

4. BÖLÜM

KARBONHİDRAT METABOLİZMASI

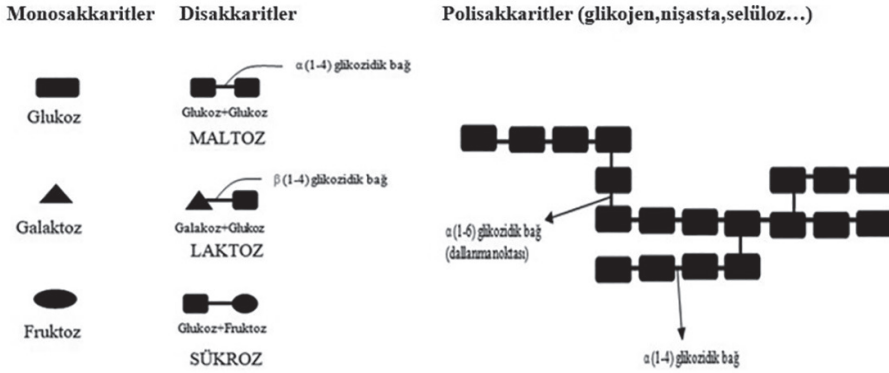
Hasan DOĞAN¹

GİRİŞ

Karbonhidratlar; karbon (C), hidrojen (H) ve oksijenden (O) oluşan kimyasal moleküllerdir. Çoğunlukla $C_x(H_2O)_y$ formülüne uyan karbonhidratlar karbon ve su (hidrat) molekülünden oluştuğu için karbonhidrat olarak adlandırılmıştır. Hücre bileşenlerinin ve nükleik asitlerin yapısında bulunan karbonhidratlar organizmanın temel yapıtaşlarından⁽¹⁾.

Karbonhidratlar çok farklı şekillerde sınıflandırılırlar da en yaygın kullanılan sınıflandırma karbonhidratların monosakkaritler, disakkaritler, oligosakkaritler ve polisakkaritler olarak ayrılmasıdır. Polisakkarit yapısındaki doğrusal bağlar $\alpha(1-4)$ glikozidik bağlar iken dallanmalar $\alpha(1-6)$ glikozidik bağlar ile sağlanır. Şekil 1'de temsili olarak gösterilen bu durum farklı bağlara etki eden farklı enzimlerin olduğu sindirim ve metabolizma süreçlerinin anlaşılmasında önemlidir^(2,3).

¹ Uzm. Dr., Sinop Atatürk Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği, dr.hasandogan@outlook.com



Şekil 1: Temsili monosakkarit, disakkarit, polisakkarit görünümü

Canlılığın devam etmesi için gerekli olan enerjinin en önemli kaynağı diyetteki karbonhidratlardır. Günlük enerji ihtiyacının yaklaşık %50-60'ının karbonhidratlardan karşılanması önerilir ve bir gram karbonhidratın tamamen oksitlenmesi ile yaklaşık 4 kcal enerji elde edilebilir. İnsanlar için diyet; sükröz veya diğer adıyla sakkaroz, sütte bulunan laktoz ve nişastalar olmak üzere üç ana karbonhidrat kaynağı bulunur. Glikojen, alkol gibi karbonhidrat türevleri diyetle daha az miktarda bulunur. Selüloz ise diyetle bulunabilmesine rağmen insanlar tarafından sindirilemediği için bir besin kaynağı olarak kabul edilmez^(4,5).

Bu bölümde karbonhidrat metabolizması; karbonhidratların sindirimi, emilimi ve taşınması, glikoliz, trikarboksilik asit döngüsü (TCA), pentoz fosfat yolu, glukoneogenez, glikojen sentezi ve glikojen yıkımı olmak üzere sekiz başlıkta ele alınmış olup bölüm sonunda karbonhidrat metabolizmasının hormonal regülasyonu, stres ve kritik hastalık durumunda karbonhidrat metabolizmasına değinilmiştir.

KARBONHİDRATLARIN SİNDİRİMİ

Diyetle alınan karbonhidratlar enerji kaynağı olarak kullanılmadan önce monomerlerine parçalanmalıdır. Polisakkaritlerin sindirimi tükürükte bulunan pityalin denilen α -amilaz ile ağızda başlar. Pityalin sadece $\alpha(1-4)$ glikozidik bağları hidrolize edebildiği için polisakkaritleri ancak glukoz polimerlerine kadar parçalayabilir. Pityalin düşük mide pH'ında yeteri kadar etkili olamadığı için mide salgısı ile pityalin karşılaşımına kadar sindirim devam etse de ortam pH'ı düştüğünde karbonhidrat sindirimi durur ve sindirim ince bağırsakta devam eder⁽⁶⁾.

İnce bağırsakta pankreastan salınan amilaz aynı pityalin gibi polisakkaritlerin sadece doğrusal bağlarını hidrolize edebilir. Karbonhidrat sindiriminin son aşaması ince bağırsak mikrovilluslarında bulunan glukoamilaz, sükröz, maltaz, laktaz, dekstrinaz gibi enzimler aracılığı ile olur. Sükröz; sükrözün sindirilerek glukoz ve fruktoz oluşmasından sorumlu iken maltaz; maltozunun iki glikoza sindirilmesinden sorumludur. Laktaz ise laktozun $\beta(1-4)$ bağlarını parçalayarak glukoz ve galaktoz oluşturur. Sonuç olarak karbonhidrat sindiriminde son ürün olarak glukoz, galaktoz ve fruktoz oluşur ^(6,7).

