

## HİPOFOSFATEMİNİN KARBONHİDRAT METABOLİZMASINA ETKİSİ (\*)

İbrahim ERKUL (\*\*)

Turan ÖZDEMİR (\*\*\*)

Alev HASANOĞLU (\*\*\*\*)

### Ö Z E T

Hipofosfateminin karbonhidrat metabolizmasına etkisini araştırmak amacıyla, yaşları 6 ay ile 13 arasında değişen, 18 hipofosfatemik raşitizmli hastaya OGTT ve İVGTT uygulandı. Hipofosfatemik raşitizmli vak'ların % 16.6 sında OGTT eğrisi anormaldi, normofosfatemik raşitizmli hastaların tümü normal OGTT'ne sahipti. Çalışmada, dolaylı insulinin etkisini göstermesi bakımından, İVGTT uygulanarak glokozun kaybolma hızını gösteren Kt değeri hesaplandı. Hipofosfatemik bir vak'ada Kt değeri % 1 in altında idi, yani karbonhidrat entoleransını gösteriyordu. Sonuç olarak; hipofosfatemik raşitizmli hastalarda karbonhidrat metabolizmasının hafif olarak bozulduğu gösterildi.

(*Hypophosphatemia and Glucose Intolerance*)

### S U M M A R Y

During this investigation, we made OGTT and IVGTT to 18 patients with hypophosphatemic ricket and 10 patients with normophosphatemic rickets. In order to resarch the effect of hypophosphatasia on carbohydrate metabolism. Their ages were ranged between six mounths and 13 years old. 16.6 percent of patients with hypophosphatemic rickets showed abnormal OGTT curve. All patients with normophosphatemic rickets showed normal curve. On the other hand, we calculated Kt value by making

- (\*) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Çalışmalarından  
(\*\*) Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Öğr. Üye.  
(\*\*\*) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı  
(\*\*\*\*) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

IVGTT. (The Kt value shows utilizing rate of insulin). So that the affect of insulin had been showed indirectly during this investigation. At one hypophosphatemic case the Kt value was under % 1, that is there was carbohydrate intolerance. As a result, the carbohydrate metabolism is slightly changed at the patients with hypophosphatemic rickets.

Hipofosfatemi, diabetik ketoasidozis, hiperosmolar nonketotik koma, kronik alkolizm, malabsorbsiyon ve D vitamini eksikliği gibi durumlarla beraber bildirilmesine rağmen klinik önemi üzerinde fazla durulmamıştır.

Primer hiperparatiroidizmde karbonhidrat intoleransı ve hiperinsulinemi gösterildiği halde, bu anormalliklerin altında yatan mekanizma tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. 3, 4. Artmış plazma insulin seviyesinden, kalsiyumun insulin salımını artırıcı etkisinin sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. 4. Bununla beraber hiperparatiroidili hastaların hepsinde glukoz intoleransındaki bozukluğa katkıda bulunabilecek hipofosfatemi vardır.

D vitamini eksikliği raşitizmde, bağırsaktan kalsiyum Emilimi azalarak hipokalsemi oluşur. Hipokalsemi, paratiroid hormon (PTH) sentezini artırır. PTH da böbrekten tübüler fosfor reabsorpsiyonunu inhibe ederek fosfatüriye neden olur. D vitamini eksikliğinde fosforun barsaktan Emilimi de azalatarak, özellikle raşitizmin II ve III evlerinde hipofosfemi oluşur. 5, 7.

Bu çalışmada, hipofosfatemik ve normofosfatemik raşitizimli çocuklara oral ve intravenöz glukoz tolerans testi uygulayarak karbonhidrat homeostazisini araştırmayı amaç edindik.

### MATERYEL VE METOD

Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Polikliniğine başvuran ve klinik, radyolojik ve biyokimyasal olarak aktif raşitizm tanısı konulan 28 vakada yapıldı.

Hastalar serum fosfor seviyelerine göre, hipofosfatemik ve normofosfatemik iki gruba ayrıldı.

