

УДК 616.379-008.64-07-08

DOI: 10.22141/2224-0721.8.80.2016.89532

НИКИТЮК Л.А.

Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ, ІНДУКОВАНИЙ ЕКЗОГЕННИМ ВВЕДЕННЯМ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ

Резюме. В лекції розглядаються питання діагностики та лікування стероїдіндукованого цукрового діабету.

Ключові слова: цукровий діабет; глюкокортикостероїди

Глюкокортикостероїди (ГКС) широко застосовуються практично в усіх галузях медицини. У більшості випадків ГКС використовуються для короточасного лікування (в середньому менше п'яти днів): при хронічних обструктивних захворюваннях легенів, загостренні подагри, під час хімотерапії, при бактеріальному менінгіті та в багатьох інших випадках. Як постійне або тривале лікування (у 22 % випадків — понад 6 місяців, а в 4,3 % випадків — більше 5 років) ГКС застосовуються при таких захворюваннях, як ідіопатична інтерстиціальна пневмонія, гіперчутливий пневмоніт і саркоїдоз, аутоімунні і неврологічні захворювання, запальні захворювання кишечника, захворювання шкіри (Тригolosова І.В., 2016; Fardet L. et al., 2011). Терапія ГКС широко наведена в трансплантології. Однак окрім основної протизапальної та імуносупресивної дії, лікування ГКС асоційоване з різними побічними ефектами, серед яких найчастіше спостерігаються артеріальна гіпертензія, остеопороз і цукровий діабет (ЦД).

Стероїдіндукований ЦД (СЦД) — це стан, що характеризується збільшенням рівня глюкози в крові, пов'язаний з екзогенним введенням ГКС у пацієнтів, в анамнезі яких відсутній ЦД 2-го типу. Критерії діагностики СЦД і ЦД 2-го типу не відрізняються.

Факторами ризику розвитку СЦД є ожиріння, генетична схильність до ЦД 2-го типу, гестаційний ЦД в анамнезі, синдром полікістозних яєчників, наявність ранніх порушень вуглеводного обміну (ПВО) (Kim S.Y. et al., 2011). Ризик розвитку ПВО на тлі терапії ГКС також залежить від дози і тривалості терапії.

Наприклад, було показано, що серед 11 855 пацієнтів, які отримують терапію ГКС, ризик розвитку ЦД зростав у 3,02, 5,82 і 10,35 раз за умов прийому гідрокортизону в дозах 50, 100, 120 мг відповідно (Gulliford M.C. et al., 2006).

Поширеність СЦД на тлі терапії ГКС перевищує популяційну і становить 12,7 % у хворих на системний червоний вовчак, 14,7 % — у пацієнтів із респіраторними захворюваннями, 23,5 % — із захворюваннями шкіри (Parang R. et al., 2009). У дослідженні Donihi et al. було показано, що у 54 % госпіталізованих пацієнтів, у яких з різних причин застосовувалося лікування преднізолоном у дозі 40 мг не менше двох днів, більш ніж одноразово спостерігалися епізоди гіперглікемії (Donihi A.C. et al., 2006).

Механізм розвитку СЦД — багатокомпонентний процес. Рецептори до ГКС виявлені практично в усіх клітинах організму. Дія ГКС на клітини гіпоталамуса, зокрема активація нейропептидів Y, призводить до збільшення апетиту (White B.D. et al., 1994). Вплив ГКС на рецептори преадипоцитів підвищує диференціювання останніх в адипоцити, що і визначає збільшення кількості жирової тканини.

Однак ГКС по-різному впливають на периферичну і вісцеральну жирову тканину, визначаючи типову картину вісцерального ожиріння при есенціальній артеріальній гіпертензії (АГ) (Seckl J.R. et al., 2004). Збільшення рівня вільних жирних кислот, які в надлишку продукуються вісцеральним жиром, забезпечує потенціювання інсулінорезистентності (ІР), ліпотоксичності, уповільнення метаболізму інсуліну в печінці, з одного боку, а з іншого боку — посилення катаболічних процесів (протеолізу і ліполізу) в периферичних тканинах призводить до вивільнення великої кількості субстратів для глюконеогенезу в печінці. Активізація ферментів глюконеогенезу і підвищення секреції глюкагону призводять до посилення глюконеогенезу і розщеплення глікогену. Це в сукупності забезпечує підвищення продукції глюкози печінкою. Зниження утилізації глюкози в периферичних тканинах і пригнічення синтезу інсуліну на тлі застосування ГКС також є причинами підвищення рівня глюкози в крові.

Зниження секреції інсуліну може бути пов'язано як із прямим ефектом ушкодження ГКС β -клітин підшлункової залози, так і зі зниженням активності глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1) (Linssen M.M. et al., 2011).

