

Porucha regulace glukózového metabolismu u pacientů s mnohočetným myelomem léčených vysokými dávkami kortikosteroidů na naší klinice v roce 2004

Y. Pospíšilová, Z. Adam

Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

Souhrn: Porucha glukózového metabolismu je jedním z hlavních nežádoucích účinků terapie glukokortikoidy. Dle literatury k ní dochází téměř u všech osob léčených glukokortikoidy, u asi 25 % osob pak terapie glukokortikoidy působí přímo vznik diabetu, u již diagnostikovaných diabetiků zhoršení kompenzace diabetu. Glukokortikoidy vedou k aktivaci endogenní tvorby glukózy (zvýšení glukoneogeneze v játrech), ke snížení utilizace glukózy v periferních tkáních (zvýšení inzulinoresistence) a glukokortikoidy pravděpodobně snižují i sekreci inzulínu z β -buněk pankreatu. Porucha glukózového metabolismu pak vede ke zhoršení morbidity i mortality u závažně nemocných pacientů. Nejvyšší hodnoty glykémie při terapii glukokortikoidy bývají postprandiálně a během odpoledne a večer, nejnižší hodnoty bývají během noci a ráno. V roce 2004 bylo na naší klinice léčeno s diagnózou mnohočetný myelom celkem 78 pacientů chemoterapií, jejíž součástí bylo i intermitentní podávání 40 mg dexametazonu; hodnoceno z hlediska metabolismu glukózy bylo 68 pacientů. U 11 (16 %) pacientů se vyskytoval diabetes mellitus 2. typu již před zahájením terapie, u 13 (19 %) pacientů se během léčby vyskytla porucha metabolismu glukózy a vznik steroidního diabetu jsme zaznamenali u 37 (55 %) pacientů. Pouze u 7 (10 %) pacientů byla tolerance glukózy v mezích normy.

Klíčová slova: glukokortikoidy – inzulinoresistence – steroidní diabetes mellitus

Disorder of glucose metabolism regulation in patients with multiple myeloma treated with high doses of corticosteroids at our clinic in 2004

Summary: A deterioration of glucose tolerance is one of the most important side-effects of glucocorticoid therapy. Disorders of glucose metabolism are present in almost all patients treated with glucocorticoids and 25 % of these develop manifest diabetes mellitus. Glucocorticoids increase gluconeogenesis in hepatis and decrease insulinosensitivity in peripheral tissues and probably also decrease the release of insulin from pancreatic β cells. The deterioration of glucose tolerance leads to worsening of morbidity and mortality of seriously ill patients. In glucocorticoid-induced diabetes mellitus the highest levels of glucose are seen in the afternoon, in the evening and postprandially. Normal levels of glucose are seen in the morning. Excluding 11 patients with diabetes (16 %), we identified 7 (10 %) patients with normal glucose tolerance, 13 (19 %) patients with impaired fasting glucose or/and impaired glucose tolerance and glucocorticoid-induced diabetes mellitus we found in 37 (55 %) patients treated in our department with diagnosis of myeloma multiplex in the year 2004 intermitently with 40 mg dexamethason p.o.

Key words: glucocorticoids – insulinoreistance – glucocorticoid-induced diabetes mellitus

Úvod

Krátkodobá i dlouhodobá terapie glukokortikoidy je užívána v terapii mnoha alergických i autoimunitních onemocnění či v transplantační medicíně a kortikosteroidy jsou také součástí mnoha chemoterapeutických

protokolů pro maligní lymfoproliferativní onemocnění. Glukokortikoidy působí na všechny typy buněk, u každé linie však aktivují určité specifické pochody, pouze v buňkách lymfoidní tkáně mimo jiné aktivují apoptotický zánik těchto buněk.

Glukokortikoidy patří mezi velmi potentní léky, které nejenže ovlivňují dané onemocnění, ale mnohdy je jejich podání v akutních stavech i život zachraňující. Bohužel, spektrum jejich nežádoucích účinků je také široké. Vedle negativního ovlivnění kostního

Tab. 1. Charakteristika souboru.

