

Hiperglucèmia induïda per corticoides

Artur Juan¹, Mireia Cramp², Anna Palau², Maria Jesús López Casanova³, Carme Escamilla¹, Juanjo Cara⁴, Iván Agra⁵, Andrés Gadea⁷, Xènia Campá⁵, Carles Regordosa⁶, Marta Sanz⁴, Gracia Zapata¹, Carmen Padilla⁷, Ruxandra Donea⁸, Anna Alonso⁹, Pablo Espin Aguadé², Mar Sánchez⁷.

¹Hospital Sant Jaume, Calella. ²Hospital Joan XXIII, Tarragona. ³Hospital del Mar, Barcelona, ⁴Hospital Mútua de Terrassa. ⁵Hospital Santa Creu i Sant Pau. ⁶Sistema Emergències Mèdiques, Vendrell, ⁷Hospital Parc Taulí, Sabadell, ⁸Hospital de Terrassa, ⁹Hospital de Mataró.



Els autors i els revisors declaren no tenir conflicte d'interès en l'elaboració/revisió d'aquest document.

	pàgina
ÍNDIX	
INTRODUCCIÓ	2
FISIOPATOLOGIA	4
DIAGNÒSTIC	5
PROPOSTA DE TRACTAMENT	6
ANNEX 1. ESQUEMA DEL TRACTAMENT	10
BIBLIOGRAFIA	11

1. INTRODUCCIÓ

Els corticoides o glucocorticoides són a l'arsenal terapèutic des de mitjans del segle XX, degut al seu potent efecte antiinflamatori i immunosupressor (1). Aquests fàrmacs es fan servir en múltiples patologies: respiratòries, reumatològiques, neurològiques, autoimmunitàries, oncològiques, trasplantaments o tractaments pal·liatius, etc. Tenen una alta eficàcia, però també molts efectes adversos, entre els quals ens interessa la hiperglucèmia.

Els corticoides exacerben la hiperglucèmia en pràcticament el 100% de diabètics (2-3) i desencadenen una hiperglucèmia o diabetis esteroïdal entre un 5% a un 25% dels pacients no diabètics (4-8). S'estima que la probabilitat general de desenvolupar hiperglucèmia en pacients sense diabetis coneguda oscil·la entre entre 1,3 i 2,3 vegades (9) i aquest risc sembla més gran en pacients tractats amb corticoides per aguditzacions d'una malaltia pulmonar obstructiva crònica, amb una de OR:5,48 (10).

Es podria esperar que els pacients no diabètics que desenvolupen hiperglucèmia durant el tractament amb corticoides, normalitzin la seva glucèmia al retirar-los, però això no sempre succeeix perquè aquests pacients, o bé són diabètics no diagnosticats, o tenen algun tipus de disfunció en el metabolisme dels hidrats de carboni. Per aquest motiu és molt important realitzar una hemoglobina glicosilada (HbA1c), que pot detectar aquestes condicions.

Sigui com sigui, la hiperglucèmia induïda per corticoides és un problema clínic important, tant freqüent com infradiagnosticat i infravalorat. Genera ingressos hospitalaris, prolonga la durada d'aquests i és responsable de reiterades visites als serveis d'urgències (11).

Malgrat no hi ha estudis específics sobre la influència de la hiperglucèmia induïda per corticoides en el pronòstic dels pacients hospitalitzats, sabem que les situacions d'hiperglucèmia, en general, augmenten la mortalitat durant els ingressos hospitalaris: 3 vegades en els pacients diabètics i fins a 18 vegades en els pacients amb hiperglucèmia de nova aparició (12). Les fluctuacions de la glucèmia són un factor de risc conegut d'esdeveniments cardiovasculars (13). La hiperglucèmia aguda afavoreix l'estrès oxidatiu, la disfunció endotelial, l'agregació plaquetària i, per tant, un estat pro-trombòtic que facilita el desenvolupament o empitjorament de complicacions cardiovasculars (síndrome coronària aguda, ictus, etc.)(14). A més, altera la resposta immune, el que afavoreix el risc d'infeccions. El bon control de la glucèmia durant les hospitalitzacions millora la mortalitat i la taxa de complicacions (15,16). És lògic, doncs, pensar que la hiperglucèmia per corticoides té els mateixos efectes deleteris, i que el seu control serà igualment beneficiós. Malgrat tot, potser per considerar-la transitòria, la seva freqüència i rellevància clínic és normalment infravalorada i no es

tracta adequadament. Influeix, a més, el fet de la inexistència de recomanacions per a la detecció i el tractament.

