

## IPERGLICEMIA IN CORSO DI TERAPIA STEROIDEA

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

### Introduzione

I glucocorticoidi (GC) sono farmaci utilizzati in numerose patologie, sia acute che croniche; hanno effetti di tipo anti-infiammatorio e immuno-soppressivo, con un ruolo primario nel trattamento di numerose patologie infiammatorie.

Nonostante l'indubbia efficacia, il loro utilizzo è limitato da numerosi effetti collaterali, che possono essere suddivisi in 3 categorie (per ognuna delle quali vengono riportati i principali):

- idiosincrasici: necrosi vascolare, cataratta, glaucoma ad angolo aperto, psicosi;
- immediati: ritenzione idrica, incremento ponderale, visione offuscata, cambiamento del tono dell'umore;
- progressivi: iperglicemia, osteopenia/osteoporosi, obesità centrale, insufficienza surrenalica.

### Epidemiologia e fattori di rischio

Gli steroidi rappresentano la prima causa di iperglicemia farmaco-indotta. Possono:

- causare iperglicemia in pazienti normoglicemici;
- peggiorare il compenso glicemico in quelli con diabete mellito (DM) noto (*Steroid Induced Hyperglycemia, SIH*);
- causare DM in pazienti normoglicemici prima dell'inizio della terapia (*Steroid Induced Diabetes Mellitus, SIDM*).

La SIH è una complicanza comune nei pazienti con DM noto e alterata glicemia a digiuno (IFG).

L'incidenza di SIDM varia dal 34.3 al 56%, con un rischio relativo tra 1.36 e 2.32. Sono stati identificati fattori di rischio predittivi e gruppi di popolazione a rischio per l'insorgenza di SIDM (tabella 1).

Tabella 1 Fattori di rischio per insorgenza di SIDM	
<b>Fattori di rischio predittivi</b>	Dosaggio e tipo di steroide Durata del trattamento Tipo di terapia (continua o in boli) Età ≥ 65 anni Sesso maschile BMI > 25 kg/m <sup>2</sup> Filtrato glomerulare < 40 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> HbA1c ≥ 6%
<b>Gruppi di popolazione con rischio aumentato</b>	Storia di diabete gestazionale Familiarità per DM Uso concomitante di micofenolato Alterata glicemia a digiuno (IFG) Ridotta tolleranza glucidica (IGT)

### Meccanismi fisiopatologici

Sono simili a quelli alla base del DM2. Gli steroidi peggiorano la resistenza insulinica, che può incrementare del 60-80% in relazione a posologia e tipo di steroide. In sintesi i GC:

- incrementano la produzione endogena di glucosio, aumentando la gluconeogenesi e antagonizzando l'azione metabolica dell'insulina;
- promuovono gli effetti degli ormoni contro-insulari (es. glucagone, epinefrina);
- riducono la captazione di glucosio a livello del muscolo e del tessuto adiposo;
- inibiscono la produzione di insulina e inducono malfunzionamento della β-cellula, mediato dalla lipotossicità.



### Variabilità glicemica durante terapia con glucocorticoidi

È molto dibattuto il ruolo della variabilità glicemica nello sviluppo delle complicanze legate al DM; la terapia steroidea rappresenta un potenziale stimolo per le escursioni glicemiche e la variabilità glicemica in corso di trattamento con GC è tipicamente influenzata dalle proprietà farmaco-dinamiche e farmaco-cinetiche del GC utilizzato.

L'insulino-resistenza si sviluppa prevalentemente nel periodo post-prandiale e varia in base alla farmaco-cinetica dei GC (tabella 2). Gli steroidi a durata d'azione intermedia hanno un picco di azione dopo 4–6 ore dalla somministrazione e il loro effetto iperglicemico, se somministrati al mattino in dose singola, si manifesta prevalentemente durante il pomeriggio e la sera; qualora vengano somministrati in dosi refratte, causano iperglicemia persistente. Gli steroidi a lunga durata di azione determinano iperglicemia per oltre 24 ore, con un moderato declino durante il digiuno notturno.

Tabella 2 Emivita delle varie tipologie di glucocorticoidi		
Durata di azione	Farmaco	Emivita (ore)
Breve	Idrocortisone	8-12
Intermedia	Prednisolone Prednisone Metilprednisolone	12-16
	Deflazacort Triamcinolone	12-24
	Betametasona Desametasona	20-36

L'effetto iperglicemizzante degli steroidi, nei pazienti con anamnesi negativa per IGT, IFG o DM, è in genere transitorio e reversibile, anche se esistono alcuni studi che descrivono gli effetti negativi dell'utilizzo a lungo termine dei GC sulla funzione pancreatica e sullo sviluppo di DM.