Karbonhidrat sindirimi sonrası oluşan monosakkaridler ince bağırsaktan emilir. Sindirimden veya emilimden kaçan karbonhidratlar ile lifler kalın bağırsakta bakteriler tarafından fermante edilir. Olması gerekenden fazla karbonhidratın kolona geçmesi sonucu fermentasyonun fazla olması ve ozmotik etki nedeniyle daha fazla suyun kolon lümeninde yer alması gastrointestinal sorunlara neden olabilir. Örneğin laktoz sindirimi için gerekli olan laktaz enziminin eksikliğinde laktoz yeteri kadar sindirilemez. Karın ağrısı, gaz, şişkinlik, ishal gibi gastrointestinal semptomlarla giden bu tabloya laktoz intoleransı denir. Tedavi için diyetle laktoz içiren gıdalardan kaçınma önerilir ⁽⁸⁾.

KARBONHİDRATLARIN EMİLİMİ VE TAŞINMASI

Sindirim sonucu oluşan karbonhidrat monomerleri taşıyıcı mekanizmalar ile enterositlere alınırlar. Glukoz ve galaktoz enterositlerin ince bağırsak lümeni tarafında bulunan sodyum-glukoz bağımlı taşıyıcı-1 (SGLT-1) aracılığıyla sodyum ile birlikte enterosit içine taşınırken, fruktoz ise sodyum bağımsız olan glukoz taşıyıcı 5 (GLUT5) ile enterosit içine taşınır. Bu şekilde enterosit içerisine giren monomerler enterositin bazolateral membranında bulunan GLUT 2 ile sistemik dolaşıma girmek üzere enterosit dışına çıkarlar ⁽⁹⁾.

Dolaşımdaki karbonhidratlar kullanılacakları dokuya ulaştıklarında farklı taşıyıcılar ile hücre içerisine alınırlar. Çok fazla sayıda GLUT izoformu olduğu bilinmektedir. GLUT 1 santral sinir sistemindeki endotel hücrelerinde bulunurken, nöronlarda bulunan GLUT 3 glukozu yüksek afinite göstermektedir. Kas ve yağ dokuda daha yoğun bulunan GLUT 4'ün insüline yanıt vermemesinin insülin direncine neden olduğu bildirilmiştir. Glukoz taşıyan GLUT moleküllerinin çoğu fruktoz ve galaktoz da taşıyabilmelerine rağmen fruktozun en çok GLUT 5 ile taşındığı bilinmektedir ^(4,10).

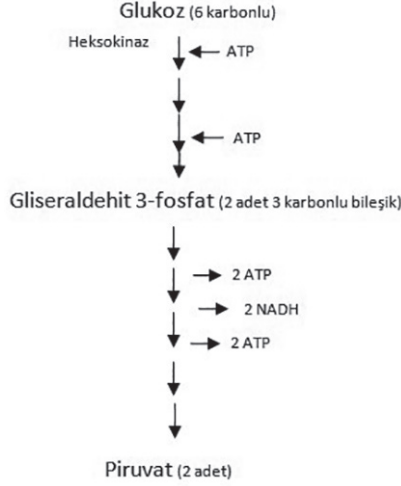
Fruktozun ve galaktozun çoğunluğu bağırsaktan emildikten sonra karaciğerde hızla glukozla dönüştürülür. Hem diyetteki miktarlarının glukozla göre düşük olması hem de karaciğer tarafından hızla alınıp metabolize edilmeleri nedeniyle fruktoz ve galaktozun kan düzeyi glukozla göre oldukça düşüktür. Bu nedenle dolaşımında fruktoz ve galaktoz çok az bulunur. Böylece glukoz, hemen hemen tüm karbonhidratların dokulara taşınması için son ortak yol haline gelir ve ilgili dokuya alındıktan sonra çoğunlukla enerji elde etmek için kullanılır. Enerji elde etmenin ilk basamağı glikoliz yoludur ⁽¹¹⁾.

GLİKOLİZ

Glikoliz; hücre içine alınan karbonhidrat molekülünün stoplazmada enerji ihtiyacı için bir dizi enzimatik reaksiyonu ile olur. Toplamda on enzim ile gerçekleşen glikoliz ile bir glukoz iki adet piruvata kadar bölünür.

Glukoz hücre içine girdikten sonra hücre içerisinde kalması için öncelikle adenozin trifosfat (ATP) kullanılarak karaciğerde glukokinaz diğer dokularda hekzokinaz ile fosforillenir ve glukoz 6-fosfat oluşur. Bu adım glikojen sentezi, heksoz monofosfat şantı gibi bir çok biyokimyasal yolda da ilk adımdır. Böylece hücre içerisindeki glukozun tekrar hücre dışına çıkışı da engellenmiş olur. Bu dönüşümü karaciğerde sağlayan glukokinaz diğer dokulardaki aynı işi yapan enzimlerden bir miktar farklı çalışır. Öncelikle glukokinaz diğer dokulardaki hekzokinazlara göre glukoz için daha düşük afiniteye sahiptir, böylelikle glukozun az olduğu dönemlerde diğer dokulara glukoz sunumu kolaylaşır. İkinci olarak glukokinaz kendi ürünü ile inhibe olmaz böylelikle glikolizin yanında glikojen sentezinin de ilk basamağı için gerekli olan glukoz 6-fosfat miktarı artsa bile çalışmaya devam ederek glikojen sentezi için ürün sağlar ⁽¹²⁾.

