Diabetes mellitus a nelegální drogy

Jana Malinovská¹, Jana Urbanová², Michala Lustigová^{3,4}, Kristýna Kučera⁵, Jan Brož¹

¹Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha, Adiktologická poradna, specializované pracoviště Area fausta, Praha

²Diabetologické centrum II. interní kliniky 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

³Přírodovědecká fakulta UK Praha

⁴Národní ústav duševního zdraví Klecany

⁵Klinikum Darmstadt GmbH, Darmstadt, Německo

Celoživotní prevalence užití alespoň jedné nelegální drogy je v ČR velmi vysoká – v roce 2017 se jednalo o 31,2 % populace ve věku 15–64 let. Aktuální prevalence diabetes mellitus (DM) je 8,8 %. Užívání nelegálních drog může být pro diabetiky rizikové z hlediska jejich vlivu na glukózový metabolismus, ale také z hlediska životního stylu, který se k užívání nelegálních drog často váže a který může mít za následek horší kontrolu glykemie a zvýšení morbidit a mortality pacientů. Užívání konopných drog, které jsou nejčastěji užívanou nelegální drogou v ČR, pravděpodobně přímo neovlivňuje glukózový metabolismus, ale zvyšuje apetit a snižuje míru sebekontroly. Opioidy/opiáty narušují sekreci inzulinu, což vede k hyperglykemii. Zároveň však nežádoucím účinkem léčby opioidy u diabetiků může být hypoglykemie. Kokain a další stimulantia jako MDMA zvyšují hladinu glukózy v krvi, a tak zvyšují riziko diabetické ketoacidózy u DM 1. typu. Pacienti s DM užívající v jakékoli míře nelegální drogy by proto měli být dostatečně edukováni o zdravotních rizicích spojených s užíváním nelegálních drog v kombinaci s DM.

Klíčová slova: diabetes mellitus, glukózový metabolismus, kontrola glykemie, užívání nelegálních drog, zneužívání návykových látek.

Diabetes mellitus and illicit drugs

Lifetime prevalence of illicit drug use is high in the Czech Republic (CR) – it reached 31.2 % of the population in the age group 15–64 years in 2017. Diabetes mellitus (DM) applies to 8.8 % of the Czech population. Risks of illicit drug use in diabetic patients are related both to their effect on glucose metabolism and to the lifestyle associated with illicit drug use, which might lead to worsened glycemic control and increased morbidity and mortality of the patients. Cannabis use, being the most common illicit drug use in the CR, presumably does not have a direct effect on glucose metabolism. However, it increases appetite and decreases self-control. Opioids/opiates disrupt insulin secretion, which consequently leads to hyperglycaemia. On the other hand, hypoglycaemia might be an adverse effect of opioid treatment in diabetic patients. Cocaine and other stimulants such as MDMA increase a blood glucose level and increase the risk of diabetic ketoacidosis in Type 1 DM. Patients with DM who use illicit drugs should therefore be sufficiently informed about health risks related to illicit drug use in combination with DM.

Key words: diabetes mellitus, glucose metabolism, glycaemic control, illicit drug use, substance abuse.

Úvod

Míra prevalence užití nelegálních drog alespoň jednou v životě je v obecné populaci v České republice (ČR) i celé Evropské unii (EU) vysoká. Dle posledních dat z roku 2018 má v EU zkušenost s užitím

nelegálních drog 29 % osob ve věku 15–64 let (1). V ČR má dle průzkumu Prevalence užívání drog v populaci ČR (2) z roku 2017 ve stejné věkové skupině zkušenost s užitím nelegální drogy 31,2 %, přičemž nejčastěji užitou nelegální drogou jsou konopné drogy s prevalencí 28,2 % (2).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr., Bc. Jana Malinovská, jana.malinovska@seznam.cz

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 00 Praha 5

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(2): e16–e19

Článek přijat redakcí: 9. 9. 2019

Článek přijat po recenzích k publikaci: 11. 12. 2019

Nezanedbatelná je také míra užívání konopných drog v ČR v posledních 12 měsících i v posledních 30 dnech, jejichž prevalence je 8,9 %, resp. 2,0 % (2). Je výrazně vyšší ve skupině mladých dospělých (15–34 let), kde dosahuje 19,3 %, resp. 3,9 % (2).

