

NOVE SPOZNAJE O STEROIDNOM DIJABETESU

TINA TIČINOVIĆ KURIR, JOŠKO BOŽIĆ¹, ANITA MARKOTIĆ² i ANELA NOVAK³

Klinički zavod za kliničku patofiziologiju, KBC Split, ¹Zavod za integrativnu fiziologiju,

²Katedra za medicinsku kemiju i biokemiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu i

³Klinika za unutarnje bolesti, KBC Split, Split, Hrvatska

Glukokortikoidi su učinkoviti u liječenju širokog spektra kroničnih autoimunih i upalnih bolesti. Liječenje glukokortikoidima povezano je sa značajnim metaboličkim nuspojavama uključujući inzulinsku rezistenciju i šećernu bolest. Predisponirajući čimbenici za pojavu steroidnog dijabetesa su starija dob, povećana tjelesna masa, obiteljska anamneza šećerne bolesti i gestacijski dijabetes. Nekoliko mehanizama pridonose pojavi steroidnog dijabetesa, uključujući smanjenje periferne inzulinske osjetljivosti, povećanje proizvodnje glukoze u jetri i ometanje proizvodnje i lučenja inzulina iz gušterače. Liječnici koji liječe bolesnike glukokortikoidima trebali bi biti upućeni u metaboličke poremećaje koje oni uzrokuju. U liječenju steroidnog dijabetesa mogu se koristiti sve skupine antidijabetika, ali inzulinska terapija bio bi najbolji izbor u liječenju većine bolesnika sa steroidnim dijabetesom.

Ključne riječi: glukokortikoidi, steroidni dijabetes, hiperglikemija, inzulinska rezistencija.

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Tina Tičinović Kurir, dr. med. spec.

Klinički zavod za kliničku patofiziologiju

Klinički bolnički centar Split

Šoltanska 1

21 000 Split, Hrvatska

Tel: 021/557-365

E-pošta: tina.ticinovic.kurir@mefst.hr

UVOD

Glukokortikoidi (GK) su ključni hormoni u metabolizmu ugljikohidrata, bjelančevina i masti čime pridonose energetske ravnoteži organizma. U postapsorpcijskoj fazi GK poticanjem lipolize, glikogenolize, proteolize i glukoneogeneze osiguravaju supstrat za energetske metabolizam u stanicima. Glukokortikoidi (17-hidroksikortikosteroidi) se izlučuju u zoni fascikulati kore nadbubrežne žlijezde. Dnevna sekrecija kortizola ili hidrokortizona je od 8 do 25 mg/d, prosječno 9,2 mg/d. Djelovanjem enzima 11 β -hidroksisteroidne dehidrogenaze tipa 1 i 2 iz kortizola nastaje kortizon. Postoje brojni sintetski analozi kortizona i hidrokortizona. Prednizon i prednizolon karakterizira dodatna dvostruka veza u prstenu A. Njihovo je protuupalno djelovanje četiri puta jače u odnosu na prirodne kortikosteroide. Najčešće primjenjivani sintetski kortikosteroidi su deksametazon i betametazon. To su derivati prednizolona koji imaju atom fluora na devetom atomu ugljika. Time se znatno povećava njihovo glukokortikoidno djelovanje, a smanjuju se mineralokortikoidni i imunosupresivni učinci. Deksametazon i betametazon su stereoizomeri i razlikuju se po orijentaciji metilne

skupine na 16. ugljikovom atomu (a- konfiguracija u deksametazonu i b-konfiguracija u betametazonu). Zbog minimalne razlike u strukturi imaju sličnu farmakokinetiku. Deksametazon i betametazon imaju sličan afinitet vezanja za kortikosteroidne receptore (1).

U suprafiziološkim koncentracijama koje premašuju bazalnu sekreciju GK imaju protuupalno i imunosupresivno djelovanje te su stoga temeljno liječenje brojnih autoimunih i upalnih bolesti (2-4). Široku primjenu GK pokazuju činjenice da 10% bolničkih i 3% vanbolničkih bolesnika iznad 60 godina prima GK (5,6) te da se u SAD-u u oko 10 milijuna novih bolesnika godišnje propiše GK (7). Budući da se u liječenju većinom upotrebljavaju doze koje znatno premašuju njihovu normalnu inkreciju, primjena GK praćena je nizom značajnih nuspojava i komplikacija koje su ovisne o primijenjenoj dozi i trajanju liječenja (8). U nuspojave suprafizioloških koncentracija GK spadaju i metabolički poremećaji uključujući centralnu pretilost (9), steatozu jetre (10), dislipidemiju (11,12), atrofijsku skeletne muskulature (13), inzulinsku rezistenciju, intoleranciju glukoze i šećernu bolest u predisponiranih osoba (7,8).

