

Diplomarbeit

**Eine explorative, retrospektive Datenanalyse zu
steroidinduzierter Hyperglykämie in der Diabetesambulanz
eines tertiären Zentrums**

eingereicht von

Julia Holzgruber

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr.in med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie der
Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz**

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.- Doz. Dr.med.univ. Harald Sourij

und

Dr.med.univ. Dr.scient.med.univ. Felix Aberer

Graz, am 21.06.2018

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 21.06.2018

Julia Holzgruber eh

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Assoz. Prof. Harald Sourij, der mich von Anfang an bei meiner Diplomarbeit unterstützend betreute und es mit seiner Begeisterung für die Diabetologie schaffte, auch letzte Ungenauigkeiten in dieser Arbeit zu finden und zu verbessern.

Auch bei Dr.med.univ. Dr.sicent.med.univ. Felix Aberer möchte ich mich herzlich bedanken, denn er hatte für meine vielen Fragen stets ein offenes Ohr. Mit seiner freundlichen Art und seinem umfassenden Wissen beantwortete er mir diese immer ausführlich und unterstützte mich in jeder Situation.

Außerdem bedanke ich mich bei meinen Eltern, ohne die ich nicht dort wäre, wo ich heute bin. Vor allem bin ich ihnen für ihre alltäglichen Unterstützungen dankbar, durch die sie mein Studium möglich machten.

Auch meinen FreundInnen, StudienkollegInnen sowie meiner gesamten restlichen Familie, danke ich für die Unterstützung in all den Jahren und für die vielen unvergesslichen Erinnerungen.

Ein großer Dank geht ebenso an das gesamte Team der Endokrinologie und Diabetologie des Universitätsklinikums Graz.

Abstract – Deutsch

Einleitung und Fragestellung: Eine steroidinduzierte Hyperglykämie (SIH) ist definiert als Störung des Glukosestoffwechsels, welche durch den Einsatz von Glukokortikoiden auftritt. Sie stellt ein häufig auftretendes Problem in sämtlichen PatientInnen-Populationen dar und es gibt Anzeichen dafür, dass eine SIH auch einen prognostisch ungünstigen Risikofaktor für Morbidität und Mortalität darstellt. Da die Auswirkungen einer SIH auf die PatientInnen insgesamt unzureichend erforscht sind, sind auch Empfehlungen zur Therapie mangelhaft und heterogen.

Material und Methoden: Im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse (2012-2017) wurden PatientInnen mit SIH aus der Diabetesambulanz eines tertiären Zentrums identifiziert. Aus der elektronischen Krankenakte wurden demographische Informationen, Daten zur Steroidtherapie, antidiabetischen Behandlung sowie Blutzuckerdaten erhoben.

Ergebnisse: 189 PatientInnen mit SIH (37% weiblich, Alter 65 ± 12 Jahre, HbA1c 62 ± 20 mmol/mol) wurden in die Analyse eingeschlossen. Hauptindikation für die Steroidtherapie war eine immunsuppressive Therapie nach Organ- oder Knochenmarkstransplantation oder Transplantatabstoßungsreaktionen. Weitere Indikationen waren onkologische, dermatologische oder rheumatische Erkrankungen. Die Steroidtherapie teilte sich folgendermaßen auf: 53% Prednisolon, 17% Dexamethason und 14% Methylprednisolon, 2% andere Steroide, 14% unbekannt.

Die blutzuckersenkende Therapie setzte sich wie folgt zusammen: 57% ausschließlich Insulin, 25% Insulin und orale Antidiabetika (OAD), 15% OAD alleine und 3% nur diätetische Maßnahmen. Die Insulintherapien bestanden zu 41% aus Mischinsulin, 27% Basis-Bolus-Insulin, 27% prandiale Insulintherapie und 5% Basalinsulintherapie. Die durchschnittliche Insulindosis war 35 ± 30 Insulineinheiten (IE). 70% der PatientInnen bekamen weniger als 40IE als Dosis verabreicht. Die Insulintherapie wurde in fast 75% der Fälle laut einem fixen Behandlungsschema verordnet. Die orale (Begleit-)Therapie war in 61% eine Monotherapie (45% DPP-4-Inhibitoren, 39% Metformin, 10% Sulfonylharnstoffe, 4% GLP-1-Agonisten, 2% SGLT-2-Inhibitoren). Die oralen Kombinationstherapien (39%) bestanden in über 75% der Fälle aus Metformin und DPP-4-Inhibitoren.

In 70% der behandelten PatientInnen wurde eine tägliche Blutzuckermessung von der Diabetesambulanz empfohlen. In 57% wurde tatsächlich an den Folgetagen eine Blutzuckermessung durchgeführt, wovon 65% einem vollständigen BZTP (BZTP ≥ 3 Messungen) entsprachen.

Schlussfolgerungen: Die Daten zeigen, dass bei PatientInnen mit SIH unterschiedliche Therapiestrategien verfolgt werden. Die gesammelten Informationen sollen zusammen mit weiteren prospektiven Daten dazu beitragen, medikamentöse Strategien zu vergleichen und daraus Therapieempfehlungen abzuleiten.

Abstract – English

Introduction: Steroid-induced hyperglycemia (SIH) is defined as a disorder of glucose metabolism caused by a therapy with glucocorticoids. SIH is a common issue in all patient populations and further it might be associated with adverse outcome. In general, the prognostic impact of SIH is poorly investigated and valid guidelines for the treatment are insufficient and heterogeneous.

Material and methods: In a retrospective analysis (2012-2017), patients with SIH were identified from the diabetes outpatient department. Demographic information, data on steroid therapy, antidiabetic treatment as well as amount and quality of blood glucose values were collected from the electronic medical record.

Results: 189 patients with SIH (37% female, age 65 ± 12 years, HbA1c 62 ± 20 mmol/mol) were included in this analysis. Main indication for steroid therapy was an immunosuppressive therapy after organ or bone marrow transplantation as well as graft-rejection-reactions. Further indications were oncological, dermatological or rheumatic diseases.

Steroid therapy was subdivided into 53% prednisolone, 17% dexamethasone and 14% methylprednisolone, 2% other steroids, 14% unknown.

Antidiabetic treatment was prescribed as following: 57% insulin only, 25% combination of insulin and oral antidiabetic drugs (OAD), 15% OAD only and 3% dietary. The insulin regimen included 41% premixed insulin, 27% basal-bolus insulin, 27% prandial insulin and 5% basal insulin.

In patients using insulin therapy, the mean insulin dose was 35 ± 30 insulin units (IU) daily. 70% of those patients received less than 40IU. In almost 75% of the cases insulin was prescribed according to a strict treatment regimen.

61% of oral therapies were monotherapies (45% DPP-4-inhibitors, 39% metformin, 10% sulfonylureas, 4% GLP-1-agonists, 2% SGLT-2-inhibitors). A combination of two or more OADs (39%) consisted in more than 75% of metformin and DPP-4-inhibitors.

In 70% of the patients, self-blood glucose monitoring was recommended by diabetes outpatient clinic. In 57% regular blood glucose profiling was performed in the following days, 65% were performed as complete daily blood glucose profiling (≥ 3 measurements).

Conclusions: Our collected results have demonstrated that physicians follow very heterogenous treatment strategies in patients with SIH. This retrospective analysis and further prospective data should support to compare prescribed therapy regimens and to elaborate general valid therapy recommendations.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	iii
Abstract – Deutsch	iv
Abstract – English	vi
Inhaltsverzeichnis	viii
Abkürzungen und Glossar	x
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis	xii
Einleitung	1
1 Definition des Diabetes Mellitus	1
2 Einteilung des Diabetes Mellitus	1
2.1 <i>Epidemiologie</i>	2
2.2 <i>Komplikationen einer Diabeteserkrankung</i>	4
3 Definition, Inzidenz und Prävalenz der steroidinduzierten Hyperglykämie	5
4 Pathophysiologie der steroidinduzierten Hyperglykämie	5
4.1 <i>Glukokortikoide – Allgemeines, Regulation und Wirkung</i>	6
4.2 <i>Mechanismen der steroidinduzierten Hyperglykämie</i>	6
4.2.1 <i>Effekte der GC auf die β-Zellen des Pankreas</i>	7
4.2.2 <i>Effekte der GC auf die α-Zellen des Pankreas</i>	7
4.2.3 <i>Effekte der GC auf die Glukoseproduktion in der Leber</i>	8
4.2.4 <i>Effekte der GC auf die Aufnahme der Glukose in die Zellen</i>	8
4.2.5 <i>Effekte der GC auf den Magen-Darmtrakt</i>	9
4.3 <i>Zeitlicher Verlauf der Entstehung einer steroidinduzierten Hyperglykämie</i>	10
5 Pharmakokinetik und – dynamik von Glukokortikoiden	10
6 Indikationen für eine Steroidtherapie	13
7 Diagnose der steroidinduzierten Hyperglykämie	15
7.1 <i>Diagnosekriterien</i>	15
7.2 <i>Screeningverfahren</i>	15
7.3 <i>Diagnostikmethoden</i>	16
8 Risikofaktoren der steroidinduzierten Hyperglykämie	17
9 Auswirkungen einer SIH auf die PatientInnenprognose	17
9.1 <i>Mortalität und Outcome</i>	18
9.2 <i>Transplantatüberleben</i>	19
9.3 <i>Infektionen</i>	19
9.4 <i>Krankenhausaufenthalte</i>	19
10 Therapie der steroidinduzierten Hyperglykämie	20
10.1 <i>Lebensstilmodifikation</i>	21
10.2 <i>Orale Antidiabetika</i>	21
10.2.1 <i>Metformin</i>	22
10.2.2 <i>Inkretin – Mimetika</i>	22
10.2.3 <i>Sulfonylharnstoffe</i>	23
10.2.4 <i>Thiazolidindione (Glitazone, Insulin-Sensitizer)</i>	23
10.2.5 <i>SGLT-2-Inhibitoren</i>	24

10.3	<i>Insulintherapie</i>	24
10.3.1	Basalinsulin	26
10.3.2	Bolusinsulin	27
10.3.3	Andere Insulinregime	28
10.4	<i>Kombination aus Insulin und oralen Antidiabetika</i>	28
Retrospektive Datenanalyse von PatientInnen mit steroidinduzierter Hyperglykämie in der Diabetesambulanz eines tertiären Zentrums		30
11	Material und Methoden	30
11.1	<i>Statistische Methoden</i>	30
11.2	<i>Ziele der Studie</i>	31
12	Ergebnisse	32
1.1	<i>PatientInnen Charakteristika</i>	32
12.1.1	Dokumentation und Kontakt mit der Diabetesambulanz	33
12.2	<i>Indikationen der Steroidtherapie</i>	36
12.2.1	Indikation der Steroidtherapie in Bezug auf den Krankenhausaufenthalt	37
12.3	<i>Steroidtherapie</i>	39
12.3.1	Verteilung der Steroide in den Indikationsgruppen	39
12.3.2	Steroidtherapie in Abhängigkeit des HbA1c-Wertes	41
12.4	<i>Antidiabetische Therapie</i>	41
12.4.1	Insulintherapie	42
12.4.2	Orale Antidiabetika	46
12.4.3	Antidiabetische Therapie in Bezug auf die Kontaktaufnahme	47
12.4.4	Antidiabetische Therapie in Bezug auf einen anamnestischen Diabetes Mellitus	47
12.4.5	Antidiabetische Therapie in Bezug auf die Indikationsgruppe	48
12.4.6	Antidiabetischen Therapie in Bezug auf den HbA1c-Wert	49
12.5	<i>Analyse der Blutzuckermessungen</i>	49
13	Diskussion	54
14	Conclusio	57
	Literatur	58

Abkürzungen und Glossar

5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
BMI	Body Mass Index
BZ	Blutzucker
CED	Chronisch, entzündliche Darmerkrankung
COPD	Chronisch, obstruktive Lungenerkrankung
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus Typ 1
DM2	Diabetes Mellitus Typ 2
DPP-4	Dipeptidylpeptidase 4
GC	Glukokortikoide
GDM	Gestationsdiabetes
GLP-1	Glucose like Peptide 1
GLUT2	Glukosetransporter 2
GvHD	Graft-versus-Host-Krankheit
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HHN – Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
HWZ	Halbwertszeit
IE/IU	Insulineinheit/insulin unit
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
MC	Mineralkortikoide
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mmol/mol	Millimol pro Mol
MODY	Maturity-Onset Diabetes of the Young
NBZ	Nüchternblutzucker
NODAT	neudiagnostizierter Diabetes nach Organtransplantation
OAD	Orale Antidiabetika
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
PPG	Preproglukagon
RF	Risikofaktor
SGLT2	Sodium Glucose linked Transporter 2
SH	Sulfanylharnstoff
SIH	Steroidinduzierte Hyperglykämie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathophysiologischer Überblick der SIH (35) modifiziert von Magdalena Kohlmaier	10
Abbildung 2: Algorithmus des SIH - Managements (23, 28, 36) modifiziert von Julia Holzgruber	29
Abbildung 3: Suchergebnis der Diagnoseabfrage zu den Begriffen „steroidinduzierte Hyperglykämie“ und ähnliche	34
Abbildung 4: Diabetes Mellitus in der Anamnese.....	35
Abbildung 5: Verteilung der Grunderkrankungen innerhalb der Hauptindikationsgruppe für GC Therapie	36
Abbildung 6: Ätiologie der onkologisch bedingten GC Einnahme (N=34).....	37
Abbildung 7: Art der Kontaktaufnahme in Zusammenhang mit Indikation der GC Therapie	38
Abbildung 8: Kontaktaufnahme in der Hauptindikationsgruppe (N=77).....	38
Abbildung 9: Prozentuelle Verteilung der Steroidtherapie	39
Abbildung 10: Steroidtherapie in den Indikationsgruppen	40
Abbildung 11: Steroidtherapie bei TransplantationspatientInnen	40
Abbildung 12: Steroidtherapie in Abhängigkeit des HbA1c Wertes (N=144).....	41
Abbildung 13: Prozentuelle Verteilung der antidiabetischen Therapie.....	42
Abbildung 14: Prozentuelle Verteilung der verwendeten Behandlungsschemata bei Insulintherapie	42
Abbildung 15: Vergleich der Insulindosis (IE) bei den vorhandenen Therapieoptionen....	44
Abbildung 16: Prozentuelle Verteilung der oralen Antidiabetika	46
Abbildung 17: Antidiabetische Therapie in Bezug auf die Kontaktaufnahme.....	47
Abbildung 18: Therapie in Abhängigkeit von einem (un-)bekannten DM	48
Abbildung 19: Antidiabetische Therapie in den einzelnen Indikationsgruppen	48
Abbildung 20: Antidiabetische Therapie in Bezug auf den HbA1c-Wert.....	49
Abbildung 21: Vergleich der Glukosemittelwerte (mg/dl) mit Steroidpräparat.....	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ätiologische Klassifikation des Diabetes Mellitus modifiziert nach (1).....	3
Tabelle 2: Übersicht über die Äquivalentdosis (mg), Halbwertszeit (HWZ), Eigenschaften und den therapeutischen Einsatzbereich diverser GC modifiziert nach (44)	11
Tabelle 3: Typische Anwendungsbereiche der GC modifiziert nach (44)	14
Tabelle 4: Kriterien für die Diagnosestellung der SIH modifiziert nach (2).....	15
Tabelle 5: PatientInnen Charakteristika	33
Tabelle 6: Zeitliche Differenz (in Jahren) zwischen Erstdiagnose der SIH und Erstkontakt	35
Tabelle 7: Insulindosis in Abhängigkeit von Behandlungsschemata	43
Tabelle 8: Verabreichte Insulindosis (IE).....	43
Tabelle 9: Therapieschemata der Insulintherapie	45
Tabelle 10: Insulintherapieschemata in Abhängigkeit der Diabetesdauer in Jahren	45
Tabelle 11: Insulindosis (IE) in Abhängigkeit von der Diabetesdauer in Jahren	46
Tabelle 12: Analyse der Blutzuckerwerte (I)	50
Tabelle 13: Analyse der Blutzuckerwerte bei allen PatientInnen (II)	50
Tabelle 14: Analyse der Blutzuckerwerte bei stationären PatientInnen (III)	51
Tabelle 15: Steroidpräparat und der hyperglykämische Effekt auf die Glukosewerte.....	52

Einleitung

1 Definition des Diabetes Mellitus

Ein Diabetes Mellitus (DM) ist eine komplexe, metabolische Erkrankung, bei der sich als Hauptcharakteristikum ein pathologisch erhöhter Blutzuckerwert (Hyperglykämie) nachweisen lässt. Dies kann einerseits bedingt sein durch Defekte der Insulinsekretion sowie Störungen der Insulinaktivität, andererseits können Autoimmunphänomene zur Zerstörung von insulinproduzierenden Zellen beitragen.

Ein chronisch erhöhter Blutzuckerspiegel steht in enger Beziehung zu organischen Langzeitschäden, vaskulären Dysfunktionen und führt im weiteren auch zu Organversagen, welches sich vor allem an Herz-Kreislauf-System, Augen, Nieren und Nervensystem manifestiert. (1)

2 Einteilung des Diabetes Mellitus

Ein DM weist eine sehr heterogene Einteilung auf und viele DiabetikerInnen lassen sich nicht einer einzelnen Klasse zuordnen. (2) Je nach Ätiologie unterscheidet man vier Hauptgruppen, welche in Tabelle 1 zusammengefasst sind.

Beim Typ 1 Diabetes (DM1) handelt es sich um einen autoimmunologischen Prozess, welcher zu einer Zerstörung der insulinsekretierenden β -Zellen des Pankreas und letztlich zu einem Insulinmangel und einer Hyperglykämie führt.

Der Typ 2 Diabetes (DM2) ist gekennzeichnet durch eine Resistenz der Zellen des Körpers auf Insulin, welches zwar meist ausreichend gebildet wird, jedoch nur unzureichend an den Endorganen wirkt. Einem DM2 geht üblicherweise eine Hyperinsulinämie voraus. Durch diese Hyperinsulinämie können Blutzuckerwerte oft jahre- bis jahrzehntelange im Normbereich gehalten werden, bis sich ein DM2 manifestiert. Frühstadien eines DM2, in welchen sich zwar noch keine erhöhten Blutzuckerwerte zeigen, jedoch bereits eine mahlzeitunabhängige Hyperinsulinämie vorliegt, bezeichnet man als Glukosetoleranzstörung oder Prädiabetes. (3)

Der Gestationsdiabetes (GDM) ist eine gestörte Glukosetoleranz, welche sich im Rahmen einer Schwangerschaft, meist in den letzten Schwangerschaftswochen, entwickelt oder in diesem Zeitraum erstmalig diagnostiziert wird.

In den meisten Fällen ist dieser hyperglykämische Zustand nach der Geburt reversibel, eine Persistenz des DM kann jedoch vorkommen. Zudem ist ein GDM ein Risikofaktor für die Entstehung eines DM2 im höheren Alter. (2)

Man unterscheidet zusätzlich noch die Kategorie anderer spezifischer Diabetestypen, welche alle weiteren Erscheinungsformen zusammenfasst, denn heutzutage weiß man, dass viele verschiedene Mechanismen bei der Entstehung mitspielen, welche ineinander übergehen können, und dass diese wiederum durch genetische und umweltbedingte Faktoren beeinflussbar sind. (4) Weiters ist es möglich, dass PatientInnen Merkmale von zwei oder mehreren verschiedenen Diabetesarten aufweisen können. (4) Bedingt durch die unterschiedlichen Entstehungsmechanismen sind einige PatientInnen mit DM nur schwer zu klassifizieren, so auch die steroidinduzierte Hyperglykämie (SIH). (1)

Die SIH ist die häufigste Form eines medikamentös induzierten Diabetes Mellitus.

2.1 Epidemiologie

Die Prävalenz des DM hat sich in den letzten 3 Jahrzehnten verdoppelt, was sich ebenso in der weltweiten Zunahme von Fettleibigkeit und Adipositas widerspiegelt. (5) Eine weltweite Schätzung der International Diabetes Federation (IDF) besagt, dass aktuell über 415 Millionen Menschen (8,8% der Bevölkerung) an DM leiden und bis 2040 soll diese Zahl auf 642 Millionen (10,4%) ansteigen. (6) Ähnliche Schätzungen zeigen die NCD Risk Factor Collaboration und die WHO mit 422 Millionen Betroffenen in 2014 weltweit. (5, 7)

Darüber hinaus vermutet man, dass die Zunahme vor allem in den Entwicklungsländern stärker sein wird (8), da diese Länder immer mehr den westlichen Lebensstil, und damit sitzende Tätigkeiten, mangelnde Bewegung und kalorienreiche Kost, übernehmen, welcher einen Risikofaktor für DM2 darstellt. (9)

Prävalenzzahlen zeigen große geographische Unterschiede. Die höchste Prävalenz (altersangeglichen) zeigt die nordamerikanische und karibische Region mit 11%, im Vergleich dazu hat Afrika mit 4,4% die niedrigste Prävalenz. Dies ist vermutlich durch eine geringere Urbanisierung und durch Unterernährung bedingt. Europa liegt mit einer Prävalenz von 6,8% an vorletzter Stelle der kontinentalen Weltrangliste. Österreich befindet sich mit einer Prävalenz von 6,4% ebenso im unteren Bereich. (10)

Ätiologische Klassifikation des Diabetes Mellitus

<p>1. Typ 1 Diabetes</p> <p>a. Immunologisch bedingt</p> <p>b. Idiopathisch</p> <p>2. Typ 2 Diabetes</p> <p>3. Andere spezifische Diabetestypen</p> <p>a. Genetische Defekte der β-Zellfunktion</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Chromosom 20, HNF-4alpha (MODY1) ii. Chromosom 7, Glukokinase (MODY2) iii. Chromosom 12, HNF-1alpha (MODY3) iv. Mitochondriale DNA v. Und andere (MODY4 – 6) <p>b. Genetische Defekte der Insulinaktivität</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Typ A Insulinresistenz ii. Leprechaunismus iii. Rabson-Mendenhall Syndrom iv. Lipoatrophischer Diabetes v. Und andere <p>c. Erkrankungen der exokrinen Pankreas</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Pankreatitis ii. Trauma/Pankreatektomie iii. Neoplasie iv. Zystische Fibrose v. Hämochromatose vi. Und andere <p>d. Endokrinopathien</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Akromegalie ii. Cushing Syndrom iii. Glukagonom iv. Phäochromozytom v. Hyperthyreose vi. Somatostatinom 	<ul style="list-style-type: none"> vii. Aldosteronom viii. Und andere <p>e. Medikamentös oder toxisch induziert</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Glukokortikosteroide ii. Pentamidin iii. Nikotinsäure iv. Schilddrüsenhormone v. β-Sympathomimetika vi. Thiaziddiuretika vii. Und andere <p>f. Infektionen</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Kongenitale Röteln ii. Zytomegalievirus iii. Und andere <p>g. Seltene immunologisch bedingte Formen des Diabetes</p> <ul style="list-style-type: none"> i. „Stiff-Man“ Syndrom ii. Antiinsulinantikörper Syndrom iii. Und andere <p>h. Genetische Syndrome assoziiert mit Diabetes</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Down Syndrom ii. Klinefelter Syndrom iii. Turner Syndrom iv. Und andere <p>4. Gestationsdiabetes</p>
---	--

Tabelle 1: Ätiologische Klassifikation des Diabetes Mellitus modifiziert nach (1)

2.2 Komplikationen einer Diabeteserkrankung

Diabetes Mellitus ist mit einer Vielzahl von Folgeschäden, welche das gesamte Organsystem betreffen können, assoziiert. Diese Komplikationen können akut oder im späteren Verlauf auftreten. Unbehandelt führen die Folgeschäden zu einer erhöhten Komorbidität und Mortalität. Mithilfe einer guten therapeutischen Einstellung und einer Edukation der PatientInnen können diese Komplikationen verhindert bzw. minimiert werden. (5)

Zu den akuten Komplikationen zählen unter anderem Stoffwechsellagestörungen, wie zum Beispiel die Hypoglykämie, hypoglykämisches Koma, diabetische Ketoazidose und der hyperglykämische, hyperosmolare Zustand. (5) (Näheres siehe Kapitel 9)

Spätkomplikationen werden in mikro- oder makrovaskuläre Schäden unterteilt und betreffen verschiedenste Organsysteme. Kardiovaskuläre und nephropathische Komplikationen sind mit der höchsten Mortalität assoziiert. Eine diabetische Stoffwechsellage wird häufig erst durch das Auftreten von Spätkomplikationen diagnostiziert. (5)

Bei den mikrovaskulären Spätfolgen unterscheidet man die diabetische Retinopathie, diabetische Nephropathie und diabetische Neuropathie. Ein Drittel aller DiabetikerInnen weisen eine diabetische Retinopathie auf, die Prävalenz für ein chronisches Nierenversagen ist um das 10-fache höher.

