

Böbrek Hastalıklarının Endokrin Sisteme Etkisi

Ömer Tarım

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Prof.Dr.

Kronik böbrek yetersizliğine (KBY) bağlı endokrin işlev değişiklikleri üç mekanizma ile gerçekleşebilir: artmış hormon konsantrasyonu, azalmış hormon konsantrasyonu ve azalmış doku cevabı. Serum hormon konsantrasyonunun artması ya salgılanma hızının artması [paratiroid hormon (PTH), aldosterone] ya da biyolojik etkisi olmayan peptidlerin birikmesi (glukagon, PTH, kalsitonin, prolaktin) sonucunda gelişebilir. Hormon konsantrasyonlarının azalması ise ya böbrekten salgılanma hızının azalması (1,25-dihidroksivitamin-D3, renin, eritropoetin) ya da diğer endokrin organlardan salgılanmasının azalması (testosteron, estrogen, progesteron) nedeniyle karşımıza çıkar. Hormon direnci, insulin, glukagon, PTH, 1,25-dihidroksivitamin-D3 ve eritropoetin için saptandığı gibi KBY'nin bir özelliği olarak görülmektedir.

Giriş

Böbreklerin, 1,25-dihidroksikolekalsiferol, renin ve eritropoetin gibi hormonlar salgıladığı için endokrin işlevleri de vardır. Ayrıca, büyüme hormonu (BH), prolaktin, insulin, glukagon, paratiroid hormon ve kalsitonin gibi hormonların yıkımı ve klerensinde de rol oynar (1,2). Böbrek yetersizliğinde, 'radioimmunoassay' ile ölçüldüğünde aynı antijenik özellikleri taşıyan, fakat biyolojik etkisi olmayan bazı peptidlerin birikmesi sonucunda hormonların serum düzeyinde artış görülebilir. Ayrıca, hormonların salgılanma hızı ve hedef dokuların duyarlılığı da değişebilir. Dializin endokrin sonuçları dializ hastalarını izleyen hekimler tarafından göz önünde bulundurulmalıdır (3).

Kronik böbrek yetersizliğine (KBY) bağlı endokrin işlev değişiklikleri üç mekanizma ile gerçekleşebilir: artmış hormon konsantrasyonu, azalmış hormon konsantrasyonu ve azalmış doku cevabı. Serum hormon konsantrasyonunun artması ya salgılanma hızının artması (paratiroid hormon:PTH, aldosterone) ya da biyolojik etkisi olmayan peptidlerin birikmesi (glukagon, PTH, kalsitonin, prolaktin) sonucunda gelişebilir. Hormon konsantrasyonlarının azalması ise ya böbrekten salgılanma hızının azalması (1,25-dihidroksivitamin-D3, renin, eritropoetin) ya da diğer endokrin organlardan salgılanmasının azalması (testosteron, estrogen, progesteron) nedeniyle karşımıza çıkar. Hormon direnci, insulin, glukagon, PTH, 1,25-dihidroksivitamin-D3 ve eritropoetin için saptandığı gibi KBY'nin bir özelliği olarak görülmektedir (4).

Büyüme Hormonu

KBY'de bazal ve uyarılmış BH düzeyleri artar. Ayrıca, oral glukoz yükleme testinde paradoks artış bildirilmiştir. BH'nun metabolik klerensinin azalması, serum konsantrasyonundaki artıştan kısmen sorumludur. Diğer bir sorumlu etken, karaciğer yetersizliği ve anoreksia nervosa gibi kronik hastalıklarda da görülen, BH'nun santral regülasyonunun bozulmasıdır (1,2). KBY'de serum insulin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) konsantrasyonu genellikle azalmıştır; çünkü böbrekler karaciğer ile birlikte IGF-1 yapımından sorumlu ana organlardır. IGF bağlayan protein (IGFBP) düzeyleri de KBY'den etkilenmektedir. En belirgin değişiklik serum IGFBP-3 düzeyinin azalması ve IGFBP-2 düzeyinin artmasıdır (5,6). Bu nedenle, KBY'de BH uyarı testleri ve serum IGF-1 düzeyi, BH patofizyolojisini değerlendirmek için yeterli değildir; çünkü somatomedinin biyolojik etkisi serumda biriken inhibitör moleküler tarafından baskılanmaktadır. Bu baskılanma dializden sonra düzelmektedir. Bu bilgiler ışığında, KBY ve büyüme geriliği olan hastalara, uyarı testleri yapılmaksızın BH tedavisi verilebilir; fakat bu tedavi transplantasyon ile koordine edilmelidir (4).

