırasında elde edilen ortalama glukoz ve insulin değerlerine göre eğri altında kalan alan (AUC) hesaplandı ve gruplar arasında karşılaştırıldı. Grup I ve 2 de hastaların bazal PTH(O) lan ve GFR leri ile birinci saat insülini (İnsülin(I)), AUC glukoz ve AUC insülin arasındaki ilişkiye bakıldı. İstatistiksel yöntem olarak, verilerin karşılaştırılmasında Kruskal -Wallis nonparametrik testi ve veriler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Grup 1 ve Grup 2 de glukoz (p:0,02) ve insülin (p:0,04) değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu; Grup 1 de hem artmış PTH nun (r: 0,45, p<0,05) hem de GFD azalmasının (r: -0,51, p<0,05) ve Grup 2 de ise PTH artışının (r: 0,54, p<0,05) glukoz intoleransına ve hiperinsülinizme neden olduğu görüldü. Sonuç olarak, böbrek fonksiyonlarındaki azalmayla biriken toksinlerin çevresel insülin direncine neden olduğu ve PTH nin insülin sekresyonunun arttırılmasını ve glukozun hücre içine alınmasını engellediği; böylelikle glukoz toleransında bozukluğa neden olduğu düşünöldü.

Anahtar kelimeler: Kronik Böbrek Yetmezliği, hiperparatiroidi, glukoz intoleransı

SUMMARY

Some degree of glucose intolerance develops in all patients with chronic renal failure. The present study was designed to investigate the effect of Parathyroid hormone (PTH) on peripheral glucose metabolism of patients with chronic renal failure (CRF). Twenty-two patients with CRF (Group 1:11 patients with GFR: 10-25 ml/min) and Group 2:11 patients with GFR 26-50 ml/min) and 10 normal subjects were studied after overnight fast and 4 h after ingestion of 75 gr of glucose. Serum glucose levels at 60 th , 120 th and 240 th min. and serum PTH and insulin levels at 60th and 120th min were measured. Also area under the curves (AUC) were calculated according to mean glucose and insulin levels in all groups. Kruskal-Wallis nonpar ametric test and Pearson correlation test were used for compare the groups. In group 1 and group 2, glucose (p: 0,02) and insulin (p: 0,04) levels were found significantly higher than controls. In group 1, the increment of serum PTH levels (r: 0.45, p< 0,05) and decrement of GFR (r: -0.51 ,p<0,05) and in group 2 the increment of PTH levels (r: 0,54, p<0,05) were found as the cause of glucose intolerance and hyperinsulinism. These data demonstrate that chronic uraemia causes insulin resistance. As elevated PTH levels impaired insulin secretion, it compromise the ability of pancreas to maintain normal glucose homeostasis and an abnormal glucose tolerance will result.

Key Words: Chronic renal failure, hyperparathyroidism, glucose intolerance.

* XV. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi'nde (İzmir, 1998) bir bölümü sunulmuştur.

GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda bir çok nedene bağlı olarak karbonhidrat metabolizması bozukluğu gelişir (1). KBY olan hastalarda glukoz tolerans bozukluğuna insülin direnci ve insülin sekresyon bozukluğu da katkıda bulunurlar. Ancak, bu hastalarda bazal plazma insülin düzeyi normal veya çok az artmış olarak bulunabilir(2). Böbrekler insülin metabolizması ve insülin klirensinde önemli role sahiptir. Glomerül filtrasyon değeri (GFD) 40 ml/dakikanın altına inince insülin klirensinde azalma olur; ancak GFD 20 ml/dk nin altına inince insülin yarılanma ömründe uzama gözlenir. KBY de açlık hiperglisemisi, kendiliğinde oluşan hipoglisemi; hiperinsülinemi; glukoz yüklenmesine karşı azalmış, normal veya artmış insülin yanıtı; insüline karşı çevresel direnç; insülin yıkımında azalma ve diabetes mellituslu hastalarda insülin gereksiniminde azalma gözlenmiştir (2,3). KBY deki insülin direncinden kas hücrelerinin glukoz almasındaki azalma sorumlu tutulmaktadır (3,6).