Nejvyšší zkušenost s užitím i aktuálním užíváním nelegálních drog v ČR je ve skupině mladých dospělých ve věku 15–34 let, ve které dosahuje zkušenost s užitím nelegální drogy alespoň jednou v životě 46,1 % (2). Naopak ve věkové skupině nad 35 let je největší zkušenost s užitím léků s hypnotickým či sedativním účinkem nebo léků s obsahem opioidů proti bolesti mimo léčebný kontext (bez lékařského předpisu nebo užívané v rozporu s ordinací lékaře) (2). Celoživotní prevalence užití těchto léků mimo léčebný kontext je v české populaci 23,9 %, ve skupině mladých dospělých (15–34 let) je tato prevalence nižší, dosahuje 20,7 % (2).

Prevalence diabetes mellitus (DM) v průběhu posledních 40 let dramaticky stoupla, jak globálně (3), tak v ČR (4), a předpokládá se její další nárůst i v následujících letech (3). Prevalence DM v ČR (údaje za rok 2018) je 88 na 1 000 obyvatel, v absolutních číslech se jedná o přibližně 936 000 osob (4). Vzhledem k takto vysoké četnosti tohoto onemocnění a zároveň vysoké celoživotní prevalenci užití nelegální drogy v obecné populaci je téma užívání drog také v populaci diabetických pacientů aktuální otázkou a je třeba mu věnovat patřičnou pozornost.

Užívání nelegálních drog pacienty s DM se věnoval pouze omezený počet studií, které se často liší ve svých výsledcích, a to jak v otázce prevalence (5), tak i možného vlivu drog na glukózový metabolismus (6). Odlišnost výsledků studií může být způsobena rozdíly v metodice, způsobech výběru účastníků studie, velikosti zkoumaného souboru i jeho věkovém rozložení (6). Většina studií také nezkoumá dobu užívání a frekvenci (příp. velikost dávky), které též mohou mít vliv na jejich výsledky. V otázce vlivu na glukózový metabolismus např. v případě opiátů a opioidů nerozlišuje, o kterou z látek konkrétně se jedná (např. opium, v němž je směs alkaloidů, může mít odlišné účinky na glukózový metabolismus než čistý morfin samotný) (6). Komplikovaný životní styl, který se často váže k užívání nelegálních drog, a také typické charakteristické rysy uživatelů nelegálních drog, pro které může být obtížné shromáždit dostatečný počet uživatelů pro studii, udržet je v ní, a získat tak pravdivé informace, jsou nejčastějšími příčinami odlišných designů studií, a tudíž různorodých výsledků (6).

Prevalence užívání drog u pacientů s diabetem

Míra užívání nelegálních drog v populaci diabetických pacientů je celosvětově neznámá. Bylo publikováno několik studií, které s využitím zdravotních záznamů zjišťovaly prevalenci skupiny diagnóz spojených s abúzem nelegálních návykových látek (definované jako užívání nelegálních látek spojené s významnými zdravotními problémy, postižením a/nebo neschopností plnit své povinnosti v práci, škole či doma) u dospělých s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) (5). Prevalence těchto diagnóz u pacientů s DM2T se v několika studiích provedených v USA pohybovala od 2,9 % do 4,2 % (5), zároveň v jediné studii se srovnávacím designem vyšla tato prevalence dvojnásobně vyšší u pacientů s DM2T v porovnání se subjekty bez této diagnózy (4,2 % vs. 2,1 %) (5, 7). V této studii byla taktéž u pacientů s DM2T a s diagnózou ze skupiny

abúzu návykových látek nalezena asociace se schizofrenií, úzkostnou poruchou, poruchami nálad, osobnosti a chování (7). Populační studie s dostatečně reprezentativním vzorkem, která by byla přímo zaměřena na prevalenci užívání nelegálních drog v populaci pacientů s DM, však dosud v literatuře dostupná není (5). Pro českou populaci žádná publikovaná data, zabývající se přímo či nepřímo mírou užívání nelegálních drog u pacientů s DM, zatím dostupná nejsou.

