

Astımlılarda İnhaler Kortikosteroid Kullanımı Glukoz Tolerans Bozukluğu Yapıyor mu?

Nurhan Köksal*, Mehmet Akif Büyükbese**, Ali Çetinkaya**, Fatma İnanç***

ÖZET

İnhaler kortikosteroidlerin (İK) sistemik yan etkileri oldukça nadirdir. Keza uzun süre sistemik kullanılan kortikosteroidlerin diyabetojenik etkileri olabileceği iyi bilinmektedir. Bu çalışmada, astımlılarda İK kullanımı ile diyabet eğilimi arasındaki ilişki, oral glukoz tolerans testi yapılarak araştırıldı. Çalışmaya İK kullanan astımlı hastalar (n=83) ile kontrol grubu (n=34) kabul edilen ve herhangi bilinen bir hastalığı olmayan olgular alındı. Astım grubu ile kontrol grubu cinsiyet ve VKİ bakımından benzerdi. Astım grubu ortalama astım tanısı süresi 8.9±6.4 yıl, İK kullanma süresi 4.2±2.7 yıl ve kullanılan ortalama İK dozu 616.66±355.62 µgr/gün idi. İK kullanan astım grubu açlık kan şekeri (AKŞ) 92.96±6.82 mg/dl, kontrol grubunda 93.05±12.51 mg/dl ve 75 gr glukoz yüklemesinden 2 saat sonra alınan kan şekeri, astım grubunda 110.21±32.17 mg/dl iken kontrol grubunda 109.08±28.41 mg/dl idi. Her iki grup değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Astım grubunda İK kullanma süresi ve İK dozu ile AKŞ ve 2. saat glukoz değerleri arasında korelasyona bakıldığında; İK kullanma süresi (4.2±2.7) ile 2. saat glukoz (110.21±32.17) arasında istatistiksel olarak anlamlı fakat zayıf pozitif korelasyon saptandı (p=0.007, r=0.292). Sonuç olarak astımlılarda İK kullanımı ile OGTT arasında zayıf da olsa pozitif korelasyon varlığı, uzun dönemde glukoz intoleransı üzerine etkileri olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: İnhaler Kortikosteroid, Astım, OGTT

May Inhaled Corticosteroid Use Give Rise to Impaired Glucose Tolerance in Bronchial Asthma?

SUMMARY

Systemic side effects of inhaled corticosteroids (IC) are quite rarely. It is also well known that systemic use of corticosteroids for a long period of time may have diabetogenic effects. In this study, the relationship between use of IC in patients with bronchial asthma and tendency of development of diabetes was investigated via oral glucose tolerance test. Eighty three patients with bronchial asthma and 34 healthy subjects without any known disease as a control group were enrolled the study. Asthma group and control group were similar according to gender, age and BMI. Mean period for the diagnosis of asthma was 8.9±6.4 years, for IC use was 4.2±2.7 years and mean daily dose of IC was 616.66±355.62 µgr. Fasting blood glucose (FBG) for asthma group who were on IC and for control group were 92.96±6.82 mg/dl and 93.05±12.51 mg/dl, respectively. Following 75 gr OGTT, glucose levels for asthma group and control group were 110.21±32.17 mg/dl and 109.08±28.41 mg/dl, respectively. FBG levels and 2-hour glucose levels separately in both groups were not statistically significant (p>0.05). In asthma group, correlations between duration of IC use and, FBG and 2-hour glucose levels, and also between dose of IC and FBG and 2-hour glucose levels were evaluated. Statistically significant but mild positive correlation was seen between duration of IC (4.2±2.7 year) use and 2-hour glucose levels (110.21±32.17 mg/dl) (p=0.007, r=0.292). In conclusion, in patients with asthma, mild positive correlation between IC use and 2-hour glucose levels was observed. Our findings may point out that IC use over a long period of time may lead glucose intolerance.

