

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-209-218>

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ГЛЮКОЗЫ У ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И КОРРЕКЦИИ

А. Ю. Селимов^{1,*}, Л. Н. Елисеева¹, В. П. Куринная², С. П. Оранский¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. 1 Мая, д. 167, г. Краснодар, 350901, Россия

Аннотация

В обзоре рассматривается актуальная для специалистов различного профиля проблема нарушений углеводного обмена у пациентов, находящихся на кортикостероидной терапии. В статье подробно описываются эпидемиология и факторы риска развития нарушений углеводного обмена при применении глюкокортикостероидов. Приведены современные сведения об определении, распространенности, патогенезе стероид-индуцированной гипергликемии. Особое внимание уделено актуальным данным о вариантах нарушений углеводного обмена у пациентов терапевтического профиля. Подробно рассматриваются основные подходы к коррекции гликемии при стероид-индуцированных нарушениях углеводного обмена с помощью современной терапии.

Заключение. Широкое применение глюкокортикостероидов, значительная распространенность стероид-индуцированных нарушений углеводного обмена, особенности патогенетических механизмов стероид-индуцированного сахарного диабета обуславливают необходимость создания алгоритмов диагностики и лечения данных состояний. Сделан вывод, что рациональная сахароснижающая терапия, учитывающая патогенетические и клинические аспекты стероид-индуцированных нарушений углеводного обмена, может уменьшить скорость макро- и микрососудистых осложнений.

Ключевые слова: глюкокортикостероиды, стероид-индуцированный сахарный диабет, нарушение углеводного обмена

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Селимов А.Ю., Елисеева Л.Н., Куринная В.П., Оранский С.П. Нарушения обмена глюкозы у пациентов, принимающих глюкокортикостероиды: особенности клинических проявлений и коррекции. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(1): 209–218. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-209-218>

Поступила 12.11.2018

Принята после доработки 22.01.2019

Опубликована 25.02.2019

GLUCOSE EXCHANGE DISORDERS IN PATIENTS TAKING GLUCOCORTICOSTEROIDS: FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS AND CORRECTION

Al'bert Yu. Selimov^{1,*}, Lyudmila N. Eliseeva¹, Valeriya P. Kurinnaya²,
Sergei P. Oranskii¹

¹ *Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Mitrofanova str., 4, Krasnodar, 350063, Russia*

² *Research Institute — Regional Clinical Hospital No. 1 n.a. prof. S. V. Ochapovsky,
Ministry of Health of the Krasnodar Krai,
1 Maya str., 67, Krasnodar, 350091, Russia*

Abstract

The review deals with the problem of carbohydrate metabolism disorders in patients undergoing corticosteroid therapy, relevant for specialists in various fields. The article describes the epidemiology and risk factors for the development of carbohydrate metabolism disorders when using glucocorticosteroids. Contemporary information is provided about the diagnostics, prevalence and pathogenesis of steroid-induced hyperglycemia. A particular attention is paid to current data on various disorders of carbohydrate metabolism in patients with a therapeutic profile. Main approaches to the correction of glycemia in the steroid-induced disorders of carbohydrate metabolism using modern therapy are considered elucidated.

Conclusion. The widespread use of glucocorticosteroids, significant prevalence of the steroid-induced disorders of carbohydrate metabolism, features of the pathogenetic mechanisms of steroid-induced diabetes mellitus determine the need to create algorithms for the diagnosis and treatment of these conditions. A conclusion is made that rational glucose-lowering therapy that takes into account the pathogenetic and clinical aspects of the steroid-induced disorders of carbohydrate metabolism, can reduce the rate of macro- and microvascular complications.

Keywords: glucocorticosteroids, steroid-induced diabetes mellitus, carbohydrate metabolism disorders

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Selimov A.Yu., Eliseeva L.N., Kurinnaya V.P., Oranskii S.P. Glucose Exchange Disorders in Patients Taking Glucocorticosteroids: Features of Clinical Manifestations and Correction. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(1): 209–218. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-209-218>

Submitted 12.11.2018

Revised 22.01.2019

Published 25.02.2019

Введение

Терапия глюкокортикостероидами (ГКС) давно и широко применяется при различных заболеваниях внутренних органов, в частности при лечении хронической обструктивной болезни легких, в ревматологической практике (системные заболевания, подагра и др.), в качестве химиотерапии при опухолях, гломерулонефритах, аутоиммунных поражениях кишечника и др. Применение ГКС в рамках патогенетического лечения, помимо основного иммуносупрессивного и противовоспалительного действия, ассоциировано с развитием ряда неблагоприятных эффектов. К наиболее распространенным их проявлениям относятся артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена (НУО), дислипидемия, остеопороз, психические расстройства. Среди указанных нарушений стероид-индуцированный сахарный диабет (СИСД) вызывает особый интерес в связи с особенностями течения и диагностики, значительной распространенностью, вероятным негативным влиянием на органы и ткани.

Критерии диагностики СИСД и стероидиндуцированных НУО не отличаются от нарушений обмена углеводов другого генеза, в частности сахарного диабета (СД) 2 типа. В настоящее время опубликовано большое количество исследований, доказывающих высокий повреждающий потенциал гипергликемии на сердечно-сосудистую систему и внутренние органы. Также доказан вклад раннего выявления НУО, поддержания оптимального уровня гликемии в замедление прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений, а также ассоциированных с ними клинических исходов [1–5].