Glikoliz anlaşım kolaylığı açısından iki aşamada ele alınabilir. İlk aşamasında 6 karbonlu glukoz toplamda 2 ATP harcanarak iki adet 3 karbonlu bileşik oluşur. Glikolizin ikinci aşamasında ise her bir üç karbonlu bileşik 2 ATP ve 1 okside nikotinamid adenin dinükleotitin (NADH) açığa çıktığı bir dizi reaksiyon sonucunda piruvata dönüşür. Sonuç olarak toplamda 4 ATP ve 2 NADH üretilir. Glikolizin ilk aşamasında 2 ATP kullanılması nedeniyle bir glukozdan glikoliz ile iki piruvat üretimi sonucunda net 2 ATP ve 2 NADH açığa çıkar (Şekil 2) ⁽¹³⁾.



Şekil 2: Glikoliz

*Aşama 1'de 2 ATP tüketildiğine ve Aşama 2'nin 2 molekül gliseraldehit 3-fosfat ile 2 koldan devam ettiğine dikkat ediniz. (Net reaksiyon: $\text{Glukoz} + 2\text{ADP} + 2\text{PO}_4^{-3} \rightarrow 2 \text{Piruvat} + 2 \text{ATP} + 4 \text{H}$)

Sitoplazmada glikoliz sonucunda oluşan piruvat, aerobik koşullarda mitokondride oksidatif fosforilasyon ile ATP eldesi amacıyla piruvat dehidrogenaz enziminin katalize ettiği reaksiyon ile asetil CoA'ya dönüştürülür. Oluşan asetil CoA trikarboksilik asit (TCA) döngüsüne girer (Şekil 3) ⁽¹⁴⁾.

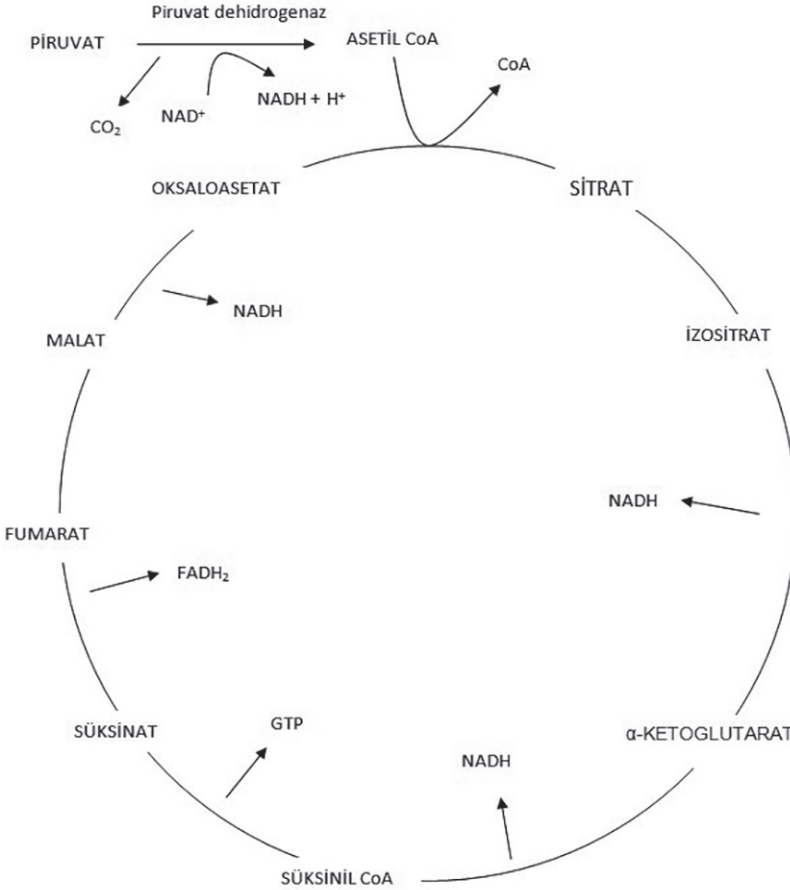


Şekil 3: Piruvatın Asetil CoA'ya dönüşümü

TRİKARBOKSİLİK ASİT DÖNGÜSÜ

Sitrik asit döngüsü ve krebs siklusu olarak da adlandırılan TCA siklusu ile asetil CoA 8 reaksiyon ile CO_2 'ye kadar oksitlenir. Döngü oksaloasetat ile başlayıp yine oksaloasetat oluşumu ile sonlanır, böylelikle döngünün devamı sağlanır. Bir asetil CoA molekülünün katıldığı TCA döngüsü ile 1 guanozin trifosfat (GTP), 3 NADH, 1 indirgenmiş flavin adenin dinükleotit (FADH_2) ve 2 CO_2 açığa çıkmaktadır. Bir glukoz molekülünden şimdiye kadar anlatılan mekanizmalarda 2 asetil CoA elde edildiği düşünüldüğünde açığa çıkan maddeleri iki kat olarak düşünmek daha doğru olacaktır. TCA döngüsü ile sadece karbonhidrat-

lardan değil yağ asitleri ve aminoasitlerden de kaynaklanan asetil-CoA'nın tümü CO_2 ve H_2O 'ya indirgenir (Şekil 4) ⁽¹⁵⁾.