Makrovaskuläre Komplikationen sind vor allem arteriosklerotische Schäden, wie Myokardinfarkt, Insult und periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). PatientInnen mit DM haben ein 2-3-fach höheres Risiko, eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln. Auch das diabetische Fußsyndrom stellt eine typische Folgeerkrankung dar. Generell gilt ein DM als Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, Erblindung, Nierenversagen und Extremitätenamputationen. (10)

3 Definition, Inzidenz und Prävalenz der steroidinduzierten Hyperglykämie

Eine steroidinduzierte Hyperglykämie (SIH) oder ein Steroiddiabetes ist definiert als abnormaler Anstieg der Blutglukose in Zusammenhang mit der Gabe von Glukokortikoiden (GC) bei PatientInnen mit oder ohne vorbekannten DM. (11)

Die Inzidenz für das Auftreten einer steroidinduzierten Hyperglykämie bei hospitalisierten PatientInnen ohne vorbestehenden Diabetes liegt bei über 50%. (12), wobei das Risiko für das Auftreten vor allem mit der Höhe und Dauer der Steroidtherapie korreliert. Weitere Risikofaktoren werden weiter unten (Kapitel 8) beschrieben. Bis zu 40% der PatientInnen mit einer primären Nephropathie und ohne bekannter Glukosetoleranzstörung entwickeln einen DM nach Einleitung einer Steroidtherapie. (13) Bei PatientInnen mit Erkrankungen des Respirationstraktes liegt die Prävalenz bei 14,7%. (14) Die Inzidenz der SIH schwankt bei PatientInnen nach einer Organ- oder Stammzelltransplantation zwischen 2% und 53% (15-18). Eine hochdosierte Steroidgabe (>1mg/kg/Tag Prednisolon) bei systemischen Lupus erythematosus führt bei 12,6% der PatientInnen zur Entwicklung einer SIH. (19)

Die Wahrscheinlichkeit bei hospitalisierten PatientInnen, welche mit hochdosierten Steroiden, definiert als über 25mg Prednison, 4mg Dexamethason oder 100mg Hydrocortison pro Tag über mehr als 48 Stunden, behandelt wurden, zumindest einen hyperglykämischen Wert (in dieser Studie definiert als >8 mmol/l \approx 144mg/dl) aufzuweisen liegt bei bis zu 86% (20)

Burt et. al. zeigen im Vergleich dazu eine Wahrscheinlichkeit von 53%, dass sich bei hospitalisierten PatientInnen unter Prednisolontherapie ohne anamnestischen DM eine Hyperglykämie (\geq 200mg/dl) entwickelt. (21)

4 Pathophysiologie der steroidinduzierten Hyperglykämie

Steroide sind die häufigste Ursache für die medikamenteninduzierte Hyperglykämie. (22, 23) Der Mechanismus, welcher zur Glukoseintoleranz führt, ist ähnlich dem des DM2, denn Glukokortikoide (GC) erhöhen die Insulinresistenz in Abhängigkeit von der verabreichten Dosis und des spezifischen Wirkstoffes. (24)

Es gibt Theorien, die besagen, dass eine SIH eine Demaskierung einer bereits vorliegenden Störung des Glukosestoffwechsels darstellt. Der exakte Mechanismus des Effekts von Steroiden auf den Glukosemetabolismus ist jedoch nach wie vor nur unzureichend erforscht.

4.1 Glukokortikoide – Allgemeines, Regulation und Wirkung

GC sind körpereigene Hormone, die von der Nebennierenrinde sezerniert und durch die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse) reguliert werden. Das wichtigste endogene GC ist Cortisol, welches aus Cholesterol synthetisiert, und einem zirkadianen Rhythmus folgend, sezerniert wird.

Cortisol spielt eine relevante Rolle im Glukose-, Lipid- und Proteinmetabolismus und wirkt im Energiehaushalt des Körpers mit. GC führen zu einer Steigerung der Lipolyse, der Proteolyse und der Glukoseproduktion (Glukoneogenese) in der Leber und stellen im weiteren Verlauf somit Substrate für den oxidativen Metabolismus bereit. (22, 25)

In einer Konzentration oberhalb des physiologischen Bereiches haben GC eine starke antiinflammatorische und immunsuppressive Wirkung, daher sind diese auch seit Jahrzehnten für die Therapie von diversen Entzündungsreaktionen etabliert. Jedoch ist der Einsatz von GC durch das Auftreten diverser Nebenwirkungen klar definiert und beschränkt. (26, 27) Die Effekte sind vor allem von der verschriebenen Dosis sowie von der Dauer der Einnahme abhängig. (24, 26, 27)

4.2 Mechanismen der steroidinduzierten Hyperglykämie

Effekte der GC auf den Glukosemetabolismus sind durch Störungen vieler verschiedener Mechanismen erklärbar:

- β -Zell-Dysfunktion (Störung der Insulinsensitivität, -produktion und -sekretion)
- Erhöhung der Insulinresistenz
- Steigerung der endogenen Glukoseproduktion
- Verstärkung der Effekte von gegenregulatorischen Hormonen (z.B. Glukagon)
- Verminderte Glukoseaufnahme in die Muskel- und Fettzellen

(22, 28)

4.2.1 Effekte der GC auf die β -Zellen des Pankreas

Steroide verursachen eine verminderte Produktion und Sekretion von Insulin aus den β -Zellen des Pankreas. Die dadurch bedingte verminderte Wirkung des Insulins führt zu einer Hyperglykämie, da die Glukoseproduktion der Leber nicht genügend supprimiert werden kann und die Glukose nicht ausreichend in die Muskel- und Fettzellen aufgenommen wird. (26, 27)

Ebenso kommt es zu einer steroidinduzierten Insulinresistenz. Normalerweise führt dies zu einer kompensatorischen Zunahme der Insulinsekretion (Hyperinsulinämie) aus dem Pankreas, damit der Glukosespiegel im Plasma auf einem normalen Level bleibt. (25) Bei PatientInnen, die bereits eine reduzierte Insulinsensitivität und -sekretion aufweisen, geht dieser kompensierende Effekt jedoch verloren und eine exogene Steroidapplikation führt zur Hyperglykämie. (14)

Ein Überschuss an Insulin kann zu einer verminderten Expression von Insulinrezeptoren (Downregulation) führen und somit wiederum zu einer Verminderung der Bindungsfähigkeit von Insulin. Diese Prozesse sind sowohl von der Zeit als auch von der Konzentration der GC abhängig. (29)

Menschen, die bereits im Vorhinein eine verminderte β -Zell-Funktion oder eine verminderte Insulinsensitivität aufweisen, sind prädisponiert, einen DM im Rahmen einer GC-Therapie zu entwickeln. (30, 31)

4.2.2 Effekte der GC auf die α -Zellen des Pankreas

Glukagon wird von den α -Zellen des Pankreas produziert und fördert als Gegenspieler von Insulin die Glukoneogenese und Glykolyse und steigert somit bei Bedarf den Glukosespiegel im Blut. (32)

GC können mit Glukagon interagieren, indem sie eine Steigerung der Glukagonsekretion bewirken. (25, 33) Dieser Effekt tritt häufig erst bei hochdosierter GC Gabe (>30mg Prednisolon) ein. (34) Eine 3-tägige Dexamethasongabe (2mg/Tag) zeigt bei normalgewichtigen PatientInnen einen Anstieg des Glukagonspiegels um 55%, bei Übergewichtigen (\pm DM2) oder PatientInnen mit Cushing Syndrom sogar um über 100%. (33) Normalerweise ist der Glukagonspiegel im postprandialen Zustand supprimiert, durch GC Gabe kann es jedoch zu einem mahlzeitunabhängigen Anstieg des Glukagons kommen und somit zu einer hyperglykämischen Stoffwechsellage führen.

4.2.3 Effekte der GC auf die Glukoseproduktion in der Leber

Die Leber spielt durch die dort stattfindende Glukoneogenese und die Glykolyse eine zentrale Rolle in der Kontrolle der Glukosehomöostase. (22)

Ein Überschuss an GC führt zu einem Anstieg der endogenen Glukoseproduktion. Dies geschieht über eine Steigerung der glukoneogenen und glykogenen Kapazität. Weiters bewirken GC einen Anstieg der Verfügbarkeit und eine Aufnahme von Substraten in den Glukoneogenese – Zyklus.

Einerseits erhöhen GC den Aminosäurespiegel im Blut, indem sie den Abbau von Proteinen (Proteolyse) fördern, andererseits vermindern sie die Einlagerung von Aminosäuren in den Skelettmuskel. Dies führt im Weiteren zu einer gesteigerten Aufnahme von Aminosäuren in die Leber und diese dienen wiederum als Substrat für die Glukoneogenese. (25) Außerdem wird durch GC die Lipolyse gesteigert und somit die im Serum vorhanden freien Fettsäuren und Triglyzeride vermehrt gebildet, welche ebenfalls für die Glukoneogenese bereitgestellt werden.

Darüber hinaus kommt es zu einer Induktion der Synthese und Aktivitätsmodulation von Enzymen. Hierbei wird bei Steroidexposition die Glykogen Synthetase A vermehrt stimuliert, welche für die Glykogensynthese zuständig ist. Dies geschieht auch in Phasen, in der das Enzym normalerweise inaktiv wäre. Dieser Effekt ist dosisabhängig und GC steigern eher die Aktivität als die Gesamtmenge des Enzyms. (25)

GC erhöhen zudem die endogene Glukoseproduktion auch direkt, indem sie eine große Zahl an Genen, welche in den Kohlehydratmetabolismus involviert sind, aktivieren. (22)

4.2.4 Effekte der GC auf die Aufnahme der Glukose in die Zellen

Das Skelettmuskelgewebe ist der wichtigste Glukosespeicher des Körpers und lagert insulinabhängig Glukose im postprandialen Zustand in die Muskelzelle ein. Steroide führen durch Interaktion mit der Signalkaskade in den Muskelzellen zu einer Insulinresistenz. (35) Dadurch kommt es in 30-50% zu einer Reduktion der insulinstimulierten Glukoseaufnahme in die Zellen und in 70% zu einer Reduktion der insulinstimulierten Glykogensynthese. Folglich steigt die Glukose im Blut an. (36, 37) Zusätzlich gibt es Hinweise, dass GC einen Effekt auf die insulinbedingte Rekrutierung von Kapillargefäßen aufweisen und es dadurch zu einer Verringerung der Glukoseaufnahme in die Skelettmuskulatur kommt. (35)

Auf Höhe des Fettgewebes fördern GC die Einlagerung des Fettes vorwiegend in die Organe, während die peripheren muskulären Reserven reduziert werden. Steroide fördern einerseits die Expression von Resistin und Adipokinin, welche die Glukosetoleranz beeinflussen, andererseits vermindern sie die Expression von Adiponectin, welches die Insulinsensitivität beeinflusst. Weiters stimulieren sie die Expression und Sekretion von Leptin. Diese Effekte führen letztendlich zu einem gesteigerten Plasmalevel der nicht veresterten Fettsäuren, welche in den Muskelzellen kumulieren und durch Interaktion mit dem Insulinsignalweg die Glukoseaufnahme in die Zelle hemmen. (36, 37)

4.2.5 Effekte der GC auf den Magen-Darmtrakt

Inkretinhormone, z.B. Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1), werden glukoseabhängig nach der Nahrungsaufnahme aus dem Dünndarm sezerniert und weisen einen blutzuckersenkenden Effekt durch Stimulierung der postprandialen Insulinsekretion auf. (38) GLP-1 induziert zwar sofort eine Insulinsekretion, jedoch nur wenn der Blutglukosespiegel erhöht ist; aus diesem Grund haben GLP-1-Analoga in therapeutischer Verwendung kaum oder kein hypoglykämisches Potential. Weiters verzögert GLP-1 die Magenentleerung, was zu einem schnelleren Sättigungsgefühl, vermindertem Appetit sowie zur Gewichtsabnahme führt. Inkretinhormone haben auch einen direkten Effekt auf das Hungerzentrum im Hirn. GLP-1 zeigt eine kurze Halbwertszeit von 1 bis 2 Minuten, da es von dem Enzym Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) abgebaut wird. (35) Dadurch erklärt sich auch die blutzuckersenkende Wirkung der GLP-1-Analoga und DPP-4-Inhibitoren in der Therapie des DM2. Diese Theorie erlaubt daher auch den Einsatz der Inkretinmimetika für die Behandlung der SIH.

In Versuchen mit Ratten zeigen GC eine Reduktion des GLP-1 Levels, indem sie zu einer steroidbedingten Veränderung der Genexpression des Preproglukagons (PPG) führen. PPG stellt einen Vorläufer des GLP-1 dar und bei verminderter Produktion der PPG-mRNA kommt es zu einem Absinken des Inkretinhormons. (39) Andere Studien, welche gesunde Probanden unter Steroidtherapie (Prednisolon 7,5mg/Tag, 30mg/Tag oder 37,5 mg/Tag) untersuchten, konnten diesen Effekt auf die humane GLP-1 Konzentration jedoch nicht nachweisen. (40-42) Stattdessen zeigte sich eine Reduktion des insulinotropen Effektes des GLP-1, das heißt eine reduzierte Wirkung der glukosestimulierten Insulinsekretion. (43) Demnach ist auch eine gestörte Darm-Inseldarm-Achse bei PatientInnen mit SIH zu vermuten. (35) Die Effekte der GC auf die SIH sind in Abbildung 1 noch einmal zusammengefasst.

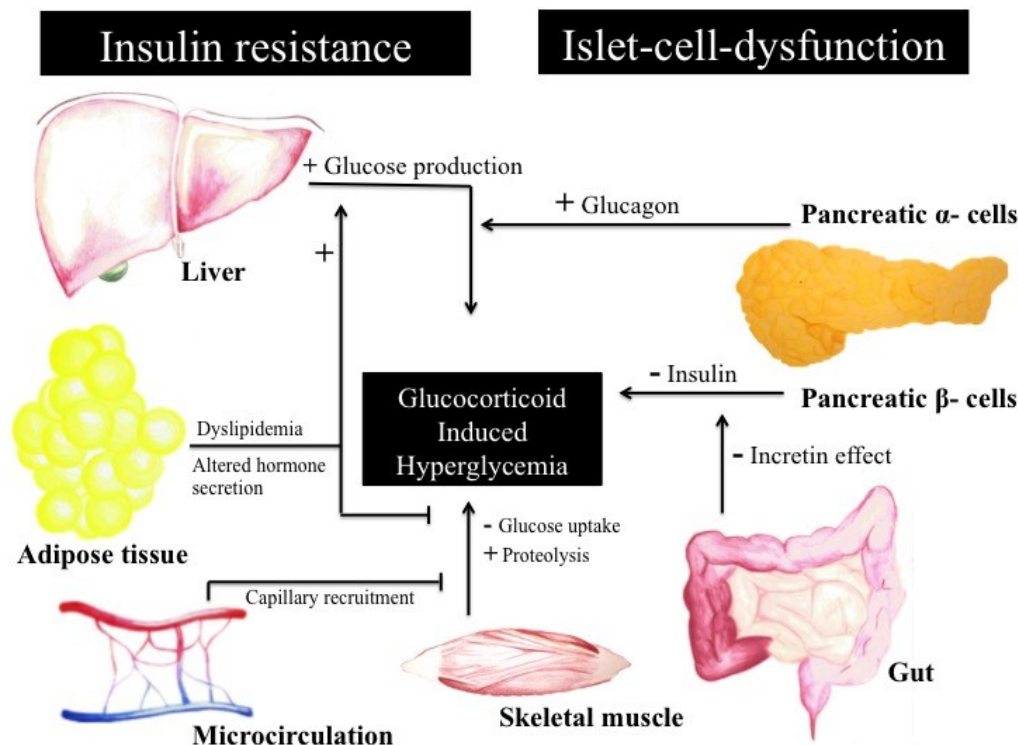


Abbildung 1: Pathophysiologischer Überblick der SIH (35) modifiziert von Magdalena Kohlmaier

4.3 Zeitlicher Verlauf der Entstehung einer steroidinduzierten Hyperglykämie

Bereits innerhalb des ersten Tages nach Einleitung der GC Therapie kommt es bei RisikopatientInnen zu einer Hyperglykämie und einer Hyperinsulinämie. (25) So schnell wie sich diese Veränderungen entwickeln, so zügig bildet sich die hyperglykämische Wirkung normalerweise auch wieder zurück. Dies erfolgt meist direkt nach dem Absetzen der GC oder spätestens nach 48 Stunden. (27)

5 Pharmakokinetik und – dynamik von Glukokortikoiden

GC unterscheiden sich durch ihre pharmakologischen Eigenschaften, wie Wirkstärke (Potenz) und –dauer sowie dem Verhältnis von Mineralokortikoid-Glukokortikoid-Gehalt und bestimmen dadurch die Wirksamkeit und den Einsatzbereich in der Medizin. (Siehe Tabelle 2)

Prednison/Prednisolon ist vermutlich das am weitesten verbreitete, systemische GC. Es weist eine hohe glukokortikoide (GC) Wirkung auf und besitzt zusätzlich einen geringen mineralokortikoiden (MC) Effekt. Es wird vorwiegend als antiinflammatorisches und immunsupprimierendes Medikament verwendet.

Wenn eine MC-Wirkung (z.B. Wasserretention) unerwünscht ist, empfiehlt es sich auf Methylprednisolon zurückzugreifen, da es eine nur minimale Aktivität desselbigen aufweist. Dexamethason wird nur zur kurzfristigen Therapie bei akuten und sehr schweren Umständen (zum Beispiel zur Hirndrucksenkung bei Schädel-Hirn-Trauma) verwendet, da es sehr potent ist und somit zu einer starken Suppression der HHN – Achse führt.

Kortison und Hydrocortison sind die Wirkstoffe mit der geringsten Potenz. Sie weisen sowohl eine GC- als auch MC-Wirkung auf. (44) Hydrocortison (Hydrocortone®) ist dem physiologischen Cortisol am ähnlichsten, weswegen es vor allem in der Ersatztherapie von Cortisolmangel-Erkrankungen (zum Beispiel beim Morbus Addison) eingesetzt wird.

Wirkstoff	Äquivalent (mg)	HWZ (h)	GC Aktivität	MC Aktivität	Therapeutische Indikation
kurzwirksam					
Kortison	25	8-12	0,8	0,8	Adrenale Insuffizienz, (ähnliche Potenz der GC- und MC Wirkung)
Hydrocortison	20	8-12	1	1	
intermediär wirksam					
Prednisolon	5	12-36	4	0,8	Antiinflammatorisch/immunsuppressiv (v.a. Langzeittherapie)
Methylprednison	4	12-36	5	minimal	
langwirksam					
Dexamethason	0,75	36-72	30	minimal	Antiinflammatorisch/immunsuppressiv wenn Wasserretention unerwünscht ist. (MC Wirkung minimal) (v.a. akute Therapie)

Tabelle 2: Übersicht über die Äquivalentdosis (mg), Halbwertszeit (HWZ), Eigenschaften und den therapeutischen Einsatzbereich diverser GC modifiziert nach (44)

Das zeitliche Auftreten und die Dauer von steroidinduzierten Hyperglykämien korreliert einerseits mit dem Zeitpunkt der Applikation des Steroids und andererseits mit der Substanzklasse. Kurzwirksame Steroide (zum Beispiel Hydrocortison) verursachen einen raschen Blutzuckeranstieg direkt nach der Einnahme und weisen meist nur eine kurze hyperglykämische Wirkung auf.

Bei einer morgendlichen Gabe von intermediär wirksamen Steroiden als Einmaldosis zeigt sich die Hyperglykämie meistens gegen Nachmittag und Abend, der Nüchternblutzucker (NBZ) bleibt vorwiegend normal. Wird die Dosis jedoch mehrmals pro Tag verabreicht, findet sich über den gesamten Tag verteilt eine Hyperglykämie.

