

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	
Fattori di rischio predittivi	Dosaggio e tipo di steroide Durata del trattamento Tipo di terapia (continua o in boli) Età ≥ 65 anni Sesso maschile BMI > 25 kg/m ² Filtrato glomerulare < 40 mL/min/1.73 m ² HbA1c ≥ 6%
Gruppi di popolazione con rischio aumentato	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'American Diabetes Association (accettati anche dalla Società Italiana di Diabetologia)	
Sintomi tipici della malattia (polidipsia, poliuria, calo ponderale)	Parametri
Presenti	Glicemia casuale (indipendente dall'assunzione di cibo) ≥ 200 mg/dL
Assenti	Riscontro (confermato in almeno due occasioni) di: <ul style="list-style-type: none"> • glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dL • glicemia ≥ 200 mg/dL dopo carico orale di glucosio (75 g) • HbA1C ≥ 48 mmol/mol (6.5%)

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 ≥ 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 ≥ 200 mg/dL; ci sono evidenze scientifiche limitate che forniscano indicazioni adeguate. Possono essere utilizzati diversi schemi terapeutici.

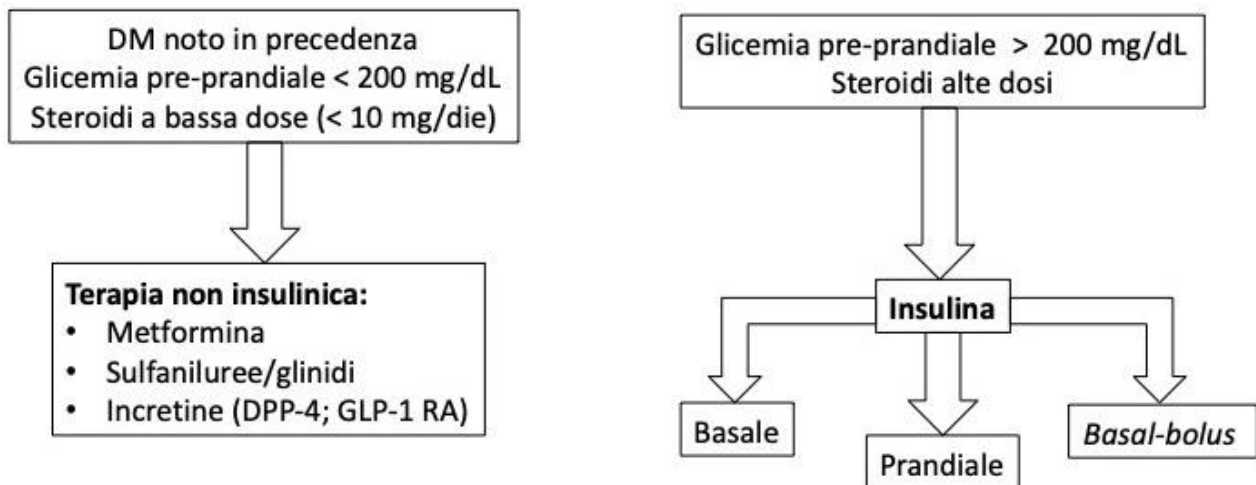
- **Schema prandiale:** si basa sull'utilizzo di insulina prima dei pasti ed è **indicato in caso di livelli di glicemia adeguati al mattino a digiuno**. È possibile utilizzare insulina regolare per i pazienti che consumano spuntini tra un pasto e l'altro o analogo rapido per chi consuma cibo solo ai 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.