

Υπεργλυκαιμία λόγω χρήσης Γλυκοκορτικοειδών



Μαρινέλλα Κυριακίδου – Χειμώνα
Ενδοκρινολόγος
24^ο Ετήσιο Συνέδριο ΔΕΒΕ
Νοέμβριος 2010

Εισαγωγή

- Χρήση γλυκοκορτικοειδών (ΓΚ) σε πολλές ασθένειες
- Αρκετές φορές όχι εναλλακτική λύση
- Υπεργλυκαιμία λόγω χρήσης τους είναι συχνή σε άτομα με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη
- Ακόμα και μικρής διάρκειας υπεργλυκαιμία μπορεί να έχει αρνητικές επιδράσεις



Εισαγωγή (συνέχεια)



- Το 54-64% των νοσηλευομένων ασθενών που παίρνουν ψηλή δόση ΓΚ αναπτύσσουν υπεργλυκαιμία (πρεδνιζόνη 40 mg/day για τουλάχιστον 2 μέρες)
- 5πλάσιος κίνδυνος υπεργλυκαιμίας σε ασθενείς στη ΜΕΘ όταν παίρνουν ΓΚ
- Ινσουλινοαντίσταση αναπτύσσεται σχεδόν σε όλα τα άτομα που λαμβάνουν ΓΚ καθημερινά ή κάθε άλλη μέρα

Παράγοντες Κινδύνου για ανάπτυξη Υπεργλυκαιμίας

- Συνολική δόση ΓΚ
- Διάρκεια της θεραπείας
- Οδός χορήγησης/ τύπος ΓΚ
- Ηλικία
- Δείκτης Μάζας Σώματος
- Οικογενειακό ιστορικό ΣΔ
- Εθνικότητα/ φυλή



Διαγνωστικά Προβλήματα



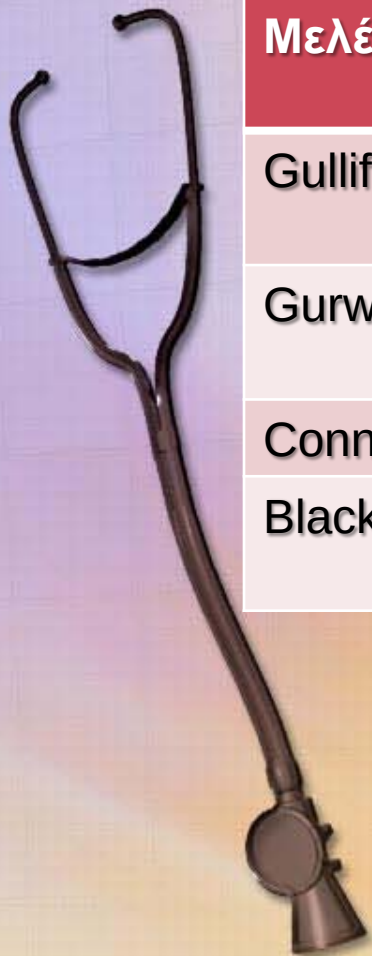
- Συνήθως χρήση ΓΚ σε μία εφάπαξ λήψη
- Το σάκχαρο νηστείας είναι φυσιολογικό
- Το μεταγευματικό σάκχαρο ήταν > 200 mg/dl σε περισσότερο από το 42 % ασθενών που πήραν πρεδνισολόνη 0.75 mg/kg/day (Nephron Clin Prac 2007)
- Ένα μεγάλο ποσοστό δεν διαγιγνώσκεται

Διαγνωστική Σημασία

- Είναι σημαντική η αντιμετώπιση προσωρινής υπεργλυκαιμίας
- Αλλαγές επιπέδων γλυκόζης σχετίζονται με αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα
- Μεταγευματική υπεργλυκαιμία οδηγεί σε διαταραχές λειτουργίας ενδοθηλίου – αλλαγές που είναι αναστρέψιμες με χρήση ινσουλίνης
- Όχι μεγάλες μελέτες όσον αφορά την χρόνια χρήση ΓΚ