Za šećernu bolest kao posljedicu suprafizioloških koncentracija GK uvriježen je naziv "steroidni" dijabetes, a prvi su termin upotrijebili Sprague i sur. 1948. godine za obilježavanje šećerne bolesti u dječaka s Cushingovim sindromom (14). Steroidni dijabetes danas je u porastu s obzirom na sve širu primjenu GK koji su i najčešći uzrok šećerne bolesti inducirane lijekovima (15). Prevalencija GK inducirane hiperglikemije je približno 54-64% u bolesnika koji do tada nisu imali šećernu bolest, a tijekom hospitalizacije su bili tretirani visokim dozama GK (najmanje 40 mg prednizolona/dan barem 2 dana) (5). Primjena GK ne dovodi do pojave šećerne bolesti u svih bolesnika. Predisponirajući čimbenici za pojavu dijabetesa su starija dob, povećana tjelesna težina, obiteljska anamneza šećerne bolesti i gestacijski dijabetes. Očigledno je da su osobe sa smanjenom sekrecijskom inzulinskom rezervom predisponirane za razvoj steroidnog dijabetesa (7). Poremećena tolerancija glukoze uočena je u više od 90% bolesnika s Cushingovim sindromom, ali ih samo 10% do 29% razvije šećernu bolest (8) što ukazuje da je doza GK važan čimbenik u razvoju steroidnog dijabetesa. Niska doza GK, zvana održavajuća doza od $\leq 7,5$ mg/dan prednizolona ili ekvivalenta, koja se propisuje velikoj populaciji bolesnika, u duljem vremenskom razdoblju koči metabolizam glukoze suprotstavljajući se učincima inzulina na jetru i masno tkivo te time može u predisponiranih bolesnika uzrokovati poremećenu glukoregulaciju (16). To je uočeno i u velikim istraživanjima koja su pokazala da niska doza GK povećava izgled za primjenu hipoglikemičkih lijekova za 63% (17) i rizik pojavnosti dijabetesa za više od 2% (18). Nasuprot tome, primjena steroida topički, inhalacijski, u očnim kapima i kratkoročno injekcijama kod mišićno-koštanih bolesti nije povezana ili je minimalno povezana s pojavom dijabetesa (18).

U bolesnika s poznatom šećernom bolešću GK pogoršavaju glikemiju, a visoke doze mogu dovesti do razvoja hiperglikemijskog hiperosmolarnog sindroma i dijabetične ketoacidoze u bolesnika sa šećernom bolešću tip 1 (19,20).

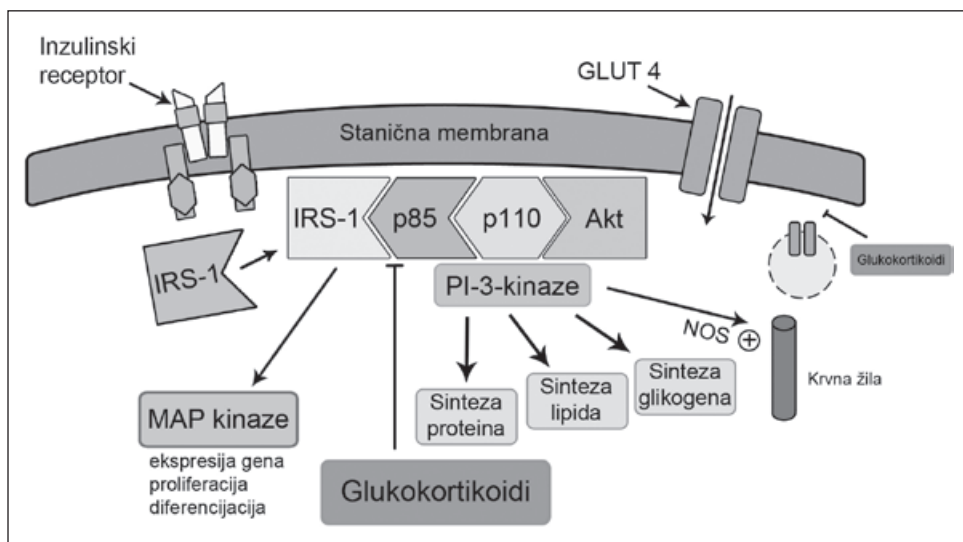
PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI GLUKOKORTIKOIDIMA IZAZVANE HIPERGLIKEMIJE

U metabolizmu ugljikohidrata GK su antagonisti inzulina. Oni se suprotstavljaju učincima inzulina i time mogu izazvati inzulinsku rezistenciju.

Inzulinski receptor je heterotetramerni receptor koji je izražen na jetrenim, masnim i skeletnim mišićnim stanicama. Vežanje inzulina pokreće oligomerizaciju i autofosforilaciju receptora na tirozinskim ostaci-

ma te tirozinsku fosforilaciju skupine nazvane supstrati inzulinskog receptora (IRS). Ta fosforilacija čini osnovu za daljnje udruživanje sa silaznim signalnim bjelančevinama koje posreduju metaboličkim i mitogenim učincima inzulina. Dva su glavna postreceptorska puta: put fosfatidilinozitol-3-kinaze (engl. *phosphoinositide-3-kinase*, PI3K) i put ovisan o mitogenom aktiviranoj protein kinazi (engl. *mitogen-activated protein kinase*, MAP-kinase). Bitan učinak putanje PI3K je translociranje glavnog prijenosnika glukoze GLUT4 u plazmatsku membranu (21-24). Aktiviranje MAP-kinaze dovodi do stanične proliferacije i diferencijacije putem regulacije genske transkripcije. Inzulinska rezistencija uz primjenu deksametazona nije posredovana ometanjem tirozinske fosforilacije inzulinskog receptora već inhibicijom spajanja supstrata inzulinskog receptora (IRS-1) i podjedinice p85 na PI3K. Time je smanjena kinazna aktivnost PI3K te posljedično smanjena fosforilacija doprinosi nemogućnosti aktivacije glikogen sintetaze u mišićnim stanicama i smanjenoj translokaciji GLUT-4 iz citoplazme u staničnu membranu mišićnih i masnih stanica, bez promjene u broju transportera (sl. 1) (21-24).

