

RENAL GLUKOZÜRİ

Dr. Ali BAYRAM (x)

Uz. Ebubekir BAKAN (xx)

Dr. Mehmet GÜNDOĞDU (xxx)

ÖZET

Renal glukozüri, kan glukoz düzeyinin normal hatta düşük olduğu durumlarda glukozun idrarla atılmasıdır. Vak'aların büyük bir çoğunluğunda semptom vermeyen ve tedaviyi gerektirmeyen bu durum, genellikle, herhangi bir nedenle rutin idrar tetkiki yapıldığında teşhis edilir.

Glukozüri nedeniyle bu vak'alara, nadir de olsa, Diabetes Mellitus teşhisi konularak, gereksiz ve hatta zararlı olabilecek tedvilere girişilmesi mümkündür. Bu yazımızda, Diabetes Mellitus'a bağlı olmayan gl.kozüriler arasında önemli yeri olan Renal Glukozüri hakkında bu nedenle kısaca bilgi vermeyi amaçladık.

GİRİŞ

Bazı büyük ve küçük moleküllerin hücre membranından geçmesi "Özel Transport Sistemleri"yle olmaktadır (1-3). Bu sistemler, kendilerine özgü birçok membran reseptörlerini ve taşıyıcı proteinleri gerektirir. Bu özgül yapılar, kendilerine özgü substratları veya ilişkili grubu tanırlar ve henüz tam olarak anlaşılammış mekanizmalarla onların "Transmembran Hareketi"ni hızlandırır (4-5).

İnsanlarda 20'den fazla genetik membran transport bozukluğu tanımlanmıştır. Bu bozuklukların bazı ortak özellikleri vardır(1):

1. Bir veya daha fazla bileşiğin transportunda özgül defektin bulunması,
2. Tek genetik lokus' un tutulduğunu gösteren dominant veya resesif geçiş göstermesi,
3. Herbirinin, özgül membran proteinindeki primer bozukluktan ileri gelmesi.

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanı

(xx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Uzmanı

(xxx) " " İç Hast " " "

Bu bozuklukların fizyolojik olarak iyi tanımlanmalarına rağmen, hiçbirinde, düşünülen "Mutant (değişikliğe uğramış) Transport Protein" izole edilememiştir. Amino asit, heksozlar, ürat ve klorür transportuna ait bozukluklar sık rastlanan ve önemli olan anormalliklerdendir (1).

Renal Glukozüri (RG), heksoz transportunun anormal olduğu bir durumdur ve Diabetes Mellitus'la karıştırılabilmemesinden dolayı teşhis edilmesinin ayrı bir önemi vardır. RG, "Normal veya düşük kan glukoz düzeylerinde bile glukozürinin görülmesi" şeklinde tanımlanabilir (1,6-10).

İNSİDENS

RG nadir bir hastalıktır. Mellitüri'lerin yaklaşık 1/500 kadarını teşkil eder. Joslin Kliniği'nde (A.B.D.) 5000 mellitüri arasında ancak 94 vak'a tesbit edilmiştir (11).

GENETİK

RG, kalıtsal bir hastalıktır. Genellikle otozomal dominant, bazan da otozomal resessif geçiş gösterir (1,12). Aile taramaları, RG'li hastaların yakınlarında bu bozukluğun daha yüksek oranda olduğunu göstermiştir (11).

FİZYOLOJİ

Normalde, glomeruler filtrattaki glukoz konsantrasyonu plazmadakine eşittir ve proksimal renal tubuluslar tarafından glukoz aktif olarak geri emilir. Arteriyel glukoz seviyesi 100 mg/dl ve glomeruler filtrasyon hızı 120 ml/dk olduğunda, glomeruler filtrata dakikada 120 mg glukoz salınır. Glukozun plazma seviyesi yükselirse (meselâ 200 mg/dl), geri emilmesi gereken glukoz miktarı iki katına çıkar. Bunu kompanse edebilmek için tubuler transfer sistemi tam kapasite ile çalışır. Glukoz için maksimal renal reabsorbsiyon kapasitesi $325 + 36 \text{ mg/dk/1,73 m}^2$, dir ve bu değer "Glukoz İçin Tubuler Maksimum = TmG" olarak belirlenir. Venöz kan glukoz seviyesi 170-180 mg/dl'ye ulaştığında TmG kapasitesi aşılır ve glukozüri görülmeye başlar (1,7,13).

