

Kortikosteroidi i šećerna bolest: nove spoznaje i perspektive u liječenju

Corticosteroids-induced diabetes mellitus: modern concepts and perspectives in the treatment

Dubravka Jurišić-Eržen^{1*}, Koraljka Benko¹, Gordana Starčević-Klasan², Romana Jerković²

Sažetak. Kortikosteroidi izazivaju pojavu steroidnog oblika šećerne bolesti mnogobrojnim mehanizmima. Kortikosteroidi povećavaju otpornost na inzulin u stanicama jetre i stanicama drugih tkiva kao što su masno i mišićno tkivo. Imaju štetno djelovanje na beta-stanice gušterače, smanjenja unosa glukoze u stanice i indukcije apoptoze. Čimbenici rizika za razvoj steroidne šećerne bolesti su doza i dugotrajnost primjene kortikosteroida, dob, obiteljska anamneza šećerne bolesti, debljina, rasa i prethodno postojanje šećerne bolesti. Pristup pacijentima sa steroidnom šećernom bolešću je dijeta, tjelovježba i samokontrola glukoze u plazmi. Ako glikemija natašte ili nakon obroka naraste preko 11,1 mmol/l preporučena je primjena inzulina.

Ključne riječi: hiperglikemija; inzulin; kortikosteroidi; šećerna bolest

Abstract. The mechanism of corticosteroids-induced diabetes mellitus is multifactorial. Corticosteroids induce hepatic and extrahepatic insulin resistance. Corticosteroids have direct harmful effects on insulin-secreting beta cells of the pancreas, decreasing in glucose transport into the beta cells and inducing apoptosis. The risk of corticosteroids-induced diabetes increases with the corticosteroids dosage, duration of therapy, age, family history of diabetes mellitus, obesity, ethnicity and high blood glucose concentrations before corticosteroids therapy. Treatment of patients with corticosteroids-induced hyperglycaemia is diet, exercise and self-monitoring of blood glucose level. Patients with persistent fasting and daytime blood glucose concentrations over 11.1 mmol/L, the treatment with insulin is recommended.

Key words: corticosteroids; diabetes mellitus; hyperglycemia; insulin

¹ Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka, Rijeka

² Zavod za anatomiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

***Dopisni autor:**

Prof. dr. sc. Dubravka Jurišić-Eržen, dr. med.
Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka
Krešimirova 42, 51 000 Rijeka
e-mail: dubravka.erzen-juriscic@ri.t-com.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

ŠEĆERNA BOLEST

Šećerna bolest ili *diabetes mellitus* je metabolički poremećaj višestruke etiologije obilježen stanjem kronične hiperglikemije s poremećenim metabolizmom ugljikohidrata, masti i bjelančevina radi oštećene sekrecije inzulina i/ili djelovanja inzulina. Pojavljuje se u četiri osnovna oblika, prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO)¹. Svaki oblik se razlikuje prema etiologiji, dijagnozi i terapijskom pristupu. Prvi oblik je šećer-

Hiperglikemija inducirana kortikosteroidima češće se vidi u kliničkoj praksi zbog visoke prevalencije dijabetesa i korištenja kortikosteroida.

na bolest tip 1 gdje se razlikuju dva podtipa: autoimuni (1A) i idiopatski (1B). Drugi oblik je šećerna bolest tip 2, čija patogeneza je kompleksnija i uzrokovana složenom interakcijom genskih poremećaja u b-stanicama gušterače (smanjena sekrecija inzulina), abnormalne aktivnosti inzulina (inzulinska rezistencija) u mišićnom, masnom tkivu i u samoj b-stanici te poremećajem metabolizma glukoze u jetri inzulinskom rezistencijom i neodgovarajućim inzulinskim lučenjem²⁻⁴. Treći oblik su drugi specifični tipovi, koji su etiološki heterogena skupina, gdje spadaju bolesti egzokrinog dijela gušterače, endokrinopatije, genski defekti funkcije β-stanice te bolest uzrokovana lijekovima i kemikalijama itd. Četvrti oblik je gestacijski dijabetes koji se očituje ili dijagnosticira prvi put tijekom trudnoće¹. Tip 2 šećerne bolesti predstavlja najučestaliji oblik i u populacijama bijelaca čini 85 – 95 % pacijenata⁵. Šećernu bolest karakterizira rani i ubrzani razvoj kroničnih mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija. Mikrovaskularne ili komplikacije na malim krvnim žilama su: retinopatija, nefropatija i neuropatija. Makrovaskularne ili promjene na velikim krvnim žilama oštećenje je uzrokovano aterosklerotskim procesom: ishemijska bolest srca i mozga, zatajenje srca i periferna vaskularna bolest. U velikim prospektivnim studijama kao što su DCCT (engl. *The Diabetes Control and Complications Trial*) i UKPDS (engl. *United Kingdom Prospective Diabetes Study*) dokazano je da je samo dobra kontinu-

