

Обзор
УДК: 615.357:616.1
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-3-93-106>

Глюкокортикоидная терапия — фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний

И. С. Джериева, Н. И. Волкова, И. Ю. Давиденко, И. Б. Решетников, С. С. Бровкина,
С. М. Авакова, Ю. В. Тищенко

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Бровкина Снежана Сергеевна, snegka12345@ya.ru

Аннотация. Глюкокортикоиды (ГК) являются одними из самых распространённых препаратов в практике врачей различных специальностей благодаря их терапевтическим эффектам. Возросшее количество случаев использования связано с текущей пандемией вируса SARS-CoV-2. Однако ГК-терапия имеет серьёзные ограничения в виде побочных эффектов, в том числе приводящих к фатальным исходам. К побочным явлениям относят нарушение углеводного и липидного обменов, увеличение массы тела, нарушения сна, тромбоэмболию, атеросклеротические изменения, остеопороз, миопатию и др. Описанные процессы обуславливают непосредственное увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) даже на фоне непродолжительной терапии низкими дозами ГК, что отражается на дальнейшей жизни, прогнозе и исходах основного заболевания. В настоящем обзоре подробно рассмотрены патогенетические механизмы и взаимное влияние побочных эффектов ГК, их вклад в последующее возникновение ССЗ и сделан акцент на опасности нерационального применения ГК терапии.

Ключевые слова: глюкокортикоиды, побочные эффекты, сердечно-сосудистые заболевания, обзор

Для цитирования: Джериева И. С., Волкова Н. И., Давиденко И. Ю., Решетников И. Б., Бровкина С. С., Авакова С. М., Тищенко Ю. В. Глюкокортикоидная терапия — фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(3):93-106. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-3-93-106

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Glucocorticoid therapy is a risk factor for cardiovascular diseases

I. S. Dzherieva, N. I. Volkova, I. Y. Davidenko, I. B. Reshetnikov, S. S. Brovkina,
S. M. Avakova, Y. V. Tishchenko

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Connecting author: Snezhana S. Brovkina, snegka12345@ya.ru

Abstract. Glucocorticoids (GC) are one of the most common drugs in the practice of doctors of various specialties because of their therapeutic effects. The increased number of usage is related to the current SARS-CoV-2 virus pandemic. However, GC therapy has serious obstacles caused by side effects, including those leading to fatal outcomes. Side effects include: glucose and lipid metabolism impairments, weight gain, sleep disorders, thromboembolism, atherosclerosis, osteoporosis, myopathy, etc. The described processes cause a direct increase in the risk of developing cardiovascular diseases (CVD) even with short-term therapy and low doses of GC, which affects the further life, prognosis and outcomes of the underlying disease. This review describes in detail the pathogenetic mechanisms and the mutual influence of the side effects of GC, their contribution to the subsequent occurrence of CVD and focuses on the danger of irrational use of GC therapy.

Keywords: glucocorticoids, side effects, cardiovascular diseases, review

For citation: Dzherieva I. S., Volkova N. I., Davidenko I. Y., Reshetnikov I. B., Brovkina S. S., Avakova S. M., Tishchenko Y. V. Glucocorticoid therapy is a risk factor for cardiovascular diseases. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(3):93-106. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-3-93-106

Financing. The study did not have sponsorship.

Введение

Лекарственные препараты — важный компонент здравоохранения, они могут минимизировать симптомы, излечить или контролировать течение заболеваний, улучшая качество и продолжительность жизни пациентов. Обратная сторона применения препаратов — побочные эффекты, которые могут вызывать ятрогенные

заболевания с фатальными исходами. Непосредственная задача врача состоит в сопоставлении рисков и минимизации негативных последствий использования лекарственных препаратов.

Яркой иллюстрацией этой проблемы являются синтетические глюкокортикоиды (ГК). Глюкокортикоиды обладают противовоспалительным, иммуносупрессивным действием, благодаря чему широко используются в

лечении многих состояний, таких как бронхиальная астма, ревматологические заболевания, воспалительные заболевания кишечника, в трансплантологии и пр.

Распространённость системного (инъекционного или перорального) применения ГК по данным популяционного исследования, выполненного в Дании, возросла с 3% до 6,7–7,7% у людей в возрасте 60–79 лет и до 9,7–11% у пациентов старше 80 лет [1]. Во Франции пероральные глюкокортикоиды используют от 14,7% до 17,1% [2]. Получение точных данных о статистике применения ГК в России представляется затруднительной задачей. Особенно с учетом необоснованного или самостоятельного назначения ГК на фоне распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Глюкокортикоиды оказывают свое действие посредством связывания с глюкокортикоидными рецепторами (ГР), которые есть во всех клетках организма, содержащих ядра, а также путем взаимодействия с транскрипционными факторами. Помимо своих геномных эффектов, ГК также обладают негеномными эффектами и влияют на множество различных сигнальных путей [3,4].

Несмотря на терапевтические эффекты, использование ГК ограничено двумя основными недостатками. Во-первых, это побочные действия, особенно выраженные при длительном использовании и высоких дозах. Особенно серьёзными считаются гипергликемия, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, инфекционные осложнения [5]. Развитие побочных эффектов может повлиять на тактику терапии или повысить риск негативных последствий, вплоть до фатальных. Недавнее популяционное исследование, включившее более 87 тысяч человек с аутоиммунными заболеваниями, показало дозозависимое увеличение риска ССЗ при пероральном применении ГК [6]. Стоит отметить, что длительное применение даже низких доз ГК (менее 5 мг в сутки в пересчете на преднизолон), считавшееся раньше безопасным, повышало риск ССЗ. К аналогичному выводу пришла группа французских ученых Roubille C. et al [7]. Десятилетнее наблюдение пациентов с ревматоидным артритом показало увеличение риска ССЗ и других побочных эффектов среди получающих ГК в низких дозах (1,9 мг/день (IQR 0,6–4,2)) со временем. Риски увеличивались при длительности наблюдения более шести лет и достигали максимума к десятому году.

Вторым недостатком ГК терапии может стать генерализованная или приобретенная резистентность. Она может быть обусловлена изначальными изменениями в гене ГР NR3C1 или возникнуть вторично. Эти изменения сводятся к уменьшению пула активной α -изоформы рецептора, а также может быть связано с наличием полиморфизмов гена NR3C1. Пациентам с резистентностью к ГК часто требуются более высокие дозы в течение длительного времени для достижения эффекта терапии, что приводит к большей вероятности неблагоприятных побочных действий и может даже усугубить относительную резистентность к ГК [8].

В настоящем обзоре будет рассмотрено влияние глюкокортикоидов на состояние сердечно-сосудистой системы, а также побочные эффекты глюкокортикоидов, увеличивающие риск ССЗ, и механизмы их развития.

Сердечно-сосудистая система и глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды играют критически важную роль в развитии сердечно-сосудистой системы (ССС). Исследование на животных моделях выявило, что воздействие ГК на миокардиоциты плода мыши повышало активность митохондрий, улучшало сократимость клеток, приводило к появлению зрелых миофибрилл [9]. Модель мыши с отсутствием экспрессии гена ГР в кардиомиоцитах показало, что такие особи рождаются фенотипически здоровыми, однако через шесть месяцев развивается гипертрофия миокарда с последующей дилатационной кардиомиопатией и преждевременной смертью животных [10]. Еще одно исследование сердечной ткани мышей без экспрессии глюкокортикоидного рецептора показало нарушение сократимости, а также гендерную разницу: развитие гипертрофии миокарда было отмечено только у мышей мужского пола [11].

Тем не менее, говоря о воздействии избытка ГК, мы не можем однозначно оценивать положительное влияние на развитие сердечно-сосудистой системы. В экспериментальной модели Peng J. et al. [12] вводили дексаметазон беременным крысам, после чего оценивали состояние ССС взрослого потомства мужского пола. Было отмечено снижение фракции выброса левого желудочка, увеличенный размер инфаркта миокарда и апоптоз кардиомиоцитов по сравнению с потомством, не подвергавшемуся воздействию ГК.

Применение ГК во время беременности или у недоношенных младенцев с целью ускорения развития легочной системы, снижения смертности может иметь негативную сторону. Вероятно, воздействие ГК может иметь различные последствия для пролиферации и функции кардиомиоцитов в зависимости от гестационного срока и пола младенца. С учётом комплексного действия ГК на гемодинамику и развитие сердца было бы удивительно, если бы это никак не сказывалось на последующем росте сердца и сердечно-сосудистых событиях в будущем [13].

Неоднократно в исследованиях отмечалось, что активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси матери в результате стресса может приводить к кардиометаболическим нарушениям у детей в дальнейшей жизни, таким как гипергликемия, сахарный диабет, ожирение, ССЗ, снижение роста и веса плода, а также снижение веса надпочечников и поджелудочной железы [14]. Например, согласно метаанализу Burgueño et al. [15], на животной модели у кроликов пренатальный материнский стресс (и как следствие увеличение эндогенных ГК) был связан с увеличением индекса массы тела (ИМТ) их потомства. Lamichhane et al. [16] сообщили о связи между психологическим пренатальным материнским стрессом, избыточной массой тела и ожирением у детей. В других обзорах сообщалось о ключевой роли глюкокортикоидов в развитии плода и программировании развития заболеваний на более позднем этапе взрослой жизни [17].