Pohlaví	Počet	Věk (medián a rozptyl)	DM před terapií
Muži	30 (44 %)	57,5 (40–70)	5 (7 %)
Ženy	38 (56 %)	60 (34–73)	6 (9 %)

Tab. 2. Metabolismus glukózy po terapii dexametazonem u osob s dosud nediodagnostikovaným diabetem.

	muži 25	ženy 32
normální tolerance glukózy	2 (8 %)	5 (15 %)
porucha metabolismu glukózy (porušená tolerance glukózy nebo zvýšená glykemie nalačno)	6 (24 %)	7 (22 %)
steroidní diabetes mellitus	17 (68 %)	20 (63 %)

metabolizmu (osteoporóza), růstové retardace u dětí, suprese osy hypotalamus-hypofýza-nadledvinky, předčasný vývoj glaukomu a katarakty, prokoagulační aktivity, negativního ovlivnění psychiky a možnosti vzniku vředové choroby gastroduodena je velkým problémem terapie glukokortikoidy vznik diabetu. Dle literárních údajů vzniká při dlouhodobé terapii glukokortikoidy prakticky u všech jedinců porucha glykoregulace a až u 20–25 % osob dojde ke vzniku manifestního diabetu [1,2]. U již diagnostikovaných diabetiků dochází ke zhoršení kompenzace diabetu.

Nyní již máme také dostatek důkazů o tom, že zhoršená regulace glukózového metabolismu vede u vážně nemocných pacientů ke zhoršení průběhu onemocnění a ke zvýšení mortality [3–8]. Normalizace glykemie u závažně nemocných pacientů chrání cévní endotel před poškozením, a brání tak poškození jednotlivých orgánů. Hyperglykemie totiž vede ke snížení vazoprotektivních mechanismů, a zhoršuje tak cévní vazomotorickou rovnováhu a mikrocirkulaci [9,10]. Bylo prokázáno, že hyperglykemie zvyšuje zánětlivé faktory, jako jsou např. interleukin-6 či TNF α , které dále zhoršují funkci cévní stěny [11]. Hyperglykemie také zhoršuje funkci imunitního systému zhoršenou funkcí neutrofilů i monocytů a snižuje

množství CD4 i CD8 T-lymfocytů [12]. Hyperglykemie dále vede i k hyperkoagulačnímu stavu například zvýšením aktivity mnoha prokoagulačních faktorů, jako je např. tromboxan, fibrinogen, tkáňový aktivátor plazminogenu (tPA) či inhibitor plazminogenního aktivátoru (PAI-1) [13–15].

Cílem naší práce bylo zjistit, u jakého procenta pacientů podstupujících chemoterapii obsahující kortikosteroidy na naší klinice v rámci léčby mnohočetného myelomu v roce 2004 došlo k poruše regulace glukózového metabolismu.

Soubor nemocných

Restrospektivně jsme vyhledali všechny pacienty s diagnózou mnohočetného myelomu, kteří v rámci léčby svého onemocnění podstoupili v roce 2004 na naší klinice chemoterapii VAD (vinkristin 0,5 mg i.v. 1.–4. den, adriamycin 9 mg/m² 1.–4. den a dexametazon 40 mg p.o. denně 1.–4. den, 10.–13. den a 20.–23. den) nebo podobný léčebný režim se stejnou dávkou dexametazonu. Souběžně s dexametazonem byl podáván omeprazol v rámci profylaxe glukokortikoidy indukované vředové nemoci gastroduodena a dále kotrimoxazol 480 mg denně v rámci profylaxe pneumocystové pneumonie. Flukonazol (Mycamax) 100 mg denně dostávají pro-

fylakticky pouze ti nemocní, u nichž musel být v jednom cyklu podán flukonazol pro slizniční kandidózu. Vzhledem k protrombogennímu účinku adriamycinu v kombinaci s dexametazonem si nemocní v rámci profylaxe tromboembolizmu aplikují nízkomolekulární heparin.

Léčbu kortikosteroidy absolvovalo v roce 2004 na naší klinice pro diagnózu mnohočetný myelom celkem 78 pacientů, většina i opakovaně. Z výše uvedených 78 pacientů jsme 10 pacientů pro nedostatek adekvátních informací museli vyřadit. Ze zbylých 68 hodnocených pacientů bylo 10 pacientů léčeno ambulantně, 58 bylo hospitalizováno.

Zpětně jsme v dokumentaci vyhledali hodnoty glykemií během léčby 40 mg dexametazonu p.o. Glykemie byly standardně na naší klinice měřeny u hospitalizovaných pacientů v době podávání dexametazonu 4krát denně (ráno nalačno, mezi 10. a 11. hodinou dopoledne, v 17 hodin odpoledne a v 21 hodin). Při zvýšených hodnotách glykemií pak bylo ve sledování glykemií pokračováno i několik dní po vysazení dexametazonu.

