

## ARTICOLI ORIGINALI

## Il diabete steroideo: inquadramento e gestione



Alberto De Micheli

Casa di Cura Villa Serena, Genova; Residenza San Camillo, Genova

Corrispondenza a: Alberto De Micheli; Via Siena 1/2, 16146 Genova; Tel: +39 0103778233; Cell: +39 3356664433; E-mail: alberto\_demicheli@tin.it

## Abstract

Il diabete steroideo si manifesta nel 20% (range 10- 60%) delle persone trattate con corticosteroidi. Spesso la diagnosi di diabete steroideo sfugge o è tardiva perché la sensibilità diagnostica della glicemia a digiuno è bassa, pertanto la glicemia post-prandiale deve sempre essere monitorata e la diagnosi dovrebbe essere effettuata clinicamente sulla base della glicemia 2 ore dopo il pranzo o dopo carico glucidico.

Il diabete steroideo causa aumento dei ricoveri per complicanze diabetiche acute specifiche; esistono pochi dati sulle complicanze croniche. La terapia steroidea aumenta le complicanze macrovascolari nei diabetici, mentre globalmente non aumenta la mortalità. Tuttavia nei soggetti sottoposti a trapianto di organi solidi il diabete steroideo determina aumento del 60% dei rigetti, del 90% della mortalità e del 150% dei costi annuali e peggiora nettamente la prognosi nella AGVHD nei trapianti di midollo osseo.

I corticosteroidi hanno azioni negative sull'insulino- resistenza a livello muscolare, epatico ed adiposo e sulla secrezione insulinica; l'iperglicemia è prevalentemente postprandiale, pomeridiana e serale.

Non esistono sufficienti prove di efficacia di terapie specifiche in studi randomizzati controllati e la terapia si basa sulla fisiopatologia, sui meccanismi d'azione dei farmaci, sull'esperienza. Sono criteri di scelta la patologia di base, il tipo e la dose del corticosteroide, le modalità di somministrazione, l'entità dell'iperglicemia, il peso corporeo, le possibili controindicazioni specifiche. I nuovi farmaci antidiabetici possono aprire prospettive terapeutiche, ancora comunque da esplorare con studi ad hoc.

L'uso dell'insulina in dosi singole o multiple, con combinazioni di insuline diverse, è frequentemente necessario.

**Parole chiave:** diabete secondario, diabete steroideo, glucocorticoidi

## Introduzione

I farmaci corticosteroidi sono stati introdotti nella pratica clinica nel 1950 [1], gli effetti sul metabolismo glucidico sono stati rapidamente individuati e studiati [2] e dall'epoca vi è stato un crescente numero di pubblicazioni scientifiche sul diabete steroideo [3], volte soprattutto a studiarne i meccanismi patogenetici principalmente attribuiti all'insulino- resistenza indotta dai glucocorticoidi a livello del fegato, dei muscoli e del tessuto adiposo.

Le indicazioni terapeutiche dei farmaci corticosteroidi sono molte: sia per l'utilizzo a breve termine: riacutizzazione di bronchite cronica, gotta acuta, protocolli di chemioterapia, meningite batterica, maturazione polmonare fetale in gravidanza, anafilassi; sia per l'utilizzo a lungo termine: artrite reumatoide, lupus, arterite gigante- cellulare, polimialgia reumatica, glomerulonefriti, vasculiti, linfoma, mieloma multiplo, polmonite interstiziale idiopatica, polmoniti da ipersensibilità, sarcoidosi, miastenia grave, sclerosi multipla, malattie infiammatorie intestinali, epatiti autoimmuni, trapianti [4] [5].

Il diffuso utilizzo terapeutico dei corticosteroidi rende il diabete da essi indotto o gli effetti negativi sul compenso glicemico nei diabetici problemi clinicamente ed epidemiologicamente rilevanti, sia per i diabetologi che per tutti gli specialisti che utilizzano tali farmaci.

## Definizione, classificazione, diagnosi e fattori di rischio

Il diabete steroideo si definisce come un aumento anormale della glicemia associato con l'uso di farmaci corticosteroidi in pazienti con o senza una storia precedente di diabete (diabete indotto da steroidi di nuova insorgenza, NOSID new onset steroid-induced diabetes).

Il termine diabete di nuova insorgenza dopo trapianto (new onset diabetes after transplant, NODAT) è utilizzato per descrivere i pazienti in cui il diabete si manifesta per la prima volta dopo un trapianto. La difficoltà nel conoscere e diagnosticare in modo adeguato la presenza di diabete prima del trapianto ha recentemente portato una consensus di esperti ad unificare ogni diabete diagnosticato dopo un trapianto nel termine più generale post-transplantation diabetes mellitus (PTDM) [6]. Nella classificazione eziologica del diabete mellito (IDF 2006, ADA 2014) recepita anche dagli Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2014 di AMD e SID [7] il diabete steroideo appartiene al gruppo altri tipi di diabete, sottogruppo diabete indotto da farmaci o sostanze tossiche.

La diagnosi di diabete steroideo non è facile ed è oggetto di discussione, poiché gli abituali criteri diagnostici per il diabete (Tabella 1) [7] non sono adeguati né sufficientemente sensibili per formularla. È stato infatti ad esempio osservato che il 42% dei soggetti nefropatici [8] ed il 50% dei soggetti con patologie neurologiche [9] in trattamento cronico con steroidi avevano glicemie postprandiali > 200 mg/ dl pur in presenza di glicemie a digiuno < 100 mg/ dl. Si suggerisce pertanto di porre la diagnosi clinicamente sulla base della gli-

cemia 2 ore dopo il pranzo [7]. In questa prospettiva e con l'obiettivo di evitare la omissione della diagnosi di diabete steroideo è stato anche suggerito un algoritmo diagnostico che prevede di misurare la glicemia a digiuno e postprandiale in tre giorni consecutivi in ogni soggetto non diabetico che sia stato trattato con corticosteroidi per più di una settimana, ponendo come soglia diagnostica una glicemia postprandiale di 150 mg/dl [10]. I soggetti euglicemici dovrebbero comunque ripetere settimanalmente la glicemia a digiuno e postprandiale per un mese. Nel caso specifico del diabete post trapianto una consensus di esperti ha suggerito, con le dovute cautele, l'utilizzo diagnostico anche della HbA<sub>1c</sub>, in considerazione della scarsa sensibilità della glicemia a digiuno nel contesto specifico e delle difficoltà nell'utilizzo nella pratica clinica dell'oral glucose tolerance test (OGTT), ritenuto comunque il gold standard [6].