Νεοεμφανιζόμενος Διαβήτης με χρήση Γλυκοκορτικοειδών



Μελέτη	Πληθυσμός	Odds Ratio (confidence interval)
Gulliford et al, 2006	United Kingdom Health Improvement Network	1.36 (1.1 - 1.69)
Gurwitz et al, 1994	New Jersey Medicaid Database	2.23 (1.92 – 2.59)
Conn & Poynard, 1994	Meta – analysis	1.7 (1.12 – 2.16)
Blackburn et al, 2002	Ontario Drug Benefit Database	2.31 (2.11 – 2.54)

Μηχανισμός εμφάνισης ΣΔ με χρήση ΓΚ



- Κύριος μηχανισμός είναι η ελάττωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη στο ήπαρ και στους σκελετικούς μύες
- Ψηλές δόσεις ΓΚ επηρεάζουν και την έκκριση ινσουλίνης

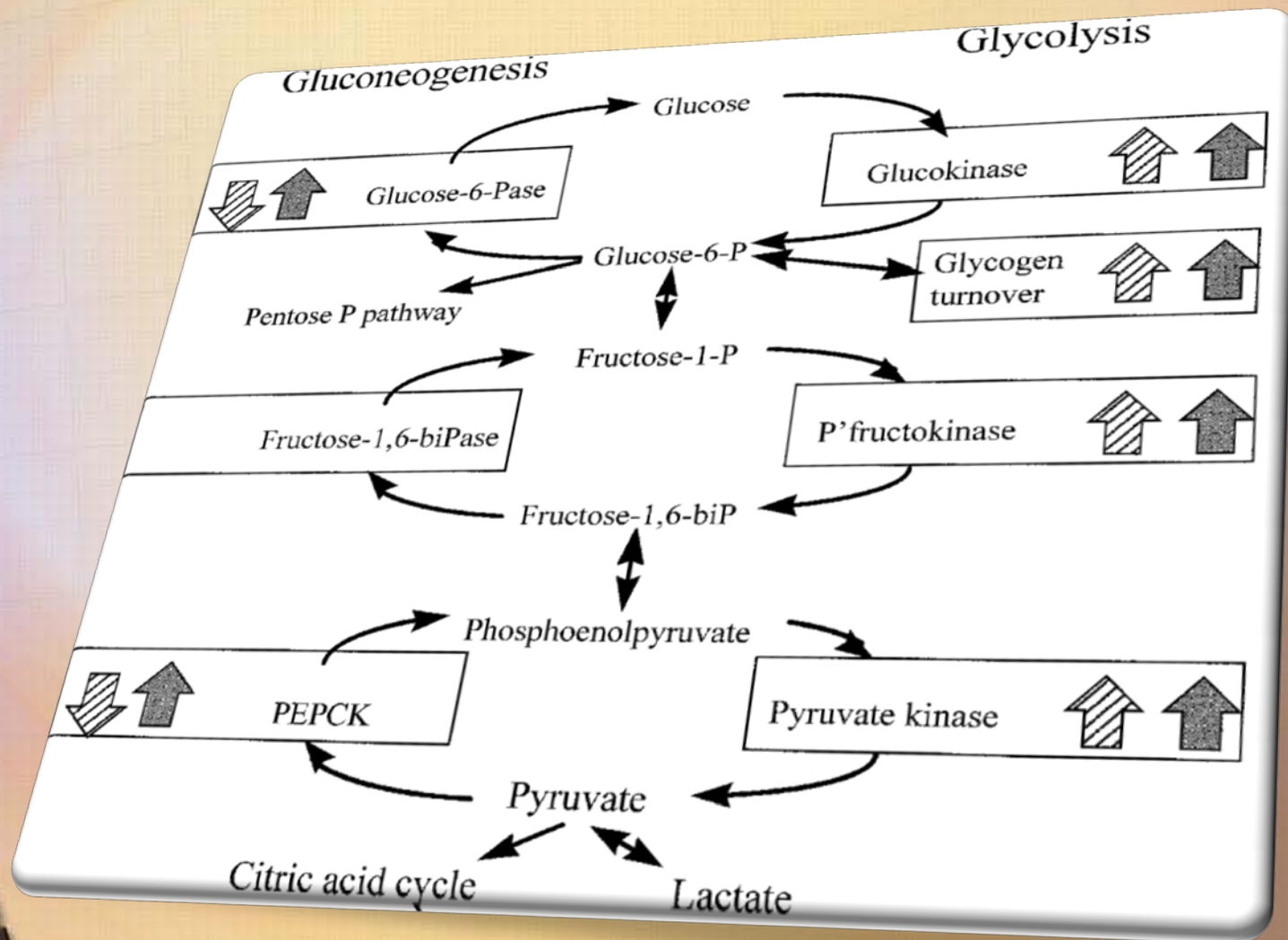
Μηχανισμός εμφάνισης ΣΔ με χρήση ΓΚ (συνέχεια)



