

Böbrek Hastalıkları ve Karbonhidrat Metabolizması

Kidney Diseases and Carbohydrate Metabolism

Emine Akal Yıldız¹

Geliş tarihi/Received: 19.03.2018 • Kabul tarihi/Accepted: 27.11.2018

ÖZET

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) olan bireylerde karbonhidrat ve insülin metabolizmasında bozukluklar görülmektedir. Böbrekler glukoz homeostazında önemli role sahiptirler. Renal hastalığın erken aşamalarında insülin etkisinde azalma görülür ve glomeruler filtrasyonun azalmasıyla insülin direnci prevalansı artar. KBH'da insülin direncine katkıda bulunan etmenler arasında serbest yağ asitleri ve büyüme hormonu, paratiroid hormon, glukagon ve kortikosteroidler gibi kontregulator hormonlardaki dengesizlik gibi spesifik olmayan mekanizmalar yer aldığı gibi üremiye bağlı ürik asit, psödoüridin gibi spesifik etmenler katkıda bulunmaktadır. Üremiye bağlı kalsiyum ve fosfat metabolizmasındaki değişiklikler ile karbonhidrat metabolizması arasında ilişki vardır. Sekonder hiperparatiroidizm ve D vitamini eksikliği, beta hücrelerinin insülin salgılatma kapasitesini azaltmaktadır. İnsülinin metabolik etkilerine karşı oluşan direnç sadece karbonhidrat metabolizması ile kısıtlı olmayıp, aynı zamanda vücuttaki protein metabolizmasını da kapsamaktadır. Son dönem KBH hastalarında insülin direncinin azaltılması önemli bir tedavi hedefi olarak göz önüne alınmalıdır. Bu derleme makalenin amacı böbrek hastalıklarında karbonhidrat metabolizmasındaki değişiklikleri ve olası mekanizmaları irdelemektir.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, karbonhidrat, insülin direnci

ABSTRACT

The metabolism of carbohydrate and insulin is impaired in chronic renal diseases (CRD). The kidney has a significant role in glucose homeostasis. In the early stages of renal diseases, insulin function decreases and the prevalence of insulin resistance increases by decreasing glomerular filtrate rate. Factors contributing to insulin resistance include non-specific mechanisms such as free fatty acids and imbalance in the counterregulatory hormones such as growth hormone, parathyroid hormone, glucagon and corticosteroids. Specific mechanisms contributing to insulin resistance include uric acid and pseudo uridin in ureamic state. There is a relationship between carbohydrate metabolism and alterations of calcium and phosphorus metabolism due to uremia. Secondary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency decreases insulin secreting capacity of beta cells. The resistance to the metabolic effects of insulin is not only limited to the carbohydrate metabolism but also to the protein metabolism in the body. Reducing insulin resistance in patients with end-stage CRD should be considered as an important treatment target. The purpose of this literature review is to discuss the changes in carbohydrate metabolism and possible mechanisms.

Keywords: Chronic renal disease, carbohydrate metabolism, insulin resistance

GİRİŞ

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) dünyada ve ülkemizde görülme sıklığı yüksek önemli bir halk sağlığı sorunudur. KBH sık görülen, morbidite ve mortalite hızları yüksek olan, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, sağlık bütçelerine büyük yük getiren, farkındalığı ve erken tanısı düşük olan, buna karşın erken tanı konulduğunda önlenilebilir veya ileri evrelere seyri yavaşlatılabilen bir hastalıktır (1). Türk Nefroloji Derneği (TND)'nin araştırmasına göre Türkiye'deki genel erişkin popülasyonda KBH prevalansı %15.7, her 6-7 yetişkinden birinde çeşitli evrelerde böbrek hastalığı olduğu saptanmıştır (2). Geçmişte KBH'ye götüren en önemli neden glomerülonefritler iken, günümüzde altta yatan en sık nedenler diyabet ve hipertansiyondur. Diyabetik nefropati tüm ırk ve etnik kökenlerde ilk sırada yer almaktadır (1).

