

## İnsülin Ödemi<sup>x</sup>

Selim KURTOĞLU<sup>xx</sup>, S. Erdal ADAL<sup>xxx</sup>, Mustafa KENDİRCİ<sup>xxx</sup>

**Özet:** İnsülin ödemi nadir rastlanan klinik tablodur. Diabetli hastada ödem gözleendiği zaman kalp, karaciğer ve böbrek hastalığı zannedilir. Yazıda insülin ödemi gelişen bir juvenil diabet vakası sunularak konu ile ilgili bilgiler gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Juvenil diabet, ödem, insülin

### İnsulin Oedema

**Summary:** Insulin oedema is a rare clinical picture. When it is seen in diabetic patients, attributed to cardiac, liver and renal disorders. In this article, we presented a case of insulin oedema and discussed the subject with the light of relevant literatures.

**Key words:** Juvenile diabetes, oedema, insulin

Diabet tedavisinin en önemli ilacı insülin dir. İnsülinin bulunması ve kullanımı ile yan etkileri de dikkati çekmeye başlamıştır. Bunlar arasında insülin allerjisi, cild altı yağ dokusunun atrofisi veya hipertrofisi şeklinde beliren lipodistrofi, enjeksiyon yerlerinde endürasyon ve enfeksiyonlar, hipoglisemi, immun veya non-immun temele dayalı insülin direnci ve insülin ödemi sayılabilir (1,2,4,5,8,12,13,14) İnsülin ödemi ilk kez Leifer tarafından tarif edilmiştir (9). Tedavi sırasında ödem gelişmesi durumunda diğer ödem sebeplerinden ayrılması önem taşır. Yazıda diabetik ketoasidoz tablosuyla yatırılan ve regülasyon tedavisinin 6. gününde ödem gözlenen bir juvenil diabet vakası sunularak muhtemel patofizyolojik mekanizmalar gözden geçirildi ve konunun önemi vurgulandı.

### Vaka Takdimi

HİD, 430434 protokol nolu 14 yaşında erkek hasta bulantı, kusma ve karın ağrısı şikayetleriyle servise yatırıldı. Hikayesinden 2 ay önce çok su içme ve çok idrar yapmağa başladığı, son 20 gündür aşırı zayıfladığı ve bir hafta öncesinden karın ağrısı, bulantı ve kusmasının belirlediği öğrenildi. Ailede ve kardeşlerinde diabet bulunmadığı öğrenildi.

<sup>x</sup> *Pediatric Endocrinoloji Sempozyumu, 8-9 Aralık 1988, İstanbul'da tebliğ olarak sunulmuştur.*

<sup>xx</sup> *Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Öğretim Üyesi*

<sup>xxx</sup> *Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Başasistanı*

Fizik Muayene: Ateş: 36.6°C, boy: 157 cm, ağırlık 34 kg, kan basıncı 90 mmHg, nabız 84/dk, şuur açık, halsiz görünümde, ağızda aseton kokusu hissediliyor, boğaz muayenesinde postnazal akıntı var, akciğer sesleri normal, karaciğer - dalak ele gelmiyor, defans yok, diğer sistem bulguları normal bulundu.

Laboratuvar: İdrar tetkikinde renk sarı, pH 6, dansite 1036, protein yok, glukoz +++, keton +, sediment normal bulundu. Hemoglobin % 13.7 gr, beyaz küre 12.000 mm<sup>3</sup>, periferik yaymada çomak % 8, parçali % 72, lenfosit % 20, alyuvar yapısı normösiter-normokromdu. Kan şekeri 679 mgr/dl, sodyum 125 mEq/L, potasyum 4.7 mEq/L, BUN 20 mgr/dl, arteriel kanda pH 7.245, pCO<sub>2</sub> 14.3 mm/Hg, PO<sub>2</sub> 63.3 mm/Hg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 6.2 mmol/L, Be -19.3 mmol/L, O<sub>2</sub> satürasyonu % 89.3 olarak tespit edildi.

#### **Klinik Seyir ve Tedavi**

Hastaya su-elektrolit tedavisi yanında 0.1 ünite/kg/saat hızında insülin infüzyonuna başlandı. Kan şekeri 210 mgr/dl düzeyine gelince ağızdan beslenmeye ve subkutan insülin tedavisine başlandı. Regülasyon tedavisinin 6. gününde, günde toplam 88 ünite kristalize insülin alırken hastanın pretibial ve ayak bileklerinde ödem oluştuğu gözlemlendi (Resim 1). Bu esnada vücut ağırlığının 42.5 kg'a yükseldiği nalaşıldı. İdrarda dansite 1026, şeker ++ bulundu. Sodyum 130, potasyum 4.7 mEq/L, BUN 16 mgr/dl, kreatinin 0.8 mgr/dl, total protein 6.4 gr/dl, albümin 3.7 gr/dl bulundu. Ödem yapabilecek karaciğer, böbrek ve kalp hastalıkları ekarte edilerek insülin ödemi olduğuna karar verildi. İnsülin ihtiyacının azalmasıyla birlikte ödem 7 gün içinde azalarak kayboldu. Hasta 2750 kalorilik karışım insülin diyeti, 16-8 ünite karışımı insülin tedavisi ile çıkarıldı.