Key Words: Inhaled Corticosteroid, Bronchial Asthma, OGTT

* Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları A.D. / Kahramanmaraş

** Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D. / Kahramanmaraş

*** Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.D. / Kahramanmaraş

GİRİŞ

Astımlılarda, uzun dönem semptom kontrolü sağlayabilmek için güçlü antiinflamatuar etkisi ve sınırlı yan etkileri nedeniyle inhaler kortikosteroidler (İK) tedavinin temelini oluşturmaktadır. Aynı zamanda inhaler yolla kullanım oral olarak veya diğer sistemik kullanım yollarına göre daha güvenlidir. İK'lerin astım tedavisinde genel kabul görmesine rağmen, istenmeyen yan etkilerine yönelik endişeler de sürmektedir. Özellikle çocuklar, kadınlar ve yaşlılar gibi özel populasyonlarda bu duygu daha da egemendir (1). Ayrıca genel toplumda astım prevalansının yüksekliği, İK'lerin az olan yan etkilerinin oluşturduğu problemler de önemli toplum sorunlarına neden olabilir. İK sistemik yan etkileri oldukça az olmasına rağmen, adrenal supresyonu, çocuklarda gelişme bozukluğu, glukom, osteoporoz ve katarakt gibi yan etkilerin görülebildiği bildirilmiştir (1,2). Bununla birlikte ses kısıklığı ve oral kandidiyasis gibi lokal yan etkileri nadir de olsa görülebilmektedir.

Keza uzun süre sistemik kullanılan kortikosteroidlerin diyabetojenik etkileri olabileceği iyi bilinmektedir (3-5). Özellikle yaşlı bireylerde kullanılan oral kortikosteroid nedeniyle diyabet görülme sıklığı artmaktadır (6). İK'lerin benzer etkilerinin nadir olduğu, literatürde çeşitli olgu sunumları ile göze çarpmaktadır (7,8). Bu çalışmada, astımlılarda İK kullanımı ile diyabet eğilimi arasındaki ilişki, oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılarak araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza hastanemiz göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran ve ayaktan takibi yapılan astımlı hastalar alındı.

Çalışmaya İK kullanan astımlı hastalar (n=83) ile kontrol grubu (n=34) kabul edilen ve herhangi bilinen bir hastalığı olmayan olgular alındı. Tüm olguların yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) ve ailesinde diyabet öyküsü ile astımlı hasta grubunun astım tanı süresi, kullanılan İK günlük dozu ve kullanma süresi kaydedildi.

Her iki grubun açlık ve 75 gr glukoz yüklenmesinden 2 saat sonra venöz kan alınarak glukoz düzeyleri ölçüldü. İkinci saat kan şekeri değeri 140 mg/dl üzeri değerler

bozulmuş glukoz toleransı, 200 mg/gl üzerindeki değerler ise diyabetes mellitus olarak kabul edildi. Kontrol grubu ile astımlı grup ölçüm sonuçları karşılaştırıldı. Aynı zamanda astım grubunda açlık ve 2. saat kan şekeri değeri ile İK günlük kullanma dozu ve İK kullanma süresi arasındaki ilişki değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz:

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi bilgisayar ortamında SPSS 10.0 paket programı aracılığı ile yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki bağımsız değişkenler arasındaki ilişki Student's t testi ile karşılaştırıldı. İK günlük kullanma dozu ve süresi ile kan şekeri düzeyi arasında ilişki Pearson korelasyonu ile değerlendirildi. $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

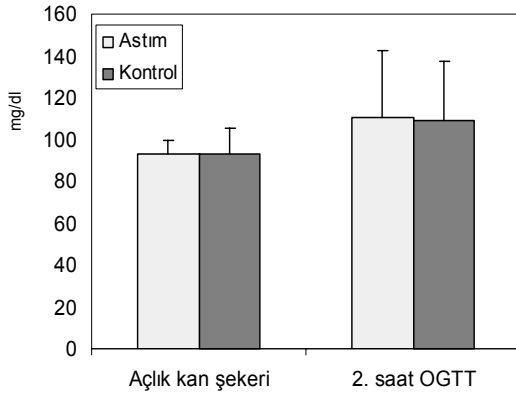
Astım grubu ile kontrol grubu cinsiyet (sırasıyla K/E 62/21, 24/10), yaş (45.95 \pm 6.94, 44.08 \pm 9.04) ve VKİ (29.13 \pm 3.90, 28.76 \pm 3.77 kg/m²) bakımından benzerdi. Her iki grubun demografik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Astım ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