- Τα ΓΚ αυξάνουν την διάσπαση του αποθηκευμένου λίπους και των πρωτεϊνών – αυξημένη κίνηση ελεύθερων λιπαρών οξέων και αμινοξέων προς το ήπαρ
- Τα ΓΚ αυξάνουν τη συγκέντρωση των ενζύμων της γλυκονεογένεσης (PEPCK= phosphoenolpyruvate carboxykinase)

Αυξημένο υπόστρωμα + αυξημένα
ένζυμα → αυξημένη γλυκονεογένεση

Figure 2 Effects of glucocorticoids on hepatic glucose metabolism

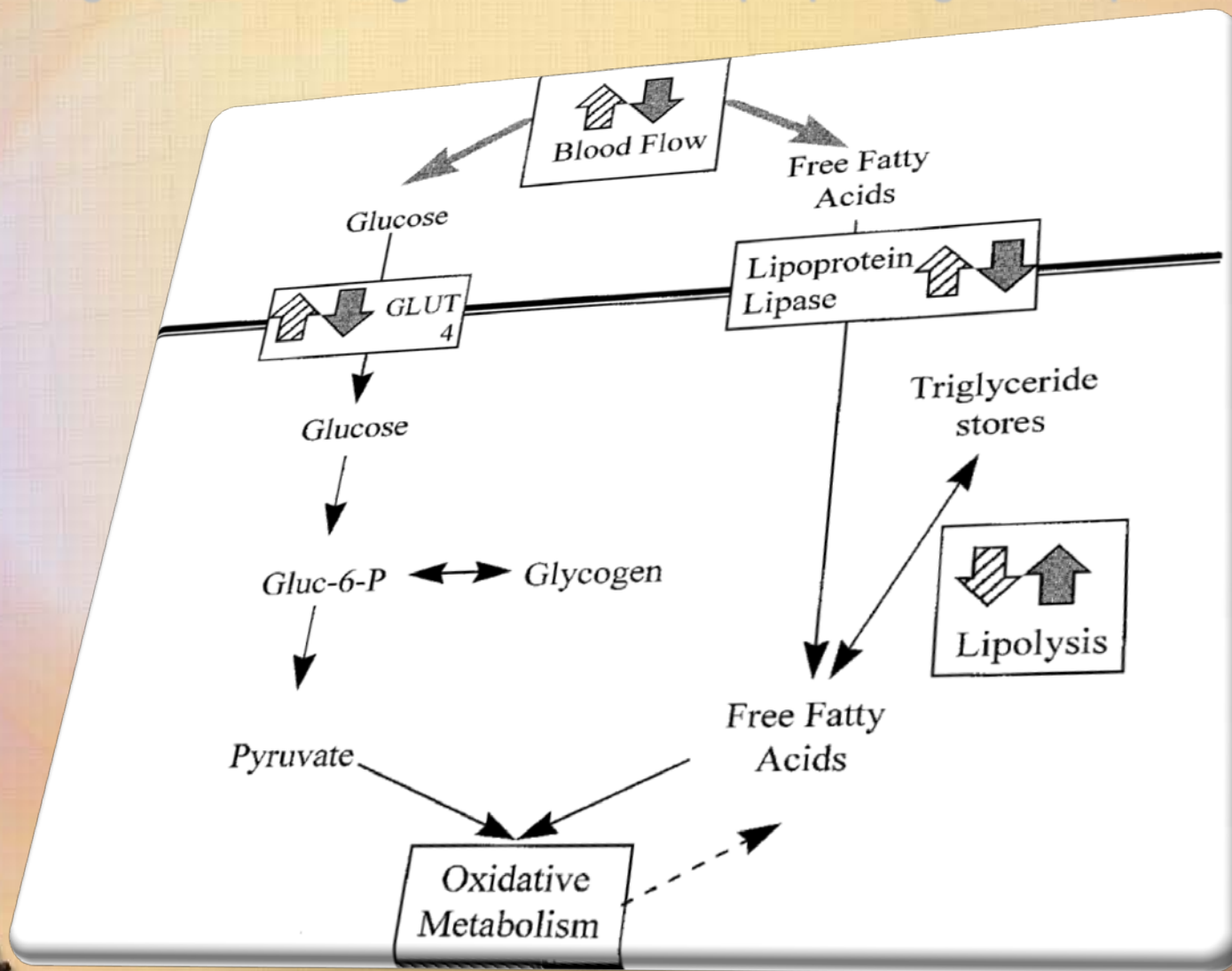


Μηχανισμός εμφάνισης ΣΔ με χρήση ΓΚ (συνέχεια)



- Εκτός από την αντίθετη δράση μπορεί τα ΓΚ να δουλεύουν και παράλληλα με την ινσουλίνη
- Αυξάνουν την δράση της συνθετάσης γλυκογόνου και ελαττώνουν την διάσπαση του γλυκογόνου
- Αποτέλεσμα είναι η παραγωγή και αποθήκευση γλυκογόνου στο ήπαρ

Figure 1 Effects of glucocorticoids on peripheral glucose uptake



Μηχανισμός εμφάνισης ΣΔ με χρήση ΓΚ (συνέχεια)



- Τα ΓΚ αναστέλλουν την ενεργοποίηση των μεταφορέων γλυκόζης GLUT 4 -> ελάττωση εισόδου γλυκόζης στον σκελετικό μυ
- Αναστολή της δράσης της ινσουλίνης στην πρωτεοκινάση C των λιποκυττάρων -> ελάττωση εισόδου γλυκόζης στο λιποκύτταρο

Μηχανισμός εμφάνισης ΣΔ με χρήση ΓΚ (συνέχεια)



- In vitro μελέτες : ψηλές δόσεις ΓΚ αναστέλλουν την έκκριση ινσουλίνης από β-κύτταρα
- In vitro στοιχεία ότι ΓΚ σε ψηλές δόσεις οδηγούν σε αποδόμηση των μεταφορέων γλυκόζης GLUT 2 του β-κυττάρου

Μεταμοσχεύσεις Οργάνων

- Κυκλοσπορίνη και Tacrolimus προκαλούν υπεργλυκαιμία με άμεση επίδραση στη βιοσύνθεση και έκκριση ινσουλίνης
- Τοξικά επίπεδα οδηγούν σε απόπτωση των β-κυττάρων
- Μαζί με τα ΓΚ ανεβαίνει η συχνότητα εμφάνισης ΣΔ σε μεταμοσχευμένους ασθενείς στο 10 – 50 %



Φαρμακοκινητική και Φαρμακοδυναμική των ΓΚ

- Λήψη από το στόμα: μεγαλύτερη συγκέντρωση σε μία ώρα, $T_{1/2}$ στο πλάσμα = 2.5 ώρες

Δράση στη γλυκόζη:

- Πρεδνιζόνη, πρεδνιζολόνη: μέγιστη δράση στις 4-8 ώρες, συνολική διάρκεια 12-16 ώρες
- Δεξαμεθαζόνη: μεγαλύτερη διάρκεια δράσης, περισσότερο από 20 ώρες



Προληπτικά Μέτρα

- Διατροφή
Αποφυγή μεγάλων ποσοτήτων τροφής, αποφυγή λίπους και απλών υδατανθράκων, λήψη 25-30 g φυτικών ινών ημερησίως
- Άσκηση (εκτός αντένδειξης)
- Περιοδικός έλεγχος γλυκόζης (ανάλογα με τον τύπο και τη διάρκεια θεραπείας με ΓΚ)



