

Çocuklarda Renal Glukozüri

Osman Dönmez*, Hülya Köse**

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Doç.Dr.

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Arş.Gör., Dr.

Renal glukozüri ya da renal diyabet adı verilen primer renal glukozüri, kan glukoz seviyesi normal sınırlarda iken idrarda glukozun anlamlı miktarda bulunmasıdır. Benign bir bozukluktur. Tip A , Tip B ve Tip O olmak üzere 3 tipi vardır ve genellikle prognoz iyidir.

Normal koşullarda glukozun tamama yakını proksimal tübül den geri emilir. Filtre edilen glukozun %90'ı proksimal tübül kıvrımlı kısmından, geri kalanı düz kısmından, Henle kulbundan ve kollektör kanallardan emilir. Filtre edilen glukoz yükü artarsa geri emilen glukoz, maksimum emilim kapasitesine ulaşılan kadar artar. Eşik değerinin üstüne çıktığında ve taşıyıcılar satüre olduğunda, geri emilen glukoz miktarı artmaz ve idrarla atılır (1).

Glukoz eşiği

Glukoz geri emiliminin maksimum olduğu plazma glukoz seviyesidir. Literatürde glukoz için eşik değer 140-190 mg/dl arasında bildirilmektedir (2).

TmG (tübül maksimum emilim oranı)

Taşıma kapasitesi eşik değere ulaştığında glukoz emiliminin maksimum değeridir. TmG değerleri erişkin ve çocuklarda 260-350 mg/dk/1,73 m² arasında değişir. Glomerüler filtrasyon hızı için düzeltilmiş maksimum taşıma değeri Tm/GFH süt çocuğu ve çocuklarda yaklaşık 2,5 mg/ml dir.

Fmin_g (minimal eşik değer)

İdrarda dakikada 1 mg glukoz atıldığında filtre edilen glukoz miktarıdır.

Glukozun Taşınması

Apikal membrandan glukoz taşınması Na/K-ATP'az tarafından oluşturulan, aktif taşıma sistemi ile olur. Apikal membranda 2 glukoz taşıma proteini vardır. Birincisi yüksek kapasiteli/düşük afiniteli (SGLT1), diğeri düşük kapasiteli, yüksek afiniteli (SGLT2) dir.

SGLT1: Yirmiikinci kromozomda yer alır. Proksimal tübülün düz kısmında, S3 segmentinde bulunur. Sodyum (Na) : glukoz oranı:2:1 dir.

SGLT2: Altıncı kromozomda lokalize olup proksimal tübülün S1 segmentinde bulunur. Na:glukoz oranı: 1:1 dir.

Glukoz Geri Emilimi

Glukoz hücre içine Na bağımlı glukoz taşıyıcısı ile apikal membrandan girer. Serbest glukoz intraselüler sıvıya diffüze olur. Glukoz hücre dışına, bazolateral membrandan Na'dan bağımsız kolaylaştırılmış difüzyonla çıkar ve konsantrasyona bağlıdır. Bazolateral membranda bulunan Na'dan bağımsız glukoz taşıyıcılarının GLUT 1, 2, 3, 4, 5 olmak üzere 5 izoformu vardır.

GLUT1: Yüksek afiniteli taşıyıcıdır. Proksimal tübülün düz kısmında bulunur .

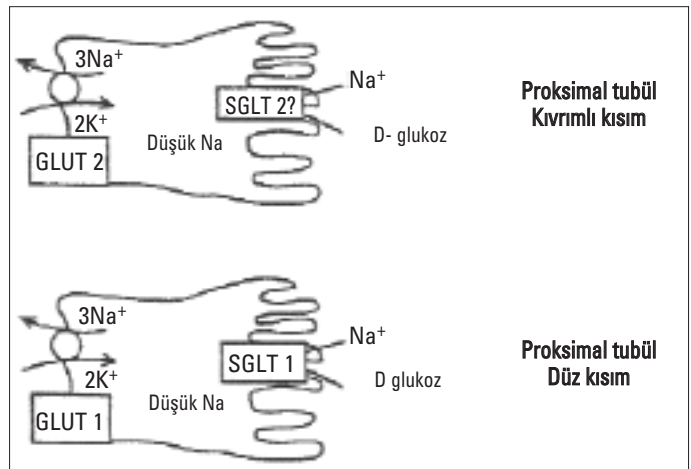
GLUT2: Düşük afiniteli taşıyıcıdır. Hepatosit, renal tübül hücreler, intestinal hücrelerde bulunur. Böbrekte proksimal tübülün S1 ve S2 segmentinde bulunur (1-6).