La diagnostica precoce può anche essere più efficace se si considerano i fattori di rischio per lo sviluppo di diabete steroideo. Per tutti i pazienti essi sono: la dose dello steroide, la durata del trattamento, il trattamento continuativo e non a boli, l'età, il sesso maschile, l'indice di massa corporea elevato, la progressiva ipotolleranza ai carboidrati, la familiarità per diabete, la razza nera. Per i soggetti sottoposti a trapianti si aggiungono la presenza dei genotipi HLA A30, B27, Bw42, il trapianto di rene da cadavere, l'infezione da HCV [11].

## Epidemiologia

L'impatto assistenziale del diabete steroideo è elevato. È stato calcolato che dal 40% al 56% delle consulenze endocrinologiche in grandi ospedali di insegnamento siano dovute a diabete steroideo di nuova diagnosi o a diabete tipo 2 scompensato per uso di steroidi [4] [12]. Una stima reale del rischio di diabete steroideo è difficile perché i pazienti sono trattati con farmaci diversi, durate di trattamento e dosi diverse. Inoltre la suscettibilità al diabete è diversa nei singoli per età, predisposizione genetica al diabete, patologia in trattamento, presenza di comorbilità. Va inoltre ricordato che spesso il diabete steroideo è sottostimato perché si valuta solo la glicemia a digiuno. Da tutto ciò deriva una discreta disomogeneità nei dati epidemiologici di prevalenza ed incidenza.

Tabella 1. Criteri diagnostici del diabete mellito

In **presenza di sintomi tipici** della malattia (poliuria, polidipsia e calo ponderale), la diagnosi di diabete è posta con il riscontro, anche in una sola occasione di:

- glicemia casuale  $\geq 200$  mg/dl (indipendentemente dall'assunzione di cibo).

In **assenza dei sintomi** tipici della malattia la diagnosi di diabete deve essere posta con il riscontro, confermato in almeno due diverse occasioni di:

- glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dl (per digiuno si intende almeno 8 ore di astensione dal cibo)

oppure

- glicemia  $\geq 200$  mg/dl 2 ore dopo carico orale di glucosio (eseguito con 75 g)

oppure

- HbA<sub>1c</sub>  $\geq 48$  mmol/mol (6,5%) (a condizione che il dosaggio dell'HbA<sub>1c</sub> sia standardizzato, allineato IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) e che si tenga conto dei fattori che possono interferire con il dosaggio).

Secondo la metanalisi di Xiao-Xia Liu [13] (13 studi di cui 10 retrospettivi e 3 prospettici su popolazioni di pazienti con patologie eterogenee) sviluppano iperglicemia il 32% dei pazienti trattati con corticosteroidi e diabete il 18.6%. Studi diversi hanno evidenziato odds ratios per lo sviluppo di diabete variabili fra 1.36 (IC 95% 1.10- 1.69) e 2.31 (IC 95% 2.11-2.54) [14]. Uno studio di incidenza del diabete steroideo su database amministrativi di una vasta popolazione ambulatoriale ha dimostrato un aumento significativo della incidenza di diabete in pazienti trattati con terapia orale, ma non nei pazienti trattati con terapia iniettiva, inalatoria, topica od oculare (Figura 1) [15]. Nei pazienti trattati con terapia steroidea inalatoria, nonostante una incidenza di diabete globale simile o solo lievemente aumentata rispetto ai controlli, esiste una correlazione fra le dosi di steroide e l'incidenza di diabete [16] [17].

Nelle neoplasie ematologiche trattate con corticosteroidi l'incidenza cumulativa di diabete raggiunge il 34.3% che sale al 49.9% se si aggiunge l'iperglicemia postprandiale isolata. L'incidenza è talora tardiva: 45.5% fra la seconda e la quarta settimana di trattamento e 54.5% fra la V e la VIII settimana (Figura 2) [18].

In un gruppo di 127 pazienti con LES trattati con alte dosi di steroidi in un unico centro, la prevalenza del diabete è stata il 12.6% [19].

Secondo dati nordamericani il 66% dei trapiantati di rene non diabetici manifesta iperglicemia con necessità di terapia insulinica nella degenza post-trapianto, l'incidenza cumulativa di diabete post trapianto stabilizzato ad un anno è del 15-30 % [20] [21] e successivamente il 4-6% dei trapiantati diventa diabetico ogni anno [22]. Il rischio relativo di diabete è 5-6 rispetto ai pazienti in lista di attesa. L'iperglicemia durante la degenza è associata ad un aumento di 4 volte del diabete post trapianto stabile [23]. Un studio eseguito a Singapore indica una incidenza cumulativa di diabete post trapianto di rene del 15.8% ad un anno, del 22.8% a due anni e del 24.6% a 3 anni [24]. Dati più recenti indicano una incidenza cumulativa di diabete post trapianto di rene a 10 settimane del 17% [25] e totale del 32% [26].

Sulla base dei dati disponibili l'incidenza cumulativa di diabete dopo trapianto di fegato è del 24% dopo 6 mesi [27], quella dopo trapianto di cuore del 15.7% a 27 mesi [28] e quella dopo trapianto di polmone del 60% [29].

Infine nei pazienti in cure palliative, che ricevono terapia steroidea nel 30- 60% dei casi, la prevalenza di diabete steroideo sintomatico è del 3%, di diabete steroideo diagnosticato con glicemia random > 199 mg/dl del 31%, di diabete steroideo diagnosticato con glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dl del 11% [7] [30] [31].