irana glukoregulacija, izražena vrijednošću glukoziliranog hemoglobina A1C – HbA1C < 7 %, udružena sa sniženim rizikom pojavljivanja kroničnih komplikacija bolesti. No, značajno poboljšanje HbA1C postignuto intenzivnim liječenjem šećerne bolesti, praćeno je porastom broja epizoda hipoglikemije⁶⁻¹⁰.

LIJEKOVIMA IZAZVANA ŠEĆERNA BOLEST

Mnogi lijekovi utječu na sekreciju i djelovanje inzulina u perifernim tkivima (kao npr. glukokortikosteroidi, imunosupresivi, tiazidni diuretici, beta-blokatori starije generacije, inhibitori proteaze). Kortikosteroidi (KST) su skupina lijekova koja najčešće izaziva pojavu šećerne bolesti stoga i posebno nazvane steroidni dijabetes (SDM). Koriste se vrlo često u liječenju različitih bolesti i stanja prvenstveno zbog svog antiinflamatornog učinka. Utjecaj na pojavnost šećerne bolesti ovisi o aktivnosti i duljini djelovanja primijenjenog KST-a, o broju i učestalosti doza, o načinu aplikacije (inhalacija, kožna topička primjena, intraartikularna primjena), duljini terapije – kratkotrajna primjena (kod alergija, pogoršanje astme, kod hernijacija diska, prije kemoterapije) ili dugotrajna primjena (KOBP – kronična opstruktivna bolest pluća, pulmonalna intersticijska fibroza, nakon transplantacije srca, bubrega, jetre, reumatoidni artritis, miastenija gravis, lupus)¹¹. Svojim djelovanjem KST-i su antagonisti inzulina jer u jetri pojačavaju glukoneogenezu, u mišiću i masnom tkivu otežavaju unos i iskorištavanje inzulina, a u gušterači koče otpuštanje inzulina i stimuliraju sekreciju glukagona¹²⁻¹⁵.

UČESTALOST POJAVE STEROIDNOG DIJABETESA

Čimbenici rizika za razvoj steroidnog dijabetesa su dob, dugotrajnost terapije KST-ima, doza KST-a, debljina, prisutne komponente metaboličkog sindroma, komorbiditeti, dugotrajnost hospitalizacije i obiteljska anamneza dijabetesa. Točna prevalencija steroidnog dijabetesa do sada nije ustanovljena, ali brojni radovi ukazuju na direktnu povezanost upotrebe KST-a i pojave hiperglikemije^{16,17}.

U pacijenata s reumatoidnim artritisom, prosječne dobi 62 godine, gotovo 9 % je razvilo šećernu bolest tijekom dvije godine primjene liječenja

KST-ima¹⁸. Studija koja je analizirala vrijednosti glikemije kod nedijabetičnih pacijenata s primarnom bolesti bubrega liječenih s prednizolonom 0,75 mg/kg/dan ustanovila je kod 42 % pacijenata porast glukoze iznad 11,1 mmol/l dva sata nakon obroka uz urednu glikemiju natašte¹⁹. Dijabetična ketoacidoza i hiperosmolarni neketo-tički sindrom opisan je u više radova kao posljedica liječenja KST-ima^{20,21}.

DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI ŠEĆERNE BOLESTI

Dijagnoza šećerne bolesti postavlja se određivanjem koncentracija glukoze ako je glukoza u plazmi natašte (GUP nt) u dva različita mjerenja veća od 7,0 mmol/l ili slučajnim uzorkom određena u dva različita mjerenja postprandijalno (GUP pp) veća od 11,1 mmol/l ili nakon drugog sata OGTT-a (testa opterećenja glukozom sa 75 g suhe glukoze s 2 dcl vode) veća od 11,1 mmol/l radi se o šećernoj bolesti bilo kojeg tipa¹. Posebni dijagnostički kriteriji za steroidni dijabetes nisu do sada određeni. Veću prediktivnu vrijednost ima postprandijalna hiperglikemija u odnosu na glikemiju natašte, čije točno vrijeme ovisi o vršku najjače aktivnosti korištenog steroida. Farmakokinetika KST-a određuje vrijeme kada je potrebna provjera glikemije u plazmi, a samim time i liječenje. Vrhunac djelovanja prednisona je nakon 4 – 6 sati, a traje 13 – 16 sati, što se istovremeno poklapa i s krivuljama glukoze u plazmi^{22,23}.

PERSPEKTIVE U LIJEČENJU STEROIDNOG DIJABETESA

Pri određivanju terapije steroidnog dijabetesa treba razmotriti planiranu duljinu terapije KST-a, pridružene kronične bolesti i njihovu prognozu, duljinu trajanja šećerne bolesti i njen tip (novonastali oblik bolesti ili već postojeća bolest) te kakva je bila prethodna regulacija šećerne bolesti prije uvođenja steroida. Dobra regulacija glikemije u steroidnom dijabetesu podrazumijeva ciljne vrijednosti glukotrijade: GUP nt od 4,5 do 6,0 mmol/l, GUP pp do 7,8 mmol/l i glikolizirani hemoglobin – HbA1c manji od 6,5 %²⁻⁵. Da bi se postigle ciljne vrijednosti glukotrijade nužno je pristupiti liječenju šećerne bolesti kod tih pacijenata što ranije i što agresivnije jer samo dobrom regulacijom može se odgoditi ili zaustaviti razvoj

kroničnih komplikacija. Osnovni principi liječenja su edukacija i samokontrola, pravilna prehrana i tjelovježba. To je prvi korak i sastavni dio liječenja za sve tipove šećerne bolesti. Edukacija je terapijski postupak čija je svrha osposobiti pacijenta da postigne optimalnu regulaciju bolesti kako bi se razvoj kroničnih komplikacija odgodio²⁻⁴. Temeljne sastavnice dijabetične prehrane su planiranje unosa energije, ritma obroka, sastava makronutrijenata uz dijetna vlakna, a ukupni dnevni energetske unos određuje se ovisno o stupnju uhranjenosti i tjelesnoj aktivnosti. Preporučeno je 40 do 60 % ugljikohidrata, 35 % masti, 12 do 20 % bjelancevina i topiva vlakna 25 do 35 g dnevno²⁻⁴. KST-i pojačavaju glad, što pojačava unos ugljikohidrata kod tih pacijenata. Edukacijom treba svakako upoznati pacijente što su to ugljikohidrati i na koji način ih trebaju izbjegavati. Tada se dijabetička dijeta često kombinira s drugim dijetama za kronične bolesti koje koriste ti pacijenti, kao što je nefrološka, neslana dijeta. Tjelesna aktivnost je sastavni dio osnovnih principa. Poželjno je dnevno opterećenje od oko 30 do 45 min, a ukupno tjedno 2,5 sata tjelesne aktivnosti da bi se postigao povoljan učinak na krvni tlak, glikemiju, sniženje LDL kolesterola i triglicerida i gubitak na tjelesnoj težini¹. No kod pacijenata koji se liječe KST-ima pristup tjelesnoj aktivnosti treba biti individualan. Naime, osnovna bolest često ograničava mogućnost tjelesne aktivnosti, što je najizrazitije vidljivo u akutnim fazama bolesti. Ciljne vrijednosti kojima težimo dala su velika svjetska društva za praćenje i liječenje šećerne bolesti tipa 2: ADA (Američko dijabetološko društvo, engl. *American Diabetes Association*), EASD (Europsko dijabetološko društvo za izučavanje dijabetesa, engl. *European Association for the Study of Diabetes*), IDF (Svjetska međunarodna federacija za dijabetes, engl. *International Diabetes Federation*). Uz osnovne principe liječenja šećerne bolesti tipa 2 od 2006. g. navedena društva su uvela i metformin. Sve ove smjernice zastupaju brzi ritam primjene liječenja i promjenu terapije za 2 do 3 mjeseca ako se ne postigne ciljni HbA1c 6,5 % odnosno 7,0 %⁵. Potrebno je započeti terapiju inzulinom kada je HbA1c veći od 7,5 % nakon maksimalne doze oralnih hipoglikemika i promjene životnih navika⁵. Smjernice svih stručnih društava, uključujući

