

# Astım Tedavisinde İnhalen Steroidlerin Kan Lipidleri ve OGTT Üzerine Etkileri

Hanife Usta\*, Füsün Erdenen\*\*, Müjdat Batur Canöz\*, Öznur Ertaş\*

\* SSK İstanbul Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

\*\* SSK İstanbul Hastanesi İç Hastalıkları ve Allerji-İmmunoloji Kliniği

## Özet

Astım tedavisinde inhale steroidler, hastalığı kontrol altına almak için yüksek dozda kullanıldıklarında kısmen absorbe olmakta ve bir takım yan etkilere yol açabilmektedir (1,2). Özellikle endokrin yan etkiler; HPA supresyonu, osteoporoz, çocuklarda büyüme gelişme geriliği, kan glukoz ve lipid profiline etkileri üzerine bir çok araştırma yapılmıştır. Çalışmamızda 400µg/gün budesonid inhalasyonun oral glukoz tolerans testi (OGTT), açlık kolesterol ve trigliserit değerlerine etkileri araştırılmıştır. Çalışmaya hastanemiz allerji polikliniğine başvuran önceden herhangi bir astım tedavisi almamış, diabet, hipertansiyon, kronik karaciğer, böbrek hastalığı, kalp yetersizliği gibi ek hastalığı olmayan, herhangi bir ilaç ve alkol kullanmayan 24 yeni astımlı hasta (19 kadın 5 erkek) alındı. Hastalara 4 hafta süreyle 2x12 mcg/gün formoterol, ardından 4 hafta boyunca ilave 400mcg/gün inhale budesonid tedavisi uygulandı. Başlangıçta, formoterol ve budesonid-formoterol kombinasyon tedavisinden sonra 3 kez OGTT, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid ve AST, ALT ölçüldü. Sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Literatür verileri ile uyumlu olarak 400µg/gün inhale steroid tedavisinin oral glukoz tolerans testine olumsuz bir etkisinin olmadığı gözlemlendi. Açlık total kolesterol ve trigliserit değerlerinin de değişiklik göstermediği. HDL- Kolesterol düzeyinde ise artış olduğu saptanmıştır. Akciğer Arşivi: 2004; 5: 190-193.

**Anahtar Kelimeler:** İnhalen steroidler, OGTT

## Summary

### The Effects of Inhaled Steroids on OGTT and Blood Lipids in Asthma

Systemic side effects may occur with high dose therapy of inhaled corticosteroids by systemic absorption when used for effective long term control of asthma. Many studies made for the side effects especially on endocrine metabolism; such as adrenal suppression, growth retardation and glucose and lipid parameters. We investigated the effect of 400mcg/day budesonid inhalation on OGTT, fasting glucose, cholesterol and triglycerid levels. We studied 24 new asthmatic patients from our allergy clinic without any previous therapy (19 woman, 5 man) with no other disease such as diabetes mellitus, hypertension, chronic liver or renal disease. Formoterol 2x12 mcg/day used for a month initially. Then, inhaled corticosteroid (Budesonide) 400mcg/day therapy were used beside formoterol. OGTT, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerid, AST, ALT were performed; at the beginning of the study, after the formoterol, and after the combination protocol. Results were compared with statistical methods. Fasting glucose, total cholesterol, LDL cholesterol triglycerid levels and OGTT were not effected with the budesonid therapy in accordance with literature. HDL cholesterol levels were increased significantly. Archives of Lung: 2004; 5: 190-193.