U jetri GK povećavaju aktivnost enzima uključenih u sintezu masnih kiselina i potiču sekreciju lipoproteina. Lipogeni efekt GK u jetri sukladan je kliničkim nalazima nakupljanja triglicerida u jetri u bolesnika s Cushingovim sindromom od kojih oko 20% ima steatozu jetre (10). Naime, masna jetra negativno utječe na inzulinsku rezistenciju i udružena je s metaboličkim sindromom neovisno o visceralnom masnom tkivu (25-28). GK potiču jetrenu glukoneogenezu nizom mehanizama što dovodi do povećanog otpuštanja glukoze iz jetre i hiperglikemijom. Kao prvo, poticanjem ekspresije fosfoenolpiruvat-karboksikinaze i glukoza-6-fosfataze, glavnih enzima u glukoneogenezi. Fosfoenol-karboksikinaza katalizira prijelaz oksaloaceta u fosfoenolpiruvat, a glukoza-6-fosfataza katalizira zadnju reakciju nastajanja glukoze, hidrolizom fosfatne skupine. Za razliku od većine enzima glukoneogeneze, koji u glikolizi kataliziraju reverzibilne reakcije, fosfoenol-karboksikinaza i glukoza-6-fosfataza zamjenjuju enzime glikolize koji u smjeru glukoneogeneze iz termodinamičkih razloga (potrebnog velikog ulaganja energije) ne mogu izvršiti katalizu (29,30). Drugo, porastu glukoneogeneze doprinosi i povećani dotok supstrata glukoneogeneze kao što su alanin i glicerol zbog povećane sistemske proteolize i lipolize. Uz to slobodne masne kiseline povećanim vezanjem na GK receptore u jetri povećavaju učinke GK. Treće, GK pospješuju transport supstrata glukoneogeneze kroz membrane mitohondrija jetre, a pokazano je da mogu potencirati učinke kontraregulacijskih hormona inulinu kao što su glukagon i adrenalin (29,30) (tablica 1). Nedavna istraživanja na *knock out* miševima za peroksisomni proliferator-aktivirani receptor α (engl. *peroxiso-*



Sl. 1. Inzulinsko signaliziranje uz glukokortikoide (objašnjeno u tekstu)

me proliferator-activated receptor- α , PPAR- α) potvrdila su ulogu PPAR- α u GK posredovanoj inzulinskoj rezistenciji u jetri i hiperglikemiji uz važnu ulogu i autonomnog živčanog sustava (31,32).

Porast lipolize i lipidne oksidacije pridonosi perifernoj inzulinskoj rezistenciji uz GK (33). Pokazano je da višak GK na više načina potiče lipolizu i to povećanom pretvorbom noradrenalina u adrenalin (fenil-etanolamin-N-metiltransferaza u skeletnim mišićima), koji djeluje na hormonski osjetljivu lipazu u masnom tkivu i provodi lipolizu (34); suzbijanjem aktivnosti lipopro-

tein lipaze i time omogućavanjem preuzimanja slobodnih masnih kiselina iz masnog tkiva (35). U masnom tkivu GK potiču diferenciranje preadipocita u adipocite, što može dovesti do porasta ukupnog sadržaja tjelesne masti (36). Diferencirani adipociti u prisutnosti GK razvijaju inzulinsku rezistenciju te se remeti unos glukoze potaknut inzulinom, ali bez promjene mogućnosti vezanja inzulina na adipocite (36). GK također remete vazodilataciju (izazvanu inzulinom putem dušičnog oksida) uz posljedično slabiju opskrbu ciljnih tkiva glukozom (37) (tablica 1).

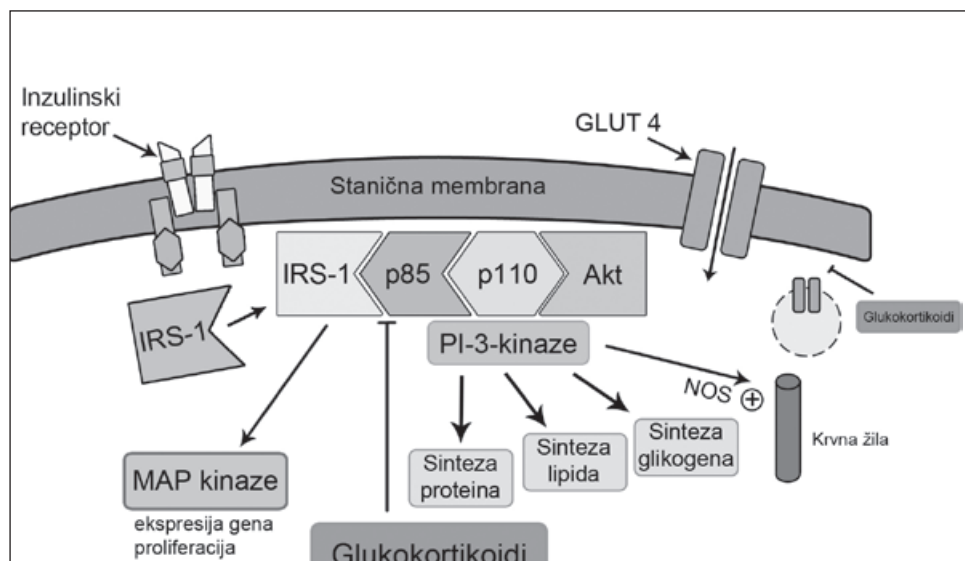
Značajna atrofija skeletnih mišića ključna je odlika prolongirane izloženosti suprafiziološkim razinama GK kao što je vidljivo u bolesnika s Cushingovim sindromom i tijekom steroidnog liječenja (13). Također i kratkotrajno izlaganje visokim dozama GK dovodi do porasta proteolize i time do porasta koncentracije aminokiselina u plazmi (38). U kulturi stanica hepatoma i mišića pokazano je da aminokiseline interferiraju u inzulinskoj signalizaciji inhibirajući fosforilaciju IRS-1 aktivaciju PI3K (39). GK također inhibiraju inzulinom potaknut unos aminokiselina u adipocite (40) (sl. 2).