Charakteristiku souboru uvádí tab. 1.

Výsledky

Ve výše uvedeném souboru mělo 11 (16 %) pacientů již před léčbou diagnostikovaný diabetes mellitus – ve všech případech typ 2. Celkem 37 (55 %) pacientů splnilo během terapie diagnózu steroidního diabetu (glykemie nalačno ≥ 7 mmol/l minimálně 2krát anebo minimálně 2krát záchyt glykemie kdykoliv během dne $\geq 11,1$ mmol/l). U 13 (19 %) pacientů byla zjištěna porucha glukózové tolerance (glykemie kdykoliv během dne minimálně 2krát v rozmezí 7,8 až 11,0 mmol/l) či zvýšená glykemie nalačno (minimálně 2krát v rozmezí 6,1–6,9 mmol/l). Normální hodnoty glykemií byly nalezeny u 7 (10 %) pacientů – všech těchto 7 pacientů bylo léčeno ambulantně.

K diagnóze zvýšené glykemie nalačno jsme ještě použili v roce 2004 platnou definici hodnoty glykemie nalačno mezi 6,1–6,9 mmol/l.

Výsledky jsou zaznamenány v tab. 2 a grafu 1.

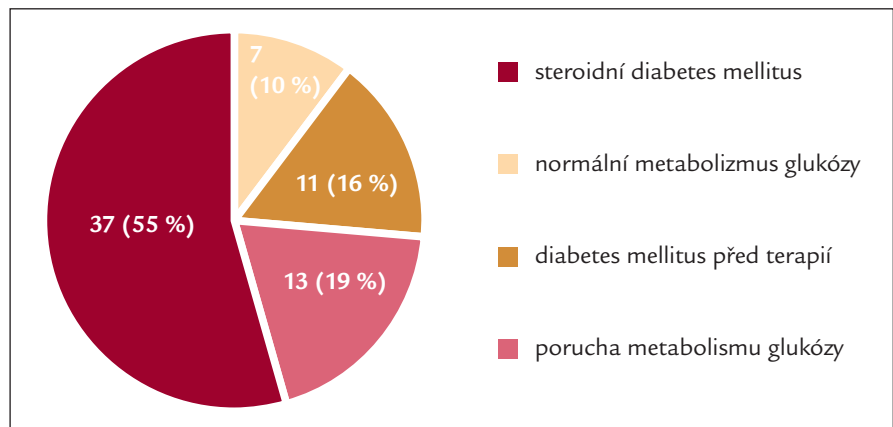
Diskuse

V terapii mnohočetného myelomu dochází v posledních letech k výraznému pokroku, jak nejnázorněji dokumentuje obsáhlá retrospektivní analýza [16,17]. Pokrok přinesly nové léčebné postupy zahrnující léčebné postupy zakončené vysokodávkovanou chemoterapií [18], ale také nové diagnostické metody [19–23].

V roce 2004 bylo na naší klinice léčeno pro stadium II a III mnohočetného myelomu celkem 78 pacientů, nejčastěji dle protokolu VAD. Tato léčba byla použita buď v rámci první linie léčby zakončené vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací, nebo jako samostatná terapie u pacientů nevhodných k autologní transplantaci.

Chemoterapie VAD byla do objevení nových léků (thalidomid, bortezomid) považována za optimální kompromis mezi požadavky na maximální účinnost a minimální poškození kmenových krvetvorných buněk. Proto byla používána pro indukční chemoterapii před sběrem kmenových buněk, s následnou vysokodávkovanou chemoterapií zakončenou autologní transplantací.

V chemoterapii VAD jsou použity nízké dávky vinkristinu i adriamycinu a dominuje vysoká dávka dexametazonu, kterou pacienti dostávají celkem 12 dní do měsíce, proto také v nežádoucích účincích této chemoterapie dominují nežádoucí účinky glukokortikoidů. K těmto nežádoucím účinkům patří tromboembolické komplikace, které se pohybují v rozmezí 10–15 %, ty však byly minimalizovány zavedením profylaktické aplikace nízkomolekulárního heparinu od zahájení léčby až do provedení transplantace, jak je uvedeno v Do-



Graf. Tolerance glukózy: soubor 68 pacientů, léčených 40 mg dexametazonu na naší klinice v roce 2004.

poručení pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu.