Не менее важным для сердечно-сосудистой системы является уровень эндогенных ГК в жизни взрослого человека. Влияние базальной концентрации и пиков циркадной секреции кортизола на исходы ССЗ у людей без синдрома гиперкортицизма подчеркивается многими авторами [18–20]. Высокий уровень кортизола в ответ на стрессовое воздействие, как правило, предсказывал повышенный риск

приступа стенокардии, но лучшую выживаемость, в то время как повышенная базальная и циркадная выработка были связаны с прогрессированием заболевания, худшим прогнозом и смертностью. Тем не менее, более высокий уровень кортизола в сыворотке крови сразу после сердечного приступа был ассоциирован с лучшей выживаемостью, вероятно, связанной с адаптационными механизмами. У людей, перенёвших операцию, высокий базальный уровень и более уплотнённые циркадные ритмы секреции кортизола предсказывали худшие результаты хирургического вмешательства [21].

Влияние стресса и, как следствие, изменённого эндогенного уровня ГК, у пациентов без болезни или синдрома Кушинга также подтверждено в результате 27-летнего наблюдения более 136 тысяч шведского населения. Выявлено, что частота ССЗ у участников исследования с диагностированными состояниями, связанными со стрессом, была в 1,64 раза выше, чем у людей не столкнувшихся со стрессовым событием, в том числе с их братьями и сестрами [22].

Таким образом, более высокий уровень эндогенных ГК до стрессового воздействия и их экзогенное поступление в пренатальном периоде ассоциированы с нарушением функции ССС и худшим прогнозом кардио-метаболических рисков в течение жизни.

Эндогенные глюкокортикоиды, заместительная терапия и ССЗ

Наиболее ярким примером последствий для ССС длительного воздействия избытка ГК являются пациенты с болезнью или синдромом Кушинга. Повышенная эндогенная продукция кортизола у таких пациентов приводит к развитию многих метаболических нарушений, в том числе к дислипидемии, ожирению, нарушениям углеводного обмена, которые являются факторами риска ССЗ [23]. Статистические данные подтверждают характерные для пациентов с эндогенным синдромом гиперкортицизма более высокие риски сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность [24,25], а смертность от ССЗ в 5,5 раз выше, чем в среднем в популяции [26].

Любопытным фактом является то, что даже при успешном лечении и наступлении ремиссии эндогенного гиперкортицизма повышенный сердечно-сосудистый риск продолжает сохраняться как через год, так и через 5 лет [27,28]. Вероятно, это связано с последствиями метаболических изменений (ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия), произошедших во время активности заболевания. Было отмечено, что даже во время ремиссии заболевания продолжают сохраняться повышенные уровни провоспалительных и протромботических веществ, обуславливающих повышенный риск ССЗ [27,29]. Следует иметь в виду частую потребность в применении заместительной терапии ГК у пациентов после хирургического или иного вида лечения эндогенного гиперкортицизма, которая также может отражаться на исходах.

Также, несмотря на достижение нормокортизолеми, своё влияние может оказывать нарушение ультрадианной концентрации ГК. На животной модели было

показано, что при длительной гиперстимуляции глюкокортикоидных рецепторов происходило значимое уплотнение ритмических изменений концентрации кортизола в плазме крыс [30].

Не менее интригующими являются результаты популяционного исследования Skov J. et al [31]. У пациентов с первичной аутоиммунной надпочечниковой недостаточностью риск развития ССЗ был выше, чем в контрольной группе здоровых людей. При этом наблюдалось повышение риска ишемической болезни сердца, но не цереброваскулярных заболеваний и только среди женщин. Риск ССЗ коррелировал с величиной заместительных доз ГК и минералокортикоидов. Подбор заместительной дозы ГК на основании клинических данных и невозможность использования более объективных критериев оценки достаточности доз, вероятно, может приводить к супрафизиологическим уровням ГК, ещё не проявляющимся клинически и в связи с чем остающимися нераспознанными. Причины гендерного различия в данной ситуации остаются не определёнными. Однако можно предположить, что характерные для женщин более низкие уровни кортизола [32] и альдостерона [33] в норме обуславливают большую вероятность избыточности заместительной дозы гормонов при надпочечниковой недостаточности.

Таким образом, несмотря на достижение нормокортизолеми, имеющиеся методы лечения синдрома или болезни Кушинга, а также подбор доз заместительной гормональной терапии по всей видимости не позволяют полностью нивелировать последствия заболевания.

Влияние глюкокортикоидов на патогенетические аспекты развития ССЗ

Влияние ГК на атеросклероз и гемодинамику.

Считается, что повышение рисков ССЗ и смертности у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом является следствием именно активности атеросклеротических процессов [34]. По результатам метаанализа Lupoli et al. отмечают, что толщина интимы-медиа и частота встречаемости атеросклеротических бляшек при синдроме или болезни Кушинга были значимо выше, чем у здоровых участников контрольной группы. Развитие атеросклероза происходит в таких ситуациях, по всей видимости, независимо от других факторов риска (курение, гликемия, ИМТ и др.) [35].

Известно, что длительное воздействие супрафизиологических уровней ГК связано с развитием необратимых атеросклеротических изменений [36], тем не менее в ранних экспериментальных моделях было показано, что глюкокортикоиды имеют протективные свойства. Низкие дозы ГК (0,125 мг/сут. дексаметазона) защищали от прогрессирования атеросклероза, уменьшали количество макрофагов и образование пенных клеток на модели кроликов с насыщенной холестерином диетой [37]. Недавние исследования также подтверждают, что воздействие ГК способствовало уменьшению размера повреждения при формировании бляшки в модели на мышах [38], а также снижало накопление холестерина макрофагами [39].

Противоречивые данные получены на других животных моделях. У мышей с генетически обусловленным отсутствием фермента 11 β -гидроксистероид дегидрогеназа

2 типа, инактивирующего ГК, наблюдалась более быстрая прогрессия атеросклероза [40]. При этом мыши без фермента 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа 1 типа, который приводит к переходу ГК в активную форму, имели меньший размер атеросклеротической бляшки [41]. Вероятно, глюкокортикоиды могут оказывать двоякое влияние на клетки, способствуя или препятствуя развитию атеросклероза.

В ранних экспериментальных моделях показано, что глюкокортикоиды могут индуцировать эндотелиальную дисфункцию за счёт изменения вазодилатации и усиления вазоконстрикции, что может способствовать развитию атеросклероза [42]. Однако эти данные также неоднозначны. Как показали Hafezi-Moghadam A. et al., воздействие высоких доз ГК увеличивало активность вазодилаторов [43]. Некоторые эффекты сложно отнести к полезным или вредным, как, например, ингибирование миграции гладкомышечных клеток, что может уменьшить размер повреждения, но увеличить вероятность разрыва бляшки [44].

Глюкокортикоиды также являются жизненно важными гормонами, участвующими в регуляции АД [45,56]. Механизм действия ГК в развитии гипертензии многокомпонентный: минералокортикоидная активность ГК, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, увеличение вазоконстрикторов (эндотелин-1), снижение вазодилаторов (NO и др.), повышение сопротивления мелких артерий за счёт воздействия факторов роста, факторов ангиогенеза и увеличения толщины стенки сосудов, повышение чувствительности к катехоламинам, метаболические изменения, такие как висцеральное ожирение, нарушение секреции цитокинов и адипокинов [47].

Таким образом, маловероятно, что можно дать однозначный ответ на вопрос о том, являются ли ГК негативным фактором прогрессии атеросклероза или обладают протективными свойствами [48]. Однако они способствуют повышению давления, что является независимым фактором риска многих ССЗ. ГК имеют многофакторное воздействие, определение клеточных мишеней в сердечно-сосудистой системе и сравнение воздействия на них эндогенных гормонов и синтетических ГК при системном применении, а также понимание механизмов, регулирующих ответ клеток-мишеней, может быть полезным для разрешения описанного парадокса.

Метаболические изменения под действием глюкокортикоидов. Применение ГК ассоциировано с нарушением углеводного обмена, гипергликемией и развитием стероидного диабета, составляющего 2% случаев от общего числа сахарного диабета [49]. Долгосрочные метаболические изменения, вызванные ГК, включают увеличение массы тела, перераспределение жировой ткани и увеличение циркуляции свободных жирных кислот, уменьшение мышечной массы, усиленный глюконеогенез и повышение эндогенной глюкозы, потерю костной массы и более высокий риск переломов. Большая часть из них вызваны непосредственно негативным воздействием ГК на эндокринную функцию поджелудочной железы и периферическую чувствительность к инсулину [50].

Отмечено, что развитие кушингоидных признаков зависит от дозы и продолжительности лечения. В исследовании приняли участие более 2 тыс. участников, которые более 60 дней принимали в среднем 15 мг/сут. преднизолона: у 80% наблюдалось увеличение массы тела, у 10% — гипергликемия при более высокой дозе [51].