## Il significato prognostico del diabete steroideo

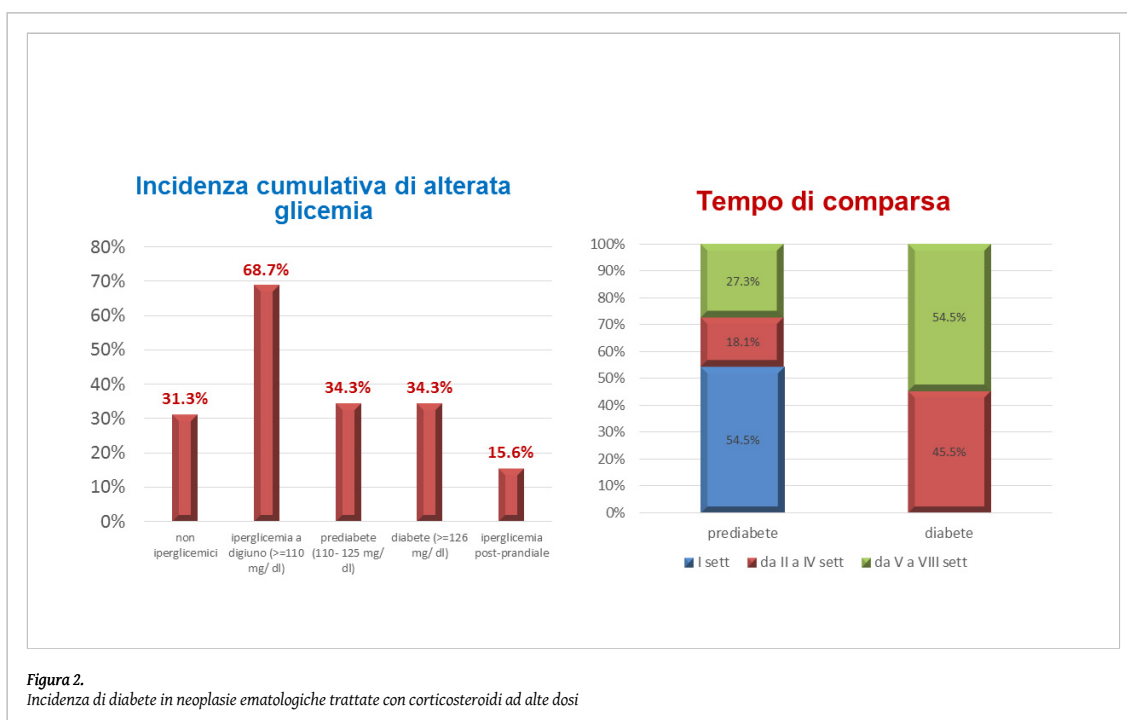
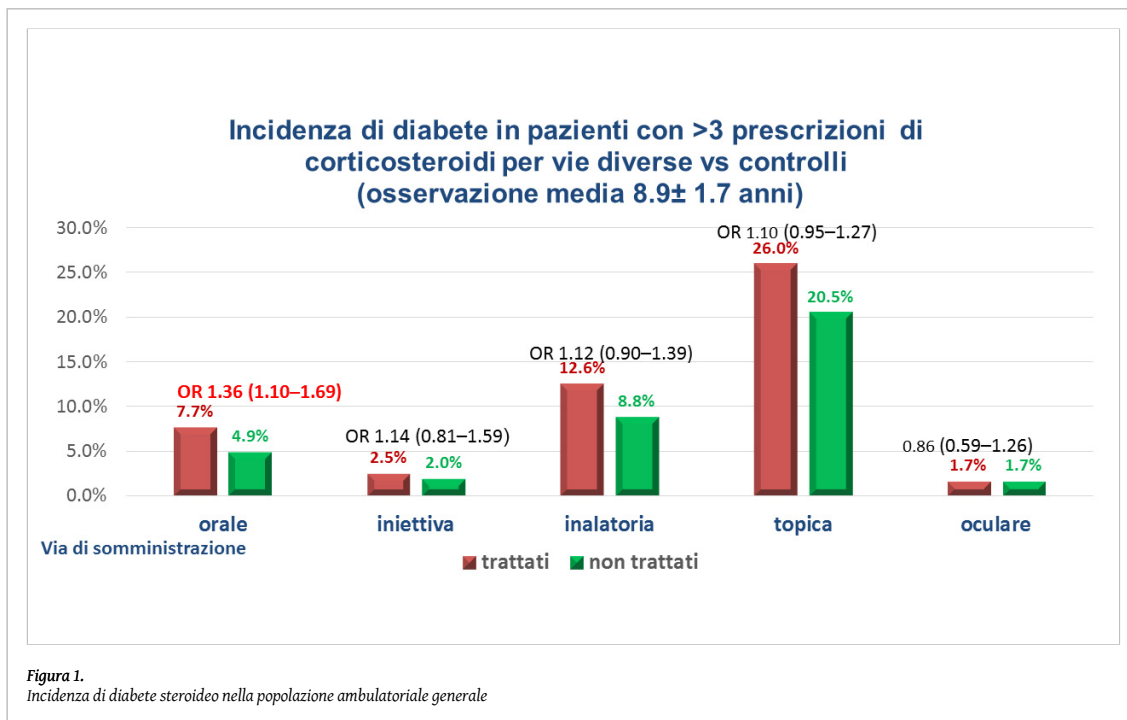
Il diabete steroideo non sembra essere complicato da microangiopatia e presenta complicanze macroangiopatiche in percentuali analoghe al diabete tipo 2. Tuttavia la terapia steroidea aumenta le complicanze macroangiopatiche nel diabete tipo 2 [32] ma non ha effetti negativi sulla mortalità (hazard ratio 1.39; IC 95% 0.92-2.11, corretto per età e sesso, fattori di ri-

schio, complicanze e cancro) [33]. Per altro i diabetici con broncopneumopatia cronica ostruttiva trattati con corticosteroidi ad alte dosi hanno un numero più elevato di ospedalizzazioni per complicanze del diabete rispetto a quelli non trattati (subhazard ratio 1.94; IC 95% 1.14–3.28); l'eccesso di ricoveri non è significativo per i diabetici trattati con dosi più basse di steroidi [34].

Il diabete insorto dopo il trapianto di rene ha invece un importante significato prognostico negativo [23]: causa un aumento del 60% del rigetto [HR 1.63 (95% CI 1.46–1.84)] e un aumento del 90% della morta-

lità [HR 1.87 (1.60–2.18)] [21]. Inoltre causa un aumento dei costi annuali da \$ 15000 a \$ 36500 per paziente [22] ed è gravato dalle complicanze acute e croniche del diabete: chetoacidosi, iperosmolarità, complicanze oftalmiche, complicanze neurologiche [35]. Anche altri studi confermano una ridotta sopravvivenza dell'organo [24] ed un aumento della mortalità [36] [37].

