

ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ ΚΑΘΕ
ΔΕΥΤΕΡΗ ΜΕΡΑ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΗ
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ.
ΜΙΑ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

Ν. ΝΙΚΟΛΑΟΥ¹, Ε. ΠΕΤΡΑΤΟΥ², Ι. ΓΙΑΝΝΕΖΗ¹, Κ. ΠΑΠΠΑΣ¹

¹ΗΠΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ Α΄ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ

Γ.Ν. ΝΙΚΑΙΑΣ- ΠΕΙΡΑΙΑ

²ΙΑΤΡΙΚΟ ΑΘΗΝΩΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΛΑΙΟΥ ΦΑΛΗΡΟΥ

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

- ❑ Ασθενής 69 ετών εισήχθη λόγω παρόξυνσης ΧΑΠ
- ❑ Ατομικό αναμνηστικό:
 - χειρουργηθείσα ομφαλοκήλη
 - νεφρολιθίαση
 - λοιμώξεις ουροποιητικού
 - ΧΑΠ (30 πακέτα-έτη) – απο 20ετίας αγωγή με εισπνεόμενα
 - ρευματοειδής αρθρίτις από 3ετίας
 - ΣΔ II απο 3ετίας

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ (2)

ΑΓΩΓΗ :

- Πρεδνιζολόνη 7,5 mg
- Μεθοτρεξάτη άπαξ εβδομαδιαίως
- Κερτολιζουμάμπη (μονοκλωνικό αντίσωμα) κάθε 15 ημέρες
- Φυλλικό οξύ, ασβέστιο, βιταμίνη D Και Ρισενδρονάτη
- Μετφορμίνη και αλογλιπτίνη

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ (3)

- Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας της η ασθενής έλαβε ενδοφλέβια κορτιζόνη (solu-medrol 125 mg x4) με αποτέλεσμα να απορρυθμιστεί ο ΣΔ
- Τέθηκε σε βασική και γευματικές ινσουλίνες και στη συνέχεια δόθηκαν οδηγίες εξόδου για συνέχιση της κορτιζόνης και της ινσουλινοθεραπείας κατ' οίκον (παράλληλα με τη συνέχιση της απο του στόματος αντιδιαβητικής αγωγής)

ΚΑΤΑΓΡΑΦΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ (1)

	13/4 32mg	14/4 32mg	15/4 32mg	16/4 32mg	17/4 32mg	18/4 24mg
Πρωινό	169 (8)	72	82/71*	136 (6)	108 (6)	134 (8)
Μεσημεριανό	149 (6)	163 (10)	183 (4)	183 (18)	140 (20)	220 (24)
Βραδινό	233 (4)	224 (6)	306 (6)	239 (4)	209 (4)	171
Βασική ινσουλίνη	40	40	34	34	32	36

ΚΑΤΑΓΡΑΦΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ (2)

	19/4 24mg	20/4 24mg	21/4 24mg	22/4 24mg	23/4 16mg	24/4 24mg
ΠΡΩΙΝΟ	89 (10)	120 (6)	87 (6)	196 (10)	107 (6)	119 (8)
ΜΕΣΗΜΕΡΙΑΝΟ	166 (24)	123 (16)	212 (18)	182 (24)	179 (24)	211 (26)
ΒΡΑΔΙΝΟ	103	197	247 (4)	209 (4)	133	136
ΒΑΣΙΚΗ	30	28	34	38	34	34

ΚΑΤΑΓΡΑΦΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ (3)

	25/4	26/4	27/4	28/4	29/4	30/4
ΠΡΩΙΝΟ	135 (10)	102 (8)	114 (8)	100 (10)	100 (10)	85 (8)
ΜΕΣΗΜΕΡΙΑΝΟ	132 (22)	151 (20)	229 (24)	145 (20)	134 (22)	109 (12)
ΒΡΑΔΙΝΟ	178	114	130	206 (4)	139	155
ΒΑΣΙΚΗ	38	34	34	30	34	34

ΚΑΤΑΓΡΑΦΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ (4)

