

CONDUITA
ÎN MULTIMORBIDITATE:
HIPERGLICEMIA ȘI DIABETUL
ZAHARAT INDUS DE GLUCOCORTICOIZI
ÎN PATOLOGIIILE REUMATOLOGICE

Natalia LOGHIN-OPREA¹, Virginia ȘALARU¹,
Silvia STRATULAT¹, Lucia MAZUR-NICORICI¹,
Minodora MAZUR¹

¹ IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5\(102\).06](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5(102).06)

Rezumat

Glucocorticoizii (GC) reprezintă medicamente cu efect antiinflamator și imunosupresor important, fiind indicați în tratamentul afecțiunilor autoimune, dar care au o serie de efecte secundare metabolice, printre care și diabetul zaharat. Scopul cercetării este evidențierea posibilităților de monitorizare și tratament al hiperглиcemiei și diabetului zaharat (DZ) indus de glucocorticoizi la pacienții cu maladii reumatologice pentru optimizarea conduitei acestora. A fost efectuată sinteza publicațiilor cu referire la managementul hiperглиcemiei și diabetului indus de glucocorticoizi la pacienții cu maladii reumatologice. Termenii de căutare au fost „Hiperглиcemie indusă de corticosteroidi” SAU „Diabetul indus de corticosteroidi” ȘI „Maladii reumatologice”. Bazele de date selectate au fost PubMed, Medline, Web of Science. Conform criteriilor de căutare au fost evidențiate 26 de surse, care au fost analizate.

Ghidurile societății americane și britanice pe diabetologie privind diagnosticul și managementul hiperглиcemiei și a diabetului zaharat induse de glucocorticoizi, în mare parte vizează pacienții spitalizați, iar monitorizarea ambulatorie ulterioară este neconcludentă. La inițierea terapiei cu GC se recomandă evaluarea glicemiei bazale la persoanele cu DZ spitalizați, de patru ori zilnic postprandial, iar la pacienții despre care nu se cunoaște că au diabet - o dată pe zi. Odată cu dezvoltarea DZ steroid indus se vor recomanda antidiabetice orale, iar în cazurile în care pacienții prezintă hiperглиcemie semnificativă în asociere cu semne de cetoacidoză diabetică sau stare de hiperглиcemie hiperosmolară, recomandările ghidurilor internaționale sunt de a iniția insulina. După stoparea administrării GC se va efectua monitorizarea în mod constant și repetat a glicemiei, împreună cu revizuirea terapiei hipoglicemizante și atingerea normoglicemiei pe parcursul a 3 luni de zile, iar la persistența acesteia, se va monitoriza glicemia după 3 luni, împreună cu efectuarea testului de toleranță orală la glucoză sau HbA1c.

Cuvinte-cheie: glucocorticoizi, diabet zaharat, hiperглиcemie, maladii reumatice

Summary

Management in multimorbidity: glucocorticoid-induced hyperglycemia and diabetes in rheumatic diseases

Glucocorticoids (GC) are drugs with an important anti-inflammatory and immunosuppressive effect, being recommended in treating autoimmune diseases, but which have a series of metabolic side effects, including diabetes. The purpose of the research is to highlight the possibilities of monitoring and treating hyperglycemia and diabetes mellitus (DM) induced by glucocorticoids in patients with rheumatic diseases to optimize the management of these patients. A literature review on the management of glucocorticoid-induced hyperglycemia

and diabetes was performed. The databases searched were PubMed, Medline, Web of Science. The MeSh terms were „corticosteroid-induced hyperglycemia” OR „corticosteroid-induced diabetes” AND (rheumatic diseases). 26 sources were identified and analyzed.

American and British Diabetic Society guidelines for the diagnosis and management of glucocorticoid-induced hyperglycemia and diabetes aim largely at hospitalized patients, and subsequent outpatient follow-up is inconclusive. At the initiation of GC therapy, it is recommended to assess the basal blood glucose in hospitalized people with DM, four times a day postprandial, and in patients who are not known to have diabetes - once a day. With the development of steroid-induced DM, oral antidiabetics will be recommended, and in cases when patients present significant hyperglycemia in association with signs of diabetic ketoacidosis or hyperosmolar hyperglycemic state, the recommendations of the international guidelines are to initiate insulin. After stopping the administration of GC, the blood sugar will be constantly and repeatedly monitored, together with the review of the hypoglycemic therapy and the achievement of normoglycemia during 3 months, and if it persists, the blood sugar will be monitored after 3 months, together with the performance of the oral glucose tolerance test or HbA1c.