Diyabet son dönem böbrek hastalığının en önemli nedeni olmakla birlikte KBH karbonhidrat ve insülin metabolizmasında çeşitli değişikliklere yol açmaktadır (3-5). Bu derlemede KBH'da karbonhidrat ve insülin metabolizmasında görülen değişiklikler ve mekanizmaları irdelenmiştir.

Kronik Böbrek Hastalığının Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkisi

Üremide karbonhidrat metabolizması bozular. Üremiye bağlı glukoz ve insülin metabolizmasındaki değişiklikler Tablo 1'de verilmiştir (6).

Glukoz Homeostazında Böbreklerin Rolü

Böbreklerin fizyolojik ve patolojik durumlarda glukoz homeostazında önemli role sahip oldukları bilinmektedir. Glukoz metabolizmasını etkileyen en önemli renal mekanizmalar filtre edilen glukozun geri emilimi ve glikoneogenezisdir. Glikoneogenezis yapamayan renal medulla hücreleri ağırlıklı olarak renal glukoz kullanımından sorumludur. Proksimal tübül, glukoz 6 fosfataz, fruktoz 1,6 difosfataz ve fosfoenolpiruvat karboksilaz gibi anahtar glikoneogenetik enzimleri içeren tek nefron

Tablo 1. Üremiye bağlı glukoz ve insülin metabolizmasındaki değişiklikler (6)

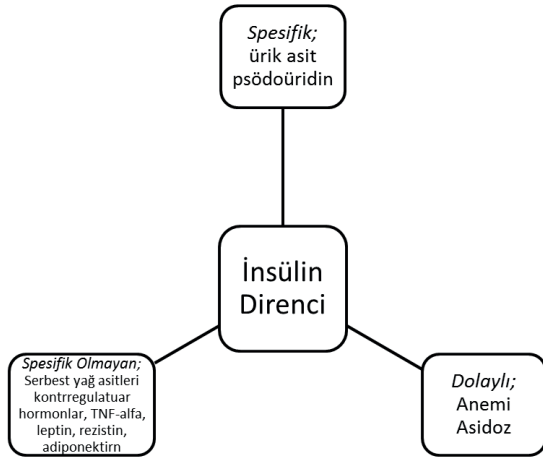
- Spontan hipoglisemi
- Açlık hiperinsülinemisi
- Oral veya intravenöz glukoz uygulaması ile indüklenen hiperglisemiye yanıt olarak kan insülin düzeylerinin normal, artmış veya azalmış olması
- Kanda proinsülin ve C-peptid düzeylerinin artması
- Kanda immunoreaktif glukagon düzeyinin artması
- Pankreas adacıklarında insülin salgısının bozulması
- Bazal ve glukoz ile uyarılan ATP içeriğinde azalma
- Bazal sitozolik kalsiyum düzeyinde artış
- Glukoz ve potasyuma azalmış kalsiyum sinyali ve yanıtı
- Hepatik glukoz üretiminin insülin tarafından baskılanması
- Periferik insülin direnci

segmentidir ve glukoz sentezleyebilen segmenttir. Böbrekte glikoneogenezis, laktat, glutamin ve gliserol gibi karbonhidrat olmayan bileşenlerden glukozun "de novo" sentezini içerir. Renal glikoneogenezisin, tüm glikoneogenezisin %40'undan sorumlu olduğu bilinmektedir (5).