V případě diabetes mellitus 1. typu (DM1T) především u adolescentů se nabízí otázka, zda přítomnost tohoto onemocnění zvyšuje s ohledem na užívání drog jejich potřebu riskovat, nemá na ni vliv, nebo naopak tuto potřebu mírní (8). Studie na italských adolescentech ve věku 12–16 let dospěla k závěru, že DM1T nemá na rizikové chování včetně užívání nelegálních drog žádný vliv (9); naopak dřívější studie na amerických adolescentech s DM1T ve věku 10–20 let zjistila, že adolescenti s DM1T mají nižší míru rizikového chování v porovnání s adolescenty bez DM1T, ale nebyla schopna potvrdit vliv na míru užívání nelegálních drog (10). Dle studií týkajících se přímo míry užívání nelegálních drog adolescenty s DM1T se zdá, že je u nich spíše nižší v porovnání s jejich zdravými vrstevníky. U chilských adolescentů ve věku 13–19 let byla prevalence užití nelegální návykové látky někdy v životě 9,6 % u jedinců s diabetem, zatímco u těch bez diabetu dosahovala 22,2 % (11). Tento rozdíl byl výrazný u mladších adolescentů, naopak ve starší věkové kategorii 17–19 let byla prevalence užití návykových látek mezi adolescenty s diabetem a bez diabetu podobná (11). Podobná studie byla provedena na populaci polských adolescentů za pomoci dotazníku z ESPAD (European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs – Evropská školní studie o alkoholu a jiných drogách) (12), kde celoživotní prevalence užití nelegální drogy u adolescentů s DM1T byla nižší v porovnání s obecnou populací (28 % vs. 46 %). Nejčastěji užitou drogou byly ve skupině adolescentů s DM1T i v obecné populaci adolescentů konopné drogy (18,3 % vs. 33,1 %) (12).

Vliv nelegálních drog na diabetes

Vliv užívání nelegálních drog na pacienty s diabetem je patrný ve výskytu jak akutních, tak dlouhodobých komplikací. Pacienti s DM s abúzem nelegálních drog měli nižší adherenci k léčbě, méně se dostavovali na kontroly u lékaře a v menší míře se podrobovali předepsaným laboratorním testům (5). Byla u nich též prokázána zvýšená frekvence hospitalizací a vyšší podíl amputací dolních končetin (5). Předpokládá se, že užívání nelegálních drog může být jedním z faktorů zvyšujících u mladých pacientů s DM1T nejenom frekvenci akutních komplikací, jako jsou ketoacidóza a hypoglykemie, ale i mortalitu (13).

Abúzus nelegálních drog zvyšuje míru poškození buněk a snižuje jejich antioxidační schopnosti (6). Zvyšuje tak riziko rozvoje metabolického syndromu a diabetu (6). Nelegální drogy jako opiáty, kokain či marihuana mají vliv na glukózový metabolismus a jejich pravidelné užívání je spojeno se sníženou citlivostí k inzulinu (14) a dřívějším nástupem DM2T (15). Vliv užívání nelegálních drog na hodnotu HbA_{1c} (6, 13), ani na postprandiální glykemii u dospělých pacientů s diabetem zatím prokázán nebyl (6). Autoři metaanalýzy, která se vztahům k HbA_{1c} a postprandiální glykemii věnovala, ale zároveň upozorňují na potřebu randomizované kontrolované studie na užívatelích nelegálních drog

s diabetem, která by zahrnovala faktory jako stravu, antidiabetickou medikaci a adherenci k léčbě, které mohou mít vliv na parametry glukózového metabolismu. Ty nebyly ve většině studií zahrnutých do metaanalýzy zohledněny a tím mohly být výsledky ovlivněny (6).

Konopné drogy

Marihuana a obecně konopné drogy jsou v ČR nejrozšířenější nelegální drogou (2). Jejich užívání je častěji spojeno s nezdravým životním stylem, jako je kouření tabáku a nadměrné pití alkoholu (16). Uživatelé konopných drog mají také vyšší kalorický příjem v porovnání s jejich neuživateli (17). Rizika konopných drog pro rozvoj a management DM je však potřeba zvážit také při léčbě konopím a kanabinoidy, která je v posledních letech dostupná i v ČR.

Stran vztahu konopných drog a metabolismu glukózy jsou výsledky dosud provedených studií dosti rozporuplné. Hlavní složka s psychoaktivním účinkem v konopných drogách je Δ^9 -THC, která svým působením na receptory v těle zvyšuje apetit a stimuluje adipogenezi (17). Existují studie, které potvrzují hypotézu, že užívání konopných drog BMI zvyšuje (17) a pojí se s vyšší mírou viscerální obezity (18). Převažují však studie, které našly jejich asociaci s nižším BMI, případně ve vztahu k BMI nezjistily žádný rozdíl (16, 17). V dalších studiích byla prokázána asociace užívání konopných drog a nižšího obvodu pasu, nižší inzulínové rezistence a nižší hladiny inzulínu po 9 hod. hladovění (17, 19). Je však zároveň nutné dodat, že existuje i studie, která spojitost mezi chronickým užíváním konopných drog a hladinou inzulínu po hladovění nenalezla (18). Možným vysvětlením rozporuplných výsledků je, že až na jednu studii (20) se jednalo o studie průřezové, a tedy nebylo možné dostatečně posoudit kauzalitu (17). Dalším z možných vysvětlení je, že kumulativní dávka kanabinoidů nebyla u uživatelů dostatečně vysoká, aby ovlivnila metabolismus tuků a glukózy (17).