Key words: glucocorticosteroids, diabetes, hyperglycemia, rheumatic diseases

Резюме

Менеджмент при мультиморбидности: стероид-индуцированной гипергликемии и сахарного диабета при ревматологической патологии

Глюкокортикоиды (ГКС) — препараты с важным противовоспалительным и иммуносупрессивным действием, рекомендуемые при лечении аутоиммунных заболеваний, но обладающие рядом побочных метаболических эффектов, включая диабет. Цель исследования — осветить возможности мониторинга и лечения гипергликемии и сахарного диабета (СД), индуцированных глюкокортикоидами, у больных ревматологическими заболеваниями с целью оптимизации их поведения. Проведен синтез публикаций по вопросам лечения глюкокортикоид-индуцированной гипергликемии и сахарного диабета у пациентов с ревматологическими заболеваниями. Критериями поиска были «гипергликемия, вызванная кортикостероидами», ИЛИ «диабет, вызванный кортикостероидами», И «ревматологические заболевания». Было выявлено и проанализировано 26 источников.

Наиболее важные рекомендации по диагностике и лечению стероид-индуцированной гипергликемии и диабета в основном ориентированы на пациентов в условиях стационара, тогда как рекомендации по амбулаторному наблюдению не убедительны. В на-

чале терапии ГКС рекомендуется проводить оценку базального уровня глюкозы в крови у госпитализированных с СД четыре раза в день после еды, а у пациентов, у которых не выявлен сахарный диабет, - один раз в день. При развитии стероид-индуцированной СД будут рекомендованы пероральные противодиабетические средства, а в случаях, когда у пациентов наблюдается значительная гипергликемия в сочетании с признаками диабетического кетоацидоза или гиперосмолярного гипергликемического состояния рекомендуется введения инсулина. После прекращения приема ГКС необходимо контролировать уровень сахара в крови вместе с пересмотром проводимой гипогликемической терапии до достижением нормогликемии в течение 3 мес, а при ее сохранении - контроль сахара в крови, теста на пероральную толерантность к глюкозе или HbA1c.

Ключевые слова: глюкокортикоиды, сахарный диабет, гипергликемия, ревматические заболевания

Introducere

Glucocorticoizii (GC) reprezintă un grup de medicamente cu efect antiinflamator și imunosupresor important, fiind indicați pe scară largă în tratamentul afecțiunilor autoimune. La moment, până la 0,9% din populația generală administrează GC, iar aproape un sfert dintre pacienți au indicații de administrare pentru un termen îndelungat mai mult de 6 luni [1]. Datele recente relevă faptul că mai mult de 10% dintre toți pacienții din Marea Britanie spitalizați sunt tratați cu glucocorticoizi [1, 2]. Cu toate că sunt prescriși pe scară largă, GC au o serie de efecte secundare metabolice, așa ca hipertensiunea arterială, osteoporoza și diabetul zaharat.

Hiperglicemia asociată tratamentului cu GC este mai puțin recunoscută și monitorizată [3]. Este cunoscut că hiperglicemia poate duce la o serie de complicații importante, se asociază cu creșterea infecțiilor, mortalității și durata mai îndelungată de spitalizare.

Scopul cercetării a fost evidențierea posibilităților de monitorizare și tratament al hiperglicemiei și DZ indus de GC la pacienții cu maladii reumatologice pentru optimizarea conduitei acestora.

Material și metode

Pentru realizarea scopului a fost efectuată sinteza publicațiilor cu referire la managementul hiperglicemiei și diabetului indus de glucocorticoizi la pacienții cu maladii reumatice. Bazele de datele analizate au fost PubMed, Medline, Web of Science. Au fost utilizați următorii termeni de căutare: „Hiperglicemia indusă de corticosteroizi” SAU „Diabetul indus de corticosteroizi” și „Maladii reumatologice”. Ulterior sursele identificate au fost evaluate la corespunderea cu scopul cercetării. Au fost analizate 26 de

surse care s-au referit la mecanismele de apariție și managementul hiperglicemiei sau diabetului indus de GC la pacienții cu maladii reumatologice.

Rezultate

Înrăutățirea controlului glicemic în contextul diabetului zaharat preexistent este denumită hiperglicemie indusă de GC, în timp ce hiperglicemia în absența diabetului preexistent este denumită diabet indus de GC. Hiperglicemia este definită ca niveluri ale glicemiei >11,1 mmol/l identificat de cel puțin două ori după începerea terapiei cu GC [4-6].

Dezvoltarea hiperglicemiei induse de GC implică stimularea producției hepatice de glucoză și creșterea lipolizei țesutului adipos, precum și dezvoltarea și accentuarea insulinoresistenței, afectarea producerii și secreției de insulină de către celulele beta pancreatice [7]. Efectele menționate sunt mediate de acțiunile directe ale receptorului glucocorticoid, legarea acestuia de genele țintă specifice și controlul expresiei transcripționale ale acestora. În ficat, glucocorticoizii activează gluconeogeneza. Astfel, prin accelerarea proteolizei în mușchiul scheletic și lipolizei în țesutul adipos, GC amplifică formarea principalelor substrate (aminoacizi, glicerol) pentru gluconeogeneza. La nivel molecular, complexul receptor-glucocorticoid leagă ADN-ul din hepatocite pentru activarea genelor implicate în metabolismul hepatic al carbohidraților, care codifică două enzime specifice: fosfoenolpiruvat carboxikinaza (PEPCK, codificată de PCK1) și glucoză-6 fosfataza (G6Paza, codificată de G6PC1) [7]. Activarea acestor gene țintă ale complexului receptor-glucocorticoid este amplificată de prezența coactivatorului- PGC1α (Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1α) și a factorului de transcripție FOXO1 (Forkhead box protein O1) – acestea sunt reglate direct de GC și potențează sinergic activarea PEPCK [8].