Com s'esmentava abans, no tots els pacients sense diabetis que utilitzen corticoides desenvolupen hiperglucèmia o diabetis esteroïdal, el que fa pensar que existeix una població vulnerable. De fet, hi ha una sèrie de predictors del risc per patir aquest fenomen (17-28):

- Dosi i durada del tractament corticoide
- Edat
- Pes
- Intolerància a la glucosa prèvia
- Història familiar de diabetis
- Raça

Hem de tenir en compte, també, que els corticoides produeixen hiperglucèmia al ser administrats en dosis suprafisiològiques per qualsevol via (28), tòpica, inhalada, oral, parenteral o intraarticular, encara que per via tòpica i inhalada, la incidència és mínima.

En absència, doncs, d'evidència científica forta, haurem d'abordar el problema basant-nos en la fisiopatologia del fenomen, el mecanisme i perfil d'acció del glucocorticoide responsable i de les terapèutiques hipoglucemiantes disponibles, i en l'experiència clínica.

Taula 1. Característiques dels diferents corticoides sistèmics.

Corticoide	Dosi equivalent (mg)	Potència antiinflamatòria	Vida mitjana (hores)
Acció curta			
Hidrocortisona	20	1	8-12
Acció intermèdia			
Prednisona	5	4	12-16
Metilprednisolona	4	5	12-16
Deflazacort	7,5	4	12-16
Acció prolongada			
Betametasona	0,75	25	20-36
Dexametasona	0,75	25	20-36

Corticoide	Dosi equivalent (mg)	Potència antiinflamatòria	Vida mitjana (hores)
Intraarticulars			
Acetat de Triamcinolona	4	5	36-72
Acetato de Metilprednisolona	4	5	36-72
Parametasona	2	10	36-72

Modificat de: Pérez A. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. Journal of Diabetes 2014;6:9–20.

2. FISIOPATOLOGIA

Els mecanismes fisiopatològics de la hiperglucèmia induïda per corticoides són complexes i poc coneguts (28-34):

- El mecanisme principal és la reducció de la captació de glucosa per resistència a la insulina a nivell del fetge, del múscul i del teixit adipós.

També tenen juguen un paper important:

- Augment de la gluconeogènesi hepàtica.
- Inhibició de la secreció d'insulina per les cèl·lules β -pancreàtiques.

Aquests mecanismes són més actius en el període postprandial, el que condiciona que la hiperglucèmia induïda per corticoides sigui predominant després dels àpats (35). La resistència a la insulina explica també la necessitat de dosis més altes d'insulina per a controlar les glucèmies que en els pacients que no són tractats amb corticoides (36)

Existeixen diversos patrons d'hiperglucèmia, depenent del tipus, dosi i freqüència d'administració del corticoide.

1. Els **corticoides d'acció intermèdia** (p.ex. prednisona o metilprednisolona) en una sola dosi matutina tenen un pic d'acció a les 4-8h i una durada d'unes 12-16h (36). En els pacients sense diabetis, o en els que pateixen diabetis i estan ben controlats, aquests tipus de corticoides produeixen una nul·la o mínima elevació de la glucèmia en dejú (basal). En canvi produeixen un significatiu augment de les glucèmies postprandials, especialment després del dinar i el

sopar, amb normalització de la glucèmia durant la nit/matinada (11,38). Al dissenyar tractaments dirigits al control de la hiperglucèmia induïda per corticoides hem de tenir en compte aquest factor per a evitar les hipoglucèmies nocturnes.

2. Els **corticoides d'acció prolongada** (p.ex. dexametasona) tenen un efecte hiperglucemiant que es prolonga 24 hores o més. Els corticoides d'acció intermèdia utilitzats 2 o més vegades al dia, indueixen també una hiperglucèmia que es manté durant 24 hores. En ambdós casos és més alta en els períodes postprandials i amb un lleuger descens durant la nit (el que implica també menys risc d'hipoglucèmies reactives als hipoglucemiantes que en el cas anterior).
3. Els **corticoides per via intraarticular** (p.ex. acetat de triamcinolona o de metilprednisolona), tot i que són d'acció intermèdia, tenen un efecte "depot", pel que indueixen una hiperglucèmia d'inici a les 2 hores en pacients diabètics, amb un pic entre les 12-24h i una durada d'entre 2-3 dies, però que pot durar fins a 5 dies. (11)

El coneixement d'aquests mecanismes i patrons són fonamentals per plantejar les millors estratègies terapèutiques.

A més, també influirà si el tractament és de curta o de llarga durada. Les presents recomanacions es centraran en les hiperglucèmies esteroïdals agudes, passant per sobre les diabetis esteroïdals produïdes per tractaments crònics.

En general, doncs, la hiperglucèmia induïda per corticoides té dues característiques importants:

- És de predomini postprandial.
- Habitualment no produeix cetosi, encara que sí pot provocar una situació hiperosmolar no cetòsica. En pacients molt insulínopèncics sí que pot arribar a desencadenar una cetoacidosi diabètica.

3. DIAGNÒSTIC

Ha de ser precoç per a intentar evitar els efectes deleteris de la hiperglucèmia durant l'hospitalització.

Davant la manca d'altres evidències, per a diagnosticar una diabetis esteroïdal s'utilitzen els mateixos criteris que en la diabetis en general (39). Considerant només les xifres de glucèmia, aquests criteris són:

- Glucèmia basal preprandial $\geq 126\text{mg/dL}$
- Glucèmia al atzar $\geq 200\text{mg/dL}$

Tenint el compte que el nostre interès principal és la hiperglucèmia aguda a urgències, i considerant els aspectes fisiopatològics i farmacològics abans esmentats, segurament la glucèmia basal no serà el paràmetre més útil pel diagnòstic, sobretot quan utilitzem corticoides d'acció intermèdia en monodosi matutina, ja que aquesta pot ser normal o mínimament elevada. Els controls glucèmics que cal valorar són els postprandials de després del dinar o els preprandials d'abans del sopar (28).

Els valors que han d'alertar són:

- Glucèmia postprandial després del dinar $\geq 200\text{mg/dL}$.
- Glucèmia preprandial abans del sopar $\geq 140\text{mg/dL}$

A la pràctica, els controls postprandials, per ser poc usuals a l'àmbit hospitalari, poden ser difícils de realitzar. En cas de no ser possible efectuar-los aconsellem establir els controls habituals del pacient diabètic hospitalitzat, establerts a la guia catalana del maneig de la glucèmia a urgències, (40) a tot pacient, diabètic o no, tractat amb corticoides a l'hospital :

- Abans dels àpats i a la nit, si el pacient menja.
- Cada 6 hores, si està en dieta absoluta.

Considerarem una hiperglucèmia esteroïdal si en qualsevol d'aquests controls es troba una glucèmia $\geq 140\text{mg/dL}$ (12).

No obstant, és aconsellable, sempre que sigui possible, fer alguns controls 1-2 hores postprandials.

Aquests controls han d'estar acompanyats d'una pauta de correcció amb insulina ràpida (preferentment anàlegs de ràpida com aspart, lispro o glulisina) les primeres 24 hores. Si detectem que el pacient ha presentat hiperglucèmies, cal substituir la pauta de correcció per per les pautes d'insulina que recomanem a posteriorment.

En els cas dels pacients no diabètics, podem retirar els controls si a les 48 hores no han presentat xifres elevades de glucèmia que hagin precisat rescats d'insulina (35)

Per detectar pacients diabètics o prediabètics no coneguts, o valorar el grau de control en els diabètics coneguts, s'ha de sol·licitar una HbA1c en el moment d'ingrés del pacient (40).

4. PROPOSTA DE TRACTAMENT

La hiperglucèmia induïda per corticoides a urgències (i durant la hospitalització) sol ser una situació aguda i, en general, moderada o greu (>200mg/dL). Els hipoglucemians no insulínics tenen una potencia limitada i s'adapten malament a la farmacocinètica dels corticoides o a la variabilitat de les glucèmies, pròpia de la inestabilitat clínica del malalt a l'hospital (alteracions de la ingesta, variacions clíniques de la malaltia de base o/i de les dosis de corticoide utilitzat, situacions de dejú per a proves complementàries, etc) (40). Això és especialment rellevant a urgències, on els pacients solen estar en situació més inestable. A més, moltes de les situacions que motiven l'ús de corticoides són una contraindicació per a molts dels hipoglucemians no insulínics (insuficiència respiratòria, insuficiència cardíaca, insuficiència renal, xoc, ús de contrastes radiològics, etc.) (11). L'eficàcia dels hipoglucemians no insulínics, en aquest context, està limitada a algunes situacions més cròniques i lleus (en general glucèmies < 200mg/dL).