V longitudinálních studiích nebyl prokázán žádný vliv užívání konopných drog na prevalenci diabetu (16, 20), ale u mladých dospělých, kteří užili marihuanu alespoň 100× v životě, bylo ve středním věku prokázáno vyšší riziko rozvoje prediabetu (20). Autoři studie nabízí vysvětlení, že konopné drogy mají měřitelný vliv na glukózový metabolismus do doby, dokud je nepřeváží „tradiční“ faktory přispívající k vzniku diabetu, jako nezdravý životní styl a věk (16, 20). Dalším důvodem může být skutečnost, že pacienti s diabetem mohou mít tendenci omezit nezdravé návyky, jako je kouření marihuany, na rozdíl od pacientů bez diagnózy diabetu (17).

U diabetiků se nepředpokládá, že by akutní užití konopných drog mělo přímý efekt na hladinu glukózy, spíše je rizikem dopad nepřímý způsobený zvýšeným apetitem a menší mírou sebekontroly (21), ty následně u pacientů s DM1T zvyšují riziko ketoacidózy (22). V polské studii zmíněné výše (12) byl zkoumán vliv užívání konopných drog na hladiny HbA_{1c} u adolescentů s DM1T. Jejich užití jak v posledních 12 měsících, tak užití někdy v životě bylo asociováno s horší kontrolou glykemie, definované hladinou $HbA_{1c} \geq 64$ mmol/mol (12).

Opiáty/opioidy

Opioidy jsou u diabetických pacientů často předepisovány ke zmírnění neuropatické bolesti (5), která postihuje 10–26 % pacientů s diabeti-

kou neuropatií (23). Dlouhodobé užívání opioidů může následně vést k jejich zneužívání až závislosti (5). Opioidy a opiáty ovlivňují glukózový metabolismus přes aktivaci sympatiku, která vede k narušení sekrece inzulínu a tím hyperglykémii (14). Existuje zatím nepotvrzená hypotéza, že u závislých na heroinu a metadonu může docházet k funkčnímu selhání β -buněk pankreatu z důvodu poškození užíváním těchto drog nebo k změně odpovědi cílových tkání na inzulín, ať už vlivem přímého působení heroinu a metadonu či jejich mediátorů (24, 25). Dochází tak k zhoršení odpovědi na příjem glukózy, kdy je odpověď v podobě sekrece inzulínu snižena, a výsledkem je zvýšení hladiny glukózy v plazmě (24, 25). Oproti tomu, u závislých na heroinu byla také pozorována hyperinzulinemie a narušený glukózový metabolismus, podobně jako je tomu u pacientů s DM2T (14, 24).

U pacientů, kteří jsou nebo v minulosti byli na substituční léčbě (z důvodu závislosti na opioidech/opiátech), byla zjištěna zvýšená prevalence DM2T (5). Toto může být způsobeno jak efektem opioidů/opiátů na glukózový metabolismus, tak i horšími stravovacími návyky i celkově nezdravým životním stylem (5). U parciálních opioidních agonistů, jako je např. buprenorfin, používaný v substituční léčbě, byl pozorován menší vliv na glukózový metabolismus (5); míra DM2T mezi pacienty na substituci buprenorfinem byla nižší v porovnání s pacienty na substituci metadonem (5). Existují však také studie, které nenašly žádnou významnou asociaci mezi užíváním opiátů a diabetem, nebo dokonce našly nižší míru diabetu mezi uživateli než mezi neuživateli (24).

Vedlejším efektem užívání opioidů může být i hypoglykemie, jak naznačila nedávná studie založená na analýze dat francouzské databáze nežádoucích účinků léčiv. Studie zjistila asociaci mezi hypoglykemií a 9 různými opioidy (kodein, fentanyl, hydromorfon, metadon, morfin, oxycodon, tramadol, buprenorfin a nalbufrin) (26). Toto riziko bylo vyšší u pacientů s diabetem a u žen (26). Studie poukazuje na to, že hypoglykemie po užití opioidů často nastává u stabilizovaných diabetiků, u nichž se uvažuje spíše o nežádoucím účinku antidiabetické léčby jako příčině hypoglykemie, zatímco na vině může být započatá léčba opioidy (26). K definitivnímu potvrzení závěrů studie však bude třeba randomizovaných prospektivních kontrolovaných studií.