GC pot perturba direct semnalizarea insulinei în mușchii scheletici prin scăderea expresiei și fosforilării substratelor receptorilor insulinei (IRS1), fosfatidil-inozitol-3 kinazei (PI3K) și protein kinazei B (PKB-AKT), efecte demonstrate la șobolani [9]. Acest efect are ca rezultat atenuarea translocării transportatorului GLUT4 pe suprafața celulară a mușchiului scheletic, ceea ce atenuază sensibilitatea la insulină a mușchilor scheletici și absorbția de glucoză, fapt ce contribuie la dezvoltarea diabetului zaharat indus de GC. Afectarea semnalizării insulinei (cum ar fi Pik3r1, care codifică subunitatea p85alfa a PI3K71) conduce la creșterea abundentă a p85 alfa care dereglează interacțiunea normală a acestuia cu receptorul insulenic IRS1. Această întrerupere de semnalizare a insulinei micșorează indirect fosforila-

rea glicogen sintazei kinazei 3, care se manifestă prin inhibarea glicogenogenezei și activarea indirectă a glicogenolizei [10].

Stimularea proteolizei și inhibarea sintezei proteinelor este un alt efect produs de GC. Mai mult, creșterea aminoacizilor serici oferă substraturi pentru gluconeogeneza ficatului. În țesutul adipos GC favorizează lipogeneza și hipertrofia adipoasă, preferențial în zona țesutului adipos abdominal. Concomitent GC favorizează lipoliza prin activarea lipazei hormon sensibile. În fine, GC cresc mobilizarea AGL din țesutul adipos, ceea ce explică acțiunea permisivă a GC asupra lipolizei stimulate de receptorii beta adrenergici. O creștere a acizilor grași interferează cu utilizarea glucozei și are ca rezultat accentuarea insulinoresistenței, în special la nivelul mușchilor scheletici. Generarea de mediatori lipidici indusă de GC sub formă de acizi grași din adipocite și ceramide din ficat deține de asemenea un rol crucial în dezvoltarea insulinoresistenței sistemice, deoarece acești produși se acumulează în ficat și mușchii scheletici [11].

Mecanismele care contribuie la scăderea utilizării glucozei în adipocite de către GC sunt mai puțin clare în acest moment, dar probabil sunt datorate modulării funcției GLUT4 și a cascadei de semnalizare a insulinei. GC sunt, de asemenea, implicați în diferențierea și extinderea precursorilor adipocitelor, un proces care poate exacerba și mai mult rezistența la insulină și disfuncția adipocitelor [12].

Studiile in vivo au demonstrat că tratamentul cu GC are ca rezultat hiperplazia secundară a celulelor beta într-un efort de a genera suficientă insulină pentru a menține normoglicemia în cazurile rezistenței periferice la insulină în diferite țesuturi-țintă. Cu toate acestea, studiile cu insulițe izolate în cultură au demonstrat rezultate contradictorii. Tratamentul direct al insulelor izolate în cultură cu GC induce apoptoza celulelor beta. GC cresc citotoxicitatea prin accelerarea producției speciilor reactive de oxigen, care la rândul lor induc apoptoza celulelor beta [13].

GC promovează degradarea GLUT2 și reduc expresia glucokinazei. În plus, GC activează expresia glucozo-6-fosfatazei, ceea ce afectează și mai mult intrarea Gl6P în glicoliză. Totodată, GC favorizează repolarizarea celulei beta prin deschiderea canalului de potasiu dependent de voltaj, atenuând astfel influxul de calciu și exocitoza granulelor care conțin insulină [14]. Astfel, GC pot induce hiperglicemia și diabetul steroid printr-o serie de mecanisme diverse, ceea ce sporește riscul apariției acestor fenomene.

Astfel, în contextul celor menționate anterior, rezultatele cercetărilor relevă riscul relativ de dezvoltare a diabetului la utilizarea GC, care variază de la 1,36 la 2,31 [15,16]. Datele metaanalizei efectuate

de Liu și coat. au demonstrat că 32,3% din indivizii tratați cu GC dezvoltă hiperglicemie, iar 18,6% diabet glucocorticosteroid indus [2]. Atât factorii specifici persoanei, cât și farmacologici pot contribui la dezvoltarea hiperglicemiei indusă de GC (vezi Boxa). Identificarea persoanelor cu risc crescut ar putea facilita diagnosticul și monitorizarea țintită. Printre cei mai frecvenți factori se includ vârsta, indicele masei corporale (IMC), HbA1c elevată, istoric personal de diabet gestațional și istoric familial de diabet [4, 6, 17].