KBY li hastalardaki glukoz metabolizması bozukluğu hemodiyalizle kısmen düzelebilmektedir (4). Bu da Uremili hastanın serumunda insülin biyolojik etkilerini bozan ve diyalizle uzaklaştırılabilecek faktörlerin varlığını göstermektedir (4). Günümüzde hiç olmazsa bazılarının insülininden bağımsız olarak glukoz metabolizmasını etkileyen bir çok inhibitör maddenin varlığı kabul edilmektedir. Ayrıca glukagon, kortizol, katekolaminler ve büyüme hormonunun da klirenslerinin azaldığı göz önünde tutulmalıdır (5). Çevresel direnç hemen tüm hastalarda olmasına rağmen, glukoz tolerans bozukluğu bir kısım hastada görülmektedir. Az miktardaki hastada ise glukoz yüklenmesi sırasında diabetes bulguları elde edilmektedir (6). Kronik böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde başlayan hormon bozukluklarından birisi de parat hormon (PTH) metabolizmasındaki değişimdir (7).

PTH hücre dışı kalsiyum (Ca) konsantrasyonunu ayarlayan en önemli hormondur. Paratiroid bezinin aşırı uyarılmasının sonucunda böbrek yetmezliğinde PTH düzeyi artar. Bu uyarıcı faktörler arasında, fosfor (P) birikmesi, aktif D vitamini yapımının azalması, PTH karşı oluşan kemik direnci, kalsiyum ile PTH arasındaki uyarlama (set-point) mekanizmasının değişmesi, böbrek fonksiyonun azalmasıyla PTH un yıkımındaki azalma sayılabilir (7,8). Kronik böbrek yetmezliğinde PTH un hem insülin sekresyonunu azaltıcı etkide bulunduğu, hem de çevresel direnci arttırdığı ileri sürülmektedir (1).

Bu çalışmada, henüz son dönem böbrek yetmezliği gelişmemiş, GFD 10-50 ml/dk arasında olan KBY li hastalara oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulayarak

karbonhidrat intoleransı ile PTH arasındaki ilişkiyi araştırdık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Nefroloji bilim dalında takip edilen, başta diabetes olmak üzere sistemik hastalığı olmayan, aktif D vitamini, kalsiyum tuzları, beta bloker, diüretik, steroid ve immunosupresif tedavi almayan, glomerül filtrasyon değerleri 10-25 ml/dk arasında olan 11 hasta (Grup I) ile aynı özelliklere sahip, glomerül filtrasyon değerleri 26-50 ml/dk olan 11 hasta (Grup II) alındı. Böbrek fonksiyonları normal, obes olmayan, herhangi bir ilaç almayan, yaş ve cins uyumlu 10 kişilik gönüllü kontrol grubu (Grup III) olarak seçildi. Olguların boy, kilo, vücut kitle indeksi (BMI) kaydedildi.

Çalışmaya katılan tüm olgulara 12 saatlik açlığı takiben sabah saat 08.30 da açlık kan şekeri, başlangıç PTH, insülin için kan alındıktan sonra 250 ml su içinde 75 gr glukoz eritilerek içirilerek, Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) uygulandı. Kan şekeri için 60., 120. ve 240. dakikalarda, insülin, PTH için 60. ve 120. dakikalarda kan örnekleri alındı. Kan şekeri otoanalizörle glukoz oksidaz, insülin 125 I RIA (BioDPC-Los Angeles, USA) yöntemi, intact PTH (N: 12-72 pg/ml) Chemiluminescent Enzyme - Immulite (BioDPC - Los Angeles, USA) yöntemi ile tayin edildi.

Her üç grupta OGTT sırasında elde edilen ortalama glukoz ve insülin değerlerine göre eğri altında kalan alan (Area Under the Curve) hesaplandı ve gruplar arasında karşılaştırıldı. Grup 1 ve 2 de hastaların bazal PTH(0) ve GFR leri ile birinci saat insülini (İnsülin(1)), AUC glukoz ve AUC insülin arasındaki ilişkiye bakıldı.

