

Received: 2016.04.07
Accepted: 2016.10.25
Published: 2017.05.04

Zaburzenia tolerancji węglowodanowej w trakcie leczenia glikokortykosteroidami u chorych na zapalne schorzenia układu ruchu – na podstawie analizy danych z piśmiennictwa oraz wyników badań własnych

Glucose tolerance disorders during treatment with glucocorticoids in patients with inflammatory diseases of the musculoskeletal system – based on the analysis of data from the literature and own research results

Piotr Dąbrowski¹, Maria Majdan²

¹Klinika Reumatologii, Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie

²Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Glikokortykosteroidy są jednymi z najczęściej stosowanych leków przeciwzapalnych i immunosupresyjnych. Są stosowane w terapii wielu schorzeń o podłożu autoimmunizacyjnym. Leczenie wiąże się jednak z ryzykiem wystąpienia licznych działań niepożądanych. Wśród nich istotną rolę odgrywają zaburzenia tolerancji węglowodanowej. Wyniki metaanaliz wykazują, że ryzyko wystąpienia cukrzycy jest 1,4-2,5-krotnie wyższe u chorych leczonych, w porównaniu z ogólną populacją. Glikokortykosteroidy mogą bezpośrednio zaburzać funkcję sekrecyjną komórek β trzustki, ale decydujące znaczenie w ich hiperglikemicznym działaniu wydaje się odgrywać zmniejszenie obwodowego zużycia glukozy na poziomie mięśni szkieletowych, co odpowiada za spadek wrażliwości na insulinę, objawiający się wzrostem poposiłkowej glikemii. Po zastosowaniu dużych dawek leków oraz po dłuższym czasie leczenia obniża się także hamujący wpływ insuliny na wątrobowe wytwarzanie glukozy, co może doprowadzić do wzrostu glikemii na czczo. Liczne dane literaturowe dowodzą, że u chorych na zapalne schorzenia układu ruchu, leczenie małymi i średnimi dawkami glikokortykosteroidów oraz przez krótki okres nie zwiększa istotnie ryzyka metabolicznego. Korzystną rolę może odgrywać przeciwzapalny i immunosupresyjny wpływ tej grupy leków. Regularna ocena glikemii poposiłkowej, zwłaszcza w godzinach popołudniowych i wieczornych, cechuje się najwyższą czułością w rozpoznawaniu posteroïdowych zaburzeń tolerancji glukozy. Po zakończeniu leczenia u chorych bez wcześniej rozpoznanej cukrzycy należy rozważyć wykonanie testu tolerancji glukozy, w celu identyfikacji przetrwałych zaburzeń.

Słowa kluczowe: glikokortykoterapia • ryzyko cukrzycy • zapalne schorzenia układu ruchu

Summary

Glucocorticoids are among the most frequently used anti-inflammatory and immunosuppressive drugs. They are widely used in the treatment of numerous autoimmune disorders. However, the treatment with glucocorticoids is connected with the risk of a number of side effects. Among them, glucose tolerance disorders play an important role. The results of meta-analyses show that the risk of diabetes is from 1.4 to 2.5 times higher in the case of treated patients in comparison to the general population. Glucocorticoids can directly impair pancreatic β -cell secretion. Nevertheless, a crucial role in the hyperglycemic activity seems to be played by a peripheral glucose uptake reduction, principally in the skeletal muscle, which is responsible for the decrease of insulin sensitivity, and can manifest itself in the increase of postprandial blood glucose levels. If they are used in higher doses and for a prolonged period, they can also reduce the inhibitory effect of insulin on hepatic glucose production, which can lead to an increase of fasting plasma glucose. Numerous literature data indicate that in the case of patients who suffer from inflammatory diseases of the musculoskeletal system, the treatment with low to moderate doses of glucocorticoids, for a short period, does not significantly increase the metabolic risk. The beneficial role in this area may be connected with an anti-inflammatory and immunosuppressive effect. The regular assessment of the postprandial glucose, especially in the afternoon and evening, has the highest diagnostic sensitivity of glucocorticoid-induced glucose tolerance disorders. In the case of patients without a prior diagnosis of diabetes, after discontinuation of treatment, the oral glucose tolerance test should be considered in order to identify the presence of persistent disorders.

Keywords: glucocorticoid treatment • risk of diabetes • inflammatory diseases of the musculoskeletal system

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1237010>

Word count: 1594
Tables: 6
Figures: –
References: 49

Adres autora: dr n. med. Piotr Dąbrowski, Klinika Reumatologii, Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie, 35-301 Rzeszów, ul. Lwowska 60; e-mail: piotrdabrowski.rze@gmail.com.