Имеются многочисленные эпидемиологические, клинические и экспериментальные исследования, демонстрирующие пристальный интерес к влиянию СД 2 типа на течение различных заболеваний [6–9]. В то же время повреждающий потенциал стероид-индуцированных НУО недостаточно изучен и освещен в литературе.

По данным различных авторов развитие стероид-индуцированного нарушения углеводного обмена составляет 13,0–32,5% [10–12]. Распространенность СИСД изучена недостаточно в связи с отсутствием крупномасштабных исследований, четких алгоритмов и стандартизированных методик диагностики НУО при применении ГКС, что приводит к слабой настроенности соответствующих специалистов относительно возникновения стероид-индуцированных НУО у пациентов при клиническом применении данной терапии.

СИСД, в отличие от СД 2 типа, имеет различия в патогенетических механизмах развития НУО, что диктует необходимость их учета, а также требует изучения эффективности и безопасности применения сахароснижающих препаратов в конкретной клинической ситуации [13, 14].

Эпидемиология и факторы риска развития нарушений углеводного обмена при применении глюкокортикостероидов

К стероид-индуцированным НУО относят стероид-индуцированную гипергликемию, стероид-индуцированный СД, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) на фоне использования ГКС.

СИСД — заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией, вызванное экзогенным введением ГКС. Критерии постановки СИСД не отличаются от критериев диагностики СД 2 типа. Факторами риска СИСД являются возраст, отягощенный по СД семейный анамнез, ИМТ более 25,0 кг/м², гестационный СД в анамнезе, наличие стероид-индуцированной гипергликемии в анамнезе, высокие дозы ГКС [15–18].

В литературе имеются лишь отдельные исследования, посвященные риску развития гипергликемии в зависимости от дозы принимаемых ГКС, оценке факторов риска, а также заболеваемости стероид-индуцированных НУО. В исследовании J. H. Gurwitz et al. (1994) продемонстрировано, что у пациентов, получающих ГКС, предполагаемый относительный риск развития гипергликемии составляет 2,23 (95% доверительный интервал, 1,92 до 2,59), в отличие от пациентов, не получающих ГКС. Также показано, что при увеличении суточной дозы ГКС повышался риск развития гипергликемии. Применение среднесуточных доз ГКС (эквивалентных гидрокортизону) 1–39 мг, 40–79 мг, 80–119 мг, 120 мг и более соответствуют отношению шансов гипергликемии 1,77; 3,02; 5,82; 10,34 соответственно [19].

В исследовании S. S. Shaharir et al., проведенном в 2015 году [20], включавшем 100 пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), получавших ГКС, оценивались заболеваемость и факторы риска развития СД. У 13 из 100 пациентов развился СД (13 %) в пределах первых 8 лет от момента начала приема ГКС (медианный диапазон 0,5–21 год). При этом факторами, ассоциированными с формированием СД, являлись более высокие показатели вовлеченности органов и систем в СКВ, абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия и прием преднизолона более 1 мг/кг в сутки.

В другом исследовании проводилась оценка заболеваемости и факторов риска СИСД у больных раком, получавших химиотерапию, включались пациенты с недавно диагностированным раком ЖКТ, которые получили по крайней мере 3 цикла химиотерапии, в рамках которой применялся дексаметазон. Гликемию натощак, постпрандиальную гликемию и уровень гликированного гемоглобина крови определяли перед началом химиотерапии и через 3 и 6 месяцев после начала химиотерапии. В качестве оценки инсулинорезистентности использовался показатель HOMA-IR. В анализ включались 77 пациентов без предшествующего СД. 45 пациентов (58,4%) были резистентны к инсулину, и у 17 пациентов (22,1%) развивался СИСД через 3 и 6 месяцев после первой химиотерапии, которая включала дексаметазон. Выявлена значимая взаимосвязь частоты возникновения стероид-индуцированного диабета с кумулятивной дозой дексаметазона [21].

В исследовании, включающем 80 пациентов с лимфомой во время химиотерапии по протоколу СНОР, с ритуксимабом или без него, изучались заболеваемость и факторы риска развития СИСД. Пациенты с предшествующим СД в исследовании не включались. СИСД сформировался у 26 (32,5%) пациентов этой группы. Установлено, что возраст, превышающий 60 лет, уровень гликированного гемоглобина крови более 6,1%, индекс массы тела более 30,0 кг/м², применение ГКС в анамнезе, наличие артериальной гипертензии и метаболического синдрома были существенными факторами риска развития СИСД [22].

В другом исследовании был продемонстрирован существенный вклад курения в развитие СИСД. Так, в работе T. Sugiyama et al. [23] у 681 пациента с заболеваниями соединительной ткани, получавших большую дозу ГКС без анамнеза СД, был выявлен статус курения как независимого фактора риска развития СИСД. Доза принимаемого преднизолона у пациентов, включенных в исследование, была 40±14,1 мг/сутки, при этом СИСД наблюдался у 26,3% пациентов. Группа пациентов с СИСД имела более высокий возраст, более высокий ИМТ, наличие системной красной волчанки или микроскопического полиангиита, более высокие показатели курения, употребления алкоголя. Анализ показал, что риск развития сахарного диабета, вызванного ГКС, был независимо выше каждые 10 лет прироста начального возраста с скорректированным отношением шансов (OR) 1,556 (95% доверительный интервал: 1,359–1,783), каждые 1 кг/м² при ИМТ с ОР 1,062 (1,002–1,244),

при курении с ОР 1,644 (1,057–2,222) и при каждом добавлении начальной дозы преднизолона в дозе 10 мг с ОР 1,250 (1,074–1,454) [23].