Handelt es sich um langwirksame Steroide (zum Beispiel Dexamethason), bleibt die Hyperglykämie, korrelierend zur Wirkdauer des GC, meist auch über den gesamten Tag erhalten. (28)

Die Wirkung der Steroide auf den Organismus ist nach dem Absetzen üblicherweise reversibel. Allerdings gibt es Daten, die darauf hinweisen, dass eine Steroidtherapie in vielen Fällen nicht nur passager zu Hyperglykämien führt, sondern auch einen DM2 auslösen und eine bereits zugrundeliegende diabetische Stoffwechselstörung demaskieren kann. (28)

Generell führt die Verabreichung von GC in einer supraphysiologischen Dosis unabhängig von der Applikationsform zu einer Hyperglykämie. Inhalativen oder topischen Steroiden, zum Beispiel in Form von Nasen-/Augentropfen oder Asthmasprays, konnte kein sicherer diabetogener Effekt zugesprochen werden. (45)

6 Indikationen für eine Steroidtherapie

Steroide sind immunsupprimierende Medikamente, die ein umfangreiches Therapiespektrum aufweisen. Viele verschiedene entzündliche und autoimmunologische Erkrankungen werden im klinischen Alltag mit GC behandelt, hierbei kann die Dosis und Dauer der Verabreichung variieren. Mögliche Indikationen wären die Akuttherapie einer exazerbierten, chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), Gicht sowie Chemotherapien. (46) GC werden bei KrebspatientInnen häufig im Zuge eines Protokolls zur Polychemotherapie verwendet oder als supportive Medikation bei Übelkeit. Bei primären Hirntumoren oder Metastasen des zentralen Nervensystems werden sie zur Senkung des Hirndrucks eingesetzt. (47)

Als langfristige Therapie sind GC bei Sarkoidose mit Organbeteiligung, bei unterschiedlichen Autoimmunerkrankungen und bei schweren Formen von chronisch, entzündlichen Darmerkrankungen (CED) indiziert. (46) Eine weitere mögliche Indikation für eine lebenslange Steroidtherapie stellt ein Zustand nach Organtransplantation dar. (48) Studien zeigten, dass 97% der amerikanischen PatientInnen nach Nierentransplantation und 50% der PatientInnen mit rheumatischen Erkrankungen Glukokortikoide als immunsuppressive Therapie erhalten. (36)

In Tabelle 3 sind weitere relevante Krankheiten, die mit GC therapiert werden, aufgelistet, jedoch finden Steroide in fast allen Bereichen der Medizin Anwendung. (44)

Dieses Kapitel dient nur der Übersicht. Aufgrund der Länge möchte ich in meiner Arbeit die Indikationen der Steroidtherapie nur überblicksmäßig streifen.

Medizinischer Bereich	Erkrankung
Allergie und Pulmologie	Asthma Exazerbation Akute Exazerbation einer COPD Allergische Rhinitis Atopische Dermatitis Urtikaria, Angioödem Anaphylaxie oder allergische Reaktion auf Nahrungsmittel oder Medikamente Nasale Polypen Sarkoidose Akute/chronische eosinophile Pneumonie Interstitielle Lungenerkrankung
Dermatologie	Pemphigus vulgaris Akute, schwere Kontaktdermatitis
Endokrinologie	Adrenale Insuffizienz Kongenitale adrenale Hyperplasie
Gastroenterologie	CED (Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn) Autoimmunhepatitis Organtransplantation
Hämatologie	Lymphom, Leukämie Hämolytische Anämie Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)
Rheumatologie, Immunologie	Rheumatoide Arthritis Systemischer Lupus Erythematoses Polymyalgia rheumatica Polymyositis, Dermatomyositis Polyarteritis, Vaskulitis
Ophthalmologie	Uveitis Keratokonjunktivitis
ZNS	Multiple Sklerose Hirntumore, Hirnödem

Tabelle 3: Typische Anwendungsbereiche der GC modifiziert nach (44)

7 Diagnose der steroidinduzierten Hyperglykämie

Das rechtzeitige Erkennen und frühzeitige Behandeln des steroidinduzierten Diabetes wird empfohlen, da auch der SIH ein erhöhtes Komplikationsrisiko zugesprochen wird (Siehe Kapitel 9). (20)

Aus diesem Grund sollten alle PatientInnen, bei denen eine Steroidtherapie initialisiert wird, auf eine SIH beziehungsweise auf einen präexistenten DM gescreent und engmaschig kontrolliert werden, um eine Entwicklung bzw. etwaige Verschlechterung einer Hyperglykämie zu identifizieren. (23)

7.1 Diagnosekriterien

Die Standarddiagnostik der SIH, welche von der American Diabetes Association (ADA) vorgeschlagen wird, unterscheidet sich nicht von den Kriterien, die für einen DM2 erfüllt sein müssen. Diese werden in Tabelle 4 zusammengefasst. (28)

Kriterien für die Diagnose einer steroidinduzierten Hyperglykämie	
1	Glykiertes Hämoglobin (HbA1c - Wert) $\geq 6,5\%$ (48mmol/mol)*
2	Nüchtern glukosewerte $\geq 126\text{mg/dl}$ * Nüchternheit ist definiert als keine Kalorieneinnahme für mindestens 8 Stunden
3	Glukosewerte $\geq 200\text{mg/dl}$ 2 Stunden nach oraler Glukosebelastung* Durchführung des oralen Glukosetoleranztests (oGTT) erfolgt nach dem Schema der World Health Organization mit 75g Glukose aufgelöst in Wasser
4	Zufälliger Glukosewert $\geq 200\text{mg/dl}$ bei PatientInnen mit gleichzeitigen hyperglykämischen Symptomen oder hyperglykämischer Entgleisung
*In Abwesenheit einer eindeutigen Hyperglykämie sollten die Kriterien 1-3 durch Wiederholungstests bestätigt werden.	

Tabelle 4: Kriterien für die Diagnosestellung der SIH modifiziert nach (2)

7.2 Screeningverfahren

Die Glukosebestimmung sollte routinemäßig zumindest in den ersten 48 Stunden nach Initialisierung einer Steroidtherapie stattfinden, denn in 94% der Fälle entwickeln die PatientInnen innerhalb der ersten beiden Tage eine Hyperglykämie. (20) Die weiteren Glukosemessungen können diskontinuierlich erfolgen, wenn die Hyperglykämie nicht innerhalb der ersten 48 Stunden auftritt. (20, 49)

Jedoch ist zu beachten, dass einige PatientInnen mit steroidinduzierter Hyperglykämie nur erhöhte postprandiale Glukosewerte aufweisen, aber einen normalen NBZ haben. Daher werden unter diesen Diagnosekriterien, wenn man als Grenze einen NBZ Wert $\geq 126\text{mg/dl}$ (2) festlegt, einige Fälle von SIH unentdeckt bleiben, was die Wichtigkeit einer Messung nach Steroidapplikation unterstreicht. (24)

Demnach ist die postprandiale Glukosebestimmung am Nachmittag von größter diagnostischer Sensitivität, insbesondere wenn intermediär wirksame GC morgens in einer Einzeldosis verabreicht werden, da zu diesem Zeitpunkt Steroide das hyperglykämische Maximum erreichen sollten. (20) Ein tägliches Monitoring der Blutglukose sollte dann begonnen werden, wenn mehr als ein zufälliger Glukosewert von über 180mg/dl festgestellt wird. Dies kann mit oder ohne hyperglykämische Symptome einhergehen. (23)

7.3 Diagnostikmethoden

Die empfohlene Messmethode für das Glukosemanagement bei PatientInnen mit Steroidtherapie ist die kapillare Blutzuckerbestimmung. (49) Der orale Glukosetoleranztest scheint für die Diagnose der steroidinduzierten Hyperglykämie weniger geeignet zu sein, weil der Test im nüchternen Zustand gemacht wird und somit die Erhöhung des Glukosespiegels, die über den Tag auftritt, unterschätzt werden könnte. Die Bestimmung des HbA1c-Wertes stellt eine mögliche Diagnostikmethode bei PatientInnen, welche über mehrere Wochen hinweg Steroide einnehmen, dar. Direkt nach initialem Therapiebeginn ist diese Messvariante jedoch nutzlos, da kurzfristig erhöhte Blutzuckerwerte nicht oder nur bedingt in den HbA1c-Wert miteinfließen.

Daher ergibt sich als bestes und nützlichstes Diagnosekriterium bei SIH ein zufällig gemessener Glukosewert $\geq 200\text{mg/dl}$ zu jeder Tageszeit. (36)

8 Risikofaktoren der steroidinduzierten Hyperglykämie

Es wird eine große Anzahl an Prädiktoren für die Entwicklung einer steroidinduzierten Hyperglykämie beschrieben. Neben den bereits erwähnten Risikofaktoren, wie die kumulative Dosis und die Dauer der Steroidtherapie (14, 50) sind vor allem die traditionellen Risikofaktoren des DM2 bedeutsam:

- Höheres Alter
- Familienanamnese
- Hoher Body-Mass-Index (BMI)
- Gestörte Glukosetoleranz (14)
- Gewicht (13)
- Rasse (51)

Das Geschlecht scheint keinen Einfluss auf die Entstehung einer SIH zu haben. (52)

9 Auswirkungen einer SIH auf die PatientInnenprognose

Erhöhte Blutzuckerwerte sind im Allgemeinen ein negativer Prädiktor für ein ungünstiges Outcome. Dies wurde mehrfach bei hospitalisierten und ambulanten Populationen mit DM oder neu aufgetretenen Hyperglykämien untersucht.

Einerseits führt eine chronische Hyperglykämie zu mikro- und makrovaskulären Spätschäden (Siehe Kapitel 2.2), andererseits konnte nachgewiesen werden, dass auch akute Blutzuckerentgleisungen und sogenannte Stresshyperglykämien Auswirkungen auf Komplikationen und Mortalität haben. So zeigte sich in einer großen Kohorte von kritisch Kranken (Myokardinfarkt, Insult) mit neuauftretener Hyperglykämie eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate (16% vs. 1,7 – 3%) sowie ein ungünstigeres Outcome verglichen mit PatientInnen mit anamnestischen DM oder normoglykämien Blutzuckerwerten. Auch die Dauer der Krankenhausaufenthalte war verlängert (9 Tage vs. 4.5 – 5.5 Tage) und eine Verlegung auf die Intensivstation war häufiger notwendig (29% vs. 9 – 14%) als in den Vergleichsgruppen. (53) Eine weitere Studie fand bei PatientInnen mit ambulant erworbener Pneumonie (CAP) eine signifikante Assoziation zwischen neuauftretener Hyperglykämie und einem ungünstigeren Outcome (30% vs. 22%) sowie einer erhöhten Mortalität (15 vs. 9%). (54)

Bei InsultpatientInnen zeigte die akut aufgetretene Hyperglykämie eine erhöhte Mortalität (3.1% vs. 1.3%) verglichen mit der Kontrollgruppe und stellte einen Risikofaktor für eine schlechtere funktionelle Erholung nach zerebralem Event dar. (55)

Trotz der weiten und kommerziellen Verbreitung von hochdosierten Steroidtherapien und einer hohen Prävalenz an PatientInnen, die eine SIH entwickeln, ist die Datenlage zum Einfluss einer SIH auf die Prognose limitiert. Zudem gibt es nur wenig Literatur über chronische Komplikationen der SIH. (46)

9.1 Mortalität und Outcome

Das Auftreten einer Hyperglykämie ist bei PatientInnen mit und ohne vorbekanntem Diabetes, wie oben beschrieben, mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, sowohl bei kritisch kranken Menschen (55-57) als auch bei PatientInnen auf der Normalstation. (49, 58) Auch bei Krebserkrankungen in Kombination mit Hyperglykämie/DM ist eine erhöhte Mortalität beschrieben. (59)

Dazu passend zeigen retrospektive Studien, dass im Speziellen die steroid- oder stressinduzierte Hyperglykämie auch einen engen Zusammenhang mit einem ungünstigen Outcome und einer gesteigerten Mortalität bei hospitalisierten PatientInnen aufweist. (56, 60-63) Nur einige wenige Studien untersuchten den prognostischen Einfluss von neu aufgetretenen Hyperglykämien nach Einleitung einer Steroidtherapie.

In einer Studie von Aberer/Stauber et al. wurde beobachtet, dass eine frühzeitige Hyperglykämie (definiert als Glukose > 125mg/dl in den ersten 3 Tagen nach Steroidgabe) einen prognostisch prädiktiven Faktor für ein ungünstigeres Outcome bei PatientInnen mit akuter Graft-versus-Host-Krankheit (GvHD) darstellt. Zusätzlich wurde in dieser Publikation ein Score definiert, welcher das Überleben für PatientInnen mit Hyperglykämie bei akuter GvHD und systemischer Kortisontherapie gut prognostizieren lässt. Dieser Score beruht auf der Diagnose einer frühzeitigen Hyperglykämie und einem fehlenden Ansprechen auf GC innerhalb von 7 Tagen. Es werden 3 Risikogruppen beschrieben, wobei die Gruppe mit 2 positiven Risikofaktoren (RF) eine 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) von 4,1% aufwies und PatientInnen ohne RF eine 5-JÜR von 75,4%. Es bleibt jedoch offen, ob eine intensiviertere Kontrolle des Glukosespiegels einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. (63) Dazu würde man prospektive, multizentrische Studien benötigen, die bisher jedoch nicht durchgeführt wurden.

9.2 Transplantatüberleben

Ein neudiagnostizierter DM nach Organtransplantation (NODAT), welcher zumeist als Folge einer immunsuppressiven Steroidtherapie zu beobachten ist, ist ein starker Prädiktor dafür, dass es im weiteren Verlauf zu einem Transplantatversagen kommen kann. Eine Studie zeigte, dass die 12-Jahre-Überlebenswahrscheinlichkeit des Transplantats bei PatientInnen mit NODAT bei 48% liegt, verglichen mit 70% bei PatientInnen in der Kontrollgruppe ohne erhöhte Blutzuckerwerte. (11) Zusätzlich zeigten PatientInnen mit NODAT einen ungünstigen Einfluss auf die Gesundheit des Empfängers in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse. (64) Eine weitere Studie zeigt, dass bei PatientInnen nach allogener Nierentransplantation die NBZ-Werte und der oGTT am 5. Tag nach Transplantation prädiktiv für die Entwicklung eines NODAT und die Gesamtüberlebensrate nach Transplantation waren. (65)

Eine der größten Hürden stellt NODAT bei Transplantatabstoßungen allogener Spender dar, denn in diesen Fällen ist es meist nicht möglich, die Dosis der Steroide zu reduzieren oder auf eine glukokortikoidsparende, immunsuppressive Therapie umzustellen. (48)

9.3 Infektionen

Es wurde gezeigt, dass es durch Hyperglykämien zu einer Erhöhung der Infektionsrate kommt. Dadurch, dass besonders Infektionen eine schwere Komplikation für PatientInnen unter Steroidtherapie darstellen, ist es wichtig, die steroidinduzierte Hyperglykämie adäquat zu behandeln. (20)

Eine Metaanalyse von Murad et al. zeigt, dass eine intensiviertere Glukosekontrolle das Risiko für Infektionen im non-critical care setting reduzieren kann. (66) Hier ist jedoch zu beachten, dass sich die Studie nicht direkt auf eine SIH bezieht. Burt et al. zeigten, dass das C-reaktive Protein (CRP) bei PatientInnen mit SIH signifikant höher war als bei PatientInnen ohne Hyperglykämie (BZ<200mg/dl). (21)

9.4 Krankenhausaufenthalte

Eine akute hyperglykämische Entgleisung ist mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt sowie mit wiederholten Vorstellungen in der Notaufnahme, einem erhöhten Risiko für eine Verlegung auf die Intensivstation, gesteigertem Risiko für Infektion und schlechter Wundheilung assoziiert. (12, 20, 53)

Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen einer stressinduzierten Hyperglykämie (welche vorwiegend auf eine endogene Cortisolausschüttung zurückzuführen ist) und einem ungünstigeren Verlauf des Krankenhausaufenthalts. Denn hierbei kommt es zur Produktion von Oxidantien, wie Sauerstoffradikale (ROS), welche Gewebe- und Organschäden verursachen können. (67)

Eine retrospektive Analyse von Healy et. al. untersuchte 168 PatientInnen mit hämatologischen Erkrankungen, welche eine hochdosierte Steroidtherapie bekamen. Hierbei identifizierten sie den maximalen Glukosewert als Prädiktor für die Dauer des Krankenhausaufenthaltes. Dies war jedoch nur bei PatientInnen ohne vorbekannten Diabetes signifikant, was die Theorie untermauert, dass gerade medikamentös/stressinduzierte Hyperglykämien einen prognostisch ungünstigen Faktor darstellen. (68)

10 Therapie der steroidinduzierten Hyperglykämie

Die optimale Therapie der SIH unterscheidet sich im Wesentlichen nicht vom Management der nicht-steroidinduzierten Hyperglykämie oder Hyperglykämien, die im Rahmen eines vorbekannten DM auftreten. (11) Es empfiehlt sich, die Einstellung der Blutglukose zu individualisieren, da die Steroiddosen und die Verabreichungsschemata von PatientIn zu PatientIn unterschiedlich sind. (69)

Vor Therapiebeginn sollte immer eine umfangreiche Evaluierung der PatientInnen erfolgen. Dabei sollte man vor allem folgende Punkte berücksichtigen:

- Grad der vorbestehenden Glukoseintoleranz, da eine vorbekannte Störung des Glukosestoffwechsels einen potentiellen Risikofaktor darstellt
- Klinischer Zustand der PatientInnen
- Ausmaß der prätherapeutischen Hyperglykämie (HbA1c Wert)
- Art, Dosis und Häufigkeit der geplanten Glukokortikoidgabe
- Geplante Dauer der Steroidtherapie (temporär oder unbegrenzt)

Nur durch Berücksichtigung dieser Faktoren kann die optimale blutzuckersenkende Therapie für die PatientInnen ausgewählt werden. Dies ist von großer Relevanz, da eine gute Blutzuckereinstellung, wie in Kapitel 9 beschrieben, mit einer verminderten Mortalität und Komplikationsrate im ambulanten und stationären Setting assoziiert ist. (36)

10.1 Lebensstilmodifikation

Eine Veränderung des Lebensstils stellt die primäre Therapiemaßnahme beim DM2 dar und könnte ebenso bei einer SIH als unterstützende Therapiemaßnahme in Betracht gezogen werden, da Übergewicht und unausgewogene Ernährung generell Faktoren sind, die zur Entwicklung einer Glukosetoleranzstörung beitragen. (44) Es wird empfohlen, übergewichtigen PatientInnen, die unter Steroidgabe erhöhte, jedoch akzeptable Blutzuckerwerte vorweisen, als erste therapeutische Maßnahme eine Gewichtsreduktion durch körperliche Aktivität und kalorienarme Diät nahe zu legen.

10.2 Orale Antidiabetika

Orale Antidiabetika (OAD) sind eine weitverbreitete Behandlungsoption in der Therapie des DM2, allerdings gibt es nur wenig Evidenz in Bezug auf den therapeutischen Effekt bei SIH und damit ist der Einsatz in diesem Bereich limitiert. (36, 70) Wenn bei PatientInnen mit bereits vorbekanntem DM eine Steroidtherapie eingeleitet wird, ist mit einer Verschlechterung der glykämischen Situation zu rechnen. OADs können, sofern es der Schweregrad der Erkrankung bzw. die Kontraindikationen der Präparate zulassen, weiter verabreicht werden.

Empfehlungen von Hirsch et al. besagen, dass wenn der NBZ $<200\text{mg/dl}$ liegt, kein Diabetes vorbekannt ist, niedrigdosierte Steroide verabreicht werden und sich die SIH noch in einem frühen Stadium befindet, eine Kombination aus Lebensstilmodifikation und OAD eine mögliche Therapieoption darstellt. (70, 71) Eine andere Untersuchung von Davidson et. al. befürwortet OADs nur bei einem NBZ $<120\text{mg/dl}$. (71) In allen weiteren Situationen, speziell bei akuten Erkrankungen und kurzfristigen Glukoseentgleisungen stellt Insulin die optimalste Therapieoption dar.

Die Limitationen gegenüber dem Einsatz der OAD ergeben sich aus verschiedenen Gründen. Zunächst weisen OAD eine beschränkte blutzuckersenkende Potenz auf, wodurch Hyperglykämien in vielen Situationen nicht ausreichend korrigiert werden können. Das spielt vor allem bei Steroidgabe eine Rolle, da die SIH oft schwerwiegend ist und schnelle Veränderungen mit sich bringen kann.

Weiters zeigen die meisten OAD einen langsamen Wirkungseintritt und eine protrahierte Wirkdauer. Daraus resultiert nur eine limitierte Möglichkeit, die Medikamente an die in der Regel häufig notwendigen Dosisumstellungen der Steroidtherapie optimal zu adaptieren.

Zusätzlich stimmt im Normalfall das Wirkungsprofil der OAD nicht mit den sich schnellentwickelnden, hyperglykämischen Spitzen, die mit der SIH einhergehen, überein. (36) Eine weitere Limitierung stellen mangelnde Kostenvergütung und Bewilligung von OAD bei den Krankenkassen dar, da diese Präparate ausschließlich zur Verwendung beim DM2 zugelassen sind und demnach einer off-label Verwendung entsprechen.