U posljednjim desetljećima niz je novih saznanja o mehanizmima dijabetogenog učinka GK na inzulinsku sekreciju. Na izoliranim kulturama otočića gušterače glodavaca sekrecija inzulina je smanjena uz primjenu GK akutno (41) ili produljeno (sati do dani) (42,43). Naime, GK interferiraju sa sekrecijom inzulina inhibirajući niz signalnih puteva. GK smanjuju metabolizam glukoze u β stanicama kočeći unos glukoze u stanicu smanjom ekspresijom GLUT2 receptora (44), inhibicijom glukokinaze- enzima koji katalizira prijenos fosfatne skupine s ATP na glukozu (45), te aktivacijom glukoza-6-fosfataze, enzima koji katalizira otpuštanje fosfatne skupine s glukoze (45). Fosforiliranje glukoze

Tablica 1.

Mehanizmi dijabetogenog učinka glukokortikoida

Mehanizam	Učinak
Smanjena aktivnost PI3K	Nemogućnost aktivacije glikogen sintetaze; smanjena translokacija GLUT4 u mišićima i masnim stanicama
Povećana aktivnost fosfoenolpiruvat karboksilaze	Povećana glukoneogeneza
Povećana aktivnost glukoza-6-fosfataze	Povećana glukoneogeneza
Povećana sistemska lipoliza	Povećana inzulinska rezistencija; povećana glukoneogeneza
Povećana sistemska proteoliza	Povećana glukoneogeneza
Povećan učinak glukagona i adrenalina	Povećana glukoneogeneza; povećana inzulinska rezistencija
Smanjena ekspresija GLUT-2 receptora	Smanjena inzulinska sekrecija
Smanjena aktivnost glukokinaze u gušterači	Smanjena inzulinska sekrecija
Aktivacija glukoza-6-fosfataze u gušterači	Smanjena inzulinska sekrecija



Sl. 2. Patofiziološki mehanizmi hiperglikemije posredovane glukokortikoidima

katalizirano glukokinazom ključno je za zadržavanje glukoze unutar stanice i pristupanje različitim metaboličkim putevima. Glukoza-6-fosfat je molekula bogata energijom u odnosu na energetski siromašniju i time metabolički inertnu molekulu glukoze. Molekula glukoza-6-fosfata nosi dva negativna naboja i kao takva ne može prolaziti kroz plazma membranu bilo kojeg tkiva. Zato je za oslobađanje glukoze u krv ključna aktivnost enzima glukoza-6-fosfataze. Zadržavanje glukoze u mišićnim stanicama osigurano je upravo zbog manjka glukoza-6-fosfataze u mišićnom tkivu (44,45). Zbog repolarizacije membrane zbog povećanog protoka kalijevih iona (43) ometan je utok kalcija u stanicu i time je smanjena egzocitoza inzulina čemu doprinosi i smanjena aktivacija protein kinaze A i protein kinaze C (43,45). Međutim, kod dulje primjene GK (nekoliko dana) zapažena je povećana sekrecija inzulina iz β stanica (44,46) što je udruženo s porastom volumena β stanica (44,47). Dugotrajno izlaganje visokim dozama GK u konačnici dovodi do inhibicije sekrecije i biosinteze inzulina (48). Disfunkcija β stanica uz primjenu GK potvrđena je i studijama na ljudima.

Studija Shamooin i sur. pokazala je da infuzija kortizola (49) kao i visoke doze prednizolona oralno koč

reciju inzulina u zdravih dobrovoljaca, dok je prolongirano izlaganje (2 do 5 dana) visokim dozama deksametazona ili prednizolona dovelo do hiperinzulinemije natašte i porastom sekrecije inzulina tijekom hiperglikemijskog *clamp* testa ili intravenskog testa tolerancije glukoze (50,51). Za sada ne postoje humane studije o kroničnim učincima (više od 14 dana) primjene GK na β stanice. Prema dosadašnjim saznanjima pretpostavlja se da kronično izlaganje GK postupno dovodi do progresivnog gubitka funkcije β stanica što uz inzulinsku rezistenciju u konačnici dovodi do razvoja steroidnog dijabetesa u predisponiranih osoba.

PREPORUKE ZA LIJEČENJE STEROIDNOG DIJABETESA

Unatoč dugoj povijesti kliničke i eksperimentalne primjene GK iznenađujuće je malo humanih studija o farmakodinamici glukokortikoidima inducirane hiperglikemije.

Za najčešće primjenjivani GK, prednizon ili prednizonon, nakon oralne primjene maksimalna plazmatska

Tablica 2.