**Key Words:** Inhaled steroids, OGTT

## Giriş

Son yıllarda astım tedavisinde inhale steroid kullanımının yaygınlaşması bu ajanların sistemik yan etkileri konusunda araştırmaların gerekliliğini ortaya koymuştur. Özellikle HPA supresyonu, osteoporoz, çocuklarda büyüme gelişme geriliği, katarakt hakkında pek çok araştırma yapılmıştır. Daha çok endokrinologların üzerinde durduğu yan etkilerden biri de inhale steroidlerin kan glukoz ve lipid profili üzerine olanlarıdır. Buna yönelik olarak Beklametazon dipropiyonat ve budesonid ile yapılan çalışmalar sonucunda inhale 400mcg/gün BDPnin OGTT yi etkilemediği, 800mcg/gün

BDP'nin total kolesterol, HDL ve insülin düzeylerinde artışa yol açtığı, 1000mcg/gün BDP'nin insülin ve kolesterol düzeylerini arttırdığı ve 2000mcg/gün fluktikazon veya BDP ile diabetik hastalarda Hba1c'yi etkileyebileceği gösterilmiştir. Bu etkilerin hangi dozda ve sürede ortaya çıktığına ilişkin farklı görüşler bildirilmekle birlikte doz arttıkça yan etkilere artış görülmektedir (10,12,17,18).

## Materyal ve Metod

Çalışmaya hastanemiz allerji polikliniğine başvuran, daha önceden bilinen bir kronik hastalığı olmayan, astım nede-

niyle de son 6 aydır hiç inhale steroid almayıp lüzum halinde kısa etkili beta 2 agonist kullanmış hafif ve orta derece astımı olan 24 kişi (19 kadın, 5 erkek) alındı. Oral kontraseptif ve alkol kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların yaş ortalaması  $36 \pm 12$  yıl idi. Hastalara inhale steroid tedavisine başlamadan 4 hafta süre ile formoterol verilerek semptomatik rahatlama sağlandı, aynı zamanda da formoterolün metabolik parametreler üzerine etkisi araştırıldı. Venöz kan örnekleri hasta ilk başvurduğunda, bir ay formoterol tedavisinden sonra ve formoterol-budesonid tedavisinden bir ay sonra olmak üzere üç kez alınarak açlık kan glukozu, lipitleri ve karaciğer enzim düzeyleri ölçüldü. Her üç aşamada OGTT testi için 75 gr oral glukoz verilerek 30, 60, 120, 180 dakikalarda venöz kan glukoz değerlerine bakılarak kaydedildi. İstatistiksel değerlendirmede SSPS for Windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda paired t testi ve Wilcoxon rank testi kullanıldı.  $P < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

**Tablo I: Başlangıç ve formoterol sonrası lipid değerleri.**

	Başlangıç		Beta 2 agonist sonrası		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Total kolesterol (mg/dl)	175,9524	39,6339	180,6190	44,6156	,294
HDL(mg/dl)	48,4706	15,6130	51,8824	15,4227	,304
LDL(mg/dl)	116,8667	34,8422	114,4000	40,1476	,606
Trigliserid (mg/dl)	80,0500	42,1045	83,7000	47,7461	,534
AST(IU/dl)	16,9412	4,8150	16,5294	3,5728	,729
ALT(IU/dl)	16,8824	9,1439	17,8824	7,6476	,564

**Tablo II: Başlangıç ve budesonid sonrası lipid değerleri.**

	Başlangıç		Steroid tedavi sonrası		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Total kolesterol (mg/dl)	177,7500	38,9093	175,5417	37,9943	,632
HDL (mg/dl)	46,6522	14,5058	55,2174	15,1206	,013*
LDL (mg/dl)	114,1000	31,7372	109,0500	33,0987	,233
Trigliserid(mg/dl)	107,7917	148,8220	90,7083	81,8421	,272
AST (Iü/dl)	16,4286	4,8329	17,3810	6,9676	,512
ALT (Iü/dl)	17,7619	9,0383	18,3333	15,3569	,824

