



# TİP 1 diyabetin çok nadir bir komplikasyonu: yeni tanılı olguda gelişen insülin ödemi

## *A very rare complication of type 1 diabetes: insulin edema developed in a newly diagnosed type 1 diabetes*

Tolga Altuğ Şen, Ayşegül Bükülmez, Adnan Narci, Meltem Uğraş, Özlem Güraksın, Reşit Köken, Faruk Alpay

*Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyon, Türkiye*

### Özet

İnsülin tedavisi sırasında insüline bağlı ödem gelişmesi oldukça seyrek görülen bir komplikasyondur. Yeni tanı almış tip 1 diyabetli 13 yaşındaki erkek çocuk insülin tedavisinin üçüncü gününde bacaklarında gelişen ödem nedeniyle sunulmaktadır. Ödeme yol açtığı bilinen nedenlerin dışlanması sonradan oldukça seyrek bildirilmiş olan insüline bağlı ödem tanısı konulmuştur. İnsülin tedavisinin yedinci gününde ödemin kendiliğinden gerilediği gözlemlendi. Özellikle yeni tanı almış tip 1 diyabetli çocuklarda ve ergenlerde insülin tedavisi başlandıktan sonra gelişen ödemin insüline bağlı olabileceği düşünülmelidir. (*Türk Ped Arş 2013; 48: 62-4*)

**Anahtar sözcükler:** Diyabet, ergen, insülin, ödem

### Summary

Edema caused by insulin therapy is a rare complication. Here we report a 13 year old boy with newly diagnosed type 1 diabetes who developed edema in lower extremities in the third day of insulin therapy. After exclusion of other causes leading to edema, we diagnosed insulin edema which has been very rarely reported in children. Within 7 days of insulin therapy, edema resolved spontaneously. In newly diagnosed type 1 diabetic children and adolescents insulin-induced edema should be considered after the initiation of insulin therapy. (*Türk Arch Ped 2013; 48: 62-4*)

**Key words:** Adolescent, diabetes, edema, insulin

### Giriş

Alta yatan kalp, karaciğer veya böbrek hastalığı olmaksızın gelişen ödem insülin tedavisi sırasında karşılaşılabilecek oldukça seyrek görülen bir durumdur. Ödemin insülin tedavisi başlandıktan kısa bir süre sonra veya kullanılan insülin dozlarının artırılması sonrası görülebildiği bildirilmiştir (1-3). Bilinen ilk olgunun 1928 yılı gibi eski bir tarihte yayınlanmış olmasına rağmen olayın patofizyolojisi günümüzde hala kesin olarak aydınlatılamamıştır (2). İnsülin tedavisi sırasında ödem görülebileceğinin bilinmesinin faydalı olacağını düşünerek olguyu sunmaktayız.

### Olgu

On üç yaşında erkek olguda bir aydır çok su içme, sık idrar yapma ve son on beş gündür gece işemesi olan hastanın yapılan tetkiklerinde kan şekeri yüksekliği saptandı.

Hafif sıvı kaybı dışında fizik muayene bulguları olağan bulunan olgunun, boya göre vücut ağırlığı %74 (düşük) idi. Kan şekeri 342 mg/dL, glükozüri (+++), idrar ketonu pozitif, kan gazlarında pH 7,28, bikarbonat 16,5 mmol/L olup, metabolik asidozu bulunmamaktaydı. Olgunun glikolize hemoglobin A1c değeri yüksek (%11,5), hiperglisemi sırasında C peptid düşük, (0,2 ng/mL) bulundu. Tip 1 diyabet tanısı konularak kristalize insülin tedavisi başlandı. İnsülin tedavisinin üçüncü gününde olgunun her iki ayak bileği ve pretibiyal bölgede gode bırakan ödem olduğu gözlemlendi (Şekil 1). İdrar örneğinde sodyum atılımı hafif azalmıştı (9 mEq/L, normal: 10-20), proteinürisi saptanmayan olgunun yirmi dört saatlik idrarında bakılan mikroalbümin düzeyi normal, (5 µg/dak) idi. Böbrek ve karaciğer işlev testleri normal sınırlarda, gelişinde total protein 6,5 g/dL, albümin 3,5 g/dL olarak bulundu. Olgunun sabah 08.00'de bakılan serum kortizol düzeyi 11 µg/dL (normal: 3-21), plazma renin düzeyi 38 mU/L (normal: 3,3-41), plazma aldosteron düzeyi

550 pmol/L (normal: 100-950) ile normal sınırlarda idi. Karın ultrasonografisi, ekokardiyografik incelemesi, bacaklarda Doppler ultrasonografisi normaldi. Ödem başladıktan dört gün sonra günlük insülin dozunun azalmasıyla birlikte ödemin gerileyerek kaybolduğu, tedavisiz kendiliğinden düzeldiği görüldü.