Tiroid

KBY'de hipofiz ve tiroid işlevleri bozulmuştur ve periferik T4 - T3 dönüşümü azalmıştır. Serum T4 ve T3 düzeyleri genellikle azalmış, 'reverse' T3 (rT3) resin 'uptake' ise artmıştır. Serum total rT3 konsantrasyonu, ötiroid hasta sendromuna neden olan diğer sistemik hastalıkların aksine, genellikle normaldir; fakat serbest rT3 düzeyi artmıştır. Plazma tiroksin bağlayan globulin (TBG) düzeyi genellikle normaldir. Tirotropin 'releasing' hormona (TRH) tiroid stimulan hormon (TSH) cevabı ve TSH'ya tiroid cevabı azalmıştır. Benzer şekilde, radyoaktif iyot verilmesinden 2-6 saat sonra tiroidin iyot tutulumu azalmıştır. Bu durum, serumdaki serbest iyotun artması nedeniyle radyoaktif iyotun seyrelmesine bağlı olabilir. Buna karşın, 24. saatteki iyot tutulumu artabilir (1,7,8).

Nefrotik sendromda bütün peptidlerin azalması ile birlikte tiroid hormonları ve TSH da azalmaktadır. Bu durumdan hipoproteinemi ve ötiroid hasta sendromu sorumludur. Hipotiroidizm tanısını koymak güç olabilir. Serbest T4 konsantrasyonunun düşük olması, TSH yüksekliği ve hipotiroidizmin klinik bulgularının saptanması tedavi endikasyonu koyduran kriterlerdir (4).

Metabolik Kemik Hastalığı

KBY'de görülen metabolik kemik hastalığı özgül bulgulara sahiptir ve ayırıcı tanısı nadiren güçlük gösterir. Hipokalsemi ve hiperfosfatemi ile birlikte ikincil hiperparatiroidizm, 1-alfa-hidroksilasyonda azalma ve D vitaminine hedef doku yanıtısızlığı renal ostedistrofinin belirleyici özellikleridir (1,9). PTH düzeyinin artması hem hipokalsemiye, hem de böbrekte PTH klerensinin azalmasına bağlıdır. Filtrasyon yetersizliğine bağlı olarak artan PTH fraksiyonu çoğunlukla COOH terminalidir ve PTH molekülünün hangi fraksiyonunun ölçüldüğü dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, primer hiperparatiroidizm ve KBY'ye ikincil hiperparatiroidizmin karıştırılmaması için 'intact' PTH molekülü ölçülmeli, yani molekülün bütünü ölçen yöntemler kullanılmalıdır (10).

Adrenal

Bazal sabah adrenokortikal hormon (ACTH) ve ACTH uyarısına kortizol cevabı hafif artmakla birlikte, sabah kortizol düzeyi genellikle normaldir (1,2). 17-hidroksikortikosteroid düzeyi idrarda azalmış, plazmada artmıştır. Hipotalamik-hipofizer-adrenal eksen üzerindeki baskılanma eşiği yükselmiştir ve bu nedenle düşük doz ve hatta iki günlük yüksek doz deksametazon baskılama testinin sonuçları yanlış-pozitif olarak değerlendirilebilir (11,12). İnsülin hipoglisemisine kortizol cevabı küntleşebilir, fakat strese cevap korunmuştur.

KBY'de aldosteron düzeyi normal, artmış veya azalmış olabilir. Aldosteronun metabolik klerensinden karaciğer sorumlu olduğu için, karaciğer işlevleri normal kaldığı sürece aldosteron klerensi de normaldir (1,2). Nefrotik sendromun ikincil hiperaldosteronizmi sadece hiponatremi nedeniyle değil; aynı zamanda $11\leq$ -hidroksisteroid dehidrogenaz etkinliğinin azalmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (13). KBY aynı zamanda renin yapım ve salgılanmasının azalması sonucunda hiporeninmik hipoaldosteronizme yol açabilir. Bu durumun özgül bulguları hiperkloremik ve hiperkalemik metabolik asidozdur ve genellikle renal tubülleri ve interstisyumu etkileyen diabetes mellitus gibi patolojilerde görülür (4). KBY hastalarında plazma katekolaminleri ve anjiyotensin II, arjinin vazopressin ve endotelin gibi vazoaktif hormonlar genellikle artmaktadır (14).