Lümeninde SGLT2 ve bazolateral membranda bulunan Na'dan bağımsız GLUT2 proksimal tübülün proksimal kısmında glukoz geri emiliminden sorumludur. SGLT 1 ve GLUT1 ise proksimal tübülün son kısımlarındaki geri emiliminden sorumludur. Renal tübüllerde lümen ve bazolateral membrandaki glukoz taşıyıcıları Şekil 1'de gösterilmiştir.

Normoglisemik sağlıklı insanlarda idrarda glukozun eser miktarları saptanabilir. Bu miktar 2-30 mg/dl arasında değişir. Yaygın olarak kullanılan test çubukları ile 40 mg/dl üzerindeki glukoz değerleri saptanabilmektedir (3).

Glukoz taşınmasındaki gelişimsel değişiklikler

Glukoz emilimi, fetal hayattan başlayarak, çocukluk çağına doğru glomerüler filtrasyon hızındaki artışa bağlı olarak artar. Glukozüri yenidoğanlarda sık görülür. Prematürlerde 65±78 mg/dl (ortalama±SD), zamanında doğanlarda 15 mg/dl, erişkinlerde 6±2 mg/dl'dir. TmG ve GFH prematür ve miadında doğan bebeklerde erişkinlere göre düşüktür. Glukoz geri emilim kapasitesinin yaşla birlikte artması; yeni nefronların gelişmesine, hücre yüzey alanının artmasına ve taşıma proteinlerinin artmasına bağlıdır.



Şekil 1: Renal tübüllerde lümen ve bazolateral membrandaki glukoz taşıyıcıları.

Glukoz titrasyonu

Glukoz için eşik değer aşıldığında glukozüri ortaya çıktığında absorpsiyon eğrisinin çizgisel parçası keskin bir açı yaparak ayrılmaz ve bir eğim oluşur. Bu eğim, eşik değer açısından nefronlar arasındaki heterojeniteyi gösterir. Şekil 2'de normal ve patolojik glukoz geri emilimi gösterilmektedir.

Glukozun tübüler emilimini etkileyen faktörler

Böbreklerde glukoz taşınması aktif Na taşınması ile ilişkili olduğundan aktif Na taşınmasını değiştiren faktörler glukoz taşınmasını da etkiler. Örneğin asetazolamid proksimal tübülüslerde Na ve glukoz emilimini değiştirebilir. Furosemid nefronun distal kısımlarını etkileyerek glukozüriye yol açabilir. Yüksek dozlarda insülin Tm_G 'yi düşürür (5).

Glukozüri

İki mekanizma ile gerçekleşir;

1-Filtre edilen glukoz yükü arttığında, diabetes mellitusta olduğu gibi idrarda glukoz bulunur.

2-Tübüler geri emilim mekanizmasında bir kusur geliştiğinde idrarda glukoz saptanır.

Renal Glukozüri (Primer Glukozüri)

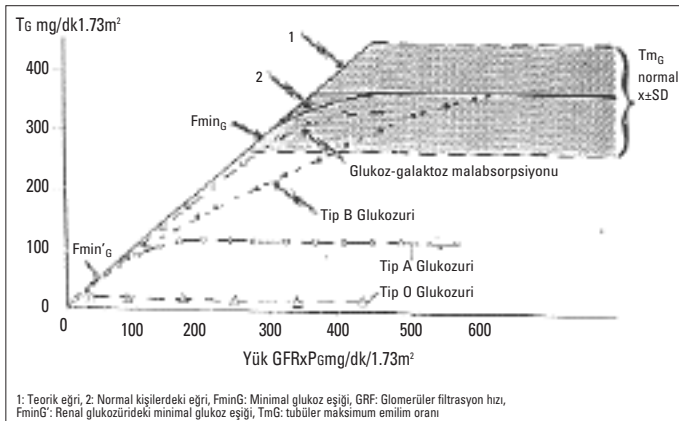
Renal glukozüri kanda glukoz seviyesi normalken idrarda glukoz tespit edilmesidir. Görülme sıklığı %0.16-6.3'tür. Kalıtım otozomal resesiftir (OR), otozomal dominant kalıtım da bildirilmiştir. Kusur sadece glukoz atılımı ile ilişkilidir, diğer şekerlerin atılımında artış yoktur. İdrarda glukoz atılımı genellikle 5-30 g/gün arasında değişebilir, ancak poliüri ve polidipsi yoktur. Tanı genellikle 2 ile 3. dekatlarda konmaktadır. Böbrek fonksiyon testleri, GFH, paraaminohippurat klirensi, fosfat, serbest aminoasitlerin emilimi ve idrar asidifikasyonu normaldir. Karbonhidrat metabolizması, depolanması, kullanılması ve insülin sekresyonu normaldir. Ayrıca gebelikte, uzamış açlıkta, ketozis varlığında glukozüri görülebilir. Glukozüri çeşitli tübüler hastalıklara eşlik edebilir. Bu bozukluklara Fanconi sendromu, sistinozis, Wilson hastalığı, herediter tirozinemi örnek verilebilir (3,6).