İnsülin Ödemi: KURTOĞLU, Selim ve ark.



Resim 1. Hastada alt ekstremitelerde ödem görünümü

#### Tartışma

İnsülin ödemi, insülin preparatlarının tedaviye girmesiyle dikkati çekmişsede geçen zaman içinde unutulmaya yüz tutmuştur. Çoğu kez dikkati çekmeyebilir ve ödem diğer organ hastalıkları ile açıklanmaya çalışılır.

İnsülin ödeminin yaklaşık 1/400 vakada görüldüğü tahmin edilmektedir (5). Genellikle diabetik ketoasidoz tedavisini takip eden günler veya haftalar içinde ortaya çıkar ve hastanın aldığı insülin dozunun yüksek olduğu görülür. Buna karşılık her yüksek doz insülin alan diabet hastasında insülin ödemi gelişmemektedir. Cinsiyet farkı görülmemekle birlikte genç ve orta yaş kadın hastalarda sık olabileceğini savunanlar vardır (8). Vakaların kötü kontrollü, hipoglisemi ve ketoz atakları gösteren ve vücut ağırlığı normalden düşük olan hastalar olduğu dikkate değer bir bulgudur (4,13,17). Shaper malnutrisyonlu Afrikalı diabetiklerde daha sık gözlediğini bildirmektedir (13).

İnsülin ödemi sadece ayak bileğinde sınırlı şekilde seyredebilir, hatta bu şekilde klinik tabloya yansımada kaybolabilir. Vakalarda ödem pretibial bölgeye yayılabilir. Şiddetli vakalarda karaciğerde büyüme, asit, kalp yetmezliği ve plevral efüzyon gözlenebilir (2,4,11,15,17). Daha önce kalp hastalığı bulunan diabetiklerde kalp yetmezliği daha hızlı şekilde ortaya çıkar (11,15).

*İnsülin Ödemi: KURTOĞLU, Selim ve ark.*

İnsülin ödeminin hangi mekanizma veya mekanizmalarda oluştuğu tam olarak anlaşılamamıştır. Konu üzerinde değişik hayvan deneyleri yapılmış ve diabetik hastalarda değişik çalışmalar yapılmıştır.

Afrikanlı diabetiklerde insülin ödeminin sık olduğunu gözlemleyen Shaper, olayı glikojen depolanmasının artması, laktik-prüvik asit birikimi, rölatif thiamin eksikliği ve endojen glukokortikoid artımı gibi kompleks bir patogenezele açıklamak istemiştir (13). Daha sonra 1970'li yıllarda DeFronzo ve ark. insülinin tubuluslara direkt etki yaparak sodyumun geri emilimini artırdığını ortaya koymuşlardır (3). Ayrıca bu antinatriüretik etkinin böbrek kan akımı değişimi, glukoz atımı ve renin-anjiyotensin sistemi ile bağıntılı olmadığı vurgulanmıştır.

Garcia-Leme ve arkadaşları ise insülinin damar geçirgenliğini artırarak ödem oluşumuna yol açtığını öne sürmüşlerdir (6). Daha sonra çalışmalar damar geçirgenliğinin ödem üzerinde katkısı yönünde yoğunlaşmıştır. Gundersen ve ark. diabetik hastalarda intravenöz insülin uygulaması ile sıvı ve albümin sızıntısının arttığını tespit etmişlerdir (7). Buna karşılık Parving ve ark. bir grup genç non-komplike, non-ketotik diabetikte insülinin bahsedilen etkilerinin bulunmadığını göstermişlerdir (10). Burada hastaların komplike olmaması insülinin albümin sızıntısı etkisinin bulunmamasını açıklayabilir.

Wheatley ve ark. 1985 yılında 3 diabetli hastada ödem gelişimini tespit ederek, hastalarda radyoizotop işaretli albümin kullanarak, transkapiller albümin kaybını değerlendirmişlerdir (17). Normalde % 3.5-7.1/saat olan transkapiller albümin kaybı, diabetik hastalarda % 10.5/saat olarak bulunmuştur. Ayrıca hastalarda ödem gelişimi devresinde albüminüri ve serum albümin düzeyinde düşme gözlenmiştir.