## Tartışma

Oldukça seyrek karşılaşılan bir durum olan insüline bağlı ödemi iyi anlaşılabilmiş bir konu değildir. Yeterince tanınmamış olması ve daha önemlisi çoğu olgunun hafif seyretmesi ve kendiliğinden düzelmesi nedeniyle gerçekte olduğundan daha az bildirilmiş olması muhtemeldir. Bu makalede diyabet tedavisi sırasında seyrek görülen bu duruma dikkat çekmek, hekimleri bu az bilinen komplikasyon hakkında bilgilendirmek istedik. Olguların çoğu periferde görülen hafif ödem tablosuyla ortaya çıksa da, yaygın ve ağır ödem geliştiği bildirilmiş olan olgular bulunmaktadır (3-7). Nadiren ödemin periferde sınırlı kalmayarak, sıvı birikiminin seroza boşluklarına uzandığı, asit, plevral efüzyon, hatta kalp yetersizliğine yol açtığı bildirilmiştir (8,9). Ödeme yol açması muhtemel mekanizmalardan biri insülin hormonunun böbrek üzerinde elektrolit iletimini etkilemesi, antinatriüretik etkiye yol açmasıdır (10). İnsülin tedavisi böbrek tübüllerinde  $Na^+/K^+$ -ATPazı ve  $Na^+/H^+$  değiştirici sistemleri uyarmakta böylece vücutta sodyum tutulmasını sağlamaktadır (11,12). İnsülin tedavisi sırasında oluşan geçici hiperaldosteronizmin vücutta sodyum ve sıvı tutulmasına katkısının olduğu ileri sürülmüştür (13). İnsülin tedavisiyle birlikte glukagon hormonunun baskılanmasının böbreklerden sodyum ve sıvı atılımını azalttığı bilinmektedir (14). Hem diyabet hastalarında hem de sağlıklı kontrollerde insülin hormonunun kapiller geçirgenliği artırdığı, dolaşımda azalan albümin düzeylerinin ödem gelişimine katkı sağladığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (15,16). Olgumuzun serum albümin, plazma renin ve aldosteron düzeyleri normal sınırlarda bulunsa da, idrar sodyum atılımının alt sınıra yakın, hafif azalmış olması yukarıdaki mekanizmaların ödem gelişiminde rol oynamış



Şekil 1. Her iki bacakta ödem

olabileceğini aklımıza getirdi. Nitelik serum albümin düzeyi normal olduğu halde insüline bağlı ödem geliştiği bildirilmiştir (1). Başka çalışmalarda da insülin tedavisinin albümin düzeylerinde azalmaya yol açsa da bunun ödem gelişimi için yeterli olmayacağı ileri sürülmüştür (3,16). İlginç olarak bizim olgumuzda da, daha önce insüline bağlı ödem geliştiği bildirilen bazı olgularda olduğu gibi boya göre vücut ağırlığının düşük olduğu gözlenmiştir (1,3,17). Bu çocukların vücut ağırlıklarının kaybı insülin eksikliğinin yol açtığı katabolizmayla ilişkilidir. İnsülin eksikliği sırasında oluşan katabolik süreçte yoğun sıvı tedavisi uygulanması verilen sıvının cilt altı dokulara sızmasına yol açmakta, kronik hiperglisemiyle birlikte damar geçirgenliğinin artmış olması da, bunu kolaylaştırmaktadır (18).