Особенности патогенеза стероид-индуцированного сахарного диабета

СИСД имеет патофизиологические особенности формирования НУО. ГКС являются гормональными циркулирующими антагонистами инсулина. Известно, что манифестация НУО возникает при развившейся относительной или абсолютной инсулинопении. В основе формирования стероид-индуцированной гипергликемии лежит как инсулинорезистентность, так и дисфункция бета-клеток. При НУО, индуцированных ГКС, формируется преимущественно пререцепторная ИР, которая обычно является преходящей, напротив, при СД 2 типа имеется генетически обусловленная пострецепторная ИР, имеющая перманентный характер [24, 25].

Стимулами для секреции инсулина являются уровень глюкозы внутри бета-клетки, а также многочисленные гормоны, в частности адреналин, норадреналин, ацетилхолин, ГКС [26, 27]. Активация парасимпатической нервной системы индуцирует увеличение секреции инсулина, при стимуляции симпатической — секреция инсулина уменьшается. В исследовании D. Namamdžic и соавт. (1995) показано, что ГКС усиливают экспрессию альфа₂-адренорецепторов, тем самым усиливая ответ бета-клетки на симпатическую стимуляцию [28].

Нарушение функции бета-клеток также связано с усилением липолиза, обусловленного влиянием ГКС. Жирные кислоты, образующиеся в значительном количестве, уменьшают синтез инсулина. В исследовании S. Jacquement и соавт. (1999) показано, что пальмитат при длительной экспозиции на островках поджелудочной железы крыс угнетает экспрессию гена инсулина, индуцированного глюкозой [29].

ГКС уменьшают количество переносчиков GLUT 4 на поверхности клеток скелетной мускулатуры. Глюкоза проникает в клетки поперечнополосатой мускулатуры посредством механизма облегченной диффузии. Потенциал поглощения в единицу времени глюкозы клетками скелетной мускулатуры прямо пропорционален количеству переносчиков GLUT 4 на поверхности клеток и градиенту концентрации глюкозы между вне- и внутриклеточной жидкостью. Учитывая то, что скелетная мускулатура ответственна за поглощение 80% постпрандиальной глюкозы, эта доля уменьшается за счет уменьшения потенциала поглощения глюкозы, что и приводит к гипергликемии. В ис-

следовании S. P. Weinstein и соавт. (1998), проведенном на крысах, было показано, что лечение дексаметазоном в дозе 0,9 мг/кг в течение 2 дней уменьшало GLUT 4 на клеточной поверхности на 48 % и скорость максимального поглощения глюкозы [31].

Модель гипергликемии и особенности диагностики стероид-индуцированных нарушений углеводного обмена

Существующие патофизиологические различия формирования НУО обуславливают различия в модели гипергликемии. В многочисленных исследованиях показано, что при СД 2 типа имеется повышение как постпрандиальной гликемии, так и гликемии натощак [32], в то время как при СИСД имеется преимущественно постпрандиальная гипергликемия, а гликемия натощак может оставаться в пределах нормальных значений.

Так, в исследовании Morton G. Burt и соавт. (2011), включавшем 60 пациентов с ХОБЛ, 1 группа — 13 пациентов с ХОБЛ без СД, не принимающие ГКС; 2 группа — 40 пациентов с обострением ХОБЛ, не страдающие СД, которые применяют ГКС (преднизолон 30 ± 6 мг/сут); 3 группа — 7 пациентов с ХОБЛ, страдающие СД, которым назначали преднизолон 26 ± 9 мг/сут. Уровень гликемии оценивался при помощи непрерывного мониторинга гликемии. Средняя концентрация глюкозы между 24:00–12:00 ч для группы 3 была значительно выше, чем в двух других, тогда как средняя концентрация глюкозы между 24:00–12:00 ч в группах 1 и 2 существенно не различались. Напротив, средние концентрации глюкозы между 12:00–24:00 ч для групп 2 и 3 были значительно выше, чем в группе 1 [33].

В другом исследовании, включавшем пациентов с эндогенным гиперкортицизмом, страдающих СД, указано, что показатель гликемии натощак и гликированный гемоглобин не отличаются от гликемии натощак пациентов из группы контроля, не имеющих СД, в то же время уровень гликемии через 2 часа на фоне ПГТТ с 75 г глюкозы выше у пациентов с синдромом Кушинга в отличие от пациентов из контрольной группы, не имеющих СД [34].

При учете специфической модели гипергликемии, сформированной на фоне использования ГКС, становится ясным, что такие показатели, как гликемия натощак и уровень гликированного гемоглобина крови, имеют низкую чувствительность в отношении диагностики стероид-индуцированных НУО. Наибольшей чувствительностью выявления НУО при применении глюкокортикостероидов обладают

пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы (ПГТТ с 75 г глюкозы) и исследование гликемии через 2 часа после обеда [35, 36].