Şekil 4: TCA siklusu

Şu ana kadar bahsedilen karmaşık reaksiyonların sonucunda ancak glikolizde oluşan 2 ATP ve bir glukoz molekülü için TCA sırasında oluşan 2 ATP eşdeğeri 2 GTP olmak üzere toplamda 4 ATP elde edilir. Glukoz metabolizması ile elde edilen enerjinin büyük bölümü reaksiyonlar sonucu oluşan NADH ve FADH_2 oksidasyonu ile elde edilir ⁽¹¹⁾. Glukozdan enerji eldesinin son durağı elektron taşıma sistemidir. İç mitokondriyal zarında bulunan elektron taşıma zinciri, CI – CV olarak adlandırılan beş büyük protein kompleksinden oluşur. Metabolizma sürecinde toplanan elektronlar NADH ve FADH_2 aracılığı ile elektron taşıma sistemine katılır ve O_2 'ye aktarılır. Elektronlar elektron taşıma zincirinden geçerken

büyük miktarlarda enerji açığa çıkar. Açığa çıkan enerji ATP sentetaz aracılığıyla ATP eldesinde kullanılır ⁽¹⁶⁾.

Elektron taşıma sistemine katılan her bir NADH ile yaklaşık 3 ATP, bir FADH₂ ile yaklaşık 2 ATP elde edilir. Glikolizde, piruvatın dekarboksilasyonu sırasında ve TCA sırasında elde edilen ürünlerin hepsi düşünüldüğünde aerobik solunum ile elde edilen net enerji 36-38 ATP olacaktır ^(15,17).

Enerji ihtiyacının olmadığı yani ATP yüksek olduğu dönemde glikoliz ve TCA'nın sürekli devam etmesi beklenmez. Hücre içerisinde yeteri kadar ATP olduğunda veya TCA ürünleri arttığında glikoliz inhibe edilirken, enerji ihtiyacı olduğunda başka bir deyişle ADP arttığında glikoliz aktive edilir ⁽¹¹⁾.

Glikoliz sonucu oluşan piruvatın aerobik koşullarda TCA aracılığı ile oksidatif fosforilasyonda kullanılmasından yukarıda bahsedilmiştir. Oksijenin yetersiz olduğu ya da kullanılmadığı durumlarda ise enerji ihtiyacı glikoliz yolu ile sağlanır. Glikolizin devamı için NAD⁺ ihtiyaç vardır ancak oksijenin yetersiz olduğu durumda NADH'dan NAD⁺ eldesi oksidasyon ile sağlanamaz. Glikoliz sonucu oluşan piruvat ve NADH ise laktat dehidrogenaz enziminin katalizlediği bir reaksiyon sonucu laktik asit ve NAD⁺'ya dönüştürülür böylece glikolizin devamı sağlanır. Anaerobik glikoliz olarak bilinen bu durum oksidatif fosforilasyondan daha az verimli olmasına rağmen 100 kat hızlıdır ve kısa vade de enerji ihtiyacının karşılanmasını sağlar ⁽¹⁸⁾.

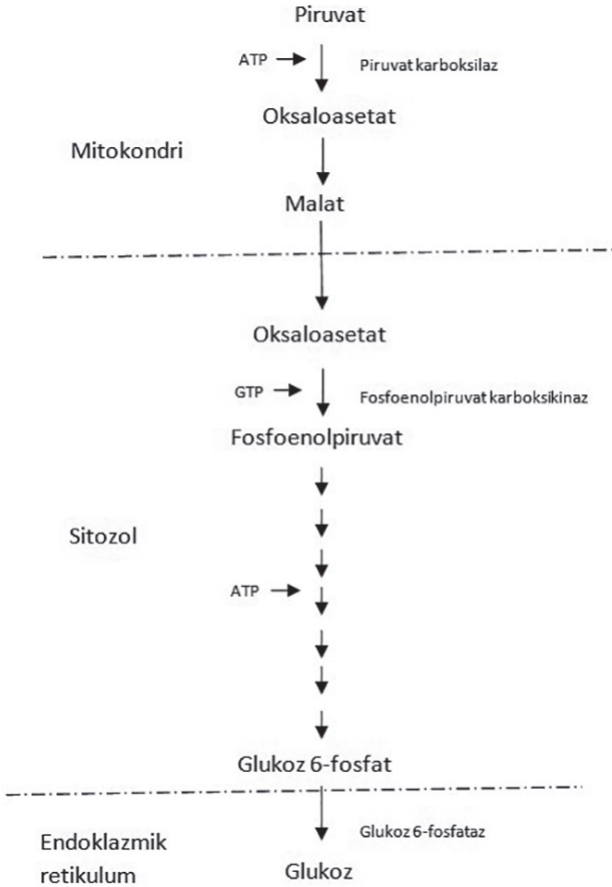
HEKSOZ MONOFOSFAT ŞANTI, FOSFOGLUKONAT VEYA PENTOZ FOSFAT YOLU

Glukoz oksidasyonu glikoliz yolu dışında pentoz fosfat yolu ile de sağlanabilir. Ayrıca glukoz enerji eldesi dışında pentoz fosfat yolu ribonükleotitlerin ve hidrojen bağlanmış nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) (yağ asidi sentezi ve reaktif oksijen ürünlerinin temizlenmesinde görevli) gibi hücrel moleküllerin de ana kaynağıdır. Pentoz monofosfat yolu ile bir takım biyokimyasal olaylar sonucu ribonükleotidlerin sentezi için gerekli aldoz ve ketozlar ve NAPH üretilir. NADPH, NADH'a çevrilerek oksidatif fosforilasyon yolu ile ATP sentezinde kullanılabilir ^(19,20).

Heksoz monofosfat yolu ile ATP elde edilebilirse de çoğunlukla bunun için değil ribonükleotidlerin sentezi ve NADPH elde edilmesinde kullanılır. Hücrenin enerji ihtiyacının az olduğu dönemde glikolizin yavaşlaması ile hücre içine giren glukoz heksozmonofosfat yolunda kullanılır. Oluşan NADPH ise asetil CoA'dan yağ asiti sentezinde kullanılabilir. Böylece enerji ihtiyacından fazla alınan glukoz yağ asidine çevrilerek depolanabilir ^(11,21).

GLUKONEOGENEZ

Glukoneogenez karbonhidrat olmayan kaynaklardan esas olarak karaciğer ve böbrekte glukoz sentezlenmesidir. Açlık sırasında kan şekeri konsantrasyonunda aşırı bir azalmanın önlenmesinde ve beyin, eritrositler gibi enerji ihtiyacı açısından büyük oranda karbonhidrat bağımlı dokular için glukoneogenez ile sağlanan glukoz büyük önem arz etmektedir. Enerji için glukoz sağlanması dışında glukoneogenez, metabolizma dengesi için de ayrıca önemlidir. Örneğin eritrositlerde ve egzersiz sırasındaki kas dokusunda yapılan anaerobik solunum sonucu piruvattan laktat oluşur. Metabolize edilmez ise laktik asidoza neden olabilecek laktat, glukoneogenez substratlarından biridir. Bir başka önemli durum ise glukoneogenez ara ürünleri sayesinde bazı aminoasitlerin ortaya çıkarılabilmesidir ⁽²²⁾.



Şekil 5: Glukoneogenez

Laktat, bazı aminoasitler, gliserol ve propiyonat glukoneogeneze öncü madde olarak katılabilirler. Glukoneogenez 3 dönüşüm haricinde glikolizin tam tersi olarak akılda tutulabilir. Glukoneogenez ile öncü maddelerden glukoz 6 fosfat oluşur. Oluşan glukoz 6 fosfattan glukoz eldesi endoplazmik retikulumda sağlanır. Glikoliz ve heksoz monofosfat yolunda oluşan ilk ürünün glukoz 6-fosfat olduğu anımsanırsa glukoz 6-fosfatın sitozol değil de endoplazmik retikulumda bulunmasının metabolizmanın devamı için oldukça önemli olduğu daha kolay kavranabilir. Bir diğer önemli özellik ise glikoz 6-fosfatın kas ve yağ dokuda bulunmamasıdır. Böylece enerji ihtiyacı çok olan kas dokudan dolaşıma glukoz verilmezken bu enzime sahip olan karaciğer ve böbrek hücreleri dolaşıma glukoz verebilir (Şekil 5) ^(15,23).

Hücrelerde glukozun azalması ve kan şekerinin düşmesi glikoliz ve pentoz fosfat yolunu inhibe edip glukoneogenezi artırabilir. Karbonhidrat alımı sonrası kan seviyesi artan insülin glukoneogenezi inhibe ederken glukogon ve katekolaminler glukoneogenezi aktive eder. Glukoneogenezin başka bir düzenlenme mekanizması ise kortizol üzerinden olur. Hücrelere yeterli karbonhidrat ulaşmadığında kortizol salınımı artar. Kortizol tüm hücrelerden aminoasitlerin kana verilmesini uyarır. Böylece aminoasitler karaciğerde kolayca deamine olarak glukoneogeneze substrat olarak kullanılabilir ⁽²⁴⁾.

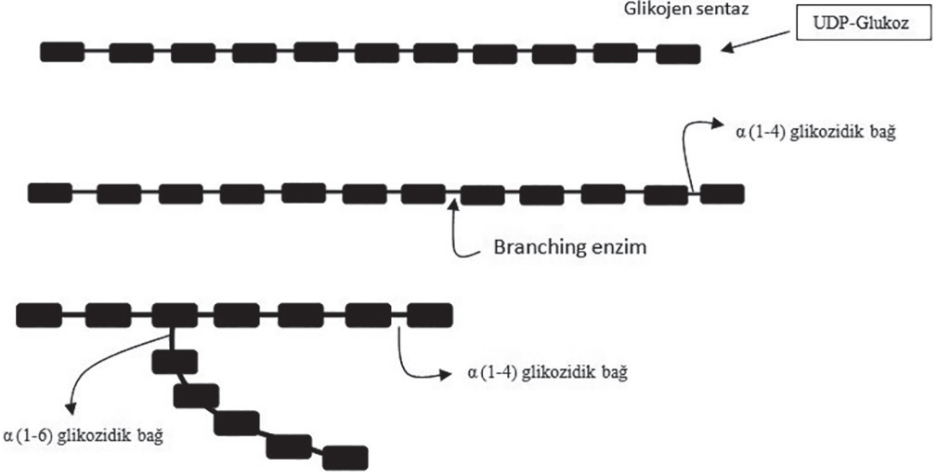
Glukoneogenezin önemli olan 4 enziminin (piruvat karboksilaz, fosfoenolpiruvat karboksikinaz, fruktoz-1,6-bifosfataz ve glukoz-6 fosfataz) genetik eksikliği ciddi hipoglisemi, laktik asidoz ve nörolojik bulgularla karakterize semptomlara neden olur ⁽²⁵⁾.

GLİKOJEN SENTEZİ

Hücre içine alınan glukoz hücre için ek ATP gereksinimi olmadığı durumda glikojen adı verilen glukoz polimerleri halinde depolanabilir. Glikojen en çok karaciğer ve iskelet kasında olmak üzere hemen hemen tüm hücrelerde bulunur ⁽¹¹⁾.

Glikojen sentezi glukozun glukoz 6-fosfata dönüştürülmesiyle başlar. Bir takım reaksiyonlar sonrası glikojen sentezinin önemli ürünü üridin difosfat (UDP)-glukoz oluşur. Çoğunlukla ortamda bulunan primer glukoz zincirine UDP-glukozdaki glukoz eklenir. Her seferinde yeni bir glukoz eklenerek oluşan bu glukoz zinciri $\alpha(1-4)$ glikozidik bağlarla bağlandığı için doğrusaldır. Şekil 7'de görünen glikojenin temsili yapısındaki dallanma branching enzim aracılığıyla olur. Glikojen sentazın zincire yeni glukozlar eklemesi ve branching enzi-

min yeni dallanmalar yapması ile glikojen sentezi tamamlanır. Sentez sürecinde bir glukoz molekülünün glukojene dahil edilmesi için iki ATP tüketir ⁽³⁾.



Şekil 6: Glikojen sentezi

GLİKOJENOLİZ

Glukozun hücrelerde depo şekli olan glikojen, ihtiyaç anında glukoz üretmek için hızla parçalanır. Kasta egzersizin ilk 30 dakikası için acil ve önemli bir enerji kaynağı görevi görürken, açlık sırasında karaciğerde glikojenin parçalanması, diğer dokuların ihtiyaçları ve kan glukoz seviyelerini korumak için çok önemlidir ⁽²⁶⁾.

Glikojenden glikojen fosforilaz enzimi ile fosfatlanmış glukoz parçaları serbestleştirilirken dallanmalar debranching enzim ile koparılıp lineer hale getirilir sonunda çok sayıda glukoz 6-fosfat elde edilir. Kas gibi dokularda glukoz 6-fosfat glikoliz gibi reaksiyonlarda kullanılabilirken karaciğer ve böbrek buna ek olarak glukoz 6-fosfataz enzimi ile serbest glukoz ortaya çıkarabilir ⁽¹²⁾.

İstirahat halinde fosforilaz inaktiftir, böylece glikojen yıkılmaz. Sempatik sistemin aktivite olduğu glukozu acil ihtiyaç duyulan stres dönemlerinde artan epinefrin fosforilazın aktive olmasını sağlar, böylece glikojen yıkımı başlamış olur. Glikojen yıkımını düzenleyen bir başka enzim glukagonudur. Kan şekeri düşüklüğü olduğunda glukagon insüline karşı baskın duruma geçer. Glukagon karaciğerde fosforilazı aktive ederek glikojen yıkımını ve karaciğerden kana glukoz salınmasını sağlar ⁽³⁾.

Glikojen sentezi, düzenlenmesi ve yıkımındaki enzimlerin eksiklikleri glikojen depo hastalıkları adı verilen bir grup hastalığa sebep olur. Glikojen depo hastalığı tip IX ve Danon hastalığı (X'e bağlı resesif) dışında hepsi otozomal resesif katılan bu hastalıkların intrauterin başlangıçtan yetişkin başlangıca kadar geniş bir başlangıç yaş yelpazesi ve semptomatolojisi vardır. Glikojen depo hastalıkları etkilenen enzime göre sınıflandırılırlar ⁽²⁷⁾.

KARBONHİDRAT METABOLİZMASININ HORMONAL KONTROLÜ

İnsulin karbonhidrat metabolizmasındaki en önemli hormondur. Glukoz taşıyıcılarının sayısını artırarak hücre içine glukoz girişine neden olur, protein sentezini uyarıp yıkımını inhibe eder, glikolizi ve glikojen sentezini aktive ederken glukoneogenezi inhibe eder, yağ asiti sentezini ve trigliseriti artırır. Sonuç olarak kan şeker seviyelerini düşürürken glikojen ve yağ asidi sentezini artırır. Karbonhidrat metabolizmasındaki bir diğer önemli hormon olan glukagon ise glikojen yıkımına, glukoneogeneze ve lipolize yol açarak kan şeker düzeyinin yükselmesine neden olur ⁽²⁸⁾.