Φαρμακευτική Αντιμετώπιση

- Μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι περισσότερες κατηγορίες φαρμάκων που δίνονται στο ΣΔ τύπου II
- Επιλογή ανάλογα με τα επίπεδα γλυκόζης
- Ρόλος τύπου ΓΚ και διάρκειας αγωγής
- Σημαντική η συνύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου (καρδιακή, αναπνευστική, νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια)



Μετφορμίνη - TZDs

- Καλή επιλογή σε ήπια υπεργλυκαιμία λόγω του τρόπου δράσης τους
- TZDs – πολύ καλή ανταπόκριση
- Μετφορμίνη – χαμηλό κόστος, όχι μελέτες
- Προσοχή στην χρήση σε ομάδες ψηλού κινδύνου για παρενέργειες
- Πρόβλημα όταν η χορήγηση ΓΚ δεν είναι συνεχής



Σουλφονουλουρίες

- Χρήση σε ήπια υπεργλυκαιμία
- Γρήγορη έναρξη δράσης
- Χαμηλό κόστος
- 25% ανταπόκριση όταν η δόση ΓΚ είναι ψηλή
- Δύσκολη η προσαρμογή της δόσης όταν αλλάζει η δόση του ΓΚ – κίνδυνος υπογλυκαιμίας



Ινσουλίνη



- Ασφαλής και αποτελεσματική
- Συνήθως η χορήγηση ΓΚ είναι σε μία εφάπαξ πρωινή δόση – αύξηση γλυκόζης μετά το πρόγευμα, ιδιαίτερα μετά το γεύμα, βελτίωση το βράδυ, φυσιολογική το πρωί
- Πρεδνιζόνη, πρεδνισολόνη – όμοια φαρμακοδυναμική με NPH ινσουλίνη – καλή επιλογή
- Μπορεί να συνδυαστεί με μετφορμίνη

Προτεινόμενη δόση NPH σε αλλαγές δοσολογίας ΓΚ



Δόση Πρεδνισόνης (mg/day)	Δόση Ινσουλίνης (u/kg)
≥ 40	0.4
30	0.3
20	0.2
10	0.1
Endocr Pract. 2009,15(No5)	

Χρήση άλλων τύπων ινσουλίνης

- Χορήγηση αναλόγων ινσουλίνης πριν το γεύμα αν χρειάζεται
- Μπορεί να χρησιμοποιηθούν οι premixed ινσουλίνες πριν το πρόγευμα και πριν το γεύμα
- Προσοχή στην χρήση πριν το δείπνο – υπογλυκαιμία
- Glargine ή Detemir με δεξαμεθαζόνη – κίνδυνος υπογλυκαιμίας όταν ελαττώνεται η δόση ΓΚ



Αναστολείς του DPP-4

- Αυξάνουν την έκκριση ινσουλίνης, ελαττώνουν την έκκριση γλυκαγόνης, βελτιώνουν υπεργλυκαιμία
- Αναφορά χρήσης σιταγλιπτίνης σε υπεργλυκαιμία λόγω χρήσης ΓΚ με πολύ καλό αποτέλεσμα
- Μελέτη σε εξέλιξη: “Sitagliptin prophylaxis for GC-induced Diabetes Mellitus in males with metabolic syndrome “



Συμπεράσματα

- Η χρήση ΓΚ οδηγεί σε ινσουλινοαντίσταση και σε αρκετούς ασθενείς σε υπεργλυκαιμία
- Έλεγχος των ατόμων που έχουν τους παράγοντες κινδύνου
- Πολλές φορές η μικρή διάρκεια θεραπείας με ΓΚ ή η απουσία πρωινής υπεργλυκαιμίας οδηγούν σε μη διάγνωση του προβλήματος



Συμπεράσματα (συνέχεια)



- Αναγκαία η αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας γιατί ακόμα και μικρές αυξήσεις στα επίπεδα γλυκόζης έχουν αρνητικές επιπτώσεις
- Η ινσουλίνη είναι ίσως η πιο κατάλληλη αγωγή
- Δεν υπάρχουν στοιχεία για τον κίνδυνο εξέλιξης σε ΣΔ ατόμων με ιστορικό υπεργλυκαιμίας λόγω χρήσης ΓΚ – πολύ πιθανό είναι ένας παράγοντας κινδύνου



Ευχαριστώ