Normalde, idrarla günde 50-60 mg kadasglukoz, çıkabilir; bu miktarlardaki glukoz ancak hassas metodlarla tesbit edilebilir (14).

ETYOPATOGENEZ

RG'de özgül substar D-Glukoz'dur (1), RG'lilerde yapılan incelemeler, hastalığın iki şekilde olduğunu göstermiştir (6,7,11,12):

1. Tip-A: TmG azalmış olup, böbrek glukoz eşiği normaldir.
2. Tip-B: TmG normal olup, böbrek glukoz eşiği azalmıştır.

RG etyopatogenezinde ileri sürülen başlıca teoriler şunlardır (14):

- a. Proksimal tubulusların kitlesel olarak azalmış olması,
- b. Enzim eksikliğine bağlı olarak geri emilimin azalması,
- c. Membran geçirgenliğinde bozukluk,
- d. "Glukoz Taşıyıcı Protein" de eksiklik veya yapısında değişiklik (D-Glukoz taşıyıcı proteinin mutasyonu).

Bu teorilerin hiçbirisi henüz isbatlanamamıştır. Böbrek biopsileri ve post-partum çalışmalarda anatomik bozukluk tesbit edilememiştir.

KLİNİK

Glukozüri çok nadir olarak poliüri ve polidipsi yapacak kadar büyük ölçüde olabilir. Ancak, gebelik ve açlık gibi stres durumlarında bazan dehidratasyon veya ketozise sebep olabilir. Diabetes Mellitus'lularda üriner enfeksiyonların sık görülmesine rağmen RG'li vak'alarda üriner enfeksiyon insidensi normal popülasyondaki gibidir (1).

LABORATUVAR BULGULARI

Rutin biyokimya laboratuvarlarının çoğunda idrarda glukoz tayini için, bakır sulfatın indirgenmesine dayanan metodlar (Fehling, Benedict, Clinitest vs.) kullanılmaktadır. Bakır sulfat testleri glukozu spesifik olmayıp, idrarda bulunabilen diğer şekerler (arabinoz, ksiloz, früktoz, galaktoz, mannoz, laktoz, pentoz, maltoz vb.) ve bazı indirgen maddelerle (glukuronidler, kreatinin, glutatyon, salisilat, mentol, paraaminosalisilik asit, askorbik asit, hemogentizik asit vs.) de reaksiyon verirler (9,10,134). İdrar şekeri tayininde hatalı sonuçlara sebep olan faktörler Tablo 1'de görülmektedir. Bu nedenle, glukozu spesifik olan testler (Glukoz Osidaz Testleri) kullanılarak idrardaki şekerin glukoz olduğu öncelikle tesbit edilmelidir. Ancak, glukoz oksidaz testlerinin de bazı durumlarda hatalı sonuçlar verebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

İdrardaki şekerin "glukoz" olduğu kesinleştirildikten sonra RG'nin doğrulanması için "Marble Kriterleri" uygulanmalıdır. Bu kriterler şunlardır (11,14):

1. Hiperglisemi olmaksızın glukozürinin görülmesi,
2. Her idrar örneği, bir gece açlıktan sonra bile, glukoz ihtiva etmeli, glukozüri diyetle hafif dalgalanma göstermesine rağmen devamlı olmalıdır,
3. Normal veya hafif basık oral glukoz tolerans testi elde edilmeli,
4. Karbonhidratların depolanması ve kullanılması normal olmalıdır.

RG'de, idrarla itrah edilen günlük glukoz miktarı genellikle 20 gramı aşmaz ve glukozüri insülinle kontrol altına alınamaz (15).