10.2.1 Metformin

Metformin hat einen direkten Effekt auf die Insulinsensitivität, inhibiert die Glukoneogenese, erhöht die periphere Glukoseaufnahme in die Zelle und stellt bei DM2 die medikamentöse Erstlinientherapie dar. Erstmalig zeigt nun eine randomisierte kontrollierte Studie einen vorteilhaften Effekt von Metformin auf die Blutzuckerkontrolle bei SIH. Die Ergebnisse zeigen, dass Metformin bei gleichzeitiger GC-Gabe einer drohenden steroidbedingten Glukoseentgleisung signifikant entgegenwirken kann. (72)

Vor allem die Nebenwirkungen, wie Hypoxie und Leber- oder Nierenversagen sind jedoch limitierende Faktoren bei PatientInnen mit schwerwiegenden Erkrankungen, was im Speziellen bei PatientInnen mit SIH häufig der Fall ist. (11, 24) Zudem ist der Einsatz des Metformins aufgrund des langsamen Wirkungseintritts und der Tatsache, dass die Hauptwirkung auf einer Senkung des NBZ beruht, bei SIH limitiert. (36)

10.2.2 Inkretin – Mimetika

Zu den Inkretin-Mimetika gehören GLP-1-Agonisten und DPP-4-Inhibitoren. Sie regulieren den Blutzucker (BZ) durch eine glukoseabhängige Stimulation der Insulinproduktion und Inhibition der Glukagonsekretion im nüchternen und postprandialen Zustand. (11, 73) Weitere Effekte sind eine Steigerung der Glukoseaufnahme in die peripheren Zellen, eine Verzögerung der prandialen Magenpassage und somit ein vermindertes Appetitgefühl. (74) Nach Perez et al. sollten DPP-4-Inhibitoren die Therapie der Wahl bei SIH mit Glukosewerten <200mg/dl darstellen, da sie einen sofortigen Wirkungseintritt aufweisen, weil der dominierende Wirkungseffekt die postprandiale Glukose betrifft und das Risiko einer Hypoglykämie durch den glukoseabhängigen Wirkmechanismus als gering einzustufen ist. (36)

Van Raalte et al. fanden in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie heraus, dass die intravenöse Verabreichung des GLP-1-Analogons bei gesunden Individuen, therapiert mit hochdosierten Prednisolon, die Entstehung einer Glukosetoleranzstörung verhindern kann. (75)

Die Joint British Diabetes Societies For Inpatient Care (JBDS-IP) Guidelines besagen jedoch, dass keine Evidenzen vorliegen, welche die Verwendung von DPP-4-Inhibitoren, GLP-1-Analoga oder SGLT-2-Inhibitoren (Kapitel 10.2.5) rechtfertigen würden, obwohl der Wirkmechanismus dieser Präparate vielversprechend erscheint. (76)

10.2.3 Sulfonylharnstoffe

Sulfonylharnstoffe (SH) fördern die Insulinsekretion aus den pankreatischen β -Zellen und zeigen einen sofortigen Wirkungseintritt. Laut JBDS-IP Guidelines sind kurzwirksame SH (z.B. Gliclazid) die wohl passendsten OAD zur Behandlung der SIH, die auf eine tägliche Einzeldosis von Steroiden beschränkt ist. Während der Gabe sollte ein postprandiales Blutzucker-Monitoring erfolgen, da SH aufgrund der mahlzeitenunabhängigen Freisetzung von endogenem Insulin potentiell Hypoglykämien verursachen können. (76)

Kasayama et al. untersuchten in einer Studie die Wirkung der SH bei 3 weiblichen Patientinnen, welche unter chronischer Steroidtherapie eine SIH entwickelten. Hierbei zeigte sich bereits nach 4-wöchiger Glimperid-Gabe eine Senkung des NBZ von 227mg/dl auf 126mg/dl. (77) Limitiert ist diese Untersuchung jedoch durch die kleine Kohorte und die fehlende Kontrollgruppe.

SH weisen von allen OAD das höchste Hypoglykämierisiko auf und sind vor allem dann gefährlich, wenn die Steroiddosis reduziert wird und dies nicht in die Therapieplanung miteinbezogen wird. (36)

10.2.4 Thiazolidindione (Glitazone, Insulin-Sensitizer)

Glitazone wirken als Ligand am PPAR- γ -Rezeptor und verstärken die insulinabhängige Glukoseaufnahme in die Skelettmuskelzelle und ins Fettgewebe. Auf die Insulinsekretion zeigen sie nur einen geringen Effekt. (78)

Die Verwendung dieser Wirkstoffgruppe ist durch das recht große Nebenwirkungsspektrum limitiert. Es besteht ein erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz und in der ProActive Studie wurde ein erhöhtes Auftreten von Frakturen bei Frauen beobachtet.

Aufgrund des ohnehin schon bekannten unerwünschten Effekts von Steroiden auf die Knochenstruktur sind Glitazone somit nur zurückhaltend zur Behandlung einer SIH in Erwägung zu ziehen. (24, 76, 78)

Darüber hinaus ist die Anwendung auch auf Grund des langsamen Wirkungseintritts beschränkt, denn Glitazone benötigen mehrere Wochen, um den maximalen Effekt zu erreichen. (36, 76) Evidenzen für einen begünstigenden Effekt auf die SIH sind nur spärlich vorhanden. (76) Eine Studie von Willi et al. zeigte einen vorteilhaften Effekt von Glitazonen bei einer kleinen Kohorte von 7 weiblichen Patientinnen mit SIH. Die Probandinnen wurden zuvor meist nur mit Insulin behandelt. Nach zusätzlicher Gabe von Troglitazone zum Insulin-Regime konnte nach 5-8 Wochen bei ca. 85% der Patientinnen die tägliche Gesamtinsulindosis reduziert und dadurch sowohl der Glukosespiegel als auch der HbA1c-Wert (7,4% vs. 7,2%) gesenkt werden. (78)

10.2.5 SGLT-2-Inhibitoren

Die renalen SGLT-2-Inhibitoren (Sodium-Glucose-linked-Transporter 2) zählen zur neuen Generation oraler Antidiabetika und zeigen einen insulinunabhängigen Wirkungsmechanismus. SGLT-2-Inhibitoren führen zu einer gesteigerten Glukoseelimination über den Urin. Klinische Studien zeigten vielversprechende Ergebnisse zur Senkung der kardiovaskulären Mortalität bei DM2. (79) Zur Behandlung der SIH mit SGLT2-Inhibitoren gibt es zum jetzigen Zeitpunkt keine publizierten Daten.

10.3 Insulintherapie

Generelle Empfehlungen oder etablierte Guidelines zur Behandlung der steroidinduzierten Hyperglykämie gibt es nicht. (11) Dennoch stellt Insulin die Therapie der Wahl bei PatientInnen mit relevanten Hyperglykämien im Rahmen einer SIH dar, weil durch Insulin die Hyperglykämie am besten kontrollierbar ist, etwaige Änderungen der Steroiddosis am schnellsten angepasst werden können und das Nebenwirkungsprofil, abgesehen von Hypoglykämien, niedrig ist. (24)

Es stehen Behandlungsschemata, wie sie auch zur Behandlung der typischen Diabetesformen verwendet werden, zur Verfügung, diese umfassen:

- Basalinsulin
- Bolusinsulin
- Basis-Bolus Insulin
- Mischinsulin

In der Literatur findet man unterschiedliche Ansätze für die Therapiemöglichkeiten. Im Allgemeinen wird die Initialdosis des Insulins anhand verschiedener Variablen, wie Body-Mass-Index (BMI), Steroiddosis, Steroidpräparat und postprandialem Insulinsekretionsdefizit, angepasst (Siehe Abbildung 2).

Die weitere Dosisanpassung wird in Abhängigkeit von den Blutglukosewerten an den Folgetagen nach Steroideinleitung adaptiert. Änderungen der GC Dosis im Verlauf benötigen auch unbedingt eine Anpassung der Insulindosis, im Speziellen wenn die Ursache der erhöhten Blutzuckerwerte ausschließlich auf die Steroidtherapie zurückzuführen ist. (24, 36, 80)

Grob lässt sich sagen, dass, wenn sich die GC Dosis um 50% erhöht/erniedrigt, laut Empfehlungen die Insulindosis um 25% erhöht/reduziert werden sollte. (11, 28) Eine genauere Dosismodifikation kann, wie in Abbildung 2 angeführt, abhängig von Körpergewicht und genauer GC Dosis erfolgen. Die berechnete Dosis wird in diesem Fall zu der bereits bestehenden Dosis addiert. (24) Bei PatientInnen mit vorbekanntem DM2 und bereits laufender Insulintherapie sollte bereits vor Einleitung einer Steroidtherapie die Insulindosis um 20% erhöht werden. (28)

Generell ist es zu empfehlen, die Insulindosierung alle 2-3 Tage zu reevaluieren und gegebenenfalls zu adaptieren, um Glukoseentgleisungen zu verhindern. (49)

Die Glukosezielbereiche unterscheiden sich in der Regel nicht von denen, welche bei üblichen diabetesbedingten Hyperglykämien angestrebt werden. Wie auch in der üblichen Diabetesbehandlung, sollten Hypoglykämien unbedingt vermieden werden. (36)

Tamez-Perez et al. empfehlen als Zielwerte dieselben Kriterien der American Diabetes Association, welche für DM2 gelten:

- präprandialer Glukosewert zwischen 70 und 130mg/dl
- postprandialer Glukosewert <180 mg/dl
- HbA1c-Wert <7%

Bei kritisch kranken, geriatrischen sowie terminal kranken PatientInnen werden höhere Zielbereich toleriert. (2, 28)

10.3.1 Basalinsulin

Die Verwendung von Basalinsulin ist bei hochdosierten Steroidtherapien, beziehungsweise bei Therapien mit langwirksamen Steroiden sowie bei Hinweisen auf eine präexistente Störung des Glukosestoffwechsels indiziert. (28)

Clore et al. empfehlen, dass PatientInnen, welche intermediär wirksame GC (Prednison, Prednisolon) als Einzeldosis bekommen, eine einmalige Dosis eines mittellang-wirksamen Basalinsulins (z.B. Neutral Protamin Hagedorn (NPH) Insulin) vor dem Zeitpunkt der Steroidapplikation verabreicht werden sollte. (24)

Der Wirkmechanismus dieser Insuline spiegelt am besten den hyperglykämischen Effekt der GC wider, da die Wirkdauer 12-15 Stunden beträgt, wobei die Hauptwirkung nach 4-6 Stunden eintritt. (24, 28, 36) Hierbei wird eine initiale Dosis von 0.4 IE/kg und eine laufende, der GC-Dosis entsprechende, Anpassung empfohlen. Wenn langwirksame Steroide (z.B. Dexamethason) verwendet werden, empfehlen die Autoren der besagten Publikation NPH Insuline durch langwirksame Basalinsuline (z.B. Detemir oder Insuline Glargine) aufgrund der günstigeren Pharmakodynamik zu ersetzen. (24)

Eine Studie, welche bei 50 ProbandInnen mit SIH und einer Dosis ≥ 20 mg Prednisolon/Tag durchgeführt wurde, demonstrierte, dass keine Unterschiede in der Wirksamkeit und Sicherheit (Hypoglykämierisiko) bei der Verwendung des NPH- oder Glargin-Insulinregimes unter Prednisolontherapie bestehen. Sie empfehlen eine initiale, basale Dosis von 0.5 IE/kg bei PatientInnen ohne vorbestehender Insulintherapie. (81) Dhital et al. zeigten ähnliche Ergebnisse bezüglich Wirksamkeit von Basalinsulinen bei Prednisolontherapie, zusätzlich publizierten sie jedoch, dass die Gesamtinsulindosis bei der NPH Kohorte signifikant geringer war. (82)

Das Basalinsulin sollte stets zeitgleich mit der GC Gabe erfolgen, dies ist meist morgens der Fall. Reicht die Wirkung nicht aus, kann eine weitere abendliche Basalinsulindosis erforderlich sein. (28) Bei persistierenden, morgendlichen Hyperglykämien (NBZ >300mg/dl) kann zusätzlich prandiales Insulin zur Korrektur appliziert werden. (23, 28) Die zitierte Publikation empfiehlt diesbezüglich bei NBZ-Werten im Bereich von 300 bis 400mg/dl 0.04 IE/kg als additiven Insulinbolus beziehungsweise bei Werten >400mg/dl 0.08 IE/kg. (23)

Bei multiplen kurzwirksamen Steroiddosen (Stoßtherapien), welche über den Tag verteilt verabreicht werden, sollte je nach glykämischem Verlauf Bolusinsuline, Mischinsuline oder eine Basal-Bolus Therapie bevorzugt eingesetzt werden. (28) (Näheres siehe Kapitel 10.3.2 und Kapitel 10.3.3)

10.3.2 Bolusinsulin

Die Bolusinsulintherapie ist bei PatientInnen, welche ein kurzwirksames GC (z.B. Hydrocortison) ein- bis zweimal täglich bekommen, Mittel der Wahl. Das prandiale Schema mit schnellwirksamem Bolusinsulin (Lispro, Aspart, Glulisine) beruht auf einer raschen Blutzuckersenkung nach zugeführter Mahlzeit. Ähnlich wie nach Nahrungsaufnahme verhält sich der blutzuckersteigende Effekt bei Applikation kurzwirksamer Steroide. Demnach können mittels prandialem Insulin die steroidbedingten kurzfristigen und starken Anstiege des Blutzuckers wirksam abgedeckt werden. (23, 28)

Analog zur prandialen Insulintherapie beim DM2, wird die initiale Dosis mit 0.1 IE/kg pro Mahlzeit angegeben, welche vor der Steroidapplikation verabreicht werden sollte. Die Dosierung wird anhand der postprandialen Glukosewerte und der Menge an zusätzlich notwendigem Korrekturinsulin im Verlauf modifiziert. Bei persistierender präprandialer Hyperglykämie (Spontanglukose >200mg/dl) sollte man für jede weitere Glukoseerhöhung um 50mg/dl die initiale Bolusdosis simultan um 0.04 IE/kg/Mahlzeit steigern. (23)

Eine alleinige prandiale Insulintherapie setzt bei SIH unauffällige NBZ-Werte voraus. Sollten diese pathologisch erhöht sein, ist zusätzlich die Gabe eines Basalinsulin zu empfehlen. Laut Trence et al. wird additiv eine Dosis von 0.1 IE/kg des NPH-Insulins vor dem Schlafgehen (bedtime-Insulin) empfohlen. (23)

10.3.3 Andere Insulinregime

Eine Basis-Bolus Insulintherapie, Mischinsulintherapien oder komplexere Insulinregime wie intravenöse Insulintherapien, werden erst empfohlen, wenn die Therapie mit Basal- oder Bolusinsulin die Hyperglykämie nicht mehr ausreichend senken kann. (76)

Umpierrez et al. empfehlen diesbezüglich eine Dosisaufteilung von 30% Basalinsulin und 70% Bolusinsulin, insbesondere wenn multiple, kurzwirksame Steroidgaben über den Tag verteilt erfolgen. (49) Die Insulindosis sollte dabei auf 2/3 morgens und 1/3 abends aufgeteilt werden, vorausgesetzt, dass die höhere Steroiddosis, wie meist üblich, am Morgen verabreicht wird. (36)

Eine 2013 publizierte Arbeit beschreibt bei akut kranken Menschen mit Hyperglykämie unter Steroidbehandlung das Basis-Bolus-Insulinregime als beste Therapie, da dieses Schema die NBZ-Werte besser kontrolliert und die hyperglykämischen Spitzen, die vor allem mittags auftreten, mittels Bolusgaben suffizienter unterdrückt. (83)

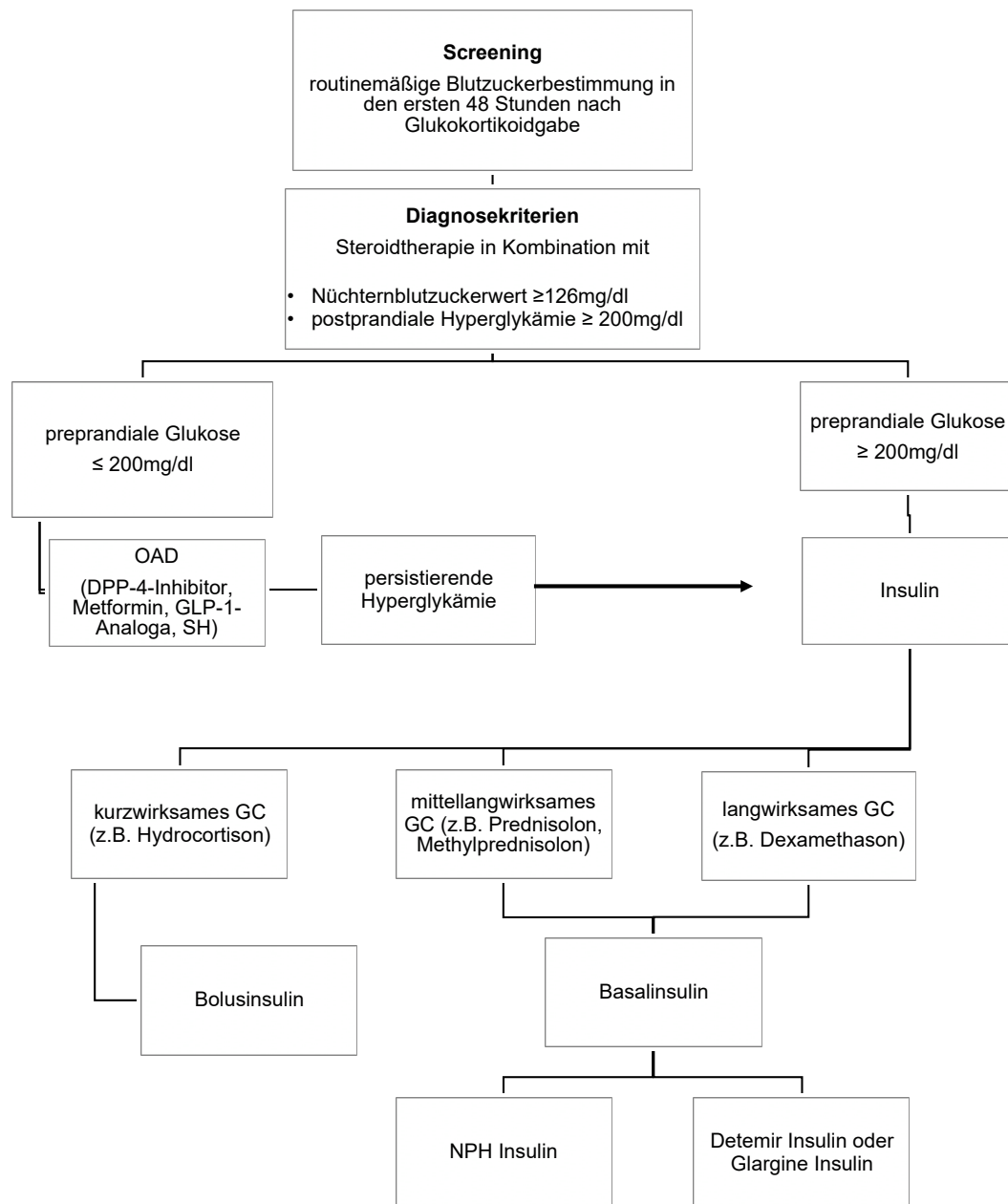
Vor allem auf Intensivstationen wird bei kritisch Kranken mit signifikanter Hyperglykämie auch eine temporäre Verabreichung des Insulins mittels intravenöser Infusion empfohlen. (76) Ebenso sollte bei PatientInnen mit Glukosewerten $>400\text{mg/dl}$ eine Insulininfusionspumpe in Erwägung gezogen werden, insbesondere wenn eine intravenöse Gabe von hochdosierten GC durchgeführt wird, da hier der Insulinbedarf nur schwer abschätzbar und durch intravenöse Insulinapplikation besser kontrollierbar ist. (28)

Einige Autoren haben Algorithmen zur Therapie der SIH erstellt. Ein zusammengefasstes und modifiziertes Beispiel eines Algorithmus zeigt Abbildung 2.

10.4 Kombination aus Insulin und oralen Antidiabetika

Zu der Kombination aus Insulin- und oraler antidiabetischer Therapie gibt es bei SIH nur wenige Daten, allerdings besteht in Zusammenschau der sehr limitierten Datenlage zu diesem Thema keine Kontraindikation. (76)

Therapie der steroidinduzierten Hyperglykämie



Empfohlene Insulindosierung in Abhängigkeit der Glukokortikoiddosis		
Prednison (mg/Tag)	Dexamethason (mg/Tag)	Insulindosis (IE/kg/Tag)
≥40	≥8	0.4
30	6	0.3
20	4	0.2
10	2	0.1

Korrektur der persistierenden präprandialen Hyperglykämie	
Blutzuckerwert	Steigerung der Insulindosis
≥ 300	0.08 IE/kg/Mahlzeit
200-300	0.04 IE/kg/Mahlzeit
Korrektur der persistierenden morgendlichen Hyperglykämie	
Blutzuckerwert	Steigerung der Insulindosis
≥ 400	0.08 IE/kg
300-400	0.04 IE/kg

Abbildung 2: Algorithmus des SIH - Managements (23, 28, 36) modifiziert von Julia Holzgruber

Retrospektive Datenanalyse von PatientInnen mit steroidinduzierter Hyperglykämie in der Diabetesambulanz eines tertiären Zentrums

11 Material und Methoden

In einer monozentrischen, offenen, retrospektiven Datenanalyse wurden PatientInnen aus den Jahren 2012 bis 2017 mit der Diagnose SIH aus der diabetischen Ambulanz des Medizinischen Universitätsklinikums Graz identifiziert.

11.1 Statistische Methoden

Mittels einer Diagnosenabfrage, welche vom *IMI (Institut für Medizinische Informatik)* durchgeführt wurde, ist nach den folgenden Diagnosen in Arztbriefköpfen im Zeitraum von 01.01.2012 – 05.02.2017 gesucht worden:

- Steroiddiabetes
- steroidinduzierter Diabetes oder steroidinduzierte Hyperglykämie
- kortisoninduzierter Diabetes oder kortisoninduzierte Hyperglykämie
- iatrogener Cushing

Hierbei wurden 189 PatientInnen identifiziert und in die Datenerhebung eingeschlossen, wobei ein präexistenter Diabetes Mellitus bei diesen PatientInnen mittels dieser Analyse nicht ausgeschlossen werden kann.

Demographische Erhebungen, Daten zur Steroidtherapie und antidiabetischen Behandlung der PatientInnen wurden anschließend aus der elektronischen Krankenakte „*MEDOCS*“ (*Medizinisches Informations- und Dokumentationssystem*) erhoben.

Folgende personenspezifische und medizinische Daten wurden erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- Ambulante/Stationäre Vorstellung
- BMI
- HbA1c-Werte
- c-Peptid

- Daten zu den Blutzuckermessungen (ärztliche Empfehlung bzgl. der Messfrequenz, tatsächlich stationär gemessene Blutzuckerwerte)
- Blutzuckerwerte während des stationären Aufenthalts
- Steroidpräparat
- Indikation für Steroidtherapie
- antidiabetische Therapie (OAD, Insulin)

Die retrospektiv erworbenen Daten wurden aus Datenschutzgründen in anonymisierter Form (PatientInnen Nummer) gespeichert und dokumentiert und mittels *IBM SPSS Statistics 23* und *Microsoft Excel 2016 Version 15.27* statistisch ausgewertet. Für die deskriptive Analyse der Daten wurden Tabellen erstellt, Signifikanzen wurden mittels T-Test für zwei unabhängige Stichproben überprüft. Balken-, Säulen-, Kreis- und additive Diagramme sowie Boxplots wurden verwendet, um die Ergebnisse graphisch zu veranschaulichen. Diese Datenerhebung wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (EK Nummer 29-441 ex 16/17).

11.2 Ziele der Studie

Das Primärziel dieser Untersuchung war, retrospektive Daten zur Ätiologie und Therapie der steroidinduzierten Hyperglykämie zu erfassen und zu analysieren.

Als Sekundärziele sollen die verschiedenen Therapieoptionen sowie weiter erhobene, mit der SIH assoziierte Parameter (HbA1c, Blutzuckerwerte...) miteinander verglichen werden.