Američko društvo kliničkih endokrinologa (engl. *American Association of Clinical Endocrinologist*; AACE) i Američke škole endokrinologa (engl. *American College of Endocrinologist*; ACE), imaju za zadatak stimulirati optimalno liječenje i dobru praksu (kontrola kvalitete), olakšati razvoj edukacijskih programa, pridonijeti poboljšanju zdravstvenog sustava (rad na zdravstvenoj politici i financijska pitanja). Algoritam ACE/AACE liječenja šećerne bolesti tip 2 razlikuje 4 tipa inicijalne monoterapije (metformin, akarboza, DPP-4 inhibitor i

Potrebne su prospektivne kliničke randomizirane studije radi određivanja dodatnih dijagnostičkih i terapijskih algoritama za liječenje hiperglikemije inducirane kortikosteroidima.

GLP-1 agonist, TZD), 9 tipova dvojne kombinirane terapije te 6 tipova trojne kombinirane terapije i 5 tipova inzulinske terapije (bazalna, predmiješana, prandijalna, bazal-bolus, CSII). Načini primjene terapije određeni su prema vrijednosti HbA1C kod otkrivanja bolesti ili u tijeku liječenja u 3 stupnja: 6,5 – 7,5 %, 7,6 – 9,0 % i > 9,0 %. Zadani ciljnu vrijednost HbA1C treba prilagoditi kod osoba s povećanim rizikom od nastanka medikamentoznih hipoglikemija i povećanim kardiovaskularnim rizikom. Odabir pojedine terapijske opcije kod steroidnog dijabetesa je individualan te ovisi o dozi KST-a i duljini liječenja te pridruženim bolestima. U slučaju sumnje na šećernu bolest tipa 1 (kod mršavih i mlađih pacijenata) koji se prezentiraju dijabetičkom ketoacidozom potrebno je odmah započeti terapiju inzulinom. Istodobno treba odrediti C-peptid, antitijela na Langerhansove otočice i antitijela na inzulin. Započinjanje terapijom peroralnim antidijabeticima uobičajeni je početak liječenja steroidnog dijabetesa kod većine pacijenata. Odabir lijeka ovisi prvenstveno o komorbiditetima kada su pojedini lijekovi kontraindicirani (npr. metformin kod kronične renalne insuficijencije). Odabir peroralnog antidijabetika uvjetovan je njegovom učinkovitosti, niskim rizikom za razvoj hipoglikemija uz mali broj nuspojava²⁴. Terapija KST-ima dana ujutro ima veći utjecaj na glikemiju u kasnijem dijelu dana nego na glikemiju natašte. Izuzetak predstavlja davanje visokih doza KST-a ili

njihovo doziranje u dva navrata tijekom dana. Prva linija liječenja, ako je postprandijalna hiperglikemija ispod 12,2 mmol/l, predstavljaju metformin, akarboza, DPP-4 inhibitor i GLP-1 agonist te preparati sulfonilureje. TZD-i nisu preporučljivi zbog dodatnog dobivanja na težini i edema²⁵. Ako je postprandijalna glikemija između 12,2 – 16,7 mmol/l, preporučuje se uvođenje kombinacije metformina sa sulfonilurejom, ili glinidom, ili GLP-1 agonistom ili DPP-4 inhibitorom. Ako je postprandijalna glikemija iznad 16,7 mmol/l preporučuje se uvođenje inzulina u dozi od 0,15-0,3 U/kg. Odabir pojedine vrste inzulinskog liječenja je individualan i prilagođen oscilacijama glikemije uzrokovanih primjenom KST-a²⁴.