Tablo -1: İdrar Şekeri Tayininde Hatalı Sonuçlara Sebep Olan Faktörleri (11)

TESTLER	SEBEP	BİLEŞİK
I. Bakır sulfat'ın İndirgenmesine Dayanan Testler		
A) Yanlış Pozitif Sonuç	a. Kirli cam malzeme	Bazı diş macunları, sabun ve çamaşır suyu
	b. Antibiyotikler	Penisilin, streptomisin, sefalosporinler, nalidiksik asit, izoniazid, paraaminosalisilik asit, kloramfenikol, tetrasiklin
	c. Tubulus transportunu bloke eden ilaçlar	Carinamide, probenecid
	d. L-Dopa tedavisi	3,4- Dihidroksifenilasetik asit
	e. Alkaptonüri	Homogentizik asit
	f. Çeşitli ilaç ve zehirler	Salisilatlar, askorbik asit, kloralhidrat, fenoller, kloroform, hippurik asit, aminoasit formaldehit, okzalik asit
	g. Bazı radyoopak maddeler	Sodyum diatrizoote (Hypaque) meglumine, iothalamate (Cunray), Diatrizoote meglucamin (Renovist)
B) Yanlış Negatif Sonuç	Etkisiz Reaktif Kullanılması	
II. Glukoz Oksidaz Testleri		
A) Yanlış Negatif Veya Gecikmiş Pozitif Test	a. Yukarıdaki d,e,f durumları	5- Hidroksiindolasetikasit
	b. Karnisinoid Sendrom	
	c. Karaciğer hastalığı	Bilürubin glukuronid İndoller
	d. Üremi	İndoller
B) Yanlış Pozitif Test	a. Kirli cam malzeme Bazı sabunlar ve deterjan	

AYIRICI TANI

Glukozürinin görüldüğü her vak'a aksi isbatlanıncaya kadar Diabete Mellitus olarak kabul edilmeli ve bu yönden tetkik edilmelidir. Açlık glisemisi, günün belirli saatlerinde kan ve idrarda aynı anda glukoz tayini ve glukoz tolerans testi ile Diabetes Mellitus tanısı kolaylıkla gerçekleştirilir.

Glukoz tolerans testi sırasında kan şekeri % 160 mg'ı geçmediği halde kan şekerinin nisbeten yükseldiği sıralarda idrarda glukoz çıkaran kimselere oldukça sık rastlanır. Bunlar, bol karbonhidratlı bir yemekten sonra da kan şekerleri fazla yükselmeden idrarla glukoz çıkarabilirler. Bu kimselerde, ileride Diabetes Mellitus gelişme ihtimalinin fazla olduğu kabul edilmektedir (14)..

RG'nin ayrıca, Tablo 2'de gösterilen hastalıklarla da ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Tablo 2, Diabetes Mellitus'a bağlı olmayan glukozürileri göstermektedir.

Tablo-2: Diabetes Mellitus'a Bağlı Olmayan Glukozüriler (11)

I. Genellikle hiperglisemi ile birlikte olmayanlar

A. Renal

1. Renal glukozüri
2. Fanconi sendromu

B. İlaçlar, kimyasal ajanlar, zehirler

1. Phlorizin
2. Ağır metal tuzları (krom, civa uranyum, demir bileşikleri, kurşun kadmiyum, lityum vb.)
3. Kürar
4. Karbon monoksit
5. Kafein
6. Morfin
7. Striknin
8. Kloroform

C. Metabolik

1. Glukoglisinüri

II. Hafif veya değişebilir hiperglisemiyle birlikte olanlar

A. Metabolik

1. Gebelik

B. Kronik hastalık

1. Romatoid artrit
2. Malign hastalık

3. Vasküler hipertansiyon
 4. Kronik nefrit ve nefroz
- C. Kimyasal
1. Organik fosfor bileşikleri
 2. Pimozide

III. Genellikle hiperglisemi ile birlikte olanlar

A. Langerhans adalarının yokluğu

1. Cerrahi müdahale ile çıkarılma
2. Pankreatit (Akut ya da kronik)
3. Pankreas kanseri
4. Hemokromatozis
5. Kistik fibrozis
6. Akrep sokmasına bağlı pankreatit