Nel diabete post trapianto di fegato, in una casistica pubblicata, appaiono aumentate solo le complicanze cardiovascolari [27]. Le alterazioni glicemiche indotte dalla terapia steroidea nei pazienti affetti da graft-versus-host disease



acuta (AGVHD) dopo trapianto di midollo osseo influenzano negativamente la prognosi: la glicemia massima e media, la deviazione standard dei valori glicemici (indice di variabilità glicemica) e l'ipoglicemia predicono la mortalità globale [38].

### Effetti metabolici dei glucocorticoidi e peculiarità cliniche del diabete steroideo

I glucocorticoidi esercitano la loro azione iperglicemizzante con meccanismi diversi:

- riducono la sensibilità all'insulina, sia in acuto [39] che in cronico [40] in modo dose dipendente a partire da dosi non elevate di farmaco [41] a livello del fegato, dei muscoli e del tessuto adiposo.
- hanno una azione diretta negativa sulla secrezione insulinica a livello della beta cellula, aumentano la secrezione di glucagone, agiscono sull'asse delle incretine (Tabella 2).

In particolare

- A livello epatico dosi farmacologiche di glucocorticoidi aumentano la produzione epatica di glucosio, prevalentemente per aumento della gluconeogenesi dovuto all'azione favorente l'espressione della glucosio-6-fosfatasi e della fosfoenolpiruvato-carbossilasi (PEPK), ed all'aumentata disponibilità di substrati, conseguente ad aumentata proteolisi e lipolisi periferica. Inoltre potenziano l'effetto di altri ormoni contro-regolatori, il glucagone e l'adrenalina. L'effetto inibitore dell'insulina su questi processi può ridursi fino al 50 % in presenza di steroidi [42] [43].
- La captazione del glucosio a livello muscolare è il principale meccanismo della regolazione da parte dell'insulina della glicemia postprandiale. L'insulina agisce direttamente sui processi fosforilativi post-recettoriali a cascata [44] e indirettamente favorendo il reclutamento capillare a livello del tessuto muscolare, per la sua azione vasodilatatrice legata al rilascio di ossido nitrico dalle cellule endoteliali [45] [46]. Questo fenomeno espande la superficie disponibile per lo scambio di nutrienti. I corticosteroidi non solo inibiscono la cascata fosforilativa successiva al legame insulina- recettore [47], ma hanno anche un meccanismo indiretto di induzione di insulino- resistenza a livello muscolare attraverso l'azione litica lipidica e proteica, che causa un aumento

dei livelli circolanti di acidi grassi e di aminoacidi, che può essere anch'essa responsabile di una riduzione dell'azione insulinica sulla captazione del glucosio [48] [49] [50] [51]. Inoltre la microscopia capillare ha documentato un effetto dose-correlato di inibizione del reclutamento capillare prima citato [52] da parte dei corticosteroidi. Tutti questi fenomeni comportano l'effetto iperglicemizzante prevalentemente post prandiale della terapia steroidea osservato comunemente nella pratica clinica. Nell'uso prolungato di corticosteroidi la captazione del glucosio è ulteriormente ridotta per la riduzione della massa muscolare per atrofia [53].

- A livello adiposo i corticosteroidi antagonizzano l'azione insulinica di stimolazione della captazione di glucosio [54] e di inibizione della lipolisi con conseguenti iperglicemia ed aumento degli acidi grassi liberi circolanti [43]: questi fenomeni, seppure in misura ridotta, contribuiscono alla iperglicemia. Inoltre i corticosteroidi inducono insulino- resistenza favorendo l'aumento del grasso viscerale [55] e determinano un profilo diabetogeno nella produzione di citochine: riduzione di adiponectina, TNF  $\alpha$ , IL-6, aumento di resistina e leptina [56].
- A livello dell'insula pancreatica la somministrazione di glucocorticoidi acutamente riduce la fase precoce di risposta insulinica allo stimolo con glucosio e la secrezione di insulina indotta da arginina [57], mentre il trattamento prolungato, soprattutto in soggetti geneticamente predisposti, riduce la capacità della beta-cellula di rispondere con un adeguato aumento di produzione alla insulino-resistenza tessutale indotta dagli steroidi stessi [58] [59]. Studi in vitro hanno evidenziato una riduzione sia della secrezione sia della sintesi di insulina, anche con apoptosi delle cellule beta pancreatiche [57] [60] [61]. Inoltre il trattamento prolungato con corticosteroidi induce un aumento dose-dipendente della secrezione di glucagone a digiuno e postprandiale [43] [62] con conseguente aumento della gluconeogenesi e glicogenolisi epatica. Infine alcuni dati preliminari indicano che nell'uomo il trattamento infusione steroideo non tanto riduce le concentrazioni ematiche del GLP- 1, ma ne diminuisce l'effetto sulla secrezione insulinica indotta dal glucosio [63] [64] [65] [66].

Nel caso specifico del diabete mellito insorto dopo un trapianto le azioni metaboliche iperglicemizzanti degli altri farmaci immunosoppressori si aggiungono a quelle dei corticosteroidi. In particolare: gli inibitori della calcineurina aumentano l'insulino- resistenza a livello muscolare, riducono la secrezione insulinica ed in alcuni modelli animali hanno dimostrato di essere tossici per la cellula beta pancreatica, gli inibitori del mTOR inducono insulino- resistenza con ridotta soppressione della produzione epatica di glucosio, causano depositi ectopici di trigliceridi correlabili alla insulino- resistenza, hanno una tossicità diretta sulla cellula beta [23].