	1/5	2/5	3/5	4/5	5/5	6/5
ΠΡΩΙΝΟ	93 (10)	100 (10)	101 (10)	106 (12)	104 (10)	70 (8)
ΜΕΣΗΜΕΡΙΑΝΟ	210 (26)	210 (26)	164 (24)	211 (26)	112 (24)	170 (26)
ΒΡΑΔΙΝΟ	108	203 (4)	156	151	147	221 (4)
ΒΑΣΙΚΗ	30	30	34	34	34	36

ΚΑΤΑΓΡΑΦΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ (5)

	7/5	8/5	9/5	10/5	11/5	12/5
ΠΡΩΙΝΟ	105 (10)	94 (10)	144 (10)	91 (10)	124 (10)	101 (10)
ΜΕΣΗΜΕΡΙΑΝΟ	216 (26)	110 (20)	205 (26)	239 (26)	205 (28)	182 (28)
ΒΡΑΔΙΝΟ	167	124	126	187	136	177
ΒΑΣΙΚΗ	34	30	32	34	34	34

ΚΑΤΑΓΡΑΦΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ (6)

	13/5	14/5	15/5	16/5	17/5	18/5
ΠΡΩΙΝΟ	119 (12)	113 (12)	99 (10)	135 (12)	125 (10)	114 (12)
ΜΕΣΗΜΕΡΙΑΝΟ	129 (28)	133 (28)	114 (24)	164 (28)	127 (28)	163 (28)
ΒΡΑΔΙΝΟ	118	83	153	111	147	85
ΒΑΣΙΚΗ	30	26	24	30	34	26

ΚΑΤΑΓΡΑΦΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ (7)

	19/5 (16mg)	20/5 (8mg)	21/5 (16mg)	22/5 (8mg)	23/5 (16mg)	24/5 (8mg)
ΠΡΩΙΝΟ	83 (8)	97 (10)	111 (10)	102 (10)	123 (10)	110 (12)
ΜΕΣΗΜΕΡΙΑΝΟ	125 (16)	188 (28)	262 (28)	207 (28)	257 (28)	137 (22)
ΒΡΑΔΙΝΟ	142	156	166	104	117	126
ΒΑΣΙΚΗ	30	24	30	26	26	24

ΚΑΤΑΓΡΑΦΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ (8)

	25/5 (16mg)	26/5 (8mg)	27/5 (16mg)	28/5 (8mg)	29/5 (16mg)	30/5 (8mg)
ΠΡΩΙΝΟ	102 (10)	142 (10)	154 (10)	118 (8)	101 (10)	111 (8)
ΜΕΣΗΜΕΡΙΑΝΟ	198 (28)	164 (28)	215 (28)	151 (24)	176 (28)	181 (26)
ΒΡΑΔΙΝΟ	146	70	181	130	131	140
ΒΑΣΙΚΗ	26	20	30	26	26 γευματική	26

ΣΥΝΕΧΙΣΗ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

- Οι οδηγίες για τη συνέχιση της κορτιζόνης ήταν :
- 1-14/6 : 12mg εναλλάξ με 4mg
- Από 15/6 : 8mg εναλλάξ με 4mg μέχρι επανεκτίμησης

GLUCOCORTICOID- INDUCED DIABETES MELLITUS : AN IMPORTANT BUT OVERLOOKED PROBLEM

Sunghwan Suh, Mi Kyoung Park

ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM

ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ-ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΗ

- Τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται ευρέως (σε όλο το φάσμα των ιατρικών ειδικοτήτων) για την ισχυρή αντιφλεγμονώδη και ανοσοκατασταλτική δράση τους και οι ενδείξεις τους συνεχώς αυξάνονται
- Υπολογίζεται ότι το 0,9% του γενικού πληθυσμού λαμβάνει στεροειδή σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή ενώ το ποσοστό αυτό φθάνει το 2,5% σε άτομα 70-79 ετών
- Αναφέρεται ότι το ¼ των ασθενών μπορεί να χρειασθεί να λάβει στεροειδή για περισσότερο από 6 μήνες
- Η συχνότητα εμφάνισης υπεργλυκαιμίας σε ασθενείς που λαμβάνουν στεροειδή δεν είναι γνωστή- υπολογίζεται στο 12%

ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΗ

Χρησιμοποιούνται :

- α) για σύντομη χρονική περίοδο (παρόξυνση ΧΑΠ, οξεία ουρική αρθρίτιδα, πρωτόκολλα χημειοθεραπείας)
- β) ως χρόνια αγωγή (αυτοάνοσες καταστάσεις, νευρολογικές παθήσεις όπως η μυασθένεια και η πολλαπλή σκλήρυνση και οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου)
 - Σημαντικός είναι ο ρόλος τους και στις μεταμοσχεύσεις οργάνων

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

- Οι σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ο ΣΔ ΙΙ, η οστεοπόρωση και η ΑΥ
- Η πρώτη δημοσίευση για το ΣΔ ως επιπλοκή της χρήσης γλυκοκορτικοειδών έγινε πριν από 60 έτη (Conn JW, Fajans SS. Influence of adrenal cortical steroids on carbohydrate metabolism in man. Metabolism 1956;5:114-27)
- Παρόλα αυτά ακόμα και σήμερα οι επιπτώσεις του ΣΔ που οφείλεται σε στεροειδή δεν έχουν πλήρως εκτιμηθεί ούτε έχουν καθορισθεί με σαφήνεια στρατηγικές πρόληψης και αντιμετώπισης

ΣΕ ΠΟΙΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΠΡΟΤΙΜΑΤΑΙ Η ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ ΚΑΘΕ ΔΕΥΤΕΡΗ ΜΕΡΑ ΚΑΙ ΓΙΑΤΙ;

Η προσπάθεια διατήρησης του θεραπευτικού οφέλους για τον ασθενή μειώνοντας κατά το δυνατό τις ανεπιθύμητες ενέργειες (καταστολή του άξονα υπόφυση– επινεφρίδια) οδήγησε στη δοκιμή χορήγησης των κορτικοειδών σε εναλλάξ δοσολογικά σχήματα στις χρόνιες θεραπείες. Ο στόχος είναι τελικά ο ασθενής τη μία μέρα να λαμβάνει τη δόση κορτιζόνης που χρειάζεται για 48 ώρες (θεραπευτικό όφελος) και τη δεύτερη μέρα να μη λαμβάνει καθόλου κορτιζόνη ώστε να ενεργοποιείται ο άξονας (μείωση ανεπιθύμητων ενεργειών)

ΠΩΣ ΠΡΟΣΑΡΜΟΖΕΤΑΙ Η ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ;

Δεν υπάρχουν δημοσιεύσεις στη βιβλιογραφία για τροποποίηση της αντιδιαβητικής αγωγής όταν ο ασθενής δεν λαμβάνει καθημερινά σταθερή δόση κορτικοειδών

ΟΡΙΣΜΟΣ

Ως Σακχαρώδης Διαβήτης οφειλόμενος στα στεροειδή ορίζεται η παθολογική αύξηση της γλυκόζης αίματος που σχετίζεται με τη λήψη γλυκοκορτικοειδών σε ασθενή με ΣΔ (απορρύθμιση προυπάρχοντος ΣΔ) ή χωρίς προηγούμενο ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη (νεοεμφανιζόμενος ΣΔ)

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ (ADA 2017)

- Γλυκόζη νηστείας (8ώρες) >126 mg/dL
- 2 ώρες μετά από 75 γραμμάρια γλυκόζης (OGTT) >200 mg/dL
- HbA1c $>6,5\%$
- Σε ασθενείς με συμπτώματα υπεργλυκαιμίας τυχαία μέτρηση >200 mg/dL

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ (ADA 2017)

Σε ασθενείς χωρίς γνωστό ιστορικό ΣΔ που υποβάλλονται σε θεραπείες οι οποίες προκαλούν υπεργλυκαιμία (παρεντερική ή εντερική διατροφή, γλυκοκορτικοειδή, ανοσοκατασταλτική αγωγή, οκτρεοτίδιο) συνιστάται η παρακολούθηση των τιμών γλυκόζης