	Astım grubu (n=83)	Kontrol grubu (n=34)	P
Yaş	45.95 \pm 6.94	44.08 \pm 9.04	>0.05
Cinsiyet (K/E)	62 / 21	24 / 10	>0.05
VKİ (kg/m ²)	29.13 \pm 3.90	28.76 \pm 3.77	>0.05
Ailesel diyabet hikayesi	6	3	-
Ortalama İK dozu (μ gr/gün)	616.66 \pm 355.62	-	-
Ort. İK kullanma süresi (yıl)	4.2 \pm 2.7	-	-
Açlık kan şekeri (mg/dl)	92.96 \pm 6.82	93.05 \pm 12.51	>0.05
İkinci saat kan şekeri (mg/dl)	110.21 \pm 32.17	109.08 \pm 28.41	>0.05

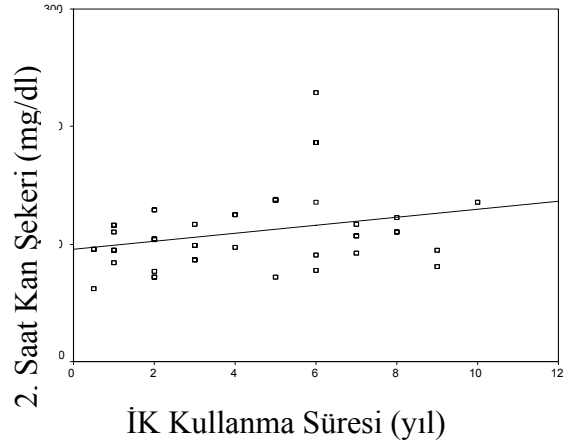
Astım grubu ortalama astım tanısı süresi 8.9 ± 6.4 yıl, İK kullanma süresi 4.2 ± 2.7 yıl ve kullanılan ortalama İK dozu 616.66 ± 355.62 $\mu\text{gr/gün}$ idi. Astım grubunda ailesel diyabet öyküsü olan 6 olgu, kontrol grubunda ise 3 olgu vardı. Glukoz yüklemesinden sonra bu olgulardan astım grubunda bir olguda bozulmuş glukoz toleransı bulunurken hiçbirinde diyabet saptanmadı.

İK kullanan astım grubu açlık kan şekeri (AKŞ) 92.96 ± 6.82 mg/dl, kontrol grubu AKŞ 93.05 ± 12.51 mg/dl ve 75 gr glukoz yüklemesinden 2 saat sonra alınan kan şekerleri, astım grubunda 110.21 ± 32.17 mg/dl iken kontrol grubunda 109.08 ± 28.41 mg/dl idi. Her iki grup değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Grafik I). Astım grubunda toplam 3 olguda bozulmuş glukoz toleransı ve bir diyabet, kontrol grubunda bir bozulmuş glukoz toleransı ve bir diyabet olarak değerlendirilen glukoz yükleme sonucu elde edilmiştir. Astım grubunda olan 3 glukoz toleransı bozulmuş hastanın ikisi, son bir yıl içinde birden fazla hastane yatışı olan olgulardı.



Grafik I. Astım grubu ile kontrol grubu açlık ve 75 gr glukoz yüklemesinden 2 saat sonraki kan şekeri.

Astım grubunda İK kullanma süresi ve İK dozu ile AKŞ ve 2. saat glukoz değerleri arasında korelasyona bakıldığında; İK kullanma süresi (4.2 ± 2.7) ile 2. saat glukoz (110.21 ± 32.17) arasında istatistiksel olarak anlamlı fakat zayıf pozitif korelasyon saptandı ($p = 0.007$, $r = 0.292$) (Grafik II).