Gli effetti metabolici dei corticosteroidi, uniti alle caratteristiche farmacocinetiche delle singole mo-

Tabella 2. Principali azioni metaboliche dei corticosteroidi

Aumento dell'insulino resistenza:
• Fegato: neoglucogenesi, aumento output epatico
• Muscolo: azioni dirette ed indirette sulla captazione del glucosio, proteolisi
• Tessuto adiposo: ridotta captazione di glucosio, aumento lipolisi
Riduzione della secrezione insulinica
• Insule
• Asse incretinico
Aumento della secrezione di glucagone
Alterazioni della funzionalità microvascolare: ridotto reclutamento capillare

**Tabella 3.** Effetti sul profilo glicemico circadiano dei principali farmaci corticosteroidi

Farmaco	Farmacocinetica	Effetto sulla glicemia
Prednisone, Metilprednisolone	Picco 4- 6 ore Durata 12- 16 ore	<i>Somministrazione mattutina :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• iperglicemia post- prandiale pomeridiana e serale</li> <li>• normoglicemia a digiuno</li> </ul> <i>Dosi divise:</i> iperglicemia anche in altre ore ma prevalentemente post prandiale
Desametasone	Durata maggiore di 24 ore	Iperglicemia di durata oltre 24 ore, ma lieve discesa nella notte
Triamcinolone intrarticolare		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iperglicemia dopo 2 ore</li> <li>• Picco fra 2 e 24 ore</li> <li>• Durata media 2-3 giorni, massima 5 giorni</li> </ul>

lecole, spiegano gli andamenti specifici del profilo glicemico circadiano nel diabete steroideo (Tabella 3) [11], che determinano la necessità di un approccio terapeutico specifico rispetto ad altri tipi di diabete. Uno studio di monitoraggio continuo della glicemia (CGMS) in pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) [67] ha raffrontato tre gruppi di pazienti: soggetti con BPCO non diabetici ricoverati per motivi diversi non trattati con steroidi (gruppo 1), soggetti con BPCO non diabetici ricoverati per riacutizzazione bronchitica e trattati con prednisolone (gruppo 2), soggetti con BPCO diabetici ricoverati per riacutizzazione e trattati con prednisolone (gruppo 3). Nei soggetti del gruppo 2 il CGMS ha evidenziato in circa il 50% almeno una glicemia di 200 mg/dl, ma il rialzo glicemico complessivo rispetto al gruppo 1 era lieve, soprattutto pomeridiano e nessuno dei soggetti studiati ha manifestato glicemie medie superiori a 180 mg/dl. Invece nel gruppo 3 la glicemia durante CGMS si alzava lievemente dopo la prima colazione e significativamente nel pomeriggio e soprattutto dopo la cena. L'effetto del prednisolone svaniva durante la notte con concentrazioni glicemiche medie quasi identiche nei gruppi 1 e 2 tra le ore 24 e le ore 12 ed una lieve iperglicemia notturna con valore minimo alle 8 nel gruppo 3.

### La terapia del diabete indotto da corticosteroidi

Non esistono al momento prove da studi randomizzati e controllati che indichino quali farmaci ipoglicemizzanti e regimi terapeutici siano più efficaci nell'ottenere il compenso glicemico e nel ridurre le complicanze nei pazienti con iperglicemia indotta da corticosteroidi o nel post trapianto di organi solidi [68]. Pertanto l'approccio terapeutico si basa fondamentalmente sulla fisiopatologia, sul meccanismo d'azione dei diversi farmaci, sull'esperienza clinica. Un adeguato inquadramento globale del paziente è indispensabile per una impostazione corretta della terapia: conoscere la patologia che rende necessaria la terapia steroidea, la presenza di precedente intolleranza ai carboidrati, il tipo la dose e la frequenza di somministrazione del farmaco corticosteroido, le sue caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche, la durata prevista del trattamento, proporsi gli obiettivi glicemici utili per il singolo paziente [11]. I punti fondamentali da considerare sono, da una parte, la durata d'azione dei diversi farmaci steroidei e la conoscenza dei profili glicemici circadiani specifici che questi farmaci determinano, dall'altra, i meccanismi di azione, la efficacia prevalente sulla glicemia a digiuno o postprandiale e gli effetti indesiderati dei

farmaci ipoglicemizzanti.

Gli obiettivi glicemici generali da perseguire nelle diverse situazioni sono riassunti nella Tabella 4 [11] [31] [69], posta la imprescindibile premessa che essi sono da rapportare sempre al quadro clinico generale del paziente, alla patologia di base, alla prognosi, alle terapie concomitanti.

I possibili vantaggi e svantaggi dei diversi farmaci ipoglicemizzanti nel trattamento del diabete steroideo sono riassunti nella Tabella 5 [11].

È difficile fornire schemi predeterminati di terapia. In linea generale è consigliabile, in considerazione soprattutto della prevalente iperglicemia postprandiale, pomeridiana e serale [11] [70] [71]:

- Utilizzare ipoglicemizzanti orali se la glicemia pre-prandiale è ≤200 mg/ dl.
- Utilizzare insulina se la glicemia pre-prandiale è >200 mg/ dl.
- Utilizzare ipoglicemizzanti a breve durata di azione se si utilizzano steroidi con durata d'azione intermedia.
- Utilizzare ipoglicemizzanti a lunga durata di azione se si utilizzano steroidi con durata d'azione prolungata o intra-articolari.
- Utilizzare insuline a durata d'azione intermedia somministrate al mattino se si utilizzano steroidi con durata d'azione intermedia, titolando la dose sulla glicemia prima di cena con aumenti del 20% ogni 2-3 giorni.
- Se sono necessarie due somministrazioni di insulina intermedia somministrare 2/3 al mattino ed 1/3 alla sera, titolando la dose rispettivamente sulla glicemia prima di cena e a digiuno al mattino, con aumenti del 20% ogni 2-3 giorni.
- Utilizzare insuline a lunga durata d'azione, se si utilizzano steroidi a lunga dura d'azione o intra-articolari, titolando sulla glicemia prima di cena e/ o a digiuno con aumenti del 20% ogni 2-3 giorni.
- Spesso è necessario utilizzare analoghi rapidi ai pasti per controllare in modo adeguato

**Tabella 4.** Obiettivi glicemici generali nel diabete steroideo

Terapia steroidea di breve durata	Terapia steroidea di lunga durata
Glicemia prima di cena < 140 mg/ dl	Glicemia pre-prandiale < 130 mg/ dl
Evitare ipoglicemia prima di pranzo	Glicemia post prandiale < 180 mg/ dl
Evitare ipoglicemia a digiuno	Hb A <sub>1c</sub> < 7%
	Cure palliative: glicemia 180-360 mg/ dl

l'iperglicemia post- prandiale, associati o meno ad una insulina basale.