**Tablo III: Formoterol ve budesonid-formoterol tedavisinden sonra lipidler ve transaminaz değerleri.**

	Beta 2 agonist sonrası		Inh Steroid sonrası		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Total kolesterol (mg/dl)	180,6190	44,6156	175,6190	40,6688	,167
HDL(mg/dl)	51,8824	15,4227	58,1765	15,4242	,112
LDL(mg/dl)	114,4000	40,1476	110,4000	35,3650	,301
Trigliserid(mg/dl)	83,7000	47,7461	76,2500	39,2976	,136
AST(IU/dl)	16,2667	3,6930	15,8667	2,6957	,624
ALT(IU/dl)	17,5333	7,8364	15,1333	6,3230	,116

## Bulgular ve Sonuç

Yirmi üç hastada; başlangıç, B2 agonist ve B2 agonist- inhale steroid sonrası yapılan üç OGTT de bir bozukluk saptanmamıştır. Sadece1 hastada bazal OGTT normal iken beta 2 agonist tedavisinden sonra OGTT si bozulmuş; inhale steroid tedavi sonrası da aşikar diyabet gelişmiştir. Karaciğer enzim düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Lipid profilleri açısından, başlangıç ,beta agonist ve inhale steroid dönemi karşılaştırıldığında, total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde minimal bir yükselme görülmekle birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İn hale steroid tedavisini takiben HDL kolesterol düzeyleri başlangıç değerlerine göre yüksek olup bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.013$ ).

## Tartışma

Astım akciğer havayollarının reversibl obstruksiyonu, inflamasyonu ve çeşitli stimuluslara aşırı cevabıyla karakteri-

ze kronik hastalığıdır (3). Prevalansı tüm dünyada artmakta ve önümüzdeki yüzyılda artmaya devam edecek gibi görünmektedir (4-6).

İnhale steroidler, 40 yıldan bu yana astım tedavisinde tüm yaş gruplarında uzun süreli kullanımdaki etkinliği ve güvenirliliği ispatlanmış ilaç grubudur (7). 1970'lerin başında ilk pediatrik çalışmalarda kullanılan inhale beklametazon dipropiyonatin, bronkodilatör ajan kullanım sıklığını, oral steroid ihtiyacını ve semptomları azalttığı saptanmıştır (8). İn hale steroidlerin etkinliğinin yanı sıra yol açtığı sistemik yan etkiler tartışılmalı konulardan biri olmuştur. İn hale steroidlerin, konvansiyonel tedavi dozlarında bile osteoporoz, büyüme gelişme geriliği, adrenal süpresyon gibi yan etkileri görülmüştür (9).

Sistemik steroidlerin glukoz toleransını bozan etkileri iyi bilinmektedir. Bu etkiler diyabete yatkın bireylerde daha çok gözlenmiştir (7). İn hale steroidlerin de yüksek dozlarda karbonhidrat ve lipit metabolizmasında bozuluklara yol açtığı saptanmıştır. Turpeinen ve arkadaşları (8) 5-10 yaş arası 9 astımlı çocukta bir ay süre ile yüksek doz (800µg/m/gün), takiben 4 ay boyunca da düşük doz (400µg/m/gün) inhale beklametazon vererek metabolik yan etkilerini araştırmışlardır. Yüksek doz inhale steroid tedavisinden sonra total kolesterol düzeyinde %11, HDL kolesterol düzeyinde ise %22 oranında ve kan glikozu değişimsiz kan insülin düzeylerinde artış saptamışlardır. Kolesterol düzeyindeki artışın kardiyovasküler riski artıracığı düşünülmekle birlikte HDL oranındaki artış bu riski dengelemektedir (11). Bu çalışmada günlük doz 400µg'a düşüldüğünde serum HDL düzeylerinin başlangıçtaki değerlere tekrar döndüğü antiastmatik etkilerin devam etmesine rağmen sistemik yan etkilerin kaybolduğu gözlemlendi.