Kapiller geçirgenliğe insülin nasıl bir etkide bulunmaktadır sorusu tam olarak cevaplanmış değildir. İnsülin lenfosit stimülasyonu ile geçirgenliği artırabilir veya albümin taşıyıcı mikropinositotik veziküllerin transellüler hareketlerini artırarak kapiller geçirgenlikte artışa yol açabilir (17). Ayrıca diabetik hastalarda prekapiller fonksiyon bozukluğu geliştiği bilinen bir noktadır (17). Böylece kapiller hidrostatik basınç artarak sızıntı daha da şiddetlenebilir. Kapiller geçirgenliğin artışı böbreklerde albüminüriye yol açar. Diabetik hastalarda insülinle kapiller geçirgenliğin artması ve albümin sızmasıyla peritubuler bölgede kolloid osmotik basınç artar. Peritubuler onkotik basıncın artması fizyolojik olarak sodyumun geri emilimini artıracaktır (16). Daha önce DeFronzo ve arkadaşları tarafından ileri sürülen teorisinin bu mekanizma ile oluşup oluşmadığı araştırılmay değer bir husustur.

İnsülin ödemi vakalarında klinik tablonun ağırlığına göre tedavi planlanır. Ağır vakalarda albümin verilir, diüretik uygulanır. Bizim vakamızda olduğu gibi hafif vakalarda insülin dozu azaltılırsa ödem yavaş yavaş çözülmektedir.

Sonuç olarak, diabetli hastalarda insüline bağlı olarak ödem oluşabileceği hatırd tutulmalı, yatırılan hastalarda günlük ödem kontrolü ve ağırlık takibi yapılmalıdır.

### Kaynaklar

1. Anderson JA, Adkinson NF: Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA* 258: 2891-2899, 1987.
2. Bleach NR, Dunn PJ, Khalafalla ME and McConkey B: Insulin oedema. *Br Med J* 2: 177-178, 1979.
3. DeFronzo RA, Cooke RC, Andres R, Faloona GR and Davis PJ: The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 55: 845-855, 1975.
4. Evans DJ, Pritchard-Jones K and Trotman-Dickenson B: Insulin oedema. *Postgrad Med J* 62: 665-668, 1986.
5. Foster DW: Diabetes Mellitus. in: Petersdorff RG, Adams RD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Martin JB and Wilson JD(eds) *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill Co. 1983, p. 662.
6. Garcia-Leme J, Bohm GM, Migliorini RH and Souza MZA: Possible participation of insulin to the control of vascular permeability. *Eur J Pharmacol* 29: 298, 1974.
7. Gundersen HJG and Christensen NJ: Intravenous insulin causing loss of intravascular water and albumin and increased adrenergic nervous activity in diabetics. *Diabetes* 126: 551-557, 1977.
8. Krall LP: *Joslin Diabetes Manual*. Philadelphia: Lea-Febriger 1978, pp . 189-217.
9. Leifer A: A case of insulin edema. *JAMA* 90: 610, 1928.
10. Parving HH, Noer I, Deckert T, Lassen NA: Intravenous insulin has no effect on transcapillary escape rate of albumin and plasma volume in short term juvenile diabetics. *Diabetes* 28: 282-286, 1979.
11. Redmond GP: Congestive heart failure as a complication of improved diabetic control *Diabetes Care* 6: 419-422, 1983.
12. Saudek CD, Boulter PR, Knopp RH and Arky RA: Sodium retention accompanying insulin treatment of diabetes mellitus. *Diabetes* 23: 240-246, 1974.
13. Shaper AG: The insulin-oedema syndrome in African diabetic subjects. *Trans Roy Soc Trop Med Hygiene* 60: 519-525, 1966.
14. Sharon M, Cassoria FG, Rose SR and Loriaux DL: Edema associated with improved glycemic control in an adolescent with type I diabetes. *J Pediatr* 111: 403-404, 1987.
15. Sheehan JP, Sisam DA and Schumacker OP: Insulin-induced cardiac failure. *Am J Med* 79: 147-148, 1985.

*İnsülin Ödemi: KURTOĞLU, Selim ve ark.*

16. Spitzer A, Windhager EE: *Effect of peritubular oncotic pressure changes on proximal tubular fluid reabsorption. Am J Physiol* 218: 1188-1193, 1970.
17. Wheatley T and Edwards OM: *Insulin oedema and its clinical significance: Metabolic studies in three cases. Diabetic Med* 2: 400-404, 1985.