Dalším nežádoucím účinkem této vysoké dávky dexametazonu je imunosuprese a z toho rezultující běžné i oportunní infekce. Proto jsou těmto pacientům proti pneumocystové pneumonii podávány často profylaktické dávky kotrimoxazolu, a pokud se v prvním cyklu objeví závažnější kandidóza, tak jsou současně s dexametazonem podávána i antimykotika. Proulcerogenní vliv dexametazonu na žaludek je eliminován současným podáním omeprazolu. Zbývají však další nežádoucí účinky, které nelze žádnou profylaxí odstranit (vliv na oční tlak a akcelerace katarakty, změny psychické a indukce steroidního diabetu).

Vzhledem k tomu, že porucha metabolismu glukózy může závažně poškodit pacienta (viděli jsme případ, kdy glykemie nebyla v průběhu léčby kontrolována a byla zjištěna až při hodnotě 60 mmol/l a poruše vědomí), chceme na tento nežádoucí účinek léčby poukázat a ukázat cestu k jeho zvládnutí.

Mechanismus působení glukokortikoidů na buňky lymfoidní řady

Glukokortikoidy jako každé steroidy mají své buněčné receptory a po navázání dochází ke tkáňově specifickým reakcím: záleží na tkáni, jaké po-

chody v ní aktivují. V lymfoidní tkáni i v nádorových buňkách z ní odvozených aktivují glukokortikoidy apoptózu, programovanou buněčnou smrt, takže tyto imunokompetentní buňky jsou lyzovány a stavební kameny z nich uvolněné může organismus použít na to, co v okamžiku stresu považuje za užitečné. Proto jsou glukokortikoidy součástí mnoha léčebných protokolů pro maligní choroby vzniklé z lymfoidní řady, ne však pro maligní choroby z řady myeloidní.

Mechanismus působení glukokortikoidů na metabolismus glukózy

Mechanismus působení glukokortikoidů, který vede ke vzniku diabetu, vychází z podstaty jejich fyziologického působení na metabolismus glukózy [1,24]: glukokortikoidy zvyšují endogenní tvorbu glukózy zvýšením glukoneogeneze v játrech, dále aktivací proteolýzy a lipolýzy zvyšují koncentraci glukoneogenních substrátů a v neposlední řadě kortikoidy působí zvýšení glukoneogeneze i zvýšením sekrece inzulínu a zvýšením glykogenolýzy. Glukokortikoidy také přispívají ke vzniku poruchy tolerance glukózy tím, že snižují utilizaci glukózy v inzulindependentních periferních tkáních jak snížením vazby inzulínu na jeho receptory, tak na postreceptorové úrovni; vedou tedy ke vzniku inzulinové rezistence [25].

Dále je velmi pravděpodobné, že glukokortikoidy ovlivňují i sekreci inzulínu z β -buněk pankreatu [26].

Závěrem lze shrnout, že glukokortikoidy snižují utilizaci glukózy v periferních tkáních, zvyšují produkci glukózy játry a zvyšují glukoneogenezi, glykogenolýzu, lipolýzu a proteolýzu a zvyšují inzulinovou rezistenci jak na receptorové, tak postreceptorové úrovni.

Diabetes mellitus vzniklý po terapii glukokortikoidy má tedy charakteristiku diabetu 2. typu, s vyjádřenou inzulinorezistencí, většinou bez tendence ke ketoacidóze [2].

Různá intra- i interindividuální koncentrace a aktivita receptorů pro glukokortikoidy, a tím i různá citlivost tkání ke glukokortikoidům, vedou u různých jedinců i k různě vyjádřeným vedlejším účinkům léčby glukokortikoidy [27,28]. Navíc se aktivita receptorů pro glukokortikoidy mění i během dne a citlivost tkání na kortikoidy je také závislá na roční (nejvyšší citlivost tkání na kortikoidy je v zimě) i denní (nejvyšší citlivost je večer a v noci) době [9,30,31].