Σακχαρώδης Διαβήτης οφειλόμενος στα στεροειδή

Μελέτη σε ασθενείς με ΧΑΠ και λήψη πρεδνιζολόνης, με συνεχή καταγραφή γλυκόζης αίματος, έδειξε ότι υπεργλυκαιμία εμφανίζεται κυρίως τις μεσημβρινές και απογευματινές ώρες υποδεικνύοντας ότι αυτός είναι ο καταλληλότερος χρόνος για διαγνωστικές εξετάσεις αλλά και για θεραπευτικές παρεμβάσεις

Σακχαρώδης Διαβήτης οφειλόμενος στα στεροειδή

- Επειδή τα στεροειδή προκαλούν κατά κύριο λόγο μεταγευματική υπεργλυκαιμία οι εξετάσεις που γίνονται πρωινή ώρα σε νηστικούς ασθενείς μπορεί να υποεκτιμούν την πραγματική επίπτωση του ΣΔ II σε ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοειδή ενδιάμεσης διάρκειας σε μία μόνο πρωινή δόση
- **Η μέτρηση της γλυκόζης 2 ώρες μετά το μεσημεριανό γεύμα έχει τη μεγαλύτερη διαγνωστική ευαισθησία**
- Η μέτρηση προγευματικής γλυκόζης στο βραδινό έχει μικρότερη ευαισθησία αλλά είναι πιο εύκολη στην κλινική πράξη
- Για τους περισσότερους ασθενείς το πιο χρήσιμο κριτήριο είναι ίσως η μέτρηση γλυκόζης $>200\text{mg/dL}$ σε οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας

Σακχαρώδης Διαβήτης οφειλόμενος στα στεροειδή Παθοφυσιολογία

- 1) Δυσλειτουργία του β-κυττάρου
 - ευαισθησία στη γλυκόζη
 - ικανότητα απελευθέρωσης ινσουλίνης
- 2) Αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης

Σακχαρώδης Διαβήτης οφειλόμενος στα στεροειδή

- Αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης στο ήπαρ: δεν καταστέλλεται η ηπατική παραγωγή γλυκόζης
- Οι σκελετικοί μύες είναι αυτοί που προσλαμβάνουν τη μεγαλύτερη ποσότητα γλυκόζης με τη διαμεσολάβηση της ινσουλίνης
- Τα στεροειδή διαταράσσουν την πρόσληψη γλυκόζης που πραγματοποιείται με τη διαμεσολάβηση της ινσουλίνης (κυρίως στους σκελετικούς μύες και στο λιπώδη ιστό)
- Αύξηση του σωματικού βάρους και αύξηση του λιπώδους ιστού στον κορμό

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΣΔ ΙΙ ΜΕ ΤΗ ΛΗΨΗ ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ - ασθενής

- Μεγάλη ηλικία
- Αυξημένος δείκτης μάζας σώματος
- Ατομικό ιστορικό διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη, διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας, διαβήτη κυήσεως ή υπεργλυκαιμίας οφειλόμενης στη λήψη στεροειδών
- Οικογενειακό Ιστορικό
- Ηπατίτιδα C
- Λήψη άλλων φαρμάκων (π.χ tacrolimus σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, mycophenolate mofetil σε ασθενείς με ΣΕΛ)

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΣΔ ΙΙ ΜΕ ΤΗ ΛΗΨΗ ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ - στεροειδές

- Διάρκεια λήψης
- Ισχύς και διάρκεια δράσης του στεροειδούς
- Απόλυτη δόση (πρεδνιζολόνη > 20mg, υδροκορτιζόνη >50mg, δεξαμεθαζόνη >4mg)
- Δόσεις στη διάρκεια του 24ώρου

ΠΡΩΙΜΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Όλοι οι ασθενείς που ξεκινούν αγωγή με κορτικοειδή πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ και να ελέγχονται κατάλληλα
- Είναι πολύ σημαντικό να καθορίσουμε ποιοι ασθενείς έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίζουν ΣΔ (π.χ γλυκόζη νηστείας, ΟGTT, HbA1c) – σε αυτούς είναι σημαντικό να δούμε εάν μπορούν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικές θεραπείες ή εάν όχι να ξεκινήσουν μετρήσεις με την έναρξη της θεραπείας
- Μετρήσεις παρακολούθησης πρέπει να κάνουν όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν μέτρια – υψηλή δόση στεροειδών (24% των ασθενών που λάμβαναν υψηλή δόση στεροειδών δεν έκανε μετρήσεις γλυκόζης)
- Η πρώιμη διάγνωση είναι ιδιαίτερα σημαντική μετά απο μεταμόσχευση επειδή η εμφάνιση ΣΔ αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη απόρριψης του μοσχεύματος

ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ

- Η υπεργλυκαιμία που οφείλεται στη λήψη στεροειδών :
- μπορεί να οδηγήσει σε επανειλημμένες επισκέψεις στο ΤΕΠ, εισαγωγές στο νοσοκομείο και παρατεταμένη νοσηλεία
 - αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης λοιμώξεων
 - Μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση υπερωσμωτικής, υπεργλυκαιμικής κατάστασης που απαιτεί νοσηλεία για επιθετική ενυδάτωση και ινσουλινοθεραπεία

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

- Οι βασικές αρχές της πρώιμης διάγνωσης και της τροποποίησης των παραγόντων κινδύνου ισχύουν και στο ΣΔ που οφείλεται στα στεροειδή
- Η αντιμετώπιση του ΣΔ που οφείλεται στη λήψη στεροειδών διαφέρει από αυτήν του κλασικού ΣΔ II (ενδεχόμενοι περιορισμοί στη χρήση μετφορμίνης, δυσκολία στη χορήγηση εκκριταγωγών όπως οι σουλφονουλουρίες λόγω της 24ωρης δράσης τους)
- Η ινσουλινοθεραπεία (basal bolus) είναι η ελκυστικότερη επιλογή επειδή μπορούμε να την προσαρμόσουμε ευκολότερα στις ανάγκες του ασθενούς

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

- Η χρήση αναστολέων DPP-4 και GLP-1 αναλόγων κατακτά έδαφος κυρίως για τις περιπτώσεις ήπιου νεοεμφανιζόμενου ΣΔ
- Αναμένονται αποτελέσματα και από τη χρήση SGLT-2