Puberte

Amenore KBY'de sık görülen bir sorundur. Beklenen hormonal değişiklikler hiperprolaktinemi, normal FSH, hafif yüksek LH, artmış LH/FSH oranı, düşük estradiol, progesteron ve testosterondur. Prolaktinemi, gonadal yetersizliğe katkıda bulunabilir. Kızlarda testosteron düzeyi yükselebilir. Üremiye bağlı olarak birincil gonadal yetersizlik gelişirse, FSH ve LH düzeyleri menopoz düzeylerine kadar yükselebilir. Pulsatil gonadotropin salgılanması kaybolur. Luteinize edici hormon 'releasing' hormon (LHRH) testine gonadotropin cevabı genellikle normaldir; fakat LH cevabı uzayabilir (15).

KBY görülen erkek hastalarda testis hacminin küçülmesi

ve jinekomasti sık görülür. Testosteron düzeyi düşmekle birlikte serum gonadotropin düzeyleri hafif yükselmiştir. Serum seks hormonu bağlayıcı globulin ve onun testosterona afinitesi normaldir. İnsan koryonik gonadotropinine testosteron cevabı azalmıştır. LHRH uyarı testine gonadotropin cevabı normal, azalmış veya artmıştır (1,2).

Gecikmiş puberte KBY'de sık görülen bir sorundur. Erkeklerde FSH düzeyinin artması germinal epitelin hasar gördüğünü gösterir. Buna karşın, LH düzeyi ve Leydig hücre işlevi uzun süre normal kalabilir (16).

Karbohidrat Metabolizması

KBY'de gözlenen hiperglisemi üremik psödodiyabet olarak tanımlanır ve insülin duyarlılığının azalması, insülin salgılanmasının bozulması ve dolaşımdaki insülin karşıtı maddelere bağlıdır (17). Buna karşın, KBY ve diabetin birlikte görüldüğü hastaların insülin gereksinimi azalabilir; çünkü hastanın enerji alımı ve insülin klerensi azalmıştır (18).

KBY'de görülen hipoglisemiden ise glukojenolizisin bozulması ve glukoneogenez için substrat yetersizliği sorumludur. KBY'ye bağlı insülin direnci artan BH veya glukagon ile ilgili görümemektedir; çünkü hemodializ BH ve glukagon düzeylerini değiştirmeksizin insülin duyarlılığını artırmaktadır. Bu da insülin karşıtı maddelerin temizlenmesine bağlı olduğunu düşündürmektedir (19). Ayrıca, ikincil hiperparatiroidizme bağlı olarak pankreas adacık hücrelerindeki kalsiyum konsantrasyonunun artmasının insülin salgılanmasını bozabileceği öne sürülmektedir (20). KBY'de idrar şekerinin ölçülmesi güvenilir değildir; çünkü böbrek eşiği değişmiş olabilir. Glikozillenmiş hemoglobin düzeyi de dikkatle yorumlanmalıdır; çünkü afinite kromatografisi ile yapılan ölçümler olduğundan daha düşük, katyon değişim kromatografisi ise olduğundan daha yüksek sonuçlar verebilmektedir (4). HbA1c ile ilgili olarak, hemoglobin karbamilasyonu, hem üremik, hem de kontrol olgularda, kan üre konsantrasyonu ile korelasyon göstermektedir. Bu araştırmada, diabetli olan ve olmayan kişilerde KBY'nin hemoglobin karbamilasyonunu artırdığı gösterilmiştir (21).

Lipid Metabolizması

KBY'de lipid metabolizması da etkilenmektedir. Hipertrigliseridemi ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) düzeyinde artış sıklıdır. Buna karşın, nadiren total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) yükselebilir. Hipertrigliseridemi nedenleri arasında renal klerensin azalması ve hiperinsülinemiye bağlı olarak karaciğerde trigliserid yapımının artması sayılabilir (22). Nefrotik sendromda total kolesterol ve trigliserid düzeyleri artmaktadır (23).

KBY'de görülen hipergastrinemi, renal klerensin azalması veya birlikte görülen aklorhidriye bağlı olabilir (24). Diğer taraftan, uzun süreli eritropoetin tedavisi plazma gastrin ve glukagon konsantrasyonunu azaltmaktadır (3).

KBY'de leptin konsantrasyonu vücut kitle indeksine göre beklenenden yüksektir ve bu hastaların önemli bir sorunu olan iştahsızlığa katkıda bulunabilir (25).