- La dose iniziale di insulina intermedia o a lunga durata è calcolabile sulla base della dose del farmaco corticosteroideo:
  - prednisone 10 mg/ die, insulina intermedia 0.1 unità/ kg/ die;
  - prednisone 20 mg/ die, insulina intermedia 0.2 unità/ kg/ die;
  - prednisone 30 mg/ die, insulina intermedia 0.3 unità/ kg/ die;
  - prednisone  $\geq 40$  mg/ die, insulina intermedia 0.4 unità/ kg/ die;
  - betametasona 2 mg/ die, insulina a lunga durata 0.1 unità/ kg/ die;
  - betametasona 4 mg/ die, insulina a lunga durata 0.2 unità/ kg/ die;
  - betametasona 6 mg/ die, insulina a lunga durata 0.3 unità/ kg/ die;
  - betametasona  $\geq 8$  mg/ die, insulina a lunga durata 0.4 unità/ kg/ die;
- Quando si utilizza uno schema insulinico basal-bolus in pazienti trattati con corticosteroidi comunemente è presente un maggior fabbisogno di insulina prandiale rispetto all'insulina basale (in media 75% del fabbisogno insulinico totale come insulina prandiale e 25% come basale).

### Considerazioni conclusive

La problematiche cliniche, assistenziali ed economiche determinate dal diabete mellito indotto da corticosteroidi sono molteplici.

Il diabete steroideo è una patologia frequente, che si manifesta mediamente nel 20% (range 10- 60%) delle persone trattate per periodi prolungati con terapia corticosteroidea; il rischio di sviluppare diabete è circa

il doppio rispetto ai non trattati. La diversa incidenza in situazioni e persone diverse è legata alla patologia di base, alle dosi, modalità e via di somministrazione della terapia, alla durata del trattamento, all'età, al sovrappeso, alla familiarità per diabete. Spesso la diagnosi di diabete steroideo sfugge o è tardiva perché la sensibilità della glicemia a digiuno per la diagnosi è bassa, pertanto la glicemia post-prandiale deve sempre essere monitorata nei pazienti in terapia corticosteroidea e la diagnosi di diabete mellito indotto da steroidi dovrebbe essere effettuata clinicamente sulla base della glicemia 2 ore dopo il pranzo o dell'OGTT. L'impatto assistenziale del diabete steroideo è legato all' aumento dei ricoveri a motivo di complicanze acute specifiche mentre esistono pochi dati sulle complicanze specifiche croniche del diabete steroideo, in relazione anche ai periodi generalmente non lunghi di esposizione alla malattia. È tuttavia noto che la terapia steroidea aumenta le complicanze macrovascolari nei diabetici, mentre globalmente non sembra aumentare la mortalità. Nei soggetti sottoposti a trapianto di organi solidi il diabete steroideo determina aumento del 60% dei rigetti, del 90% della mortalità e del 150% dei costi annuali (nel trapianto di rene) e peggiora nettamente la prognosi nella AGVHD nei pazienti trattati con trapianto di midollo osseo.

La terapia corticosteroidea è diabetogena per azioni negative dei farmaci sulla insulinol- resistenza a livello muscolare, epatico e del tessuto adiposo e sulla secrezione insulinica (diretta sull'insulina e attraverso l'asse incretinico) e causa iperglicemia prevalentemente postprandiale pomeridiana e serale, anche in relazione alla farmacocinetica dei farmaci somministrati. Da qui la necessità di un approccio terapeutico specifico e mirato. Poiché non esistono sufficienti prove di efficacia di terapie specifiche in studi randomizzati controllati la terapia si basa sulla fisiopatologia, sui meccanismi d'azione dei farmaci, sull'esperienza. Sono

Tabella 5. Vantaggi e svantaggi di diversi farmaci ipoglicemizzanti nel diabete steroideo

Farmaco	Vantaggi	Svantaggi
Metformina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azione insulinol-sensibilizzante</li> <li>• Non ipoglicemia</li> <li>• Sicurezza</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inizio di azione lento</li> <li>• Necessità di titolare per favorire la tolleranza</li> <li>• Effetto principale sulla glicemia a digiuno</li> <li>• Controindicata in insufficienza renale e stati iposidici</li> <li>• Efficacia non prevedibile</li> </ul>
Sulfoniluree	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inizio di azione immediato</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durata di azione prolungata (24 h)</li> <li>• Azione prevalente su glicemia a digiuno</li> <li>• Rischio moderato- alto di ipoglicemia</li> <li>• Efficacia non prevedibile</li> </ul>
Repaglinide	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inizio di azione immediato</li> <li>• Durata di azione breve (4-6 h)</li> <li>• Effetto prevalente su iperglicemia post- prandiale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rischio moderato di ipoglicemia</li> <li>• Efficacia non prevedibile</li> </ul>
Pioglitazone	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azione insulinol-sensibilizzante</li> <li>• Non induce ipoglicemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inizio di azione molto lento (4-6 settimane)</li> <li>• Azione prevalente sulla glicemia a digiuno</li> <li>• Ritenzione di liquidi, scompenso cardiaco</li> <li>• Efficacia non prevedibile</li> </ul>
Gliptine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inizio di azione immediato</li> <li>• Effetto prevalente su iperglicemia post- prandiale</li> <li>• Non ipoglicemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilizzabili in insufficienza renale (modalità d'uso specifiche per le singole molecole)</li> <li>• Esperienza limitata</li> <li>• Efficacia non prevedibile</li> </ul>
Agonisti del recettore del GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inizio di azione immediato</li> <li>• Effetto prevalente su iperglicemia post- prandiale</li> <li>• Non ipoglicemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nausea e vomito iniziali</li> <li>• Necessità di titolare per favorire la tolleranza</li> <li>• Somministrazione sottocutanea</li> <li>• Esperienza limitata</li> <li>• Efficacia non prevedibile</li> </ul>
Insulina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficace sempre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rischio alto di ipoglicemia</li> <li>• Somministrazione sottocutanea</li> <li>• Spesso dosi quotidiane multiple, con necessità di autocontrollo glicemico frequente</li> </ul>

criteri di scelta dei farmaci la storia del paziente, il peso corporeo, la patologia di base, il tipo e la dose del corticosteroide, le modalità di somministrazione, l'entità dell'iperglicemia, le possibili controindicazioni specifiche all'uso di ipoglicemizzanti di una classe. I nuovi farmaci antidiabetici possono aprire prospettive

terapeutiche alternative, ancora comunque da esplorare con studi ad hoc.

L'uso dell'insulina in dosi singole o multiple, con combinazioni di insuline diverse, è frequentemente necessario, per la difficoltà nel controllo adeguato delle oscillazioni della glicemia circadiana.