Ефекти ГКС щодо вищеописаних механізмів розвитку ЦД можуть відрізнятися залежно від дози і тривалості їх застосування. Наприклад, в одному з досліджень було показано, що високі дози преднізолону (75 мг), введені одноразово, пригнічували секрецію інсуліну, в той час як тривале використання преднізолону 30 мг протягом 15 днів приводило до збільшення ІР без пошкодження секреторної здатності β -клітин (Van Raalte D.H. et al., 2010).

В іншому дослідженні, проведеному в 2011 р. Hansen і співавт., показано, що на тлі введення ГКС збільшується рівень глюкагону, при цьому зміни елімінації глюкози і секреції інсуліну не відбувається.

Порушення вуглеводного обміну на тлі терапії ГКС насамперед проявляються підвищенням постпрандіального рівня глікемії, в той час як рівень глюкози натще зазвичай залишається без змін. Наприклад, при дослідженні впливу терапії ГКС на добовий ритм глікемії у хворих із хронічними обструктивними захворюваннями легень було виявлено, що через 8 годин після ранкового введення 20 мг преднізолону відбувається збільшення рівня глюкози як в осіб з нормоглікемією, так і у хворих на ЦД 2-го типу (Clare J.N., Thurby-Hay L., 2009).

З огляду на те, що ГКС можуть вводитися в різних режимах, дозах і формах, час прояву гіперглікемії може змінюватися. Наприклад, введення преднізолону одноразово вранці буде призводити до збільшення рівня глікемії опівдні і ввечері, в той час як протягом ночі і вранці рівень глюкози крові буде нормальним. У зв'язку з цим для даного способу лікування рекомендується дослідження рівня глюкози перед обідом і перед вечерею, а терапія не повинна викликати цукрознижувачого ефекту в нічні та ранкові години з метою запобігання гіпоглікемії.

Попри високу поширеність ЦД при есенціальній АГ і в умовах лікування ГКС, єдині підходи до діагностики і терапії не розроблені. Наприклад, Burt і співавт. рекомендують ранній контроль глікемії (через 8 год) після початку терапії преднізолоном. За рекомендаціями Канадської діабетичної асоціації, моніторинг рівня глікемії необхідно проводити через 48 годин після початку терапії ГКС.

Діабетична асоціація Великобританії рекомендує проводити контроль рівня глюкози в крові не менше одного разу на добу, бажано перед обідом або вечерею або як альтернатива — через 1–2 години після обіду або вечері. У разі, якщо рівень глюкози не перевищує 12 ммоль/л, частіший контроль глікемії та ініціація терапії не рекомендуються. Якщо ж рівень глюкози перевищує 12 ммоль/л, то проводиться моніторинг глікемії 4 рази на добу: перед кожним основним прийомом їжі і на ніч. У ситуації, коли рівень глюкози за добу двічі перевищує 12 ммоль/л, пацієнту виставляється діагноз СЦД.

Профілактика та своєчасне лікування СЦД є важливими компонентами алгоритму лікування пацієнтів, які отримують терапію ГКС, особливо в тих випадках, коли йдеться про необхідність постійної терапії. Як і при ЦД 2-го типу, першим кроком у поліпшенні глікемічного контролю

є зміна способу життя — виконання необхідних дієтичних рекомендацій і збільшення фізичних навантажень. Підвищення апетиту на тлі застосування ГКС робить майже неможливим дотримання дієти, а фізичні обмеження внаслідок тяжкості основного захворювання (наприклад, при захворюваннях легень або ураженнях кістково-суглобової системи) не дозволяють збільшити фізичні навантаження. У зв'язку з цим медикаментозна терапія СЦД стає основним компонентом лікування.

З огляду на збільшення глікемії в постпрандіальний період і нормалізацію показників глюкози крові в нічні та ранкові години, цукрознижувальна терапія повинна бути спрямована на досягнення нормоглікемії в постпрандіальний період і не призводити до гіпоглікемії в нічний і ранковий час.

У 2001 р. було встановлено, що терапія метформіном і тiazолідиндіонами (піоглітазоном) не призводить до поліпшення глікемічного контролю у хворих на ЦД, який розвинувся на фоні лікування ГКС.

Препарати сульфонілсечовини, особливо постпрандіальні регулятори рівня глюкози, також можуть використовуватися для лікування СЦД, проте необхідно пам'ятати про те, що препарати пролонгованої (добової) дії також можуть ініціювати розвиток гіпоглікемії, особливо в разі нерегулярного прийому їжі.

Традиційні та інтенсифіковані (базал-болусні) схеми інсулінотерапії дозволяють забезпечувати гнучкий режим контролю глікемії, однак можуть призводити до розвитку гіпоглікемії в нічний час. Саме тому в разі необхідності застосування інсулінотерапії доцільно введення інсуліну середньої тривалості дії вранці і короткої (або ультракороткої) дії перед прийомом їжі.