Boxa. Factorii de risc implicați în dezvoltarea hiperglicemiei și diabetului steroid indus [4, 6, 17]

Factori farmacologici - Potența și doza medicamentului

Doza zilnică totală ce depășește nivelul fiziologic:

Hidrocortisonum 20 mg

Prednisolonum 5 mg

Metilprednisolonum 4 mg

Dexametazonum 0,75 mg

Betametazonum 0,75 mg

Durata tratamentului

Frecvența curelor de tratament

Factori demografici

Diabet zaharat preexistent

Persoane cu risc crescut de a dezvolta diabet (obezitate, istoric familial de diabet, diabet gestațional în anamneză, minorități etnice, sindromul ovarelor polichistice)

Glucoza a jeun elevată sau dereglarea toleranței la glucoză, HbA1c 42-47 mmol/mol

Episod precedent de hiperglicemie în cursul tratamentului cu GC

Administrarea concomitentă de alte medicamente diabetogene, tacrolimus

Factorii farmacologici trebuie luați în considerare în identificarea pacienților cu risc, astfel complicațiile GC par a fi dependente de doză și durata administrării. Dovezile sugerează că orice formulă de glucocorticoizi, prin orice modalitate de administrare: oral, inhalator, topic, intraarticular sau intralezional poate afecta controlul glicemic și induce hiperglicemie [6]. Dozele de prednisolon-echivalent mai mari de 5 mg au fost corelate cu o varietate de efecte adverse. În același timp ghidurile JBDS (Joint

British Diabetes Society) recomandă prudență, deoarece se pot dezvolta reacții adverse și la doze mai mici de 5 mg prednisolon-echivalent, iar curele îndelungate implică riscuri mai mari, cu o estimare de 22% la utilizarea glucocorticoizilor pentru >6 luni, și respectiv, 4,3% >5 ani [4].

Hiperglicemia indusă de glucocorticoizi și diabetul zaharat sunt asociate cu morbiditate și mortalitate excedente, ceea ce implică și costuri mai înalte ale asistenței medicale. Hiperglicemia poate conduce la simptome osmotice și la astfel de complicații acute ca cetoacidoza diabetică (DKA) și starea hiperglicemică hiperosmolară (HHS). Hiperglicemia este asociată cu consecințe importante inclusiv spitalizări prelungite sau mai frecvente, risc crescut de infecții concomitente [5]. Riscurile microvasculare și macrovasculare pe termen lung pot fi exacerbate la pacienții care primesc tratament cu glucocorticoizi, iar coexistența bolilor inflamatorii și a hiperglicemiei glucocorticoid induse conferă risc cardiovascular crescut [19].

Atât hiperglicemia, cât și diabetul indus de glucocorticoizi este subdiagnosticat și monitorizat insuficient. Rezultatele studiului efectuat de Fardet și coautorii, 2015, a demonstrat variații importante ale glicemiei la pacienții ce au administrat GC sistemic pentru mai mult de 3 luni. Totodată, autorii au constatat că la mai puțin de o treime dintre pacienți s-a efectuat monitorizarea glucozei de la inițierea administrării GC și la mai puțin de 60% dintre pacienții din studiu le-a fost monitorizat nivelul glucozei peste un an de la inițierea tratamentului [3]. Autorii studiului conchid că acest lucru poate fi explicat parțial prin lipsa unui ghid consensual pentru comunitatea medicală atât la nivel spitalicesc, cât și ambulatoriu.

De notat că testul oral de toleranță la glucoză și determinarea HbA1c nu sunt sugerate în mod obișnuit pentru screening-ul/diagnosticul diabetului indus de GC. Valoarea HbA1c poate fi inexactă sau înșelătoare în cazul unei hiperglicemiei cu debut nou, unde nivelul glicemic a fost în limite normale înainte de administrarea de glucocorticoizi. Totuși, în cazul pacienților cu factori de risc, HbA1c ar trebui să fie verificată înainte de inițierea tratamentului cu glucocorticoizi, pentru a exclude diabetul preexistent [4, 20].

În cazul pacienților cu DZ spitalizați, nivelul glucozei ar trebui verificat de patru ori zilnic postprandial, iar la pacienții care nu sunt cunoscuți cu diabet, glucoza ar trebui determinată o dată pe zi la începerea terapiei cu GC. De notat că, o doză de dimineată de GC va determina creșterea tranzitorie a glucozei serice în perioada de după-amiază. Prin urmare, monitorizarea glicemiei în acest moment oferă cea mai mare sensibilitate de diagnostic [4,

21]. În cazul în care nivelul glucozei postprandial la 2 ore depășește 11,1 mmol/l, dovezile sugerează necesitatea determinării glicemiei de patru ori pe zi [5].