Hipofosfatemik grupta; yaşları 8 ay ile 13 arasında değişen, yedisi kız, 11 erkek 18 hasta vardı. Serum fosfor seviyeleri 4 mg/dl'nin altında idi. Bu grup hastaların 5'i rezistan raşitizm, biri renal raşitizm ve 12'si de D vitamini eksikliği raşitizmi olarak değerlendirildi.

Normofosfatemik gruba, serum fosfor seviyesi 4 mg/dl ve yukarısında olan D vitamini eksikliği raşitizimli, yaşları 6 ay ile 2 yaş arasında değişen 10 hasta dahil edildi. Bu grup hastaların yalnızca biri kız idi.

Karbonhidrat homeostazını araştırmak amacıyla her iki gruptaki vakalara, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve intravenöz glukoz tolerans testi (İVGT) uygulandı. Bütün vakalarda serum kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz seviyeleri ölçüldü.

OGTT ve İVGT sırasında kan şekeri tayini için kan numunesi 0,1 ml Kimble pipetiyle ve kapiller olarak alındı 8-16. OGTT'nin değerlendirilmesi, Fajans-Conn kriteri esasına göre yapıldı. Bu kritere göre; tam kanda, 60. dakikada 160 mg/dl, 90 dakikada 140 mg/dl ve 120 dakikada 120 mg/dl'nin altındaki kan şekeri değerleri normal, üzerindeki değerler ise anormal kabul edildi. 17

İVGT'te kanda glukozun kaybol hızını gösteren Kt değeri aşağıdaki formülle hesaplandı , 8, 10, 15, 18, 20.

$$Kt = \frac{0,693}{t^{1/2}} \times 100$$

Metoda göre % 1'in altındaki Kt değeri, karbonhidrat entoleransını gösterir, % 1-1,5 arası değerler ise sınırda bir karbonhidrat entoleransı olarak kabul edilir. 2, 8, 15, 20

Kan şekeri, orto-toluidin metoduyla çalışıldı 10. Çalışmada, gruplar arası farkın önemlilik kontrolü Student t testiyle yapıldı. 21

### B U L G U L A R

**OGTT Sonuçları :** Hipofosfatemik grubun üçünde (% 16,6) anormal glukoz eğrisi tesbit edilirken, normofosfatemik hastaların hiçbirinde anormal eğri görülmedi. Hipofosfatemik ve normofosfatemik gruplar arasındaki fark önemsiz bulundu ( $P > 0.05$ ), (tablo 1). Hipofosfatemik ve normofosfatemik grubun OGTT ortalama kan şekeri değerleri şekil 1'de gösterildi.