12 Ergebnisse

1.1 PatientInnen Charakteristika

189 PatientInnen (davon 37% weiblich) wurden in die Analyse eingeschlossen. Das Durchschnittsalter lag bei 65 ± 12 Jahren. Die/er jüngste PatientIn war 20 Jahre, die/er älteste PatientIn war 88 Jahre. Der mittlere HbA1c-Wert lag bei 62 ± 20 mmol/mol. Der niedrigste HbA1c-Wert betrug 28 mmol/mol (i.e.L. Anämie bedingt), der höchste war 119 mmol/mol. Der mittlere BMI betrug 28 ± 6 kg/m² (N=139). 70% der PatientInnen waren übergewichtig (Definition von Übergewicht: BMI ≥ 25 kg/m² lt. WHO). (84) (Tabelle 5)

Variable	Anzahl der PatientInnen	Prozentueller Anteil
Alter in Jahren		
20-29	2	1%
30-39	4	2%
40-49	11	6%
50-59	43	23%
60-69	65	34%
70-79	43	23%
über 80	21	11%
Mittelwert	65 ± 12	
Geschlecht		
männlich	120	63,5%
weiblich	69	36,5%
Body Mass Index (BMI)		
unter 20 kg/m ²	8	6%
20 – 25 kg/m ²	34	24%
25 – 30 kg/m ²	54	39%
30 – 35 kg/m ²	28	20%
über 35 kg/m ²	15	11%
Mittelwert	28 ± 6	
fehlende Werte	50	

Überleben im Follow Up		
lebend	159	84%
verstorben	30	16%
Kontakt		
Ambulant	49	26%
Stationär	140	74%
Anzahl der Kontakte		
≤1	88	46,5%
2 bis 5	69	36,5%
6 bis 10	22	12%
> 10	10	5%
Mittelwert	3 ± 3	
HbA1c-Wert		
unter 64 mmol/mol	99	58%
≥ 64 mmol/mol	73	42%
Mittelwert	62 ± 20	
fehlende Werte	17	
c-Peptid		
bestimmt	29	15%
nicht bestimmt	160	85%

Tabelle 5: PatientInnen Charakteristika

12.1.1 Dokumentation und Kontakt mit der Diabetesambulanz

Ein Kontakt mit der Diabetesambulanz wurde definiert durch das Vorhandensein eines ambulanten Arztbriefes oder eines ambulanten Dekurses. Im Schnitt wurden die PatientInnen 3 ± 3-mal in der Diabetesambulanz im Zeitraum von 2012 bis 2017 vorstellig. Der minimale Kontakt beschränkte sich auf einen einzigen Besuch, der maximale Kontakt war 16-mal. Die durchschnittliche Anzahl an Befunden war 3 ± 3, Dekurseinträge gab es nur spärlich. Die maximale Anzahl an Befunden war 16, an Dekursen 8. In fast 75% der Fälle waren die PatientInnen beim Erstkontakt mit unserer Diabetesambulanz stationär, nur ein Viertel der Besuche fanden unter ambulanten Bedingungen statt.

Abbildung 3 erläutert das Ergebnis der IMI Datenauswertung und zeigt, dass bei etwa der Hälfte der PatientInnen mit steroidinduzierter Hyperglykämie der Begriff „Steroiddiabetes“ oder ähnliche als Hauptdiagnose gelistet wurde. Bei der anderen Hälfte wurde die kortisonbedingte Stoffwechselveränderung zwar in der Anamnese dokumentiert, jedoch nicht als Diagnose in das MEDOCS kodiert oder im Ambulanzbefund angeführt. Diese Diskrepanz könnte auf eine uneinheitliche Dokumentation sowie auf eine unklare Definition der steroidinduzierten Hyperglykämie zurückzuführen sein.

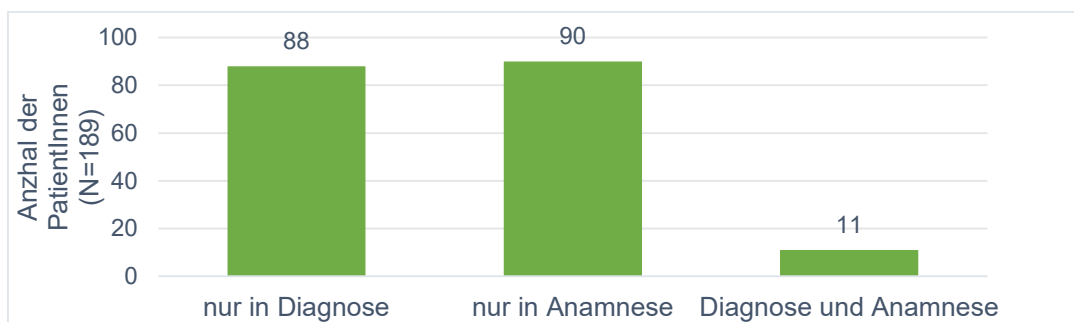


Abbildung 3: Suchergebnis der Diagnoseabfrage zu den Begriffen „steroidinduzierte Hyperglykämie“ und ähnliche

Die Datenabfrage identifizierte Personen, die auf Grund von einer GC Einnahme eine Hyperglykämie oder hyperglykämische Entgleisung entwickelten und in der Diabetesambulanz vorstellig wurden. In Abbildung 4 ist die prozentuelle Verteilung der Vorgeschichte bezüglich DM dargestellt. Circa die Hälfte (48%) der PatientInnen wiesen vor dem Erstkontakt mit der Diabetesambulanz keine bekannte diabetische Stoffwechsellaage auf oder hatten anamnestisch nur eine SIH (Erstdiagnose bereits vor 2012). Überdies wurden auch Personen identifiziert, welche, bedingt durch die GC Gabe, eine hyperglykämische Stoffwechselentgleisung bei bekanntem DM entwickelten. Es hatten 46% einen vorbekannten DM2, 5% einen DM1 und 1% einen pankreopriven DM.

anamnestischer Diabetes Mellitus (N=189)

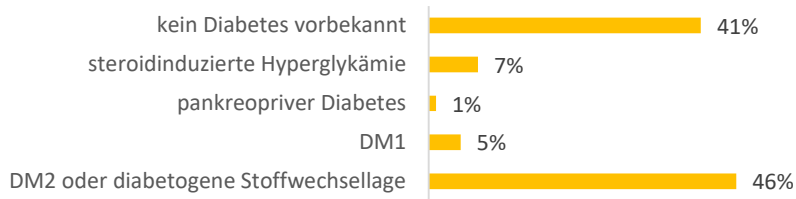


Abbildung 4: Diabetes Mellitus in der Anamnese

Tabelle 6 befasst sich mit der zeitlichen Differenz in Jahren zwischen der Erstdiagnose des DM und dem Erstkontakt in der Diabetesambulanz des LKH Graz. In etwa 50% der Fälle entsprach das Jahr der Erstdiagnose auch dem Erstkontakt. Ob die GC Therapie ursächlich für die Blutzuckerentgleisung war oder ob bereits eine diabetogene Stoffwechsellage vorherrschte, ist aus der retrospektiven Analyse nicht ausmachbar. Auch aufgrund der Tatsache, dass erhöhte Blutzuckerwerte oft erstmalig im Rahmen einer Steroidtherapie diagnostiziert werden, sollte stets auf die Wichtigkeit eines Screenings nach einem präexistenten DM vor Einleitung einer Steroidtherapie hingewiesen werden.

Nachdem bei ca. 30% (N=53) der HbA1c-Wert (Langzeitglukosewert) zum Zeitpunkt des Erstkontakts $\leq 48\text{mmol/mol}$ war und damit im Normbereich lag, lässt sich darauf zurückschließen, dass bei den meisten dieser Gruppe zumindest 3 Monate vor GC Gabe der Glukosehaushalt regelrecht war und demnach die Hyperglykämie auf Basis einer Steroidtherapie aufgetreten ist. Bei nur 16% der PatientInnen war DM bereits länger als 10 Jahre bekannt. Bei diesen dürfte die Ursache für den Kontakt in der Ambulanz in erster Linie eine hyperglykämische Entgleisung durch die GC Gabe im Rahmen eines DM2 gewesen sein.

Zeitliche Differenz (in Jahren)	Häufigkeit	Prozentueller Anteil
0 Jahre	80	49%
1 – 5 Jahre	33	20%
6 – 10 Jahre	25	15%
> 10 Jahre	27	16%
Gesamt (N=165)		

Tabelle 6: Zeitliche Differenz (in Jahren) zwischen Erstdiagnose der SIH und Erstkontakt

12.2 Indikationen der Steroidtherapie

Die Hauptindikation für die Steroidtherapie war eine immunsuppressive Therapie nach Organ- oder Knochenmarkstransplantation bzw. eine Transplantatabstoßung.

In 43% war hierfür die Ursache eine hämatologische Grunderkrankung, in 30% wiesen die PatientInnen nephrologische (z.B. Zustand nach Nierentransplantation), in 22% gastrointestinale (z.B. Lebertransplantation) und in weniger als 6% kardiale Grunderkrankungen (z.B. Herztransplantation) auf. Bei Transplantatabstoßungen handelte es sich in erster Linie (87%) um eine Graft-vs.-Host-Krankheit im Rahmen einer hämatologischen Grunderkrankung nach Stammzelltransplantation, 13% wurden aufgrund einer Nierentransplantatabstoßung mit hochdosierten GC therapiert. (Abbildung 5)

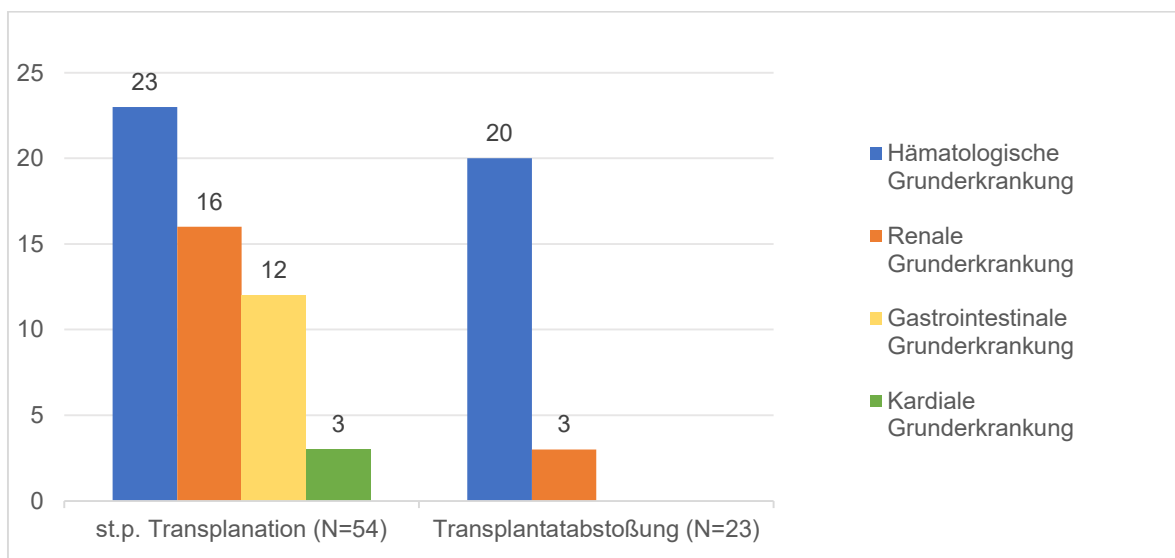


Abbildung 5: Verteilung der Grunderkrankungen innerhalb der Hauptindikationsgruppe für GC Therapie

Neben diesen Hauptindikationen stellten auch onkologische Erkrankungen ein häufiges Anwendungsgebiet der GC dar. In 38% handelte es sich um kraniale Tumorerkrankungen, in 29% um gastrointestinale Neoplasien. Andere onkologische Indikationen waren Tumore der Lunge, Niere oder Tumore im HNO Bereich (Abbildung 6).

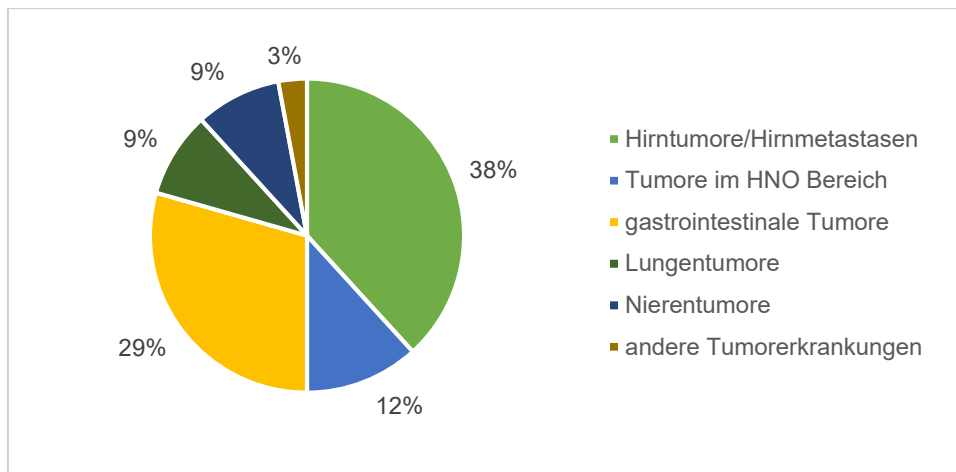


Abbildung 6: Ätiologie der onkologisch bedingten GC Einnahme (N=34)

Neben den Transplantationen, Transplantatabstoßungen und Tumorerkrankungen waren weitere Verwendungszwecke der GC Therapie unter anderem dermatologische (z.B. bullöses Pemphigoid), rheumatische (z.B. rheumatoide Arthritis) und pulmologische (z.B. Sarkoidose) Erkrankungen.

12.2.1 Indikation der Steroidtherapie in Bezug auf den Krankenhausaufenthalt

In Abbildung 7 zeigt sich, dass die stationäre Vorstellung (rot dargestellt) in allen Indikationsgruppen überwiegt. Insgesamt wurden knapp 75% der PatientInnen im Rahmen eines stationären Aufenthalts in der Diabetesambulanz vorstellig. Dieser Umstand lässt wohl auf eine Blutzuckerentgleisung im Rahmen des stationären Aufenthalts aufgrund einer Neueinleitung bzw. Intensivierung einer vorbestehenden Steroidtherapie schließen. Wobei hier wohl auch miteinfließt, dass unter stationären Bedingungen der Blutzucker routinemäßig gemessen wird und dadurch häufiger Hyperglykämien erstmalig diagnostiziert werden. PatientInnen, die ambulant vorstellig wurden, haben vermutlich eine langfristige Steroidtherapie verordnet bekommen bzw. waren bereits DiabetikerInnen vor Steroideinleitung. Der ambulante Anteil (blau dargestellt) war bei pulmologischer Grunderkrankung und bei anderen Erkrankungen (z.B. HNO, orthopädisch, etc.) in Relation zu den Vergleichsgruppen höher. Dies sind jedoch nur Interpretationen und Verdachtsäußerungen, für explizite Daten ist dieses retrospektive Studiendesign nicht valide.

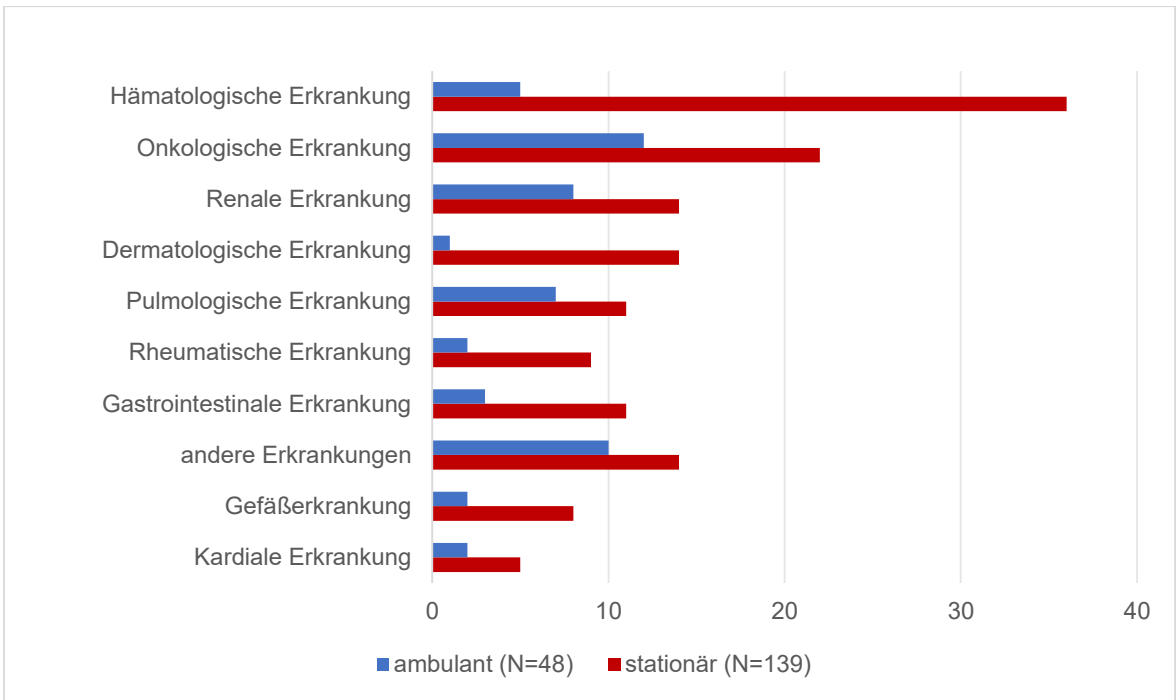


Abbildung 7: Art der Kontaktaufnahme in Zusammenhang mit Indikation der GC Therapie

Abbildung 8 bietet detaillierte Informationen zu PatientInnen nach Transplantation bzw. Transplantatabstoßung. Es zeigt sich, dass 83% der PatientInnen stationär (rot dargestellt) behandelt wurden und das liegt somit über dem durchschnittlichen Prozentsatz für stationäre Vorstellungen. Ein anderes Ergebnis als dieses hätte uns, auf Grund der schwerwiegenden Grunderkrankung, jedoch verwundert.

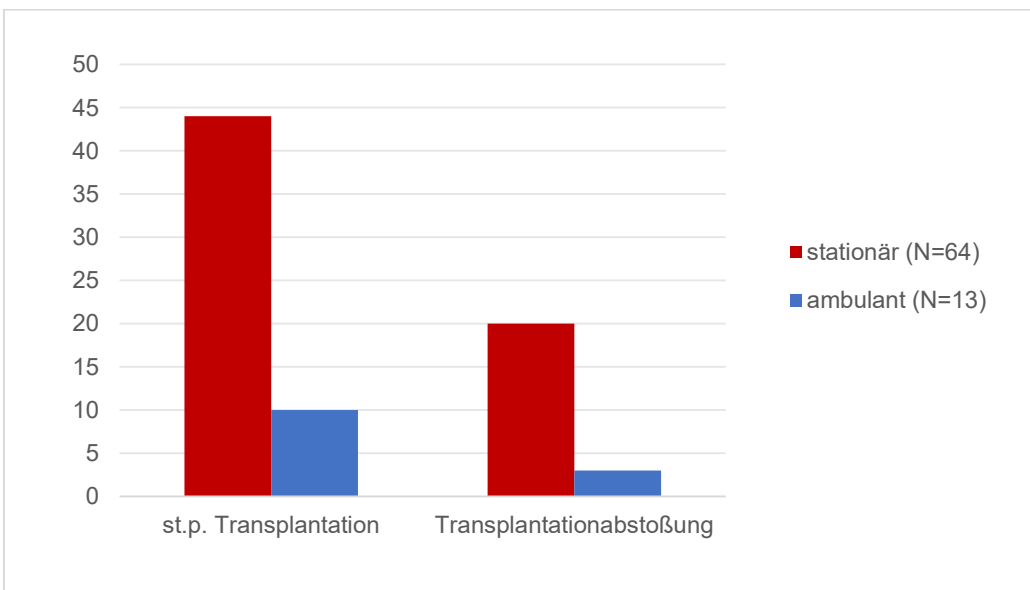


Abbildung 8: Kontaktaufnahme in der Hauptindikationsgruppe (N=77)

12.3 Steroidtherapie

Die verordneten Steroide der PatientInnen, die bei Datenerhebung identifiziert wurden, waren Prednisolon, Dexamethason, Methylprednisolon, Hydrocortison und Budesonid.

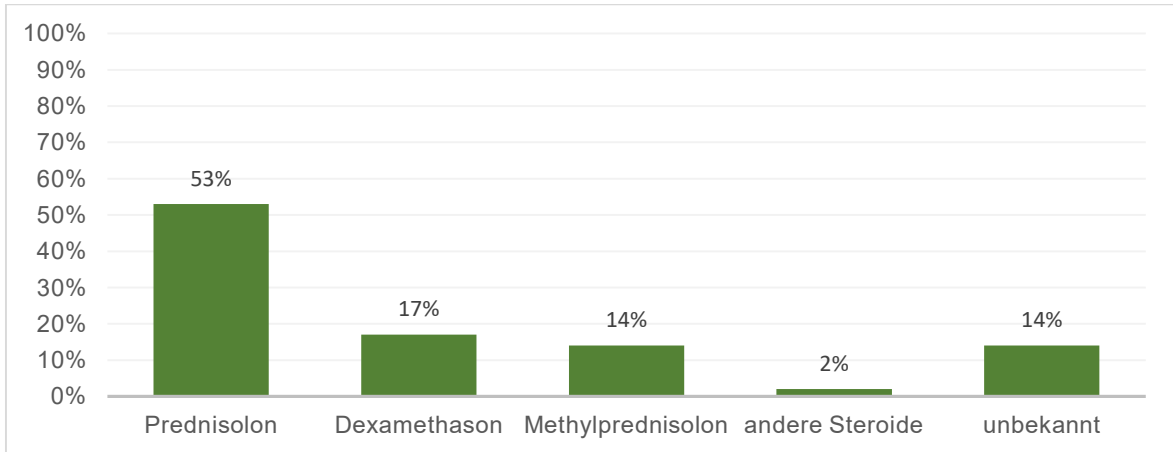


Abbildung 9: Prozentuelle Verteilung der Steroidtherapie

Abbildung 9 bietet einen Überblick über die Verteilung der Steroidpräparate. Es lässt sich erkennen, dass Prednisolon das am häufigsten verschriebene GC war. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Prednisolon ein sehr potentes und schnell wirksames Steroid darstellt und dementsprechend vor allem für das notwendige immunsuppressive Anforderungsprofil gut wirksam ist. Bei 14% war das verordnete GC unbekannt, da es sich nicht aus der elektronischen Krankenakte bzw. den ambulanten Befunden eruieren ließ. PatientInnen mit unbekannter Steroidtherapie waren in 50% (N=14) ambulant mit der Diabetesambulanz in Kontakt. Dies lässt sich vor allem dadurch erklären, dass z.B. ein Steroid beim niedergelassenen Orthopäden oder anderen verordnet wurde, und das Präparat somit retrospektiv nicht identifiziert werden konnte.

12.3.1 Verteilung der Steroide in den Indikationsgruppen

In Abbildung 10 sieht man das Verteilungsmuster der GC innerhalb der Indikationsgruppen. Es zeigt sich ein großflächiger Einsatzbereich für Prednisolon in jeder Subgruppe. Darüber hinaus sieht man, dass vor allem Dexamethason seinen Hauptanwendungsbereich in der onkologischen Therapie findet. Vor allem bei primären Hirntumoren und zerebralen Metastasen wird vorwiegend Dexamethason zur Hirndrucksenkung eingesetzt. Budesonid und Hydrocortison hingegen kamen nur bei sehr wenigen PatientInnen zum Einsatz.

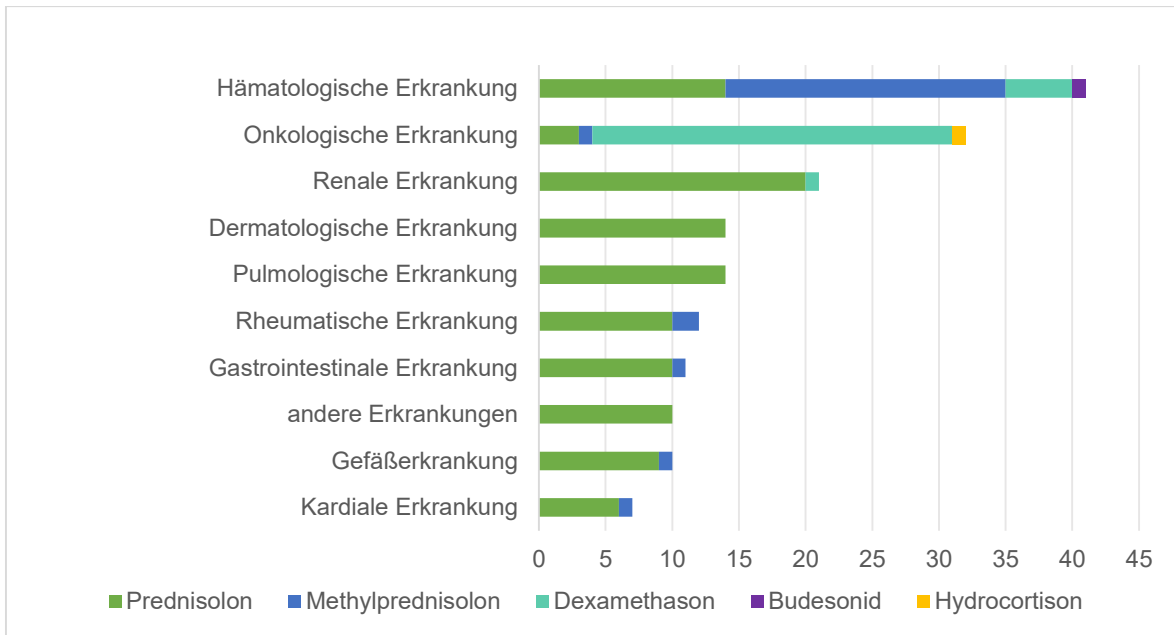


Abbildung 10: Steroidtherapie in den Indikationsgruppen

In der Hauptindikationsgruppe für eine Steroidtherapie, der immunsupprimierenden Therapie nach Transplantation bzw. Transplantatabstoßung, findet sich vorwiegend Prednisolon als GC. Man sieht jedoch, dass vor allem bei hämatologischer Grunderkrankung häufig auch Methylprednisolon verwendet wird. In der Posttransplantationstherapie kamen weder Hydrocortison noch Dexamethason zum Einsatz. (Abbildung 11)

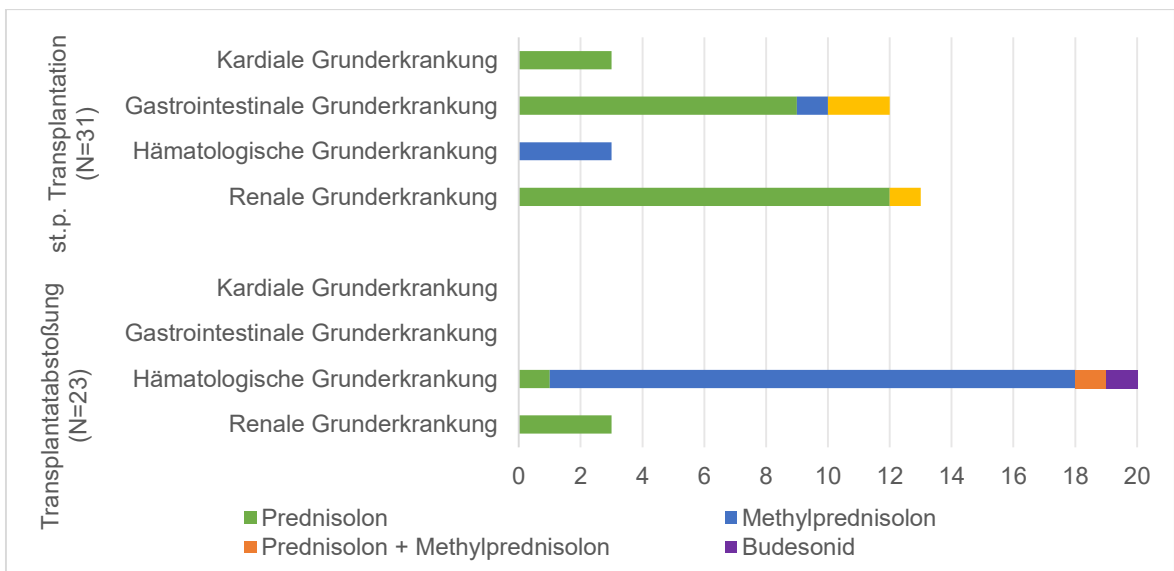


Abbildung 11: Steroidtherapie bei TransplantationspatientInnen

12.3.2 Steroidtherapie in Abhängigkeit des HbA1c-Wertes

Um von einem spezifischen Steroid auf das hyperglykämische Potential desselbigen schließen zu können, wurden HbA1c Gruppen gesondert analysiert. (Abbildung 12) Hierbei konnte man keinen wirklichen Zusammenhang herstellen, welches Steroid nun eher zu höheren HbA1c Werten führt und somit einen möglichen prädiktiven Faktor für die Entstehung einer SIH darstellt.

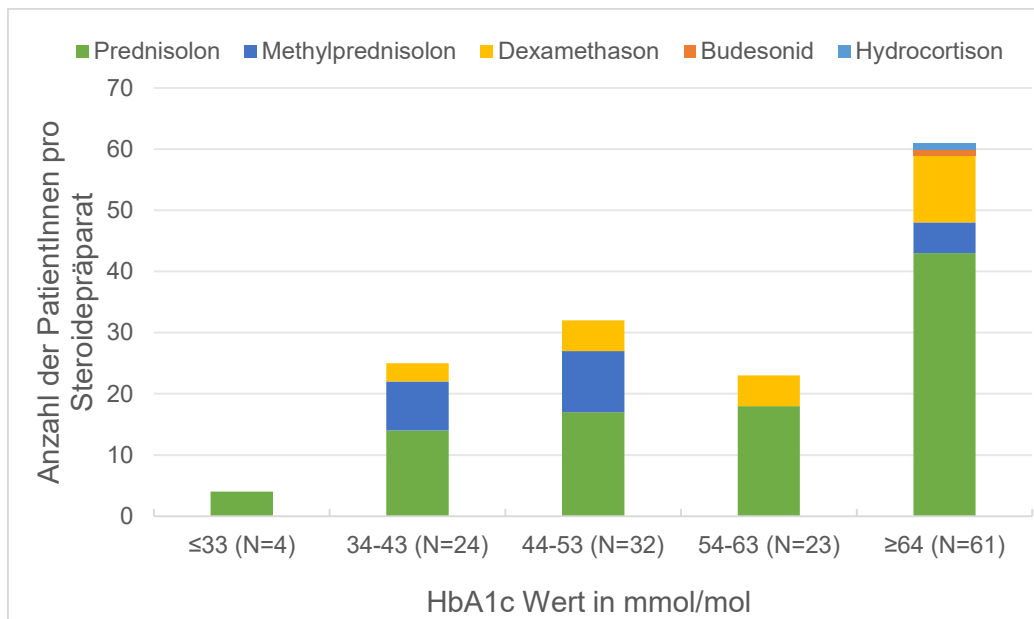


Abbildung 12: Steroidtherapie in Abhängigkeit des HbA1c Wertes (N=144)

12.4 Antidiabetische Therapie

Bei der Datenerhebung wurde auch die blutzuckersenkende Therapie erfasst und analysiert. Die identifizierten Therapieoptionen waren eine reine Insulintherapie, eine Kombinationstherapie aus Insulin und oralen Antidiabetika (OAD), eine alleinige Therapie mit OAD oder ausschließlich diätetische Maßnahmen.

Es zeigte sich, wie in Abbildung 13 dargestellt, dass sich die antidiabetische Therapie in 57% auf eine alleinige Insulingabe beschränkte. Nur 18% des Kollektivs bekamen kein Insulinpräparat verabreicht. Dieses Ergebnis ist vereinbar mit der generellen Empfehlung, Insulin als Therapieoption der Wahl bei SIH zu betrachten.

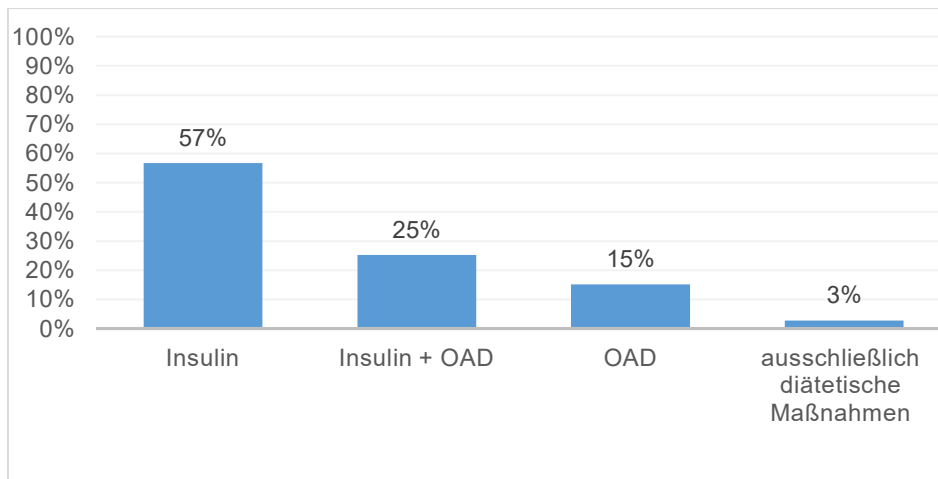


Abbildung 13: Prozentuelle Verteilung der antidiabetischen Therapie

12.4.1 Insulintherapie

Die Insulintherapie nun genauer betrachtet (Abbildung 14), zeigt, dass obwohl sich mittels Basis-Bolus Therapie der Glukosespiegel am besten an den physiologischen Verlauf anpassen lässt, die PatientInnen viel häufiger Mischinsuline verabreicht bekommen haben. Dies lässt sich so interpretieren, dass Mischinsuline eine einfachere Handhabung als Basis-Bolus Insuline für die/en PatientIn aufweisen und somit gerade für eine überbrückende Therapie, wie sie bei einer SIH oft notwendig ist, eine gute Option darstellen. Die Effektivität von Mischinsulintherapien bei SIH ist insgesamt jedoch nur unzureichend erforscht. Weiters muss berücksichtigt werden, dass sich Mischinsuline nur sehr schwer an stark fluktuierende Blutzuckerwerte, wie sie bei SIH vorliegen, anpassen lassen. Dementsprechend verwundert waren wir über das Ergebnis, dass mehr als 40% der insulinbehandelten Patienten unserer Kohorte Mischinsulintherapien verfolgten.

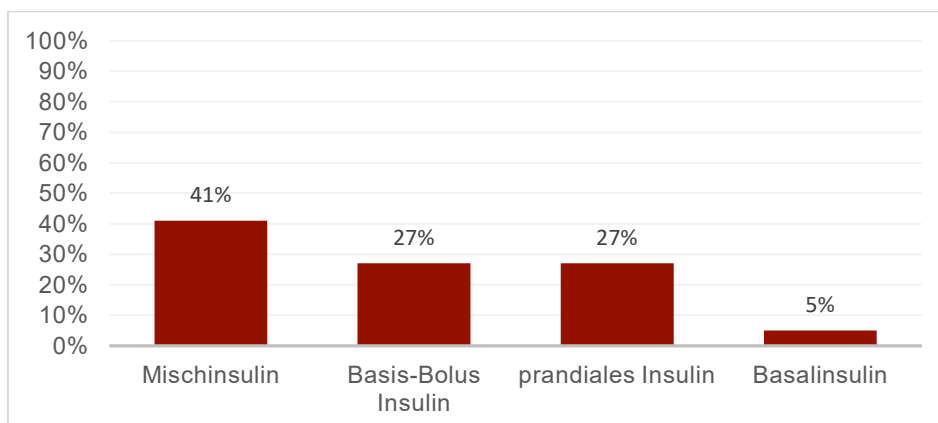


Abbildung 14: Prozentuelle Verteilung der verwendeten Behandlungsschemata bei Insulintherapie

Die mittlere Dosis, die bei einer Therapie mit Mischinsulin verordnet wurde, war im Vergleich zum verwendeten Bolus- oder Basalinsulin höher (Tabelle 7). Dies lässt sich wohl dadurch begründen, dass bei PatientInnen in der Mischinsulingruppe ein größerer Anteil an vorbekannten DiabetikerInnen waren und eine Erhöhung der Insulindosis nach Steroidgabe, auf dem Boden der bereits eingeleiteten Insulintherapie, erforderlich war.

Dosis (IE)	Mischinsulin	Bolusinsulin	Basalinsulin	Gesamtinsulin
Mittelwert	35 ± 23	27 ± 21	22 ± 16	35 ± 30
Minimum	6	3	6	3
Maximum	94	130	100	230

Tabelle 7: Insulindosis in Abhängigkeit von Behandlungsschemata

Tabelle 8 zeigt die Verteilung der verordneten Insulindosen (IE) bei Erstkontakt, unabhängig davon ob Mischinsulin, Basalinsulin oder Bolusinsulin verabreicht wurde. Die Mehrheit der PatientInnen bekamen weniger als 20IE Insulin pro Tag (38%) verabreicht. 70% bekamen eine Dosis geringer als 40IE Insulin appliziert. Nur 30% erhielten Insulindosen über 40IE/Tag. Interessant wäre eine durchschnittliche Tagesdosis pro Kilogramm Körpergewicht zu wissen, denn die meisten Publikationen empfehlen eine initiale Dosierung von 0.1IE/kg/Tag. Aufgrund fehlender Daten zu Körpergewicht (bei den meisten PatientInnen wurde nur der BMI dokumentiert) ist diese Berechnung aus dieser Datenanalyse nicht möglich.

Insulindosis (IE)	Häufigkeit	Prozent
<20 IE	50	38%
20-39 IE	42	32%
40-59 IE	21	16%
≥60 IE	18	14%
Summe der vorhandenen Werte	131	100%
Dosis fehlend	16	

Tabelle 8: Verabreichte Insulindosis (IE)

Folgender Boxplot (Abbildung 15) soll die Insulindosis (IE) bei PatientInnen mit einer alleinigen Insulintherapie und mit einer Kombinationstherapie aus OAD und Insulin veranschaulichen. Die mediane Insulindosis ist bei der Kombinationstherapie aus OAD und Insulin geringer. In unserer retrospektiven Analyse fanden wir, dass die PatientInnen mit einer alleinigen Insulintherapie eine höhere Dosis verabreicht bekommen haben, jedoch ohne statistischer Signifikanz im T Test für zwei unabhängige Stichproben ($p=0.867$). Man müsste jedoch prospektive Studien mit größeren Kohorten durchführen, um den Effekt der OADs auf den Insulinbedarf näher zu untersuchen.

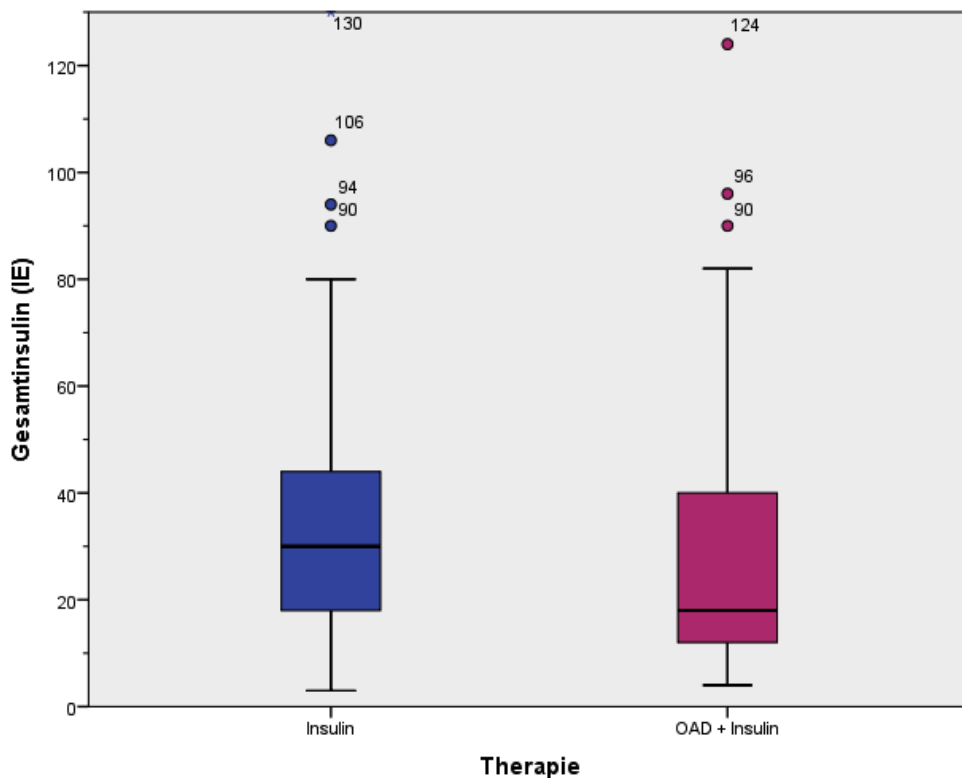


Abbildung 15: Vergleich der Insulindosis (IE) bei den vorhandenen Therapieoptionen

Tabelle 9 fasst die verwendeten Therapieschemata der Insulintherapie zusammen. In fast 75% der Fälle wurde das Insulin laut einem fixen Behandlungsschema verabreicht. 7% der PatientInnen wurde das Insulin nur zur Korrektur von hohen Blutzuckerspitzen (meist ab Werten $>200\text{mg/dl}$) verordnet. In 5% der Fälle wurde ein alternatives beziehungsweise komplexeres Schema verfolgt (z.B. Broteinheiten (BE) basierende Dosierung).

Therapieschema	Häufigkeit	Prozent
fixes Schema	136	72%
nur Korrektur hoher BZ Werte	13	7%
anderes Schema	7	5%
keine Insulintherapie	33	18%

Tabelle 9: Therapieschemata der Insulintherapie

Tabelle 10 zeigt, dass PatientInnen ohne vorbekannten DM am häufigsten ein fixes Schema verfolgten oder nur Insulin zur Korrektur von zu hohen Blutzuckerwerten bekamen. Bei denen, die bereits seit vielen Jahren eine Diabeteserkrankung hatten, waren häufiger komplexere Therapieschemata notwendig. Das lässt sich so erklären, dass bei langjährigem DM und abnehmender Betazellfunktion eine einfache Standardinsulintherapie oft nicht mehr ausreichend ist.

Zeitliche Differenz	Fixes Schema		nur Korrektur hoher BZ Werte		komplexere Schemata	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
0 Jahre	55	46%	7	64%	0	0%
1-5 Jahre	27	22,5%	1	9%	0	0%
6-10 Jahre	15	12,5%	2	18%	3	75%
>10 Jahre	23	19%	1	9%	1	25%
Gesamt (N=135)	120		11		4	

Tabelle 10: Insulintherapieschemata in Abhängigkeit der Diabetesdauer in Jahren

Tabelle 11 bietet einen Überblick über die Gesamtinsulindosis (IE) in Abhängigkeit von der Diabetesdauer. Es zeigt sich, dass eine Insulindosis <20 IE vorwiegend bei PatientInnen ohne vorbekannten DM ausreichend waren. Dosierungen ≥ 60 IE waren am häufigsten bei langjährigen DiabetikerInnen notwendig. Dies korreliert gut mit der Tatsache, dass PatientInnen mit >5 jahrelang bestehendem DM auch komplexere Therapieschemata verfolgen.

Zeitliche Differenz	<20 IE		20-39 IE		40-59 IE		≥60 IE	
	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%
0 Jahre	29	56%	18	45%	5	28%	2	14%
1-5 Jahre	11	21%	10	25%	4	22%	2	14%
6-10 Jahre	5	10%	6	15%	4	22%	4	29%
>10 Jahre	7	13%	6	15%	5	28%	6	43%
Gesamt (N=124)	52		40		18		14	

Tabelle 11: Insulindosis (IE) in Abhängigkeit von der Diabetesdauer in Jahren

12.4.2 Orale Antidiabetika

Die orale (Begleit-)Therapie war in 61% eine Monotherapie, die sich, wie in Abbildung 16 dargestellt, aufteilte. Die am häufigsten verwendeten Wirkstoffe waren DPP-4-Inhibitoren (45%) und Metformin (39%).