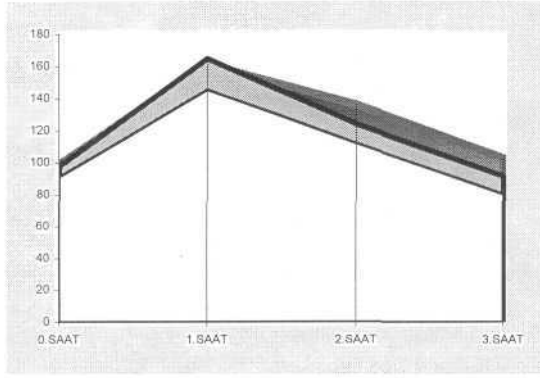
Her üç grupta tanımlayıcı (ortalama ve standart sapma) değerlerin hesaplanması dışında gruplar arasındaki verilerin karşılaştırılmasında Kruskal -Wallis nonparametrik testi ve grup içindeki veriler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı, p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Grupların özellikleri ve istatistik verileri **Tablo 1** de gösterildi. İki hasta grubunda da OGTT sırasında elde edilen glukoz değerleri, eğri altında kalan alan (Area Under The Curve-AUC) kontrol grubundan daha büyüktü (p:0.02). Benzer şekilde, OGTT sırasında insülin için elde edilen AUC değeri iki hasta grubunda normal gruptan daha büyüktü (p:0.04). OGTT sırasında elde edilen glukoz ve insülin değerleri **Grafik 1 ve 2** de gösterilmiştir.

Tablo 1: Grupların genel özellikleri

Parametreler	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P Değeri
Yaş	43.2 ± 14.5	38.4 ± 12.6	34.2 ± 8.8	0.08
Cins (K/E)	7/4	7/4	7/3	
BMI	22.7 ± 2.6	21.8 ± 3.8	21.7 ± 1.4	0.07
S. Kreatinin	3.8 ± 1.9	2.4 ± 0.8	0.9 ± 0.2	
GFR	16.6 ± 4.2	36.8 ± 7.7	98.4 ± 15.7	0.0001
PTH	332.7 ± 290.7	107.4 ± 102.6	43.8 ± 17	0.0001
AUC (Glukoz)	401.6 ± 105	343.9 ± 58.4	322.2 ± 41.5	0.02
AUC (İnsülin)	94.3 ± 52.8	83.4 ± 37	60.7 ± 27.6	0.04



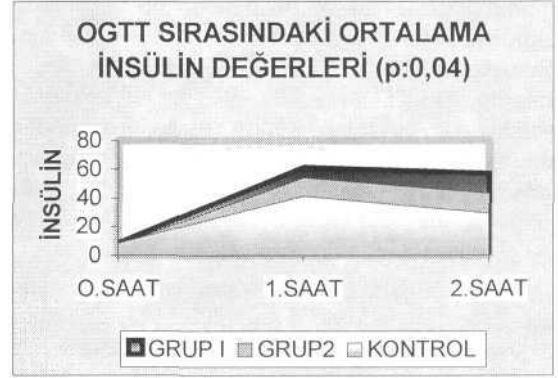
1. eğri kontrol - 2. eğri grup 1 - 3. eğri grup 3)

Grafik 1: OGTT sırasında elde edilen ortalama glicemi değerleri (mg/dl) ve AUC değerleri (p: 0.02)

Üç grupta da OGTT sırasında PTH düzeyinde bazal değere göre değişme görülmedi (p: 0.08).

Grup 1 de PTH ile AUC glukoz arasında pozitif yönde (r: 0.45, p<0.05) ve birinci saat insülin ile negatif yönde ilişki (r: -0.51, p<0.05) saptandı. Ancak, AUC insülin (r>0.17, p>0.05) ile PTH arasında ilişki gösterilemedi. Yine bu grupta, GFR ile AUC glukoz (r>0.49, p<0.05) ve AUC insülin (r> 0.38, p<0.05) arasında ters yönde ilişki saptandı. İnsülin (1) (r> 0.21, p> 0.05) ile GFR arasında ilişki bulunmadı.

Grup 2 de ise PTH artışı ile AUC glukoz (r: 0.54, p<0.05) arttığı saptandı. Aynı zamanda PTH'nin insülin (1) üzerinde (r> 0.41, p<0.05) olumsuz etkisi gözlemlendi. Bu grupta PTH'nin AUC insülin (r:0.19, p> 0.05) ile ilişkisi bulunamadı. Bu grupta GFR bu parametreler arasında ilişki gösterilemedi.