Wykaz skrótów: **cGCR** – receptor cytosolowy glikokortykosteroidów (cytosolic glucocorticoid receptor), **DAS 28** – Disease Activity Score 28, **eGFR** – współczynnik filtracji kłębuszkowej (estimated glomerular filtration rate), **GKS** – glikokortykosteroidy, **GLUT-2, -4** – transporter glukozy 2, 4 (glucose transporter-2, -4), **HbA1c** – hemoglobina glikowana, **HOMA-IR** – homeostatic model assessment-insulin resistance, **IFG** – nieprawidłowa glikemia na czczo (impaired fasting glucose), **IGT** – nieprawidłowa tolerancja glukozy (impaired glucose tolerance), **ISI** – wskaźnik insulinowrażliwości (insulin sensitivity index), **mGR** – receptor błonowy glikokortykosteroidów (membrane glucocorticoid receptor), **N** – liczebność (number), **OGTT** – doustny test tolerancji glukozy (oral glucose tolerance test), **QUICKI** – Quantitative Insulin sensitivity check index, **RZS** – reumatoidalne zapalenie stawów, **TRU** – toczeń rumieniowaty układowy.

WSTĘP

Syntetyczne glikokortykosteroidy wprowadzone do praktyki klinicznej w połowie XX stulecia stały się podstawowym narzędziem w leczeniu schorzeń o autoimmunizacyjnej etiologii. Znalazły szerokie zastosowanie w indukcji i podtrzymywaniu remisji wielu chorób o podłożu reumatycznym, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) [37], toczeń rumieniowaty układowy

(TRU) [1], polimialgia reumatyczna [16] czy zapalenia naczyń [26]. Są także powszechnie stosowane w chorobach zapalnych jelit, astmie oskrzelowej, schorzeniach alergicznych oraz okulistyce.

Glikokortykosteroidy (GKS) są analogami naturalnych hormonów steroidowych wydzielanych przez warstwę pasmową kory nadnerczy. Wpływają na metabolizm białek, tłuszczów i węglowodanów, wykazując także dzia-

łanie immunomodulujące, immunosupresyjne i antyproliferacyjne [48]. We wszystkich schematach leczniczych dąży się do stopniowej redukcji dawki GKS po osiągnięciu remisji/niskiej aktywności choroby, w celu uniknięcia ryzyka związanego z ich potencjalnymi działaniami niepożądanymi [18,31,37].

Możliwe działania niepożądane są oceniane w wielu aspektach, które można uprościć do oceny wpływu na szeroko pojęte zaburzenia metaboliczne, bezpośrednio związane z nimi ryzyko sercowo-naczyniowe, wpływu na metabolizm kostny oraz na zwiększenie częstości zakażeń. Do innych powikłań należą: indukcja otyłości, zaburzenia przewodzenia pokarmowego, w tym stłuszczenie wątroby, podwyższenie ciśnienia tętniczego oraz powikłania okulistyczne [28,31]. W artykule podjęto próbę usystematyzowania danych z aktualnego piśmiennictwa dotyczących oceny ryzyka hiperglikemii związanej z leczeniem GKS w zapalnych schorzeniach układu ruchu, przedstawiono również wyniki badań własnych.

MOLEKULARNY PATOMECHANIZM DZIAŁANIA GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW

Terapeutyczne działania GKS są realizowane poprzez klasyczny efekt genomowy w następstwie wiązania z cytoplazmatycznym receptorem (cGCR) oraz przez działanie pozagenomowe, w którym pośredniczy receptor błonowy (mGR). Zaktywowany kompleks GKS-receptor przechodzi do jądra komórkowego i moduluje transkrypcję DNA. Efekt genomowy rozpoczyna się nie szybciej niż po 30 min od związania leku z receptorem. Dochodzi do transkrypcji genów prozapalnych cytokin, chemokin oraz cząstek adhezyjnych, odpowiedzialnej za działanie immunosupresyjne oraz do transaktywacji białek o przeważających właściwościach przeciwzapalnych, odpowiadającej za działanie immunomodulujące i wiele działań niepożądanych. Znacznie szybszy efekt pozagenomowy występuje zwłaszcza podczas stosowania dużych i bardzo dużych dawek. Dotyczy głównie wpływu na komórki tkanki tłuszczowej, mięśniowej i układu odpornościowego. Z nim wiąże się również hamujący wpływ GKS na wydzielanie insuliny przez komórki β trzustki [8,33,48].

WPLYW GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW NA METABOLIZM GLUKOZY

Metaboliczne działanie GKS to nasilenie wątrobowej glukoneogenezy i syntezy glikogenu, związanych ze wzmożoną lipo- i proteolizą oraz wpływ na ograniczenie sekrecji insuliny. Do najważniejszych działań należą: obniżenie ekspresji transportera glukozy GLUT-2, enzymu glukokinazy oraz zwiększenie aktywności dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej [48]. Jednak decydującą rolę w hiperglikemicznym działaniu GKS odgrywa zmniejszenie obwodowego zużycia glukozy na poziomie mięśni szkieletowych przez ograniczenie dokomórkowej migracji transportera glukozy GLUT-4 [27,41] odpowiadające za osłabienie wrażliwości na insulinę, objawiające się wzrostem poposiłkowej glikemii. Po zastosowaniu wyższych dawek GKS oraz dłuższym czasie leczenia, zmniejsza się także hamujący wpływ insuliny na wątrobowe wytwarzanie glukozy, a to może wywołać wzrost glikemii na czczo. Do innych negatywnych skutków GKS-terapii zalicza się zmniejszenie sekrecji hormonów inkretynowych oraz wzrost wydzielania hormonów antagonistycznych dla insuliny, jak glukagon i adrenalina [41,48].