Dies ergibt sich vor allem dadurch, dass DPP-4-Inhibitoren nebenwirkungsarme Präparate (sehr niedriges Hypoglykämierisiko) darstellen, welche einen sofortigen Wirkungseintritt aufweisen und ihre Hauptwirkung auf die postprandiale Glukose haben. Die meisten Therapieempfehlungen, die OADs bei SIH in Betracht ziehen, beruhen auf der Gabe von diesem Präparat und zeigen sich somit deckungsgleich mit unseren Ergebnissen. Generell sind Inkretin-Mimetika die Wirkstoffe, die theoretisch und pharmakologisch gesehen, den besten Wirkmechanismus für SIH aufzeigen. GLP-1-Agonisten werden laut den aktuellen Publikationen auch erwogen, bei unserer retrospektiven Analyse zeigte sich die Anwendung jedoch mit nur 4% der Kohorte beschränkt.

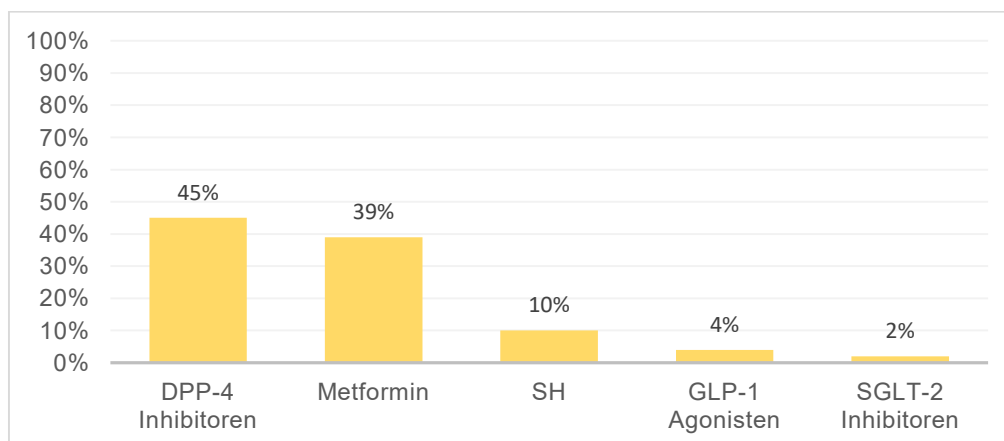


Abbildung 16: Prozentuelle Verteilung der oralen Antidiabetika

Neben der oralen Monotherapie wurden die PatientInnen auch mit Kombinationstherapien (39%) behandelt. Diese bestanden in über 75% der Fälle aus einer Kombination von Metformin und DPP-4-Inhibitoren.

12.4.3 Antidiabetische Therapie in Bezug auf die Kontaktaufnahme

Generell überwiegt im stationären Setting mit 58% die Insulintherapie. Eine Kombinationstherapie aus Insulin und OAD wurde im ambulanten und stationären Bereich gleich häufig verordnet. Im Vergleich dazu wurde eine orale Medikation doppelt so oft bei unseren ambulanten PatientInnen verschrieben. Eine rein diätetische Therapie reichte sehr selten aus, jedoch wenn sie zum Einsatz kam, dann mehr als doppelt so häufig im ambulanten Setting. Abbildung 17 fasst diese Ergebnisse noch einmal überblicksmäßig zusammen.

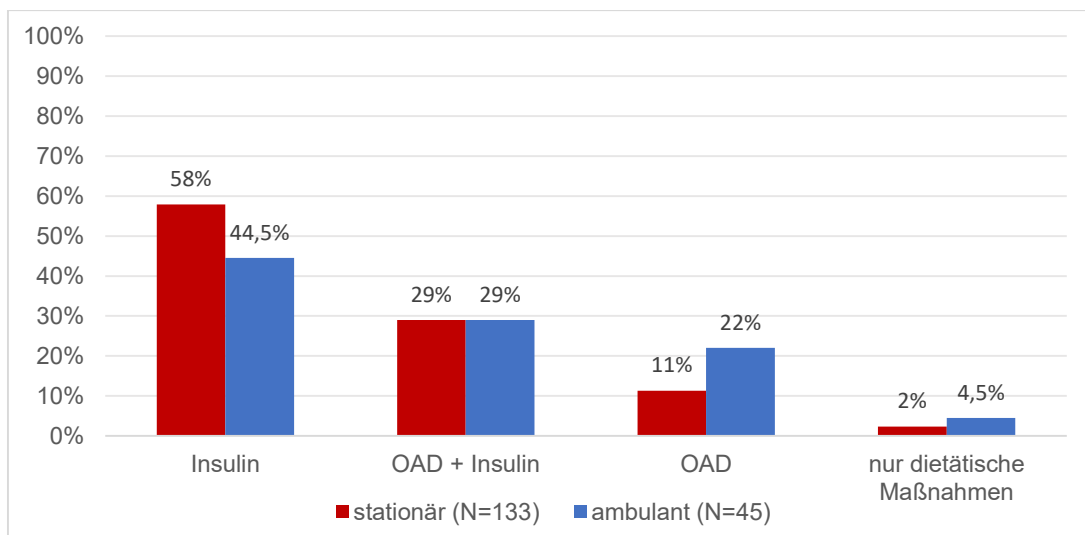


Abbildung 17: Antidiabetische Therapie in Bezug auf die Kontaktaufnahme

12.4.4 Antidiabetische Therapie in Bezug auf einen anamnestischen Diabetes Mellitus

In Abbildung 18 zeigt sich, dass PatientInnen, die nach GC Gabe erstmalig eine Hyperglykämie aufwiesen, in Relation häufiger gleich mit Insulin (60%) therapiert wurden als in den anderen Gruppen. Bei PatientInnen, die bereits eine vorbekannte SIH hatten, verteilte sich die Therapie relativ gleichmäßig auf eine reine Insulintherapie (46%) oder eine Kombinationstherapie (38%). Ähnlich der SIH verhielt sich die Therapieverteilung bei anamnestischem DM2. Selten wurden andere Therapien gestartet.

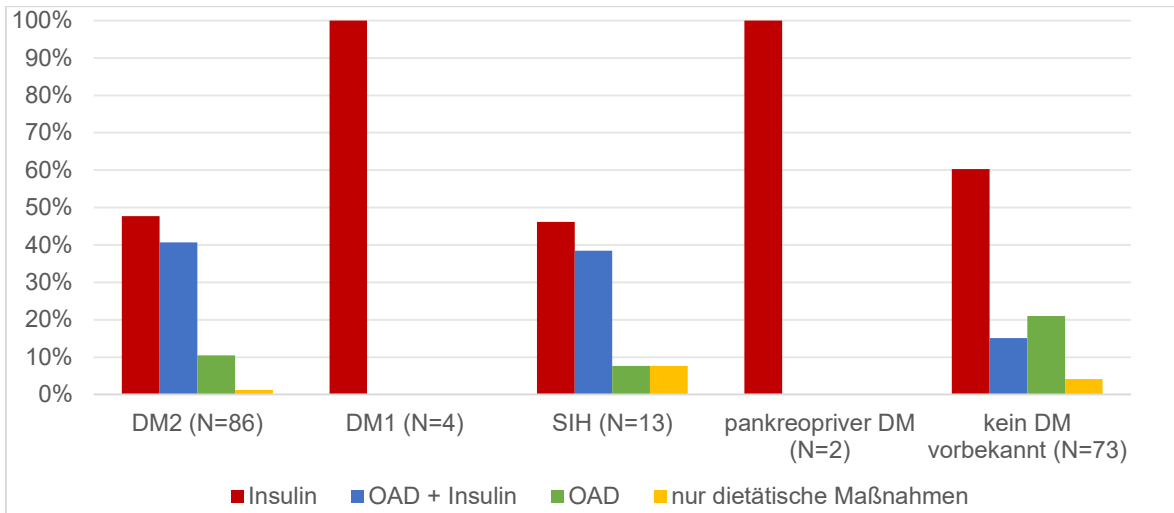


Abbildung 18: Therapie in Abhängigkeit von einem (un-)bekanntem DM

12.4.5 Antidiabetische Therapie in Bezug auf die Indikationsgruppe

Die antidiabetische Therapie in Bezug zu den einzelnen Indikationsgruppen zeigte ein sehr heterogenes Bild (Abbildung 19), in allen Bereichen war jedoch eine alleinige Insulintherapie (44%-71%) am häufigsten implementiert.

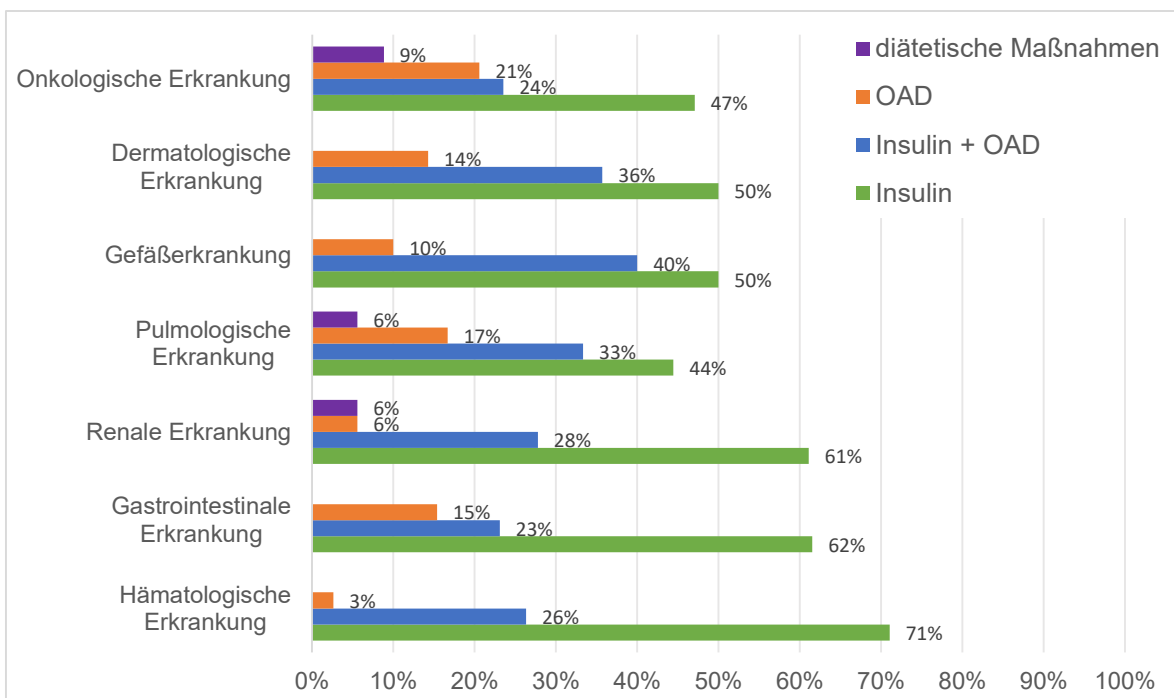


Abbildung 19: Antidiabetische Therapie in den einzelnen Indikationsgruppen

12.4.6 Antidiabetischen Therapie in Bezug auf den HbA1c-Wert

Wir konnten beobachten, dass PatientInnen mit „gutem“ HbA1c (hier definiert durch einen HbA1c <64 mmol/mol) häufiger eine Insulinmonotherapie hatten. Dies lässt sich dadurch begründen, dass PatientInnen ohne präexistenten Diabetes, die quasi einen im Normbereich liegenden HbA1c vor Steroideinleitung aufwiesen, im Rahmen der Steroidtherapie erstmalig hyperglykämisch entgleist sind und hier als Therapie der ersten Wahl Insulin empfohlen wird. (Abbildung 20).

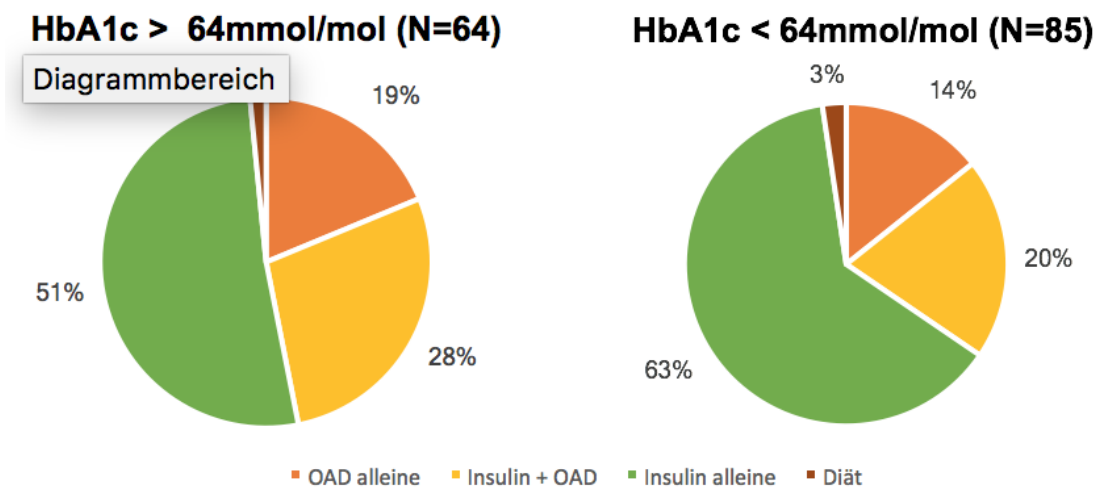


Abbildung 20: Antidiabetische Therapie in Bezug auf den HbA1c-Wert

12.5 Analyse der Blutzuckermessungen

Bei stationären PatientInnen wurde analysiert, inwiefern eine ärztliche Empfehlung für die Notwendigkeit beziehungsweise Häufigkeit von Blutzuckerbestimmungen abgegeben wurde. Weiters untersuchten wir, wie viele tägliche Blutzuckermessungen letztendlich wirklich durchgeführt wurden, und ob diese einem Blutzuckertagesprofil (≥ 3 Werte/Tag) entsprachen. Darüber hinaus wurde die Anzahl der Blutzuckermessungen an den Folgetagen (1 Tag, > 1Tage) bestimmt.

Aus den identifizierten Blutzuckerwerten des Folgetages wurde der Mittelwert berechnet und dokumentiert. Tabelle 12 fasst die Ergebnisse dieser Blutzuckermittelwerte zusammen. Bei über 75% der stationären PatientInnen (N=107) wurden Blutzuckerwerte dokumentiert. Dabei zeigte sich ein durchschnittlicher BZ Wert von 202 ± 56 mg/dl. Der minimale BZ Wert war 89mg/dl, der maximale war 356mg/dl.

Der durchschnittliche BZ Wert geht mit 202mg/dl über den Zielwert von <180mg/dl hinaus. Allerdings besteht in unserer Analyse keine Angabe bezüglich des Zeitpunktes der Messungen.

Der durchschnittliche BZ Wert ist bei PatientInnen mit vollständigem BZTP höher als bei denen mit unvollständigem BZTP. Das lässt sich so erklären, dass bei PatientInnen mit zufriedenstellender Blutzuckereinstellung die Glukosebestimmungen nicht so engmaschig erfolgen müssen, wie bei denen, die zu diesem Zeitpunkt mit dem Blutzucker entgleist waren.

	Anzahl der PatientInnen	min. mittlerer BZ Wert	max. mittlerer BZ Wert	durchschnittlicher mittlerer BZ Wert
min. 1 BZ Wert	N=107	89 mg/dl	356 mg/dl	202 ± 56 mg/dl
vollständiges BZTP (≥ 3 Werte)	N=70	89 mg/dl	339 mg/dl	211 ± 54 mg/dl
unvollständiges BZTP (≤ 2 Werte)	N=37	89 mg/dl	339 mg/dl	186 ± 57 mg/dl

Tabelle 12: Analyse der Blutzuckerwerte (I)

In Tabelle 13 wird angeführt, wie häufig Blutzuckermessungen seitens der Diabetesambulanz vorgeschlagen wurden. Mehrheitlich wurde die Empfehlung abgegeben, ein Blutzuckertagesprofil zu messen. In knapp einem Drittel der Fälle (31%) wurde im Arztbrief/Dekurs keine Empfehlung abgegeben, wie häufig der Blutzucker kontrolliert werden sollte. Dieser Umstand weist auf ein mögliches Informations-Defizit hin, wobei auch berücksichtigt werden muss, dass bei milden Formen eines Diabetes Blutzuckerselbstkontrollen nicht zwingend notwendig sind.

Blutzuckermessempfehlungen	Häufigkeit	Prozent
keine Angabe	58	31%
1 - 2x täglich	7	4%
3 - 4x täglich (BZTP)	101	54%
Empfohlen, aber keine explizite Angabe wie häufig	23	12%

Tabelle 13: Analyse der Blutzuckerwerte bei allen PatientInnen (II)

Tabelle 14 zeigt die tatsächliche Umsetzung der Empfehlungen, jedoch ist zu beachten, dass dies nur bei stationären PatientInnen analysiert wurde. Es zeigt sich, dass bei 22% der stationären PatientInnen nur am ersten Tag nach dem Besuch in der Diabetesambulanz eine Blutzuckerbestimmung durchgeführt wurde. Davon waren 29% mit einem BZTP (≥ 3 Werte) gleichzusetzen, bei 71% wurden höchstens 2 Blutzuckerwerte bestimmt.

Bei 35% der PatientInnen wurde an mindestens zwei Folgetagen eine Blutzuckerbestimmung durchgeführt. Davon entsprachen 88% einem BZTP, 12% wiesen weniger als 2 Blutzuckerwerte am 2. Folgetag auf.

Es gibt verschiedene Gründe, warum keine Blutzuckerwerte bzw. nur an einem Folgetag nach Diagnosestellung vorhanden sind. Diese können sein: Entlassung, nicht ins Computersystem eingelesene Bestimmungen oder ambulante Besuche.

Variable	Anzahl der PatientInnen	Prozentueller Anteil
Blutzuckerwerte		
keine Blutzuckerwerte	82	43%
BZ Werte an 1 Folgetag	41	22%
BZ Werte ≥ 2 Folgetagen	66	35%
Gesamt	189	
Häufigkeit der täglichen Messungen		
≥ 3 Werte (BZTP)	70	65%
≤ 2 Werte	37	35%
Gesamt	107	
Vollständiges BZTP (≥ 3 Werte)		
genau an 1 Folgetag	12	17%
≥ 2 Folgetage	58	83%
Gesamt	70	
Unvollständiges BZTP (≤ 2 Werte)		
genau an 1 Folgetag	29	78%
≥ 2 Folgetage	8	22%
Gesamt	37	

Tabelle 14: Analyse der Blutzuckerwerte bei stationären PatientInnen (III)

Tabelle 15 bietet einen Überblick über die Glukosewerte in Abhängigkeit von den verschriebenen Steroidwirkstoffen. Es zeigt sich, dass der mittlere Glukosewert bei PatientInnen mit Dexamethason höher war, als bei Prednisolon oder Methylprednisolon. Hierfür zeigt sich im T-Test für unabhängige Stichproben eine Signifikanz in Bezug auf Prednisolon vs. Dexamethason ($p=0.011$) und Methylprednisolon vs. Dexamethason ($p=0.015$). Der Unterschied zwischen Methylprednisolon und Prednisolon ($p=0.389$) war nicht signifikant.

Glukoseparameter	Prednisolon	Dexamethason	Methylprednisolon
Mittlerer Glukosewert (mg/dl)	198 ± 53	236 ± 66	186 ± 54
Minimum (mg/dl)	101	130	89
Maximum (mg/dl)	333	356	298
Anzahl der PatientInnen	N=58	N=21	N=18

Tabelle 15: Steroidpräparat und der hyperglykämische Effekt auf die Glukosewerte

In Abbildung 21 ist dieser Vergleich zwischen Glukosemittelwert und Steroidpräparat noch einmal im Boxplot veranschaulicht. Die Dosis der GC wurde in der Analyse nicht beachtet. Ähnliche Resultate wurden auch in einer Studie von Fong et. al. beschrieben. Hier war der Glukosemittelwert bei Dexamethasontherapie ebenfalls höher als bei Prednisolon ($9,0 \pm 2,3\text{mmol/l}$ ($\approx 162 \pm 41\text{mg/dl}$) vs. $7,7 \pm 1,5\text{mmol/l}$ ($\approx 139 \pm 27\text{mg/dl}$)). Allerdings zeigte sich bei beiden Steroidgruppen in über 80% zumindest einmalig ein Blutzuckerwert $\geq 8\text{mmol/l}$ ($\approx 144\text{mg/dl}$). (20) Die Autoren sind daher der Meinung, dass der Steroidwirkstoff keinen prädiktiven Faktor darstellt. Dieser Behauptung möchten wir uns jedoch nicht anschließen.

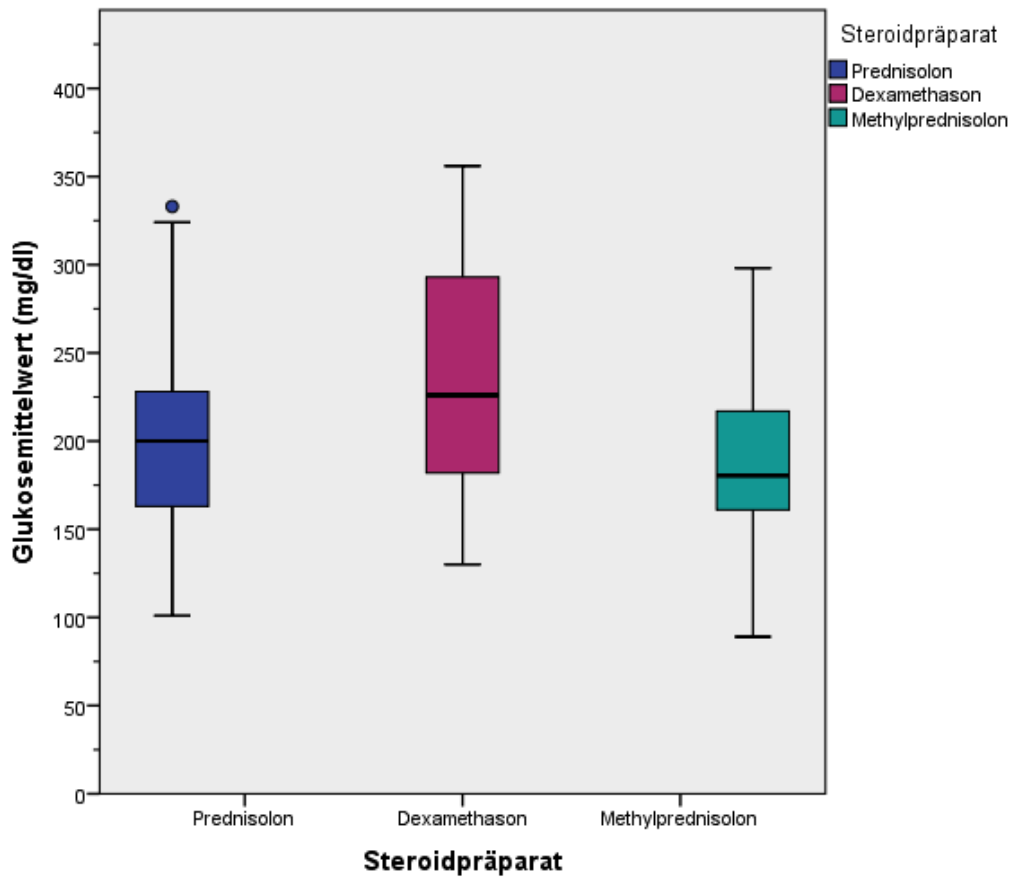


Abbildung 21: Vergleich der Glukosemittelwerte (mg/dl) mit Steroidpräparat

13 Diskussion

Die steroidinduzierte Hyperglykämie stellt eine komplexe Komplikation der Steroidtherapie dar und ist ein häufig auftretendes Problem in der klinischen Praxis mit einer Inzidenz von 20 bis 80%, je nach Population und Steroidindikation. (12) Trotz der hohen Inzidenz und Prävalenz gibt es nur sehr wenig wissenschaftliche Evidenz bezüglich des Managements der steroidinduzierten Hyperglykämie.

