

Glukokortikoidy a diabetes mellitus

K. Vondra, R. Hampl

Endokrinologický ústav, Praha, ředitel doc. MUDr. Vojtěch Hainer, CSc.

Souhrn: Diabetogenní vliv glukokortikoidů je dán velikostí dávky, délkou doby jejich podávání, strukturou a typem preparátu. O účinku rozhoduje i stav glukokortikoidních receptorů (zvýšená citlivost u některých genových mutací, syndromy rezistence), roční a denní doba aplikace. O tom, zda se vyvine porucha glukózové tolerance či diabetes mellitus, rozhodne schopnost Langerhansových ostrůvků korigovat inzulinorezistenci, vyvolanou podáváním glukokortikoidy. Ve vyšším věku bývá tato kompenzační schopnost Langerhansových ostrůvků snížena, a proto je zde výskyt steroidního diabetes mellitus nejčastější. Při jeho léčbě vedle režimových opatření, sulfonylurey a inzulínu přicházejí nověji v úvahu thiazolidindiony, metformin, krátkodobě působící sekretagoga, α glukozidáza, teoreticky i antiglukokortikoidy. U diabetu 2. typu pro aplikaci inzulínu mluví snaha o prevenci neketotického hyperosmolárního kómatu, u diabetu 1. typu je obvykle nutné zvýšení celkové dávky inzulínu, často spojené se změnou jejího denního rozložení.

Klíčová slova: glukokortikoidy – diabetes mellitus – glukózová tolerance – glukoneogeneze – inzulinorezistence

Glucocorticoids and diabetes mellitus

Summary: Diabetogenic effect of glucocorticoids is determined by dose volume, duration of administration and structure and type of particular preparation. The effect is influenced also by the state of glucocorticoid receptors (increased sensitivity of some gene mutations, resistance syndromes) and times of year and day when glucocorticoids are administered. Development of impaired glucose tolerance or diabetes mellitus depends on the ability of islets of Langerhans to control insulin resistance induced by glucocorticoids. The compensatory function of islets of Langerhans decreases with age and that is why steroid diabetes mellitus affects mostly seniors. Besides treatment regimes and application of sulfonylurea and insulin, there are some new therapeutic methods available: thiazolidindiones, metformin, short-acting secretagogue, α -glucosidase, and theoretically also antiglucocorticoids. Application of insulin in type 2 diabetics is justified by the effort to prevent nonketotic hyperosmolar coma. In type 1 diabetes, it is usually necessary to increase the overall insulin dose and change its dosage during the day.

Key words: glucocorticoids – diabetes mellitus – glucose tolerance – gluconeogenesis – insulin resistance

Glukokortikoidy a metabolismus glukózy

Glukokortikoidy (GK) svým kontra-inzulárním působením v oblasti glykoregulace a glukózové tolerance mají spolu s glukagonem, růstovým hormonem a katecholaminy zásadní význam při udržování glykemie ve fyziologickém rozmezí. To je zejména důležité při negativní energetické bilanci a při zajišťování přednostního zásobování mozku a nervové soustavy glukózou v zátěžových situacích.

V mechanismu účinku GK na metabolismus glukózy se uplatňuje:

1. **Zvýšení endogenní tvorby glukózy** [přehled v 1]. GK mají podle současných představ přímý vliv na glukoneogenezi jen malý a ovlivňují její aktivitu hlavně nepřímo:

- a) up-regulací genové exprese pro enzym fosfofruktokinázu-2 (PFK-2) zvyšují obsah tohoto enzymu v tkáních. Tímto mechanismem GK významně regulují hladinu fruktózo-2,6-bisfosfátu v játrech, který je důležitým intracelulárním regulačním faktorem aktivity glukoneogeneze.
- b) zvýšením koncentrace glukoneogenních substrátů v krvi (laktát, alanin, glutamin, glycerol), aktivací lipolýzy a proteolýzy v periferních tkáních, zejména v tukové a svalové tkáni i zvýšením tvorby laktátu ve svalu. GK po vazbě na cytosolové receptory a translokaci k buněčnému jádru zde v interakci s řadou dalších regulačních faktorů

(jako jsou další steroidy, hormony štítné žlázy, mastné kyseliny a další molekuly) stimulují, resp. inhibují expresi genů, odpovídajících za syntézu enzymů z uvedených metabolických drah. Zda a do jaké míry se podílejí na rychlém zvýšení lipolýzy, či proteolýzy v periferních tkáních i negenomové velmi rychlé účinky GK [2] je předmětem diskuse.