Stav inzulinové rezistence se objevuje asi 4–6 hodin po zvýšení hladiny kortizolu. To znamená, že po exogenním podání glukokortikoidů se glykemie v séru začne zvyšovat za 4 až 6 hodin a její zvýšení přetrvává asi 12 hodin. V praxi to znamená, že nejvyšší hodnoty glykemie po ranním podání dávky steroidů se objeví během odpoledne a ve večerních hodinách; během noci a rána jsou hodnoty glykemie při terapii kortikoidy nižší. Stejný trend jsme pozorovali i u našich pacientů. Po podání glukokortikoidů také dochází ke zvýšení postprandiálních hodnot glykemie. A jak již bylo prokázáno, zvýšení glykemie (i krátkodobé, tedy například „pouze“ postprandiální) vede kromě zvýšeného rizika vzniku pozdních specifických diabetických komplikací i k poruše cévní hemodynamiky (snížení vazodilatace, změně koagulačních parametrů, zvýšení krevního

tlaku), a tím k progresi vaskulárních komplikací [10,32]. Častěji než u klasického diabetu 2. typu se při steroidním diabetu objevuje hyperosmolární neketoacidotické kóma. Diabetogenní potenciál steroidní léčby stoupá s její délkou a s dávkou podávaného léku [33]. Co se týká způsobu aplikace se jednoznačně nejvýznamnější porucha metabolismu glukózy vyskytuje při intravenózním a dále při perorálním podání. Inhalční a lokální terapie glukokortikoidy je z hlediska nežádoucích účinků podstatně méně riziková. Riziko vzniku poruchy glukózového metabolismu či vzniku diabetu se zvyšuje s věkem pacientů, což je pochopitelné vzhledem k tomu, že s věkem dochází postupně ke zvyšování inzulinové rezistence, a tím ke zhoršování tolerance glukózy [34,35].

Všeobecně je přijímán názor, že stejně jako je ke vzniku diabetu typu 2 potřeba genetická dispozice a souhrn vnějších rizikových faktorů, tak se má za to, že určitá genetická dispozice a rizikové faktory vedou i ke vzniku diabetu při terapii glukokortikoidy. Genetická dispozice ke vzniku diabetu mellitus 2. typu je v tzv. kavkazské (bílé nesemitské) populaci odhadována na asi 20 % [36]. Nicméně se zdá, že důležitějším faktorem než genetická dispozice a přítomnost rizikových faktorů je pro vznik steroidního diabetu velikost dávky glukokortikoidů [33].

Nejasná je také časová souvislost trvání steroidního diabetu. Ve většině našich i zahraničních učebnic je steroidní diabetes definován jako diabetes vzniklý při terapii glukokortikoidy, který vymizí po jejich vysazení. Nicméně z literatury i klinických pozorování vyplývá, že po vysazení steroidní terapie se skoro vždy normalizuje pouze porucha glukózové tolerance, ale klinický diabetes mellitus velmi často, či dokonce ve většině případů, přetrvává [1,37]. Je pravděpodobné, že se v mnoha případech jedná o diabetes mellitus 2. typu, který byl při

steroidní terapii (stejně jako je to možné i po jiném stresovém podnětu) u pacientů pouze „odmaskován“ a diagnostikován.

Otázkou velikosti dávky steroidů na vznik poruchy metabolismu glukózy i otázkou doby trvání steroidního diabetu se chceme zabývat v našich dalších pracích.

Terapie steroidního diabetu

Léčba diabetu u diabetika 1. typu se po podání glukokortikoidů nijak zásadně nemění – je ale pravděpodobné, že dojde ke zhoršení kompenzace, která si vyžádá zvýšení dávek inzulínu (vzhledem k nastolené inzulinorezistenci) a zřejmě i ke změně rozložení dávek inzulínu během dne. Většinou bývá nutno zvýšit dávku inzulínu ráno, ale hlavně v poledne a večer, kdy bývají hodnoty glykemií nejvyšší. Úprava nočního inzulínu nebývá nutná – během noci a nad ránem se hodnoty glykemie po ranním podání glukokortikoidů většinou nijak výrazněji nemění.

U diabetiků 2. typu si terapie glukokortikoidy většinou vyžádá rezolutnější zásah. Někdy stačí zvýšení dávek perorálních antidiabetik. Osvědčily se – vzhledem k mechanismu působení glukokortikoidů – hlavně metformin [38,39], dále thiazolidindiony [40,41] – v ČR dostupný, ale finančně nákladnější a preskripčně omezený rosiglitazon (Avandia), prandiální sekretagoga inzulínu – také již v ČR dostupný, ale také finančně a preskripčně omezený repaglinid (Novo-Norm), ale například i glimepirid (Amaryl) [42]. Většinou však při špatné kompenzaci diabetu a vysokých dávkách glukokortikoidů volíme raději převod na inzulín. Navíc efekt léčby perorálními antidiabetiky nastupuje až za několik dní či dokonce týdnů od zahájení jejich podávání, a proto je u akutního a výrazného zvýšení hodnot glykemií podávání perorálních antidiabetik nevhodné. Inzulinoterapie je tak nutná asi u poloviny pacientů užívajících vyšší dávky steroidů.