Pentru persoanele spitalizate, nivelul glicemiei de referință acceptat este de 6 - 10 mmol/l. În grupurile cu risc crescut de hipoglicemie sau vulnerabile la efectele nocive cauzate de hipoglicemie, țintele glicemice acceptabile pot fi între 6 și 15 mmol/l. Grupurile de pacienți vulnerabili includ persoanele cu demență, pacienții cu delir sau fragilitate, cei cu leziuni cerebrale recente, cei cu risc de cădere, insuficiență renală și dializă, pacienți cu aport alimentar variabil și cei aflați pentru îngrijiri paliative [4, 21].

Ghidurile JBDS privind diagnosticul și managementul hiperglicemiei și a diabetului zaharat indus de glucocorticoizi, în mare parte vizează pacienții spitalizați, deși o mare parte a pacienților inițiază terapia cu GC în condiții de ambulator. Ghidurile JBDS recomandă o monitorizare mai atentă atât a persoanelor deja cunoscute cu diabet, cât și a celor cu factori de risc pentru dezvoltarea hiperglicemiei sau DZ GC-indus[4]. O abordare pragmatică în cadrul asistenței medicale primare este de a se asigura că toate persoanele cu risc crescut sau cu DZ preexistent să beneficieze de monitorizarea glicemiei la domiciliu, cu verificarea acesteia de cel puțin două ori pe săptămână. O monitorizare mai riguroasă se impune în cazul glicemiei ce depășește 11,1 mmol/l, iar pacienții ar trebui să primească școlarizare cu privire la simptomele hiperglicemiei și necesitatea testării cât mai rapide a glicemiei [4]. Testarea HbA1c anterior începerii tratamentului cu GC în grupurile cu factori de risc va facilita excluderea diabetului nedagnosticat. Aceste măsuri ar reduce în mod ideal prezentările acute de hiperglicemie și ar permite intervenția precoce asupra hiperglicemiei [20]. Ghidurile specifice pentru pacienții cu cancer recomandă monitorizarea nivelului de glucoză la fiecare programare în ambulatoriu dacă se ia în considerare terapia sistemică anticanceroasă sau glucocorticoizi [21, 22].

Conform evidențelor actuale existente, persoanelor cu DZ tip 1 care administrează concomitent GC, li se recomandă mărirea dozei de insulină umană, fiind cea mai indicată formă de insulină, cu 10-20% pentru a atinge țintele de glucoză. Dacă hiperglicemia persistă în pofida titrării insulinei, atunci ghidul JBDS recomandă revizuirea tratamentului cu GC de către medicul ce a inițiat terapia [4].

Conform ghidurilor JBDS, persoanele cu diabet zaharat preexistent care administrează deja terapie orală sau injectabilă pot continua același regim terapeutic antidiabetic, atâta timp cât sunt stabili din punct de vedere clinic și mențin glicemia în intervalul de referință. Totuși, în funcție de gradul de hipergli-

cemie, poate fi necesară modificarea dozelor. Doza de derivați ai sulfonilureei poate fi crescută dacă este necesar. Se pot adăuga derivații de sulfoniluree sau meglitinidele cu acțiune scurtă, iar în lipsa eficacității trebuie luată în considerare inițierea insulinei [23].

În conformitate cu ghidul JBDS, persoanelor care au dezvoltat DZ steroid indus, li se recomandă antidiabetice orale cum ar fi sulfoniluree, sau care promovează eliberarea de insulină din celule β pancreatice, așa ca pioglitazona. În prezent, nu există dovezi ce ar fi în favoarea utilizării agonștilor receptorului peptidei asemănătoare glucagonului (GLP)-1, inhibitorilor de dipeptidil peptidază 4 (DPP)-4 sau inhibitorilor cotransportatorului de sodiu-glucoză (SGLT)-2 [4].

Administrarea matinală a insulinei umane bazale (de ex. Levemir, Novorapid, Lantus) va compensa excursia glucozei indusă de o singură doză de GC de dimineață. Ghidul JBDS propune inițierea insulino-terapiei cu doza de 10 unități de insulină umană bazală, cu titrarea dozelor în dependență de nivelul glucozei din sânge cu majorarea ulterioară a dozei zilnice cu 10% și 20%, dar nu mai mult de 40%[4]. Analogii bazali de insulină pot fi utilizați în cazul în care hiperglicemia este prezentă pe tot parcursul zilei, inclusiv seara, cu luarea în considerare a evenimentelor de hipoglicemie nocturnă și de dimineața devreme, ca de exemplu, insulina glargin, insulina detemir sau insulina degludec, folosite în acest context [4].