Farmakološka obilježja nekih poznatijih kortikosteroida

Vrsta	Plazmatski t1/2 (min)	Biološki t1/2 (sati)	Tmax (sati)	Glukokortikoidni učinak	Ekvivalentna doza (mg)
Kortizolon (Hidro Kortizon)	90	8-12	1	1	20
Prednizon	90	12-24	1	4	5
Prednizolon	120	12-24	1	4	5
Metilprednizolon	120	12-24	1	5	4
Deksametazon	160	48-54	1-2	27	0,75

koncentracija lijeka postiže se za 1 sat uz plazmatski $T_{1/2}$ oko 90-120 minuta, dok glikemija pokazuje najviši porast od 4 do 8 sati, a trajanje učinka je 12-24 sati (52) (tablica 2). To je u skladu s učinkom GK na transkripciju gena čiji proizvodi utječu na glukoneogenezu i perifernu inzulinsku osjetljivost. Iako slične farmakokinetike, nakon primjene deksametazona zdravim dobrovoljcima značajni porast koncentracije inzulina bilježen je tek za 20 sati (53). Farmakodinamiku GK na dnevno kretanje glikemije potvrđuju i sljedeća zapažanja. U prospektivnoj studiji bolesnika s primarnom bolešću bubrega koji do tada nisu imali šećernu bolest, a liječeni su GK (prednizolon, 0,75 mg/kg/dan), oko 42% bolesnika su imali 2 sata nakon ručka hiperglikemiju ($\geq 11,1$ mmol/L) prema kriterijama za šećernu bolest, ali uz normalnu razinu glikemije natašte (< 7 mmol/L) (54). Isto tako, u kohortnoj studiji bolesnika s različitim neurološkim bolestima liječenih prednizolonom (približno 42 mg/dan) mjereći 2 sata nakon ručka šećerna bolest je ustanovljena u 50% bolesnika, dok je porast glikemije natašte bio minimalan (18). Unatoč ponekad kratkotrajnoj primjeni GK postoji niz argumenata u korist snižavanja hiperglikemije. Naime, postprandijaska hiperglikemija uzrokuje akutnu upalu i endotelnu disfunkciju (55), a fluktuacije glikemije udružene su s porastom kardiovaskularnog mortaliteta (56). Regulacijom glikemije smanjena je pojavnost infekcija u neutropeničnih bolesnika nakon transplantacije koštane srži (57), a u studiji bolesnika s glioblastomom mortalitet je bio 57% viši u skupini bolesnika s većim tromjesečnim prosjekom glikemije (58).

Za probir u bolesnika na liječenju GK predlaže se određivanje glikemije 2 sata nakon obroka u tjednim razmacima s time da se učestalost mjerenja smanjuje snižavanjem doze GK.

Dijagnostički kriteriji za postavljanje dijagnoze steroidnog dijabetesa ne razlikuju se od kriterija SZO-a za šećernu bolest koji uključuju vrijednost glikemije natašte $\geq 7,0$ mmol/L i/ili vrijednost glukoze u plazmi 2 sata nakon obroka $\geq 11,1$ mmol/L (59).

Načelno liječenje steroidnog dijabetesa uz opće i dijetalne mjere u prvom se redu temelji i na sniženju doze ili, po mogućnosti, prekidu davanja kortikosteroida. U slučaju blaže hiperglikemije uspješno liječenje može se postići lijekovima koji povećavaju inzulinsku osjetljivost kao što su metformin, tiazolidindioni (TZD) i inkretinski modulatori (60). U većini slučajeva regulacija glikemije zahtijeva primjenu inzulina.

Iako je metformin najrazumniji izbor, u mnogih bolesnika kojima se uključuju GK, nalazimo bubrežnu insuficijenciju ili stanja udružena s hipoksijom što ograničava njegovu primjenu. Ipak, u bolesnika koji zahtijevaju dugotrajnu primjenu GK, uz zadovoljava-

juću bubrežnu i jetrenu funkciju, metformin je dobar izbor (60).

U svjetlu današnjih spoznaja o TZD (kod nas je dostupan pioglitazon) čija primjena povećava rizik edema, srčanog zatajenja, kao i povećanja kardiovaskularnog morbiditeta više nisu lijek izbora (61). Još veću zabrinutost izazvalo je opažanje povećanja frakturnog rizika uz primjenu TZD. S obzirom na dobro poznati učinak GK na kost, dugotrajna primjena TZD uz GK je kontraindicirana (62,63).

Zanimljiva je mogućnost liječenja steroidnog dijabetesa inkretinskim modulatorima. U inkretinske modulatore spadaju analozi inkretina, tj. agonisti GLP-1 receptora (engl. *glucagon-like peptide-1*) od kojih su u nas odobreni preparati eksenatid (Byetta) i liraglutid (Victoza) te inkretinomimetici, tj. inhibitori DPP-4 (dipeptidil peptidaze-4) enzima čime se omogućava produženo djelovanje fiziološkog GLP-1 hormona. U nas odobreni lijekovi iz ove skupine su sitagliptin (Januvia), vildagliptin (Galvus) i linagliptin (Tajenta) koji se za razliku od prve skupine, koje zbog svoje peptidne građe valja injicirati supkutano, uzimaju peroralno (64,65). Do sada je provedeno nekoliko randomiziranih, placebom kontroliranih studija s vrlo malim brojem ispitanika (16) koje su pokazale da primjena GLP-1 agonista može prevenirati prednizolonom induciranu intoleranciju glukoze i disfunkciju β stanica Langerhansovih otočića.