Grafik 2: OGTT sırasında elde edilen insülini ortalamaları ve AUC (p: 0.04)

TARTIŞMA

Karbonhidrat metabolizmasındaki bozukluklar kronik böbrek yetmezlikli hastaların ortak bulgusudur. Bu hastalardaki anormal karbonhidrat metabolizmasının patojenezinde çevresel insülin direnci, insülin sekresyon bozukluğunun rol oynadığı öne sürülmüştür. Ayrıca Vitamin D ile PTH metabolizmasındaki bozuklukların da glukoz tolerans bozukluğuna neden olabileceği kaydedilmektedir (9,10).

Kronik böbrek yetmezlikli olgularımızın tümünde OGTT sırasında elde edilen glukoz değerlerinin ve toplam gliceminin kontrole göre yüksek seyretmesi, hücre içine glukoz alımında bir yetersizliğin varlığını desteklemektedir. Ayrıca, GFR leri 25 ml/dk'nın altındaki hastalarda, GFR azalmasına paralel olarak glukoz değerlerinin artması bu alım yetersizliğinin üremik ortamla ilişkisini göstermektedir. GFD leri 25

ml/dk nın üstünde olan hastalarda budurumun saptanmaması, bu alım eksikliğinin doğrudan böbrek fonksiyonlarının azalıp, glukozun hücre içine alınmasını engelleyen *hippurat ve pseudoüridin* gibi toksinlerin birikmesine bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Smith ve De Fronzo üremili hastalarda insülinin en yüksek dozlarında bile glukoz alımının yetersiz olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada reseptör sonrası bir bozukluğun varlığını öne sürmüşlerdir (11).

OGTT sırasında insülin değerlerinin iki grupta da normal olgulara göre yüksek bulunması, insüline karşı çevresel direncin varlığını ortaya koymuştur.

Eidemark ve arkadaşları hafif ve orta ilerleyici böbrek yetmezliği olan hastalarda bazal insülin düzeyi ve oral glukoz yüklenmesine karşı oluşan insülin cevabını, hasta grubunda kontrole oranla yüksek bulmuşlardır. Bu farkı, kısmen insülinin böbrekte yıkımının azalmasına ve kısmen de bu hastalardaki insüline direncine karşı insülinin aşırı sekresyonuna bağlamışlardır. (12). Carletty ve Engbring üremili hastalarda OGTT sırasında insülin sekresyonunu ölçmüşler ve çevresel insülin düzeylerini yüksek bulmuşlardır (10). Yapılan çalışmalarda, üremili hastalarda insülin direncine ek olarak ve insülin sekresyonu da bozulduğundan glukoz intoleransı gelişmektedir.

Olgularımızda glukozu yanıt olarak salgılanan insülin düzeylerinin kontrol grubundan yüksek çıkması, beta hücrelerinin insülin direncini yenmek için sekresyonlarını arttırmalarıyla açıklanabilir.

PTH nın önemli bir üremik toksin olduğunu belirten veriler ortaya konulmuştur. PTH nin diğer tüm etkileri yanında karbonhidrat metabolizmasını da etkilediği gösterilmiştir (13). Primer hiperparatiroidli hastalarda yapılan çalışmalarda, bu hastalarda hem açlık hem de glukoz yüklenmesi sırasında plazma insülin düzeylerinde ve insülin direncinde artış olduğu gösterilmiştir. Ancak primer hiperparatiroidideki karmaşık metabolik olaylardan hangisinin neden olduğu kesin olarak gösterilememiştir (14,15). Akmal ve arkadaşlarının çalışmasında PTH artışının kronik böbrek yetmezliğinde çevresel dokularda insülin direncine neden olmadığını gösterilmiştir (14). Bazı çalışmalarda ise, artmış PTH'nın beta hücrelerinin insülin sekresyonunu arttırmasını engellediği öne sürülmüştür (3,9, 14).