Grafik II: Astım grubunda İK kullanma süresi ile 2. saat kan şekeri arasındaki ilişki. ($p = 0.007$, $r = 0.292$).

TARTIŞMA

Günümüzde astımın patogenezinde bronş inflamasyonunun aydınlatılması ve kullanılan birçok astım tedavi kılavuzlarında kuvvetli antiinflamatuvar etki ve uzun süre semptom kontrolü sağlamasından dolayı İK'ler astım tedavisinin temelini oluşturmuştur. Böylece artan İK kullanımına bağlı olarak nadir görülen yan etki oranları bile önemli toplum sağlığı sonuçları doğurabilmektedir (1). İK'lerin astım tedavisinde önemli potansiyel yararlarından dolayı, yan etki olarak oluşabilecek risklerinde iyi değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Ayrıca tedavinin kronik olması ve kullanılan ajanların günlük alınan dozları ile oluşabilecek yan etkiler orantılıdır.

Bizim çalışmamızda İK kullanan astımlılarda yüksek kan şekeri oranı kontrol grubuna göre istatistiksel farklılık göstermiyordu. Glukoz yüklemesinden sonraki ikinci saat kan şekeri düzeyleri de astım ve kontrol grupları arasında da farklılık izlenmedi. Ancak İK kullanma süresi arttıkça glukoz yüklemesinden sonraki kan şekeri ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fakat zayıf pozitif korelasyon mevcuttu. İK kullanım sonucu gelişen diğer sistemik yan etkilerde de, İK kullanım süresi ile yan etki ortaya çıkması arasında da benzer korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar vardır (1,9-12). Blackburn ve arkadaşları oral kortikosteroid-İK kullanımı ile diyabet

arasındaki ilişkiyi incelediklerinde; oral kortikosteroid kullanımı ile diyabet gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki, İK kullanımı ile diyabet gelişim sıklığının arttığı ancak yaşa bağlı diyabet gelişme riskinin de hesaba katılmasıyla bu artışın istatistiksel olarak anlamsız olduğu sonucuna varmışlardır (6).

Ayrıca astım da inflamasyon şiddeti ve klinik duruma göre tedavinin esnek olması gerekliliği, İK' lere bağlı gelişebilecek yan etkilerin önlenmesinde önemli katkısı olacağı unutulmamalıdır. Bu bakımdan astımda esnek tedavi hastaya özel tedavi yaklaşımlarının yaygınlaştırılması önemlidir. Dendukuri ve arkadaşlarının 65 yaş ve üstü yaşlılarda İK kullanımı ile diyabet birlikteliğini inceledikleri çalışmalarında; doğru İK kullananlar diyabet gelişme riskinin bulunmadığını bildirmişlerdir (13).

Bizim çalışmamızda da İK kullanımı ile diyabet gelişimi arasında bir ilişki saptamadık. Sadece İK kullanma süresi ile bozulmuş glukoz toleransı arasında zayıf korelasyon mevcuttu. Burada hastanın astım kliniğinin uzunluğu ve bu süre içerisinde kullandığı sistemik steroid ve günlük olarak kullandığı beta-mimetik ilaçlarında etkisi olabileceği düşünülmektedir.

İK özellikle diyabeti olanlarda kan şekeri kontrolünü bozduğu ve İK kullanan diyabetiklerde glukolize hemoglobin düzeylerinin İK günlük dozu ile orantılı olarak arttığı saptanmıştır (7,14). Wright ve arkadaşları tip I diyabeti ve astımı olan çocuklarda İK' ler ile betamimetik ajanların kan şekeri kontrolünü zorlaştırdığı ve bu çocuklarda hipoglisemi ataklarının da daha sık gözlemlendiğini bildirmişler (14).