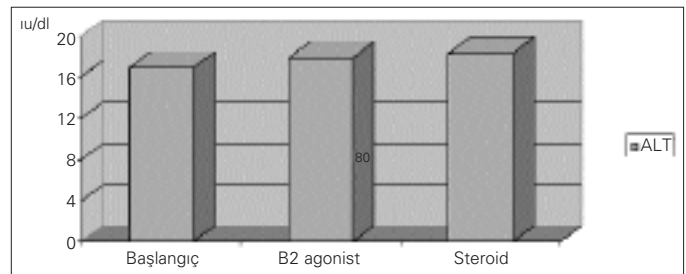
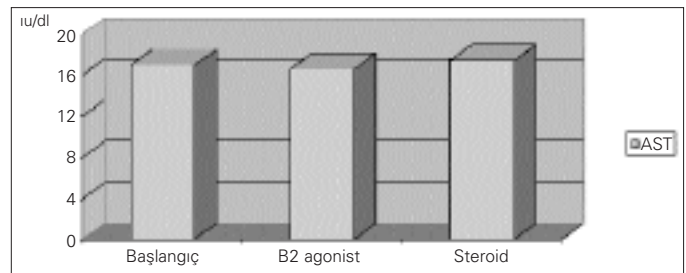
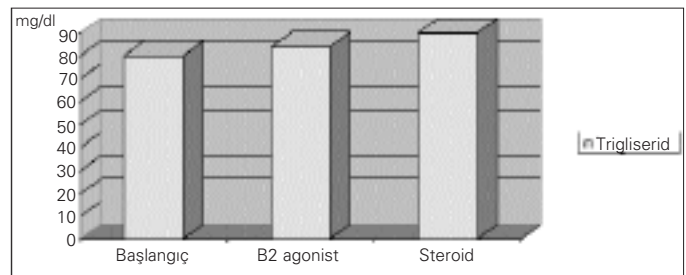
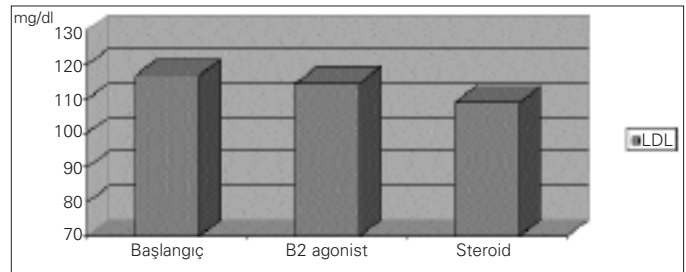
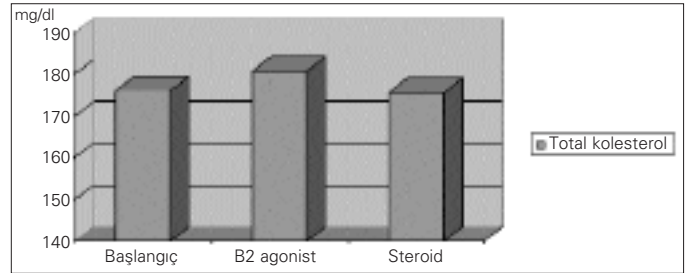
Kuruszynka ve arkadaşlarının 9 sağlıklı gönüllüde 4 hafta boyunca 1000µ BDP kullanarak yaptıkları çalışmada ise plazma insülin ve kolesterol düzeylerinin anlamlı şekilde artmasına rağmen glikozile hemoglobin ve kan glikoz düzeyinin değişmediği görüldü (11). Bu çalışmada periferik insülin konsantrasyonu % 36 oranında artmasına rağmen kan glikozunda değişiklik saptanmamıştır. Bu durum bize inhale steroid sonrası karaciğerde insülin duyarlılığının değiştiğini göstermektedir. Serum glikoz konsantrasyonu karaciğer glikoz üretim hızının ana düzenleyicisidir. Yüksek insülin düzeyinin anabolik ve güçlü aterojenik etkileri kardiyovasküler morbiditeyi artırmaktadır (14). insülin tek başına koroner arter hastalığı için risk faktörü olabilir (13). Bütün bu çalışmalarda yüksek doz inhale steroidlerin insülin direncine yol açtığı görülmekle birlikte bu etkinin bilinen bağımsız farklı bir mekanizmalarla da olabileceği düşünülmüş, fakat bu mekanizmalar hala açıklık kazanmamıştır (12).