İnsülin Direnci

Böbrekler insülin metabolizması ve insülin klirensinde önemli role sahiptir. İnsülin pankreasta sentezlendikten sonra karaciğerden geçişi sırasında çoğu yıkılır, sistemik dolaşıma geçen insülinin %30-80'i böbreklerde metabolize olur. İnsülin kolayca glomerülden filtre edilir ve çoğu proksimal tübülde tekrar emilir sadece %1'den az kısmı idrar ile atılır (3,5,7). Renal hastalığın erken aşamalarında insülin etkisinde azalma görülür ve glomerüler filtrasyonun azalmasıyla insülin direnci prevalansı artar. İnsülin salgısı insülin direncini kompanse ettiğinde normoglisemi hiperinsülinemiye rağmen sürdürülür. İnsülin salgısı normal veya hafif azaldığında bozulmuş bazal glukoz veya glukoz intoleransı gelişebilir. İnsüline bağlı nonoksidatif glukoz kullanımının azalması glukoz metabolizmasındaki en belirgin kanıttır. Glukoz oksidasyonunun bozulması, endojen glukoz üretiminin defektif baskılanması ve

anormal insülin üretimi üremik glukoz intoleransına yol açmaktadır (7-9). Ayrıca üremiye bağlı kalsiyum ve fosfat metabolizmasındaki değişikliklerle karbonhidrat metabolizması arasında ilişki vardır. Sekonder hiperparatiroidizm ve D vitamini eksikliği, beta hücrelerinin insülin salgılatma kapasitesini azaltmaktadır (3,10). Yapılan bir çalışmada glomerul filtrasyonda azalmanın ve parathormondaki artışın glukoz intoleransına ve hiperinsülinemiye neden olduğu gösterilmiştir (11). Üremik hastalarda, insülin direncine yol açabilen spesifik, spesifik olmayan ve dolaylı mekanizmalar Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. KBH'da İnsülin Direnci Mekanizmaları (6)

Üremiye bağlı insülin direnci, diyabet olmayan hastalarda glomerul filtrasyon hızı (GFH) 50 mL/dakika altına inince başlar. Prediyalizdeki üremik hastalarda insülin duyarlılığı %60 azalır. KBH'da insülin direncinin üremik toksinlere bağlı karbonhidrat metabolizmasının oksidatif ve oksidatif olmayan yollarındaki değişikliklerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (3,10, 12,13).

Renal yetmezlik ilerledikçe insülin klirensi daha da azalır. Bu azalma, başlangıçta proksimal tübüler hücrelerin insülin tutulumundaki artışla kompanse edilir. GFH 20 mL/dakika altına indiğinde insülin klirensi önemli şekilde azalır. Üremide, kas ve karaciğer gibi diğer dokularda da insülin katabolizması azalır. Böbreklerin insülini metabolize edememeleri sonucu

meydana gelen hiperinsülinemi ise bu hastaların açlık kan şekersizinin normal sınırlarda tutulmasını sağlamaktadır (3,10,12).

KBH'da insülin direncine katkıda bulunan etmenler arasında serbest yağ asitleri (SYA) ve büyüme hormonu, paratiroid hormon, glukagon ve kortikosteroidler gibi kontregulatuvar hormonlardaki dengesizlik gibi spesifik olmayan mekanizmalar yer aldığı gibi üremiye bağlı ürik asit, psödoüridin gibi spesifik etmenler katkıda bulunmaktadır. KBH hastalarında artan bir nükleotid olan psödouridinin kasta glukoz kullanımını azalttığı bilinmektedir. Ürik asidin diyabetik olmayan popülasyonda insülin direncine neden olduğu bilinmektedir (7).

İnsülin direncine yol açan dolaylı mekanizmalar arasında yer alan anemi, eritropoetin ile düşürüldüğünde insülinin aracılık ettiği glukoz kullanımının arttığı saptanmıştır (7).

Metabolik asidosiz, KBH'nın en yaygın komplikasyonudur ve insülin direncine neden olur. Hafif düzeyde asidoz bile insülin direncine neden olabilmektedir. Asit-baz dengesi hücre işlevleri için yaşamsaldır. Ekstrasellüler pH'nın azalması pankreasın glukozu yanıt olarak insülin salgılamasını olumsuz etkiler. Bikarbonat ile asidosiz tedavisinin insülin direncini düzelttiği bildirilmektedir (14-16).

