

STEROİD DİYABETİ*

Dr. Kâmil TANYERİ**

Ö Z E T

Bir yıllık sürede Kliniğimize yatırılan 48 enfeksiyöz hepatitli çocuk arasından rastgele seçilmiş 27 sinde tedaviye prednizolon eklendi. Tedavinin 2., 4., 12 ve 18. günlerinde vak'aların 4 ünde steroid diyabetine rastlandı. Steroid diyabeti teşekkülünden sonra steroid tedavisine 10 gün süre ile devam edilen bir hastada ağırlığın 32.4 kg. dan 28 kg. a kadar düştüğü ve tipik diyabet bulgularının ancak günde 40 Ü. NPH insülin ile kontrol altına alınabildiği görüldü. Steroid diyabetli hastalardan birinin annesi diyabetikti, birisinde kortizon modifiye glukoz tolerans testi müsbetti. Vak'aların 4 ünde de prednizolon kesildikten sonra ilk 24-48 saat içerisinde diyabet bulgularının tamamen ortadan kalktığı tesbit edildi.

Steroid diyabetinin çocuklarda yetişkinlere oranla daha seyrek olarak görüldüğü, ilâcın kesilmesinden sonra tamamen ortadan kaybolduğu, endikasyon varsa kortikosteroidlerin kullanılmasına bir engel teşkil etmediği ve glukoz tolerans testi ile kortizon modifiye glukoz tolerans testindeki bozukluklardan önce ortaya çıkabilen bir prediyabet veya potansiyel bulgusu olduğu kanısına varıldı.

Steroid diyabeti glukokortikoidlerin sistemik, pek ender vaka-
kada ise lokal kullanılmaları son-
unda ortaya çıkabilen bir diya-

bet tipidir¹. Karaciğer hastalıklarında sık olarak görüldüğü bilinmektedir. Kortiko-steroidlerin karbonhidrat metabolizması üzerine

(*) Yürk-İngiliz-Amerikan Diyabet Günleri Kongresinde, 29-31.5.1972, İstanbul'da bildiri olarak sunulmuştur.

(**) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Doçenti.

olan etkilerine ait çeşitli yayınlar vardır²⁻⁵. Diyabetojenik etkileri ilk defa 1941 yılında Ingle ve ark. tarafından gösterilmiştir⁶⁻⁹. Cushing sendromunda ve normal insanlarda ACTH kullanılmasından sonra insüline duyarlılığın azaldığı, nitrojen balansının negatif olduğu ve açıkta glukozürinin kaybolduğu bildirilmiştir¹⁰. Bu tip diyabetiklerde serumda piruvat seviyesi yükselmiştir, asidoza ve idrarda asetona rastlanmaz^{11, 12}.

Literatürde steroid diyabeti ilgili çalışmalar genellikle yetişkinlerdedir, çocuklar üzerinde yapılmış geniş bir çalışma yoktur. Bu çalışmada çocuklarda steroid diyabetinin sıklığı ve hakiki diyabetes mellitusta olduğu gibi yetişkinlerdekinden farklı yönlerinin bulunup bulunmadığı araştırılmıştır.

Materyel ve Metod :

Ocak 1971 ile Ocak 1972 tarihleri arasındaki bir yıllık sürede Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine yatırılan 48 enfeksiyöz hepatitli çocuk arasında rastgele seçilmiş 27 sinde prednizolon kullanıldı ve vakalar steroid diyabeti yönünden takip edildiler.

Prednizolon günlük kilo başına 2 mg. dan hesaplandı, en az üç hafta süre ile kullanıldı. Günde 3 kere idrarda şeker arandı. İdrarında şeker tesbit edilenlere oral glukoz tolerans testi (GTT) verildi. Steroid diyabeti görülenlerde belirli bir süre sonra prednizolon

kesildi. Prednizolon kesildikten sonra bir hafta süre ile yine diyabet yönünden takibe devam edildi. İdrarda şeker kaybolduktan ve kan şekeri normale döndükten en az bir hafta sonra steroid diyabeti görülen vakalarda GTT ve kortizon modifiye oral glukoz tolerans testi (KMGTT) uygulandı. GTT nde kilo başına 1,75 gr. glukoz kullanıldı. KMGTT nde testten 10 saat ve 2 saat önce olmak üzere 5 yaşından küçükler 25 mgr., 5-10 yaş arasındakilere 37,5 mg., 10 yaşın üzerinelere 50 mg., olmak üzere iki defa İ.M. kortizon asetat enjekte edildi. Kan şekeri Folin-Wu metodu ile ölçüldü.