İnhale steroidlerin yol açtığı hepatik kolesterol sentezinin artışı insülin sekresyonu artışına sekonder olabilir (15). İnsülin karaciğerde kolesterol sentezinde hız sınırlayıcı enzimin major regülatörüdür (16). Kruzynka plazma kolesterol düzeyindeki bu küçük artışları kardiyovasküler risk açısından anlamlı kabul etmiştir.

Yernault ve arkadaşları (17) ise 400 µg/gün dozunda 4 hafta süreyle inhaler beklametazon dipropiyonat ile 20 astımlı

hastada yaptıkları çalışmada glukoz tolerans testinde ve serum insülin düzeyinde bozukluk oluşmadığını göstermiştir. Serum bazal kortizol düzeyinde hafif düşme saptanmış olup kortizolün ACTH'ya cevabını normal olarak bulmuştur.

İnhale steroidlerin oluşturduğu insülin duyarlılığında azalma yaşlılarda ve diyabete yatkın bireylerde farklı etkiler yaratabilir. Ebden ve arkadaşları beklametazon dipropiyonatı



Hastaların başlangıç ve B2 agonist kullanım sonunda açlık total kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, ALT ve AST değerleri karşılaştırıldığında hiçbir değerde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

(2000µg/gün) 2 hafta süre, 14 normal ve 10 kan şekeri diyetle regüle diyabetik hastada kullanmışlar ve hastaların glukoz tolerans testi, insülin seviyeleri, açlık kolesterol ve trigliserid değerleri üzerinde gruplar arasında anlamlı fark gösterememişlerdir (18). 67 yaşında 40 yıllık kan şekeri oral antidiyabetik ile regüle diyabetik erkek hastada 2000µg/gün 2 hafta flutikazon propiyonatin kullanılmasıyla glikozürinin kötüleştiği ve glikozile hemoglobin konsantrasyonunun arttığı gözlenmiştir. Bu hastada doz 1000µ/gün inildiğinde glikozile hemoglobin konsantrasyonunun düştüğü ve glikozürinin gerilediği saptanmıştır (20). Bu durum bize inhale steroidlerin yüksek doz kullanımı ile metabolik bozuklukların oluşabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda ise 400µg gün inhale steroid ile oral glikoz tolerans testinde bozukluk oluşmadığı; total açlık kan kolesterol ve trigliserit düzeyinde değişiklik saptanmamasına karşın, HDL -Kolesterol düzeyinde artış olduğu görüldü. Karaciğer enzimlerinde ise başlangıç düzeyine göre bir farklılık ortaya çıkmadı. Türkiye’de yapılan benzer bir çalışmada 11 astımlı hastada 1600µ/g 4 hafta inhale budenonid kullanımı ile serum trigliserit konsantrasyonunda değişiklik saptanmadığı, total kolesterol düzeyinde hafif bir düşüş, HDL-Kolesterol düzeyinde ise bir artış olduğu görülmüştür (21). Astımlı hastalarda düşük doz(200-300µg/gün) inhale steroidlerin üç aydan daha fazla süre ile verilerek yapılan başka bir çalışmada ise, lipit metabolizmasında değişiklik görülmemiştir (17).

Sonuç olarak; inhale steroidler halen astım tedavisinde kullanılan en etkili ilaç grubudur. Tüm inhale steroidler doz ile ilişkili sistemik yan etkiler (Büyüme gelişme geriliği osteoporoz , katarakt , kan glikoz ve lipid metabolizmaları üzerine etkileri) göstermektedir (22). Fakat bu etkilerin ortaya çıktığı doz ve kullanım süresi ile ilgili farklı görüşler olmakla birlikte genel yaklaşım sistemik etkilerin ortaya çıktığı doz, erişkinlerde 150 µg, çocuklarda 400 µg beklametazon eşdeğeridir.