ZAKLJUČAK

Odabir terapija steroidnog dijabetesa predstavlja izazov u svakodnevnom kliničkom radu. Odabir terapijske opcije ovisi o dozi KST-a i duljini liječenja te pridruženim bolestima. Potrebne su dodatne kliničke prospektivne randomizirane studije radi određivanja dodatnih dijagnostičkih i terapijskih algoritama za liječenje steroidnog dijabetesa koji postaje sve veći klinički problem zbog širokih indikacija primjene terapije KST-ima i povećanja prevalencije šećerne bolesti tip 2.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications [Internet]. Geneva: Department of Noncommunicable Disease Surveillance, 1999 [cited 2015 Mar 1]. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/66040>.
2. Williams G, Pickup J. Handbook of Diabetes. Oxford: Blackwell Publishing Ltd., 2004;159-62.
3. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA et al. American association of clinical endocrinologists/American college of endocrinology' comprehensive diabetes management algorithm 2015. *Endocr Pract* 2015;21:438-47.
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015;58:429-42.
5. National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. NICE guidelines [CG87]. c2009 [cited 2015 Mar 1]. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg87>.

6. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
7. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
8. Nathan DM, Cleary Pa, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ et al. Diabetes Control and complications trial/Epidemiology of diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patient with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353: 2643-53.
9. Shankar A, Klein R, Klein BE, Moss SE. Association between glycosylated hemoglobin level and cardiovascular and all-cause mortality in type 1 diabetes. *Am J Epidemiol* 2007;166:393-402.
10. The Diabetes Control and Complications Trail Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trail. *Am J Med* 1991;90:450-9.
11. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids-new mechanism for old drugs. *N Engl J Med* 2005;353:1711-23.
12. Tamez-Pérez HE, Quintanilla-Flores DL, Rodríguez-Gutiérrez R, González-González JG, Tamez-Peña AL. Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review. *World J Diabetes* 2015;6:1073-81.
13. Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Miñambres I, Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes* 2014;6:9-20.
14. Liu XX, Zhu XM, Miao Q, Ye HY, Zhang ZY, Li YM. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: a meta-analysis. *Ann Nutr Metab* 2014;65: 324-32.
15. Kwon S, Hermayer KL. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Am J Med Sci* 2013;345:274-7.
16. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H, Avorn J. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med* 1994;154: 97-101.
17. Bevier WC, Zisser HC, Jovanovic L, Finan DA, Palerm CC, Seborg DE et al. Use of continuous glucose monitoring to estimate insulin requirements in patients with type 1 diabetes mellitus during a short course of prednisone. *J Diabetes Sci Technol* 2008;2:578-83.
18. Panthakalam S, Bhatnagar D, Klimiuk P. The prevalence and management of hyperglycaemia in patients with rheumatoid arthritis on corticosteroid therapy. *Scott Med J* 2004;49:139-41.
19. Uzu T, Harada T, Sakaguchi M, Kanasaki M, Isshiki K, Araki S et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases. *Nephron Clin Pract* 2007;105:c54-7.
20. Cagdas DN, Paç FA, Cakal E. Glucocorticoid-induced diabetic ketoacidosis in acute rheumatic fever. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008;13:298-300.
21. Dundar B, Eren E, Oktem F, Dundar N, Tunc B, Canatan D. Hyperosmolar non-ketotic syndrome in a child associated with L-asparaginase and prednisolone. *Pediatr Int* 2007;49:256-7.
22. Magee MH, Blum RA, Lates CD, Jusko WJ. Pharmacokinetic/pharmacodynamic model for prednisolone inhibition of whole blood lymphocyte proliferation. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:474-84.
23. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, Frith P, Stranks SN. Continuous monitoring of circadian glycemic patterns in patients receiving prednisolone for COPD. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1789-96.
24. Lansang MC, Hustak LK. Glucocorticoid-induced diabetes and adrenal suppression: How to detect and manage them. *Cleve Clin J Med* 2011;78:748-56.