Dostupnost mastných kyselin jako energetického substrátu a glukoneogenních prekurzorů je významným regulátorem glukoneogeneze. Zvyšující se intenzita oxidace mastných kyselin v játrech je spojená se zvýšenou tvorbou acetyl-CoA a citrátu. Acetyl-CoA inhi-

buje aktivitu pyruvát-dehydrogenázy, stimuluje naopak pyruvát-karboxylázu. Pyruvát tak zůstává přes tvorbu oxalacetátu k dispozici pro glukoneogenezi. Zvýšená koncentrace citrátu vede k inhibici fosfofruktokinázy-1 i -2 (PFK-1, PFK-2). Důsledkem je zvýšená konverze fruktózo-1,6- na fruktózo-6-fosfát a via glukózo-6-fosfát i zvýšená tvorba glukózy. Zvyšuje se i poměr redukované formy NADH k formě oxidované NAD⁺. Zvýšený poměr NADH/NAD⁺ rovněž významně stimuluje aktivitu glukoneogeneze.

- c) GK ovlivňují glukoneogenezi i zvýšením sekrece glukagonu a permissivním vlivem na účinnost adrenalinu (glykogenolýza v kosterním svalu, glukoneogeneze v ledvině, lipolýza v tukové tkáni) i glukagonu (jaterní glukoneogeneze a glykogenolýza). Permissivní vliv na byl prokázán i na účinnost dalších lipolytických hormonů v tukové tkáni.

2. Snížení utilizace glukózy v inzulín dependentních periferních tkáních nalačno, i postprandiálně v důsledku kontrainsulárního působení glukokortikoidů [1,3,4]. V mechanismu se zdůrazňuje:

- a) Redislokace transportérů glukózy (GLUT 4) z buněčných membrán do intracelulárního prostoru [5,6] a dále snížená fosforylace tyrozinu v komplexu inzulínový receptor – substrát (IRS-1) [7].
- b) Vliv intracelulární substrátové kompetice glukóza-mastné kyseliny (Randleho a Halesův cyklus prokázán i u člověka): zvýšené hladiny mastných kyselin v důsledku GK zvýšené lipolýzy se preferenčně oxidují. Tvorba acetyl-CoA, zvyšující se poměr acetyl-CoA/CoA, a stoupající koncentrace citrátu v mitochondriích zpětnovazebnými kroky inhibuje vstup glukózy do buňky a její intracelulární využití (inhibice hexokinázy, fosfofruk-

tokinázy, pyruvátdehydrogenázy). Proto např. podávání acipimoxu (derivát kyseliny nikotinové), který snižuje lipolýzu, a tím hladinu mastných kyselin v krvi a jejich oxidaci v tkáních, vede ke zvýšení utilizace glukózy i jejího intracelulárního využití, především neoxidativní cestou [8].

- c) Potlačení inzulínem indukované vazodilatace (tzv. endotelium-dependent, mediované NO), a tím i snížení lokální, na vazodilataci výrazně závislé utilizace glukózy (nejvýznamněji se uplatňuje v kosterním svalu).

3. Supresní vliv glukokortikoidů na sekreci inzulínu z B buněk. Jeho význam v humánní medicíně je přijímán jen některými autory.

Patofyziologické dopady podávání glukokortikoidů na glykoregulaci a glukózovou toleranci

Při udržování normálních hladin glykemie u zdravého člověka hrají výše uvedené mechanismy zásadní roli. Aktivují se krátkodobými, ve fyziologickém rozmezí se pohybujícími změnami sekrece GK.