Primjena betacitotropnih lijekova ima najdužu povijest. Prva iskustva u liječenju steroidnog dijabetesa bila su s dugodjelujućim preparatima sulfonilureje (SU) u bolesnika nakon transplantacije bubrega s uspješnošću od samo 25%. Prednosti ove skupine lijekova su bili brzi učinak na lučenje inzulina kao i niska cijena. Ipak, uski terapijski prozor ograničava njihovu primjenu uz veće doze GK. Osim toga, produženo djelovanje većine preparata SU povećava rizik hipoglikemija naročito uz kratkodjelujuće GK, renalnu insuficijenciju ili tijekom smanjenja propisane doze GK (60). Preparati metiglunidi (glinidi) koji kratkoročno potiču lučenje inzulina zatvaranjem kalijevih kanala i porastom unutarstaničnog sadržaja kalcija, od kojih je u nas odobren repaglinid pod više zaštićenih imena, mogli bi biti prikladniji za uporabu ali nema dovoljno provedenih kliničkih studija za takvu preporuku. Kod viših vrijednosti glikemije, te u bolničkim uvjetima, optimalan lijek za liječenje steroidnog dijabetesa je inzulin (60). Njegova primjena je sigurna, učinkovita, fleksibilna uz poznatu farmakokinetiku različitih vrsta inzulina.

Uobičajena su dva pristupa u liječenju inzulinama: primjena prandijalnih inzulina i primjena bazalnog srednje dugog djelovanja inzulina. Ako se kao GK primjenjuje deksametazon, prihvatljiviji izbor su inzulinski

analozni glargin i detemir zbog produljenog hiperglikemijskog učinka deksametazona. Unatoč različitim preporučenim dozama, prilagođenih tjelesnoj težini bolesnika ili dozi GK, doziranje je uglavnom individualno uz mogućnost primjene i predmiješanog inzulina (60,66).

Preporuke za daljnje praćenje tih bolesnika u smislu povećanog rizika za razvoj šećerne bolesti nisu jasne. Za sada nema studija koje bi potvrdile pretpostavku da je anamneza steroidnog dijabetesa rizični faktor za kasniji razvoj šećerne bolesti.

U svjetlu dosadašnjih saznanja o mehanizmima GK posredovanih metaboličkih poremećaja u tijeku su istraživanja o dvjema novim terapijskim mogućnostima. Kao prvo, pokušava se djelovati na GK receptor na genomskoj razini i suprimirati učinak GK na gensku transkripciju čiji proizvodi reguliraju metaboličke učinke, a sačuvati protuupalni učinak (67,68). Druga terapijska mogućnost temelji se na saznanju da 11β hidroksisteroid dehidrogenaza (11β HSD) tip1 dominantno smještena u masnom tkivu i jetri, te prevodi kortizon u kortizola i time pojačava njegove učinke. Dokazano je da je povećan izražaj 11β HSD tip1 u potkožnom masnom tkivu povezan s inzulinskom rezistencijom i pretilošću (69). Budući da je na animalnom modelu šećerne bolesti tipa 2 farmakološka inhibicija 11β HSD tip1 poboljšala toleranciju glukoze, inzulinsku senzitivnost i lipidni profil (69) u ispitivanju su stvari koje će inhibirati aktivnost 11β HSD tip1 i time biti nova terapijska opcija šećerne bolesti tip 2, metaboličkog sindroma pa i steroidnog dijabetesa.

LITERATURA

1. Newton R. Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important? *Thorax* 2000; 55: 603-13.
2. Bijlsma JW, van der Goes MC, Hoes JN, Jacobs JW, Buttgerit F, Kirwan J. Low-dose glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis: an obligatory therapy. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1193: 123-6.
3. Parker BJ, Bruce IN. High dose methylprednisolone therapy for the treatment of severe systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 387-93.
4. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 935-9.
5. Donihi AC, Raval D, Saul M, Korytkowski MT, DeVita MA. Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocr Pract* 2006; 12: 358-62.
6. Choi HK, Seeger JD. Glucocorticoid use and serum lipid levels in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 528-35.
7. van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest* 2009; 39: 81-93.
8. Schacke H, Docke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 2002; 96: 23-43.
9. Rockall AG, Sohaib SA, Evans D i sur. Computed tomography assessment of fat distribution in male and female patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 561-7.
10. Rockall AG, Sohaib SA, Evans D i sur. Hepatic steatosis in Cushing's syndrome: a radiological assessment using computed tomography. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 543-8.
11. Taskinen MR, Nikkila EA, Pelkonen R, Sane T. Plasma lipoproteins, lipolytic enzymes, and very low density lipoprotein triglyceride turnover in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 619-26.
12. Wachenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 697-738.
13. Khaleeli AA, Edwards RH, Gohil K i sur. Corticosteroid myopathy: a clinical and pathological study. *Clin Endocrinol* 1983; 18: 155-66.
14. Sprague RG, Hayles AB, Power MH i sur. Steroid diabetes associated with Cushing's syndrome and excretion of 17-hydroxycorticosterone (compound F) in urine; metabolic studies. *J Lab Clin Med* 1948; 33: 1472-8.
15. Bressler P, De Fronzo RA. Drugs and diabetes. *Diabetes Rev* 1994; 2: 53-84.
16. van Raalte DH, Brands M, van der Zijl NJ i sur. Low-dose glucocorticoid treatment affects multiple aspects of intermediary metabolism in healthy humans: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2011; 54: 2103-12.
17. 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.
18. Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care* 2006; 29: 2728-9.
19. Trence DL, Hirsch IB. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus type 2. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 817-31.
20. Bedalov A, Balasubramanyam A. Glucocorticoid-induced ketoacidosis in gestational diabetes: sequelae of the acute treatment of preterm labor. *Diabetes Care* 1997; 20: 922-4.
21. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414: 799-806.
22. Brazil DP, Hemmings BA. Ten years of protein kinase B signalling: a hard Akt to follow. *Trends Biochem Sci* 2001; 26: 657-64.
23. Bevan P. Insulin signalling. *J Cell Sci* 2001; 114: 1429-30.