Bulgular :

Prednizolon kullanılan 27 hastanın 13 ü kız, 14 ü erkekti, yaşları 18 ay ile 13 yıl arasında değişiyordu. Vakaların 4 ünde (% 15,3) sırasıyla tedavinin 2., 4., 12. ve 18. günlerinde kan şekeri % 329 mg., % 187 mg., %392 mg., % 469 mg. a kadar yükseldi, steroid diyabeti görüldü. İdrarda aseton yoktu. Bunlardan birinin (vaka: 4) annesi diyabetikti, birisinde (vaka: 1) KMGTT anormaldi. Prednizolon tedavisine steroid diyabeti görülenlerin üçünde 2-4 gün, birinde 10 gün süre ile devam edildi. Tedaviye 10 gün süre ile devam edilen ve polifaji, polidipsi, poliüri gibi tipik diyabetes mellitus bulguları gösteren bir hastada vücut ağırlığı 32.4 kg. dan 28 kg. a kadar düştü. diyabeti ancak günde 40 Ü. NPH insülin ile kontrol altına alınabildi.

Her 4 hastada da prednizolon kesildikten sonra ilk 24-48 saat içerisinde kan şekerinin normale düştüğü, diyabet bulgularının tamamen kaybolduğu tesbit edildi.

Tartışma :

Glukokortikoidlerin steroid diyabetine en sık yol açanı prednizolondur¹¹. Biz prednizolon ile tedavi altına aldığımız enfeksiyöz hepatitli 27 çocuktan 4 ünde (% 15.3) steroid diyabeti tesbit ettik. Steroid diyabetinin, ilâca başlandıktan 2-18 gün, ortalama 9 gün sonra ortaya çıktığını gördük. Schubert ve Schulte 3 günden daha uzun süre ile steroid alan karaciğerleri normal yetişkinlerde steroid diyabetini % 14 olarak tesbit etmişler, karaciğer hastalıklarında bu oranın % 45 e kadar yükseldiğini göstermişlerdir¹³. Başka araştırmacılar tarafından da karaciğer hastalıklarında steroid diyabetine daha sık olarak rastlandığı bildirilmiştir^{11, 12}. Devrim'in çalışmasında karaciğer sirozlularında bu oran % 80 e kadar çıkmaktadır¹⁴. Bu yüksek orana glukokortikoidlerin hasta karaciğerde parçalanmalarının gecikmesinin sebep olduğu düşünülmektedir¹⁵.

Steroid diyabetinin ortaya çıkışı yalnızca tek bir faktöre bağlı olmasa gerektir. Burada periferik dokularda insulin aktivitesine karşı büyüme hormonunun antagonist tesirinin artması ve hegzokinaz enziminin inhibe edilerek insulinin periferik etkisinin azalması da rol oynayabilir⁶. Ayrıca insülinin normalden daha sü-

ratle parçalanması suçlandırılmıştır fakat bu konuda elimizde henüz müsbet bir bulgu mevcut değildir.

Vakalarımızda gösterildiği gibi steroid diyabetinde karbonhidrat toleransı azalmıştır⁶⁻⁹. Bunun başlıca nedeni glukoneogenez yani karaciğerde yağlardan ve proteinlerden glukoz yapımının artmasıdır. Hayvanlar üzerinde C¹⁴ ile işaretlenmiş glukoz kullanılarak, glukoz yapımının normalin 7 katına kadar çıktığı deneysel olarak gösterilmiştir¹⁶.

Steroid diyabeti tesbit edilenlerden birinin annesi diyabetikti (vaka: 4). Nitekim ailesinde diyabetes mellituslu bulunanlarda insülin salgılama gücünün sınırlı ve yapılan otopsilerinde pankreasta beta hücrelerinin azaldığı gösterilmiştir^{10-13, 17}.

Hastalardan yalnız birinde (vaka: 1) KMGTT prediyabetik tipe idi. KMGTT anormal olanlarda diyabetes mellitus gibi steroid diyabeti de sık olarak görülür. Nitekim Berger diyabetiklerin nondiyabetik akrabalarında KMGTT ni anormal bulmuştur¹⁸. Neel ve ark. ise 7 yıl süre ile takip ettikleri KMGTT müsbet olan diyabetik akrabası 57 nondiyabetikten 15 inde, halbuki KMGTT menfi olan diyabetik akrabası 71 nondiyabetikten yalnız 2 sinde diyabetes mellitus tesbit etmişler, bununla beraber KMGTT nin müsbetliğinde yaşın da önemli rolü olduğunu bildirmişlerdir¹⁹. Örneğin 18 yaşın altında müsbet KMGTT oranı % 7.7 iken bu oran 48 yaşın üzerin-

de % 50 civarına yükselmiştir. Bu yönden KMGTT.ni normal bulduğumuz steroid diyabetli çocuklarda KMGTT nin daha ileri yaşlarda bozulması beklenebilir. Fajans ve Conn'un da bildirdikleri gibi²⁰ steroid diyabeti erken bir diyabetes mellitus bulgusu, diğer bir deyimle bir potansiyel diyabet bulgusu olarak düşünülebilir.

Her ne kadar biz vakalarımızda kan şekeri düşükken glikozüri tesbit edemedikse de steroid diyabetinde bazı vakalarda açlık kan şekeri yükselmeden dahi glukozürinin görülebilmesi böbreklerden glukoz atımında bir bozukluğun varlığına işaret etmektedir. Glukokortikoidlerin böbreklerde glukoz reabsorpsiyonunda değişiklik yaptığı bilinmektedir,^{21, 22}. Nitekim Kass ve ark.³ ile Bookman ve ark.¹¹ açlık kan şekeri ve oral GTT nin normal olduğu, polidipsi poliüri ve kilo kaybının bulunmadığı vakalarında orta şiddette bir steroid diyabeti yanında böbrek glukoz eşığının düşmüş olduğunu göstermişlerdir.

Oral GTT inde modifiye immunoassay metodları ile çalışılan NEFA (nonesterified fatty acid), FFA (free fatty acid) konsantrasyonları ve plazma insulin seviyeleri incelendiğinde, erişkin tip diyabetiklerde insulin miktarının arttığı gösterilmiştir²³. Bu tip diyabetiklerde fazla miktarda yağ asitlerinin ortaya çıktığı²⁴, fazla miktardaki bu yağ asitlerinin de hiperglisemiye ve insulin rezistansına, bu nedenle insulinin daha fazla salgılanmasına sebep olduğu

gösterilmiştir²⁵. Bu bulgulara dayanılarak dokulardan fazlaca mobilize olan yağ asitlerinin steroid diyabetinin ortaya çıkışını kolaylaştırdığı ileri sürülmüştür. Fakat lipid ara metabolizmasında glukokortikoidlerin kesinlikle böyle bir etkilerinin olduğu sanılmamaktadır.

Steroid diyabeti tesbit ettiğimiz 4 çocukta da prednizolon kesildikten sonra, ilk 24-48 saat içinde idrarda şekerin kaybolduğunu ve kan şekerinin normal hudutlara döndüğünü tesbit ettik. Literatürde steroid diyabeti ve kortikosteroidlerin mevcut diyabetes mellitusu ağırlaştırdığına dair fazlaca yayın vardır^{13, 26-32}. Kortikosteroidlerden sonra steroid diyabeti görülenlerin prediyabetik oldukları, steroidlerin pankreasta erkenden ortaya çıkan hücre harabiyetine²⁶ veya yaygın pankreatik lezyonlara³³ yol açtığı düşünülmektedir. Parsiyel pankreatektomi yapılmış ve diyabetojenik stimuluslara tabi tutulmuş hayvanlarda glutationun beta hücrelerinin dejenerasyonunu önlediği deneysel olarak gösterilmiştir³⁴. Diğer yandan kortizonun kandaki glutation miktarını azalttığı da bilinmektedir^{17, 35}. Kortikosteroidlerin purin metabolizmasında bir bozukluk sonu alloksana benzer bazı metabolitler husule getirdiği ve bu metaboliklerin ya da doğrudan doğruya direkt olarak veya beta hücrelerini dejenerasyona uğratarak kandaki glutation miktarını azaltarak steroid diyabetine yol açtıkları düşünülmektedir^{17, 26}.

Başlangıçta her ne kadar ACTH in pankreasta alfa hücrelerini uyararak glukagon salgılattığı ve ACTH alanlarda bu yolla steroid diyabeti husule geldiği sanılmışsa da bugün glukokortikoidlerin steroid diyabeti yönünden glukagon üzerinden etkili olmadıkları bilinmektedir.

Sonuç olarak, enfeksiyöz hepatitli çocuklarda steroid diyabetine yetişkinlere oranla daha seyrek olarak rastlanmaktadır.

rek olarak rastlanmaktadır. Steroid diyabeti genellikle ileri çocukluk yaşlarında görülen ve GTT ve KMGTT bozulmadan önce ortaya çıkabilen bir prediyabet veya potansiyel diyabet bulgusu olarak düşünülebilir. Steroid diyabeti glukokortikoidlerin kesilmesi ile ilk 24-48 saat içerisinde tamamen kaybolmaktadır. Bu tip diyabetin teşekkülü, endikasyon varsa kortikosteroidlerin kullanılmasına bir engel teşkil etmemektedir.

SUMMARY

STEROID DIABETES

Steroid diabetes is a clinical entity which may be seen in some of the patients while they are on corticosteroid therapy. It is characterized by glycosuria, hyperglycemia and absence of acidosis and acetonuria.

In this study we present 27 cases of infectious hepatitis who were admitted to the Department of Pediatrics at the School of Medicine, Atatürk University within a year and they were treated with prednisolon. Diabetic manifestations occurred in 4 (15.3 %) out of 27 cases. Cortisone modified glucose tolerance test was abnormal in

one case and family history of diabetes was positive in the other. One of these 4 cases lost 4.4 kg. during 10 days of treatment. The signs of diabetes disappeared within 24-48 hours after cessation of prednisolon therapy in all.

It is thought that the development of steroid diabetes in children may be considered as an indicative finding of prediabetes. However, there is no absolute contraindication for the use of steroids in such cases, if the main disease requires the treatment of the patient with corticosteroids.

KAYNAKLAR

1. Kersbaum, A. Diabetogenic effect of fluorine-containing steroids. *Brit. Med. J.*, 2: 253, 1963.
2. Boland, E. W., Headley, N. E.: Effects of cortisone acetate on rheumatoid arthritis. *J. A.M.A.*, 141: 301, 1949.

3. Kass, E.H., Ingbar, S.H., Finland, M.: Renal glycosuria induced by adrenocorticotrophic hormone. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 73: 669, 1950.
4. Earle, D.P., Alexander, J. D., Farber, S.J., Pellegrino, E. D.: Observations on the relation of renal function changes to the electrolyte and glycosuric effects of ACTH. *Proc. of the Second Clinical ACTH Conf.* New York, The Blakiston Co., 1951, p. 1-139.
5. Bunim, J.J., McEwen, C.: Diabetogenic effect of cortisone and ACTH in a non-diabetic patient with rheumatoid arthritis. *Am. J. Med.*, 12: 125, 1952.
6. Ingle, D.J.: The production of glycosuria in the normal rat by means of 17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone. *Endocrinology*, 29: 649, 1941.
7. Ingle, D.J., Sheppard, R., Evans, J.S., Kuizenga, M.H.: A comparison of adrenal steroid diabetes and pancreatic diabetes in the rat. *Endocrinology*, 37: 341, 1945.
8. Ingle, D.J., Li, C.H., Evans, H.M.: The effect of adrenocorticotrophic hormone on urinary excretion of sodium, chloride, potassium, nitrogen and glucose in normal rats. *Endocrinology*, 39: 32, 1946.
9. Ingle, D.J., Sheppard, R., Oberle, E.A., Kuizenga, M.H.: A comparison of the acute effects of corticosterone and 17-hydroxycorticosterone on body weight and urinary excretion of Na, Cl, K, N and glucose in the normal rat. *Endocrinology*, 39: 52, 1946.
10. Sprague, R.G., Hayles, A.B., Power, M.H., Mason, H.L., Bennett, W.A.: Steroid diabetes and alkalosis associated with Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocr.*, 10: 289, 1950.
11. Bookman, J.J., Drachman, S.R., Schaefer, L.E., Adlersberg, D.: Steroid diabetes in man. The development of diabetes during treatment with cortisone and corticotropin. *Diabetes*, 2: 100, 1953.
12. Waife, S.O.: *Diabetes mellitus*. Seventh edition (revised), Eli Lilly and Company, Indianapolis, 1969, p. 7.
13. Schubert, G.E., Schulte, H. D.: Steroid diabetes. *German Medical Monthly*, 8: 309, 1963.
14. Devrim, s.: Şahsi görüşme.
15. Pfeffer, K.H., Rohrbach, W.: Corticosteroidabbau und leberfunktion bei gesunden und leberkranken. *Klan. Wschr.*, 38: 650, 1960.
16. Welt, I.D., Stetten, D., Ingle, D.J., Morley, E.H.: Effect of cortisone upon rates of glucose production and oxidation in the rat. *J. Biol. Chem.*, 197: 57, 1952.

17. Conn, J.W., Louis, L.H., 'houston, M.W.: Studies upon mechanism involved in the induction with adrenocorticotrophic hormone of temporary diabetes mellitus in man. Proc. Amer. Diab. Assoc., 8: 215, 1948.
18. Berger, H.: Method of increasing sensitivity of glucose tolerance test. J.A.M.A., 148: 364, 1952.
19. Neel, J.V., Fajans, S.S., Conn, J.W., Davidson, R.T.: Diabetes mellitus in genetics and the epidemiology of chronic diseases, part II, Public Health Service Publication No. 1163, Washington, D.C.: U.S. Dep. of Health, Education and Welfare, February 1965, p. 105.
20. Fajans, S.S., Conn, J.W.: An approach to the prediction of diabetes mellitus by modification of the glucose tolerance test with cortisone. Diabetes, 3: 296, 1954.
21. Ingbar, S.H., Kass, E.H., Finland, M.: Unpublished data quoted in 3.
22. Büyükyazgan, T., Bölükoğlu, M.A., Göksel, V.: Akut hepatit, siroz ve normallerde kortizonla böbrek şeker eşğinin mukayeseli tetkiki. Türk Tıp Cem. Mec., 34: 156, 1968.
23. Hales, C.N., Randle, P.J.: Effects of low carbohydrate diet and diabetes mellitus on plasma concentrations of glucose, nonesterified fatty acid, and insulin during oral glucose-tolerance tests. Lancet, 1: 790, 1963.
24. Zileli, Ş., Semerkant, F., Adalar, N.: Non-diyabetik, şişman ve diyabetik şahıslarda plazma serbest yağ asitleri ile glikoz tolerans testi arasındaki münasebet. Hacettepe Tıp/Cerrahi Bülteni, 4: 280, 1971.
25. Randle, P.J., Garland, P.B., Hales, C.N., Newsholme, E. A.: The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet, 1: 785, 1963.
26. Bishop, R.M.F., Glyn, J.H.: Diabetes caused by ACTH treatment of rheumatoid arthritis. Proc. Roy. Soc. Med., 45: 168, 1952.
27. Boland, E.W.: Clinical use of cortisone, hydrocortisone, and corticotropin. J.A.M.A., 150: 1281, 1952.
28. Boland, E.W.: Prednisone and prednisolone therapy in rheumatoid arthritis. Clinical evaluation based on continuous observations for periods of six to nine months. J.A.M.A., 160: 613, 1956.
29. Clark, W.S., Tanning, H.O., Kulka, J.P., Bauer, W.: Observations on the use of cortisone and ACTH in rheumatoid arthritis. New Eng. J. Med., 249: 635, 1953.

30. Rosenberg, E.F. : Cortisone, ACTH and other steroids in rheumatoid arthritis. A summary of experiences at a large clinic. *Med. Clin. N. Amer.*, 35: 3, 1951.
31. Rosenberg, E.F. : Rheumatoid arthritis : Therapeutic experiences with 6 alpha-methylprednisolone (Medrol). *Metabolism*, 7: 487, 1958.
32. Arı, H., Bölükoğlu, M., Gökşel, V. : Hepatit ve tirozlerde steroid diyabeti teşekkülünün oral şeker yükleme testi ile araştırılması. *Ege Üniv. Tıp Fak. Mec.*, 3: 275, 1968.
33. Stumpf, H.H., Wilens, S.L. : Pancreatic lesions and peripancreatic fat necrosis in cortisone-treated rabbits. *Amer. J. Path.*, 31: 563, 1955.
34. Lazarow, A. : Further studies of effect of sulphur compounds on production of diabetes with alloxan, *Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y.*, 66: 4, 1947.
35. Conn, J.W., Louis, L.H., Jonston, M.W. : Alleviation of experimental diabetes in man by administration of reduced glutathion (GSH) : Metabolic implications. *Science*, 109: 279, 1949.