### Diagnosi

I classici criteri di diagnosi di diabete (tabella 3) sottostimano la diagnosi di DM indotto da GC, caratterizzato da **normale glicemia a digiuno e iperglicemia dopo il pasto**. Per tale ragione, la diagnosi di SIDM dovrebbe essere effettuata sulla base del riscontro di glicemia > 200 mg/dL, misurata due ore dopo un pasto. Nello specifico, la **glicemia misurata due ore dopo il pranzo** sembra avere sensibilità superiore, in particolare in caso di somministrazione di steroidi a media durata di azione, in mono-somministrazione mattutina.

Tabella 3 Criteri diagnostici di diabete mellito dell' <i>American Diabetes Association</i> (accettati anche dalla Società Italiana di Diabetologia)	
Sintomi tipici della malattia (polidipsia, poliuria, calo ponderale)	Parametri
Presenti	Glicemia casuale (indipendente dall'assunzione di cibo) $\geq 200$ mg/dL
Assenti	Riscontro (confermato in almeno due occasioni) di: <ul style="list-style-type: none"> <li>• glicemia a digiuno <math>\geq 126</math> mg/dL</li> <li>• glicemia <math>\geq 200</math> mg/dL dopo carico orale di glucosio (75 g)</li> <li>• HbA1C <math>\geq 48</math> mmol/mol (6.5%)</li> </ul>

### Monitoraggio glicemico

I pz con DM noto, sottoposti a trattamento con GC, dovrebbero essere sottoposti a monitoraggio glicemico capillare, soprattutto **dopo pranzo e prima di cena**. Nei pazienti ad alto rischio che iniziano terapia steroidea, è opportuno eseguire dosaggio della glicemia basale e di HbA1c; considerare l'utilizzo dell'auto-monitoraggio glicemico (glicemia capillare post-prandiale 1 volta a settimana per un mese) per livelli glicemici  $\geq 180$  mg/dL in

più occasioni. Nei pazienti ospedalizzati è opportuno iniziare **monitoraggio glicemico capillare**, contemporaneamente all'inizio del trattamento con steroidi: nel 94% dei casi l'iperglicemia si sviluppa entro 1–2 giorni dall'inizio della terapia steroidea; il monitoraggio glicemico **può essere interrotto nei pazienti senza DM noto che mantengono livelli glicemici < 140 mg/dL, senza necessità di terapia insulinica per 24–48 ore.**

#### Terapia di iperglicemia e DM GC–indotti

L'approccio deve essere **individualizzato** per ogni singolo paziente, tenendo conto dei seguenti aspetti:

- differenze inerenti tipo, posologia e schema di somministrazione dei GC;
- valutazione del grado pre-esistente di eventuale IGT;
- condizioni cliniche del paziente e grado di iperglicemia;
- meccanismo d'azione, farmaco-cinetica e farmaco-dinamica dei farmaci ipoglicemizzanti.

**Ipoipoglicemizzanti orali.** Teoricamente possono essere utilizzati tutti gli ipoglicemizzanti orali, tuttavia non sono disponibili dati sufficienti derivati da studi clinici. La tabella 4 riporta uno schema con i principali vantaggi e limiti degli ipoglicemizzanti orali attualmente disponibili.

Tabella 4			
Vantaggi e limiti degli ipoglicemizzanti orali			
Classe	Farmaco	Vantaggi	Limiti
Secretagoghi	Sulfaniluree	Rapido inizio d'azione Basso costo	Scarsa percentuale di risposta (circa 25%) Limitata finestra terapeutica Rischio di ipoglicemie
	Glinidi	Inizio di azione immediato e breve emivita (buon effetto su picco iperglicemico post-prandiale GC-indotto) Ridotto rischio di ipoglicemia	Carenza di dati
Insulino-sensibilizzanti	Metformina	Rischio trascurabile di ipoglicemia Basso costo	Controindicazione in pz con co-morbilità associate a ipossia o insufficienza renale Carenza di dati
	Tiazolidinedioni	Buona risposta terapeutica in associazione a sulfaniluree o insulina Ridotto rischio di ipoglicemia	Edema Insufficienza cardiaca Rischio di fratture a lungo termine
Incretine	Inibitori DPP-4	Buona risposta terapeutica	Carenza di dati
	Agonisti GLP-1	Inizio d'azione immediato Effetto predominante su glicemia post-prandiale Ridotto rischio di ipoglicemia	Carenza di dati
Inibitori SGLT-2		Risultati promettenti nel DM2	Assenza di dati

**Terapia insulinica.** È il trattamento di scelta nei pazienti con livelli glicemici persistentemente  $\geq 200$  mg/dL; ci sono evidenze scientifiche limitate che forniscano indicazioni adeguate. Possono essere utilizzati diversi schemi terapeutici.