İnflamasyon ve oksidatif stresin de insülin direncine katkıda bulunduğu bildirilmektedir. Kronik böbrek hastalığı ile ilişkili inflamasyon, monositler, makrofajlar, granüositler ve diğer hücreler ile düzenlenen doğal immün sistemin aktivasyonu ile ilişkilidir. Monositlerin genişlemesi ve bazal integrinlerinin kısılması, toll benzeri reseptör-2 (TLR-2) ve toll benzeri reseptör-4 (TLR-4) ekspresyonu, sitokin üretimi ve reaktif oksijen bileşikler (ROS) üretimi, T regülatör (Treg) hücrelerin azalması ve inhibitör aktivitesinin kötüleşmesi, polimorfonükleer lökosit aktivasyonu, kemokin ekspresyonu, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) pro-inflamatuvar aktivitesinin artması ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) anti-inflamatuvar kapasitesinin

azalması, nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktör 2 (Nrf2) gibi antioksidan ve sitoprotektif enzimler ve ilişkili proteinlerin genlerini kodlayan ana regülatörler ile özellikle üremik toksinler KBH'de oluşan inflamasyonun önemli bileşenleridir (15,17-20). Proinflamatuvar sitokinler ve reaktif oksijen türleri (ROS), insülin duyarlı dokular tarafından glukoz tutulumunu azaltırlar. Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), insülin reseptör substrat 1 (IRS-1)'in fosforilasyonunu arttırarak insülin direncine neden olur. Sitokinler adipoz dokuda lipolizisi aktive ederek serbest yağ asidi oluşumunu arttırır (4,15,21).

Adipokin dengesizliği, KBH, azalmış yağ kütlesinin doğal bir modeli olmakla birlikte paradoks olarak obezitenin neden olduğu yağ metabolizma bozukluğuna benzer bir tablo sergiler. Üremik hastalarda dolaşımdaki SYA artmıştır ve yüksek proinflamatuvar sitokinler ile insülin duyarlılığında rolü olan leptin ve adiponektin düzeyleri yüksektir (15,22). Leptin başlıca böbrekler tarafından uzaklaştırılır ve böbrek işlevleri azaldıkça progresif olarak artar. Ayrıca adipoz dokudan salınımın artması, böbrek hastalığında dolaşımdaki leptin artışına katkıda bulunur. Obezitede olduğu gibi leptin üremide insülin direncine yol açar. İnsülin direnci ve leptin arasında doğrudan ilişki olduğu bildirilmektedir (10,15). Adiponektin, santral ve periferik etkisi olan adipositlerden salgılanan bir proteindir. İnsülin duyarlılığını arttırır. Leptin gibi adiponektin düzeyleri GFH ile ters ilişkilidir. Adiponektinin yıkımı ve eliminasyonunda böbrekler rol oynarlar. Ancak adiponektin düzeyindeki değişiklikler insülin direnci indeksi-HOMA ile korele olmadığı düşünülmektedir (7,15).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Viseral ve somatik protein depolarının kaybıyla karakterize olan ileri derece protein-enerji kaybı son dönem böbrek hastalığında sıkça görülen bir beslenme rahatsızlığıdır. İnsülinin metabolik etkilerine karşı oluşan direnç sadece karbonhidrat mekanizması ile kısıtlı olmayıp, aynı zamanda vücuttaki protein

metabolizmasını kapsamaktadır. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda kas protein yıkımının diyabeti olanlarda olmayanlara göre daha fazla artmış olduğu gözlemlenmiştir. Bu süreçte ubikuitin – proteazom mekanizmasının etkin olduğu gösterilmiştir. Son dönem böbrek yetmezliğinde protein enerji yıkımındaki artma ve bunun kötü klinik sonuçlarla olan açık ilişkisi nedeniyle, son dönem KBH hastalarında insülin direncinin azaltılması önemli bir tedavi hedefi olarak göz önüne alınmalıdır (4,7,16).