Sınıflandırma

Renal glukozüri TipA, TipB ve TipO olmak üzere 3 alt gruba ayrılır.

Tip A (klasik tip)

Minimal glukoz eşiği düşüktür. Glukoz için maksimum emilim (Tm_G) oranı düşüktür.



Şekil 2: Normal ve patolojik tübüler glukoz geri emilimi.

Glukoz taşıma sisteminin kapasitesi azalmıştır. Tüm nefronlar diffüz olarak etkilenmiştir (3,4,6).

Şekil 3' de glukoz titrasyon eğrisi gösterilmiştir.

Tip B

Glukoz eşiği düşüktür. Geri emilim kapasitesi normaldir ve taşıma sisteminin glukoz afinitesi azalmıştır. Nefronlar heterojen olarak etkilenmiştir.

Tip O

Glukoz geri emilimi hiç yoktur. Plazma glukoz konsantrasyonu, glukoz tolerans testi, serum insülin konsantrasyonu, HbA1c normaldir. Diğer renal tübüler anomaliler de yoktur (4,7).

Tip O renal glukozüri tanısı alan ilk vaka, Oemar ve arkadaşları tarafından 1987 yılında 15 yaşındaki bir erkek çocuğunda tanımlanmıştır. Bu hastanın uzun süreli izleminde tek fonksiyonel değişikliğin poliüri olduğu bildirilmiştir. Sadece idrarda fazla glukoz kaybına bağlı olarak kronik kalori kaybı, buna ikincil hormonal değişiklikler ve büyüme geriliği ortaya çıktığı saptanmıştır (4).

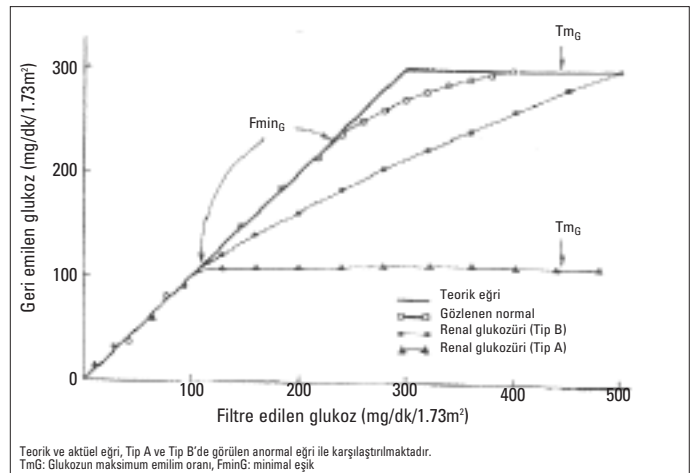
Tanı Kriterleri

- 1- Glukozüri
- 2- Hiperglisemi olmaksızın tipik olarak 5-100 g/gün glukoz atılımı
- 3- Glukozürinin tüm idrar örneklerinde tespit edilmesi
- 4- İdrarda diğer şekerlerin (fruktoz, galaktoz ..) atılımının olmaması
- 5- Oral glukoz tolerans testi normal olması şeklinde belirtilmektedir.

Renal glukozürili hastaların öyküsünde belirgin bir özellik yoktur ve fizik muayenesi genellikle normaldir. Eğer diğer tübüler hastalıklar var ise büyüme geriliği, poliüri, polidipsi ve dehidrasyon bulguları da görülebilir.

Laboratuvar

Tam idrar analizi yapılmalıdır. Plazma glukoz konsantrasyonu, serum elektrolitleri, bikarbonat, fosfat, ürik asit ve HbA1c değerleri ölçülmelidir. Ayrıca bu hastalarda 24 saatlik idrarda aminoasit atılımına bakılmalıdır.



Şekil 3: Glukoz titrasyon eğrisi.

Ayırıcı Tanı

İntestinal glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu

Otozomal resesif geçiş gösterir ve neonatal dönemde başlar. Hastalarda ağır sulu diyare görülür. Diyetten glukoz ve galaktoz çıkarılmazsa ölümle sonuçlanabilir. Jejunal biyopside intestinal Na bağımlı glukoz taşınmasında kusur gösterilmiştir. Bu hastaların SGLT1 geninde mutasyon saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda glukoz-galaktoz malabsorbsiyon sendromu olan hastalarda renal tübüler emilimde hafif derecede bozukluk olduğu bildirilmiştir. Renal glukozürisi olan hastalarda ise intestinal glukoz emilimi normal bulunmuştur (5,7).