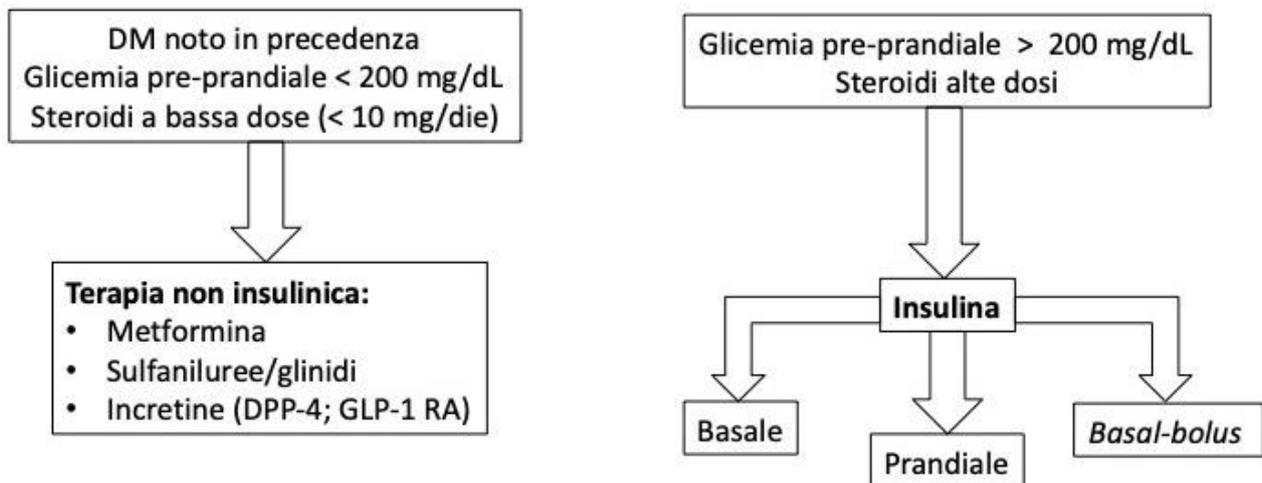
- **Schema prandiale:** si basa sull'utilizzo di insulina prima dei pasti ed è **indicato in caso di livelli di glicemia adeguati al mattino a digiuno**. È possibile utilizzare insulina regolare per i pazienti che consumano spuntini tra un pasto e l'altro o analogo rapido per chi consuma cibo solo ai pasti o per coloro che hanno un elevato consumo di carboidrati. La **posologia** iniziale è di 0.1 U/kg per pasto, da adeguare in base alla risposta glicemica e al dosaggio di insulina richiesto per correggere la glicemia pre-prandiale (0.04 U/kg per pasto in

caso di glicemie tra 200–300 mg/dL, 0.08 U/kg per pasto in caso di glicemia > 300 mg/dL). Nei pazienti con DM noto prima dell’inizio della terapia con GC e comunque in caso di livelli di glicemia al mattino a digiuno > 200 mg/dL per almeno due mattine consecutive, deve essere presa in considerazione l’aggiunta di insulina basale (es. glargine 0.1 U/kg).

- **Somministrazione di insulina basale al mattino:** può essere raccomandata nei pazienti che ricevono GC in mono-somministrazione al mattino, allo scopo di prevenire il picco glicemico del tardo pomeriggio/sera, proprio degli steroidi a media durata di azione. In caso di utilizzo di dosi refratte di GC a durata di azione intermedia, utilizzare schema *basal-bolus* (30% insulina basale; 70% insulina divisa fra i pasti).

**Terapia insulinica in ospedale.** Nei pazienti con DM noto, già in terapia insulinica prima del ricovero, è opportuno incrementare la posologia di insulina del 20%. Nel caso in cui si utilizzino dosi elevate di steroidi, la posologia insulinica verrà calcolata empiricamente sulla base del peso corporeo (0.7 U/kg/die). Nei pazienti ospedalizzati in trattamento con GC ad alte dosi, in cui vengono riscontrati livelli glicemici > 400 mg/dL, è indicato l’utilizzo di infusione continua di insulina ev.

**Esempio di algoritmo per la gestione dell’iperglicemia GC-indotta (modificato da 1)**



**Bibliografia**

1. Tam-Perez HE, Quintanilla-Flores DL, et al. Steroid hyperglycemia: prevalence, early detection and therapeutic recommendation: a narrative review. *World J Diabetes* 2015, 6: 1073–81.
2. Wallace MD, Metzger NL. Optimizing the treatment of steroid-induced hyperglycemia. *Ann Pharmacother* 2018, 52: 86–90.
3. Bonaventura A, Montecucco F. Steroid-induced hyperglycemia: an underdiagnosed problem or clinical inertia? A narrative review. *Diabetes Res Clin Pract* 2018, 39: 203–20.