Sebebi ne olursa olsun insülin tedavisi sırasında oluşan ödemin çoğunlukla kendi kendini sınırladığı, kendiliğinden düzeldiği bilinmektedir. Ancak bu olgular için sıvı ve tuz kısıtlaması yapılması, ciddi ödem bulunan dekompanse olgular için diüretik tedavisinin uygulanması önerilmektedir (1,4). Özellikle uygunsuz hiperaldosteronizm olan durumlar için aldosteron antagonisti olan spironolakton önerilmekte ve diğer diüretiklerle birlikte kullanılması tavsiye edilmektedir (19).

Bu makalede yeni tanı almış olan ergen tip 1 diyabet hastasında insülin tedavisi sırasında gelişen ödem oldukça seyrek bir komplikasyon olması nedeniyle sunulmaktadır. İnsülin tedavisine bağlı ödemin daha iyi tanınması ve olguların çoğunun bizim olgumuzda olduğu gibi, tedavisiz düzeldiğinin bilinmesi bu konuda oluşan endişeyi azaltacak, gereksiz girişimlerin önüne geçebilecektir.

## Kaynaklar

1. Hopkins DF, Cotton SJ, Williams G. Effective treatment of insulin-induced edema using ephedrine. *Diabetes Care* 1993(7); 16: 1026-28.
2. Leifer A. A case of insulin edema. *JAMA* 1928; 90: 610-1.
3. Juliusson PB, Bjerknes R, Sovik O, Kvistad PH. Generalized edema following insulin treatment of newly diagnosed diabetes mellitus. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001; 121(8): 919-20.
4. Chelliah A, Burge MR. Insulin edema in the twenty-first century: review of the existing literature. *J Invest Med* 2004(2); 52: 104-8.
5. Bleach NR, Dunn PJ, Khalafalla ME, McConkey B. Insulin edema. *Br Med J* 1979(6183); 21: 177-8.
6. Hirschberg B, Muszkat M, Marom T, Shalit M. Natural course of insulin edema. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 187-8.
7. Doman TL, Jenkins S, Cotton RE, Tattersall RB, Burden RP. The nephrotic syndrome at presentation of insulin-dependent diabetes mellitus; cause or coincidence? *Diabet Med* 1988; 5: 387-90.
8. Evans DJ, Pritchard-Jones K, Trotman-Dickenson B. Insulin oedema. *Postgrad Med J* 1986; 62: 665-8.
9. Zenda T, Murase Y, Yoshida I, Muramoto H, Okada T, Yagi K. Does the use of insulin in a patient with liver dysfunction increase water retention in the body, i.e. cause insulin edema? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15(5): 545-9.
10. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975; 55(4): 845-55.
11. Kalambokis GN, Tsatsoulis AA, Tsianos EV. The edematogenic properties of insulin. *Am J Kidney Dis* 2004(4); 44: 575-90.
12. Klisic J, Hu MC, Nief V, et al. Insulin activates  $Na^+/H^+$  exchanger 3: biphasic response and glucocorticoid dependence. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283(3): 532-9.

13. Bleach NR, Dunn PJ, Khalafalla ME, McConkey B. Insulin oedema. *Br Med J* 1979; 21: 177-8.
14. Spark RF, Arky RA, Boulter PR, Saudek CD, O'Brian JT. Renin, aldosterone and glucagon in the natriuresis of fasting. *N Engl J Med* 1975(25); 292: 1335-40.
15. Gundersen HJ, Christensen NJ. Intravenous insulin causing loss of intravascular water and albumin and increased adrenergic nervous activity in diabetics. *Diabetes* 1977; 26(6): 551-7.
16. Wheatly T, Edwards OM. Insulin oedema and its clinical significance: metabolic studies in three cases. *Diabet Med* 1985; 2(5): 400-4.
17. Suzuki Y, Kadowaki H, Taniyama M, et al. Insulin edema in diabetes mellitus associated with the 3243 mitochondrial tRNA - Leu (UUR) mutation; case reports. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 29(2): 137-42.
18. O'Hare JA, Ferriss JB, Twomey B, O'Sullivan DJ. Poor metabolic control, hypertension and microangiopathy independently increase the transcapillary escape rate of albumin in diabetes. *Diabetologia* 1983; 25(3): 260-3.
19. Kalambokis G, Tsatsoulis A, Economou G, Tsianos EV. A case of insulin edema with inappropriate hyperaldosteronism. *J Endocrinol Invest* 2004; 27(10): 957-60.