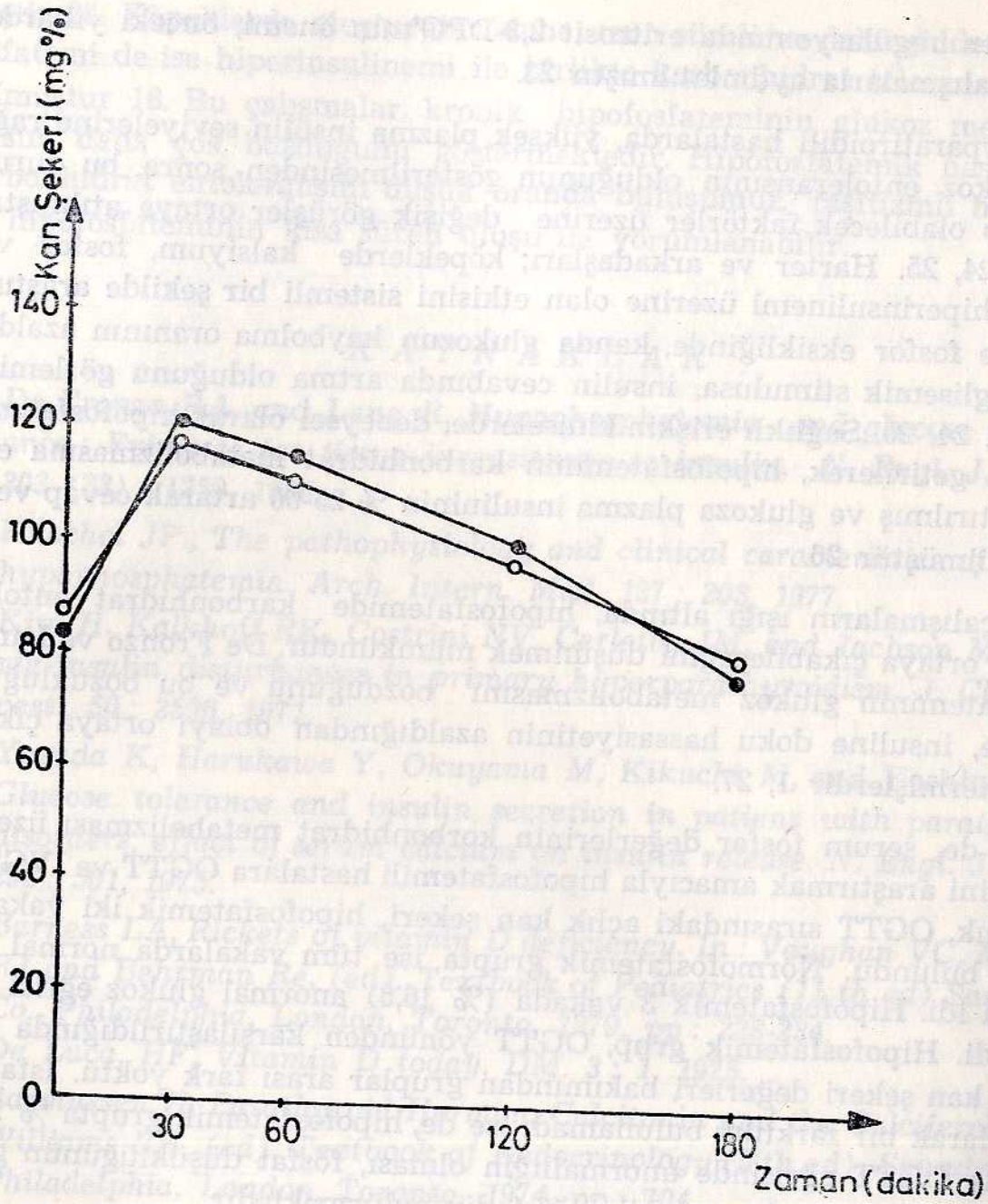
**İVGT Sonuçları :** Hipofosfatemik ve normofosfatemik grubun İVGT ortalama kan şekeri değerleri tablo 2'de gösterildi ve gruplar arasında farkın olmadığı görüldü ( $P > 0,05$ ). Hipofosfatemik bir vakada Kt değeri % 1'in altında, diğerlerinde ise % 1,5'un üzerinde bulundu. Normofosfatemik grupta ise tüm vakalarda Kt değeri % 1,5'dan daha yüksekti. Hipofosfatemik grubun Kt değeri  $2,25 \pm 0,15$ , normofosfatemik grubun ortalama Kt değeri ise  $2,26 \pm 0,16$  bulundu. İki grup arasında Kt değeri bakımından bir fark yoktu ( $P > 0.05$ ).

Tablo 1 : Hipofosfatemik (HF) ve Normofosfatemik (NF) Grubun OGTT Ortalama Değerleri ve İki Grup Arasındaki Farkın Önemlilik Kontrolü.

Dakika	Gruplar	Ortalama Kan Şekeri (% mg)	t Değeri	Önemlilik
0'	HF	86.88 ± 4.12	0.433	P > 0.05 önemsiz
	NF	84.70 ± 2.87		
30'	HF	118.11 ± 6.48	0.257	P > 0.05 önemsiz
	NF	120.20 ± 4.89		
60'	HF	113.05 ± 7.13	0.171	P > 0.05 önemsiz
	NF	114.60 ± 5.56		
120'	HF	97.00 ± 6.02	0.279	P > 0.05 önemsiz
	NF	99.50 ± 6.61		
180'	HF	81.33 ± 4.49	0.443	P > 0.05 önemsiz
	NF	78.90 ± 3.28		

Tablo 2 : Hipofosfatemik (HF) ve Normofosfatemik (NF) Grubun İVGTT Ortalama Değerleri ve İki Grup Arasındaki Farkın Önemlilik Kontrolü.