Jednak jsme k tomu donuceni zvýšením večerních a postprandiálních glykemií, jednak nás k tomu vede mnohdy celkový neuspokojivý stav pacienta – a v neposlední řadě i nebezpečí hyperosmolárního neketoacidotického komatu. V terapii se pak osvědčuje jak krátkodobě působící humánní inzulin (Humulin R), tak jeho analoga (od humánního inzulinu odvozený inzulin vzniklý změnami sekvence aminokyselin), která jsou ale t.č. vázána na předpis diabetologa.

I u dosud nediagnostikovaného diabetika je při nasazení terapie glukokortikoidy nutno sledovat hodnoty glykemií postprandiálně a večer.

Otázkou zůstává, jaké hodnoty glykemie vyžadují úpravu terapie a jakých cílových hodnot glykemií bychom měli dosáhnout. Udržení velmi nízkých hodnot glykemie, tedy dosažení tzv. normoglykemie, by bylo jistě velmi žádoucí a bylo i prokázáno, že dosažení normoglykemie má pozitivní vliv na snížení úmrtnosti pacientů. Dosažení normoglykemie je ale u pacientů v nestandardních situacích velmi obtížné a zdá se, že dosáhnout hodnot glykemií do 8,0 mmol/l by bylo dostatečné a hlavně prakticky možné.

U našich pacientů, kterým podáváme bolusové dávky glukokortikoidů vždy jen v určité dny (viz výše), nejčastěji ponecháváme ve dnech bez kortikoterapie původní léčbu (což znamená u diabetiků nastavenou léčbu dlouhodobou) a ve dnech terapie glukokortikoidy (a většinou i 1 den po jejím ukončení) podáváme pacientům inzulin ve 3–4 denních dávkách, dle glykemických profilů. Jak již bylo řečeno, nejvyšší potřeba inzulinu bývá během dne, hlavně v odpoledních a večerních hodinách, takže pacienti většinou aplikují menší dávku krátkodobého inzulinu ráno a vyšší dávku v poledne a večer a potřeba depotního inzulinu na noc se většinou nemění ve srovnání se dny bez podávání glukokortikoidů. Nejčastěji se účinná dávka krátkodobě působícího inzuli-

nu pohybuje ráno kolem 8–14 j, v poledne bývá potřeba dávky inzulinu vyšší – kolem 14–16 j a večer kolem 12–14 j. Někdy se osvědčilo i podání depotního inzulinu (Humulin N) jedenkrát denně ráno v dávce mezi 8 a 16 j, většinou ale i ten kombinujeme s aplikací krátkodobě působícího inzulinu (či jeho analoga) před jídly. Nutno samozřejmě přizpůsobit potřebám toho kterého pacienta.

Četnost poruchy metabolismu glukózy při terapii glukokortikoidy

V našem souboru se již před léčbou vyskytovalo více pacientů s diabetes mellitus (16 %) než je v české populaci udáváno (7 %), což bylo pravděpodobně dáno věkovým průměrem našeho souboru, který činil 58 let. Již z genealogické studie, kterou v 80. letech minulého století provedl prof. Páv, vyplynulo, že v nejstarších věkových skupinách je v naší zemi asi 16–20 % diabetiků, a dnes se odhaduje, že to bude kolem 25 % [43].

Zjištění, že všichni pacienti, u kterých nebyla nalezena patologie v hodnotách glykemií, byli léčeni ambulantně, je možné vysvětlit i tím, že monitorace jejich glykemií nebyla tak intenzivní jako u pacientů hospitalizovaných. Je tedy pravděpodobné, že i mezi těmito pacienty se zřejmě nacházeli pacienti s poruchami glukózového metabolismu, ale že tyto poruchy nebyly adekvátně zachyceny a zdokumentovány.

Větší výskyt diabetu či poruchy glukózového metabolismu u pacientů užívajících glukokortikoidy jsme ve shodě s literárními údaji prokázali i u našeho souboru pacientů, pacienti se steroidním diabetem tvořili v naší skupině pacientů dokonce více než polovinu sledovaných osob.

Závěr

Dle literatury vzniká u téměř všech pacientů užívajících glukokortikoidy porucha metabolismu glukózy a asi

u čtvrtiny z nich pak manifestní diabetes mellitus.