Na rozdíl od fyziologické situace se při léčebném podávání GK uplatňuje antagonistické působení GK vůči inzulínu jako nevídaný vedlejší účinek vedoucí k vývoji inzulínorezistentního stavu, nezřídka doprovázeného poruchou glukózové tolerance (PGT), resp. manifestním DM.

Zásadním přínosem pro klinické chápání měnící se účinnosti inzulínu při zvýšených hodnotách GK v krvi (nezávisle na endo- či exogenním původu) a vzniku poruch glykoregulace, ev. vývoje porušené glukózové tolerance či DM bylo zavedení metody clampu. To umožnilo získat data o vztahu mezi hladinou inzulínu a jeho účinkem za různých patofyziologických podmínek přímo u člověka [9,10].

Prokázalo se, že po podání kortizolu dochází k poklesu citlivosti (sen-

zitivity) tkání k inzulínu. Přesto při zvýšených až maximálních koncentracích inzulínu lze obvykle dosáhnout plného účinku při utilizaci glukózy a supresi lipolýzy (tuková tkán), nikoli ale vždy 100% suprese endogenní tvorby glukózy v játrech.

Z těchto základních poznatků vyplývá, že k zajištění normoglykemie nalačno a zejména postprandiálně je potřebná vyšší hladina inzulínu. U jedinců s dobrou funkční rezervou Langerhansových (L) ostrůvků dochází k dostatečnému kompenzatornímu zvýšení sekrece inzulínu, která je (do jisté dávky GK) schopná kontrainsulární účinky GK korigovat a vývoji PGT zabránit [11,12].

U jedinců s nízkou rezervou inzulínové sekrece, kteří nejsou schopni při léčbě glukokortikoidy tuto podstatněji zvýšit (low insulin responders), je diabetogenní vliv podané dávky glukokortikoidů výraznější [12,13]. Poruchy glukózové tolerance, resp. diabetes se u těchto pacientů vyvíjejí dříve a častěji. Jde většinou o starší nebo obézní jedince (v rodinné anamnéze vysoký výskyt diabetu, v osobní anamnéze žen pravidlem údaj o gestační PGT, ev. DM). Při hodnocení účinků GK v experimentu je třeba i v klinických podmínkách vzít v úvahu citlivost tkání ke GK [14,15]. V populaci se vyskytuje asi 6 % jedinců, u kterých je polymorfismus genu pro glukokortikoidní receptory v oblasti kodonu 363 (asparagin v poloze 1 220 nahrazen serinem) spojen s vyšší citlivostí k exogenně podávaným GK [16]. To může vysvětlit klinickou zkušenost, podle níž asi u 5–10 % nemocných se od počátku léčby GK manifestují závažnější vedlejší účinky včetně vývoje PGT/DM. Na druhé straně jsou syndromy rezistence ke GK [17,18]. Nezávisle na tom, zda jde o velmi vzácnou familiární či častější získanou formu (např. v důsledku down regulace glukokortikoidních receptorů při dlouhodobé léčbě GK), mohou syndromy GK rezistence probíhat pod obrazem generalizované

poruchy či postihovat jen určité tkáně nebo systémy. Opakovaně se proto setkáváme s nemocnými, u kterých bronchiální astma, revmatická artritida, nefrotický syndrom nereagují ani na vysoké dávky GK. Syndrom rezistence většinou souvisí s abnormalitami receptorů pro GK. Podezření na přítomnost syndromu lze ověřit přímým stanovením koncentrace receptorů pro GK nebo vyšetřením molekulárně biologických charakteristik příslušného genu. Citlivost tkání ke kortikoidům se mění během ročních období, nejvyšší je v zimě [19]. Diabetogenní efekt GK (vzestup sekrece a hladiny inzulinu, snížení clearance inzulinu) je ovlivněn i denní dobou [20]. Je nejvýraznější při podání GK večer, tj. v období minima endogenní sekrece kortizolu. Nejslabší diabetogenní účinky mají GK podávané ráno v době nejvyšších hladin endogenního kortizolu.