Per tant aconsellem tractar la hiperglucèmia induïda per corticoides a urgències amb insulina. Tal i com s'indica a la guia catalana del maneig de la glucèmia a urgències i fora d'excepcions, cal retirar el hipoglucemians no insulínics durant l'ingrés a l'hospital (40).

Cal tractar a tots els pacients amb diabetis, i als pacients sense diabetis coneguda ens els que es confirmi una hiperglucèmia induïda pel tractament corticoide instaurat.

Distingirem diverses situacions, segons el tipus i freqüència d'administració del corticoide, el tractament antidiabètic de base del pacient i el destí final:

1. Tractament agut de la hiperglucèmia per corticoides d'acció intermèdia (prednisona, prednisolona) en mono-dosi matutina. Tant si el pacient ingressa com si es donat d'alta, proposem:

- a. Pacient sense diabetis coneguda prèviament o amb diabetis ben controlada amb hipoglucemians no insulínics, amb o sense insulina basal de llarga durada: aconsellem la insulina NPH/NPL abans de l'esmorzar a les dosis recomanades a la taula 2. Aquestes insulines tenen un perfil hipoglucemiant similar a l'efecte hiperglucemiant d'aquest tipus de corticoides (inici d'acció a les 2-4 hores, pic a les 4-6 hores i duració entre 12-15 hores). Si el pacient ja feia servir una insulina basal al vespre, cal afegir insulina NPH esmorzar mantenint la seva insulina basal a la mateixa dosi.
- b. Pacient amb diabetis coneguda amb 2-3 dosis d'insulina NPH/NPL/barreges: augmentar la dosi matutina de la seva insulina en un 20-30%.

- c. Pacient amb diabetis coneguda en tractament amb pauta bolus-basal: augmentar les dosis dels bolus prandials abans de dinar i sopar en un 20-30%.

Dosis de Prednisona/Metilprednisolona oral o Acetato de Metilprednisolona/Triamcinolona intraarticular	Dosi d'insulina NPH/NPL
>40 mg/dia	0,4 UI/kg/dia
30 mg/dia	0,3 UI/kg/dia
20 mg/dia	0,2 UI/kg/dia
≤10 mg/dia	0,1 UI/kg/dia

Taula 2: Dosis d'insulina NPH/NPL aconsellades segons les dosis de corticoide d'acció intermèdia. Modificat de: Pérez A. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. Journal of Diabetes 6 (2014) 9–20.

2. Tractament agut de la hiperglucèmia per corticoides d'acció prolongada (dexametasona) o múltiples dosis de corticoide d'acció intermèdia.

Distingim dues situacions: pacients als que ingressem i pacients als que donem d'alta.

I. Ingrés:

- a. Pacient sense diabetis coneguda prèviament o amb diabetis ben controlada, amb hipoglucemiant no insulínic, amb o sense una insulina basal de llarga durada: existeixen diverses pautes amb les que podem tractar aquest cas però per motius pràctics, aconsellem utilitzar una pauta bolus-basal (40). No obstant, donat que la hiperglucèmia és de predomini postprandial, aconsellem reforçar les dosis del bolus prandial (60% prandial i un 40% basal en comptes de de la pauta bolus-basal habitual)
- b. Pacient amb diabetis tractada amb pauta bolus-basal o múltiples dosis de NPH/NPH/barreges: aconsellem augmentar un 20-30% les dosis habituals del pacient.

II. Alta

- c. Pacients sense diabetis coneguda o amb diabetis sense insulina, aconsellem utilitzar una insulina basal (Glargina, Degludec) en monodosi al matí o al vespre, a les dosis recomanades a la taula 3.
- d. Pacients amb diabetis coneguda, tractats amb qualsevol pauta d'insulina: aconsellem augmentar la dosis d'insulina habitual en un 20-30%.