V souvislosti se vztahem mezi opioidy a diabetem je třeba zmínit, že opioidní antagonist naloxon se prokázal jako účinný u hypoglykemií indukovaného autonomního selhání u diabetiků, kdy svým působením na endogenní opioidní receptory zlepšuje odpověď adrenalinu na nízkou hladinu glukózy a zvyšuje endogenní syntézu glukózy (27).

Stimulancia

Kokain

Spotřeba kokainu v ČR dle odhadů dlouhodobě roste a kokain se stává stále dostupnější drogou, která se rozšiřuje i do „mainstreamového“ „hospodského“ prostředí (2). Užití kokainu vede k uvolnění katecholaminů a k zvýšení kortizolu a kortikotropního hormonu, které inhibují sekreci inzulínu z pankreatu, spouští glykogenolýzu a glukoneogenezi a tím zvyšují hladinu glukózy v krvi (14). U pacientů s DM1T hrozí po užití

kokainu v důsledku jeho zásahu do glukózového metabolismu ketoacidóza (13, 14). Spojitost mezi užíváním kokainu a diabetickou ketoacidózou byla zdokumentována v několika studiích, kde užití kokainu bylo asociováno s hospitalizací pro ketoacidózu až ve 1/4 případů (13, 22).

Extáze (3,4-methylenedioxy-N-methylamfetamin – MDMA)

Diabetická ketoacidóza je taktéž rizikem u diabetiků 1. typu užívajících extázi (14). Extáze působí přes serotoninergní 5-HT₂ receptory a přes tyto receptory také spouští uvolnění katecholaminů (14, 28). Užívání extáze je nejčastěji spojeno s vytrvalým tancováním na tanečních akcích, během něhož hrozí významná dehydratace (28), zároveň dochází k velké spotřebě glukózy až rozvoji hypoglykemie (29, 30). Extáze nejen u diabetiků může také vyvolat syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu, který dohromady s extází vyvolanou polydipsií, zvýšenou dostupností tekutin na tanečních akcích a doporučeními doplňovat při těchto akcích tekutiny způsobuje hyponatremii (13, 28).

LITERATURA

1. Evropské monitorovací centrum pro drogy a drogovou závislost. Evropská zpráva o drogách 2019: Trendy a vývoj. 2019 (Online) Úřad pro publikace Evropské unie: Lucemburk 2019.
2. Mravčík V, Chomynová P, Grohmannová K, et al. Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2017 (Annual Report on Drug Situation 2017 – Czech Republic) Praha 2018.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 2017 (Online) 8th ed. International Diabetes Federation: Brussels, Belgium 2017.
4. NZIS. Zdravotnictví ČR: Stručný přehled činnosti oboru diabetologie a endokrinologie za období 2007–2017. 2018 (Online) ÚZIS ČR 2018.
5. Walter KN, Wagner JA, Cengiz E, et al. Substance Use Disorders among Patients with Type 2 Diabetes: a Dangerous but Understudied Combination. *Curr Diab Rep* 2017; 17: 2.
6. Ojo O, Wang XH, Ojo O, et al. The Effects of Substance Abuse on Blood Glucose Parameters in Patients with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15: 2691.
7. Wu LT, Ghitza UE, Batch BC, et al. Substance use and mental diagnoses among adults with and without type 2 diabetes: Results from electronic health records data. *Drug Alcohol Depend* 2015; 156: 162–169.
8. Wasserman R, Anderson BJ, Schwartz DD. Illness-Specific Risk-Taking in Adolescence: A Missing Piece of the Nonadherence Puzzle for Youth With Type 1 Diabetes? *Diabetes Spectr* American Diabetes Association 2017; 30: 3–10.
9. Scaramuzza A, Palma A De, Mameli C, et al. Adolescents with type 1 diabetes and risky behaviour. *Acta Paediatr* 2010; 99: 1237–1241.
10. Frey MA, Guthrie B, Loveland-Cherry C, et al. Risky behavior and risk in adolescents with IDDM. *J Adolesc Health Elsevier* 1997; 20: 38–45.
11. Martínez-Aguayo A, Aráneda JC, Fernández D, et al. Tobacco, alcohol, and illicit drug use in adolescents with diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 265–271.
12. Hogendorf AM, Fendler W, Sieroslawski J, et al. Breaking the Taboo: Illicit Drug Use among Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 4153278.
13. Pastor A, Conn J, Teng J, et al. Alcohol and recreational drug use in young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 130: 186–195.
14. Sheldon B, Quin J. Diabetes and illicit drug use. *Pract Diabetes Int* John Wiley & Sons, Ltd 2005; 22: 222–224.
15. Johnson KH, Bazargan M, Cherpitel CJ. Alcohol, tobacco, and drug use and the onset of type 2 diabetes among inner-city minority patients. *J Am Board Fam Pract* 2005; 14: 430–436.

Amfetamin a metamfetamin

Zvýšení katecholaminů způsobují i další stimulanty, jako je amfetamin a metamfetamin (pervitin) (13). Stimulací produkce glukózy a snížením jejího odbourávání mohou stimulanty v případě chybějícího inzulínu vést k hyperglykemii, avšak ve studiích toto dosud nebylo zdokumentováno (13).

Závěr

Vzhledem k rozšíření nelegálních drog v české populaci je třeba předpokládat, že i část diabetických pacientů nelegální drogy užívá. Nelegální drogy svým působením na receptory a tkáně v lidském těle ovlivňují glukózový metabolismus a jejich užívání tak může představovat zvýšené riziko pro pacienty s diabetem. Především pacienti s DM1T, ale i ti s DM2T léčení inzulínem, kteří užívají nelegální drogy rekreačně či pravidelně, by měli být proto dostatečně informováni o zdravotních rizicích, jako je např. hyperglykemie, ketoacidóza či hypoglykemie, které jim při užívání hrozí.

16. Danielsson AK, Lundin A, Yaregal A, et al. Cannabis Use as Risk or Protection for Type 2 Diabetes: A Longitudinal Study of 18 000 Swedish Men and Women. *J Diabetes Res Hindawi Limited* 2016; 2016: 6278709.
17. Sidney S. Marijuana Use and Type 2 Diabetes Mellitus: a Review. *Curr Diab Rep* 2016; 16: 117.
18. Muniyappa R, Sable S, Ouwerkerk R, et al. Metabolic effects of chronic cannabis smoking. *Diabetes Care* American Diabetes Association 2013; 36: 2415–2422.
19. Penner EA, Buettner H, Mittleman MA. The Impact of Marijuana Use on Glucose, Insulin, and Insulin Resistance among US Adults. *Am J Med* 2013; 126: 583–589.
20. Bancks MP, Pletcher MJ, Kertesz SG, et al. Marijuana use and risk of prediabetes and diabetes by middle adulthood: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Diabetologia* 2015; 58: 2736–2744.
21. Campbell RK. Marijuana and Diabetes. *Diabetes Educ* 1985; 11: 54–54.
22. Nyenwe E, Loganathan R, Blum S, et al. Active Use of Cocaine: An Independent Risk Factor for Recurrent Diabetic Ketoacidosis in a City Hospital. *Endocr Pract* 2007; 13: 22–29.
23. Schreiber AK, Nones CF, Reis RC, et al. Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment. *World J Diabetes Baishideng Publishing Group Inc* 2015; 6: 432–444.
24. Najafipour H, Beik A. The Impact of Opium Consumption on Blood Glucose, Serum Lipids and Blood Pressure, and Related Mechanisms. *Front Physiol* 2016; 7: 436.
25. Ceriello A, Giugliano D, Passariello N, et al. Impaired Glucose Metabolism in Heroin and Methadone Users. *Horm Metab Res* 1987; 19: 430–433.
26. Chrétien B, Dolladille C, Hamel-Sénécal L, et al. Comparative study of hypoglycaemia induced by opioids. Is it a class effect? *Expert Opin Drug Saf* 2019; 15: 1–6.
27. Vele S, Milman S, Shamooh H, et al. Opioid Receptor Blockade Improves Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure in Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3424–3431.
28. Campbell GA, Rosner MH. The Agony of Ecstasy: MDMA (3,4-Methylenedioxymethamphetamine) and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1852–1860.
29. Carrera P, Iyer VN. Profound Hypoglycemia with Ecstasy Intoxication. *Case Rep Emerg Med Hindawi* 2015; 2015: 1–2.
30. Montgomery H, Myerson S. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, or ecstasy) and associated hypoglycemia. *Am J Emerg Med Elsevier* 1997; 15: 218.