Sempatik sinir sisteminin uyarıldığı stres dönemlerinde salınımı artan epinefrin karaciğerde glikojenolizi artırarak kana glukoz geçişini artırır. Diğer yandan epinefrin lipolitik ve plazma serbest yağ asit düzeylerini de artırır. Sonuç olarak stres, egzersiz gibi sempatik sistemin uyarıldığı durumlarda hem kan glukozu artar hem de yağ kullanımı artmış olur ⁽²⁹⁾.

Tiroid hormonları hem bağırsaktan glukoz emilimini artırarak, hem karaciğer glikojeninin tükenmesine neden olup karaciğer hasarlanmasını kolaylaştırarak hem de insülin yıkımını artırarak kan şeker seviyelerinde yükselmelere neden olur. Glukokortikoidler, karaciğerde glukoneogenezi artırarak, periferik glukoz kullanımını azaltarak kan şekerini yükseltirler. Cushing sendromu olan hastaların %80'inde glukoz toleransı bozulmuştur. Büyüme hormonu karaciğerden glukoz çıkışını uyararak, yağ dokudan serbest yağ asitlerinin salınmasını uyararak, periferik dokularda insülin etkisini azaltarak kan şekerini yükseltir. Büyüme hormonu salgılayan hipofiz tümörü olan hastaların bir kısmında diyabet gelişir ve bu tümörün tedavisi ile diyabet düzelebilir ⁽²⁸⁾.

Kritik hastalık durumunda glukagon, epinefrin, kortizol gibi hormonlar ile inflamatuvar sitokinlerin karmaşık etkileşimleri sonucu kan glukoz seviyelerinde artış olur. Epinefrin ve kortizol düzeylerindeki artış karaciğerde glikojenolizi artırır. Diğer yandan inflamatuvar sitokinler glukagonu artırır ve böylece glukone-

ogenez artar. bu işlemler sonucu karaciğerden kana fazla miktarda glukoz salımı olur. Bir yandan kana glukoz salınımı artarken diğer yandan periferik insülin direnci oluşur. Oluşan hiperglisemi oksidatif stresin artmasına ve enflamatuvar sitokinlerin salınımının artmasına neden olur böylece hiperglisemi daha fazla tetiklenir. Kritik hastalık hiperglisemisi veya stres hiperglisemisi denilen bu durumun dikkatli yönetilmesi mortalite ve morbiditeyi etkileyebilir ⁽³⁰⁾.

ÖZET

Karbonhidratlar hem temel enerji kaynağı olması hem de hücrenin yapıtaşlarından olması nedeniyle önemli bileşiklerdir. Karbonhidratların sindirimi ağızda başlar ve ince bağırsak mikrovilluslarında sona erer. Sindirim sonucu elde edilen monomerler özel taşıyıcılar aracılığı ile önce enterosit içerisine sonra dolaşıma geçer.

Dolaşımda en çok bulunan monosakkarit glukozdur. Glukoz hücrelerde enerji kaynağı olarak kullanılmak üzere stoplazmada glikoliz adı verilen bir dizi enzimatik reaksiyona uğrayabilir. Uygun koşullarda oksidatif solunum için önce mitokondride TCA adı verilen siklus ile glikolizden elde edilen moleküllerin enzimatik reaksiyonu sonra da elektron transport sistemi ile ATP elde edilir. Heksoz monofosfat yolu glukozun oksidasyonu dışında ribonükleotitlerin ve hücre için önemli metabolitlerin elde edilmesi açısından önemlidir.

Glukoneogenez ile karbonhidrat dışı kaynaklardan özellikle karaciğer ve böbreklerde glukoz sentezinin gerçekleşmesi glukozu büyük oranda bağımlı olan beyin ve eritrosit gibi dokular için oldukça önemlidir. Glukoz hücrelerde ihtiyaçtan fazlası kadar olduğunda glikojene çevrilerek depolanabilir. Glikojen hem acil enerji ihtiyacı olduğunda dokular tarafından glukozu çevrilerek kullanılması hem de özellikle karaciğerde glukozu dönüştürülerek sistemik dolaşıma glukoz sağlanması açısından önemlidir. Ağızda başlayan sindirimden metabolizmanın son aşamasına kadar bu sistemin herhangi bir yerinde meydana gelecek bozukluk önemli sorunlara neden olacaktır.

Kan şeker düzeyinin birbiriyle ilişkili bir çok faktör tarafından dengede tutulur. İnsulin hipoglisemik etki gösterirken, kortisol, katekolaminler, büyüme hormonu, tiroid hormonları çoğunlukla hiperglisemi lehine etki gösterirler