Çıkar çatışması • Conflict of interest: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. • *The authors declare that they have no conflict of interest.*

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı Eylem Planı (2014-2017). Ankara: Anıl Reklam Matbaa Ltd. Şti.; 2014.
2. Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T. A population based survey of chronic renal disease in Turkey-The CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1862-71.
3. Iglesias P, Díez JJ. Insulin therapy in renal disease. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:811-23.
4. Guarnieri G, Zanetti M, Vinci P, Cattin MR, Barazzoni R. Insulin resistance in chronic uremia. *J Ren Nutr* 2009;19(1):20-4.
5. Marsenic O. Glucose control by the kidney: An emerging target in diabetes. *AJKD* 2009;53(5):875-83.
6. Mak RHK, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in uremia. *Nephron* 1992;61:377-82.
7. Rigalleau V, Gin H. Carbohydrate metabolism in uraemia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 8:463-9.
8. Garibotto G, Sofia A, Russo R, Paoletti E, Bonanni A, Parodi EL, et al. Insulin sensitivity of muscle protein metabolism is altered in patients with chronic kidney disease and metabolic acidosis. *Kidney Int* 2015;88:1419-1426.
9. Basturk T, Unsal A. What is the frequency of carbohydrate metabolism disorder in CKD? *J Ren Care* 2012;38(1):15-21.
10. Zanetti M, Barazzoni R, Guarnieri G. Inflammation and insulin resistance in uremia. *J Ren Nutr* 2008;18(1):70-5.
11. Apaydın S, Altıparmak MR, Uzunoğlu S, Kadioğlu P, Ataman R, Serdengeçti K, et al. Kronik böbrek yetmezliğinde karbonhidrat metabolizması ve parathormon ilişkisi. *Turk Neph Dial Transpl* 1998;4:192-6.

12. Cibulka R, Racek J. Metabolic disorders in patients with chronic kidney failure. *Physiol Res* 2007;56:697-705.
13. Koppe L, Nyam E, Vivot K, Manning Fox JE, Dai XQ, Nguyen BN, et al. Urea impairs β cell glycolysis and insulin secretion in chronic kidney disease. *J Clin Invest*. 2016;126(9):3598–612.
14. Reaich D, Graham KA, Channon SM, Hetherington C, Scrimgeour CM, Wilkinson R, et al. Insulin-mediated changes in PD and glucose uptake after correction of acidosis in humans with CRF. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1995;268:121–6.
15. Spoto B, Pisano A, Zoccali C. Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016;311:1087–108.
16. Koppe L, Pelletier CC, Alix PM, Kalbacher E, Fouque D, Soulage CO, et al. Insulin resistance in chronic kidney disease: new lessons from experimental models. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1666–74.
17. Shankar A, Sun L, Klein BE, Lee KE, Muntner P, Nieto FJ, Tsai MY, Cruickshanks KJ, Schubert CR, Brazy PC, Coresh J, Klein R. Markers of inflammation predict the long-term risk of developing chronic kidney disease: A population-based cohort study. *Kidney Int* 2011;80:1231-8.
18. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA, Himmelfarb J. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004;65:1009-16.
19. Carrero JJ, Yilmaz MI, Lindholm B, Stenvinkel P. Cytokine dysregulation in chronic kidney disease: How can we treat it? *Blood Purif* 2008;26:291-9.
20. Öztürk NÜ, Nergiz-Ünal R. Kronik böbrek hastalığında renal inflamasyon ve bazı güncel diyet bileşenleri ilişkisi. *Turk Neph Dial Transpl* 2018;27(1):14-25.
21. Thomas SS, Zhang L, Mitch EW. Molecular mechanisms of insulin resistance in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015; 88(6):1233-9.
22. Slee AD. Exploring metabolic dysfunction in chronic kidney disease. *Nutr Metab (Lond)* 2012;9(1):36-40.