24. Oda N, Nakai A, Mokuno T i sur. Dexamethasone-induced changes in glucose transporter 4 in rat heart muscle, skeletal muscle and adipocytes. *Eur J Endocrinol* 1995; 133: 121-6.
25. Dourakis SP, Sevastianos VA, Kaliopi P. Acute severe steatohepatitis related to prednisolone therapy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1074-5.
26. Samuel VT, Liu ZX, Qu X i sur. Mechanism of hepatic insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem* 2004; 279: 32345-53.
27. Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM i sur. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3023-8.
28. Nguyen-Duy TB, Nichaman MZ, Church TS, Blair SN, Ross R. Visceral fat and liver fat are independent predictors of metabolic risk factors in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: E1065-71.
29. McMahan M, Gerich J, Rizza R. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4: 17-30.
30. Dirlwanger M, Schneiter PH, Paquot N, Jequier E, Rey V, Tappy L. Effects of glucocorticoids on hepatic sensitivity to insulin and glucagon in man. *Clin Nutr* 2000; 19: 29-34.
31. Bernal-Mizrachi C, Weng S, Feng C i sur. Dexamethasone induction of hypertension and diabetes is PPAR-alpha dependent in LDL receptor-null mice. *Nat Med* 2003; 9: 1069-75.
32. Bernal-Mizrachi C, Xiaozhong L, Yin L i sur. An afferent vagal nerve pathway links hepatic PPARalpha activation to glucocorticoid-induced insulin resistance and hypertension. *Cell Metab* 2007; 5: 91-102.
33. Guillaume-Gentil C, Assimacopoulos-Jeannet F, Jeanrenaud B. Involvement of non-esterified fatty acid oxidation in glucocorticoid-induced peripheral insulin resistance in vivo in rats. *Diabetologia* 1993; 36: 899-906.
34. Kennedy B, Elayan H, Ziegler MG. Glucocorticoid induction of epinephrine synthesizing enzyme in rat skeletal muscle and insulin resistance. *J Clin Invest* 1993; 92: 303-7.
35. Ong JM, Simsolo RB, Saffari B, Kern PA. The regulation of lipoprotein lipase gene expression by dexamethasone in isolated rat adipocytes. *Endocrinology* 1992; 130: 2310-36.
36. Hauner H, Entenmann G, Wabitsch M i sur. Promoting effect of glucocorticoids on the differentiation of human adipocyte precursor cells cultured in a chemically defined medium. *J Clin Invest* 1989; 84: 1663-70.
37. Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci (Lond)* 1999; 96: 513-23.
38. Lofberg E, Gutierrez A, Wernerman J i sur. Effects of high doses of glucocorticoids on free amino acids, ribosomes and protein turnover in human muscle. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 345-53.
39. Patti ME, Brambilla E, Luzi L, Landaker EJ, Kahn CR. Bidirectional modulation of insulin action by amino acids. *J Clin Invest* 1998; 101: 1519-29.
40. Grunfeld C, Jones DS. Glucocorticoid-induced insulin resistance in vitro: inhibition of insulin-stimulated methylaminoisobutyric acid uptake. *Horm Metab Res* 1986; 18: 149-52.
41. Billaudel B, Mathias PC, Sutter BC, Malaisse WJ. Inhibition by corticosterone of calcium inflow and insulin release in rat pancreatic islets. *J Endocrinol* 1984; 100: 227-33.
42. Zawulich WS, Tesz GJ, Yamazaki H, Zawulich KC, Philbrick W. Dexamethasone suppresses phospholipase C activation and insulin secretion from isolated rat islets. *Metabolism* 2006; 55: 35-42.
43. Ullrich S, Berchtold S, Ranta F i sur. Serum and glucocorticoid-inducible kinase 1 (SGK1) mediates glucocorticoid-induced inhibition of insulin secretion. *Diabetes* 2005; 54: 1090-9.
44. Ogawa A, Johnson JH, Ohneda M i sur. Roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction in dexamethasone-induced diabetes. *J Clin Invest* 1992; 90: 497-504.
45. Borboni P, Porzio O, Magnaterra R i sur. Quantitative analysis of pancreatic glucokinase gene expression in cultured beta cells by competitive polymerase chain reaction. *Mol Cell Endocrinol* 1996; 117: 175-81.
46. Wang ZL, Bennet WM, Wang RM, Ghatei MA, Bloom SR. Evidence of a paracrine role of neuropeptide-Y in the regulation of insulin release from pancreatic islets of normal and dexamethasone-treated rats. *Endocrinology* 1994; 135: 200-6.
47. Mulder H, Ahren B, Stridsberg M, Sundler F. Non-parallelism of islet amyloid polypeptide (amylin) and insulin gene expression in rats islets following dexamethasone treatment. *Diabetologia* 1995; 38: 395-402.
48. Jeong IK, Oh SH, Kim BJ i sur. The effects of dexamethasone on insulin release and biosynthesis are dependent on the dose and duration of treatment. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 51: 163-71.
49. Shamon H, Soman V, Sherwin RS. The influence of acute physiological increments of cortisol on fuel metabolism and insulin binding to monocytes in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 495-501.
50. Larsson H, Ahren B. Insulin resistant subjects lack islet adaptation to short-term dexamethasone-induced reduction in insulin sensitivity. *Diabetologia* 1999; 42: 936-43.
51. van Raalte DH, Nofrate V, Bunck MC i sur. Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of beta-cell function in healthy men. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 729-35.
52. Magee MH, Blum RA, Lates CD, Jusko WJ. Prednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to sex and race. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 1180-94.
53. Toth GG, Kloosterman C, Uges DR, Jonkman MF. Pharmacokinetics of high-dose oral and intravenous dexamethasone. *Ther Drug Monit* 1999; 21: 532-5.
54. Uzu T, Harada T, Sakaguchi M i sur. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases. *Nephron Clin Pract* 2007; 105: c54-7.
55. Ceriello A, Esposito K, Piconi L i sur. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008; 57: 1349-54.

56. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Zoppini G, Corbellini M, de Marco R. Long-term instability of fasting plasma glucose, a novel predictor of cardiovascular mortality in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Verona Diabetes Study. *Circulation* 1997; 96: 1750-4.
57. Derr RL, Hsiao VC, Saudek CD. Antecedent hyperglycemia is associated with an increased risk of neutropenic infections during bone marrow transplantation. *Diabetes Care* 2008; 31: 1972-7.
58. Derr RL, Ye X, Islas MU, Desideri S, Saudek CD, Grossman SA. Association between hyperglycemia and survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1082-6.
59. World Health Organization: Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of WHO/IDF consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2006.
60. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF i sur. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27: 553-91.
61. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Lancet* 2007; 370: 1129-36.
62. Luther P, Baldwin D Jr. Pioglitazone in the management of diabetes mellitus after transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4: 2135-8.
63. Villanueva G, Baldwin D. Rosiglitazone therapy of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation* 2005; 80: 1402-5.
64. Novak B, Metelko Z. Liraglutide in the treatment of diabetes type 2. *Lijec Vjesn* 2011; 133: 269-76.
65. Bulum T, Smircić-Duvnjak L, Car N, Metelko Z. Incretins in the treatment of diabetes. *Lijec Vjesn* 2008; 130: 195-200.
66. Bibra H, Siegmund T, Ceriello A, Volozhyna M, Schumm-Draeger PM. Optimized postprandial glucose control is associated with improved cardiac/vascular function - comparison of three insulin regimens in well-controlled type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2009; 41: 109-15.
67. Rosen J, Miner JN. The search for safer glucocorticoid receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26: 452-64.
68. Schacke H, Rehwinkel H, Asadullah K, Cato AC. Insight into the molecular mechanisms of glucocorticoid receptor action promotes identification of novel ligands with an improved therapeutic index. *Exp Dermatol* 2006; 15: 565-73.
69. Kershaw EE, Morton NM, Dhillon H, Ramage L, Seckl JR, Flier JS. Adipocyte-specific glucocorticoid inactivation protects against diet-induced obesity. *Diabetes* 2005; 54: 1023-31.

S U M M A R Y

NEW INSIGHTS IN STEROID DIABETES

T. TIČINOVIĆ KURIR, J. BOŽIĆ¹, A. MARKOTIĆ² and A. NOVAK³

Split University Hospital Center, Department of Clinical Pathophysiology,

¹*University of Split School of Medicine, Department of Integrative Physiology,*

²*University of Split School of Medicine, Department of Medical Chemistry and Biochemistry and*

³*Split University Hospital Center, Department of Internal Medicine, Split, Croatia*

Glucocorticoids (GC) are the cornerstone in the treatment of numerous chronic autoimmune and inflammatory diseases. GC treatment is accompanied by significant metabolic adverse effects, including insulin resistance, glucose intolerance and diabetes, visceral adiposity, dyslipidemia and skeletal muscle atrophy. GCs are the most common cause of drug-induced diabetes mellitus. However, not everyone treated with glucocorticoids develops diabetes. Predictors of development of diabetes are age, weight, family history of diabetes mellitus, or personal history of gestational diabetes. There is evidence that patients with decreased insulin secretory reserve are much more likely to develop diabetes. Diabetes from topical steroid use is uncommon, but high-dose steroids have been associated with significant hyperglycemia, including development of hyperglycemic hyperosmolar syndrome and even diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes mellitus. Several mechanisms contribute to the development of hyperglycemia and steroid-induced diabetes, including decreased peripheral insulin sensitivity, increased hepatic glucose production, and inhibition of pancreatic insulin production and secretion. Physicians treating patients with GCs should be aware of the induction of metabolic disturbances and should not solely rely on fasting measurements. In addition, our review indicates that insulin therapy could be considered when treating patients on GC therapy.

Key words: glucocorticoids, steroid diabetes, hyperglycemia, insulin resistance