Dakika	Gruplar	Ortalama Kan Şekeri (% mg)	t Değeri	Önemlilik
0'	HF	89.05 ± 3.2	1.065	P > 0.05 önemsiz
	NF	93.40 ± 2.52		
5'	HF	221.72 ± 8.94	1.287	P > 0.05 önemsiz
	NF	239.30 ± 10.32		
15'	HF	175.77 ± 6.48	1.072	P > 0.05 önemsiz
	NF	183.20 ± 7.49		
30'	HF	118.11 ± 8.23	0.892	P > 0.05 önemsiz
	NF	129.80 ± 10.17		
45'	HF	94.00 ± 6.68	1.041	P > 0.05 önemsiz
	NF	103.40 ± 6.06		
60'	HF	85.94 ± 4.48	1.103	P > 0.05 önemsiz
	NF	91.90 ± 3.00		



Şekil 1: Hipofosfatemik (o-o n=18) ve Normofosfatemik (o● n=10) Grubunda OGTT Eğrileri ( $P > 0.05$ ).

### T A R T I Ş M A

Son yıllarda, diabetik ketoasidoz ve hiperosmolar koma tedavisinde fosfat infüzyonu kullanılmaktadır 22. Diabetik ketoasidozda, plazma fosfor seviyesi, insulin tedavisinin başlamasını takiben birkaç saat içinde düşmekte, halbuki aritrosit 2,3-Difosfogliserat (2,3-DPG) konsantrasyonu tedaviden önce de belirgin şekilde azalmakta ve tedaviden günler sonra yavaş olarak düzelmektedir. Bu hastalara fosfat infüzyonunun yapılması, 2,3-DPG konsantrasyonunda daha hızlı bir artışa neden olmaktadır 22. Hemoglo-

bin oksijen regülasyonunda eritrosit 2,3-DPG'nin önemi, önceki yıllarda yapılan çalışmalarla aydınlatılmıştır 23.

Hiperparatiroidili hastalarda, yüksek plazma insulin seviyelerine rağmen, glukoz entoleransının olduğunun gösterilmesinden sonra, bu duruma sebep olabilecek faktörler üzerine değişik görüşler ortaya atılmıştır 3, 4, 18, 24, 25. Harter ve arkadaşları; köpeklerde kalsiyum, fosfor ve PTH'un hiperinsulinemi üzerine olan etkisini sistemli bir şekilde araştırmışlar ve fosfor eksikliğinde, kanda glukozun kaybolma oranının azaldığını ve glisemik stimulusa, insulin cevabında artma olduğunu gözlemişlerdir 18, 24, 25. Sağlıklı erişkin kimselerde, deneysel olarak hipofosfatemi meydana getirilerek, hipofosfateminin karbonhidrat metabolizmasına etkisi araştırılmış ve glukoz plazma insulininin % 25-60 artarak cevap verdiği görülmüştür 26.

Bu çalışmaların ışığı altında, hipofosfatemide karbonhidrat entoleransının ortaya çıkabileceğini düşünmek mümkündür. De Fronzo ve Lang, hipofosfateminin glukoz metabolizmasını bozduğunu ve bu bozukluğun öncelikle, insuline doku hassasiyetinin azaldığından dolayı ortaya çıktığını göstermişlerdir 1, 27.

Biz de, serum fosfor değerlerinin karbonhidrat metabolizması üzerine etkisini araştırmak amacıyla hipofosfatemili hastalara OGTT ve İVGTT uyguladık. OGTT sırasındaki açlık kan şekeri, hipofosfatemik iki vakada yüksek bulundu. Normofosfatemik grupta ise tüm vakalarda normal sınırlarda idi. Hipofosfatemik 3 vakada (% 16,6) anormal glukoz eğrisi elde edildi. Hipofosfatemik grup, OGTT yönünden karşılaştırıldığında ortalama kan şekeri değerleri bakımından gruplar arası fark yoktu. İstatistiksel olarak bir farklılık bulunamadı ise de, hipofosfatemik grupta % 16,6 oranında OGTT eğrisinde anormalliğin olması, fosfat düşüklüğünün glukoz entoleransına sebep olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmada, serum insulin düzeyinin araştırılmaması, bu hususdaki yorum ve hipotez eksik bırakırsada, hipofosfatemik hastalarda anormal glukoz eğrisinin elde edilmesi ilginçdir. Dolaylı olarak, insulinin etkisini göstermesi bakımından, her iki gruba İVGTT uygulanıp, glukozun kaybolma hızı araştırıldı. Ortalama Kt değeri, hipofosfatemik grupta  $2,25 \pm 0,15$ , normofosfatemik grupta ise  $2,26 \pm 0,16$  idi ve gruplar arası fark önemsizdi. Hipofosfatemik bir vakada Kt değeri % 1'in altında idi. Bu hastada aynı zamanda glukoz eğrisi de anormaldi, yani glukozun periferik kullanımını azalmıştı.