Nejvýraznějším projevem steroidního diabetu je inzulinová rezistence. Diabetes mellitus tak mívá charakter diabetu 2. typu a vzniká nejčastěji u pacientů s genetickou dispozicí a přítomností rizikových faktorů diabetu. Zdá se ale, že diabetogenní vliv podávání vysokých dávek glukokortikoidů bude větší než vliv genetické i zevní predispozice vzniku diabetu.

Při běžně používané terapii, při níž jsou kortikoidy podávány v ranní dávce, dochází ke zvýšení hodnot glykemie v odpoledních a večerních hodinách a postprandiálně, normální hodnoty glykemie v séru bývají v nočních a ranních hodinách. V dlouhodobé terapii se osvědčily thiazolidindiony, metformin, prandiální krátkodobá inzulinová sekretagoga a glimepirid, krátkodobě pak hlavně terapie inzulinem.

U 68 pacientů léčených v roce 2004 na naší klinice pro mnohočetný myelom chemoterapií, jejíž součástí bylo i intermitentní podávání 40 mg dexametazonu, se u 11 (16 %) pacientů vyskytoval diabetes mellitus 2. typu již před zahájením terapie, u 13 (19 %) pacientů se během léčby vyskytla porucha metabolismu glukózy a vznik steroidního diabetu jsme zaznamenali u 37 (55 %) pacientů. Pouze u 7 (10 %) pacientů byla tolerance glukózy v mezích normy.

Literatura

1. Stárka L et al. Endokrinologie. Praha: Maxdorf 1997.
2. Zamrazil V jr, Vondra K. Diabetes, endokrinopatie a stáří. Postgrad Med 2001; 3: 805–808.
3. Finney SJ, Zekveld C, Elia A et al. Glucose Control and Mortality in Critically Ill Patients. JAMA 2003; 290: 2041–2047.
4. Malmberg K, Efendic S et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. J Amer Coll Cardiol 1995; 26: 57–65.
5. Van der Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in the