Особенности коррекции гликемии при стероид-индуцированных нарушениях углеводного обмена

Различия в модели гипергликемии у пациентов с СИСД и пациентов с СД 2 типа диктуют необходимость специфичности подхода на пути к достижению целевых цифр гликемии, учитывая также патогенетические механизмы НУО.

Учитывая наличие преимущественно постпрандиальной гипергликемии во вторую половину дня у пациентов с НУО, получающих ГКС, сахароснижающая терапия должна быть сконцентрирована именно на этот промежуток времени, одновременно не влияя на гликемию в ночное время и натощак.

В настоящее время опубликовано значительное количество работ, посвященных эффективности ингибиторов ДПП 4 типа [37–39]. В исследовании, включавшем 11 пациентов с ХБП, получающих ГКС, регистрировалось значительное снижение гликемии через 2 часа после обеда. Лечение алоглиптином значительно уменьшало уровни глюкозагона в плазме с $116,1 \pm 38,7$ до $89,6 \pm 17,3$ пг/мл [40].

Использование агонистов рецепторов ГПП-1 имеет ограниченную базу доказанной эффективности при стероид-индуцированных нарушениях, что требует более глубокого изучения в рамках коррекции гипергликемии [41–43].

Применение ингибиторов альфа-глюкозидазы продемонстрировало эффективность в коррекции постпрандиальной гликемии при стероид-индуцированном НУО, однако в литературе имеется незначительное количество публикаций, посвященных эффективности их применения у пациентов со стероид-индуцированными НУО [44, 45].

В литературе имеются единичные публикации, посвященные применению ингибиторов SGLT-2. Опыт применения ипраглифлозина представлен ниже.

47-летнему мужчине, страдающему СД 2 типа, был диагностирован рак пищевода стадии IV (T3N2M1). Его лечили цисплатином (70 мг/м², день 1) и 5-ФУ (700 мг/м², дни 1–4) в качестве радиохимиотерапии. Внутривенную инфузию дексаметазона ($9,9$ мг) вводили в 1-й день, затем добавляли дополнительные дозы ($6,6$ мг) в течение 3 дней в качестве противорвотной терапии. Пациент получал терапию инсулином

во время первого курса химиотерапии, однако сохранялась высокая гипергликемия, для следующего курса лечения дополнительно вводился ипраглифлозин, в результате достигнуто нивелирование гипергликемии, что отражает его эффективность [46].

Применение тиазолидиндионов при стероид-индуцированных НУО, показало эффективность в коррекции гипергликемии, уменьшая инсулинорезистентность [47, 48]. Коррекция стероид-индуцированного НУО инсулином является самой эффективной ввиду возможности гибкого дозирования на фоне изменения дозы ГКС. В многочисленных исследованиях показано, что требуется большая доза прандиального инсулина ввиду более высокой гликемии в дневное и вечернее время [49, 50].

Заключение

Широкое применение ГКС, значительная распространенность стероид-индуцированных НУО, особенности патогенетических механизмов формирования НУО при применении ГКС и специфической модели гипергликемии обуславливают необходимость создания алгоритмов диагностики и лечения данных состояний. Также важен вопрос изменения схемы и интенсивности сахароснижающей терапии при изменении доз ГКС или их отмене. Рациональная сахароснижающая терапия, учитывающая патогенетические и клинические аспекты стероид-индуцированных НУО, может уменьшать скорость макро- и микрососудистых осложнений, ассоциированных с ухудшением качества жизни, ассоциированных клинических состояний, приводящих к уменьшению продолжительности жизни.

Список литературы

- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan D.M., Genuth S., Lachin J., Cleary P., Crofford O. et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329(14): 977–986. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401
- UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998; 352(9131): 837–853.
- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2560–2572. DOI: 10.1056/NEJMoa0802987
- The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366(9500): 1849–1861. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67667-2
- Sjolie A.K., Porta M., Parving H.H. et al. The Diabetic REtinopathy Cандersantan Trials (DIRECT) Programme: baseline characteristics. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2005; 6(1): 25–32. DOI: 10.3317/jraas.2005.003
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016; 19(2): 104–112. DOI: 10.14341/DM2004116-17
- Aryangat A.V., Gerich J.E. Type 2 diabetes: postprandial hyperglycemia and increased cardiovascular risk. *Vasc. Health Risk. Manag.* 2010; 6: 145–155.
- Kitasato L., Tojo T., Hatakeyama Y. et al. Postprandial hyperglycemia and endothelial function in type 2 diabetes: focus on. *Cardiovasc. Diabetol.* 2012; 11: 79. DOI: 10.1186/1475-2840-11-79
- Gordin D., Saraheimo M., Tuomikangas J. et al. Influence of postprandial hyperglycemic conditions on arterial stiffness in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101(3): 1134–1143. DOI: 10.1210/jc.2015-3635
- Fong A.C., Cheung N.W. The high incidence of steroid-induced hyperglycaemia in hospital. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2013; 99(3): 277–280. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.12.023
- Uzu T., Harada T., Sakaguchi M. et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases. *Nephron. Clin. Pract.* 2007; 105(2): 54–57. DOI: 10.1159/000097598
- Miyawaki Y., Katsuyama T., Sada K.E. et al. A retrospective observational study of glucocorticoid-induced diabetes mellitus with IgA nephropathy treated with tonsillectomy plus methylprednisolone pulse therapy. *PLoS One.* 2017; 12(5): e0178018. DOI: 10.1371/journal.pone.0178018
- Dube S., Slama M.Q., Basu A. et al. Glucocorticoid excess increases hepatic 11 β -HSD-1 activity in humans: implications in steroid-induced diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100(11): 4155–4162. DOI: 10.1210/jc.2015-2673
- Martínez B.B., Pereira A.C., Muzetti J.H. et al. Experimental model of glucocorticoid-induced insulin resistance. *Acta. Cir. Bras.* 2016; 31(10): 645–649. DOI: 10.1590/S0102-865020160100000001
- Kim S.Y., Yoo C.G., Lee C.T. et al. Incidence and risk factors of steroid-induced diabetes in patients with respiratory disease. *J. Korean. Med. Sci.* 2011; 26(2): 264–267. DOI: 10.3346/jkms.2011.26.2.264
- Gulliford M.C., Charlton J., Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids

- in a large population. *Diabetes Care*. 2006; 29(12): 2728–2729. DOI: 10.2337/dc06-1499
17. Mills E., Devendra S. Steroid-induced hyperglycaemia in primary care. *London J. Prim. Care (Abingdon)*. 2015; 7(5): 103–106. DOI: 10.1080/17571472.2015.1082344
18. Katsuyama T., Sada K.E., Namba S. et al. Risk factors for the development of glucocorticoid-induced diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015; 108(2): 273–279. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.02.010
19. Gurwitz J.H., Bohn R.L., Glynn R.J. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154(1): 97–101.
20. Shaharir S.S., Gafor A.H., Said M.S. et al. Steroid-induced diabetes mellitus in systemic lupus erythematosus patients: analysis from a Malaysian multi-ethnic lupus cohort. *Int. J. Rheum. Dis.* 2015; 18(5): 541–547. DOI: 10.1111/1756-185X.12474
21. Jeong Y., Han H.S., Lee H.D. et al. A pilot study evaluating steroid-induced diabetes after antiemetic dexamethasone therapy in chemotherapy-treated cancer patients. *Cancer Res. Treat.* 2016; 48(4): 1429–1437. DOI: 10.4143/crt.2015.464
22. Lee S.Y., Kurita N., Yokoyama Y. et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus in patients with lymphoma treated with CHOP chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2014; 22(5): 1385–1390. DOI: 10.1007/s00520-013-2097-8
23. Sugiyama T., Sugimoto T., Suzuki S. et al. Current smoking is an independent risk factor for new-onset diabetes mellitus during high-dose glucocorticoid treatment. *Int. J. Clin. Pharmacol Ther.* 2015; 53(8): 616–620. DOI: 10.5414/CP202136
24. Morita H., Oki Y., Ito T. Administration of troglitazone, but not pioglitazone, reduces insulin resistance caused by short-term dexamethasone (DXM) treatment by accelerating the metabolism of DXM. *Diabetes Care*. 2001; 24(4): 788–789. DOI: 10.2337/diacare.24.4.788
25. Ogawa A., Johnson J.H., Ohneda M. et al. Roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction in dexamethasone-induced diabetes. *J. Clin. Invest.* 1992; 90(2): 497–504. DOI: 10.1172/JCI115886
26. Rebelato E., Santos L.R., Carpinelli A.R. et al. Short-term high glucose culture potentiates pancreatic beta cell function. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 13061. DOI: 10.1038/s41598-018-31325-5
27. Hauke S., Keutler K., Phapale P. et al. Endogenous fatty acids are essential signaling factors of pancreatic β -cells and insulin secretion. *Diabetes*. 2018; 67(10): 1986–1998. DOI: 10.2337/db17-1215
28. Hamamdžić D., Duzić E., Sherlock J.D. et al. Regulation of alpha 2-adrenergic receptor expression and signaling in pancreatic beta-cells. *Am. J. Physiol.* 1995; 269 (1 Pt 1): E162–171. DOI: 10.1152/AJPENDO.1995.269.1.E162
29. Jacquement S., Briaud I., Rouault C. Long-term exposure of isolated rat islets to palmitate inhibits insulin gene expression. *Diabetes*. 1999; 48 (1058, Suppl 1): A 242.
30. Hagman D.K., Hays L.B., Parazzoli S.D. et al. Palmitate inhibits insulin gene expression by altering PDX-1 nuclear localization and reducing MafA expression in isolated rat islets of Langerhans. *J. Biol. Chem.* 2005; 280(37): 32413–32418. DOI: 10.1074/JBC.M506000200
31. Weinstein S.P., Wilson C.M., Pritsker A. et al. Dexamethasone inhibits insulin-stimulated recruitment of GLUT4 to the cell surface in rat skeletal muscle. *Metabolism*. 1998; 47(1): 3–6.
32. Monnier L., Colette C., Dunseath G.J., Owens D.R. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30(2): 263–269. DOI: 10.2337/dc06-1612
33. Burt M.G., Roberts G.W., Aguilar-Loza N.R. et al. Continuous monitoring of circadian glycemic patterns in patients receiving prednisolone for COPD. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96(6): 1789–1796. DOI: 10.1210/jc.2010-2729
34. Otsuki M., Kitamura T., Tamada D. et al. Incompatibility between fasting and postprandial plasma glucose in patients with Cushing's syndrome. *Endocr. J.* 2016; 63(11): 1017–1023. DOI: 10.1507/endocrj.EJ15-0748
35. De Micheli A. Corticosteroid induced diabetes mellitus: diagnosis and management. *G. Ital. Nefrol.* 2016 Malattia Metabolica e Rene; 33(S68). pii: gin/33.S68.7
36. Burt M.G., Willenberg V.M., Petersons C.J. et al. Screening for diabetes in patients with inflammatory rheumatological disease administered long-term prednisolone: a cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51(6): 1112–1119.
37. Yanai H., Masui Y., Yoshikawa R. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for steroid-induced diabetes. *World J. Diabetes*. 2010; 1(3): 99–100. DOI: 10.4239/wjd.v1.i3.99
38. Katsuyama H., Sako A., Adachi H. et al. Effects of 6-month sitagliptin treatment on metabolic parameters in diabetic patients taking oral glucocorticoids: a retrospective cohort study. *J. Clin. Med. Res.* 2015; 7(6): 479–484. DOI: 10.14740/jocmr2153w
39. Ghandour S., Azar S. Incretin based therapy in the management of steroid induced diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev.* 2014; 10(6): 360–363.
40. Ohashi N., Tsuji N., Naito Y. et al. Alogliptin improves steroid-induced hyperglycemia in treatment-naïve Japanese patients with chronic kidney disease by decrease of plasma glucagon levels. *Med. Sci. Monit.* 2014; 20: 587–593. DOI: 10.12659/MSM.889872
41. Fransson L., Dos Santos C., Wolbert P. et al. Liraglutide counteracts obesity and glucose intolerance in a mouse model of glucocorticoid-induced metabolic syndrome. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2014; 6(1): 3. DOI: 10.1186/1758-5996-6-3
42. Vinodraj K., Nayak N. I.M., Rao J.V. et al. Comparison of the efficacy of liraglutide with pioglitazone

- on dexamethasone induced hepatic steatosis, dyslipidemia and hyperglycaemia in albino rats. *Indian J. Pharmacol.* 2015; 47(2): 181–184. DOI: 10.4103/0253-7613.153426
43. Zhao R., Fuentes-Mattei E., Velazquez-Torres G. et al. Exenatide improves glucocorticoid-induced glucose intolerance in mice. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2011; 4: 61–65. DOI: 10.2147/DMSO.S15510
44. Tanaka M., Endo K., Suzuki T. et al. Treatment for steroid-induced diabetes with alpha-glucosidase inhibitor, voglibose. *Eur. J. Neurol.* 1998; 5(3): 315.
45. Ito S., Ogishima H., Kondo Y. Early diagnosis and treatment of steroid-induced diabetes mellitus in patients with rheumatoid arthritis and other connective tissue diseases. *Mod. Rheumatol.* 2014; 24(1): 52–59. DOI: 10.3109/14397595.2013.852855
46. Horasawa S., Osame K., Kawasumi K. et al. Efficacy of ipragliflozin in patients with steroid-induced hyperglycemia during cancer chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2016; 43(5): 645–647 (In Japanese).
47. Willi S.M., Kennedy A., Brant B.P. et al. Effective use of thiazolidinediones for the treatment of glucocorticoid-induced diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2002; 58(2): 87–96.
48. Morita H., Oki Y., Ito T. et al. Administration of troglitazone, but not pioglitazone, reduces insulin resistance caused by short-term dexamethasone (DXM) treatment by accelerating the metabolism of DXM. *Diabetes Care.* 2001; 24(4): 788–789. DOI: 10.2337/diacare.24.4.788
49. Spanakis E.K., Shah N., Malhotra K. et al. Insulin requirements in non-critically ill hospitalized patients with diabetes and steroid-induced hyperglycemia. *Hosp. Pract. (1995).* 2014; 42(2): 23–30. DOI: 10.3810/hp.2014.04.1100
50. Burt M.G., Drake S.M., Aguilar-Loza N.R. et al. Efficacy of a basal bolus insulin protocol to treat prednisolone-induced hyperglycaemia in hospitalised patients. *Intern. Med. J.* 2015; 45(3): 261–266. DOI: 10.1111/imj.12680

References

- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan D.M., Genuth S., Lachin J., Cleary P., Crofford O. et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329(14): 977–986. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401
- UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998; 352(9131): 837–853.
- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2560–2572. DOI: 10.1056/NEJMoa0802987
- The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366(9500): 1849–1861. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67667-2
- Sjolie A.K., Porta M., Parving H.H. et al. The Diabetic RETinopathy Candersantan Trials (DIRECT) Programme: baseline characteristics. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2005; 6(1): 25–32. DOI: 10.3317/jraas.2005.003
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharnyi Diabet.* 2016; 19(2): 104–112 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14341/DM2004116-17
- Aryangat A.V., Gerich J.E. Type 2 diabetes: postprandial hyperglycemia and increased cardiovascular risk. *Vasc. Health Risk. Manag.* 2010; 6: 145–155.
- Kitasato L., Tojo T., Hatakeyama Y. et al. Postprandial hyperglycemia and endothelial function in type 2 diabetes: focus on. *Cardiovasc. Diabetol.* 2012; 11: 79. DOI: 10.1186/1475-2840-11-79
- Gordin D., Saraheimo M., Tuomikangas J. et al. Influence of postprandial hyperglycemic conditions on arterial stiffness in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101(3): 1134–1143. DOI: 10.1210/jc.2015-3635
- Fong A.C., Cheung N.W. The high incidence of steroid-induced hyperglycaemia in hospital. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2013; 99(3): 277–280. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.12.023
- Uzu T., Harada T., Sakaguchi M. et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases. *Nephron. Clin. Pract.* 2007; 105(2): 54–57. DOI: 10.1159/000097598
- Miyawaki Y., Katsuyama T., Sada K.E. et al. A retrospective observational study of glucocorticoid-induced diabetes mellitus with IgA nephropathy treated with tonsillectomy plus methylprednisolone pulse therapy. *PLoS One.* 2017; 12(5): e0178018. DOI: 10.1371/journal.pone.0178018
- Dube S., Slama M.Q., Basu A. et al. Glucocorticoid excess increases hepatic 11 β -HSD-1 activity in humans: implications in steroid-induced diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100(11): 4155–4162. DOI: 10.1210/jc.2015-2673
- Martínez B.B., Pereira A.C., Muzetti J.H. et al. Experimental model of glucocorticoid-induced insulin resistance. *Acta. Cir. Bras.* 2016; 31(10): 645–649. DOI: 10.1590/S0102-865020160100000001
- Kim S.Y., Yoo C.G., Lee C.T. et al. Incidence and risk factors of steroid-induced diabetes in patients with

- respiratory disease. *J. Korean. Med. Sci.* 2011; 26(2): 264–267. DOI: 10.3346/jkms.2011.26.2.264
16. Gulliford M.C., Charlton J., Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care.* 2006; 29(12): 2728–2729. DOI: 10.2337/dc06-1499
17. Mills E., Devendra S. Steroid-induced hyperglycaemia in primary care. *London J. Prim. Care (Abingdon).* 2015; 7(5): 103–106. DOI: 10.1080/17571472.2015.1082344
18. Katsuyama T., Sada K.E., Namba S. et al. Risk factors for the development of glucocorticoid-induced diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015; 108(2): 273–279. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.02.010
19. Gurwitz J.H., Bohn R.L., Glynn R.J. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154(1): 97–101.
20. Shaharir S.S., Gafor A.H., Said M.S. et al. Steroid-induced diabetes mellitus in systemic lupus erythematosus patients: analysis from a Malaysian multi-ethnic lupus cohort. *Int. J. Rheum. Dis.* 2015; 18(5): 541–547. DOI: 10.1111/1756-185X.12474
21. Jeong Y., Han H.S., Lee H.D. et al. A pilot study evaluating steroid-induced diabetes after antiemetic dexamethasone therapy in chemotherapy-treated cancer patients. *Cancer Res. Treat.* 2016; 48(4): 1429–1437. DOI: 10.4143/crt.2015.464
22. Lee S.Y., Kurita N., Yokoyama Y. et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus in patients with lymphoma treated with CHOP chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2014; 22(5): 1385–1390. DOI: 10.1007/s00520-013-2097-8
23. Sugiyama T., Sugimoto T., Suzuki S. et al. Current smoking is an independent risk factor for new-onset diabetes mellitus during high-dose glucocorticoid treatment. *Int. J. Clin. Pharmacol Ther.* 2015; 53(8): 616–620. DOI: 10.5414/CP202136
24. Morita H., Oki Y., Ito T. Administration of troglitazone, but not pioglitazone, reduces insulin resistance caused by short-term dexamethasone (DXM) treatment by accelerating the metabolism of DXM. *Diabetes Care.* 2001; 24(4): 788–789. DOI: 10.2337/diacare.24.4.788
25. Ogawa A., Johnson J.H., Ohneda M. et al. Roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction in dexamethasone-induced diabetes. *J. Clin. Invest.* 1992; 90(2): 497–504. DOI: 10.1172/JCI115886
26. Rebelato E., Santos L.R., Carpinelli A.R. et al. Short-term high glucose culture potentiates pancreatic beta cell function. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 13061. DOI: 10.1038/s41598-018-31325-5
27. Hauke S., Keutler K., Phapale P. et al. Endogenous fatty acids are essential signaling factors of pancreatic β -cells and insulin secretion. *Diabetes.* 2018; 67(10): 1986–1998. DOI: 10.2337/db17-1215
28. Hamamdžić D., Duzić E., Sherlock J.D. et al. Regulation of alpha 2-adrenergic receptor expression and signaling in pancreatic beta-cells. *Am. J. Physiol.* 1995; 269 (1 Pt 1): E162–171. DOI: 10.1152/AJPENDO.1995.269.1.E162
29. Jacquement S., Briaud I., Rouault C. Long-term exposure of isolated rat islets to palmitate inhibits insulin gene expression. *Diabetes.* 1999; 48 (1058, Suppl 1): A 242.
30. Hagman D.K., Hays L.B., Parazzoli S.D. et al. Palmitate inhibits insulin gene expression by altering PDX-1 nuclear localization and reducing MafA expression in isolated rat islets of Langerhans. *J. Biol. Chem.* 2005; 280(37): 32413–32418. DOI: 10.1074/JBC.M506000200
31. Weinstein S.P., Wilson C.M., Pritsker A. et al. Dexamethasone inhibits insulin-stimulated recruitment of GLUT4 to the cell surface in rat skeletal muscle. *Metabolism.* 1998; 47(1): 3–6.
32. Monnier L., Colette C., Dunseath G.J., Owens D.R. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30(2): 263–269. DOI: 10.2337/dc06-1612
33. Burt M.G., Roberts G.W., Aguilar-Loza N.R. et al. Continuous monitoring of circadian glycemic patterns in patients receiving prednisolone for COPD. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96(6): 1789–1796. DOI: 10.1210/jc.2010-2729
34. Otsuki M., Kitamura T., Tamada D. et al. Incompatibility between fasting and postprandial plasma glucose in patients with Cushing's syndrome. *Endocr. J.* 2016; 63(11): 1017–1023. DOI: 10.1507/endocrj.EJ15-0748
35. De Micheli A. Corticosteroid induced diabetes mellitus: diagnosis and management. *G. Ital. Nefrol.* 2016 Malattie Metaboliche e Rene; 33(S68). pii: gin/33.S68.7
36. Burt M.G., Willenberg V.M., Petersons C.J. et al. Screening for diabetes in patients with inflammatory rheumatological disease administered long-term prednisolone: a cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51(6): 1112–1119.
37. Yanai H., Masui Y., Yoshikawa R. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for steroid-induced diabetes. *World J. Diabetes.* 2010; 1(3): 99–100. DOI: 10.4239/wjd.v1.i3.99
38. Katsuyama H., Sako A., Adachi H. et al. Effects of 6-month sitagliptin treatment on metabolic parameters in diabetic patients taking oral glucocorticoids: a retrospective cohort study. *J. Clin. Med. Res.* 2015; 7(6): 479–484. DOI: 10.14740/jocmr2153w
39. Ghandour S., Azar S. Incretin based therapy in the management of steroid induced diabetes mellitus. *Curr. Diabetes Rev.* 2014; 10(6): 360–363.
40. Ohashi N., Tsuji N., Naito Y. et al. Alogliptin improves steroid-induced hyperglycemia in treatment-naïve Japanese patients with chronic kidney disease by decrease of plasma glucagon levels. *Med. Sci. Monit.* 2014; 20: 587–593. DOI: 10.12659/MSM.889872
41. Fransson L., Dos Santos C., Wolbert P. et al. Liraglutide counteracts obesity and glucose intolerance in a mouse model of glucocorticoid-induced metabolic