Normal insanlarda kısa süreli hipofosfatemi, karbonhidrat toleransını bozmadığı halde, glukoz insulini cevabında önemli artış meydana getir-

miştir 26. Köpeklerde oluşturulan daha uzun süreli ve daha şiddetli hipofosfatemi de ise hiperinsulinemi ile birlikte karbonhidrat toleransı da bozulmuştur 18. Bu çalışmalar, kronik hipofosfateminin glukoz metabolizmasını daha çok bozduğunu göstermektedir. Hipofosfatemik hastalarda, karbonhidrat entoleransını düşük oranda buluşumuz, raşitizimli hastalarda hipofosfateminin kısa süreli oluşu ile yorumlanabilir.

## K A Y N A K L A R

1. De Fronzo RA, and Lang R. Hypophosphatemia and glucose intolerance: Evidence for tissue insensitivity to insulin. *N. Engl. J. Med.* 303 (22) : 1259, 1980.
2. Knochel JP., The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch. Intern. Med.* 137 : 203, 1977.
3. Kim H. Kalkhoff RK, Costrini NV, Cerletty JM, and Jacobson M. Plasma insulin disturbances in primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Invest.*, 50 : 2596, 1971.
4. Yasuda K, Harukawa Y, Okuyama M, Kikuchi M, and Yoshinaga K. Glucose tolerance and insulin secretion in patients with parathyroid disorders, effect of serum calcium on insulin release. *N. Engl. J. Med.*, 292 : 501, 1975.
5. Barness LA, Rickets of vitamin D deficiency. In : Vaughan VC, McKay RJ and Behrman Re, (ed). *Textbook of Pediatrics (11 th ed)* Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto, 1979, pp : 228-234.
6. De Luca, HF, Vitamin D today. *DM.* 3 : 1, 1975.
7. Rasmussen H. Parathyroid Hormon, Calcitonin and the Calciferols. In : Williams RH, (ed). *Textbook of Endocrinology (5 th ed)*. Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto, 1974, pp : 704.
8. Ensinnck JW and Williams RH. Disorders causing hypoglycemia. In : Williams RH, (ed). *Textbook of Endocrinology. (5 th ed)*. Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto, 1974, pp : 624-659.
9. Latner LA. Carbohydrate metabolism. In : Latner AL, (ed). *Cantarow and Trumper Clinical Biochemistry (7 th ed)*. Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto, 1975, pp : 1-43.
10. Caraway WT. Carbohydrates. In : Tietz NW (ed). *Fundamentals of Clinical Chemistry*. Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto, 1976, pp : 249-255.
11. Larsson-Cohn U. Differences between capillary and venous blood glucose during oral glucose tolerance test. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 36 : 805, 1976.