Klinický význam změn glykoregulace a glukózové tolerance vyvolané podáváním glukokortikoidů

U hyperkortizolismů endogenního i exogenního původu zjišťujeme pravidelně bez vztahu k pohlaví [21] inzulinorezistenci a hyperinzulinemii [22], často s disproporcionálním zvýšením poměru proinzulin/inzulin [23]. Pulzní sekrece inzulinu je rovněž alterována [24].

Z klinického hlediska je důležité, že diabetogenní účinek je ovlivňován vedle velikosti dávky i délkou podávání a chemickou strukturou podávaného GK.

Po jednorázově intravenózně podané dávce 40–80 mg prednisonu lze již za 2 hod zaznamenat pokles glukózové tolerance, hyperinzulinemii a pokles aktivity pyruvát-dehydrogenázy v mononukleárních buňkách v krvi. K úplné úpravě dochází do 24 hod [25].

Po 4 dnech aplikace 60 mg prednisonu – běžně užívané dávky na počátku léčby GK – byl prokázán pomocí minimálního modelu pokles sen-

zitivity k inzulinu o 64 % a vzestup bazální hladiny inzulinu o 50 % [26].

Při chronicky užívaných dávkách 30 mg prednisonu stoupá riziko vzniku manifestního DM 10násobně, a to nezávisle na přítomnosti dalších rizikových faktorů. U jedinců s přítomnými rizikovými faktory pro vznik PGT/DM se riziko vzniku DM při této dávce prednisonu mění na vysokou pravděpodobnost, resp. jistotu. Nejrizikovější je proto podávání glukokortikoidů ve vyšším věku, v němž – v důsledku typického poklesu sekrece inzulinu i jeho účinnosti v játrech i v periferních tkáních i alterace sekrece a funkce dalších glykoregulačních hormonů – je pravděpodobnost vzniku závažnějšího průběhu PGT a DM velmi vysoká.

Diabetogenní význam kumulované celkové dávky GK podle některých autorů převažuje nad genetickými i zevními predisponujícími faktory [27].

Nemocným ve vyšším věku s DM vzniklým při léčbě GK také nejvíce hrozí riziko obávaného neketotického hyperosmolárního kómatu doprovázeného vysokou mortalitou. I jiné pozdní komplikace charakteristické pro DM s inzulinorezistencí mohou mít ve vyšším věku u diabetu, vyvolaném léčbou GK, závažnější průběh. Podílejí se na tom vedle stáří významně i vedlejší účinky GK. Zvláště je to patrné u očních komplikací, platí to ale i pro další cévní a orgánové komplikace.

Při porovnání diabetogenního vlivu perorálně nejčastěji podávaných GK nejmenší změny vyvolává hydrokortizon, s nárůstem biologického poločasu preparátu narůstá i diabetogenní účinek (prednison < beta-metazon).

Poruchy glykoregulace jsou popisovány nejen u systémově podávaných GK, ale i při inhalační aplikaci. U dětí s dávkou budesonidu 800 µg/m²/den se již po měsíci zjišťuje zvýšený poměr plochy pod křivkou pro inzulin ku ploše pod křiv-

kou pro glykémii v průběhu OGTT [28]. Při poklesu dávky na 400 µg/m² se glykoregulace normalizovala. Obdobné nálezy byly popsány i u dospělých. Inhalačně aplikovaný budesonid 500 µg/2krát denně vedl za 1 měsíc ke zvýšení glykovaného hemoglobinu a glykémii nalačno, rovněž bazální i stimulované hodnoty inzulinu se zvýšily [29].