3. Pacients amb hiperglucèmia secundària a corticoides intraarticulars:

- a. Pacients sense diabetis coneguda o amb diabetis sense insulina: utilitzar una insulina basal (Glargina, Degludec) en mono-dosi al matí o al vespre, durant 2-3 dies comptats a partir de la infiltració, a les dosis recomanades a la taula 3.
- b. Pacients diabètics amb insulina: augmentar les dosis habituals d'insulina un 20-30%.

Taula 3: Dosis d'insulina Glargina/Degludec aconsellada segons les dosis de corticoide d'acció prolongada (35)

Dosi de Dexametasona	Dosi d'insulina basal(Glargina/Degludec)
>8 mg/dia	0,4 UI/kg/dia
6 mg/dia	0,3 UI/kg/dia
4 mg/dia	0,2 UI/kg/dia
≤2 mg/dia	0,1 UI/kg/dia

Modificat de: Pérez A. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. Journal of Diabetes 6 (2014) 9–20.

Durant l'hospitalització cal sempre utilitzar, junt a aquestes pautes, una dosi correctora d'insulina ràpida abans dels àpats, segons s'indica a la guia catalana del maneig de la glucèmia a urgències.

Quan donem d'alta un pacient, hem d'assegurar sempre que compleix les següents condicions:

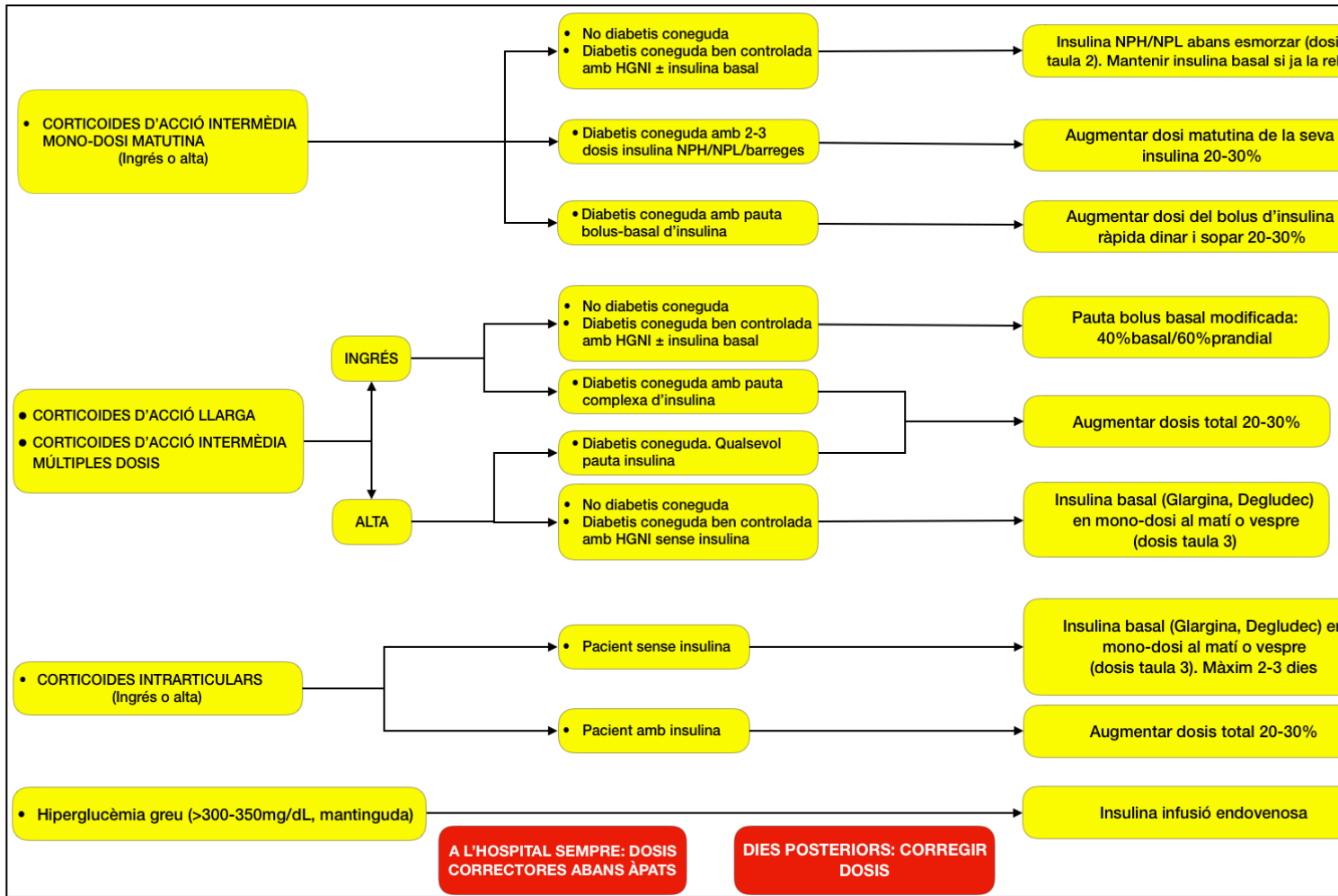
- Glucèmies controlades amb el tractament insulínic
- El pacient i/o el cuidador saben utilitzar la insulina
- El pacient i/o cuidador poden ser instruïts adequadament amb una mínima educació diabetològica d'emergència. (41)
- Es poden assegurar controls clínics les següents 24-72 hores: metge d'assistència primària, infermera educadora de diabetis o endocrinòleg. (41)