- syndrome. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2014; 6(1): 3. DOI: 10.1186/1758-5996-6-3
42. Vinodraj K., Nayak N. I.M., Rao J.V. et al. Comparison of the efficacy of liraglutide with pioglitazone on dexamethasone induced hepatic steatosis, dyslipidemia and hyperglycaemia in albino rats. *Indian J. Pharmacol.* 2015; 47(2): 181–184. DOI: 10.4103/0253-7613.153426
43. Zhao R., Fuentes-Mattei E., Velazquez-Torres G. et al. Exenatide improves glucocorticoid-induced glucose intolerance in mice. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2011; 4: 61–65. DOI: 10.2147/DMSO.S15510
44. Tanaka M., Endo K., Suzuki T. et al. Treatment for steroid-induced diabetes with alpha-glucosidase inhibitor, voglibose. *Eur. J. Neurol.* 1998; 5(3): 315.
45. Ito S., Ogishima H., Kondo Y. Early diagnosis and treatment of steroid-induced diabetes mellitus in patients with rheumatoid arthritis and other connective tissue diseases. *Mod. Rheumatol.* 2014; 24(1): 52–59. DOI: 10.3109/14397595.2013.852855
46. Horasawa S., Osame K., Kawasumi K. et al. Efficacy of ipragliflozin in patients with steroid-induced hyperglycemia during cancer chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2016; 43(5): 645–647 (In Japanese).
47. Willi S.M., Kennedy A., Brant B.P. et al. Effective use of thiazolidinediones for the treatment of glucocorticoid-induced diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2002; 58(2): 87–96.
48. Morita H., Oki Y., Ito T. et al. Administration of troglitazone, but not pioglitazone, reduces insulin resistance caused by short-term dexamethasone (DXM) treatment by accelerating the metabolism of DXM. *Diabetes Care.* 2001; 24(4): 788–789. DOI: 10.2337/diacare.24.4.788
49. Spanakis E.K., Shah N., Malhotra K. et al. Insulin requirements in non-critically ill hospitalized patients with diabetes and steroid-induced hyperglycemia. *Hosp. Pract. (1995).* 2014; 42(2): 23–30. DOI: 10.3810/hp.2014.04.1100
50. Burt M.G., Drake S.M., Aguilar-Loza N.R. et al. Efficacy of a basal bolus insulin protocol to treat prednisolone-induced hyperglycaemia in hospitalised patients. *Intern. Med. J.* 2015; 45(3): 261–266. DOI: 10.1111/imj.12680

Контактная информация / Corresponding author

Селимов Альберт Юрьевич; тел.: +7 (918) 633-88-89; ул. Генерала Трошева, д. 17, г. Краснодар, 350063, Россия.

e-mail: albertssv@yandex.ru

Albert Yu. Selimov; tel.: +7 (918) 633-88-89; Generala Trosheva str., 17, Krasnodar, 350063, Russia.

e-mail: albertssv@yandex.ru