Sami jsme získali zkušenosti s poruchami glykoregulace při dlouhodobé léčbě nízkými dávkami prednisonu (0,1–0,3 mg/kg/den). I tyto nízké dávky GK byly doprovázeny malým až středním stupněm inzulinorezistence, hyperinzulinemií i hyperproinzulinemií, včetně charakteristické hyperglukagonemie. U 50 % vyšetřených jsme zjišťovali hodnoty glykovaného hemoglobinu vyšší než norma [30]. To nasvědčuje tomu, že uvedené kompenzatorní změny glykoregulačních hormonů nestačí vždy k udržení normální glukózové tolerance a přechodně se rozvíjí její porucha.

Léčba diabetes mellitus u nemocných užívajících glukokortikoidy

- 1) Stadium manifestního diabetes mellitus:
 - a) DM 1. typu: aplikace GK u nemocných s DM 1. typu vede vždy k zhoršení kompenzace, a proto je obvykle nezbytné zvýšit celkovou dávku inzulinu a často je i nutné zvážit její denní rozložení.
 - b) DM 2. typu: u nemocných léčených sulfonylureou aplikace GK a jejich negativní vliv na kompenzaci DM otevírá vždy otázku, zda pokračovat v léčbě vyššími dávkami a nebo přejít na léčbu inzulinem. V odborné literatuře probíhající diskuse je jednotná v tom, že u akutních onemocnění, u nichž hrozí metabolická dekompenzace, je nutné zahájit léčbu inzulinem ihned. Při stabilizovaném klinickém stavu i dobré metabolické kompenzaci je možné se pokusit zvládnout situaci vyššími dávkami.

mi sulfonyleurey a důslednějším dodržováním režimových opatření. Pro včasné zahájení léčby inzulínem je silným argumentem, že léčbou inzulínem jsme nejlépe schopni zabránit vývoji nebezpečného hyperosmolárního neketotického kómatu.

- c) U všech léčených GK si je třeba uvědomit, že zejména v iniciálních fázích poruchy glukózové tolerance či DM v důsledku léčby GK se mohou tyto poruchy projevovat pouze postprandiálními hyperglykemiemi. V těchto stádiích je proto možné řešit situaci aplikací ultrakrátkého prandiálního inzulínu, či krátce působícími sekretagogy. Slibné jsou i zkušenosti s α -glukozidázou. Metformin při respektování kontraindikací by mohl dobře ovlivnit akcentovanou tvorbu glukózy v játrech i inzulínorezistenci obvyklou při léčbě GK. Nebezpečné je podávání sulfonyleurey nemocným, kteří po ranní malé dávce prednisonu mívají během dne hyperglykemie, často jen postprandiální. V nočních hodinách jsou tito nemocní téměř vždy normoglykemičtí. Snaha ovlivnit prandiální hyperglykemie během dne sulfonyleureou může vést během noci k (protrahované) hypoglykemii.

Velmi dobrý efekt thiazolidindionů byl potvrzen i v klinice při léčbě obtížně kompenzovatelného či nekompenzovatelného DM vyvolaného dlouhodobým podáváním GK [31,32,33].

- 2) Fáze inzulínorezistence doprovázená tranzitorní či trvalou poruchou glukózové tolerance:

Sami jsme získali dobré zkušenosti se střední dávkou metforminu (1 000 mg), která byla schopna příznivě ovlivnit porušenou glukózovou toleranci i porušenou glykoregulaci [30,34]. Význam inhibice oxidace mastných kyselin při dlouhodobém

podávání GK zůstává otevřen, prospektivní studii stále postrádáme. Zajímavým prostředkem s potenciálem praktického využití i při poruchách glykoregulace, resp. metabolismu glukózy při léčbě GK jsou antiglukokortikoidy. Z přirozených připomeňme dehydroepiandrosteron a jeho sulfát, nadledvinové androgeny s antiglukokortikoidní aktivitou, s nimiž byli již získány i klinické zkušenosti [35,36].

Závěr

Naše zkušenosti v soulase s nečetnými literárními zprávami, které však nemají povahu evidence based medicine, naznačují, že:

- při vzniku poruch glykoregulace, resp. vývoje poruch glukózové tolerance a DM v souvislosti s léčbou GK neexistuje obdobně jako u vlivu na kost žádná tzv. bezpečná dávka GK [37].
- bychom si vždy měli být plně vědomi patofyziologických důsledků podávaných GK i v oblasti glykoregulace a měli bychom hledat možnosti, jak je ovlivnit; že tomu tak zdaleka není, naznačuje recentní zkušenost ze Skotska. Během 2leté léčby revmatoidní artritidy glukokortikoidy se vyvinul u 9 % DM, ale jen u 1 % nemocných byl diagnostikován a byla zahájena léčba. U 74 % nemocných se známým diabetem nebylo reagováno na zhoršení stavu [38].

Literatura

1. Dimitriadis GD, Raptis SA, News-holme EA. Integration of Some Biochemical and Physiologic Effects of Insulin That May Play a Role in the Control of Blood Glucose Concentration. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM Diabetes Mellitus: a fundamental and clinical text. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins, 2000; 161–176.
2. Schmidt BM, Christ M, Falkenstein E et al. Nongenomic steroid actions: Completing the puzzle. Reviews. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1998; 106: 441–445.
3. Comi RJ. Drug-Induced Diabetes Mellitus. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM (eds.) Diabetes Mellitus: a fundamental

and clinical text. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins, 2000; 582–588.

4. Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. Clinical Sci 1999; 96: 513–523.

5. Weinstein SP, Wilson CM, Pritsker A et al. Dexamethasone inhibits insulin stimulated recruitment of GLUT 4 to the cell surface in rat skeletal muscle. Metabolism-Clinical and Experimental 1998; 47: 3–6.

6. Shepherd PR, Abel DL, Kahn BB. Glucose Transporters and Pathophysiologic States. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM (eds.) Diabetes Mellitus: a fundamental and clinical text. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins, 2000; 627–640.

7. Folli F, Saad MJA, Kahn CR. Insulin receptor/IRS-1/PI 3-kinase signaling system in corticosteroid-induced insulin resistance. Acta Diabetol 1996; 33: 185–192.

8. Ekstrand A, Saloranta C, Ahonen J et al. Reversal of Steroid-Induced Insulin Resistance by a Nicotinic-Acid Derivative in Man. Metabolism 1992; 41: 692–697.

9. Berelowitz M, Kourides IA. Diabetes Mellitus Secondary to Other Endocrine Disorders. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM (eds.) Diabetes Mellitus: a fundamental and clinical text. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins, 2000; 588–595.

10. McMahon M, Gerich J, Rizza R. Effects of Glucocorticoids on Carbohydrate Metabolism. Diabetes Metab Rew 1988; 4: 19–30.

11. Nicod N, Giusti V, Besse C et al. Metabolic adaptations to dexamethazone-induced insulin resistance in healthy volunteers. Obes Res 2003; 11: 625–631.

12. Besse C, Nicod N, Tappy L. Changes in insulin secretion and glucose metabolism induced by dexamethazone in lean and obese females. Obes Res 2005; 13: 306–311.

13. Grill V, Pigon J, Hartling SG et al. Effects of Dexamethasone on Glucose-Induced Insulin and Proinsulin Release in Low and High Insulin Responders. Metabolism 1990; 39: 251–258.

14. Vottero A, Chrousos GP. Glucocorticoid Receptor beta: View I. TEM 1999; 10: 333–338.

15. Carlstedt-Duke J. Glucocorticoid Receptor beta: View II. TEM 1999; 10: 339–341.

16. Huizenga NATM, Koper JW, De Lange P et al. A Polymorphism in the

- Glucocorticoid Receptor Gene May Be Associated with an Increased Sensitivity to Glucocorticoids in Vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 144–151.
17. Zennaro MC. Syndromes of glucocorticoid and mineralocorticoid resistance. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 127–138.
18. Tesfay H, Hampl R, Stárka L. Peripheral glucocorticoid resistance in the light of recent knowledge of their actions. *Endocrine Regulations* 1998; 32: 51–61.
19. Walker BR, Best R, Noon JP et al. Seasonal variation in glucocorticoid activity in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4015–4019.
20. Platt L, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M et al. Metabolic effects of short-term elevations of plasma cortisol are more pronounced in the evening than in the morning. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3082–3092.
21. Binnert C, Ruchat S, Nicod N et al. Dexamethasone-induced insulin resistance shows no gender difference in healthy humans. *Diabetes Metab* 2004; 30: 321–326.
22. Henriksen JE, Alford F, Ward GM et al. Risk and mechanism of dexamethasone-induced deterioration of glucose tolerance in non-diabetic first-degree relatives of NIDDM patients. *Diabetologia* 1997; 40: 1439–1448.
23. Kahn SE, Horber FF, Prigeon RL et al. Effect of Glucocorticoid and Growth Hormone Treatment on Proinsulin Levels in Humans. *Diabetes* 1993; 42: 1082–1085.
24. Hollingdal M, Juhl CB, Dall R et al. Glucocorticoid induced insulin resistance impairs basal but not glucose entrained high-frequency insulin pulsatility in humans. *Diabetologia* 2002; 45: 49–55.
25. Pellacani A, Fornengo P, Bruno A et al. Acute methylprednisolone administration induces a transient alteration of glucose tolerance and pyruvate dehydrogenase in humans. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 861–867.
26. Meacham LR, Abdul-Latif H, Sullivan K et al. Predictors of Change in Insulin Sensitivity During Glucocorticoid Treatment. *Horm Metab Res* 1997; 29: 172–175.
27. Arizaandracá CR, Barilefabris LA, Fratimunari AC et al. Risk factors for steroid diabetes in rheumatic patients. *Arch Med Res* 1998; 29: 259–262.
28. Turpeinen M, Sorva R, Juntunen-Backman K. Changes in carbohydrate and lipid metabolism in children with asthma inhaling budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 384–387.
29. Kruszynska YT, Greenstone M, Home PD. Effect of high-dose inhaled beclomethasone dipropionate on carbohydrate and lipid metabolism in normal subjects. *Thorax* 1987; 42: 881–886.
30. Vondra K, Němcová D, Stárka L et al. Metformin příznivě ovlivňuje porušenou glykoregulaci při dlouhodobé léčbě nízkými dávkami prednisonu. *Čas Lék Čes* 2002; 141: 255–260.
31. Fujibayashi K, Nagasaka S, Itabashi N et al. Troglitazone Efficacy in a Subject With Glucocorticoid-Induced Diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 2088.
32. Willi SM, Kennedy A, Brant BP et al. Effective use of thiazolidinediones for the treatment of glucocorticoid-induced diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 58: 87–96.
33. Willi SM, Kennedy A, Wallace P et al. Troglitazone antagonizes metabolic effects of glucocorticoids in humans. *Diabetes* 2002; 51: 2895–2902.
34. Vondra K, Hampl R, Němcová D et al. Vztah některých steroidů, IGF-1, IGF BP-3, a růstového hormonu ke glykoregulaci při dlouhodobé léčbě nízkými dávkami glukokortikoidů. *Čas Lék Čes* 2002; 141: 89–95.
35. Buffington CK, Pourmotabbed G, Kitabachi AE. Case report: amelioration of insulin resistance in diabetes with dehydroepiandrosterone. *Am J Med Sci* 1993; 306: 320–324.
36. Wellman M, Shane-McWhorter L, Orlando-Jennings JP. The role of dehydroepiandrosterone in diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 582–591.
37. Lambing CL. Osteoporosis prevention, detection, treatment. *Postgraduate Medicine* 2000; 107: 59–67.
38. Panthakalam S, Bhatnagar D, Klimiuk P. The prevalence and management of hyperglycaemia in patients with rheumatoid arthritis on corticosteroid therapy. *Scott Med J* 2004; 49: 139–141.

doc. MUDr. Karel Vondra, DrSc.
www.endo.cz
e-mail: kvondra@endo.cz

Doručeno do redakce: 5. 10. 2005
Přijato k otištění: 5. 10. 2005