



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



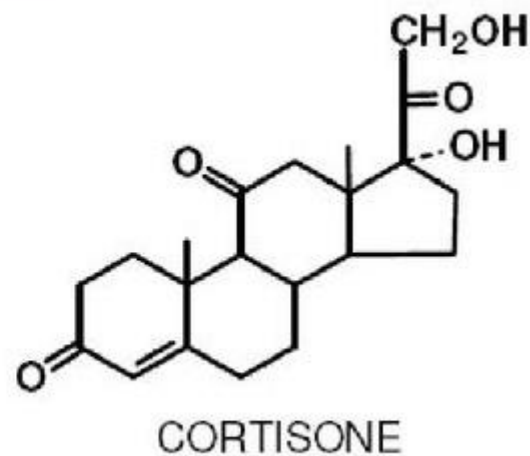
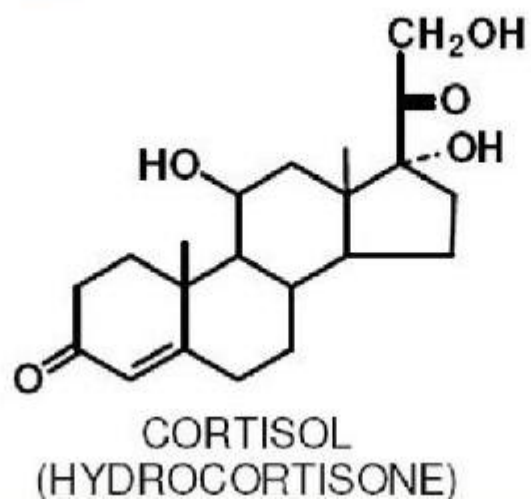
# Стероид-индуцированный сахарный диабет в гематологии

Ассистент кафедры внутренних болезней и семейной медицины  
ФГБОУ ВО ДонГМУ им. М. Горького

Грибов Вадим Валентинович

# Глюкокортикостероиды

- ▶ показали себя как высокоэффективные противовоспалительные и иммуносупрессивные средства. В терапевтическую практику данные препараты были внедрены с середины двадцатого столетия и широко используются в лечении различных заболеваний в широком спектре медицинских направлений и по сей день.



# Определение

- ▶ Стероид-индуцированная гипергликемия - это патологическое состояние организма, развивающееся вследствие приема ГКС, при котором обнаруживается повышение уровня глюкозы крови сверх верхнего референтного значения - свыше 6.1 ммоль/л (110 мг/дл) у пациентов с или без предсуществующего СД.
- ▶ Стероид-индуцированный сахарный диабет определяется как хроническое повышение гликемии крови  $\geq 11.1$  ммоль/л (200 мг/дл), которое вызвано применением ГКС

# Эпидемиология

- ▶ Практически во всех протоколах лечения лимфопролиферативных заболеваний используются различные виды глюкокортикостероидов. Прием последних является причиной развития ятрогенной гипергликемии и сахарного диабета в 40-68% и 10-55% случаев соответственно
- ▶ Существует небольшое количество исследований, посвященных отсроченным на 5-15 лет побочным эффектам терапии ГКС. В этих исследованиях колебания нарушений углеводного обмена составили 9-69%. Отмечается нарастание патологии контроля глюкозы организмом с течением времени после интенсивного лечения.

# Факторы риска развития стероид-индуцированного нарушения углеводного обмена

- ▶ Использование длительно действующих глюкокортикостероидов
- ▶ Возраст пациентов
- ▶ Повышенный индекс массы тела
- ▶ Длительный прием ГКС

# Патогенез развития нарушения углеводного обмена при лечении глюкокортикоидами

- ▶ Снижение ответа клеток на действие инсулина
- ▶ Изменение работы белков-переносчиков глюкозы на мембране клеток
- ▶ Изменение конституциональных особенностей человека
- ▶ Дисфункция В-клеток поджелудочной железы с последующим снижении секреции инсулина
- ▶ Усиление глюконеогенеза

# Влияние гипергликемического состояния на иммунитет

- ▶ Существуют данные о том, что непосредственно гипергликемия оказывает отрицательное воздействие на иммунную систему. Повышенный уровень глюкозы производит угнетающее действие на клеточный иммунитет по средствам снижения хемотаксиса нейтрофилов, фагоцитоза и, в конечном итоге, сама по себе микробная деятельность ведет к ухудшению нейтрофильной активности. Исследования *in vitro* показали, что концентрация глюкозы свыше 200 мг/дл в течение 30-ти минут ведет к снижению нейтрофильной респираторной активности (neutrophil respiratory burst) и *in vivo* концентрация глюкозы свыше 500 мг/дл ухудшает врожденную иммунную защиту от инфекционных агентов.