Существует парадокс в ответе β -клеток поджелудочной железы на действие ГК *in vitro* и *in vivo*. Большинство исследований *in vitro* показывали негативный эффект ГК на пролиферацию, выживание β -клеток и секрецию инсулина [52–54]. Недавнее исследование [55] показало отсутствие нарушения секреции инсулина или ответа на глюкозу при воздействии ГК, несмотря на нарушение ионного тока в β -клетках. Fine et al. отметили увеличение цАМФ при действии ГК, что поддерживало секрецию инсулина. Однако этот эффект подавляется за счёт липотоксичности, вызванной действием ГК. В связи с этим необходимо рассматривать использование комплексных систем, учитывающих липолиз и дислипидемию при супрафизиологических уровнях ГК, для лучшего понимания влияния ГК на функцию поджелудочной железы.

Межорганное взаимодействие *in vivo* определяет широкую гетерогенность в реакции эндокринной функции поджелудочной железы на глюкокортикоиды в зависимости от модели, дозы и продолжительности взаимодействия. ГК терапия на моделях взрослых животных может ингибировать высвобождение инсулина в ответ глюкозе [56,57], но другие исследования продемонстрировали включение адаптивных механизмов для поддержания или увеличения массы β -клеток путем пролиферации или неогенеза [58], что приводит к улучшению секреции инсулина и лучшему контролю гликемии. Воздействие ГК на пренатальном этапе снижает количество β -клеток взрослого организма и в конечном итоге приводит к нарушению секреции инсулина позже у взрослых грызунов и людей [59].

Не менее важное значение в формировании нарушений углеводного обмена имеет развитие инсулинорезистентности и воздействия ГК на жировую ткань. У людей и грызунов хроническое применение ГК приводит к резистентности жировой ткани к инсулину, увеличению количества макрофагов в жировой ткани [60], количества белой жировой ткани, уменьшению подкожной жировой клетчатки и увеличению липолиза, характеризующегося повышением свободных жирных кислот в кровотоке и накоплением жира в печени, скелетных мышцах и поджелудочной железе [61–64]. Негативные эффекты ГК опосредуются как через глюкокортикоидные, так и минералокортикоидные рецепторы [65]. Таким образом, исследования *in vivo* выявили сложную связь между инсулинорезистентностью и кардио-метаболическими нарушениями, опосредованными сигнальными путями ГК [66].

Еще одной мишенью ГК является печень. ГК играют важную роль в переходе от анаболизма к катаболизму при голодании. Их избыточное количество или введение извне искажает физиологические эффекты, что может привести к чрезмерному отложению липидов (преимущественно триглицеридов) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

ГК-индуцированное увеличение отложения липидов в печени опосредуется множеством механизмов [67], включая увеличение потребления пищи, стимуляцию глюконеогенеза, синтеза жирных кислот в печени [68] за счёт высоких уровней глюкозы, инсулина и ГК, а также повышенное высвобождение свободных жирных кислот из жировой ткани и их поглощение и отложение в печени [69]. При этом влияние глюкокортикоидов на повышение уровня триглицеридов в плазме крови в значительной степени опосредовано ингибированием активности липопротеинлипазы плазмы. Избыток ГК также приводит к ингибированию β -окисления жирных кислот, что вызывает дальнейшее повышение уровня триглицеридов в печени [70]. Эти изменения объясняют быстрое развитие жирового гепатоза у экспериментальных животных даже после нескольких дней терапии ГК.

Неалкогольная жировая болезнь печени сегодня признана фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов вне зависимости от наличия метаболического синдрома [71,72]. Остается вопросом связана ли прогностическая ценность НАЖБП в развитии ССЗ со стеатогепатитом или с простым стеатогепатозом, в связи с чем необходимы дополнительные исследования для понимания патофизиологии, связывающей НАЖБП с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Межорганное взаимодействие и влияние глюкокортикоидов. Мышечная ткань известна как один из главных участников в обмене и поддержании уровня глюкозы крови [73]. Мышцы накапливают глюкозу в виде гликогена, а также являются источником аминокислот, которые использует печень при глюконеогенезе. Действие глюкокортикоидов направлено на катаболизм и мобилизацию ресурсов для поддержания гомеостаза, что опосредуется снижением усваивания глюкозы из крови мышцами, а также их разрушением и высвобождением аминокислот — субстрата глюконеогенеза. Подтверждением значимой связи влияния ГК и чувствительности к инсулину стали работы, показавшие нормализацию экспрессии глюкокортикоидного рецептора в мышечной ткани при лечении сахарного диабета 2 типа и снижении инсулинорезистентности [74,75].

Применение ГК сопровождается развитием глюкокортикоид-индуцированной миопатии, снижением мышечной массы и слабостью [76]. Использование даже низких доз вне зависимости от длительности и способа введения может стать причиной миопатии [77]. Действие ГК на мышцы опосредовано снижением анаболических процессов (нарушается передача сигнала инсулиноподобным фактором роста-1/PI3K/Akt (протеинкиназа B), происходит убиквитинирование и деградация MyoD (главного транскрипционного переключателя развития и регенерации мышц), снижается транспорт аминокислот в клетку) и активацией катаболизма (происходит деградация мышечных белков из-за активации мышечно-специфической E3 убиквитинлигазы атрогин-1/MAFbx (F-box Protein 32), к диссоциации актина и миозина приводит активация кальпаинов и катепсинов, также участвует каскад каспаз и цитохром C) [78,79].

Влияние мышечной массы на качество жизни и неблагоприятные исходы различных заболеваний в последнее

время активно подчеркивается учеными. В исследованиях было показано, что низкая мышечная масса является предиктором смертности при госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности [80], а также хронической болезни почек, цирроза и других состояний [81,82]. Среди участников десятилетнего наблюдения люди с большей мышечной массой тела имели на 81% (95% ДИ от 0,04 до 0,85) более низкий риск развития ССЗ по сравнению с участниками с самой низкой мышечной массой [83].

Таким образом, мышечная ткань является одним из важнейших участников патогенетических процессов при различных состояниях, а снижение мышечной массы и мышечной силы, в том числе под действием ГК, рассматривают как один из предикторов неблагоприятных исходов, рисков кардио-метаболических нарушений и ССЗ [84,85].

Не менее важным оказывается межорганная коммуникация костей скелета и внутренних органов. Избыточное воздействие экзогенных или эндогенных ГК на костную ткань связано с развитием остеопении и глюкокортикоид-индуцированного остеопороза. Данное состояние сопровождается снижением активности остеобластов, снижением остеокальцина и изменением концентрации других медиаторов. Остеокальцин имеет непосредственные антидиабетогенные эффекты и влияет на энергетический метаболизм [86]. Снижение остеокальцина сопровождается снижением адипонектина и поглощением глюкозы адипоцитами, повышением накопления жиров печени, снижением усвоения глюкозы и числа митохондрий в мышцах, что в свою очередь приводит к увеличению секреции инсулина поджелудочной железой и усугублению инсулинорезистентности [87].

Несмотря на клиническую значимость нарушения функции мышц и остеопороза, эти изменения остаются длительно незаметными для пациентов. В это время одним из наиболее часто упоминаемых и соответственно важных в жизни пациентов побочных эффектах ГК является не только набор веса, который часто связывают с повышенным употреблением пищи [88,89], но и бессонница, как показал недавний анализ [90]. Нарушения сна считаются непосредственно вызванными действием ГК [91], при этом неоднократно подчеркивалась роль бессонницы и нарушения выработки мелатонина, как независимого фактора риска метаболических нарушений и риска ССЗ [92,93].

Влияние глюкокортикоидов на гемостаз

Особенно драматическим фактором риска на фоне применения ГК в настоящее время является склонность к гиперкоагуляции. В период распространения вируса SARS-Co-V-2 ГК получили возможность применения в стационарных условиях у пациентов, требующих респираторную поддержку, согласно исследованию RECOVERY [94]. Противовоспалительным эффектам ГК и их адаптивной роли сопутствует увеличение риска тромбозов [95], как было показано даже у здоровых людей при применении ГК в сравнении с плацебо наблюдалась склонность к гиперкоагуляции. С учётом наблюдаемой склонности к тромбозам глубоких вен и тромбоэмболии лёгочной артерии на фоне COVID-19 применение ГК

становится в данной ситуации более рискованным и требует тщательного наблюдения, выбора доз и длительности терапии [96]. При этом считается, что как основное заболевание, так и факт применения ГК терапии способствуют тромбозу [97]. В связи с этим необходимо информировать врачей и пациентов о необходимости взвешенного подхода к назначению ГК и недопустимости самостоятельного применения данной группы препаратов, в том числе на амбулаторном этапе.

Закключение

Подводя итог, важно подчеркнуть, что глюкокортикоиды — жизненно важные гормоны, обуславливающие адаптацию и регулирующие метаболические процессы во всех органах. Необходимо помнить, что их супрафизиологическое количество даже при применении

небольших доз может сопровождаться нарушением углеводного, липидного обмена, психическими изменениями (в т.ч. нарушениями сна и гиперфагией), изменением гемодинамики, гиперкоагуляцией, воздействием на метаболизм костной, мышечной, жировой ткани и печени. В сумме эти явления приводят к формированию атеросклеротических изменений и повышению сердечно-сосудистых рисков в будущем, даже при применении ГК в перинатальном периоде. В связи с обилием побочных действий можно назвать глюкокортикоиды обоюдоострым мечом. Врачу необходимо взвешивать возможные риски и пользу применения ГК, отдавать предпочтение кратковременному применению препаратов, а также информировать пациента о возможных побочных эффектах и проводить их своевременный мониторинг.

ЛИТЕРАТУРА

1. Laugesen K, Jørgensen JOL, Petersen I, Sørensen HT. Fifteen-year nationwide trends in systemic glucocorticoid drug use in Denmark. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(3):267-273. DOI: 10.1530/EJE-19-0305.
2. Bénard-Larivière A, Pariente A, Pambrun E, Bégaud B, Fardet L, Noize P. Prevalence and prescription patterns of oral glucocorticoids in adults: a retrospective cross-sectional and cohort analysis in France. *BMJ Open.* 2017;7(7):e015905. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-015905
3. Timmermans S, Souffriau J, Libert C. A General Introduction to Glucocorticoid Biology. *Front Immunol.* 2019;10:1545. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01545
4. Тодосенко Н.М., Королева Ю.А., Хазиахматова О.Г., Юрова К.А., Литвинова Л.С. Геномные и негеномные эффекты глюкокортикоидов. *Гены и клетки.* 2017;12(1): 27-33. DOI: 10.23868/201703003
5. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, Boers M, Caeyers N, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):952-7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208916
6. Pujades-Rodriguez M, Morgan AW, Cubbon RM, Wu J. Dose-dependent oral glucocorticoid cardiovascular risks in people with immune-mediated inflammatory diseases: A population-based cohort study. *PLoS Med.* 2020;17(12):e1003432. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003432
7. Roubille C, Coffy A, Rincheval N, Dougados M, Flipo RM, et al. Ten-year analysis of the risk of severe outcomes related to low-dose glucocorticoids in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(8):3738-3746. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa850.
8. Wilkinson L, Verhoog NJD, Louw A. Disease- and treatment-associated acquired glucocorticoid resistance. *Endocr Connect.* 2018;7(12):R328-R349. DOI: 10.1530/EC-18-0421
9. Rog-Zielinska EA, Thomson A, Kenyon CJ, Brownstein DG, Moran CM, et al. Glucocorticoid receptor is required for foetal heart maturation. *Hum Mol Genet.* 2013;22(16):3269-82. DOI: 10.1093/hmg/ddt182

REFERENCES

1. Laugesen K, Jørgensen JOL, Petersen I, Sørensen HT. Fifteen-year nationwide trends in systemic glucocorticoid drug use in Denmark. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(3):267-273. DOI: 10.1530/EJE-19-0305.
2. Bénard-Larivière A, Pariente A, Pambrun E, Bégaud B, Fardet L, Noize P. Prevalence and prescription patterns of oral glucocorticoids in adults: a retrospective cross-sectional and cohort analysis in France. *BMJ Open.* 2017;7(7):e015905. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-015905
3. Timmermans S, Souffriau J, Libert C. A General Introduction to Glucocorticoid Biology. *Front Immunol.* 2019;10:1545. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01545
4. Тодосенко Н.М., Королева Ю.А., Хазиахматова О.Г., Юрова К.А., Литвинова Л.С. Геномные и негеномные эффекты глюкокортикоидов. *Гены и клетки.* 2017;12(1): 27-33. DOI: 10.23868/201703003
5. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, Boers M, Caeyers N, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):952-7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208916
6. Pujades-Rodriguez M, Morgan AW, Cubbon RM, Wu J. Dose-dependent oral glucocorticoid cardiovascular risks in people with immune-mediated inflammatory diseases: A population-based cohort study. *PLoS Med.* 2020;17(12):e1003432. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003432
7. Roubille C, Coffy A, Rincheval N, Dougados M, Flipo RM, et al. Ten-year analysis of the risk of severe outcomes related to low-dose glucocorticoids in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(8):3738-3746. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa850.
8. Wilkinson L, Verhoog NJD, Louw A. Disease- and treatment-associated acquired glucocorticoid resistance. *Endocr Connect.* 2018;7(12):R328-R349. DOI: 10.1530/EC-18-0421
9. Rog-Zielinska EA, Thomson A, Kenyon CJ, Brownstein DG, Moran CM, et al. Glucocorticoid receptor is required for foetal heart maturation. *Hum Mol Genet.* 2013;22(16):3269-82. DOI: 10.1093/hmg/ddt182

10. Oakley RH, Ren R, Cruz-Topete D, Bird GS, Myers PH, et al. Essential role of stress hormone signaling in cardiomyocytes for the prevention of heart disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(42):17035-40. DOI: 10.1073/pnas.1302546110.
11. Richardson RV, Batchen EJ, Thomson AJ, Darroch R, Pan X, et al. Glucocorticoid receptor alters isovolumetric contraction and restrains cardiac fibrosis. *J Endocrinol*. 2017;232(3):437-450. DOI: 10.1530/JOE-16-0458.
12. Peng J, Zhou Y, Zhang Z, Wang Z, Gao L, et al. The detrimental effects of glucocorticoids exposure during pregnancy on offspring's cardiac functions mediated by hypermethylation of bone morphogenetic protein-4. *Cell Death Dis*. 2018;9(8):834. DOI: 10.1038/s41419-018-0841-1.
13. Agnew EJ, Ivy JR, Stock SJ, Chapman KE. Glucocorticoids, antenatal corticosteroid therapy and fetal heart maturation. *J Mol Endocrinol*. 2018;61(1):R61-R73. DOI: 10.1530/JME-18-0077.
14. Eberle C, Fasig T, Brüseke F, Stichling S. Impact of maternal prenatal stress by glucocorticoids on metabolic and cardiovascular outcomes in their offspring: A systematic scoping review. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245386. DOI: 10.1371/journal.pone.0245386.
15. Burgueño AL, Juárez YR, Genaro AM, Tellechea ML. Prenatal stress and later metabolic consequences: Systematic review and meta-analysis in rodents. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;113:104560. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2019.104560.
16. Lamichhane N, Olsen NJ, Mortensen EL, Obel C, Heitmann BL, Händel MN. Associations between maternal stress during pregnancy and offspring obesity risk later in life-A systematic literature review. *Obes Rev*. 2020;21(2):e12951. DOI: 10.1111/obr.12951.
17. Song R, Hu XQ, Zhang L. Glucocorticoids and programming of the microenvironment in heart. *J Endocrinol*. 2019;242(1):T121-T133. DOI: 10.1530/JOE-18-0672.
18. Yamaji M, Tsutamoto T, Kawahara C, Nishiyama K, Yamamoto T, et al. Serum cortisol as a useful predictor of cardiac events in patients with chronic heart failure: the impact of oxidative stress. *Circ Heart Fail*. 2009;2(6):608-15. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.868513.
19. Ronaldson A, Kidd T, Poole L, Leigh E, Jahangiri M, Steptoe A. Diurnal Cortisol Rhythm Is Associated With Adverse Cardiac Events and Mortality in Coronary Artery Bypass Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):3676-82. DOI: 10.1210/jc.2015-2617.
20. Hammer F, Deutschbein T, Marx A, Güder G, Michalski R, et al. High evening salivary cortisol is an independent predictor of increased mortality risk in patients with systolic heart failure. *Int J Cardiol*. 2016;203:69-73. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.10.084.
21. Caulfield JI, Cavigelli SA. Individual differences in glucocorticoid regulation: Does it relate to disease risk and resilience? *Front Neuroendocrinol*. 2020;56:100803. DOI: 10.1016/j.yfrne.2019.100803.
22. Song H, Fang F, Arnberg FK, Mataix-Cols D, Fernández de la Cruz L, et al. Stress related disorders and risk of cardiovascular disease: population based, sibling controlled cohort study. *BMJ*. 2019;365:l1255. DOI: 10.1136/bmj.l1255.
10. Oakley RH, Ren R, Cruz-Topete D, Bird GS, Myers PH, et al. Essential role of stress hormone signaling in cardiomyocytes for the prevention of heart disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(42):17035-40. DOI: 10.1073/pnas.1302546110.
11. Richardson RV, Batchen EJ, Thomson AJ, Darroch R, Pan X, et al. Glucocorticoid receptor alters isovolumetric contraction and restrains cardiac fibrosis. *J Endocrinol*. 2017;232(3):437-450. DOI: 10.1530/JOE-16-0458.
12. Peng J, Zhou Y, Zhang Z, Wang Z, Gao L, et al. The detrimental effects of glucocorticoids exposure during pregnancy on offspring's cardiac functions mediated by hypermethylation of bone morphogenetic protein-4. *Cell Death Dis*. 2018;9(8):834. DOI: 10.1038/s41419-018-0841-1.
13. Agnew EJ, Ivy JR, Stock SJ, Chapman KE. Glucocorticoids, antenatal corticosteroid therapy and fetal heart maturation. *J Mol Endocrinol*. 2018;61(1):R61-R73. DOI: 10.1530/JME-18-0077.
14. Eberle C, Fasig T, Brüseke F, Stichling S. Impact of maternal prenatal stress by glucocorticoids on metabolic and cardiovascular outcomes in their offspring: A systematic scoping review. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245386. DOI: 10.1371/journal.pone.0245386.
15. Burgueño AL, Juárez YR, Genaro AM, Tellechea ML. Prenatal stress and later metabolic consequences: Systematic review and meta-analysis in rodents. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;113:104560. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2019.104560.
16. Lamichhane N, Olsen NJ, Mortensen EL, Obel C, Heitmann BL, Händel MN. Associations between maternal stress during pregnancy and offspring obesity risk later in life-A systematic literature review. *Obes Rev*. 2020;21(2):e12951. DOI: 10.1111/obr.12951.
17. Song R, Hu XQ, Zhang L. Glucocorticoids and programming of the microenvironment in heart. *J Endocrinol*. 2019;242(1):T121-T133. DOI: 10.1530/JOE-18-0672.
18. Yamaji M, Tsutamoto T, Kawahara C, Nishiyama K, Yamamoto T, et al. Serum cortisol as a useful predictor of cardiac events in patients with chronic heart failure: the impact of oxidative stress. *Circ Heart Fail*. 2009;2(6):608-15. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.868513.
19. Ronaldson A, Kidd T, Poole L, Leigh E, Jahangiri M, Steptoe A. Diurnal Cortisol Rhythm Is Associated With Adverse Cardiac Events and Mortality in Coronary Artery Bypass Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):3676-82. DOI: 10.1210/jc.2015-2617.
20. Hammer F, Deutschbein T, Marx A, Güder G, Michalski R, et al. High evening salivary cortisol is an independent predictor of increased mortality risk in patients with systolic heart failure. *Int J Cardiol*. 2016;203:69-73. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.10.084.
21. Caulfield JI, Cavigelli SA. Individual differences in glucocorticoid regulation: Does it relate to disease risk and resilience? *Front Neuroendocrinol*. 2020;56:100803. DOI: 10.1016/j.yfrne.2019.100803.
22. Song H, Fang F, Arnberg FK, Mataix-Cols D, Fernández de la Cruz L, et al. Stress related disorders and risk of cardiovascular disease: population based, sibling controlled cohort study. *BMJ*. 2019;365:l1255. DOI: 10.1136/bmj.l1255.

23. Hakami OA, Ahmed S, Karavitaki N. Epidemiology and mortality of Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021;35(1):101521. DOI: 10.1016/j.beem.2021.101521.
24. Steffensen C, Bak AM, Rubeck KZ, Jørgensen JO. Epidemiology of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology.* 2010;92 Suppl 1:1-5. DOI: 10.1159/000314297.
25. Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC, Jones PW. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):632-42. DOI: 10.1210/jc.2010-1942.
26. Webb SM, Valassi E. Morbidity of Cushing's Syndrome and Impact of Treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(2):299-311. DOI: 10.1016/j.ecl.2018.01.001.
27. Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, De Martino MC, Filippella M, et al. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2527-33. DOI: 10.1210/jc.2002-021558.
28. Colao A, Pivonello R, Spiezia S, Faggiano A, Ferone D, et al. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2664-72. DOI: 10.1210/jcem.84.8.5896.
29. Aranda G, Fernandez-Ruiz R, Palomo M, Romo M, Mora M, et al. Translational evidence of prothrombotic and inflammatory endothelial damage in Cushing syndrome after remission. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(3):415-424. DOI: 10.1111/cen.13521.
30. Sarabdjitsingh RA, Isenia S, Polman A, Mijalkovic J, Lachize S, et al. Disrupted corticosterone pulsatile patterns attenuate responsiveness to glucocorticoid signaling in rat brain. *Endocrinology.* 2010;151(3):1177-86. DOI: 10.1210/en.2009-1119.
31. Skov J, Sundström A, Ludvigsson JF, Kämpe O, Bensing S. Sex-Specific Risk of Cardiovascular Disease in Autoimmune Addison Disease-A Population-Based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(6):2031-2040. DOI: 10.1210/jc.2018-02298.
32. Roelfsema F, van Heemst D, Iranmanesh A, Takahashi P, Yang R, Veldhuis JD. Impact of age, sex and body mass index on cortisol secretion in 143 healthy adults. *Endocr Connect.* 2017;6(7):500-509. DOI: 10.1530/EC-17-0160.
33. Toering TJ, Gant CM, Visser FW, van der Graaf AM, Laverman GD, et al. Sex differences in renin-angiotensin-aldosterone system affect extracellular volume in healthy subjects. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018;314(5):F873-F878. DOI: 10.1152/ajprenal.00109.2017.
34. Walker BR. Glucocorticoids and cardiovascular disease. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(5):545-59. DOI: 10.1530/EJE-07-0455.
35. Lupoli R, Ambrosino P, Tortora A, Barba L, Lupoli GA, Di Minno MN. Markers of atherosclerosis in patients with Cushing's syndrome: a meta-analysis of literature studies. *Ann Med.* 2017;49(3):206-216. DOI: 10.1080/07853890.2016.1252055.
36. Petramala L, Lorenzo D, Iannucci G, Concistré A, Zinamosca L, et al. Subclinical Atherosclerosis in Patients with Cushing Syndrome: Evaluation with Carotid Intima-Media Thickness and Ankle-Brachial Index. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2015;30(4):488-93. DOI: 10.3803/EnM.2015.30.4.488.
23. Hakami OA, Ahmed S, Karavitaki N. Epidemiology and mortality of Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021;35(1):101521. DOI: 10.1016/j.beem.2021.101521.
24. Steffensen C, Bak AM, Rubeck KZ, Jørgensen JO. Epidemiology of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology.* 2010;92 Suppl 1:1-5. DOI: 10.1159/000314297.
25. Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC, Jones PW. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):632-42. DOI: 10.1210/jc.2010-1942.
26. Webb SM, Valassi E. Morbidity of Cushing's Syndrome and Impact of Treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(2):299-311. DOI: 10.1016/j.ecl.2018.01.001.
27. Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, De Martino MC, Filippella M, et al. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2527-33. DOI: 10.1210/jc.2002-021558.
28. Colao A, Pivonello R, Spiezia S, Faggiano A, Ferone D, et al. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2664-72. DOI: 10.1210/jcem.84.8.5896.
29. Aranda G, Fernandez-Ruiz R, Palomo M, Romo M, Mora M, et al. Translational evidence of prothrombotic and inflammatory endothelial damage in Cushing syndrome after remission. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(3):415-424. DOI: 10.1111/cen.13521.
30. Sarabdjitsingh RA, Isenia S, Polman A, Mijalkovic J, Lachize S, et al. Disrupted corticosterone pulsatile patterns attenuate responsiveness to glucocorticoid signaling in rat brain. *Endocrinology.* 2010;151(3):1177-86. DOI: 10.1210/en.2009-1119.
31. Skov J, Sundström A, Ludvigsson JF, Kämpe O, Bensing S. Sex-Specific Risk of Cardiovascular Disease in Autoimmune Addison Disease-A Population-Based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(6):2031-2040. DOI: 10.1210/jc.2018-02298.
32. Roelfsema F, van Heemst D, Iranmanesh A, Takahashi P, Yang R, Veldhuis JD. Impact of age, sex and body mass index on cortisol secretion in 143 healthy adults. *Endocr Connect.* 2017;6(7):500-509. DOI: 10.1530/EC-17-0160.
33. Toering TJ, Gant CM, Visser FW, van der Graaf AM, Laverman GD, et al. Sex differences in renin-angiotensin-aldosterone system affect extracellular volume in healthy subjects. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018;314(5):F873-F878. DOI: 10.1152/ajprenal.00109.2017.
34. Walker BR. Glucocorticoids and cardiovascular disease. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(5):545-59. DOI: 10.1530/EJE-07-0455.
35. Lupoli R, Ambrosino P, Tortora A, Barba L, Lupoli GA, Di Minno MN. Markers of atherosclerosis in patients with Cushing's syndrome: a meta-analysis of literature studies. *Ann Med.* 2017;49(3):206-216. DOI: 10.1080/07853890.2016.1252055.
36. Petramala L, Lorenzo D, Iannucci G, Concistré A, Zinamosca L, et al. Subclinical Atherosclerosis in Patients with Cushing Syndrome: Evaluation with Carotid Intima-Media Thickness and Ankle-Brachial Index. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2015;30(4):488-93. DOI: 10.3803/EnM.2015.30.4.488.

37. van der Sluis RJ, Hoekstra M. Glucocorticoids are active players and therapeutic targets in atherosclerotic cardiovascular disease. *Mol Cell Endocrinol.* 2020;504:110728. DOI: 10.1016/j.mce.2020.110728.
38. Asai K, Funaki C, Hayashi T, Yamada K, Naito M, et al. Dexamethasone-induced suppression of aortic atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Possible mechanisms. Arterioscler Thromb.* 1993;13(6):892-9. DOI: 10.1161/01.atv.13.6.892.
39. Auvinen HE, Wang Y, Princen H, Romijn JA, Havekes LM, et al. Both transient and continuous corticosterone excess inhibit atherosclerotic plaque formation in APOE*3-leiden.CETP mice. *PLoS One.* 2013;8(5):e63882. DOI: 10.1371/journal.pone.0063882.
40. Jeries H, Volkova N, Grajeda-Iglesias C, Najjar M, Rosenblat M, et al. Prednisone and Its Active Metabolite Prednisolone Attenuate Lipid Accumulation in Macrophages. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2020;25(2):174-186. DOI: 10.1177/1074248419883591.
41. Deuchar GA, McLean D, Hadoke PWF, Brownstein DG, Webb DJ, et al. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 deficiency accelerates atherogenesis and causes proinflammatory changes in the endothelium in apoe $^{-/-}$ mice. *Endocrinology.* 2011;152(1):236-246. DOI: 10.1210/en.2010-0925.
42. García RA, Search DJ, Lupisella JA, Ostrowski J, Guan B, et al. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene knockout attenuates atherosclerosis and in vivo foam cell formation in hyperlipidemic apoE / mice. *PLoS One.* 2013;8(2):e53192. DOI: 10.1371/journal.pone.0053192.
43. Roubert P, Viossat I, Lonchampt MO, Chapelat M, Schulz J, et al. Endothelin receptor regulation by endothelin synthesis in vascular smooth muscle cells: effects of dexamethasone and phosphoramidon. *J Vasc Res.* 1993;30(3):139-44. DOI: 10.1159/000158988.
44. Hafezi-Moghadam A, Simoncini T, Yang Z, Limbourg FP, Plumier JC, et al. Acute cardiovascular protective effects of corticosteroids are mediated by non-transcriptional activation of endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med.* 2002;8(5):473-9. DOI: 10.1038/nm0502-473.
45. Goodwin JE, Geller DS. Glucocorticoid-induced hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(7):1059-66. DOI: 10.1007/s00467-011-1928-4.
46. Masi S, Uliana M, Gesi M, Taddei S, Virdis A. Drug-induced hypertension: Know the problem to know how to deal with it. *Vascul Pharmacol.* 2019;115:84-88. DOI: 10.1016/j.vph.2019.02.002.
47. Barbot M, Ceccato F, Scaroni C. The Pathophysiology and Treatment of Hypertension in Patients With Cushing's Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:321. DOI: 10.3389/fendo.2019.00321.
48. MacLeod C, Hadoke PWF, Nixon M. Glucocorticoids: Fuelling the Fire of Atherosclerosis or Therapeutic Extinguishers? *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7622. DOI: 10.3390/ijms22147622.
49. Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care.* 2006;29(12):2728-9. DOI: 10.2337/dc06-1499.
50. Beaupere C, Liboz A, Fève B, Blondeau B, Guillemain G. Molecular Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):623. doi: 10.3390/ijms22020623.
37. van der Sluis RJ, Hoekstra M. Glucocorticoids are active players and therapeutic targets in atherosclerotic cardiovascular disease. *Mol Cell Endocrinol.* 2020;504:110728. DOI: 10.1016/j.mce.2020.110728.
38. Asai K, Funaki C, Hayashi T, Yamada K, Naito M, et al. Dexamethasone-induced suppression of aortic atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Possible mechanisms. Arterioscler Thromb.* 1993;13(6):892-9. DOI: 10.1161/01.atv.13.6.892.
39. Auvinen HE, Wang Y, Princen H, Romijn JA, Havekes LM, et al. Both transient and continuous corticosterone excess inhibit atherosclerotic plaque formation in APOE*3-leiden.CETP mice. *PLoS One.* 2013;8(5):e63882. DOI: 10.1371/journal.pone.0063882.
40. Jeries H, Volkova N, Grajeda-Iglesias C, Najjar M, Rosenblat M, et al. Prednisone and Its Active Metabolite Prednisolone Attenuate Lipid Accumulation in Macrophages. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2020;25(2):174-186. DOI: 10.1177/1074248419883591.
41. Deuchar GA, McLean D, Hadoke PWF, Brownstein DG, Webb DJ, et al. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 deficiency accelerates atherogenesis and causes proinflammatory changes in the endothelium in apoe $^{-/-}$ mice. *Endocrinology.* 2011;152(1):236-246. DOI: 10.1210/en.2010-0925.
42. García RA, Search DJ, Lupisella JA, Ostrowski J, Guan B, et al. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene knockout attenuates atherosclerosis and in vivo foam cell formation in hyperlipidemic apoE / mice. *PLoS One.* 2013;8(2):e53192. DOI: 10.1371/journal.pone.0053192.
43. Roubert P, Viossat I, Lonchampt MO, Chapelat M, Schulz J, et al. Endothelin receptor regulation by endothelin synthesis in vascular smooth muscle cells: effects of dexamethasone and phosphoramidon. *J Vasc Res.* 1993;30(3):139-44. DOI: 10.1159/000158988.
44. Hafezi-Moghadam A, Simoncini T, Yang Z, Limbourg FP, Plumier JC, et al. Acute cardiovascular protective effects of corticosteroids are mediated by non-transcriptional activation of endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med.* 2002;8(5):473-9. DOI: 10.1038/nm0502-473.
45. Goodwin JE, Geller DS. Glucocorticoid-induced hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(7):1059-66. DOI: 10.1007/s00467-011-1928-4.
46. Masi S, Uliana M, Gesi M, Taddei S, Virdis A. Drug-induced hypertension: Know the problem to know how to deal with it. *Vascul Pharmacol.* 2019;115:84-88. DOI: 10.1016/j.vph.2019.02.002.
47. Barbot M, Ceccato F, Scaroni C. The Pathophysiology and Treatment of Hypertension in Patients With Cushing's Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:321. DOI: 10.3389/fendo.2019.00321.
48. MacLeod C, Hadoke PWF, Nixon M. Glucocorticoids: Fuelling the Fire of Atherosclerosis or Therapeutic Extinguishers? *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7622. DOI: 10.3390/ijms22147622.
49. Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care.* 2006;29(12):2728-9. DOI: 10.2337/dc06-1499.
50. Beaupere C, Liboz A, Fève B, Blondeau B, Guillemain G. Molecular Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):623. doi: 10.3390/ijms22020623.

51. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, Bijlsma JW, Freeman A, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum.* 2006;55(3):420-6. DOI: 10.1002/art.21984.
52. Reich E, Tamary A, Sionov RV, Melloul D. Involvement of thioredoxin-interacting protein (TXNIP) in glucocorticoid-mediated beta cell death. *Diabetologia.* 2012;55(4):1048-57. DOI: 10.1007/s00125-011-2422-z.
53. Guo B, Zhang W, Xu S, Lou J, Wang S, Men X. GSK-3 β mediates dexamethasone-induced pancreatic β cell apoptosis. *Life Sci.* 2016;144:1-7. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.11.017.
54. Ullrich S, Berchtold S, Ranta F, Seebohm G, Henke G, et al. Serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 (SGK1) mediates glucocorticoid-induced inhibition of insulin secretion. *Diabetes.* 2005;54(4):1090-9. DOI: 10.2337/diabetes.54.4.1090.
55. Fine NHE, Doig CL, Elhassan YS, Vierra NC, Marchetti P, et al. Glucocorticoids Reprogram β -Cell Signaling to Preserve Insulin Secretion. *Diabetes.* 2018;67(2):278-290. DOI: 10.2337/db16-1356.
56. Rafacho A, Cestari TM, Taboga SR, Boschero AC, Bosqueiro JR. High doses of dexamethasone induce increased beta-cell proliferation in pancreatic rat islets. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296(4):E681-9. DOI: 10.1152/ajpendo.90931.2008.
57. Rafacho A, Abrantes JL, Ribeiro DL, Paula FM, Pinto ME, et al. Morphofunctional alterations in endocrine pancreas of short- and long-term dexamethasone-treated rats. *Horm Metab Res.* 2011;43(4):275-81. DOI: 10.1055/s-0030-1269896.
58. Courty E, Besseiche A, Do TTH, Liboz A, Aguid FM, et al. Adaptive β -Cell Neogenesis in the Adult Mouse in Response to Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance. *Diabetes.* 2019;68(1):95-108. DOI: 10.2337/db17-1314.
59. Riveline JP, Baz B, Nguewa JL, Vidal-Trecan T, Ibrahim F, et al. Exposure to Glucocorticoids in the First Part of Fetal Life is Associated with Insulin Secretory Defect in Adult Humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):dgz145. DOI: 10.1210/clinem/dgz145.
60. Do TTH, Marie G, Héloïse D, Guillaume D, Marthe M, et al. Glucocorticoid-induced insulin resistance is related to macrophage visceral adipose tissue infiltration. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;185:150-162. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2018.08.010.
61. Campbell JE, Peckett AJ, D'souza AM, Hawke TJ, Riddell MC. Adipogenic and lipolytic effects of chronic glucocorticoid exposure. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2011;300(1):C198-209. DOI: 10.1152/ajpcell.00045.2010.
62. Dalle H, Garcia M, Antoine B, Boehm V, Do TTH, et al. Adipocyte Glucocorticoid Receptor Deficiency Promotes Adipose Tissue Expandability and Improves the Metabolic Profile Under Corticosterone Exposure. *Diabetes.* 2019;68(2):305-317. DOI: 10.2337/db17-1577.
63. Lee MJ, Pramyothin P, Karastergiou K, Fried SK. Deconstructing the roles of glucocorticoids in adipose tissue biology and the development of central obesity. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1842(3):473-81. DOI: 10.1016/j.bbdis.2013.05.029.
64. Marcondes-de-Mello ML, Serafim-Costa MC, Alves-E-Silva MM, Oliveira NR, Bertolucci-Caldo NV, et al. Effect of glucocorticoids on glyceroneogenesis in adipose tissue: A systematic review. *Biochimie.* 2020;168:210-219. DOI: 10.1016/j.biochi.2019.11.007.
51. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, Bijlsma JW, Freeman A, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum.* 2006;55(3):420-6. DOI: 10.1002/art.21984.
52. Reich E, Tamary A, Sionov RV, Melloul D. Involvement of thioredoxin-interacting protein (TXNIP) in glucocorticoid-mediated beta cell death. *Diabetologia.* 2012;55(4):1048-57. DOI: 10.1007/s00125-011-2422-z.
53. Guo B, Zhang W, Xu S, Lou J, Wang S, Men X. GSK-3 β mediates dexamethasone-induced pancreatic β cell apoptosis. *Life Sci.* 2016;144:1-7. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.11.017.
54. Ullrich S, Berchtold S, Ranta F, Seebohm G, Henke G, et al. Serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 (SGK1) mediates glucocorticoid-induced inhibition of insulin secretion. *Diabetes.* 2005;54(4):1090-9. DOI: 10.2337/diabetes.54.4.1090.
55. Fine NHE, Doig CL, Elhassan YS, Vierra NC, Marchetti P, et al. Glucocorticoids Reprogram β -Cell Signaling to Preserve Insulin Secretion. *Diabetes.* 2018;67(2):278-290. DOI: 10.2337/db16-1356.
56. Rafacho A, Cestari TM, Taboga SR, Boschero AC, Bosqueiro JR. High doses of dexamethasone induce increased beta-cell proliferation in pancreatic rat islets. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296(4):E681-9. DOI: 10.1152/ajpendo.90931.2008.
57. Rafacho A, Abrantes JL, Ribeiro DL, Paula FM, Pinto ME, et al. Morphofunctional alterations in endocrine pancreas of short- and long-term dexamethasone-treated rats. *Horm Metab Res.* 2011;43(4):275-81. DOI: 10.1055/s-0030-1269896.
58. Courty E, Besseiche A, Do TTH, Liboz A, Aguid FM, et al. Adaptive β -Cell Neogenesis in the Adult Mouse in Response to Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance. *Diabetes.* 2019;68(1):95-108. DOI: 10.2337/db17-1314.
59. Riveline JP, Baz B, Nguewa JL, Vidal-Trecan T, Ibrahim F, et al. Exposure to Glucocorticoids in the First Part of Fetal Life is Associated with Insulin Secretory Defect in Adult Humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):dgz145. DOI: 10.1210/clinem/dgz145.
60. Do TTH, Marie G, Héloïse D, Guillaume D, Marthe M, et al. Glucocorticoid-induced insulin resistance is related to macrophage visceral adipose tissue infiltration. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;185:150-162. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2018.08.010.
61. Campbell JE, Peckett AJ, D'souza AM, Hawke TJ, Riddell MC. Adipogenic and lipolytic effects of chronic glucocorticoid exposure. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2011;300(1):C198-209. DOI: 10.1152/ajpcell.00045.2010.
62. Dalle H, Garcia M, Antoine B, Boehm V, Do TTH, et al. Adipocyte Glucocorticoid Receptor Deficiency Promotes Adipose Tissue Expandability and Improves the Metabolic Profile Under Corticosterone Exposure. *Diabetes.* 2019;68(2):305-317. DOI: 10.2337/db17-1577.
63. Lee MJ, Pramyothin P, Karastergiou K, Fried SK. Deconstructing the roles of glucocorticoids in adipose tissue biology and the development of central obesity. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1842(3):473-81. DOI: 10.1016/j.bbdis.2013.05.029.
64. Marcondes-de-Mello ML, Serafim-Costa MC, Alves-E-Silva MM, Oliveira NR, Bertolucci-Caldo NV, et al. Effect of glucocorticoids on glyceroneogenesis in adipose tissue: A systematic review. *Biochimie.* 2020;168:210-219. DOI: 10.1016/j.biochi.2019.11.007.

65. Lefranc C, Friederich-Persson M, Braud L, Palacios-Ramirez R, Karlsson S, et al. MR (Mineralocorticoid Receptor) Induces Adipose Tissue Senescence and Mitochondrial Dysfunction Leading to Vascular Dysfunction in Obesity. *Hypertension*. 2019;73(2):458-468. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11873.
66. Akalestou E, Genser L, Rutter GA. Glucocorticoid Metabolism in Obesity and Following Weight Loss. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:59. DOI: 10.3389/fendo.2020.00059.
67. Rahimi L, Rajpal A, Ismail-Beigi F. Glucocorticoid-Induced Fatty Liver Disease. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:1133-1145. DOI: 10.2147/DMSO.S247379.
68. Smith GI, Shankaran M, Yoshino M, Schweitzer GG, Chondronikola M, et al. Insulin resistance drives hepatic de novo lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2020;130(3):1453-1460. DOI: 10.1172/JCI134165.
69. Dolinsky VW, Douglas DN, Lehner R, Vance DE. Regulation of the enzymes of hepatic microsomal triacylglycerol lipolysis and re-esterification by the glucocorticoid dexamethasone. *Biochem J*. 2004;378(Pt 3):967-74. DOI: 10.1042/BJ20031320.
70. Marino JS, Stechschulte LA, Stec DE, Nestor-Kalinoski A, Coleman S, Hinds TD Jr. Glucocorticoid Receptor β Induces Hepatic Steatosis by Augmenting Inflammation and Inhibition of the Peroxisome Proliferator-activated Receptor (PPAR) α . *J Biol Chem*. 2016;291(50):25776-25788. DOI: 10.1074/jbc.M116.752311.
71. Patil R, Sood GK. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2017;8(2):51-58. DOI: 10.4291/wjgp.v8.i2.51.
72. Tana C, Ballestri S, Ricci F, Di Vincenzo A, Ticinesi A, et al. Cardiovascular Risk in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(17):3104. DOI: 10.3390/ijerph16173104.
73. DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 2(Suppl 2):S157-63. DOI: 10.2337/dc09-S302.
74. Vestergaard H, Bratholm P, Christensen NJ. Increments in insulin sensitivity during intensive treatment are closely correlated with decrements in glucocorticoid receptor mRNA in skeletal muscle from patients with Type II diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2001;101(5):533-40. DOI: 10.1042/cs1010533.
75. Whorwood CB, Donovan SJ, Flanagan D, Phillips DI, Byrne CD. Increased glucocorticoid receptor expression in human skeletal muscle cells may contribute to the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2002;51(4):1066-75. DOI: 10.2337/diabetes.51.4.1066.
76. Minetto MA, D'Angelo V, Arvat E, Kesari S. Diagnostic work-up in steroid myopathy. *Endocrine*. 2018;60(2):219-223. DOI: 10.1007/s12020-017-1472-5
77. Haran M, Schattner A, Kozak N, Mate A, Berrebi A, Shvidel L. Acute steroid myopathy: a highly overlooked entity. *QJM*. 2018;111(5):307-311. DOI: 10.1093/qjmed/hcy031.
78. Sato AY, Peacock M, Bellido T. Glucocorticoid excess in bone and muscle. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2018;16(1):33-47. DOI: 10.1007/s12018-018-9242-3.
65. Lefranc C, Friederich-Persson M, Braud L, Palacios-Ramirez R, Karlsson S, et al. MR (Mineralocorticoid Receptor) Induces Adipose Tissue Senescence and Mitochondrial Dysfunction Leading to Vascular Dysfunction in Obesity. *Hypertension*. 2019;73(2):458-468. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11873.
66. Akalestou E, Genser L, Rutter GA. Glucocorticoid Metabolism in Obesity and Following Weight Loss. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:59. DOI: 10.3389/fendo.2020.00059.
67. Rahimi L, Rajpal A, Ismail-Beigi F. Glucocorticoid-Induced Fatty Liver Disease. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:1133-1145. DOI: 10.2147/DMSO.S247379.
68. Smith GI, Shankaran M, Yoshino M, Schweitzer GG, Chondronikola M, et al. Insulin resistance drives hepatic de novo lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2020;130(3):1453-1460. DOI: 10.1172/JCI134165.
69. Dolinsky VW, Douglas DN, Lehner R, Vance DE. Regulation of the enzymes of hepatic microsomal triacylglycerol lipolysis and re-esterification by the glucocorticoid dexamethasone. *Biochem J*. 2004;378(Pt 3):967-74. DOI: 10.1042/BJ20031320.
70. Marino JS, Stechschulte LA, Stec DE, Nestor-Kalinoski A, Coleman S, Hinds TD Jr. Glucocorticoid Receptor β Induces Hepatic Steatosis by Augmenting Inflammation and Inhibition of the Peroxisome Proliferator-activated Receptor (PPAR) α . *J Biol Chem*. 2016;291(50):25776-25788. DOI: 10.1074/jbc.M116.752311.
71. Patil R, Sood GK. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2017;8(2):51-58. DOI: 10.4291/wjgp.v8.i2.51.
72. Tana C, Ballestri S, Ricci F, Di Vincenzo A, Ticinesi A, et al. Cardiovascular Risk in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(17):3104. DOI: 10.3390/ijerph16173104.
73. DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 2(Suppl 2):S157-63. DOI: 10.2337/dc09-S302.
74. Vestergaard H, Bratholm P, Christensen NJ. Increments in insulin sensitivity during intensive treatment are closely correlated with decrements in glucocorticoid receptor mRNA in skeletal muscle from patients with Type II diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2001;101(5):533-40. DOI: 10.1042/cs1010533.
75. Whorwood CB, Donovan SJ, Flanagan D, Phillips DI, Byrne CD. Increased glucocorticoid receptor expression in human skeletal muscle cells may contribute to the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2002;51(4):1066-75. DOI: 10.2337/diabetes.51.4.1066.
76. Minetto MA, D'Angelo V, Arvat E, Kesari S. Diagnostic work-up in steroid myopathy. *Endocrine*. 2018;60(2):219-223. DOI: 10.1007/s12020-017-1472-5
77. Haran M, Schattner A, Kozak N, Mate A, Berrebi A, Shvidel L. Acute steroid myopathy: a highly overlooked entity. *QJM*. 2018;111(5):307-311. DOI: 10.1093/qjmed/hcy031.
78. Sato AY, Peacock M, Bellido T. Glucocorticoid excess in bone and muscle. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2018;16(1):33-47. DOI: 10.1007/s12018-018-9242-3.