Olgularımızda PTH düzeyi ile birinci saat insülin yanıtı arasında negatif yöndeki ilişki, hiperparatiroidinin beta hücrelerinin insülin direncini yenmek için sekresyon kapasitelerinin arttırmalarını engellediği, geç insülin yanıtını bozarak glukoz intoleransına neden olduğunu düşündürmektedir. Ancak PTH düzeyi ile toplam insülin yanıtı arasında ilişki gösterilememiştir.

Öte yandan, 25 ml/dk nın altına inmiş GFD ile toplam insülin yanıtını arttırmıştır. Bu da üremik ortamın insülin direncini PTH göre daha fazla arttırdığını göstermiştir. Öte yandan Mak ve arkadaşları paratiroidektomi yapılan diyaliz hastalarında insülin sekresyonunun arttığını bulmuşlardır (10). PTH'nın pankreas beta adacık hücresine kalsiyum girişine neden olarak, ATP miktarını azalttığı ve böylece insülin sekresyonunu bozduğu ileri sürülmüştür (15).

Sonuç olarak, özellikle böbrek fonksiyonlarındaki azalmanın çevresel insülin direncine neden olduğu; artmış PTH buna katkıda bulunduğu ve çevresel direnci yenmek için insülin sekresyonunun daha çok arttırılmasını ve glukozun hücre içine alınmasını engellediği; böylelikle glukoz toleransında bozukluğa neden olduğu düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Fadda G. Z., Massry S.G. : Glucose and insulin metabolism. In Massry S. G. and Glassock R. J. (eds). Textbook of Nephrology. Williams Willams, 3 nd. edition; Baltimore 1995; 1390-1396.
2. De Fronzo R. A., Alverstrand A., Smith D., et al. Insulin resistance in uraemia. J. Clin Invest 1981; 67: 563-568.
3. Fadda G. Z., Akmal M, Premdas F. H., et al. Insulin release from pancreatic islets: Effects of CRF and excess PTH. Kidney Int 1988; 33: 1066-1080.
4. Dzurik R., Hupkova V., Cernacek P. The isolation of an inhibitor of glucose utilization from the serum of uremic subjects. Clin Chim Acta 1983; 46: 77.
5. Schaefer F., Ritz E., Kokot F., et al. Disorders of carbohydrate metabolism in uraemia. In Schrier R. W., Gottschalk C. W. (eds). Diseases of Kidney. Little. Brown and Company. 5 th. edition. Boston 1993; 2845-2871.
6. Robert H. K., Mak K., De Fronzo R. A. Glucose and insulin metabolism in uraemia. Nephron 1992; 61: 337-382.
7. Silver J., Moallem E., Kilav R., et al. New insights into the regulation of parathyroid hormone synthesis and secretion in chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 1996; 11 (Suppl 3): 2-5.
8. Felsenfeld A J. Consideration for the treatment of secondary hyperparathyroidism in renal failure. J Am Soc Nephrol 1997; 8(6): 993-1004.
9. Lu K., C, Shieh S. D., Lin S. H., et al. Hyperparathyroidism, glucose tolerance and intracellular free calcium in chronic renal failure. Q J Med 1992; 87(6): 359-365.
10. Mak R. H. K., Bettinelli A., Turner C, et al. The influence of hyperparathyroidism on glucose metabolism in uraemia. J Clin Endocrinol Metab 1995; 60: 229.

11. Smith D., De Fronzo R. A. Insulin resistance in uraemia mediated by post binding defects. *Kidney Int* 1982; 22: 54.
12. Eidemak I., Feldt-Rasmussen B., Kanstrup L., Insulin resistance and hyperinsulinemia in mild to moderate progressive chronic renal failure and its association with aerobic work capacity. *Diabetologia* 1995; 38: 56.
13. Massry S. G. Parathyroid hormone as a uremic toxin. In Massry S. G. and Glasscock R. J. (eds). *Textbook of Nephrology*. Williams & Williams, 3rd edition; Baltimore 1995; 1270-1296.
14. Akmal M, Massry S. G., Goldstein S. A, et al. Role of parathyroid hormone in glucose intolerance in chronic renal failure. *J Clin Invest* 1985; 75: 1073.
15. Massry S. G., Fadda G. Z.. Chronic renal failure is a state of cellular calcium toxicity. *Am J Kidney Dis* 1991; 21: 101-109.