## Kaynaklar

1. Herwaarden C.L.A. Controversies in asthma therapy: an overview. *Eur Respir Rev* 1993;3:15;473-74.
2. Hansel TT, Barnes PJ. Novel drugs for treating asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001 Mar;1(2):164-73.
3. Beasley R, Crane J, Lai CK, Pearce N. Prevalence and etiology of asthma. *Allergy Clin Immunol* 2000 Feb;105(2 QT2):466-72.
4. Hele DJ, Belvisi MG. Novel therapies for the treatment of inflammatory airway disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2003 Jan;12(1):5-18.
5. Angus RM. Inhaled Corticosteroids (Budesonide):The cornerstone of asthma therapy-What are the Options? *Pulm Pharmacol Ther*2002;15(6):479-84.
6. Goldfrey S, König P. Treatment of childhood asthma for 13 months and longer with beclomethasone dipropionate aerosol. *Arch Dis Child* 1974;49:591-6.
7. König P. The risks and benefits of inhaled corticosteroids. *Eur Respir Rev*, 1993. 3:15;501-10.
8. Turpeinen M, Sorva R, Juntinen-Backman K. Changes in carbonhydrate and lipid metabolism in children with asthma inhaling budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:384-9.
9. Kovanen Pt. Atheroma formation: defective control in the intimal round-trip of cholesterol. *Eur Heart J* 1990;11(suppl E):238-46.
10. Yernault J-C, Leclercq R, Schanely W, Virasoro E, De Coster A, Copinschi G. The endocrinometabolic effect of beclomethasone dipropionate in asthmatic patients. *Chest* 1977;71:698-702.
11. Kruszynska YT, Greenstone M, Home PD, Cooke NJ. Effect of high dose inhaled beclomethasone dipropionate on carbohydrate and lipid metabolism in normal subjects. *Thorax* 1987;42:881-4.
12. Powers CA. Effects of hyperinsulim. *Harrison’s 25th edition*.333;2124.
13. Padfield PL, Teelucksingh S. Inhaled corticosteroids:The endocrinologist’s view. *Eur Respir Rev* 1993, 3:15,494-500.
14. Doar JWH, Wynn V. Effect of obesity, glucocorticoid, and oral contraceptive therapy on plasma glucose and blood pyruvate levels. *Br Med J* 1970;i:149-52.
15. Ingebritsen TS, Gelen MJH, Parker RA, Evenson KJ, Gibson DM. Modulation of hidroximethylglutarylCoA reductase activity, and cholesterol synthesis in rat hepatocytes in response to insülin and glukagon. *J Biol Chem* 1979;254:9986-91.
16. Ebdon P, McNally P, Samanta A, Fancourt GJ. The effect of high dose beclomethasone dipropionate on glucose and lipid profiles in normal and diet controlled diabetic subject. *Respir Med*. 1989;83(4):289-91.
17. Clark T. Effect of beclomethasone dipropionate delivered by aerosol in patients with asthma. *Lancet* 1972;i:1361-64.
18. Kamada AK, Szeffler SJ, Martin RJ, et al. Issues in the use of inhaled glucocorticoids. *AM J Respir Crit Care Med* 1996;153:1739-48.
19. British Thoracic Society. Guidelines for management of asthma in adults: I- Chronic persistent asthma. *Br Med J* 1990;301:651-3.
20. Faul JL, Tormey W, Tormey V, Burke C. High dose inhaled corticosteroids and dose dependent lose of diabetic control. *BMJ* 1998;28;317(7171):1491.
21. O Yavuz, I Türkteş, C Çevik. The effect of High-dose inhaled budesonide on lipid profile in asthmatic patients. *Gen Pharmacol* 1996 ;27(1):89-90.
22. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2000 ;160(16):2549-50.