У 2007 р. вперше було виявлено, що корекція гіперглікемії при вторинному ЦД препаратами ГПП-1 більш ефективна, ніж при ЦД 2-го типу (Morita H. et al., 2001). Відомо, що агоністи ГПП-1 знижують продукцію глюкози печінкою і збільшують постпрандіальну секрецію інсуліну (Zheng D. et al., 2009). У дослідженні, проведеному в 2011 р., виявлено, що введення агоністів ГПП-1 пацієнтам, які отримують терапію ГКС, призводить до відновлення чутливості до інсуліну, пригнічує постпрандіальну секрецію глюкагону, що в результаті запобігає розвитку порушень вуглеводного обміну (Van Raalte D.H. et al., 2011).

Інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4), які широко використовуються в терапії ЦД 2-го типу, також надзвичайно актуальні для лікування ГКС-індукованої гіперглікемії, оскільки мають постпрандіальну цукрознижувачу дію і запобігають кардіометаболічним порушенням. У 2014 р. були опубліковані результати плацебо-контрольованого дослідження ефективності застосування інгібітору ДПП-4 (ситагліптину) для запобігання розвитку порушень вуглеводного обміну на тлі терапії ГКС.

Учасники протягом 14 днів отримували терапію преднізолоном 30 мг в поєднанні з ситагліптином/плацебо. За результатами цього дослідження було виявлено збільшення секреції інсуліну на тлі терапії ситагліптином, однак значущого позитивного ефекту, а саме запобігання розвитку порушень вуглеводного обміну, не було отримано (Van Genugten R.E. et al., 2014). У пацієнтів з підтвердженим ЦД,

які отримують терапію ГКС, ситагліптин показав високу ефективність у зниженні рівня глікованого гемоглобіну і маси тіла, що дозволяє рекомендувати його для лікування СЦД (Katsuyama H. et al., 2015).

Широке застосування ГКС і висока поширеність ЦД на тлі терапії ГКС, відмінності в патогенезі СЦД і ЦД 2-го типу диктують необхідність створення чітких алгоритмів діагностики та лікування цих захворювань.

Своєчасна патогенетично виправдана профілактика і адекватне лікування дозволяють запобігти розвитку мікро- та макросудинних ускладнень, що призводять до ранньої інвалідизації і смерті.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Триголюсова И.В. Стероид-индуцированный сахарный диабет // *PMЖ*. — 2016. — № 1. — С. 54-56.
2. Fardet L., Peterson I., Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years // *Rheumatology*. — 2011. — Vol. 50(11). — P. 1982-1990.
3. Gulliford M.C., Charlton J., Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population // *Diabetes Care*. — 2006. — Vol. 29. — P. 2728-2729.
4. Papang R., John A.S., Abraham S., Rao P.S. A study of steroid-induced diabetes mellitus in leprosy // *Indian J. Lepr.* — 2009. — Vol. 81. — P. 125-129.
5. Donihi A.C., Raval D., Saul M. et al. Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycemia in hospitalized patients // *Endocr. Pract.* — 2006. — Vol. 12. — P. 358-362.

6. White B.D., Dean R.G., Edwards G.L. et al. Type II corticosteroid receptor stimulation increases NPY gene expression in basomedial hypothalamus of rats // *Am. J. Physiol.* — 1994. — Vol. 266(5 Pt. 2). — P. 1523-9.

7. Van Raalte D.H., Nofrate V., Bunck M.C. et al. Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of beta-cell function in healthy men // *Eur. J. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 162. — P. 729-735.

8. Hansen K.B., Vilsbøll T., Bagger J.I. et al. Reduced glucose tolerance and insulin resistance induced by steroid treatment, relative physical inactivity, and high-calorie diet impairs the incretin effect in healthy subjects // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2010. — Vol. 95(7). — P. 3309-3317, 53.

9. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada // *Can. J. Diabetes*. — 2013. — V. 37(1). — P. 1-212.

10. Management of Hyperglycaemia and Steroid (Glucocorticoid) Therapy // *JBDS*. October 2014. www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/JBDS.htm.

11. Zheng D., Ionut V., Mooradian V. et al. Exenatide sensitizes insulin-mediated whole-body glucose disposal and promotes uptake of exogenous glucose by the liver // *Diabetes*. — 2009. — Vol. 58. — P. 352-359.

12. Van Raalte D.H., Van Genugten R.E., Linssen M.M. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment prevents glucocorticoid-induced glucose intolerance and islet-cell dysfunction in humans // *Diabetes Care*. — 2011. — Vol. 34. — P. 412-417.

Отримано 19.12.2016 ■

Никитюк Л.А.

Ужгородський національний університет, г. Ужгород, Україна

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, ИНДУЦИРОВАННЫЙ ЭКЗОГЕННЫМ ВВЕДЕНИЕМ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

Резюме. В лекции рассматриваются вопросы диагностики и лечения стероидиндуцированного сахарного диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет; глюкокортикоиды

L.A. Nykytiuk

Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

DIABETES MELLITUS INDUCED BY EXOGENOUS ADMINISTRATION OF GLUCOCORTICOIDS

Abstract. The questions of the diagnosis and treatment of steroid-induced diabetes mellitus are considered in the lecture.

Keywords: diabetes mellitus; glucocorticoids