12. Cole HS, Bilder JH, Capillary blood sugar values in infants and children during oral glucose tolerance test. *Diabetes*, 19 : 176, 1970.
13. Marks V, Alberti KGMM. Selected test of carbohydrate metabolism. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*. Vol. 5, Number 3, 1976. Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto, pp : 805-820.
14. Rosenbloom AL, Allen CM. Screening for glucose intolerance in a pediatric multiphasic program. *Metabolism*, 22 : 319, 1973.
15. Patıroğlu T, Erkul İ. ve Üçyiğit R. Karbonhidrat metabolizması üzerine enfeksiyonların etkisi. *Kayseri Üniversitesi Gevher Nesibe Bilim Haftası*. 11-13 Mart, Kayseri, 1982.
16. Ferrannini E, Pilo A. Pattern of insulin delivery after intravenous glucose enjection in man and tis relation to plasma glucose dissappearance. *J. Clin. Invest.*, 64 : 243, 1979.
17. Williams RH and JR Porte D. *The Pancreas*. In : Williams RH (ed). *Textbook of Endocrinology* (5 th ed). Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto, 1974, pp : 502-601.
18. Harter HR, Santiago JV, Rutherford WE, Slatopolsky E and Klahr S. The reltive roles of calcium, phosphorus and parathyroid hormon in glucose-and tolbutamide-mediated insulin rlease. *J. Clin. Invest.*, 58 : 359, 1976.
19. Polychronakos C. Letarte J. Collu R., Rucharme JR. Carbohydrate intolerance in children and andloescents with Turner Syndrome. *J. Pediatr.* 96 (6) : 1009, 1980.
20. Lundback K. Intravenous glucose tolerance as a tool in definition and diagnosis of diabetes mellitus. *Br. Med. J.*, 11 : 1507, 1962.
21. Sümbüloğlu K. *Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik*. Çağ Matbaası, Ankara, 1978, s. : 121.
22. Keller U and Berger W. Prevention of hypophosphatemia by phosphate infusion during treatment of diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. *Diabetes*, 29 (2) : 87, 1980.
23. Bellingham AJ, Detter JC and Lenfant C. The role of hemoglobin affiniy for oxygen and red-cell 2,3-diphosphoglycerate in the management of diabetic ketoacidosis. *Trans. Assoc. Am. Physicians*, 83 : 113, 1970.
24. Harter HR, Santiago JV. Slatopolsky E and Klahr S. Relative roles of phosphate, calcium and parathyroid hormone on glucoce-mediated insulin secretion. *Clin. Res.*, 23 : 449 A (Abstr.), 1975.



25. Harter HR, Santiago JV, Mercado A, Pagliara A and Klahr S. On the pathogenesis of the hyperinsulinemia of primary hyperparathyroidism. *Clin. Res.* 22 : 471, 1. ,Abst.), 1974.
26. Marshall WP, Banasiak MF and Kalkhoff RK. Effects of phosphate deprivation on carbohydrate metabolism. *Horm. Metab. Res.*, 10 (5) : 369, 1978.
27. De Fronzo RA and Lang R. Hypophosphatemia and glucose intolerance. (Letter), *N. Engl. J. Med.*, 304 (12) : 731, 1981.

## Ö Z E T

Açık kalp ameliyatı yöntemi ile total düzeltilme uygulanan 13 sianotik konjenital kalp hastası ve bu gruba kontrol olarak seçilen 5 sianotik konjenital kalp hastası üzerinde çalışıldı.

Her iki gruba preoperatif ve postoperatif devrelerde oral glikoz tolerans testi, intravenöz glikoz tolerans testi ve glukagon tolerans testleri yapıldı. Sianotik grupta preoperatif açık kan şekeri değerleri ile postoperatif açık kan şekeri değerleri arasında, oral glikoz tolerans testi, intravenöz glikoz tolerans testi, glukagon tolerans testleri sonuçlarına göre istatistiksel olarak önemli fark bulundu. Sianotik konjenital kalp hastalarında böyle bir fark izlenmedi.

Bu hastalarda görülen hipoglisemilerin, anormal bir glikoregülatör hormon sekresyonuna bağlı olabileceği gibi, daha büyük bir ihtimalla glikojenolitik veya glikoneojenetik enzimatik yollardaki bir bozukluktan meydana gelebileceği düşünülmektedir.

### Glucose Homeostasis in Children with Cyanotic Congenital Heart Diseases

## S U M M A R Y

13 Cyanotic congenital patient suffering from heart on whom total correcting and open-heart operation style was made and 5 acyanotic

(\*) H.D. Çocuk Sağlığı Enstitüsü Çalışmalarından

(\*\*) S.Ü. Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

(\*\*\*) H.Ü. Göğüs Kelep ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Eski Üyesi

(\*\*\*\*) H.D. Tıp Fakültesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi