



Artigo Revisão

Gestão e Tratamento da Diabetes *Mellitus* Induzida por Glucocorticóides



Bernardo Marques^a, Margarida Bastos^b, Raquel Gomes Martins^a, Fernando Rodrigues^a, Francisco Carrilho^b

^a Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, Coimbra, Portugal.

^b Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2017-12-29

Accepted/Aceite: 2018-12-11

Online: 2019-09-30

Palavras-chave:

Diabetes Mellitus/induzidos quimicamente

Diabetes Mellitus/tratamento

Glucocorticóides/efeitos adversos

Keywords:

Diabetes Mellitus/chemically induced

Diabetes Mellitus/drug therapy

Glucocorticoids/adverse effects

R E S U M O

Introdução: O advento da terapêutica com glucocorticóides dirigida às doenças auto-imunes nos anos 40 levou à descoberta dos seus efeitos metabólicos adversos. Estes mimetizam o efeito dos glucocorticóides endógenos, com efeitos a nível da célula beta pancreática, levando à sua disfunção, e tecidos periféricos, com desenvolvimento de resistência à insulina. Os doentes idosos, com excesso de peso, com corticoterapia de longa duração e em altas doses apresentam maior risco de desenvolvimento de diabetes *mellitus* induzida pela corticoterapia. Esta é responsável pelo aumento no número de internamentos hospitalares, risco de infeção e diminuição da função do enxerto em doentes submetidos a transplante de órgão sólido. Este artigo tem como objetivo rever a fisiopatologia, fatores de risco, diagnóstico e os princípios de tratamento da diabetes *mellitus* induzida pela corticoterapia.

Métodos: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura na base de dados da PubMed de artigos publicados sobre esta temática até abril de 2017. Os termos de pesquisa utilizados foram «diabetes», «glucocorticoid», «steroid» «treatment», «management» e «effect».

Conclusão: Os desafios associados a esta entidade nosológica prendem-se com a flutuação glicémica pós-prandial e com a ausência de consensos e protocolos de tratamento claramente definidos. A principal opção terapêutica é a insulina, adaptada ao tipo de glucocorticóide e à sua posologia.

Management and Treatment of Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus

A B S T R A C T

Introduction: The advent of glucocorticoid therapy for autoimmune diseases in the 1940s led to the discovery of its adverse metabolic effects. These mimic the effect of endogenous glucocorticoids, with effects at the pancreatic beta cell level, leading to their dysfunction, and peripheral tissues, with development of insulin resistance. Overweight elderly patients with long-term and high-dose corticosteroids are at increased risk of developing steroid induced diabetes mellitus. It is responsible for the increase in hospital admissions, risk of infection and graft dysfunction in patients who underwent solid organ transplantation. This article aims to review the pathophysiology, risk factors, diagnosis and treatment of steroid induced diabetes mellitus.

Methods: A systematic search of articles published on this topic until April 2017 was carried out in the PubMed database. The research terms used were «diabetes», «glucocorticoid», «steroid» «treatment», «management» and «effect».

Conclusion: The challenges associated with this entity relate to postprandial glycemic fluctuation and the absence of clearly defined consensus and treatment protocols. The main therapeutic option is insulin, adapted to the type of glucocorticoid and its dosage.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: ber.marques89@gmail.com (Bernardo Marques)

Serviço de Endocrinologia / Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil

Avenida Bissaya Barreto 98

3000-075 Coimbra, Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.14.1.AR170089>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Os glucocorticóides (GC) sintéticos são fármacos amplamente utilizados atualmente devido às suas propriedades anti-inflamatórias, antialérgicas e imunossupressoras, nomeadamente nas exacerbações da doença pulmonar obstrutiva crónica, doenças autoimunes, protocolos de quimioterapia e pós-transplante, entre outros. No entanto, esta classe farmacológica associa-se a um espectro alargado de efeitos adversos, nomeadamente, osteoporose, glaucoma, hipertensão, doença ulcerosa péptica e atrofia muscular.

Os GC modulam também o metabolismo glicídico: estimulam a neoglicogénese hepática, diminuem a captação de glicose pelos tecidos periféricos e têm efeitos catabólicos a nível do tecido muscular esquelético e tecido adiposo, induzindo resistência à insulina e hiperglicémia.^{1,2} Gurtwiz *et al* estudaram a necessidade de terapêutica antidiabética em doentes sob corticoterapia. Os *odds ratio* calculados para doses equivalentes de 50, 100 e mais de 120 mg/dia de hidrocortisona foram 3, 5,8 e 10,4, respetivamente, em comparação com o grupo controlo.^{2,3} A hidrocortisona resulta num pior controlo glicémico em doentes com diabetes *mellitus* (DM) previamente conhecida (34% - 56% dos casos) e pode induzir o desenvolvimento de DM em doentes com fatores de risco conhecidos.⁴ Estas alterações designam-se de diabetes induzida pela corticoterapia. Os fatores de risco para o desenvolvimento destas alterações são a maior duração e doses superiores de corticoterapia, idade avançada, pior controlo metabólico prévio e índice de massa corporal mais elevado.^{4,5}

Existem, no entanto, poucos estudos e linhas de orientação dirigidas à abordagem e tratamento destes doentes. Um adequado controlo glicémico diminui os sintomas expoliativos associados à DM (polifagia, poliúria e polidipsia), assim como o risco de infeções e outras complicações agudas, como a hiperglicémia hiperosmolar.

Métodos

Foi realizada uma pesquisa sistemática da literatura na base de dados da PubMed de artigos publicados sobre esta temática até abril de 2017. Os termos de pesquisa utilizados foram «diabetes», «glucocorticoid», «steroid» «treatment», «management» e «effect». Esta revisão baseou-se maioritariamente nos 37 artigos referenciados, que incluem estudos observacionais, estudos controlados aleatorizados, revisões sistemáticas e artigos originais.

Mecanismo de Ação

Os GC sintéticos mimetizam os efeitos dos GC endógenos, cuja ação é mediada pela sua ligação aos recetores citosólicos de GC nas células alvo.¹ Os seus efeitos no desenvolvimento de DM prendem-se com diversos mecanismos que levam à disfunção da célula beta pancreática e resistência à insulina.⁵

Célula Beta e Alfa Pancreática

Os GCs associam-se a diminuição da síntese e secreção de insulina *in vitro* em linhagens de células de insulinoma.⁶

O efeito dos GC sobre as células beta pancreáticas parece depender da duração do tratamento. Van Raalte DH *et al* compararam o efeito de uma toma única de prednisolona 75 mg *versus* 30 mg durante 15 dias, concluindo que o tratamento com dose única inibe a secreção de insulina. No entanto, a exposição prolongada parece permitir a recuperação parcial da função da célula beta, resultando num perfil glicémico semelhante, sugerindo a presença de fatores adicionais para o desenvolvimento de DM nestes doentes.^{7,8}

Pensa-se que um desses fatores adicionais possa ser a redução da massa celular através da indução da apoptose. Assim, esta diminuição na massa de células beta compromete a hiperinsulinémia compensatória, resultando em hiperglicémia.⁶

Além dos seus efeitos na célula beta, os GC atuam também na célula alfa, aumentando os níveis de glucagon em indivíduos saudáveis sob dexametasona e em doentes com síndrome de Cushing.⁹ Este efeito é também dose-dependente, sendo que doses elevadas (30 mg de prednisolona por dia), mas não doses baixas (7,5 mg de prednisolona por dia) são responsáveis pela elevação dos níveis de glucagon, tanto no período de jejum como no período pós-prandial.^{10,11}

Fígado

No estado de jejum, o fígado mantém a euglicémia através da glicogenólise, efeito que é neutralizado pela insulina após a ingestão de alimentos. Assim, tal como o cortisol, os GC sintéticos antagonizam os efeitos metabólicos da insulina, particularmente no estado pós-prandial.^{1,5} A sua ação resulta na indução da neoglicogénese, estimulando a atividade das enzimas fosfoenolpiruvato carboxicinas e glucose-6-fosfatase.¹²

Outro mecanismo pelo qual os GC induzem hiperglicémia inclui a estimulação da lipólise e proteólise, com consequente aumento do substrato para neoglicogénese. Por outro lado, esta classe potencia os efeitos das hormonas contra-reguladoras da glicose, tais como o glucagon e as catecolaminas. Este espectro de ações culmina no desenvolvimento de resistência à insulina através do recetor de peroxissoma α nuclear proliferador ativado (PPAR).^{1,6}

Músculo Esquelético

O músculo esquelético é responsável pelo armazenamento de 80% da glicose pósprandial e representa a maior reserva de glicogénio corporal. O seu armazenamento é totalmente dependente da presença de insulina e da disponibilidade do transportador de glicose tipo 4 (GLUT4) na membrana celular.

Os GC induzem resistência à insulina ao interferirem diretamente com cascatas de sinalização, com diminuição da translocação do GLUT4 nas células musculares. Assim, verifica-se uma redução significativa da captação de glicose e síntese de glicogénio.^{13,14}

Por outro lado, os GC são responsáveis pelo catabolismo proteico e atrofia muscular, com aumento subsequente de aminoácidos em circulação, que também interferem com a sinalização da insulina nas células musculares.^{1,14,15}

Tecido Adiposo

A nível do tecido adiposo, os GC estimulam a lipólise, o que resulta num aumento dos ácidos gordos livres e glicerol em circulação. Este efeito é moderado pelo aumento da atividade enzimática da lipase hormono-sensível.¹⁶

Têm também diversos efeitos sobre as adipocinas: promovem a expressão de resistina e diminuem a expressão de adiponectina, resultando na diminuição da tolerância à glicose e da sensibilidade à insulina.¹⁷

Apesar do seu efeito lipolítico, a deposição de gordura visceral é típica da terapêutica prolongada e em doses elevadas de GC. Este paradoxo é explicado pelo aumento do apetite e pela hiperinsulinémia intrínseca a este estado.^{1,17}

Assim, todos estes efeitos metabólicos dos GC levam a insulinoresistência (Fig. 1). Em indivíduos previamente saudáveis, este mecanismo é compensado por um aumento da secreção pancreática de insulina, fazendo com que a glicémia permaneça dentro

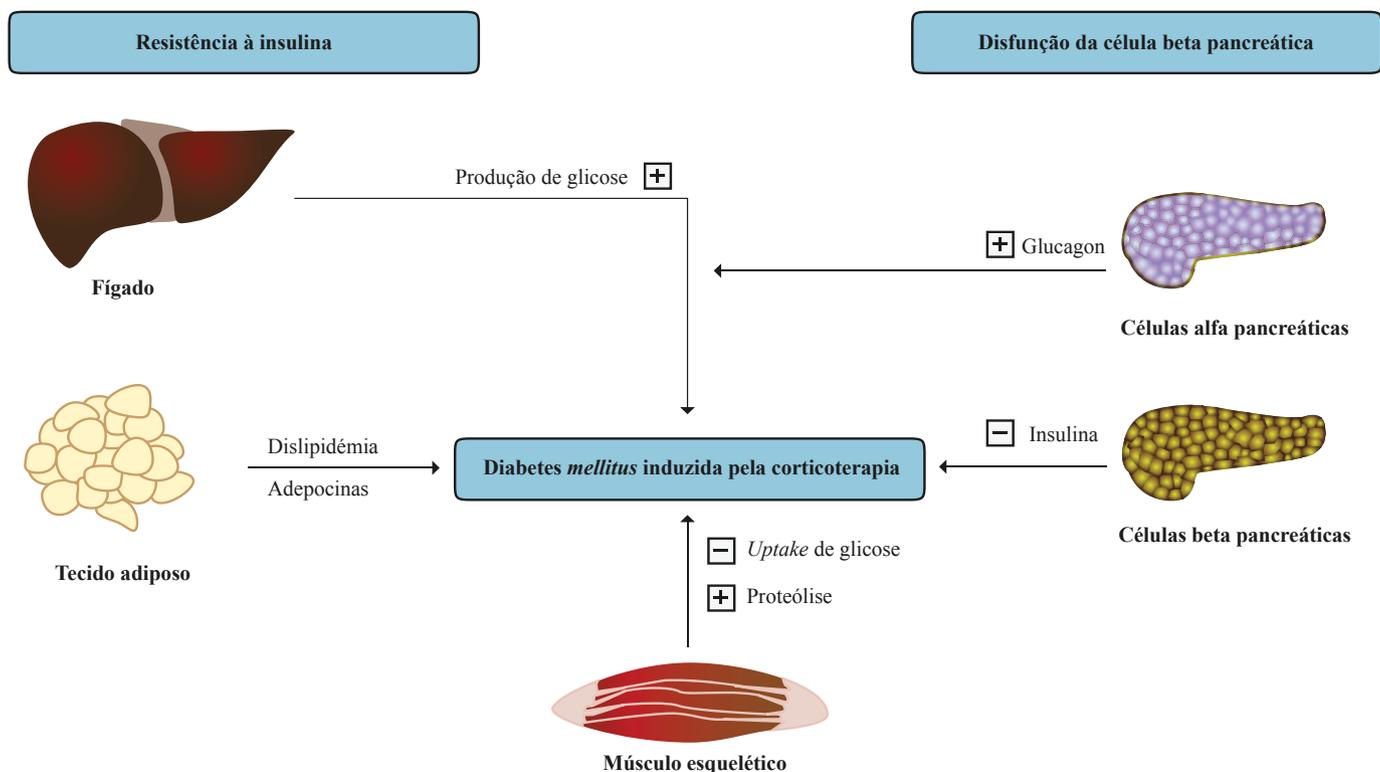


Figura 1. Fisiopatologia da DM induzida pelos GC

dos limites da normalidade. No entanto, em indivíduos com resistência à insulina prévia ao início da corticoterapia, este efeito de compensação é perdido, resultando em hiperglicémia.

Farmacocinética e Farmacodinâmica

O efeito hiperglicemiante dos GC é mais acentuado no período pós-prandial. No entanto, o tipo de GC e a suas propriedades farmacocinéticas influenciam a severidade da hiperglicémia. Yasuda *et al* demonstraram que a hidrocortisona, dexametasona e prednisona provocam diferentes graus de insulinoresistência, baseado não só na diminuição do número de recetores GLUT mas também em diferenças na afinidade destes recetores para a insulina.⁸

Por exemplo, a prednisolona e metilprednisolona são classificados como GCs de ação intermédia, com um pico de ação 4-6 horas após a administração (Tabela 1). Assim, administrados em toma única matinal, os seus efeitos fazem-se sentir durante a tarde e noite, mas sem efeito na glicémia em jejum. Todavia, causam hiperglicémia persistente quando administrados em doses divididas. Por outro lado, a dexametasona é considerada um GC de longa duração, com duração de hiperglicémia superior a 24 horas.⁸

Fig.s 2 e 3: Monitorização contínua de glicose intersticial durante 7 dias e 1 dia, respetivamente em doente medicado com prednisolona 5 mg 3id

As Fig.s 2 e 3 ilustram a monitorização contínua da glicose intersticial (Sistema Medtronic iPro2[®]) de um doente do sexo masculino, de 71 anos, submetido a transplante de rim, medicado com prednisolona 5 mg às refeições, micofenolato de mofetil 2 g/dia, everolimus 1,5 mg/dia, insulina glargina 10 unidades ao deitar e esquema de correção às refeições com insulina lispro. Esta Fig. ilustra o perfil glicémico típico de um doente com DM induzida pelos GC, com picos glicémicos 4-6 horas após a toma de um GC de ação intermédia, correspondendo aos períodos pós-prandiais.

No entanto, os efeitos dos GC são geralmente transitórios e reversíveis. À medida que a dose é reduzida, o seu efeito sobre o metabolismo glicídico também diminui e é expectável que, em doentes sem diagnóstico prévio de DM, a hiperglicémia reverta.

Outros Agentes Imunossupressores

Além dos GC, outros agentes imunossupressores também podem afetar o controlo glicémico. Em doentes submetidos a trans-

Tabela 1. Doses equivalentes e semivida de GC

GC	Potência (dose equivalente)	Semivida (horas)
Hidrocortisona	20 mg	8 - 12
Cortisona	25 mg	8 - 12
Prednisolona	5 mg	12 - 16
Metilprednisolona	4 mg	12 - 16
Deflazacorte	7,5 mg	12 - 16
Dexametasona	0,75 mg	20 - 36

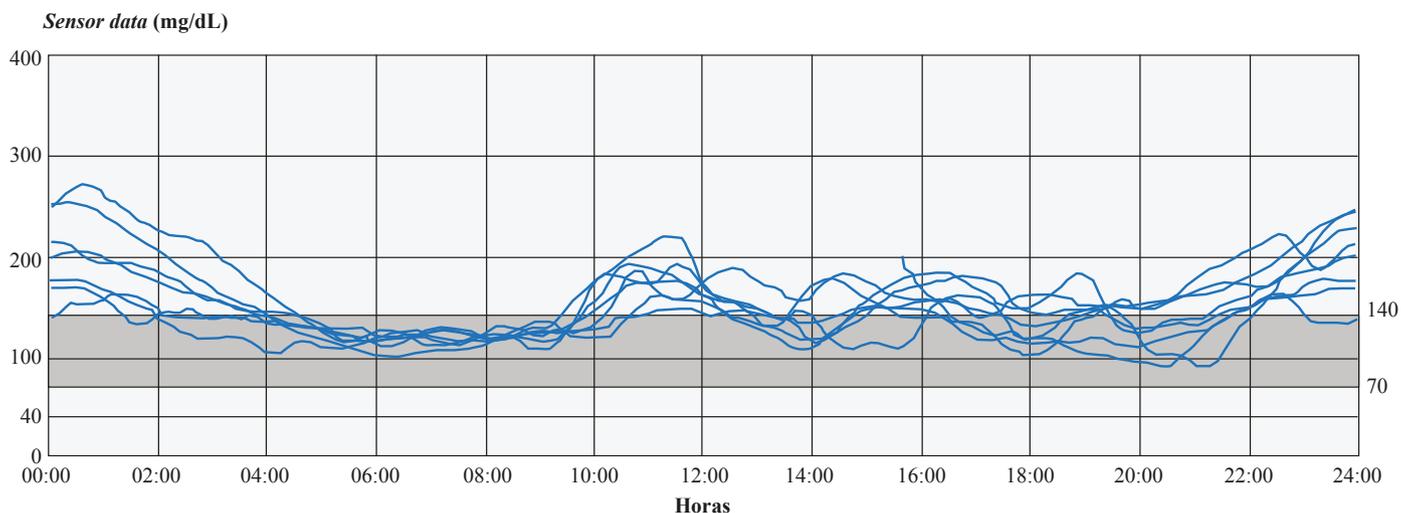


Figura 2. Monitorização contínua de glicose intersticial durante 7 dias

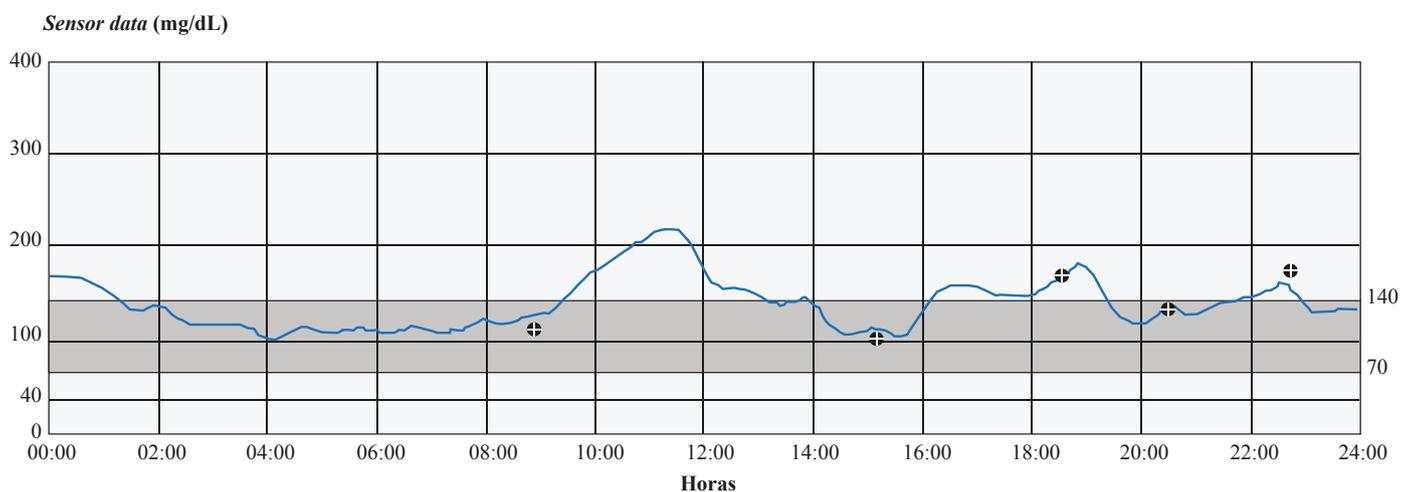


Figura 3. Monitorização contínua de glicose intersticial durante um dia

plante de órgão sólido, é conhecida a contribuição dos inibidores de calcineurina (particularmente o tacrolimus) para a intolerância à glicose, através da supressão da produção de insulina.¹⁷ Nos doentes com lúpus eritematoso sistémico, sob elevadas doses de corticoterapia, o desenvolvimento de DM foi também associado ao uso concomitante de micofenolato de mofetil. Este fármaco induz *stress* das células beta pancreáticas, com diminuição da secreção de insulina.¹⁸

Diagnóstico

Estima-se que cerca de 90% dos doentes sem DM, submetidos a transplante renal desenvolvam hiperglicémia induzida pela corticoterapia poucas semanas após o início da terapêutica.¹⁹⁻²¹ No entanto, a maioria dos casos reverte, sem necessidade de terapêutica antidiabética a longo prazo.

Assim, a todos os pacientes que iniciam tratamento com GC devem ser realizadas análises com glicémia em jejum, bem como educação sobre a autovigilância esporádica da glicémia.¹⁹ A monitorização diária deve ser iniciada quando se atingem valores superiores a 180-200 mg/dL.

O diagnóstico de DM induzida pelos GC faz-se preferencialmente através da prova de tolerância à glicose oral. No entanto, os restantes critérios estabelecidos pela American Diabetes Association: glicémia em jejum ≥ 126 mg/dL, glicémia ocasional ≥ 200 mg/dL, HbA1c $\geq 6,5\%$ podem também ser usados, aten-

dendo à sua comodidade. Em doentes com diagnóstico prévio de DM, o esquema de autovigilância deve ser intensificado, com pelo menos quatro determinações diárias.^{19,20}

No entanto, com base na fisiopatologia e padrão de hiperglicémia induzida por GC, alguns dos atuais critérios de diagnóstico parecem subestimar o seu diagnóstico. Esta é detetada principalmente no estado pós-prandial, pelo que o uso da glicémia em jejum pode não ser suficiente para diagnosticar todos os casos. Assim, as determinações de glicémia pós-prandial e/ou HbA1c são os métodos mais sensíveis para o diagnóstico em doentes sob corticoterapia crónica. A glicémia pós-prandial após o almoço oferece uma maior sensibilidade diagnóstica em doentes com uma toma única matinal de GC de ação intermédia (prednisolona, por exemplo).²²

Tratamento

Devido às diferenças farmacocinéticas nos diferentes esquemas de GC utilizados, a abordagem da hiperglicémia nestes doentes deve ser sempre individualizada. Assim, deve-se proceder a uma avaliação completa do grau de intolerância à glicose pré-existente, estado geral do paciente, grau de hiperglicémia e esquema posológico do GC a fim de determinar a melhor forma de tratamento.^{23,24}

De salientar que a intervenção terapêutica deve ser sempre assente numa lógica holística, com modificação dos estilos de vida:

correção de erros alimentares e incentivo à prática de exercício físico. Os objetivos terapêuticos devem também ser individualizados para cada doente, tendo em conta a idade, comorbilidades associadas, esperança de vida, tempo de duração da doença e risco de hipoglicemias. Os doentes idosos são um grupo particularmente vulnerável, podendo beneficiar de alvos glicêmicos menos ambiciosos.^{23,25}

Antidiabéticos Orais (ADOs) e Novas Terapêuticas Injetáveis

Existem poucos dados sobre a eficácia terapêutica dos ADOs na DM induzida por GC. No entanto, vários autores consideram lícito optar pelo tratamento com ADOs em doentes com glicemia ≤ 200 mg/dL, sem DM prévia e sob doses baixas de GC.^{23,25}

A maioria dos ADOs disponíveis têm um início de ação lento e/ou uma titulação muito limitada ou nula, dando-lhes pouca capacidade para adaptação a grandes mudanças nas exigências da ação hipoglicemiante em doentes com doses crescentes de GC. Além disso, o perfil farmacocinético dos ADOs ao longo do dia não coincide muitas vezes com o padrão de hiperglicemia induzida pelos GC.^{1,25}

A metformina pode ser uma boa opção terapêutica devido ao seu efeito benéfico na resistência à insulina. Recomenda-se a sua utilização em associação com a insulina, podendo diminuir a dose necessária para o tratamento. É um fármaco de baixo custo, com efeito neutro a nível do peso e com segurança cardiovascular comprovada em doentes com DM tipo 2. Não se objetivando qualquer contraindicação, nomeadamente intolerância gastrointestinal ou insuficiência renal grave, poderá ser usado como terapêutica única em doentes razoavelmente controlados do ponto de vista metabólico, sob doses baixas de corticoterapia ou em esquema de desmame.

No entanto, um número significativo de doentes sob corticoterapia apresenta algumas comorbilidades associadas a hipóxia e insuficiência renal, limitando a utilização da metformina.^{1,23,25,26}

As sulfonilureias (SU) são potentes indutores da secreção de insulina e aumentam a absorção da glicose nos tecidos periféricos. Em doentes sob GC de toma única matinal, o uso de SU de curta ação pode ser suficiente na abordagem da hiperglicemia quando coincidente com a toma dos GC. Em doentes sob GC de ação intermédia, com duas ou mais tomas diárias, as sulfonilureias de longa ação podem ser consideradas como opção terapêutica, tendo sempre em conta o risco de hipoglicemias inerente a esta classe.^{1,25,27}

As tiazolidinedionas (TZDs) foram muito utilizadas para o tratamento de doentes com DM induzida pelos GC. Estas atuam pela sua ligação aos recetores PPAR- γ , incrementando a ação da insulina no músculo esquelético e no tecido adiposo, com pouco efeito sobre a secreção de insulina e consequentemente, baixo risco de hipoglicemias. No entanto, associam-se a aumento do peso e o seu uso é limitado pelo risco de descompensação de insuficiência cardíaca. As TZDs aumentam também o risco de fraturas, o que, juntamente com o efeito osteopénico associado aos GC, é uma contraindicação importante para a sua utilização.^{1,25}

Os inibidores seletivos da enzima dipeptidil peptidase 4 (iDPP-4) estimulam a secreção de insulina e inibem a secreção de glucagon, sendo ambos os efeitos dependentes da glicose. São geralmente bem tolerados e com um perfil satisfatório quando ao risco de hipoglicemias.²⁸ Tamez Perez He *et al* demonstraram a eficácia dos iDPP4 nestes doentes, com redução da hemoglobina glicada em até 2,46%.²⁹

Os análogos do *glucagon-like peptide-1* (aGLP-1) associam-se a atraso do esvaziamento gástrico, com diminuição do apetite,

da ingestão calórica e do peso corporal. Trata-se de uma opção aprovada como terapêutica adjuvante ou monoterapia e com evidência robusta quanto à sua eficácia e segurança em doentes obesos, com doença cardíaca ou renal e com elevado risco de hipoglicemia. A nível cardiovascular, os estudos LEADER (liraglutido) e SUSTAIN-6 (semaglutido) demonstraram reduções significativas nos episódios de enfarte agudo do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal, assim como redução na hospitalização por angina instável, revascularização coronária e na hospitalização por insuficiência cardíaca.^{30,31}

A perfusão intravenosa de exenatido demonstrou também melhorar significativamente a hiperglicemia induzida pelos GC, associando-se a um aumento da secreção de insulina e diminuição das concentrações de glucagon.^{30,32} Apesar dos benefícios demonstrados, a sua utilização associa-se a elevado custo e a sua aplicabilidade nos doentes com DM induzida pela corticoterapia ainda está em estudo.

Os inibidores do co-transportador sódio-glucose tipo 2 (iSGLT2) constituem uma nova classe de antidiabéticos com um mecanismo de ação independente da insulina. Estes aumentam a excreção urinária de glicose, com redução do peso corporal e da pressão arterial sistólica e diastólica. O estudo EMPA-REG estabeleceu vantagens a nível cardiovascular associadas à empaglifozina, demonstrando redução da mortalidade cardiovascular e de episódios de descompensação de insuficiência cardíaca. Os mecanismos para este benefício ainda não são claros.³³ A canaglifozina, através do estudo CANVAS, demonstrou também redução da mortalidade cardiovascular e ainda redução da progressão da albuminúria em doentes de elevado risco. Estes resultados promissores a nível cardiovascular foram confirmados em diversos estudos de prática clínica em contexto real.³⁴

No entanto, verificam-se alguns efeitos adversos, tais como infeções micóticas genitais, infeções do trato urinário e desidratação, principalmente em doentes idosos. Por outro lado, foram publicados dados contraditórios sobre o risco de amputações do membro inferior e fraturas ósseas, recomendando-se precaução na prescrição desta classe medicamentosa em doentes de elevado risco.^{35,36}

Além disso, ainda não existem estudos sobre o seu uso em doentes sob corticoterapia.

Insulina

A insulino terapia deve ser iniciada em doentes com hiperglicemia persistentemente ≥ 200 mg/dL e em doentes internados. Os esquemas a utilizar devem ser baseados no peso do paciente, padrão de refeições diárias, assim como o esquema posológico e tipo de GC administrado.^{24,25} A terapêutica com ADOs poderá ser mantida, caso não haja nenhuma contraindicação.^{23,24}

O esquema de insulino terapia prandial baseia-se na premissa de que a hiperglicemia secundária ao GC é predominantemente pós-prandial. Utilizando este esquema, devem ser realizadas três administrações diárias de insulina humana de ação curta ou análogos de ação rápida, coincidentes com as três principais refeições.³⁷

A dose inicial poderá atingir 0,1 U/kg por refeição, ajustada de acordo com a resposta glicêmica e a quantidade de insulina suplementar necessária para corrigir a hiperglicemia pré-prandial: 0,04 U/kg por refeição com glicemias de 200-300 mg/dL; 0,08 U/kg por refeição quando os níveis são superiores a 300 mg/dL.^{4,26} No entanto, este esquema é raramente aplicado numa primeira abordagem, pois uma percentagem significativa de doentes encontra-se medicada com uma dose elevada de GC ou tem história pessoal de hiperglicemia intermédia. Nestes casos, deve ser adicionada

insulina humana de ação intermédia (NPH) ou análogo de ação lenta (glargina ou detemir). Esta poderá ser iniciada com a dose de 0,1 U/kg/dia. Se os níveis de glicémia persistirem acima de 300 mg/dL apesar das correções prandiais, o nível de insulina basal deve ser aumentado em 0,04 U/kg e 0,05 U/kg quando > 400 mg/dL.^{4,24,26}

Por outro lado, a insulino terapia pode basear-se no esquema posológico dos GC. Em doentes medicados com uma dose única matinal de GC de ação intermédia como a prednisolona, recomenda-se a administração de insulina NPH coincidente, uma vez que o pico e a duração da ação de ambos são semelhantes.²⁶ A dose inicial deve ser 0,4 U/kg de insulina NPH, com ajustes subsequentes dependendo da resposta. Por outro lado, em doentes com duas tomas diárias de GC de ação intermédia, uma toma diária de insulina NPH geralmente não é suficiente para manter um bom controlo glicémico. Nestes casos, deve-se realizar duas administrações diárias: uma antes do pequeno-almoço (2/3 da dose total) e uma antes do jantar (1/3 da dose total). Nestes casos pode-se também introduzir um esquema basal-bólus, sendo a dose total de insulina diária dividida da seguinte forma: 30% sob a forma de insulina basal e 70% sob a forma de insulina prandial distribuída pelas três principais refeições (Fig. 4).

Em doentes sob GC de ação longa como a dexametasona, a insulina NPH pode ser substituída por análogos de ação lenta como a insulina detemir ou glargina.²⁶

Ajuste da dose de insulino terapia: Nos doentes diabéticos sob insulino terapia prévia, o seu esquema deve ser mantido, com doses adicionais, de acordo com a seguinte tabela (Tabela 2).²⁹

Se possível, deve ser explicado ao doente ou cuidador, eventuais ajustes necessários nas doses de insulina. Estes devem ser feitos a cada 2-3 dias, de acordo com os valores glicémicos e os objetivos propostos.³⁸

O ajuste na dose de insulina deve ser feito em caso de alteração na dose de GC. Geralmente, a percentagem de insulina a ajustar corresponde a 50% da alteração da dose de GC. Por exemplo, se a dose de GC for reduzida ou aumentada em 50%, a dose de insulina deverá ser reduzida ou aumentada em 25%, respetivamente.²³

Em caso de suspensão da terapêutica com GC, os doentes sem história de DM prévia poderão suspender a insulino terapia. A decisão terapêutica nos doentes com DM prévia é feita tendo em conta o seu controlo metabólico. Os doentes com bom controlo metabólico poderão retomar o seu esquema prévio, enquanto os doentes com mau controlo metabólico beneficiam de ajuste terapêutico e vigilância mais rigorosa.³⁸

Novas Terapêuticas

O conhecimento aprofundado dos mecanismos e efeitos de sinalização intracelular dos GCs poderá ajudar a desenvolver novas classes de GC. Atualmente, considera-se que a transrepressão

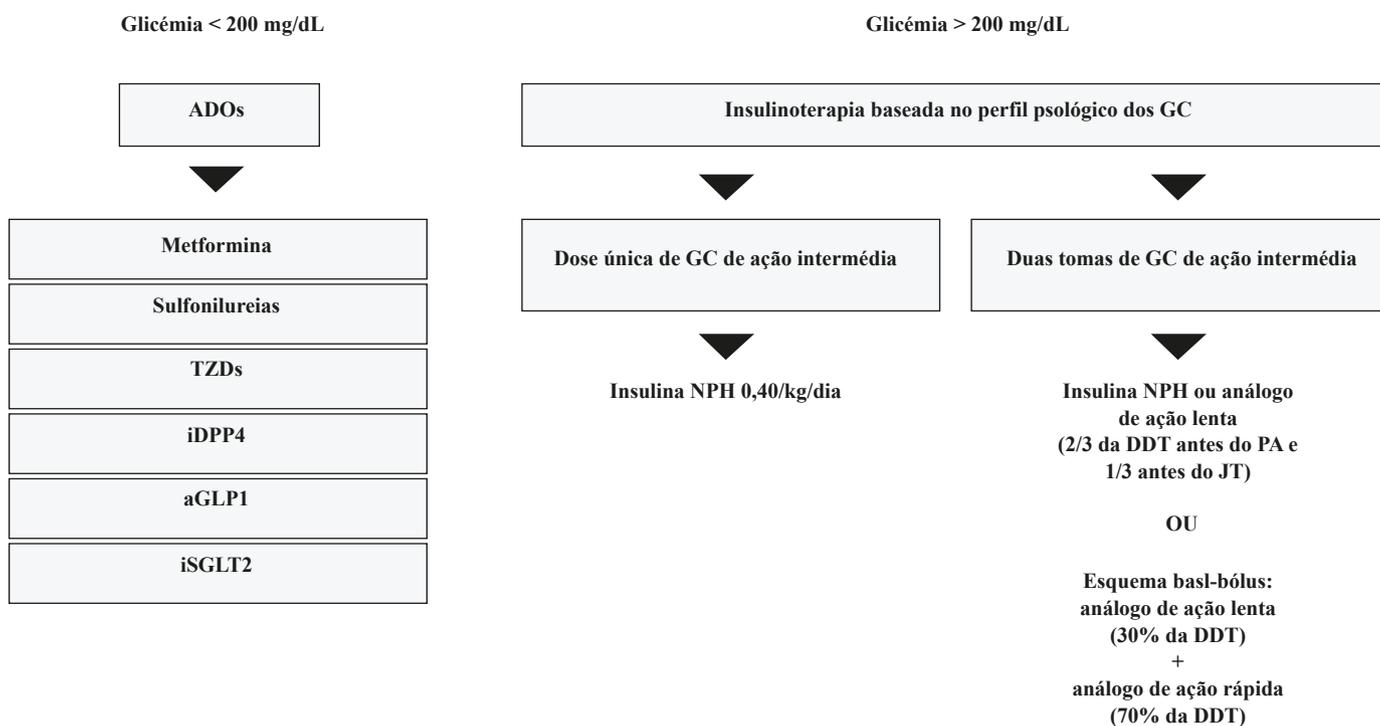


Figura 4. Algoritmo para tratamento da hiperglicémia induzida pela corticoterapia
DDT: dose diária total de insulina; PA: pequeno-almoço; JT: jantar

Tabela 2. Estimativa da dose de insulina de acordo com o peso do doente e dose de GC

Prednisolona (dose diária)	Dexametasona (dose diária)	Insulina NPH (UI/kg/dia)
10 mg	2 mg	0,1
20 mg	4 mg	0,2
30 mg	6 mg	0,3
> 40 mg	> 8 mg	0,4

de genes associados à atividade metabólica dos GC se associa à maioria dos seus efeitos terapêuticos, enquanto que a sua transativação é responsável pelos efeitos adversos. Baseado nestes conceitos, encontra-se em fase de desenvolvimento uma nova classe de GC, com resultados promissores em modelos animais. Visto que os efeitos hiperglicemiantes e imunossupressor têm diferentes mecanismos moleculares, o objetivo desta nova classe seria dissociar o efeito hiperglicemiantes, mantendo o efeito imunossupressor.^{39,40}

No entanto, os efeitos adversos dos GC não são explicados apenas pela transativação, mas também por ações não-genómicas, pelo que ainda são necessários mais estudos no sentido de desenvolver GC com menos efeitos a nível do metabolismo da glicose.⁴⁰

Conclusão

Os GC são fármacos amplamente utilizados atualmente numa grande variedade de patologias e constituem um fator de risco para o desenvolvimento de DM ou agravamento do perfil glicémico em doentes previamente diagnosticados. À medida que a utilização desta classe farmacológica vai aumentando, é expectável que a DM induzida pelos GC aumente também.

É necessária uma boa compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à hiperglicémia induzida pelos GC, de maneira a realizar um diagnóstico precoce e tratar eficazmente estes doentes.

Na maioria dos casos, a insulina deve ser o tratamento de escolha, principalmente nos doentes com glicémia > 200 mg/dL, sob a forma de esquema prandial ou baseado no esquema posológico de GC. No entanto, a abordagem farmacológica deve também ter em conta as modificações do estilo de vida, não esquecendo os ADOs como opções terapêuticas alternativas.

Apesar da DM induzida pela corticoterapia ser uma entidade nosológica relativamente frequente, não existem atualmente diretrizes formais relativas ao seu diagnóstico e tratamento (com a exceção dos casos de DM pós-transplante). A elaboração de um algoritmo definido e estruturado serviria para ajudar os clínicos a elaborar uma abordagem prática para o seu diagnóstico e tratamento.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Referências

- Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 9th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2011.
- Rafacho A, Ortsater H, Nadal A, Quesada I. Glucocorticoid treatment and endocrine pancreas function: implications for glucose homeostasis, insulin resistance and diabetes. *J Endocrinol.* 2014;24:223:R49–62. doi: 10.1530/JOE-14-0373.
- Gurwitz JH. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med.* 1994;154:97.

- Gonzalez-Gonzalez JG, Mireles-Zavala LG, Rodriguez-Gutierrez R, Gomez-Almaguer D, Lavallo-Gonzalez FJ, Tamez-Perez HE, et al. Hyperglycemia related to high-dose glucocorticoid use in noncritically ill patients. *Diabetol Metab Syndr.* 2013;5:18. doi: 10.1186/1758-5996-5-18.
- Hwang JL, Weiss RE. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment: steroid-induced diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30:96–102. doi: 10.1002/dmrr.2486.
- van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest.* 2009;39:81–93. doi: 10.1111/j.1365-2362.2008.02067.x.
- van Raalte DH, Nofrate V, Bunck MC, van Iersel T, Elassaiss Schaap J, Nassander UK, et al. Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of -cell function in healthy men. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:729–35. doi: 10.1530/EJE-09-1034.
- Yasuda K, Hines E, Kitabchi AE. Hypercortisolism and insulin resistance: comparative effects of prednisone, hydrocortisone, and dexamethasone on insulin binding of human erythrocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55:910–5.
- Wise JK, Hendler R, Felig P. Influence of glucocorticoids on glucagon secretion and plasma amino acid concentrations in man. *J Clin Invest.* 1973;52:2774–82.
- van Raalte DH, Brands M, van der Zijl NJ, Muskiet MH, Pouwels PJ, Ackermans MT, et al. Low-dose glucocorticoid treatment affects multiple aspects of intermediary metabolism in healthy humans: a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2011;54:2103–12. doi: 10.1007/s00125-011-2174-9.
- van Raalte DH, Kwa KA, van Genugten RE, Tushuizen ME, Holst JJ, Deacon CF, et al. Islet-cell dysfunction induced by glucocorticoid treatment: potential role for altered sympathovagal balance? *Metabolism.* 2013;62:568–77. doi: 10.1016/j.metabol.2012.10.007.
- Vander Kooi BT, Onuma H, Oeser JK, Svitek CA, Allen SR, Vander Kooi CW, et al. The glucose-6-phosphatase catalytic subunit gene promoter contains both positive and negative glucocorticoid response elements. *Mol Endocrinol.* 2005;19:3001–22. doi: 10.1210/me.2004-0497.
- Haber RS, Weinstein SP. Role of glucose transporters in glucocorticoid-induced insulin resistance. GLUT4 isoform in rat skeletal muscle is not decreased by dexamethasone. *Diabetes.* 1992;41:728–35.
- Ruzzin J, Wagman AS, Jensen J. Glucocorticoid-induced insulin resistance in skeletal muscles: defects in insulin signalling and the effects of a selective glycogen synthase kinase-3 inhibitor. *Diabetologia.* 2005;48:2119–30. doi: 10.1007/s00125-005-1886-0.
- Minetto MA, Lanfranco F, Motta G, Allasia S, Arvat E, D'Antona G. Steroid myopathy: Some unresolved issues. *J Endocrinol Invest.* 2011;34:370–5.
- Peckett AJ, Wright DC, Riddell MC. The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. *Metabolism.* 2011;60:1500–10. doi: 10.1016/j.metabol.2011.06.012.
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11:85–97. doi: 10.1038/nri2921.
- Mok C, To C, Yu K, Ho L. Combined low-dose mycophenolate mofetil and tacrolimus for lupus nephritis with suboptimal response to standard therapy: a 12-month prospective study. *Lupus.* 2013;22:1135–41. doi: 10.1177/0961203313502864.
- Simmons LR, Molyneaux L, Yue DK, Chua EL. Steroid-induced diabetes: is it just unmasking of type 2 diabetes? *ISRN Endocrinol.* 2012;2012:1–5.
- Sharif A, Hecking M, de Vries APJ, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions: Consensus Recommendations for PTDM. *Am J Transplant.* 2014;14:1992–2000. doi: 10.1111/ajt.12850.
- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S11–24.
- Ramirez S, Maaske J, Kim Y, Neagu V, DeLange S, Mazhari A, et al. The association between glycemic control and clinical outcomes after kidney transplantation. *Endocr Pract.* 2014;20:894–900. doi: 10.4158/EP13463. OR.
- Hirsch IB, Paauw DS. Diabetes management in special situations. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997;26:631–45.
- Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:16–38. doi: 10.1210/jc.2011-2098.

25. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S64–74.
26. Clore J, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract*. 2009;15:469–74. doi: 10.4158/EP08331.RAR.
27. Uzu T, Harada T, Sakaguchi M, Kanasaki M, Isshiki K, Araki S, et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases. *Nephron Clin Pract*. 2006;105:c54–7.
28. van Genugten RE, van Raalte DH, Muskiet MH, Heymans MW, Pouwels PJ, Ouwens DM, et al. Does dipeptidyl peptidase-4 inhibition prevent the diabetogenic effects of glucocorticoids in men with the metabolic syndrome? A randomized controlled trial. *Eur J Endocrinol*. 2014;170:429–39. doi: 10.1530/EJE-13-0610.
29. Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Miambres I, Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes*. 2014;6:9–20. doi: 10.1111/1753-0407.12090.
30. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311–22. doi: 10.1056/NEJMc1611289.
31. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016 10;375:1834–44. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
32. Matsuo K, Nambu T, Matsuda Y, Kanai Y, Yonemitsu S, Muro S, et al. Evaluation of the effects of exenatide administration in patients with type 2 diabetes with worsened glycemic control caused by glucocorticoid therapy. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2013;52:89–95.
33. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
34. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2017;377:644–57. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
35. Fadini GP, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and amputations in the US FDA Adverse Event Reporting System. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:680–1. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30257-7.
36. Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24:73–9. doi: 10.1097/MED.0000000000000311.
37. Pichardo-Lowden A, Fan C, Gabbay R. Management of hyperglycemia in the non-intensive care patient: featuring subcutaneous insulin protocols. *Endocr Pract*. 2011 ;17:249–60. doi: 10.4158/EP10220.RA.
38. Tamez-Perez HE. Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review. *World J Diabetes*. 2015;6:1073-81. doi: 10.4239/wjd.v6.i8.1073.
39. Vandevyver S, Dejager L, Tuckermann J, Libert C. New insights into the anti-inflammatory mechanisms of glucocorticoids: an emerging role for glucocorticoid-receptor-mediated transactivation. *Endocrinology*. 2013;154):993–1007. doi: 10.1210/en.2012-2045.
40. Strehl C, Buttgerit F. Optimized glucocorticoid therapy: Teaching old drugs new tricks. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;380:32–40. doi: 10.1016/j.mce.2013.01.026.