Die Diagnosekriterien einer steroidinduzierten Hyperglykämie unterscheiden sich nicht von denen eines DM2. Die Diagnostik beruht auf Messung des Nüchternblutzuckers, der Glukose nach oraler Glukosebelastung und der Bestimmung des Langzeitblutzuckerwertes (HbA1c).

In Bezug auf die Nüchternblutglukose muss festgehalten werden, dass sich der Blutzuckeranstieg bei SIH zumeist direkt nach der Steroidapplikation entwickelt. Nachdem die Steroidtherapeutika meist morgens verabreicht werden und mehrheitlich mittellangwirksame Steroide (z.B. Prednisolon) verwendet werden, ist der tatsächlich gemessene Nüchternblutzucker zumeist im Normbereich liegend. Folglich hat der NBZ nur wenig Aussagekraft, um eine SIH zu diagnostizieren.

Auch die Bestimmung des HbA1c hat bei einer neu aufgetretenen steroidinduzierten Hyperglykämie nur einen geringen Stellenwert, da in das HbA1c die mittlere Glukose der letzten Wochen vor der Bestimmung ebenfalls miteinfließt. Bei nun neu eingeleiteter Steroidtherapie kann das HbA1c noch im Normbereich liegen, obwohl bereits signifikant erhöhte Blutzuckerwerte in einem kürzeren Zeitraum davor aufgetreten sind.

Auch die Durchführung eines oralen Glukosetoleranztestes ist diagnostisch oft nicht aussagekräftig genug, da der Metabolismus möglicherweise anders auf eine Steroidtherapie als auf eine Glukosebelastung reagiert.

Zusammenfassend muss daher behauptet werden, dass ein SIH durchaus vorliegen kann, auch wenn alle 3 diagnostischen Tests negativ ausfallen.

Letztendlich ist wohl die engmaschige Blutzuckerkontrolle mit Bestimmung der Glukose einige Stunden nach Applikation des Steroids die sinnvollste Methode eine SIH zu diagnostizieren, wenngleich diese Methodik bisher keinen großen Stellenwert in der vorliegenden Literatur erlangt hat.

Stark limitiert sind auch die Empfehlungen bezüglich des Monitorings einer steroidinduzierten Hyperglykämie. Es wird zwar empfohlen, PatientInnen bereits vor der Einleitung eines Steroids auf einen möglichen präexistenten Diabetes zu untersuchen, allerdings kann nicht mit Sicherheit behauptet werden, dass sich nach Einleitung der Steroidtherapie die Blutzuckersituation dann tatsächlich auch verschlechtern wird. Folglich muss man sich die Frage stellen welche therapeutische Konsequenz ein Screening auf einen präexistenten Diabetes haben könnte, wenn man prospektiv nur sehr limitierte Aussagen zu einer etwaigen Verschlechterung der glykämischen Situation machen kann. Laut Tamez-Perez sollte ein Screening auf eine SIH bei allen PatientInnen in Erwägung gezogen werden, die mit mittelhohen GC-Dosen behandelt werden (28), wobei auch die Definitionen einer hohen, mittelhohen und niedrigen Kortisondosis nicht einheitlich sind. Zusätzlich sollen nach Empfehlungen von Burt et al. PatientInnen, die mit GC behandelt werden, über die Wichtigkeit der kapillaren Blutzuckerbestimmung nach dem Mittagessen und vor/nach dem Abendessen informiert werden, denn die morgendlichen Glukosewerte können, wie oben bereits erwähnt, bei SIH normal sein und somit unerkannt bleiben. (21)

Therapeutische Leitlinien für die Behandlung der SIH wurden bisher nicht veröffentlicht. Empfehlungen zur Therapie beruhen hauptsächlich auf individuellen Meinungen.

Das Fehlen von Guidelines beruht wohl in erster Linie auf dem heterogenen Verlauf der SIH und den sehr unterschiedlichen Einflussfaktoren wie Steroiddosis, Steroidtyp, Grunderkrankung, Dauer der geplanten Steroidtherapie und individuellen Reaktionen des Organismus auf eine Steroidbelastung.

Perez et al. postulieren, dass es am besten ist, die pathophysiologischen Prozesse, den Wirkmechanismus der verschiedenen diabetischen Medikamente und die klinische Erfahrung zu berücksichtigen. (36)

Es gibt bisher nur wenige Studien, welche die verschiedenen Therapieoptionen bei einer SIH untersucht haben. Doch vor allem bedingt durch die SIH assoziierten Komplikationen, wie z.B. verlängerter Krankenhausaufenthalt oder ungünstigeres Outcome, ist eine genau kontrollierte, blutzuckersenkende Therapie von großer Relevanz. Denn aktuelle Daten besagen, dass eine inadäquate Glukosekontrolle unter Steroidtherapie ein ungünstigeres Outcome aufweist, (63) daher ist die Notwendigkeit eines spezifischen Managements der SIH indiziert.

Offen bleibt die Frage, ob eine verbesserte Blutzuckerkontrolle auch zu einer besseren Prognose beitragen kann, sprich, ob die Glukose lediglich ein Prädiktor für ein ungünstiges Outcome ist oder doch einen modifizierbaren Risikofaktor darstellt. Um tatsächliche Empfehlungen ableiten zu können, sind prospektive und randomisierte Studien notwendig, jedoch wie schon mehrfach erwähnt, besteht ein großes Defizit an Daten zu dieser Thematik. Bedingt durch den Mangel an Publikationen muss die SIH basierend auf den Grundlagen der aktuellen Diabetestherapien bewältigt werden. Es stehen die klassischen Therapieoptionen des DM2 zur Verfügung, OAD (DPP-4-Inhibitoren, Metformin) und Insulin (gewichtsbasierendes NPH), zwischen denen man wählen kann. (85)

In Bezug auf OAD muss erwähnt werden, dass die wenigen prospektiven Studien, welche die Wirksamkeit von OAD bei SIH überprüft haben, keine durchschlagenden Ergebnisse erzielen konnten und somit OAD als Therapieoption wohl nur eine zweitrangige Rolle spielen, vor allem bei leichten bis moderaten Hyperglykämien (bis 200 mg/dl).

Insulin wird generell beim hospitalisierten Kranken bevorzugt, (46) vor allem weil es eine sichere und wirksame Methode zur Blutzuckersenkung darstellt. (24) Durch die oben genannten Therapiemöglichkeiten kann das Risiko negativer Ereignisse, einschließlich symptomatischer Hyperglykämie, reduziert werden. (85) Bei der initialen Insulindosierung ist Typ, Dosis und Zeitplan der GC Gabe zu berücksichtigen. Eine Therapieadaptation sollte anhand regelmäßiger kapillarer Glukosemessungen sowie nach Änderungen der GC-Dosis erfolgen. (36)

Teile der Diskussion der Datenerhebung wurden bereits in dem Kapitel Ergebnisse angeführt, um die Interpretation der Grafiken zu vereinfachen.

Zusammenfassend zeigt die retrospektive Analyse, dass die Therapie der SIH uneinheitlich und heterogen ist. Dies ist somit ein weiteres Indiz für die Notwendigkeit allgemeingültiger Leitlinien.

Es muss beachtet werden, dass die blutzuckersenkende Therapie bei SIH von ÄrztInnen aus verschiedenen medizinischen Gebieten durchgeführt wird, da GC in sehr vielen Bereichen ihre Anwendung finden. Unzureichende Kenntnis zum Management erhöhter Blutzuckerwerte erschweren die Behandlung der SIH auf nicht-internistischen Stationen oftmals, was zu einer Bagatellisierung der Problematik führt; dieser Umstand führt dazu, dass PatientInnen meist schlecht oder gar nicht blutzuckersenkend behandelt werden und es dadurch zu gesundheitlichen Komplikationen kommen kann.

Die retrospektive Analyse aus der elektronischen Krankenakte zeigt jedoch auch ihre Limitationen, denn es konnten keine genaueren Daten zu den GC erhoben werden. Demnach wurde nur das Präparat, nicht aber die genaue Dosierung oder die Therapiedauer erfasst. Zusätzlich standen nur eine geringe Anzahl von Blutzuckerwerten für die Analyse zur Verfügung. Weiters wurde ausschließlich die Gesamtdosis des Insulins bestimmt, interessant wäre jedoch auch eine Insulindosis pro Kilogramm Körpergewicht gewesen. Darüber hinaus wurde kein engmaschiger, glykämischer Verlauf während der Therapie durchgeführt und analysiert, obwohl das Auftreten von enormen Blutzuckerschwankungen (Hypo- und Hyperglykämien) sehr informativ gewesen wäre. Da es sich um eine retrospektiv Analyse handelt sind diese Daten jedoch schwer zu erheben. Auch ein Follow-Up der PatientInnen bezüglich einer noch immer bestehenden SIH fehlt in dieser Analyse.

Bedingt durch diese Limitationen sind prospektive Beobachtungsdaten, zusammen mit randomisierten klinischen Studien, die die verschiedenen Therapieoptionen miteinander vergleichen, notwendig, um allgemeingültige, evidenzbasierte Leitlinien zur Behandlung einer SIH erstellen zu können.

14 Conclusio

Zusammenfassend zeigt diese retrospektive Datenanalyse, dass bei PatientInnen mit SIH in der Diabetesambulanz der Medizinischen Universität Graz unterschiedliche Therapiestrategien verfolgt werden. Diese Heterogenität unterstreicht die Notwendigkeit der Erstellung allgemeingültiger Empfehlungen und im Optimalfall Guidelines. Die Ergebnisse dieser Diplomarbeit sollen zusammen mit weiteren prospektiven Daten dazu beitragen, verschiedene Therapieregime zu vergleichen, daraus Therapieempfehlungen abzuleiten und allgemeingültige Richtlinien zu erarbeiten.

Literatur

1. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1:S62-9.
2. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S81-90.
3. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2008;359(21):2220-32.
4. Tuomi T, Santoro N, Caprio S, Cai M, Weng J, Groop L. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet*. 2014;383(9922):1084-94.
5. Roglic G, World Health Organization. *Global report on diabetes*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016. 86 pages p.
6. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. *IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040*. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;128:40-50.
7. Collaboration NCDRF. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016;387(10027):1513-30.
8. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):4-14.
9. Chan JC, Malik V, Jia W, Kadowaki T, Yajnik CS, Yoon KH, et al. Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *Jama*. 2009;301(20):2129-40.
10. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. *IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045*. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018.
11. Hwang JL, Weiss RE. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30(2):96-102.
12. Donihi AC, Raval D, Saul M, Korytkowski MT, DeVita MA. Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2006;12(4):358-62.
13. 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*. 2007;105(2):c54-7.
14. Kim SY, Yoo CG, Lee CT, Chung HS, Kim YW, Han SK, et al. Incidence and risk factors of steroid-induced diabetes in patients with respiratory disease. *J Korean Med Sci*. 2011;26(2):264-7.
15. Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC. Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care*. 2002;25(3):583-92.
16. Chan HW, Cheung CY, Liu YL, Chan YH, Wong HS, Chak WL, et al. Prevalence of abnormal glucose metabolism in Chinese renal transplant recipients: a single centre study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(10):3337-42.
17. Bonato V, Barni R, Cataldo D, Collini A, Ruggieri G, De Bartolomeis C, et al. Analysis of posttransplant diabetes mellitus prevalence in a population of kidney transplant recipients. *Transplantation proceedings*. 2008;40(6):1888-90.

18. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2003;3(2):178-85.
19. Ha Y, Lee KH, Jung S, Lee SW, Lee SK, Park YB. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus in patients with systemic lupus erythematosus treated with high-dose glucocorticoid therapy. *Lupus.* 2011;20(10):1027-34.
20. Fong AC, Cheung NW. The high incidence of steroid-induced hyperglycaemia in hospital. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;99(3):277-80.
21. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, Frith P, Stranks SN. Continuous monitoring of circadian glycaemic patterns in patients receiving prednisolone for COPD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1789-96.
22. van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *European journal of clinical investigation.* 2009;39(2):81-93.
23. Trence DL. Management of patients on chronic glucocorticoid therapy: an endocrine perspective. *Prim Care.* 2003;30(3):593-605.
24. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists.* 2009;15(5):469-74.
25. McMahan M, Gerich J, Rizza R. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews.* 1988;4(1):17-30.
26. Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clinical science (London, England : 1979).* 1999;96(5):513-23.
27. Schacke H, Docke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacology & therapeutics.* 2002;96(1):23-43.
28. Tamez-Perez HE, Quintanilla-Flores DL, Rodriguez-Gutierrez R, Gonzalez-Gonzalez JG, Tamez-Pena AL. Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review. *World J Diabetes.* 2015;6(8):1073-81.
29. Mott DM, Howard BV, Bennett PH. Stoichiometric binding and regulation of insulin receptors on human diploid fibroblasts using physiologic insulin levels. *The Journal of biological chemistry.* 1979;254(18):8762-7.
30. Henriksen JE, Alford F, Ward GM, Beck-Nielsen H. Risk and mechanism of dexamethasone-induced deterioration of glucose tolerance in non-diabetic first-degree relatives of NIDDM patients. *Diabetologia.* 1997;40(12):1439-48.
31. Wajngot A, Giacca A, Grill V, Vranic M, Efendic S. The diabetogenic effects of glucocorticoids are more pronounced in low- than in high-insulin responders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1992;89(13):6035-9.
32. Unger RH. Glucagon physiology and pathophysiology. *The New England journal of medicine.* 1971;285(8):443-9.
33. Wise JK, Hendler R, Felig P. Influence of glucocorticoids on glucagon secretion and plasma amino acid concentrations in man. *The Journal of clinical investigation.* 1973;52(11):2774-82.
34. 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(8):2103-12.
35. van Raalte DH, Diamant M. Steroid diabetes: from mechanism to treatment? *Neth J Med.* 2014;72(2):62-72.
36. Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Minambres I, Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes.* 2014;6(1):9-20.

37. 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(10):2119-30.
38. Drucker DJ. Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. *Gastroenterology*. 2002;122(2):531-44.
39. Zhang R, Packard BA, Tauchi M, D'Alessio DA, Herman JP. Glucocorticoid regulation of preproglucagon transcription and RNA stability during stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(14):5913-8.
40. 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: clinical and experimental*. 2013;62(4):568-77.
41. Hansen KB, Vilsboll T, Bagger JI, Holst JJ, Knop FK. Reduced glucose tolerance and insulin resistance induced by steroid treatment, relative physical inactivity, and high-calorie diet impairs the incretin effect in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):3309-17.
42. Hansen KB, Vilsboll T, Bagger JI, Holst JJ, Knop FK. Increased postprandial GIP and glucagon responses, but unaltered GLP-1 response after intervention with steroid hormone, relative physical inactivity, and high-calorie diet in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):447-53.
43. Hansen KB, Vilsboll T, Bagger JI, Holst JJ, Knop FK. Impaired incretin-induced amplification of insulin secretion after glucose homeostatic dysregulation in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1363-70.
44. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013;9(1):30.
45. Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2728-9.
46. Bonaventura A, Montecucco F. Steroid-induced hyperglycemia: An underdiagnosed problem or clinical inertia? A narrative review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;139:203-20.
47. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocrine-related cancer*. 2009;16(4):1103-23.
48. Guerra G, Ilahe A, Ciancio G. Diabetes and kidney transplantation: past, present, and future. *Current diabetes reports*. 2012;12(5):597-603.
49. 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(1):16-38.
50. Jeong IK, Oh SH, Kim BJ, Chung JH, Min YK, Lee MS, et al. The effects of dexamethasone on insulin release and biosynthesis are dependent on the dose and duration of treatment. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001;51(3):163-71.
51. Frazier B, Hsiao CW, Deuster P, Poth M. African Americans and Caucasian Americans: differences in glucocorticoid-induced insulin resistance. *Horm Metab Res*. 2010;42(12):887-91.
52. Binnert C, Ruchat S, Nicod N, Tappy L. Dexamethasone-induced insulin resistance shows no gender difference in healthy humans. *Diabetes Metab*. 2004;30(4):321-6.
53. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(3):978-82.

54. McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, Rowe BH, Romney J, Marrie TJ. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Diabetes Care*. 2005;28(4):810-5.
55. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*. 2001;32(10):2426-32.
56. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*. 2000;355(9206):773-8.
57. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *Jama*. 2003;290(15):2041-7.
58. Cheung NW, Li S, Ma G, Crampton R. The relationship between admission blood glucose levels and hospital mortality. *Diabetologia*. 2008;51(6):952-5.
59. Harris D, Barts A, Connors J, Dahl M, Elliott T, Kong J, et al. Glucocorticoid-induced hyperglycemia is prevalent and unpredictable for patients undergoing cancer therapy: an observational cohort study. *Current oncology (Toronto, Ont)*. 2013;20(6):e532-8.
60. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP, et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation*. 2005;111(23):3078-86.
61. Trence DL, Kelly JL, Hirsch IB. The rationale and management of hyperglycemia for in-patients with cardiovascular disease: time for change. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2430-7.
62. Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Starr A. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *The Annals of thoracic surgery*. 1997;63(2):356-61.
63. Stauber MN, Aberer F, Oulhaj A, Mader JK, Zebisch A, Pieber TR, et al. Early Hyperglycemia after Initiation of Glucocorticoid Therapy Predicts Adverse Outcome in Patients with Acute Graft-versus-Host Disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23(7):1186-92.
64. Yates CJ, Fourlanos S, Hjelmsaeth J, Colman PG, Cohnen SJ. New-onset diabetes after kidney transplantation-changes and challenges. *Am J Transplant*. 2012;12(4):820-8.
65. Kuypers DR, Claes K, Bammens B, Evenepoel P, Vanrenterghem Y. Early clinical assessment of glucose metabolism in renal allograft recipients: diagnosis and prediction of post-transplant diabetes mellitus (PTDM). *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(6):2033-42.
66. Murad MH, Coburn JA, Coto-Yglesias F, Dzyubak S, Hazem A, Lane MA, et al. Glycemic control in non-critically ill hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):49-58.
67. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes care*. 2004;27(2):553-91.
68. Healy SJ, Nagaraja HN, Alwan D, Dungan KM. Prevalence, predictors, and outcomes of steroid-induced hyperglycemia in hospitalized patients with hematologic malignancies. *Endocrine*. 2017;56(1):90-7.
69. Pichardo-Lowden AR, Fan CY, Gabbay RA. Management of hyperglycemia in the non-intensive care patient: featuring subcutaneous insulin protocols. *Endocrine practice* :

- official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2011;17(2):249-60.
70. Hirsch IB, Paauw DS. Diabetes management in special situations. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997;26(3):631-45.
 71. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez D, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation.* 2003;75(10 Suppl):SS3-24.
 72. Seelig E, Meyer S, Timper K, Nigro N, Bally M, Pernicova I, et al. Metformin prevents metabolic side effects during systemic glucocorticoid treatment. *European journal of endocrinology.* 2017;176(3):349-58.
 73. 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. *European journal of endocrinology.* 2014;170(3):429-39.
 74. 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. *Internal medicine (Tokyo, Japan).* 2013;52(1):89-95.
 75. van Raalte DH, van Genugten RE, Linszen MM, Ouwens DM, Diamant M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment prevents glucocorticoid-induced glucose intolerance and islet-cell dysfunction in humans. *Diabetes Care.* 2011;34(2):412-7.
 76. Roberts AJ, J.; Dhatariya. K. . Management of Hyperglycaemia and Steroid (Glucocorticoid) Therapy. *Joint British Diabetes Societies for inpatient care.* 2014:26.
 77. Kasayama S, Tanaka T, Hashimoto K, Koga M, Kawase I. Efficacy of glimepiride for the treatment of diabetes occurring during glucocorticoid therapy. *Diabetes Care.* 2002;25(12):2359-60.
 78. Willi SM, Kennedy A, Brant BP, Wallace P, Rogers NL, Garvey WT. Effective use of thiazolidinediones for the treatment of glucocorticoid-induced diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002;58(2):87-96.
 79. Haas B, Eckstein N, Pfeifer V, Mayer P, Hass MD. Efficacy, safety and regulatory status of SGLT2 inhibitors: focus on canagliflozin. *Nutrition & diabetes.* 2014;4:e143.
 80. Campbell PJ, Gerich JE. Impact of obesity on insulin action in volunteers with normal glucose tolerance: demonstration of a threshold for the adverse effect of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70(4):1114-8.
 81. Radhakutty A, Stranks JL, Mangelsdorf BL, Drake SM, Roberts GW, Zimmermann AT, et al. Treatment of prednisolone-induced hyperglycaemia in hospitalized patients: Insights from a randomized, controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(4):571-8.
 82. Dhital SM, Shenker Y, Meredith M, Davis DB. A retrospective study comparing neutral protamine hagedorn insulin with glargine as basal therapy in prednisone-associated diabetes mellitus in hospitalized patients. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists.* 2012;18(5):712-9.
 83. Beltramello G, Manicardi V, Trevisan R. Trialogue : managing hyperglycaemia in internal medicine: instructions for use. *Acta Diabetol.* 2013;50(3):465-73.
 84. Organization WH. Obesity and overweight [Fact sheet]. 2018 [Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>].
 85. Wallace MD, Metzger NL. Optimizing the Treatment of Steroid-Induced Hyperglycemia. *Ann Pharmacother.* 2018;52(1):86-90.