- surgical intensive care unit. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359–1367.
6. Milicevic Z, Raz I, Strojek K et al. Hyperglycemia and its effect after acute myocardial infarction on cardiovascular outcomes in patients with Type 2 diabetes mellitus (HEART2D). Study design. *J Diab Compl* 2005; 19: 80–87.
7. Capes SE, Hunt D, Malmberg K et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773–778.
8. Capes SE, Hunt D, Malmberg K et al. Stress hyperglycaemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32: 2426–2432.
9. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D et al. Intensive Insulin Therapy Protects the endothelium of Critically Ill patients. *J Clin Invest* 2005; 115: 2277–2286.
10. Perušičová J. Postprandiální hyperglykemie. *Vnitř Lék* 2003; 49: 907–910.
11. Esposito K, Nappo F, Marfella R et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans. Role of oxidative stress. *Circulation* 2002; 106: 2067–2072.
12. Bouter KP, Meyling FH, Hoekstra JB et al. Influence of blood glucose levels on peripheral lymphocytes in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res* 1992; 19: 77–80.
13. Galajda P, Martinka E, Kubisz P et al. Tkanivový aktivátor plazminogénu (tPA) a diabetes mellitus. *Vnitř Lék* 1998; 44: 661–664.
14. Kvasnička J, Škrha J, Perušičová J et al. Koncentrace tkáňového aktivátoru plazminogenu (T-PA), jeho inhibitoru (PAI-1) a fibrinogenu v krevní plazmě pacientů s diabetes mellitus 1. a 2. typu. *Čas Lék Čes* 1996; 135: 174–177.
15. Kvasnička J, Škrha J, Perušičová J et al. The occurrence of the cardiovascular risk factors-fibrinogen, t-PA, PAI-1 and inflammation in insulin-dependent diabetes mellitus and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Cor Vasa* 1997; 39: 146–150.
16. Ščudla V, Bačovský J, Indrák K et al. Výsledky léčby a změna prognózy nemocných s mnohočetným myelomem v období předchozích 40 let v oblasti střední a severní Moravy. Rozbor 562 nemocných. *Vnitř Lék* 2002; 48: 707–717.
17. Ščudla V, Bačovský J, Indrák K et al for Czech Myeloma Group. Results of therapy and changing prognosis of multiple myeloma during the last 40 years in the region of North and Middle Moravia: group of 562 patients. *Hematol J* 2003; 4: 351–357.
18. Ščudla V, Bačovský J, Vytřasová M. Patogenetické aspekty postižení skeletu u mnohočetného myelomu. *Osteol Bull* 2001; 6: 95–97.
19. Maisnar V, Toušková M, Malý J. Význam vybraných sledovaných laboratorních ukazatelů pro diferenciální diagnostiku a sledování aktivity mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2002; 48: 290–297.
20. Vytřasová M, Ščudla V, Nekula J et al. Význam magnetické rezonance při vyšetření páteře u nemocných s mnohočetným myelomem. *Vnitř Lék* 2001; 47: 694–698.
21. Špička I. Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. Praha: Galén 2004.
22. Nekula J, Ščudla V, Bačovský J. Vyšetřování magnetickou rezonancí v diagnostice a léčbě mnohočetného myelomu. *Čes Radiol* 1998; 52: 290–294.
23. Bačovský J, Ščudla V. Současné možnosti vyšetření skeletu u mnohočetného myelomu. *Intern Med pro praxi* 2004; 6: 385–388.
24. Vondra K, Hampl R, Stárka L. Glykoregulace a glukózová tolerance při léčbě glukokortikoidy. *Diabet Metabol Endokrin Výž* 2001; 4: 238–248.
25. McMahon M, Gerich J, Rizza R. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes/Metab Rev* 1988; 17: 30.
26. Delaunay F, Khan A, Cintra A et al. Pancreatic beta-cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids. *J Clin Invest* 1997; 100: 2094–2098.
27. Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci* 1999; 96: 513–523.
28. Weber P, Martínek K. Kortikoidy a glukózová tolerance – vliv na průběh orálního glukózového tolerančního testu u hyperbilirubinémie. *Vnitř Lék* 1998; 34: 160–165.
29. Lee A, Ader M, Bray GA et al. Diurnal variation in glucose tolerance: cyclic suppression of insulin action and insulin secretion in normal weight, but non obese, subjects. *Diabetes* 1992; 41: 750–759.
30. Plat L, Leproul 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 and Metab* 1999; 84: 3082–3091.
31. Van Cauter E, Polonsky KS, Scheen AJ. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocr Rev* 1997; 18: 716–738.
32. Perušičová J. Postprandiální hyperglykemie – důležitý faktor v rozvoji aterosklerózy. Symposium 5. 1. ed. Praha: Galén 2001.
33. Ariza-Andraca CR, Barile-Fabris LA, Frati-Munari AC et al. Risk Factors for Steroid Diabetes in Rheumatic Patients. *Arch Med Res* 1998; 29: 259–262.
34. Weber P, Koláčny I. Die Glukosetoleranz im Alter– Änderungen der Insulin-, C-peptid- und Glukogonsekretion. *Wiener Med W* 1992; 142: 73–78.
35. Weber P. Diabetes mellitus – etiopatogeneza a klinika ve stáří. *Geriatrics* 2003; 120: 120–126.
36. Zamrazil V, Vondra K, Šimečková A. Časná stadia diabetes mellitus. Praha: Maxdorf 1997.
37. Taylor R. In: Pickup JC, Williams G (eds). *Textbook of Diabetes*. Oxford (UK): Blackwell Science Publications 1991.
38. Vondra K, Němcová D, Stárka L et al. Metformin příznivě ovlivňuje poruchy glycidového metabolismu při dlouhodobé léčbě nízkými dávkami prednisonu. *Čas Lék Čes* 2002; 141: 255–260.
39. Vondra K, Hampl R. Glukokortikoidy a diabetes mellitus. *Vnitř Lék* 2006; 52: 493–497.
40. Fujibayashi K, Nagasaka Sch, Itabashi N et al. Troglitazone Efficacy in a subject with glucocorticoid-induced diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 2088.
41. Willi SM, Kennedy A, Wallace P et al. Troglitazone prevents glucocorticoid-induced insulin resistance in humans. *Diabetes* 1999; 48(Suppl): 1A–75A.
42. Kasayama S, Tanaka T, Hashimoto K et al. Efficacy of Glimepiride for the treatment of diabetes occurring during glucocorticoid therapy. *Diabetes Care* 2002; 25: 2359.
43. Svačina Š, Owen K. Syndrom inzulinové rezistence. Praha: Triton 2003: 20.

MUDr. Yvona Pospíšilová
www.fnbrno.cz
e-mail: ypospis@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 16. 6. 2006
Přijato po recenzi: 14. 9. 2006