Pentru situația când pacienții prezintă hiperglicemie semnificativă în asociere cu semne de cetoacidoză diabetică sau stare de hiperglicemie hiperosmolară, recomandările ghidurilor internaționale sunt de a iniția insulina, cu administrare i/v inclusiv prin perfuzie [23].

Odată cu stoparea administrării GC, trebuie luată în considerare monitorizarea în mod constant și repetat a glicemiei, împreună cu revizuirea terapiei hipoglicemiantă și atingerea normoglicemiei. Dozele de sulfoniluree și insulină trebuie reduse în tandem cu reducerea dozei de glucocorticoizi pentru a evita hipoglicemia. Pentru pacienții externai din spital cu recomandarea de continuare a GC, li se recomandă a continua automonitorizarea glicemiei cel puțin o dată pe zi din momentul externării. La cei care s-a întrerupt administrarea de glucocorticoizi, dar hiperglicemia persistă, monitorizarea glicemiei trebuie continuată și după 3 luni, împreună cu efectuarea testului de toleranță orală la glucoză sau HbA1c. Pacienții nou diagnosticați pot necesita dispozitive pentru monitorizarea glicemiei la externare și să fie școlarizați cu privire la monitorizarea glucozei [23].

După sistarea terapiei cu glucocorticoizi, până la o treime dintre persoanele cu diabet zaharat indus

de glucocorticoizi pot dezvolta diabet persistent [4]. Există un grad de incertitudine de diagnostic în cazurile diabetului indus de steroizi în care nivelurile inițiale de glucoză și/sau HbA1c nu au fost verificate înainte de expunerea la glucocorticoizi. Datele recente sugerează că glucocorticoizii demască tulburările preexistente ale metabolismului glucozei, conducând astfel la diabet persistent [24, 25]. Expunerea pe termen lung la glucocorticoizi poate conduce la evenimente adverse importante atât metabolice, cât și cardiovasculare [3]. Datele disponibile în literatura de specialitate relevă că peste 50% dintre persoanele care administrează cronic glucocorticoizi, dezvoltă caracteristici ale sindromului metabolic și au risc de 2-3 ori mai mare în comparație cu populația generală în dezvoltarea evenimentelor cardiovasculare [3, 26].

Astfel, în baza recomandărilor identificate, a fost creat un algoritm de conduită, care ar facilita managementul pacienților cu boli reumatice și care au dezvoltat hiperglicemie sau diabet zaharat GC indus (figura 1).

Concluzii

1. În pofida utilizării clinice ample de glucocorticoizi și a dovezilor bine documentate ale hiperglicemiei și diabetului zaharat induse de glucocorticoizi, aceste complicații sunt încă subdiagnosticate și slab monitorizate.

2. Se recomandă evaluarea glicemiei bazale la pacienții cu DZ spitalizați de patru ori zilnic postprandial, iar la pacienții despre care nu se cunoaște că au diabet, o dată pe zi la începerea terapiei cu GC.

3. Persoanelor care au dezvoltat DZ steroid indus, li se recomandă antidiabetice orale care promovează eliberarea de insulină din celule B pancreatice. În cazurile în care pacienții prezintă hiperglicemie semnificativă în asociere cu semne de cetoacidoză diabetică sau stare de hiperglicemie hiperosmolară, recomandările ghidurilor internaționale sunt de a iniția insulina.

4. Odată cu stoparea administrării GC se va efectua monitorizarea în mod constant și repetat a glicemiei, împreună cu revizuirea terapiei hipoglicemiantă și atingerea normoglicemiei pe parcursul a 3 luni de zile. În cazul pacienților cu hiperglicemie persistentă și după 3 luni, monitorizarea glucozei va fi continuată și adiționate testul de toleranță orală la glucoză sau HbA1c.

Declarație de conflict de interes

Autorii declară lipsa de conflict de interes.

Declarația de finanțare (dacă este cazul)

Articolul a fost realizat fără anumite finanțări.