## Bibliografia

- [1] HENCH PS, KENDALL EC, SLOCUMB CH et al. Effects of cortisone acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis, rheumatic fever and certain other conditions. *Archives of internal medicine (Chicago, Ill. : 1908)* 1950 Apr;85(4):545-666
- [2] CONN JW, FAJANS SS Influence of adrenal cortical steroids on carbohydrate metabolism in man. *Metabolism: clinical and experimental* 1956 Mar;5(2):114-27
- [3] van Raalte DH, Diamant M Steroid diabetes: from mechanism to treatment? *The Netherlands journal of medicine* 2014 Feb;72(2):62-72
- [4] Hwang JL, Weiss RE Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2014 Feb;30(2):96-102
- [5] Maconi G, Furfaro F, Sciurti R et al. Glucose intolerance and diabetes mellitus in ulcerative colitis: pathogenetic and therapeutic implications. *World journal of gastroenterology* 2014 Apr 7;20(13):3507-15
- [6] Sharif A, Hecking M, de Vries AP et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2014 Sep;14(9):1992-2000
- [7] AMD SID Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2014
- [8] Uzu T, Harada T, Sakaguchi M et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases. *Nephron. Clinical practice* 2007;105(2):c54-7
- [9] Iwamoto T, Kagawa Y, Naito Y et al. Steroid-induced diabetes mellitus and related risk factors in patients with neurologic diseases. *Pharmacotherapy* 2004 Apr;24(4):508-14
- [10] Angelopoulos TP, Tentolouris NK, Bertsias GK et al. Steroid-induced diabetes in rheumatologic patients. *Clinical and experimental rheumatology* 2014 Jan-Feb;32(1):126-30
- [11] Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I et al. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Journal of diabetes* 2014 Jan;6(1):9-20
- [12] Donihi AC, Raval D, Saul M et al. Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2006 Jul-Aug;12(4):358-62
- [13] Liu XX, Zhu XM, Miao Q et al. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: a meta-analysis. *Annals of nutrition & metabolism* 2014;65(4):324-32
- [14] Clore JN, Thurby-Hay L Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2009 Jul-Aug;15(5):469-74
- [15] Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R et al. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes care* 2006 Dec;29(12):2728-9
- [16] O'Byrne PM, Rennard S, Gerstein H et al. Risk of new onset diabetes mellitus in patients with asthma or COPD taking inhaled corticosteroids. *Respiratory medicine* 2012 Nov;106(11):1487-93
- [17] Suissa S, Kezouh A, Ernst P et al. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *The American journal of medicine* 2010 Nov;123(11):1001-6
- [18] Gonzalez-Gonzalez JG, Mireles-Zavala LG, Rodriguez-Gutierrez R et al. Hyperglycemia related to high-dose glucocorticoid use in noncritically ill patients. *Diabetology & metabolic syndrome* 2013;5:18
- [19] Ha Y, Lee KH, Jung S et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus in patients with systemic lupus erythematosus treated with high-dose glucocorticoid therapy. *Lupus* 2011 Oct;20(10):1027-34
- [20] Cosio FG, Pesavento TE, Kim S et al. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney international* 2002 Oct;62(4):1440-6
- [21] Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D et al. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2003 Feb;3(2):178-85
- [22] Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J et al. Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U.S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2003 May;3(5):590-8
- [23] Chakkera HA, Weil EJ, Pham PT et al. Can new-onset diabetes after kidney transplant be prevented? *Diabetes care* 2013 May;36(5):1406-12
- [24] Bee YM, Tan HC, Tay TL et al. Incidence and risk factors for development of new-onset diabetes after kidney transplantation. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 2011 Apr;40(4):160-7
- [25] Valderhaug TG, Jenssen T, Hartmann A et al. Fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin in the screening for diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 2009 Aug 15;88(3):429-34
- [26] Porrini EL, Díaz JM, Moreso F et al. Clinical evolution of post-transplant diabetes mellitus. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2016 Mar;31(3):495-505
- [27] Anderson AL, Lewis DA, Steinke DT et al. Effects of hyperglycemia on the development of new-onset diabetes after liver transplantation. *Progress in transplantation (Aliso Viejo, Calif.)* 2009 Dec;19(4):298-303
- [28] Depczynski B, Daly B, Campbell LV et al. Predicting the occurrence of diabetes mellitus in recipients of heart transplants. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2000 Jan;17(1):15-9
- [29] Belle-van Meerkerk G, van de Graaf EA, Kwakkel-van Erp JM et al. Diabetes before and after lung transplantation in patients with cystic fibrosis and other lung diseases. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2012 Aug;29(8):e159-62
- [30] Mercadante S, Furfaro F, Casuccio A et al. The use of corticosteroids in home palliative care. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer 2001 Jul;9(5):386-9
- [31] Pilkey J, Streeter L, Beel A et al. Corticosteroid-induced diabetes in palliative care. *Journal of palliative medicine* 2012 Jun;15(6):681-9
- [32] Simmons LR, Molyneaux L, Yue DK et al. Steroid-induced diabetes: is it just unmasking of type 2 diabetes? *ISRN endocrinology* 2012;2012:910905