4. **La hiperglucèmia greu (300-350mg/dL) de manera mantinguda** provoca diüresis osmòtica, depleció de volum i pèrdues electrolítiques que poden desencadenar una descompensació greu, pel que s'aconsella la el seu control amb insulina en infusió endovenosa. (42)

5. Correccions de dosis i pautes.

Totes aquestes pautes són les pautes i dosis inicials de tractament. S'hauran de corregir diàriament, revisant els controls de glucèmia del dia anterior, d'acord amb l'indicat a la guia catalana del maneig de la glucèmia a urgències (40). Hem de tenir sempre present de reduir les dosis d'insulina paral·lelament a la reducció de dosis de corticoides. i reavaluar els tractaments quan es retiren els corticoides.

Annex 1. Esquema de tractament proposat per a la hiperglucèmia induïda per corticoides



BIBLIOGRAFIA

1. Lamb E. Top 200 prescription drugs of 2006. *Pharm Times*. 2007; 34–37. Available in [:https://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2007/2007-05/2007-05-6472](https://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2007/2007-05/2007-05-6472)
2. Conn JW, Fajans SS. Influence of adrenal cortical steroids on carbohydrate metabolism in man. *Metabolism*. 1956;5(2):114–27.
3. Owen OE, Cahill Jr GF. Metabolic effects of exogenous glucocorticoids in fasted man. *J Clin Invest*. 1973;52(10):2596–605.
4. Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2728–9.
5. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H, Avorn J. Glucocorticoids and risk for initiation of hypoglycaemic therapy. *Arch Intern Med*. 1994;154(1):97–101.
6. Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: metaanalysis of adverse events during therapy. *J Intern Med*. 1994; 236(6):619–32.
7. Blackburn D, Hux J, Mamdani M. Quantification of the risk of corticoid-induced diabetes mellitus among the elderly. *J Gen Intern Med*. 2002;17(9):717–20.
8. Arner P, Gunnarsson R, Blomdahl S, Groth CG. Some characteristics of steroid diabetes: a study in renal-transplant recipients receiving high-dose corticosteroid therapy. *Diabetes Care*. 1983;6(1):23–5.
9. Kwon S, Hermayer KL. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Am J Med Sci*. 2013;345(4):274–7.
10. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract*. 2009;15(5):469–74.
11. Saigi I, Pérez A. Management of glucocorticoid induced hyperglycemia. *Rev Clin Esp*. 2010; 210(8): 397–403.
12. 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 Mar;87(3):978–82.
13. Curós A, Serra J. Relevancia de la hiperglucemia en el síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(5):447–450.
14. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Zoppini G, Corbellini M, de Marco R. Long-term instability of fasting plasma glucose, a novel predictor of cardiovascular mortality in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Verona Diabetes Study. *Circulation*. 1997;96(6):1750–4.
15. Campbell KB, Braithwaite SS. Hospital management of hyperglycemia. *Clin Diabetes*. 2004;22(2):81–8.
16. Hirsch IB, Paauw DS. Diabetes management in special situations. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1997;26(3):631–45.