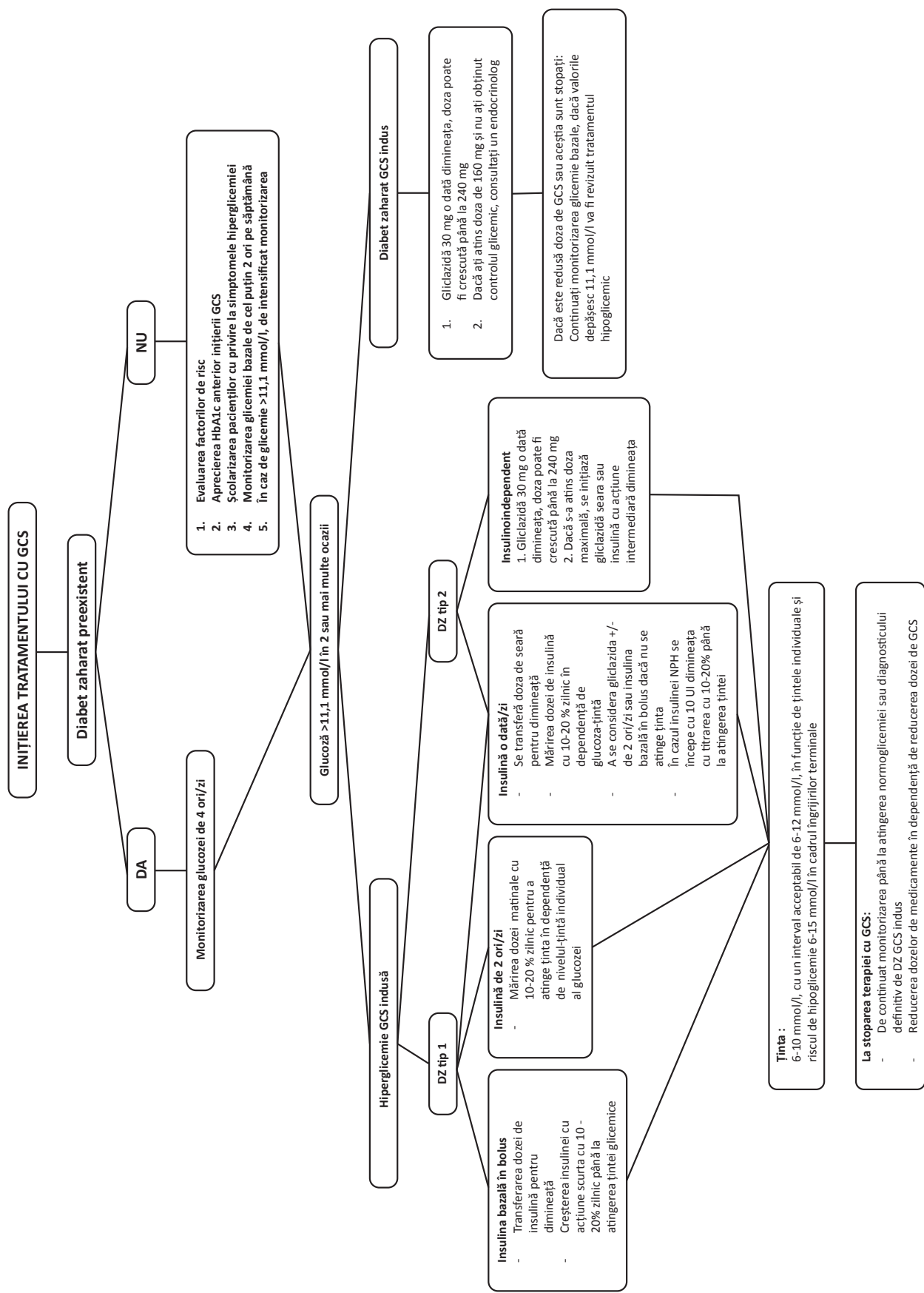


Figura 1. Algoritm de management al hiperglicemiei în caz de tratament cu glucocorticoizi