Karbonhidrat metabolizmasının biyokimyasal ve fizyolojik adımlarının iyi bilinmesi organizmanın sağlıklı işleyişinin ve patolojik durumların kavranmasında oldukça kolaylaştırıcı bir rol oynayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Davidson E. Carbohydrate Definition, Classification, Examples [Internet]. Britannica. 2020 [cited 2020 Sep 21]. Available from: <https://www.britannica.com/science/carbohydrate#ref72599>
2. Qi X, Tester RF. Fructose, galactose and glucose – In health and disease. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;33:18–28. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.07.004>
3. Roach PJ, Depaoli-Roach AA, Hurley TD, et al. Glycogen and its metabolism: Some new developments and old themes. *Biochem J*. 2012;441(3):763–87.
4. Hall JE.(2016). Digestion and Absorption in the Gastrointestinal Tract. In: Hall JE, editor. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. p. 833–42. Philadelphia: Elsevier
5. Bakanlığı S.(2016) Türkiye Beslenme Rehberi. Ankara: Kayhan Ajans; 2016.
6. Sanders LM.(2015) Carbohydrate: Digestion, Absorption and Metabolism. In: Caballero B, editor. *Encyclopedia of Food and Health*. (1st ed. p. 643–50) Michigan: Elsevier Ltd.
7. Sembulingam,K.(2012).Small Intestine. In: *Essentials of Medical Physiology*. p. 261–5. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2012.
8. Szilagyi A, Ishayek N. Lactose intolerance, dairy avoidance, and treatment options. Vol. 10, Nutrients. MDPI AG; 2018 [cited 2020 Oct 4]. Available from: [/pmc/articles/PMC6316316/?report=abstract](https://pmc/articles/PMC6316316/?report=abstract)
9. Levin RJ. Digestion and absorption of carbohydrates - From molecules and membranes to humans. *Am J Clin Nutr*. 1994;59(3 SUPPL.):690–8.
10. Thorens B, Mueckler M. Glucose transporters in the 21st Century. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2010 Feb;298(2):E141.
11. Hall JE.(2016). Metabolism of Carbohydrates and Formation of Adenosine Triphosphate. In: Hall JE, editor. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. p. 853–62. Philadelphia,Elsevier.
12. Bhagavan NV, Ha C-E.(2015). Carbohydrate Metabolism I: Glycolysis and the Tricarboxylic Acid Cycle. In: Bhagavan NV, Ha C-E, editors. *Essentials of Medical Biochemistry*. p. 165–85. Cambridge: Academic Press
13. Dashty M. A quick look at biochemistry: Carbohydrate metabolism. *Clin Biochem*. 2013;46(15):1339–52.
14. Gray LR, Tompkins SC, Taylor EB. Regulation of pyruvate metabolism and human disease. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(14):2577–604.
15. Blanco A, Blanco G.(2017) Carbohydrate Metabolism. In: Blanco A, Blanco G, editors. *Medical Biochemistry*. p. 283–323. Cambridge: Academic Press.
16. Letts JA, Sazanov LA. Clarifying the supercomplex: The higher-order organization of the mitochondrial electron transport chain. *Nat Struct Mol Biol*. 2017;24(10):800–8.
17. Abbrescia DI, La Piana G, Lofrumento NE. Malate-aspartate shuttle and exogenous NADH/cytochrome c electron transport pathway as two independent cytosolic reducing equivalent transfer systems. *Arch Biochem Biophys* [Internet]. 2012;518(2):157–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2011.12.021>

18. Valvona CJ, Fillmore HL, Nunn PB, Pilkington GJ. The Regulation and Function of Lactate Dehydrogenase A: Therapeutic Potential in Brain Tumor. *Brain Pathol.* 2016;26(1):3–17.
19. Patra KC, Hay N. The pentose phosphate pathway and cancer. *Trends Biochem Sci* [Internet]. 2014;39(8):347–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibs.2014.06.005>
20. Barrett K, Brooks H.(2010). General Principles & Energy Production in Medical Physiology. In: Barrett K, editor. *Ganong's Review of Medical Physiology*.p.1-30. New York: The McGraw-Hill Companies
21. Jiang P, Du W, Wu M. Regulation of the pentose phosphate pathway in cancer. *Protein Cell.* 2014;5(8):1–11.
22. Bhagavan N V., Ha C-E.(2015). Carbohydrate Metabolism II: Gluconeogenesis, Glycogen Synthesis and Breakdown, and Alternative Pathways. In: Bhagavan NV, editor. *Essential of Medical Biochemistry*. p. 205–25.Cambridge: Academic Press.
23. Van Schaftingen E, Gerin I. The glucose-6-phosphatase system. *Biochem J.* 2002;362:513.
24. Petersen MC, Vatner DF, Shulman GI. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2017 Oct 1;13(10):572–87.
25. Weinstein DA, Steuerwald U, De Souza CFM, Derks TGJ. Inborn Errors of Metabolism with Hypoglycemia: Glycogen Storage Diseases and Inherited Disorders of Gluconeogenesis. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(2):247–65.
26. Adeva-Andany MM et all. Glycogen metabolism in humans. *BBA Clin.* 2016 Jun 1;5:85–100.
27. Ellingwood SS, Cheng A. Biochemical and clinical aspects of glycogen storage diseases [Internet]. Vol. 238, *Journal of Endocrinology*. BioScientifica Ltd.; 2018 [cited 2020 Oct 4]. p. R131–41. Available from: [/pmc/articles/PMC6050127/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3050127/)
28. Barrett K, Brooks H.(2010). Endocrine Functions of the Pancreas & Regulation of Carbohydrate Metabolism. In: Barrett K, editor. *Ganong's Review of Medical Physiology*.p.315-36. New York: The McGraw-Hill Companies
29. Hall JE.(2016). Insulin, Glucagon, and Diabetes Mellitus. In: Hall JE, editor. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. p. 983–99. Philadelphia: Elsevier
30. Lheureux O, Prevedello D, Presier JC. Update on glucose in critical care. *Nutrition.*2019 Mar;59:14-20.