B. Endokrin hiperfonksiyon

1. Akromegali
2. Hipertiroid
3. Hiperadrenokortisizm
4. Feokromositoma
5. Fonksiyon yapan alfa veya beta hücreli pankreas tümörleri

C. Sinir sistemi hastalıkları

1. Hipotalamik hasar
2. Amiyotrofik lateral skleroz
3. Şiddetli emosyonel stresler
4. Beyin tümörleri
5. Beyin travması
6. Beyin kanaması

D. Gastrointestinal hastalıklar

1. Şiddetli karaciğer hastalığı
2. Glikojen depo hastalıkları
3. Postgastrektomi sendromu

E. Böbrek hastalıkları

1. Üremi

F. Metabolik hastalıklar

1. Şişmanlık
2. Enfeksiyonların seyrinde

3. Uzun süren açlıktan sonra gıda alımı
4. Yanıklar
5. Fiziksel inaktivite
6. Potasyum eksikliği
7. Lipoatrofik diabet
8. Kırıklar
9. Asfiksi

G. İlaçlar

1. Oral kontraseptifler
2. Benzothiadiazin bileşikleri (klorothiazid, hidroklorothiazid, diazoksid)
3. Adrenokortikosteroidler, adrenokortikotropik hormon

H. Diğerleri

1. Postmiyokardial infarktüs

Bunların çoğunda, mevcut hastalığın klinik ve laboratuvar bulguları ayırıcı tanıda yardımcı olacaktır. Ayırıcı tanıda önemli olan bazı hastalıklardan kısaca bahsedilecektir:

1. FANCONİ SENDROMU (6,15): RG'nin özel bir şekli olup, oldukça nadirdir. Proksimal tubuluslarda çeşitli defektler mevcuttur. Bol miktarda aminoasit, kalsiyum, fosfor ve glukoz ıtrahı yanında renal tubuler asidoz ile karakterizedir. Kalsiyum kaybı osteomalasiye, glukoz kaybı hipoglisemiye ve bazan da ketonemiye sebep olur. Globulin fraksiyonu fazla olmak üzere proteinüri mevcuttur. Proteinüri, permeabilededeki artmadan ziyade tubulus hücre hasarını gösterir. Bazan su, bikarbonat ve potasyum (K^+) absorpsiyonu da bozuktur.

2. PHLORİZİN DİABETİ (7,15): RG ile Phlorizin diabeti arasında yakın bir benzerlik vardır. Phlorizin elma, armut ve diğer bazı meyva ağaçlarının kök ve gövdelerinde oluşan acı, krisialize bir alkaloiddir. Normoglisemili glukozüri meydana getirebilir. Phlorizinin bir ferment zehiri olduğu ve tubuluslarda glukozun reabsorpsiyonu için gerekli olan fosforilasyon olaylarını durdurmak suretiyle etki yaptığı kabul edilmektedir.

3. GEBELİK GLUKOZÜRİSİ (15): Böbrek glukoz eşığının düşmesi ile meydana gelen bir glukozüridir. Normal gebelerin % 5-10'unda renal tubuler bir mekanizma ile, özellikle gebeliğin ilk aylarında glukozüri olduğu anlaşılmıştır. Glomeruler filtrasyon hızındaki artışın da bunda rolü vardır. Gebelik glukozürisinin RG'den başlıca farkı, gebeliğe bağlı ve geçici olmasıdır. Gebelik ilerleyince veya en geç doğumdan hemen sonra kaybolur. Bu glukozürinin diğerlerinden farkı açlıkta kaybolmasıdır.