Tamez-Perez HE *et al.* Steroid hyperglycemia: a narrative review

Προγευματική γλυκόζη > 200mg/dL

Ινσουλίνη

Γευματικό σχήμα

Σχήμα βασισμένο στη δόση του στεροειδούς και το ΔΜΣ

0,1 U/kg ανά γεύμα

1 πρωινή δόση

Πολλαπλές δόσεις

Εμμένουσα προγευματική υπεργλυκαιμία

NPH 0.4 U/kg

Ινσουλίνη 0.4U/kg
30% βασική
70% γευματική

200-300mg/dL

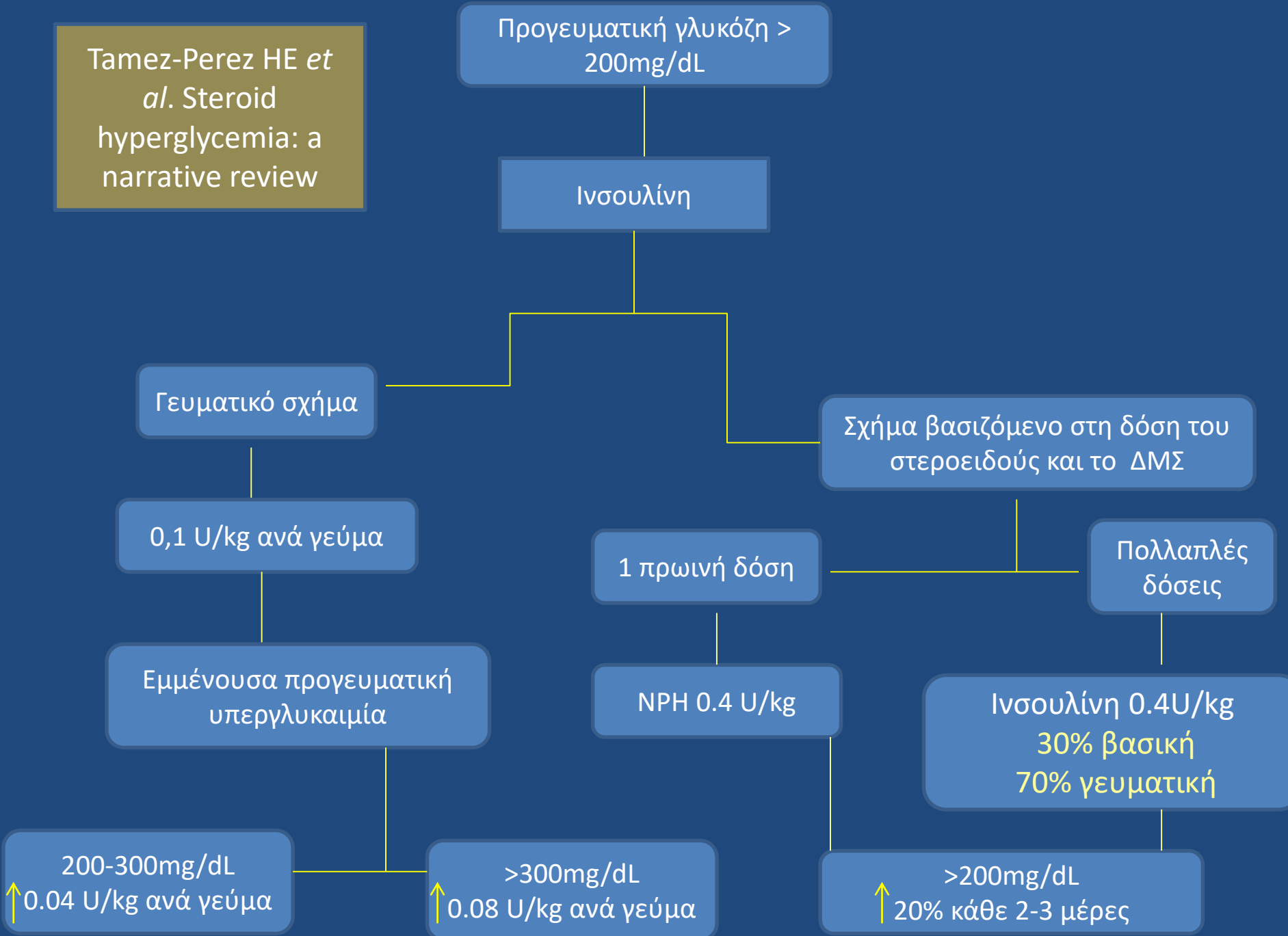
↑ 0.04 U/kg ανά γεύμα

>300mg/dL

↑ 0.08 U/kg ανά γεύμα

>200mg/dL

↑ 20% κάθε 2-3 μέρες



ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΔΟΣΕΩΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Η δόση της ινσουλίνης μεταβάλλεται
κατά το ήμισυ της μεταβολής του
στεροειδούς

Π.χ εάν η κορτιζόνη μεταβληθεί
κατά 50% η δόση της ινσουλίνης θα
μεταβληθεί κατά 25%

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ (1)

- Οι μετρήσεις γλυκόζης σε ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοειδή πρέπει να γίνονται κυρίως απογευματινές ώρες
- Η συνήθης χορήγηση μίας πρωινής δόσης στεροειδούς ενδιάμεσης διάρκειας δράσης συνεπάγεται την ανάγκη χορήγησης υπογλυκαιμικής αγωγής που να καλύπτει το μεσημεριανό γεύμα και τις ώρες που ακολουθούν
- Η χορήγηση στεροειδών κάθε δεύτερη μέρα χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στην προσαρμογή των δόσεων της υπογλυκαιμικής αγωγής

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ (2)

- Χρειάζονται προοπτικές μελέτες που να εκτιμούν την αποτελεσματικότητα συγκεκριμένων στρατηγικών πρόληψης ή συγκεκριμένων **ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ** θεραπευτικών πρωτοκόλλων
- Η αντιμετώπιση του ασθενούς με ΣΔ που οφείλεται σε κορτικοειδή απαιτεί εξατομίκευση και πολύ καλή συνεργασία ασθενούς – θεραπόντων ιατρών

Ευχαριστώ πολύ