RYZYKO CUKRZYCY ZWIĄZANE Z LECZENIEM GLIKOKORTYKOSTEROIDAMI

Do głównych czynników ryzyka cukrzycy posteroioidowej zalicza się: starszy wiek [28,29], otyłość [23], wyższy HbA1c [11,28], oraz niższy eGFR [28,30]. Istotne znaczenie odgrywa także rodzaj oraz kumulacyjna dawka GKS, schemat podawania i czas leczenia, dodatni wywiad rodzinny, wcześniej rozpoznana nietolerancja glukozy, przebyta cukrzyca ciężarnych, zespół policystycznych jajników [20,23]. Wyższe ryzyko dotyczy także chorych z wcześniej stwierdzoną hiperglikemią związaną z leczeniem GKS [28] oraz stosujących dodatkowo inne leki immunosupresyjne, co wykazano dla mykofenolanu mofetylu [23,27] oraz dla inhibitorów kalcyneuryny, zwłaszcza takrolimusu u chorych po przeszczepach narządowych [36].

Liczne metaanalizy wskazują na istotny wzrost ryzyka cukrzycy związanego z leczeniem GKS w populacji ogól-

Tabela 1. Ocena ryzyka cukrzycy posteroioidowej w badaniach populacyjnych

Badana populacja	N	Ocena ryzyka cukrzycy	Autorzy
populacja ogólna leczona GKS	Baza MEDLINE 1950-2009	OR = 1,5-2,5	[11]
populacja ogólna leczona GKS	31,864	RR = 2,31	[2]
populacja ogólna leczona GKS	644,495	OR = 1,36	[21]
populacja ogólna leczona GKS	11,855	RR = 2,23	[22]

N – liczebność badanej populacji, OR – iloraz szans (odds ratio), RR – ryzyko względne (relative risk)

nej (tab.1). Współczynnik ryzyka zawierał się w przedziale 1,36-2,5 i zależał od zastosowanej dawki GKS, a jego zwiększenie obserwowano już przy dawkach w przedziale 0,25-2,5 mg, w przeliczeniu na dawkę prednizonu. Zgodnie z obowiązującą nomenklaturą [8], w odniesieniu do równoważnej dawki prednizonu, w terapii GKS różni się dawki małe (<7,5 mg), średnie (>7,5 <30 mg), wysokie (>30 <100 mg), bardzo wysokie (>100 mg) oraz pulsacyjne (>250 mg).

Zwiększone ryzyko cukrzycy obserwowano także u chorych na zapalne schorzenia reumatyczne leczonych dużymi dawkami doustnymi GKS lub w postaci pulsów dożylnych [20]. W metaanalizie dotyczącej 23736 pacjentów chorych na RZS [32] stwierdzono zwiększoną zapadalność na cukrzycę wśród chorych leczonych GKS – 21,9 przypadków/1000/rok, w grupie nieleczonej – 14 przypadków/1000/rok. Współczynnik ryzyka (HR) wyniósł 1,38, natomiast każde zwiększenie dawki GKS o 5 mg było związane z 14% wzrostem tego ryzyka. Dla dawki 10-30 mg/d HR kształtował się na poziomie 1,95.

W badaniu autorów z Tajwanu [10] u 8628 chorych na toczeń rumieniowaty układowy (TRU) leczonych ≥ 10 mg/dobę prednizonu, współczynnik ryzyka cukrzycy również wyniósł 2,47. Jednak w licznych badaniach u chorych leczonych niskimi lub średnimi dawkami GKS nie stwierdzono negatywnego wpływu leczenia na tolerancję węglowodanową oraz poprawę

lub brak wpływu na insulinowrażliwość oraz funkcję komórek β trzustki (tab. 2).

WYNIKI BADAŃ WŁASNYCH

Podobne wnioski wynikają także z badań własnych autorów [14,15]. U 46 chorych na aktywny RZS, ze średnią wartością DAS28 (Disease Activity Score) 4,19, bez uprzednio rozpoznanej cukrzycy, leczonych GKS w średniej dawce dobowej 5,43 mg, od 3 miesięcy do kilku lat, po wykonaniu testu tolerancji glukozy (OGTT) nie rozpoznano żadnego przypadku cukrzycy. U 5/46 badanych (10,87%) stwierdzono nieprawidłową glikemię na czczo (IFG) >7,0 mmol/l (>100 mg/dl) oraz u takiej samej liczby chorych nietolerancję glukozy (IGT) – glikemia po 120 min w teście OGTT >7,78 mmol/l (140 mg/dl) <11,11 mmol/l (200 mg/dl). U wszystkich 14 chorych na RZS nieleczonych GKS wykazano prawidłowe wartości glikemii na czczo (p<0,03), natomiast nieco wyższy odsetek chorych spełniających kryteria rozpoznania IGT – 3/14 (21,43%), ale poniżej istotności statystycznej (p>0,05).

W obu grupach chorych nie stwierdzono natomiast istotnej różnicy w zakresie średnich wartości HbA1c – 5,05 w grupie leczonej vs. 5,18 u chorych nieleczonych.

W grupie leczonej GKS stwierdzono ponadto tendencję do redukcji średnich wartości wskaźników insulinooporności: HOMA-IR (1,7 vs. 2,7), I/G (0,11 vs. 0,13) i średniego

Tabela 2. Wyniki badań klinicznych oceniających wpływ leczenia GKS na tolerancję węglowodanową i insulinooporność u chorych na zapalne schorzenia układu ruchu

Badana populacja	Dawka i czas leczenia GKS	Wyniki	Autorzy
60 chorych na kolagenozę	prednizon 6,5mg/d przez 6 miesięcy	brak wpływu na występowanie cukrzycy niższa glikemia na czczo wyższa glikemia po 2h	[7]
49 chorych na polimialgię reumatyczną	prednizon 15mg/d (25 chorych), metylprednizonol 120mg im. (24 chorych)	brak wpływu GKS na tolerancję węglowodanową	[12]
16 chorych na kolagenozę z nietolerancją glukozy	GKS-terapia przez 3 dni	poprawa tolerancji glukozy poprawa wczesnego wyrzutu insuliny	[25]
11 kobiet chorych na RZS	prednizon <8,5mg/d przez 2 lata	brak wpływu na stężenie glukozy, insuliny, C-peptydu, poprawa insulinowrażliwości	[34]
16 chorych na RZS z nietolerancją glukozy	prednizon 20mg/d przez 7 dni	poprawa tolerancji glukozy wzrost sekrecji insuliny	[39]
14 chorych na RZS z nietolerancją glukozy	prednizon 20mg/d przez 7 dni	poprawa insulinowrażliwości wzrost sekrecji insuliny w odpowiedzi na glukozę	[40]
76 chorych na RZS	prednizon 5mg/d przez 2 lata	brak wpływu na tolerancję węglowodanową	[43]
41 chorych na wczesne RZS	prednizon 10mg/d przez 6 miesięcy	brak wpływu na tolerancję węglowodanową	[44]

Tabela 3. Ocena wskaźników insulinooporności u chorych na RZS leczonych GKS oraz w grupie nieleczonej

Badany parametr	Skrót	HOMA-IR GKS	HOMA-IR gnl	Insulina/Glukozą GKS	Insulina/Glukozą Gnl	Insulina GKS	Insulina Gnl
Liczba badanych	n	46	14	46	14	46	14
Minimum	min.	0,470	0,620	0,030	0,030	2,900	2,900
Dolny kwartył	Q1	1,010	1,090	0,060	0,050	5,200	4,800
Mediana	Q2	1,385	1,765	0,090	0,080	7,100	7,850
Wartość średnia	xśr.	1,714	2,736	0,108	0,128	8,017	12,079
Odch. Stand.	s	1,150	2,263	0,125	0,108	4,178	9,997
Górny kwartył	Q3	1,840	3,560	0,120	0,180	9,000	16,500
Maksimum	max.	6,730	7,360	0,890	0,360	22,700	33,100
p		0,208		0,856		0,562	

p – wartość prawdopodobieństwa testowego obliczona za pomocą testu Manna-Whitneya, HOMA-IR – homeostatic model assessment – insulin resistance, gnl – grupa nieleczona GKS

Tabela 4. Ocena wskaźników insulinooporności u chorych na RZS leczonych GKS oraz w grupie nieleczonej

Badany parametr	Skrót	QUICKI GKS	QUICKI gnl	ISI wg Matsudy GKS	ISI wg Matsudy gnl
Liczba chorych	n	46	14	46	14
Minimum	min.	0,290	0,290	2,460	1,630
Dolny kwartył	Q 1	0,350	0,320	4,130	2,550
Mediana	Q 2	0,365	0,350	7,020	4,880
Wartość średnia	xśr.	0,364	0,349	7,094	5,967
Odch. Stand.	s	0,031	0,040	3,183	4,393
Górny kwartył	Q 3	0,380	0,380	9,000	7,630
Maksimum	max.	0,440	0,420	14,700	16,690
p		0,248		0,114	

p – wartość prawdopodobieństwa testowego obliczona za pomocą testu Manna-Whitneya, QUICKI – quantitative insulin sensitivity check index, ISI – insulinooporność, gnl – grupa nieleczona

Tabela 5. Zależności pomiędzy badanymi wskaźnikami insulinooporności/insulinooporności a leczeniem GKS u chorych na RZS

Dawka GKS Prawd. Testowe	HOMA-IR	Insulina/ Glukoza	QUICKI	ISI wg Matsudy
aktualna dawka GKS (p)	R= - 0,26 (0,0432*)	R= - 0,12 (0,3565)	R= 0,25 (0,0579)	R= 0,28 (0,0297*)
sumaryczna dawka GKS (p)	R= - 0,24 (0,0637)	R= - 0,22 (0,0965)	R= 0,24 (0,0624)	R= 0,29 (0,0225*)

R – współczynnik korelacji rang Spearmana, p – wartość prawdopodobieństwa testowego obliczona za pomocą testu Manna – Whitneya

stężenia insuliny (12,07 vs. 8,01) oraz do wzrostu średnich wartości wskaźników insulinooporności: QUICKI (0,36 vs. 0,35), Matsudy (7,09 vs. 5,96); różnice nie były istotne statystycznie (tab. 3,4).

Jednocześnie insulinooporność oceniana za pomocą wskaźnika HOMA-IR wykazała odwrotną zależność od stosowanej dawki GKS, a insulinooporność (ISI wg Matsudy) pozytywną korelację zarówno ze stosowaną dawką GKS, jak i dawką sumaryczną (p<0,03) (tab. 5).

Podsumowując, wykazano, że u chorych z aktywnym zapalnym schorzeniem układu ruchu, długotrwałe leczenie GKS nie zwiększa ryzyka cukrzycy, powoduje umiarkowany wzrost glikemii na czczo oraz korzystnie wpływa na insulinooporność.

ZRÓŻNICOWANY DIABETOGENNY WPŁYW SYNTETYCZNYCH GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW

Diabetogenne działanie GKS jest zależne od zastosowanej dawki. Megadawki GKS podawane w terapii pulsacyj-

nej mogą nasilać wątrobowe wytwarzanie glukozy oraz zmniejszać sekrecję insuliny, nasilając obwodową insulinooporność. Może to wywołać zarówno hiperglikemię poranną jak i poposiłkową. Podobny efekt wywołują duże dawki GKS podawane doustnie [19,20].

W codziennej praktyce reumatologicznej są stosowane GKS o pośrednim czasie działania, do których należą prednizon, prednizolon i metyloprednizolon. Podawane w pojedynczej dawce rannej działają do 16 godzin, działając hiperglikemicznie po około 4-8 godz. Powoduje to zazwyczaj wzrost glikemii po południu i wieczorem [6,35]. W związku z tym, w ocenie tolerancji węglowodanowej u tych chorych dużo większe znaczenie ma ocena glikemii poposiłkowej [7], zwłaszcza po obiedzie i po kolacji. W przypadku dawek pulsacyjnych GKS początek działania występuje wcześniej, natomiast podzielenie dawki dobowej może zaburzać także glikemię przedposiłkową. Skutki działania GKS są przeważnie odwracalne, tj. ustępują po pewnym czasie od przerwania leczenia, w zależności od zastosowanej dawki kumulacyjnej [20].

GKS różnią się powinowactwem do receptora insulinoowego. Wykazano, że deksametazon oraz betametazon wykazują większy negatywny wpływ na tolerancję glukozy i insulinooporność niż prednizon i deflazakort [5].

Trudny do określenia jest także czas, po którym należy się spodziewać negatywnych skutków GKS-terapii. W badaniach Yuena i wsp. [49] już trzydniowa terapia średnią dawką GKS (prednizon 20 mg) wywołała poposiłkową hiperglikemię powiązaną ze spadkiem wydzielania insuliny. Inni badacze [46,47] wykazali, że czternastodniowe leczenie średnią dawką GKS również może zaburzyć w sposób ostry funkcję komórek β . W badaniu chorych onkologicznych [20], największe ryzyko cukrzycy występowało przeważnie między 2 a 4 tygodniem, ustępowało w 8 tygodniu od zakończenia leczenia, a terapia codzienna miała większy negatywny wpływ w porównaniu z leczeniem przerywanym. W ocenie ryzyka związanego z leczeniem GKS chorych na zapalne schorzenia reumatyczne należy uwzględnić, iż sama choroba, zwłaszcza w aktywnym stadium, łączy się z istotnie wyższym ryzykiem cukrzycy (tab. 6).

W chorobach tych insulinooporność nasila się często wraz ze wzrostem zapalnej aktywności choroby [17]. Potencjalnie negatywne skutki metaboliczne wynikające z zastosowania GKS w tych wskazaniach mogą być korygowane przez korzystne działanie przeciwzapalne tej grupy leków. Wystąpienie posteroïdowych zaburzeń tolerancji węglowodanowej i związanej z nimi dyslipidemii, może także prowadzić do wzrostu i tak podwyższonego ryzyka śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych [13], co należy uwzględnić w długoterminowej obserwacji.

W monitorowaniu leczenia GKS wielu autorów zaleca pomiary glikemii poposiłkowej, zwłaszcza w godzinach popołudniowych i wieczornych lub częściej w przypadku wartości przekraczających 12 mmol/l (216 mg/dl) [35,42]. W ciągu 6 tygodni od zakończenia terapii, u chorych bez wcześniej rozpoznanej cukrzycy, należy rozważyć także wykonanie testu OGGT, celem identyfikacji przetrwałych zaburzeń [35].

PODSUMOWANIE

Zaburzenia tolerancji węglowodanowej są powszechnym zagrożeniem u chorych poddawanych leczeniu GKS z różnych przyczyn. Na ich wystąpienie ma wpływ zarówno rodzaj stosowanego GKS, sposób dawkowania jak i czas leczenia. Większe ryzyko dotyczy chorych starszych, otyłych, ze współistniejącą niewydolnością nerek oraz obecnymi czynnikami ryzyka cukrzycy. Szybsze wystąpienie hiperglikemii wiąże się z podawaniem dużych dawek doustnych, leczeniem pulsacyjnym oraz wielokrotnym dawkowaniem w ciągu dnia. U chorych na zapalne schorzenia układu ruchu w trakcie leczenia GKS w małych i średnich dawkach oraz przez krótki czas, ryzyko wystąpienia hiperglikemii jest istotnie mniejsze w porównaniu z ogólną populacją, za co odpowiada przeciwzapalny wpływ tej grupy leków. Posteroïdowa hiperglikemia objawia się zwłaszcza wzrostem glikemii poposiłkowej. W razie stosowania pojedynczej rannej dawki GKS wskazane jest monitorowanie stężenia glukozy w godzinach popołudniowych i wieczornych. Najbardziej efektywny w rozpoznawaniu przetrwałych zaburzeń jest doustny test tolerancji glukozy wykonywany najpóźniej w 6 tygodniu od zakończenia terapii.

Tabela 6. Wyniki badań populacyjnych oceniających ryzyko cukrzycy w zapalnych schorzeniach układu ruchu

Choroba	N	Ocena ryzyka cukrzycy	Autorzy
RZS	2956; 28000; 48718	OR = 1,7 OR = 1,4 HR = 1,5	[3,24,38]
ZZSK	9357; 7781; 843	SMR = 1,4 HR = 1,16 OR = 1,2	[4,9,24]
ŁZS	3.066	OR = 1,5	[24]

N – liczebność badanej populacji, OR – iloraz szans (odds ratio), HR – ryzyko względne (hazard ratio), SMR – standaryzowany współczynnik zachorowalności (standardized morbidity-rate ratio).

PIŚMIENNICTWO

- [1] Bertsias G., Ioannidis J.P., Boletis J., Bombardieri S., Cervera R., Dostal C., Font J., Gilboe I.M., Houssiau F., Huizinga T., Isenberg D., Kallenberg C.G., Khamashta M., Piette J.C., Schneider M. i wsp.: EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008; 67: 195-205
- [2] Blackburn D., Hux J., Mamdani M.: Quantification of the risk of corticosteroid-induced diabetes mellitus among the elderly. *J. Gen. Intern. Med.*, 2002; 17: 717-720
- [3] Boyer J.F., Gourraud P.A., Cantagrel A., Davignon J.L., Constantin A.: Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine*, 2011; 78: 179-183
- [4] Bremander A., Petersson I.F., Bergman S., Englund M.: Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res.*, 2011; 63: 550-556
- [5] Bruno A., Pagano G., Benzi L., Di Ciani G., Spallone V., Calabrese G., Passeri A.: Change in glucose metabolism after long-term treatment with deflazacort and betamethasone. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1992; 43: 47-50
- [6] Burt M.G., Roberts G.W., Aguilar-Loza N.R., Frith P., Stranks S.N.: Continuous monitoring of circadian glyemic patterns in patients receiving prednisolone for COPD. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011; 96: 1789-1796
- [7] Burt M.G., Willenberg V.M., Petersons C.J., Smith M.D., Ahern M.J., Stranks S.N.: Screening for diabetes in patients with inflammatory rheumatological disease administered long-term prednisolone: a cross-sectional study. *Rheumatology*, 2012; 51: 1112-1119
- [8] Buttgerit F., da Silva J.A., Boers M., Burmester G.R., Cutolo M., Jacobs J., Kirwan J., Köhler L., Van Riel P., Vischer T., Bijlsma J.W.: Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002; 61: 718-722
- [9] Chen H.H., Yeh S.Y., Chen H.Y., Lin C.L., Sung F.C., Kao C.H.: Ankylosing spondylitis and other inflammatory spondyloarthritis increase the risk of developing type 2 diabetes in an Asian population. *Rheumatol. Int.*, 2014; 34: 265-270
- [10] Chen Y.M., Lin C.H., Lan T.H., Chen H.H., Chang S.N., Chen Y.H., Wang J.S., Hung W.T., Lan J.L., Chen D.Y.: Hydroxychloroquine reduces risk of incident diabetes mellitus in lupus patients in a dose-dependent manner: a population-based cohort study. *Rheumatology*, 2015; 54: 1244-1249
- [11] Clore J.N., Thurby-Hay L.: Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr. Pract.*, 2009; 15: 469-474
- [12] Dasgupta B., Dolan A.L., Panayi G.S., Fernandes L.: An initially double-blind controlled 96 week trial of depot methylprednisolone against oral prednisolone in the treatment of polymyalgia rheumatica. *Br. J. Rheumatol.*, 1998; 37: 189-195
- [13] Davis J.M., Maradit Kremers H., Crowson C.S., Nicola P.J., Ballman K.V., Therneau T.M., Roger V.L., Gabriel S.E.: Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.*, 2007; 56: 820-830
- [14] Dąbrowski P.: Występowanie zaburzeń tolerancji glukozy i insulinooporności u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów oraz zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa w odniesieniu do aktywności choroby oraz stosowanego leczenia. Praca Doktorska. Uniwersytet Medyczny w Lublinie. 25.06.2015
- [15] Dąbrowski P., Majdan M.: Insulin resistance and metabolic syndrome – a different image of disorders in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Wiad. Lek.*, 2015; 68: 235-241
- [16] DeJaco C., Singh Y.P., Perel P., Hutchings A., Camellino D., Mackie S., Matteson E.L., Dasgupta B.: Current evidence for therapeutic interventions and prognostic factors in polymyalgia rheumatica: a systematic literature review informing the 2015 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology recommendations for the management of polymyalgia rheumatica. *Ann. Rheum. Dis.*, 2015; 74: 1808-1817
- [17] Dessein P.H., Joffe B.I., Stanwix A.E., Christian BF, Veller M.: Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2004; 31: 867-874
- [18] Duru N., van der Goes M.C., Jacobs J.W., Andrews T., Boers M., Buttgerit F., Caeyers N., Cutolo M., Halliday S., Da Silva J.A., Kirwan J.R., Ray D., Rovinsky J., Severijns G., Westhovens R., Bijlsma J.W.: EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.*, 2013; 72: 1905-1913
- [19] Fong A.C., Cheung N.W.: The high incidence of steroid-induced hyperglycaemia in hospital. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2013; 99: 277-280
- [20] Gonzalez-Gonzalez J.G., Mireles-Zavala L.G., Rodriguez-Gutierrez R., Gomez-Almaguer D., Lavallo-Gonzalez F.J., Tamez-Perez H.E., Gonzalez-Saldivar G., Villarreal-Perez J.Z.: Hyperglycemia related to high-dose glucocorticoid use in noncritically ill patients. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 2013; 5: 18
- [21] Gulliford M.C., Charlton J., Latinovic R.: Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care*, 2006; 29: 2728-2729
- [22] Gurwitz J.H., Bohn R.L., Glynn R.J., Monane M., Mogun H., Avorn J.: Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch. Intern. Med.*, 1994; 154: 97-101
- [23] Ha Y., Lee K.H., Jung S., Lee S.W., Lee S.K., Park Y.B.: Glucocorticoid-induced diabetes mellitus in patients with systemic lupus erythematosus treated with high-dose glucocorticoid therapy. *Lupus*, 2011; 20: 1027-1034
- [24] Han C., Robinson D.W.Jr., Hackett M.V., Paramore L.C., Fraeman K.H., Bala M.V.: Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.*, 2006; 33: 2167-2172
- [25] Hällgren R., Berne C.: Glucose intolerance in patients with chronic inflammatory diseases is normalized by glucocorticoids. *Acta Med. Scand.*, 1983; 213: 351-355
- [26] Holle J.U., Bley T., Gross W.L.: Classification and therapy of vasculitis according to recommendations of the European League Against Rheumatism (EULAR). *Radiologe*, 2010; 50: 846-854
- [27] Hwang J.L., Weiss R.E.: Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2014; 30: 96-102
- [28] Katsuyama T., Sada K.E., Namba S., Watanabe H., Katsuyama E., Yamanari T., Wada J., Makino H.: Risk factors for the development of glucocorticoid-induced diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2015; 108: 273-279
- [29] Kim S.Y., Yoo C.G., Lee C.T., Chung H.S., Kim Y.W., Han S.K., Shim Y.S., Yim J.J.: Incidence and risk factors of steroid-induced diabetes in patients with respiratory disease. *J. Korean Med. Sci.*, 2011; 26: 264-267
- [30] Koppe L., Pelletier C.C., Alix P.M., Kalbacher E., Fouque D., Soulage C.O., Guebre-Egziabher F.: Insulin resistance in chronic kidney disease: new lessons from experimental models. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2014; 29: 1666-1674
- [31] Liu D., Ahmet A., Ward L., Krishnamoorthy P., Mandelcorn E.D., Leigh R., Brown J.P., Cohen A., Kim H.: A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticoste-

roid therapy. *Allergy Asthma Clin. Immunol.*, 2013; 9: 30

[32] Movahedi M., Lunt M., Ray D., Dixon W.: Oral glucocorticoids and the risk of incident type 2 Diabetes mellitus in patients with rheumatoid arthritis, a retrospective cohort study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2013; 72, Supp. 3: A239-A240

[33] Nagalski A., Kiersztan A.: Physiology and molecular mechanism of glucocorticoid action. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2010; 64: 133-145

[34] Penesová A., Rádková Z., Vlček M., Kerlik J., Lukáč J., Rovenský J., Imrich R.: Chronic inflammation and low-dose glucocorticoid effects on glucose metabolism in premenopausal females with rheumatoid arthritis free of conventional metabolic risk factors. *Physiol. Res.*, 2013; 62: 75-83

[35] Roberts A. James J., Dhataria K.: Joint British Diabetes Societies (JBDS) for inpatient care group. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy. www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS.htm (10.2014)

[36] Simmons L.R., Molyneux L., Yue D.K., Chua E.L.: Steroid-induced diabetes: is it just unmasking of type 2 diabetes? *ISRN Endocrinol.*, 2012; 2012: 910905

[37] Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C., Buch M., Burmester G., Dougados M., Emery P., Gaujoux-Viala C., Gossec L., Nam J., Ramiro S., Winthrop K., de Wit M., Aletaha D., Betteridge N. i wsp.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann. Rheum. Dis.*, 2014; 73: 492-509

[38] Solomon D.H., Love T.J., Canning C., Schneeweiss S.: Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010; 69: 2114-2117

[39] Svenson K.L., Lundqvist G., Wide L., Hällgren R.: Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: effects of corticosteroids and antirheumatic treatment. *Metabolism*, 1987; 36: 944-948

[40] Svenson K.L., Pollare T., Lithell H., Hällgren R.: Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: relationship to peripheral insulin resistance. *Metabolism*, 1988; 37: 125-130

[41] Tamez-Pérez H.E., Quintanilla-Flores D.L., Rodríguez-Gutiérrez R., González-González J.G., Tamez-Peña A.L.: Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: a narrative review. *World J. Diabetes*, 2015; 6: 1073-1081

[42] Umpierrez G.E., Hellman R., Korytkowski M.T., Kosiborod M., Maynard G.A., Montori V.M., Seley J.J., Van den Berghe G.: Endocrine Society: Management of hyperglycemia in hospitalized patients in

non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012; 97: 16-38

[43] van der Goes M.C., Jacobs J.W., Boers M., Andrews T., Blom-Bakkers M.A., Buttgereit F., Caeyers N., Choy E.H., Cutolo M., Da Silva J.A., Guillemin L., Holland M., Kirwan J.R., Rovensky J., Saag K.G. i wsp.: Patient and rheumatologist perspectives on glucocorticoids: an exercise to improve the implementation of the European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010; 69: 1015-1021

[44] van Everdingen A.A., Jacobs J.W., Siewertsz Van Reesema D.R., Bijlsma J.W.: Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann. Intern. Med.*, 2002; 136: 1-12

[45] van Raalte D.H., Brands M., van der Zijl N.J., Muskiet M.H., Pouwels P.J., Ackermans M.T., Sauerwein H.P., Serlie M.J., Diamant M.: Low-dose glucocorticoid treatment affects multiple aspects of intermediary metabolism in healthy humans: a randomised controlled trial. *Diabetologia*, 2011; 54: 2103-2112

[46] van Raalte D.H., Nofrate V., Bunck M.C., van Iersel T., Ellassais Schaap J., Nässander U.K., Heine R.J., Mari A., Dokter W.H., Diamant M.: Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of β -cell function in healthy men. *Eur. J. Endocrinol.*, 2010; 162: 729-735

[47] van Raalte D.H., Ouwens D.M., Diamant M.: Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur. J. Clin. Invest.*, 2009; 39: 81-93

[48] Wassenberg S., Rau R., Steinfeld P., Zeidler H.: Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 2005; 52: 3371-3380

[49] Yuen K.C., McDaniel P.A., Riddle M.C.: Twenty-four-hour profiles of plasma glucose, insulin, C-peptide and free fatty acid in subjects with varying degrees of glucose tolerance following short-term, medium-dose prednisone (20 mg/day) treatment: evidence for differing effects on insulin secretion and action. *Clin. Endocrinol.*, 2012; 77: 224-232

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.