İnterstitiyel nefrit

Renal interstisyumda inflamasyonla karakterize bir klinik tablodur. İlaçlar, toksik maddeler ve enfeksiyonlar başlıca sebepler olabilir. Hastalarda klinik ve laboratuvar olarak ateş yüksekliği, makülopapüler döküntü, eozinofili, oligüri, glukozüri, hematüri görülebilir. Akut böbrek yetmezliği gelişebilir.

Tübüler disfonksiyon (Fanconi sendromu)

Proksimal tübül disfonksiyonu sonucunda idrarla aminoasit, glukoz, fosfat, bikarbonat ve elektrolitlerin kaybı görülür ve renal tübüler asidoz gelişir. Bu hastalarda fosfatüri, poliüri, bikarbonatüri, aminoasidüri, rikets ve glukozürinin yanısıra büyüme geriliği de görülür.

Hereditör tirozinemi tip 1

Fumaril asetoasetat hidrolaz eksikliği sonucunda tirozin seviyesi artar. Başlıca karaciğer, böbrekler ve periferik sinirler etkilenir. Renal tutulumda Fanconi sendromuna benzer bulgular, metabolik asidoz, fosfatüri, hipofosfatemi ve vitamin D'ye dirençli rikets görülür.

Ağır metal intoksikasyonu

Arsenik, civa, kurşun gibi ağır metallerle temas sonrası ortaya çıkar. Gastrointestinal sistem, renal, hematolojik ve santral sinir sisteminde entoksikasyon belirtileri görülür. Özellikle arsenik zehirlenmesinde proteinüri, glukozüri, piyüri ve hematüri görülür.

Sınıflandırılmamış glukozüriler

Sınıflandırılmamış glukozürilerde, glukozüri plazma glukozu-

nun eşik değerinde geçici yükselmeleri sonucunda ortaya çıkabilir. Hipertiroidizm, beyin tümörleri, travmalar, enfeksiyonlar sırasında görülebilir.

Sistinozis

Otozomal resesif geçişlidir. Kemik iliği, karaciğer, böbrek, beyin, dalak ve lenf nodları gibi organların lizozomlarında sistin birikimi sonucu meydana gelir. Süt çocuğu, ergen ve erişkin yaş grubunda ortaya çıkan 3 formu vardır. En ağır ve şiddetli formu süt çocuğu yaş grubunda görülen nefropatik formudur (8).

Tedavi

Hastalık genellikle benignedir. Spesifik bir tedavisi yoktur, tedavi de gerektirmez. Hastalara aç kalmamaları önerilir. Aileye yeterli eğitim verilmesi gereklidir.

Prognoz

Renal glukozürinin uzun süreli prognozu iyidir. Yaşam boyu süren bir durumdur. Diğer böbrek fonksiyonları bozulmaz (8).

Kaynaklar

1. Zelikovic I. Aminoaciduria and glycosuria. Pediatric Nephrology. In: Avner ED, Harmon WE, Niudet P (eds). Fifth edition. Baltimore, Philadelphia, Hong Kong, London, Munich, Sidney, Tokyo: Williams & Wilkins; 2004. pp. 718-28.
2. Jackson W, Marine N, Vinik A. The significance of glucosuria. Lancet 1968; 933-6.
3. Dönmez O, Mir S. Renal glukozüri. Ege Pediatri Bülteni 1996; 3(2): 69-73.
4. Sabine S, R. Santer, E. Jochen. Long term outcome of renal glucosuria type 0: the original patient and his natural history. Nephrol Dial Transplant 2004; 19(9) :2394-96.
5. Turk E, Zabel B, Mundlos S et al. Glucose/ galactose malabsorption caused by a defect in the Na/glucose cotransporter. Nature 1991;350: 354-56.
6. Brodehl J. Renal glucosuria. Pediatric Kidney Disease. In: Edelman CM (ed). Second edition. Volume II.; Boston, Toronto, London; Little, Brown, and Company Inc; 1992. pp. 1801-10.
7. Cole BR. Renal glucosuria. In: Jacoson HR, Striker GE (eds). The Principles and Practice of Nephrology. Philadelphia: Hamilton; 1991. pp. 405-7.
8. Jones DP, Chesney RW. Tubuler function: Pediatric Nephrology. In: Holliday MA, Barratt TM, Avner ED (eds). Third edition. Baltimore, Philadelphia, Hong Kong, London, Munich, Sidney, Tokyo: Williams&Wilkins; 1994; pp: 117-49.