17. Jeong IK, Oh SH, Kim BJ 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.
18. Raúl Ariza-Andraca C, Barile-Fabris LA, Frati-Munari AC, Baltazár-Montufar P. Risk factors for steroid diabetes in rheumatic patients. *Arch Med Res.* 1998; 29(3): 259–62.
19. Uzu T, Harada T, Sakaguchi M et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: Prevalence and risk factors in primary renal diseases. *Nephron Clin Pract.* 2007; 105(2): c54–7.
20. Hjelmessaeth J, Hartmann A, Kofstad J et al. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation.* 1997; 64(7): 979–83.
21. Besse C, Nicod N, Tappy L. Changes in insulin secretion and glucose metabolism induced by dexamethasone in lean and obese females. *Obes Res.* 2005; 13(2): 306–11.
22. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 international consensus guidelines. *Transplantation.* 2003; (10 Supl): SS3–24.
23. Grill V, Pigon J, Hartling SG, Binder C, Efendic S. Effects of dexamethasone on glucose-induced insulin and proinsulin release in low and high insulin responders. *Metabolism.* 1990; 39(3): 251–8.
24. Larsson H, Ahren B. Insulin resistant subjects lack islet adaptation to short-term dexamethasone-induced reduction in insulin sensitivity. *Diabetologia.* 1999; 42(8): 936–43.
25. 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. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992; 89(13): 6035–9.
26. Depczynski B, Daly B, Campbell LV, Chisholm DJ, Keogh A. Predicting the occurrence of diabetes mellitus in recipients of heart transplants. *Diabet Med.* 2000; 17(1): 15–9.
27. 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.
28. Pérez A, Antonio, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-López MR, Miñambres I, Gómez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J. Diabetes* 2014; 6(1): 9–20.
29. McMahon M, Gerich J, Rizza R. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes Metab Rev.* 1988;4(1):17–30.
30. Midvedt K, Hjelmessaeth J, Hartman A, Lund K, Paulsen D, Egeland T, et al. Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(12):3233–9.
31. Vegiopoulos A, Herzig S. Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases. *Mol Cell Endocrinol.* 2007; 275(1-2): 43–61.
32. van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: Towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest.* 2009; 39(2): 81–93.

33. Sakoda H, Ogihara T, Anai M et al. Dexamethasone-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is due to inhibition of glucose transport rather than insulin signal transduction. *Diabetes*. 2000; 49(10): 1700–8.
34. Nielsen MF, Caumo A, Chandramouli V et al. Impaired basal glucose effectiveness but unaltered fasting glucose release and gluconeogenesis during short-term hypercortisolemia in healthy subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004; 286(1): E102–10.
35. Álvarez-Rodríguez E, Agud M, Caurel Z, Gallego I, Carballo C, Juan A, Piñero R, Rubio O, Sáenz D, Cuervo R. Recomendaciones de manejo de la diabetes, de sus complicaciones metabólicas agudas y de la hiperglucemia relacionada con corticoides en los servicios de urgencias. *Emergencias*, 2016; 28(6):400-417.
36. Magee MH, Blum RA, Lates CD, Jusko WJ. Prednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to sex and race. *J Clin Pharmacol*. 2001;41(11):1180–94.
37. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *Q J Med*. 2000; 93(2): 105–11.
38. Iwamoto T, Kagawa Y, Naito Y, Kuzuhara S, Kojima M. Steroid-induced diabetes mellitus and related risk factors in patients with neurologic diseases. *Pharmacotherapy*. 2004; 24(4): 508–14.
39. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. 2018;41, (Suppl 1): S1-159.
http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2017/12/08/41.Supplement_1.DC1/DC_41_S1_Combined.pdf
40. Juan A, Palau A, Cramp M, Pedroza C, Escamilla C, Cara J, Otilia D, Tortosa MI, Fernández F, López MD, Llauradó P, Agra I, Illamola N, Mora G, Díaz E, Almirall M, Zapata G. Guia Catalana del maneig de la glucèmia a urgències. *ReMUE.c@t* 2017;4(2):58-78.
41. **Protocol català a l'alta**
42. Pérez A, Conthe P, Aguilar M, Bertomeu Martínez V, Galdos P, García de Casasola G, et al. Hospital management of hyperglycemia. *Med Clin (Barc)*. 2009; 132(12):465–75.