Günümüzde astım tedavisinde İK' ler halen gerek hastalığı kontrol altında tutma, gerekse yan etki azlığı nedeniyle en sık kullanılan anti inflamatuvar ajanlardır (15,16). Astım alevlenmeleri nedeniyle, bazen de gerek olmaksızın sistemik olarak kullanılan kortikosteroidlerin neden olduğu yan etkilerde İK' lere atfedilmektedir (17). Bu nedenle astım hastalarının daha önceden alevlenme nedeniyle acil servis başvuruları, hastanede yatışı ve sistemik olarak kullanılan kortikosteroid hikayesi iyi sorgulan-

ması önem taşımaktadır.

Sonuç olarak astımlılarda İK kullanımı ile OGTT arasında zayıf da olsa pozitif korelasyon varlığı, uzun dönemde glukoz intoleransı üzerine etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Bu bakımdan ülkemiz şartlarında çeşitli sağlık kuruluşlarında farklı zaman ve sürelerde astım hastalarının tedavi görebileceği, bu süre içerisinde kullandığı sistemik steroid iyi sorgulanması gerekmektedir. Ayrıca İK yan etki profili az olmasına rağmen astımda basamak ve bölge sistemi tedavisinin önemi ve daha yaygın olarak uygulanması İK' leri daha güvenilir kılacağı unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Leone FT, Fish JE, Szefer SJ, West SL. Systematic review of the evidence regarding potential complications of inhaled corticosteroid use in asthma: collaboration of American College of Chest Physicians, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, and American College of Allergy, Asthma, and Immunology. *Chest*. 2003; 124:2329-40.
2. Delaunay F, Khan A, Cintra A, et al. Pancreatic beta cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids. *J Clin Invest*. 1997; 100:2094-8.
3. Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med*. 1994; 236:619-32.
4. Post-transplant diabetes mellitus. The role of immunosuppression. Jindal RM, Sidner RA, Milgrom ML. *Drug Saf*. 1997; 16:242-57.
5. Faul JL, Cormican LJ, Tormey VJ, et al. CDeteriorating diabetic control associated with high-dose inhaled budesonide. *Eur Respir J*. 1999; 14:242-3.
6. Faul JL, Tormey W, Tormey V, Burke C. High dose inhaled corticosteroids and dose dependent loss of diabetic control. *BMJ*. 1998; 317:1491.
7. Blackburn D, Hux J, Mamdani M. Quantification of the Risk of Corticosteroid-induced Diabetes Mellitus Among the Elderly. *J Gen Intern Med*. 2002; 17:717-20.
8. Wright NP, Wales JK. The incidence of hypoglycaemia in children with type 1 diabetes

and treated asthma. *Arch Dis Child*. 2003; 88:155-6.

9. Smith AP, Banks J, Buchanan K, Cheong B, Gunawardena KA. Mechanisms of abnormal glucose metabolism during the treatment of acute severe asthma. *Q J Med*. 1992; 82:71-80.

10. Pethica BD, Penrose A, MacKenzie D, et al. Comparison of potency of inhaled beclomethasone and budesonide in New Zealand: retrospective study of computerised general practice records. *BMJ*. 1998; 317:986-90.

11. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM*. 2000; 93:105-11.

12. Dendukuri N, Blais L, LeLorier J. Inhaled corticosteroids and the risk of diabetes among the elderly. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 54:59-64.

13. Skorodin MS. Pharmacotherapy for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Current thinking, practices, and controversies. *Arch Intern Med*. 1993; 153:814-28.

14. Wilson AM, Lipworth BJ. Short-term dose-response relationships for the relative systemic effects of oral prednisolone and inhaled fluticasone in asthmatic adults. *Br J Clin Pharmacol*. 1999; 48:579-85.

15. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1999 May 10;159:941-55.

16. Chestte ki kaynak Kinberg KA, Hopp RJ, Biven RE, Gallagher JC. Bone mineral density in normal and asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 1994; 94: 490-7.

17. Chesteki kaynak Heuck C, Wolthers OD, Kollerup G, et al. Adverse effects of inhaled budesonide (800 micrograms) on growth and collagen turnover in children with asthma: a double-blind comparison of once-daily versus twice-daily administration. *J Pediatr*. 1998; 133: 608-12.