4. KRONİK BÖBREK HASTALIKLARI (15): Kronik böbrek hastalıklarında muhtemelen RG'dekine benzer bir mekanizma ile glukozüri meydana gelebilir. Ancak, bu vak'alarda, glomeruler filtrasyondaki azalmadan dolayı böbrek glukoz eşığının yükselerek, mevcut diabetin maskelenmesi veya iyileşmiş gibi görünmesi daha sıktır.

TEDAVİ, SEYİR VE PROGNOZ

RG tedaviyi gerektirmeyen benign bir durumdur (6,8). Hastalığın şiddetli şekilleri ömür boyu devam edebilir fakat herhangi bir komplikasyona yol açmaz. Yaş ilerledikçe, arterioskleroz nedeniyle glomeruler filtrasyondaki azalmadan dolayı glukozüri hafifleyebilir. Glukoz tolerans testi sınırda olan RG'li kişilerde hiç olmazsa yılda bir kez kontrol yapılarak, Diabetes Mellitus olmadığı kesinleştirilmelidir.

SUMMARY

RENAL GLYCOSURIA

Renal glycosuria is a condition in which glucose is excreted into urine in normal or even subnormal blood glucose levels. In most cases, renal glycosuria is asymptomatic and is not required treatment, and is generally diagnosed when urine analysis is carried out by any means.

It is probable that, because of glycosuria, the disease could be misdiagnosed as diabetes mellitus, leading to unnecessary and harmful therapy. In this paper, we discussed glycosuria observed in renal glycosuria independent of diabetes mellitus.

KAYNAKLAR

1. Rosenberg, L.E., Short, E.M.: "Inherited Defects of Membrane Transport", Harrison's Principles of Internal Medicine, 9 th Ed. Mc Graw-Hill Kogakusha Ltd. Tokyo, p: 470,472, 475 (1980)
2. Danishefsky, I.: Biochemistry for Medical Sciences, 1 th. Ed., Little, Brown and Compan, Boston, p: 61 (1980)
3. Stryer, L. : Biochemistry, 2 th Ed., W.H. Freeman and Company, San Francisco, p: 861-881 (1980)
4. Bhagavan, N.V. : Biochemistry, 2 th Ed., J.B. Lippincott Company, Philadelphia, p: 236 (1978).
5. Lehninger, A.L. : Biochemistry, 2 th Ed, -Worth Publishers, Inc., New-York, p: 779-802 (1975)

6. Sodeman, W.A, Sodeman, T.M.: Sodeman's Pathologic Physiology, Mechanisms of disease, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 6 th Ed. , p: 87, 415 (1979)
7. Harper, H.A., Rodwell, V.W., Mayes, P.A.: Review of Physiological Chemistry, 17 th Ed., Lange Medical Publications, p: 376 (1979)
8. Berkow, R.: The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 13 th Ed., Merck and Co., Inc. Rohway, USA, p: 1239 (1977)
9. Aleksanyan, V.: Teşhisten Tedaviye, 8. Baskı, Formül Matbaas, İstanbul, s: 826 (1981)
10. Bostancı, N.: Şeker Hastalığı, 2. Baskı, Bözak Matbaası, İstanbul, s: 63-63 (1977)
11. Harrison's Principles of Internal Medicine, 7 the Ed., New York, Mc Graw-Hill Co., p: 550-552, 602 (1974)
12. Gündüz, M.: Fiziopatoloji, Cilt I, Ege Üniversitesi Yayınları, Ege Üniv. Matbaası, İzmir, s: 44 (1977)
13. Torunoğlu, M.: İntegre Fizyoloji ve Fiziopatoloji Ders Kitabı, Atatürk Üniversitesi Basımevi, Erzurum, s: 265-266 (1972)
14. Sencer, G.: Endokrin ve Metabolik Hastalıklar, İstanbul Tıp Fak., Klinik Ders Kitapla- D, Sermet Matbaası, İstanbul, s: 352, 390, 391 (1976)
15. Titiz, İ., Oktay, S., Aktan, H.: İç Hastalıkları: Semptomatoloji ve Tedavi, II. Cild, 3. Baskı, Bilgi Basımevi, Ankara, s: 1254, 1255, 1381 (1974)