# Особенности диагностики стероид-индуцированного нарушения толерантности к глюкозе

- ▶ В поликлинических условиях уровень глюкозы обычно исследуется утром натощак. Однако, стероид-индуцированная гипергликемия чаще появляется во второй половине дня после рекомендованного приема ГКС утром. Таким образом, эпизоды гипергликемии могут не быть установлены.
- ▶ У стационарных больных существует возможно исследовать уровень глюкозы при необходимости либо проводить длительный мониторинг гликемии. Это является особо полезным для своевременного начала гипогликемической терапии



## Особенности диагностики стероид-индуцированного нарушения толерантности к глюкозе

- ▶ Согласно многочисленным исследованиям отличительной чертой стероид-индуцированных нарушений углеводного обмена является то, что ГКС вызывают преимущественно постпрандиальную гипергликемию, и, следовательно, исследование уровня глюкозы стандартно натощак не является достоверным критерием диагностики.
- ▶ Наиболее полезный признак у большинства больных является уровень глюкозы  $\geq 11.1$  ммоль/л ( $\geq 200$  мг/дл) в любое время суток

# Особенности диагностики стероид-индуцированного нарушения толерантности к глюкозе

- ▶ Рутинное исследование HbA1c оправдано только у тех пациентов, которые принимают терапию ГКС более чем два месяца непрерывно.
- ▶ Еще одной особенностью диагностики СИСД является то, что у гематологических пациентов ряд факторов могут снижать достоверность определения уровня HbA1c. К таким факторам относят гемоглобинопатии, почечная недостаточность, анемия, недавние переливания крови.
- ▶ Альтернативой анализа HbA1c может стать исследование уровня фруктозамина. Неиммуноглобулиновые белки сыворотки крови имеют гораздо более низкий период полураспада, приблизительно 14-21 день. Измерение уровня фруктозамина дает информацию о контроле уровня глюкозы в течение предыдущих 2-3 недель.
- ▶ Другим важным отличием от HbA1c является скорость ферментативного гликирования альбумина, которая примерно в 9-10 раз выше, чем у HbA1c. Соответственно, исследование фруктозамина дает возможность обнаружить проявления ГГ в более ранние сроки

# Лечение

- ▶ Учитывая возможные побочные явления гипергликемии при применении ГКС возникает необходимость гипогликемической терапии.
- ▶ С клинической точки зрения, оправданным считается начало лечения, когда уровень глюкозы натощак составляет  $\geq 7,7$  ммоль/л ( $\geq 140$  мг/дл) и уровень глюкозы после еды  $\geq 11,1$  ммоль/л ( $\geq 200$  мг/дл).
- ▶ В случаях постоянного длительного приема кортикостероидов в стабильной дозировке для терапии следует придерживаться следующих уровней глюкозы: натощак  $\geq 7,2$  ммоль/л ( $\geq 130$  мг/дл) и уровень глюкозы после еды  $\geq 10$  ммоль/л ( $\geq 180$  мг/дл) и HbA1c  $>7\%$

# Лечение

- ▶ Начальный этап контроля гликемии у пациентов с любым типом нарушения углеводного обмена, в том числе стероид-индуцированного, является коррекция образа жизни. Адекватная физическая активность и диета с ограничением потребления быстроусвояемых углеводов
- ▶ Однако, рекомендации по поводу физических упражнений не могут применяться для больных с онкогематологической патологией в связи с тяжестью их состояния, развитием эндо- и экзогенной интоксикации.
- ▶ В данном случае предпочтительнее использовать медикаментозную терапию.

# Лечение

- ▶ Препаратами выбора считаются гипогликемические средства, повышающие чувствительность клеток к инсулину (метформин и, в случаях непереносимости или противопоказания к нему, препараты из группы тиазолидиндионов).
- ▶ Согласно концепции о том, что гипергликемия во время приема ГКС развивается преимущественно во второй половине дня, сахароснижающая терапия должна быть направлена именно на этот промежуток времени, следовательно, не влиять на уровень гликемии в ночное время и натошак

# Лечение

- ▶ Терапия инсулином часто необходима, когда гипергликемия возникает в результате комбинации эффектов инсулинорезистентности, вызванной ГКС, и ингибирования синтеза и высвобождения инсулина.
- ▶ Курсовой прием ГКС является наиболее распространённым в программах лечения онкогематологических больных. Данный тип схем приема ГКС может привести к тяжелой ГГ с быстрым изменением гликемии в ответ на отмену препаратов.
- ▶ В зависимости от продолжительности приема ГКС такая ГГ является временной. Следовательно, оптимальный гипогликемический препарат должен быть сильным, немедленного действия и с неограниченным гипогликемическим потенциалом для контроля быстро развившейся ГГ

# Лечение

- ▶ Терапия инсулином часто необходима, когда гипергликемия возникает в результате комбинации эффектов инсулинорезистентности, вызванной ГКС, и ингибирования синтеза и высвобождения инсулина.
- ▶ Курсовой прием ГКС является наиболее распространённым в программах лечения онкогематологических больных. Данный тип схем приема ГКС может привести к тяжелой ГГ с быстрым изменением гликемии в ответ на отмену препаратов.
- ▶ В зависимости от продолжительности приема ГКС такая ГГ является временной. Следовательно, оптимальный гипогликемический препарат должен быть сильным, немедленного действия и с неограниченным гипогликемическим потенциалом для контроля быстро развившейся ГГ
- ▶ Согласно нескольким исследованиям, инсулинотерапия показывает хорошие результаты контроля гликемии крови, однако отрицательно влияет на исходы заболевания.

# Влияние на прогноз заболевания

- ▶ Исследования показывают, что стероид-индуцированный сахарный диабет является значимым предиктором снижения общей выживаемости ( $p < 0.001$ , медиана ОВ=62.8 месяца). При анализе смертности в связи с прогрессией заболевания было выявлено, что у пациентов с стероид-индуцированным сахарным диабетом в сравнении с группой пациентов без диабета показатели смертности были значимо выше ( $p < 0.001$ )