Bibliografie

1. LIU, XX et al. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: a meta-analysis. In: *Ann Nutr Metab.* 2014, nr. 65(4), pp. 324–32. PMID: 25402408
2. NARWANI, V., SWAFE, L., STAVRAKA, C., DHATARIYA, K. How frequently are bedside glucose levels measured in hospital inpatients on glucocorticoid treatment? In: *Clin Med.* 2014, nr. 14(3), pp. 327–8. PMID: 24889595; PMCID: PMC4952563.
3. FARDET, L., PETERSEN, I., NAZARETH, I. Monitoring of patients on long-term glucocorticoid therapy: a population-based cohort study. In: *Medicine.* 2015, nr. 94(15), e647. PMCID: PMC4602514.
4. ROBERTS, A., JAMES, J., DHATARIYA, K. Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. In: *Diabet Med.* 2018, nr. 35(8), pp. 1011–7. PMID: 30152586.
5. BONAVENTURA, A., MONTECUCCO, F. Steroid-induced hyperglycemia: an underdiagnosed problem or clinical inertia? A narrative review. In: *Diabetes Res Clin Pract.* 2018, nr. 139, pp. 203–20. PMID: 29530386.
6. FATHALLAH, Neilla et al. Drug-induced hyperglycaemia and diabetes. In: *Drug Saf.* 2015, nr. 38(12), pp. 1153–68. PMID: 26370106.
7. VEGIOPOULOS, A. & HERZIG, S. Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases. In: *Mol. Cell. Endocrinol.* 2007, nr. 275, pp. 43–61 PMID: 17624658
8. PUIGSERVER, P. et al. Insulin-regulated hepatic gluconeogenesis through FOXO1-PGC-1alpha interaction. In: *Nature.* 2003, nr. 423, pp. 550–555. PMID: 12754525
9. BUREN, J., LIU, H.X., JENSEN, J., ERIKSSON, J.W. Dexamethasone impairs insulin signalling and glucose transport by depletion of insulin receptor substrate-1, phosphatidylinositol 3-kinase and protein kinase B in primary cultured rat adipocytes. In: *Eur. J. Endocrinol.* 2002, Nr. 146, pp. 419–429. PMID: 11888850
10. RUZZIN, J., WAGMAN, A.S., JENSEN, J. Glucocorticoid-induced insulin resistance in skeletal muscles: defects in insulin signalling and the effects of a selective glycogen synthase kinase-3 inhibitor. In: *Diabetologia.* 2005, nr. 48, pp. 2119–2130. PMID: 16078016.
11. WILLIAM, L., HOLLAND, J., BROZINICK, T. et al. Inhibition of ceramide synthesis ameliorates glucocorticoid-, saturated-fat-, and obesity-induced insulin resistance. In: *Cell Metab.* 2007, nr. 5(3), pp. 167–179. PMID: 17339025
12. CHONG, XU., JINHAN, HE., HONGFENG J. et al. Direct effect of glucocorticoids on lipolysis in adipocytes. In: *Mol. Endocrinol.* 2009, nr. 23(8), pp. 1161–70. PMID: 19443609
13. SAKODA, H. et al. Dexamethasone-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is due to inhibition of glucose transport rather than insulin signal transduction. In: *Diabetes* 2000, nr. 49, pp. 1700–1708. PMID: 11016454.
14. LI, J.X., CUMMINS, C. Fresh insights into glucocorticoid-induced diabetes mellitus and new therapeutic directions. In: *Nat Rev Endocrinol.* 2022, nr. 18(9), pp. 540–557. doi: 10.1038/s41574-022-00683-6.
15. SINAGA, G., DE KOEIJER, E. Management of dexamethasone- induced hyperglycemia in patients undergoing chemotherapy in an outpatient setting: a best practice implementation project. In: *JBI Database Syst Rev Implement Rep.* 2018, nr. 16(4), pp. 1068–78. PMID: 29634519.
16. BLACKBURN, D., HUX, J., MAMDANI, M. Quantification of the risk of corticosteroid-induced diabetes mellitus among the elderly. In: *J Gen Intern Med.* 2002, nr. 17(9), pp. 717–20. PMID: 12220369.
17. CAPLAN, F., ROSENBAACH, W. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: Ocular, cardiovascular, muscular, and psychiatric side effects. In: *J Am Water Works Assoc [Internet].* PMID: 28088991 Disponibil pe: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/>
18. FARDET, L., PETERSEN, I., NAZARETH, I. Prevalence of longterm oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. In: *Rheumatology.* 2011, nr. 50(11), pp. 1982–90. ISSN 1462-0324.
19. Tamez-Pérez H.E., Quintanilla-Flores D.L., Rodríguez-Gutiérrez R. et al. Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review. In: *World J Diabetes.* 2015 Jul 25;6(8):1073-81. PMID: 26240704.
20. MILLS, E., DEVENDRA, S. Steroid-induced hyperglycaemia in primary care. In: *Lond J Prim Care (Abingdon).* 2015, nr. 7(5), pp. 103–6. PMID: 26550039.
21. JOHARATNAM-HOGAN, N. et al. Joint British Diabetes Society for Inpatient Care (JBDS), UK Chemotherapy Board (UKCB). A guideline for the outpatient management of glycaemic control in people with cancer. In: *Diabet Med.* 2022, nr. 39(1), e14636. PMID: 34240470.
22. GULLIFORD, M.C., CHARLTON, J., LATINOVIC, R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. In: *Diabetes Care.* 2006, nr. 29(12), pp. 2728–9. PMID: 17130196,
23. SHAH, P. et al. Management of Glucocorticoid-Induced Hyperglycemia. In: *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022, nr. 23(15), pp. 1577–88. PMID: 35637859.
24. SIMMONS, L. et al. Steroid-induced diabetes: is it just unmasking of type 2 diabetes? In: *ISSRN Endocrinol.* 2012, nr. 5(2012), 910905. PMID: 22830041.
25. WU, J. et al. Glucocorticoid Dose-Dependent Risk of Type 2 Diabetes in Six Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Population-Based Cohort Analysis. In: *SSRN Electron J.* Disponibil pe: . PMID: 32719077.
26. FARDET, L., PETERSEN, I., NAZARETH, I. Risk of cardiovascular events in people prescribed glucocorticoids with iatrogenic Cushing's syndrome: cohort study. In: *BMJ.* 2012, nr. 30(345), e4928. PMID: 22846415;

Natalia Loghin-Oprea

asistent universitar, USMF Nicolae Testemițanu
tel.: 069592207

e-mail: natalia.loghin-oprea@usmf.md