Kaynaklar

1. Mooradian AD, Morley JE. Endocrine dysfunction in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1984; 144:351-3.
2. Emmanouel DS, Lindheimer MD, Katz AI. Pathogenesis of endocrine abnormalities in uremia. *Endocr Rev* 1980; 1:28-44.
3. Kokot F, Wiecek A, Schmidt-Gayk H, et al. Function of endocrine organs in hemodialyzed patients on long-term erythropoietin. *Artif Organs* 1995; 19:428-35.
4. Mooradian AD. Endocrine dysfunction due to renal disease. In: Becker KL, ed. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1908-12.
5. Powell DR, Durham SK, Brewer ED, et al. Effects of chronic renal failure and growth hormone on serum levels of insulin-like growth-factor binding protein 4 (IGFBP 4) and IGFBP 5 in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:596-601.
6. Rabkin R, Fervenza FC, Maidment H, et al. Pharmacokinetics of insulin-like growth-factor 1 in advanced chronic renal failure. *Kidney Int* 1996; 49:1134-40.
7. Mooradian AD, Morley JE, Korchik WK, Ma D, Shafer RB. Iodine trapping and organification in patients with chronic renal failure. *Eur J Nucl Med* 1983; 8:495-8.
8. Hardy MJ, Ragbeer SS, Nascimento L. Pituitary thyroid function in chronic renal failure assessed by a highly sensitive thyrotropin assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:233-6.
9. Ritz E, Stefanski A. Endocrine disturbances of calcium metabolism in uremia: renal causes and systemic consequences. *Kidney Int* 1996; 49:1765-8.
10. Lindall AW, Elting J, Ells J, Roos BA. Estimation of biologically active intact parathyroid hormone in normal and hyperparathyroid sera by sequential N-terminal immunoextraction and mid-region radioimmunoassay. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:1007-14.
11. Wallace EZ, Rosman P, Toshav N, et al. Pituitary adrenocortical function in chronic renal failure: studies of episodic secretion of cortisol and dexamethasone suppressibility. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:46-51.
12. Rosman PM, Farag A, Peckham R, Benn R, Tito J, Bacci V, Wallace EZ. Pituitary-adrenocortical function in chronic renal failure: blunted suppression and early escape of plasma cortisol levels after intravenous dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:528-33.
13. Vogt B, Dick B, N'gankam V, Frey FJ, Frey BM. Reduced 11-B hydroxysteroid dehydrogenase activity in patients with the nephrotic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:811-4.
14. Jensen LW, Pedersen EB. Nocturnal blood pressure and relation to vasoactive hormones and renal function in hypertension and chronic renal failure. *Blood Pressure* 1997; 6:332-42.
15. Handelsman DJ. Hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction in renal failure, dialysis, and renal transplantation. *Endocr Rev* 1985; 6:151.
16. Ferraris J, Saenger P, Levine L, et al. Delayed puberty in males with chronic renal failure. *Kidney Int* 1980; 18:344-50.
17. DeFronzo RA, Andres R, Edgar P, Walker WG. Carbohydrate metabolism in uremia. A Review. *Medicine (Baltimore)* 1973; 52:469-81.
18. Arem R. Hypoglycemia associated with renal failure. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18:103-21.
19. Smith D, DeFronzo RA. Insulin resistance in uremia mediated by postbinding defects. *Kidney Int* 1982; 22:54-62.
20. Fadda GZ, Hajjar SM, Perna AF, Zhou XJ, Lipson LG, Massry SG. On the mechanism of impaired insulin secretion in chronic renal failure. *J Clin Invest* 1991; 87:255-61.
21. Hammouda AM, Mady GE. Correction formula for carbamylated haemoglobin in diabetic uraemic patients. *Ann Clin Biochem*. 2001; 38(Pt 2):115-9.
22. Avram MM, Goldwasser P, Burrell DE, Antignani A, Fein PA, Mittman N. The uremic dyslipidemia: a cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 1992; 20:324-35.
23. Wheeler DC, Bernard DB. Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome: causes, consequences, and treatment. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:331-46.
24. Korman MG, Laver MC, Hansky J. Hypergastrinemia in chronic renal failure. *Brit Med J* 1972; 1(794):209-10.
25. Howard JK, Lord GM, Clutterbuck EJ, Ghatei MA, Pusey CD, Bloom SR. Plasma immunoreactive leptin concentration in end-stage renal disease. *Clin Sci* 1997; 93:119-26.