- [33] Olivarius Nde F, Siersma V, Dyring-Andersen B et al. Patients newly diagnosed with clinical type 2 diabetes during oral glucocorticoid treatment and observed for 14 years: all-cause mortality and clinical developments. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 2011 Apr;108(4):285-8
- [34] Caughey GE, Preiss AK, Vitry AI et al. Comorbid diabetes and COPD: impact of corticosteroid use on diabetes complications. *Diabetes care* 2013 Oct;36(10):3009-14
- [35] Burroughs TE, Swindle J, Takemoto S et al. Diabetic complications associated with new-onset diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007 Apr 27;83(8):1027-34
- [36] Valderhaug TG, Hjeltnes J, Hartmann A et al. The association of early post-transplant glucose levels with long-term mortality. *Diabetologia* 2011 Jun;54(6):1341-9
- [37] Yates CJ, Furlanos S, Hjeltnes J et al. New-onset diabetes after kidney transplantation-changes and challenges. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2012 Apr;12(4):820-8
- [38] Pidala J, Kim J, Kharfan-Dabaja MA et al. Dysglycemia following glucocorticoid therapy for acute graft-versus-host disease adversely affects transplantation outcomes. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2011 Feb;17(2):239-48
- [39] Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE et al. Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1982 Jan;54(1):131-8
- [40] Nicod N, Giusti V, Besse C et al. Metabolic adaptations to dexamethasone-induced insulin resistance in healthy volunteers. *Obesity research* 2003 May;11(5):625-31
- [41] Matsumoto K, Yamasaki H, Akazawa S et al. High-dose but not low-dose dexamethasone impairs glucose tolerance by inducing compensatory failure of pancreatic beta-cells in normal men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1996 Jul;81(7):2621-6
- [42] Rooney DP, Neely RD, Cullen C et al. The effect of cortisol on glucose/glucose-6-phosphate cycle activity and insulin action. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1993 Nov;77(5):1180-3
- [43] van Raalte DH, Brands M, van der Ziji NJ et al. Low-dose glucocorticoid treatment affects multiple aspects of intermediary metabolism in healthy humans: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2011 Aug;54(8):2103-12
- [44] Saltiel AR, Kahn CR Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001 Dec 13;414(6865):799-806
- [45] Barrett EJ, Eggleston EM, Inyard AC et al. The vascular actions of insulin control its delivery to muscle and regulate the rate-limiting step in skeletal muscle insulin action. *Diabetologia* 2009 May;52(5):752-64
- [46] Kubota T, Kubota N, Kumagai H et al. Impaired insulin signaling in endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by skeletal muscle. *Cell metabolism* 2011 Mar 2;13(3):294-307
- [47] Ruzzin J, Wagman AS, Jensen J et al. Glucocorticoid-induced insulin resistance in skeletal muscles: defects in insulin signalling and the effects of a selective glycogen synthase kinase-3 inhibitor. *Diabetologia* 2005 Oct;48(10):2119-30
- [48] Abdulla H, Smith K, Atherton PJ et al. Role of insulin in the regulation of human skeletal muscle protein synthesis and breakdown: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2016 Jan;59(1):44-55
- [49] Löfberg E, Gutierrez A, Wernerman J et al. Effects of high doses of glucocorticoids on free amino acids, ribosomes and protein turnover in human muscle. *European journal of clinical investigation* 2002 May;32(5):345-53
- [50] Short KR, Bigelow ML, Nair KS et al. Short-term prednisone use antagonizes insulin's anabolic effect on muscle protein and glucose metabolism in young healthy people. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 2009 Dec;297(6):E1260-8
- [51] Krebs M, Krssak M, Bernroider E et al. Mechanism of amino acid-induced skeletal muscle insulin resistance in humans. *Diabetes* 2002 Mar;51(3):599-605
- [52] van Raalte DH, Diamant M, Ouwens DM et al. Glucocorticoid treatment impairs microvascular function in healthy men in association with its adverse effects on glucose metabolism and blood pressure: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2013 Nov;56(11):2383-91
- [53] Khaleeli AA, Edwards RH, Gohil K et al. Corticosteroid myopathy: a clinical and pathological study. *Clinical endocrinology* 1983 Feb;18(2):155-66
- [54] Abel ED, Peroni O, Kim JK et al. Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature* 2001 Feb 8;409(6821):729-33
- [55] Rockall AG, Sohaib SA, Evans D et al. Computed tomography assessment of fat distribution in male and female patients with Cushing's syndrome. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2003 Dec;149(6):561-7
- [56] Fasshauer M, Paschke R Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia* 2003 Dec;46(12):1594-603
- [57] van Raalte DH, Nofrate V, Bunck MC et al. Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of beta-cell function in healthy men. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2010 Apr;162(4):729-35
- [58] Larsson H, Åhrén B Insulin resistant subjects lack islet adaptation to short-term dexamethasone-induced reduction in insulin sensitivity. *Diabetologia* 1999 Aug;42(8):936-43
- [59] Besse C, Nicod N, Tappy L et al. Changes in insulin secretion and glucose metabolism induced by dexamethasone in lean and obese females. *Obesity research* 2005 Feb;13(2):306-11
- [60] Linssen MM, van Raalte DH, Toonen EJ et al. Prednisolone-induced beta cell dysfunction is associated with impaired endoplasmic reticulum homeostasis in INS-1E cells. *Cellular signalling* 2011 Nov;23(11):1708-15
- [61] Ranta F, Avram D, Berchtold S et al. Dexamethasone induces cell death in insulin-secreting cells, an effect reversed by exendin-4. *Diabetes* 2006 May;55(5):1380-90
- [62] Wise JK, Hendler R, Felig P et al. Influence of glucocorticoids on glucagon secretion and plasma amino acid concentrations in man. *The Journal of clinical investigation* 1973 Nov;52(11):2774-82
- [63] Hansen KB, Vilsbøll T, Bagger JI 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010 Jul;95(7):3309-17
- [64] Hansen KB, Vilsbøll T, Bagger JI et al. Increased postprandial GIP and glucagon responses, but unaltered GLP-1 response after intervention with steroid hormone, relative physical inactivity, and high-calorie diet in healthy subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011 Feb;96(2):447-53
- [65] Hansen KB, Vilsbøll T, Bagger JI et al. Impaired incretin-induced amplification of insulin secretion after glucose homeostatic dysregulation in healthy subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012 Apr;97(4):1363-70
- [66] Eriksen M, Jensen DH, Tribler S et al. Reduction of insulinotropic properties of GLP-1 and GIP after glucocorticoid-induced insulin resistance. *Diabetologia* 2015 May;58(5):920-8
- [67] Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR et al. Continuous monitoring of circadian glycemic patterns in patients receiving prednisolone for COPD. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011 Jun;96(6):1789-96
- [68] Galindo RJ, Fried M, Breen T et al. HYPERGLYCEMIA MANAGEMENT IN PATIENTS WITH POSTTRANSPLANTATION DIABETES. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2016 Apr;22(4):454-65



[69] Quinn K, Hudson P, Dunning T et al. Diabetes management in patients receiving palliative care. *Journal of pain and symptom management* 2006 Sep;32(3):275-86

[70] Dhital SM, Shenker Y, Meredith M et al. A retrospective study comparing neutral protamine hagedorn insulin with glargine as basal therapy in prednisone-associated diabetes mellitus in hospitalized patients. *Endocrine*

*practice* : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists 2012 Sep-Oct;18(5):712-9

[71] Spanakis EK, Shah N, Malhotra K et al. Insulin requirements in non-critically ill hospitalized patients with diabetes and steroid-induced hyperglycemia. *Hospital practice (1995)* 2014 Apr;42(2):23-30