79. Bodine SC, Furlow JD. Glucocorticoids and Skeletal Muscle. *Adv Exp Med Biol.* 2015;872:145-76. DOI: 10.1007/978-1-4939-2895-8_7.
80. Lopez PD, Nepal P, Akinlonu A, Nekkalapudi D, Kim K, et al. Low Skeletal Muscle Mass Independently Predicts Mortality in Patients with Chronic Heart Failure after an Acute Hospitalization. *Cardiology.* 2019;142(1):28-36. DOI: 10.1159/000496460.
81. Han J, Kim W. Prognostic implications of trunk muscle mass in liver cirrhosis. *Clin Mol Hepatol.* 2018;24(3):297-298. DOI: 10.3350/cmh.2018.0069.
82. Sabatino A, Cuppari L, Stenvinkel P, Lindholm B, Avesani CM. Sarcopenia in chronic kidney disease: what have we learned so far? *J Nephrol.* 2021;34(4):1347-1372. DOI: 10.1007/s40620-020-00840-y.
83. Tyrovolas S, Panagiotakos D, Georgousopoulou E, Chrysoshoou C, Tousoulis D, et al. Skeletal muscle mass in relation to 10 year cardiovascular disease incidence among middle aged and older adults: the ATTICA study. *J Epidemiol Community Health.* 2020;74(1):26-31. DOI: 10.1136/jech-2019-212268.
84. Lee MJ, Kim EH, Bae SJ, Choe J, Jung CH, et al. Protective role of skeletal muscle mass against progression from metabolically healthy to unhealthy phenotype. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90(1):102-113. DOI: 10.1111/cen.13874.
85. Carbone S, Kirkman DL, Garten RS, Rodriguez-Miguel P, Artero EG, et al. Muscular Strength and Cardiovascular Disease: an updated state-of-the-art narrative review. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2020;40(5):302-309. DOI: 10.1097/HCR.0000000000000525.
86. Ferron M, Lacombe J. Regulation of energy metabolism by the skeleton: osteocalcin and beyond. *Arch Biochem Biophys.* 2014;561:137-46. DOI: 10.1016/j.abb.2014.05.022.
87. Hardy RS, Zhou H, Seibel MJ, Cooper MS. Glucocorticoids and Bone: Consequences of Endogenous and Exogenous Excess and Replacement Therapy. *Endocr Rev.* 2018;39(5):519-548. DOI: 10.1210/er.2018-00097.
88. Uddén J, Björntorp P, Arner P, Barkeling B, Meurling L, Rössner S. Effects of glucocorticoids on leptin levels and eating behaviour in women. *J Intern Med.* 2003;253(2):225-31. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2003.01099.x.
89. Perry RJ, Resch JM, Douglass AM, Madara JC, Rabin-Court A, et al. Leptin's hunger-suppressing effects are mediated by the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in rodents. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(27):13670-13679. DOI: 10.1073/pnas.1901795116.
90. Patel R, Belousov M, Jani M, Dasgupta N, Winokur C, et al. Frequent discussion of insomnia and weight gain with glucocorticoid therapy: An analysis of Twitter posts. *NPJ Digit Med.* 2018;1:20177. DOI: 10.1038/s41746-017-0007-z. Erratum in: *NPJ Digit Med.* 2018;1:28. PMID: 30740536; PMCID: PMC6364798.
91. Venkatram S, Vakde T, Badipatla K, Niazi M, Diaz-Fuentes G. Unusual triad of obstructive sleep apnea, uncontrolled hypertension, and severe hypokalemia due to ectopic adrenocorticotrophic secretion. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2014;21(2):158-61. DOI: 10.1097/LBR.0000000000000060.
79. Bodine SC, Furlow JD. Glucocorticoids and Skeletal Muscle. *Adv Exp Med Biol.* 2015;872:145-76. DOI: 10.1007/978-1-4939-2895-8_7.
80. Lopez PD, Nepal P, Akinlonu A, Nekkalapudi D, Kim K, et al. Low Skeletal Muscle Mass Independently Predicts Mortality in Patients with Chronic Heart Failure after an Acute Hospitalization. *Cardiology.* 2019;142(1):28-36. DOI: 10.1159/000496460.
81. Han J, Kim W. Prognostic implications of trunk muscle mass in liver cirrhosis. *Clin Mol Hepatol.* 2018;24(3):297-298. DOI: 10.3350/cmh.2018.0069.
82. Sabatino A, Cuppari L, Stenvinkel P, Lindholm B, Avesani CM. Sarcopenia in chronic kidney disease: what have we learned so far? *J Nephrol.* 2021;34(4):1347-1372. DOI: 10.1007/s40620-020-00840-y.
83. Tyrovolas S, Panagiotakos D, Georgousopoulou E, Chrysoshoou C, Tousoulis D, et al. Skeletal muscle mass in relation to 10 year cardiovascular disease incidence among middle aged and older adults: the ATTICA study. *J Epidemiol Community Health.* 2020;74(1):26-31. DOI: 10.1136/jech-2019-212268.
84. Lee MJ, Kim EH, Bae SJ, Choe J, Jung CH, et al. Protective role of skeletal muscle mass against progression from metabolically healthy to unhealthy phenotype. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90(1):102-113. DOI: 10.1111/cen.13874.
85. Carbone S, Kirkman DL, Garten RS, Rodriguez-Miguel P, Artero EG, et al. Muscular Strength and Cardiovascular Disease: an updated state-of-the-art narrative review. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2020;40(5):302-309. DOI: 10.1097/HCR.0000000000000525.
86. Ferron M, Lacombe J. Regulation of energy metabolism by the skeleton: osteocalcin and beyond. *Arch Biochem Biophys.* 2014;561:137-46. DOI: 10.1016/j.abb.2014.05.022.
87. Hardy RS, Zhou H, Seibel MJ, Cooper MS. Glucocorticoids and Bone: Consequences of Endogenous and Exogenous Excess and Replacement Therapy. *Endocr Rev.* 2018;39(5):519-548. DOI: 10.1210/er.2018-00097.
88. Uddén J, Björntorp P, Arner P, Barkeling B, Meurling L, Rössner S. Effects of glucocorticoids on leptin levels and eating behaviour in women. *J Intern Med.* 2003;253(2):225-31. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2003.01099.x.
89. Perry RJ, Resch JM, Douglass AM, Madara JC, Rabin-Court A, et al. Leptin's hunger-suppressing effects are mediated by the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in rodents. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(27):13670-13679. DOI: 10.1073/pnas.1901795116.
90. Patel R, Belousov M, Jani M, Dasgupta N, Winokur C, et al. Frequent discussion of insomnia and weight gain with glucocorticoid therapy: An analysis of Twitter posts. *NPJ Digit Med.* 2018;1:20177. DOI: 10.1038/s41746-017-0007-z. Erratum in: *NPJ Digit Med.* 2018;1:28. PMID: 30740536; PMCID: PMC6364798.
91. Venkatram S, Vakde T, Badipatla K, Niazi M, Diaz-Fuentes G. Unusual triad of obstructive sleep apnea, uncontrolled hypertension, and severe hypokalemia due to ectopic adrenocorticotrophic secretion. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2014;21(2):158-61. DOI: 10.1097/LBR.0000000000000060.

92. Zheng B, Yu C, Lv J, Guo Y, Bian Z, et al. Insomnia symptoms and risk of cardiovascular diseases among 0.5 million adults: A 10-year cohort. *Neurology*. 2019;93(23):e2110-e2120. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008581.
93. Джериева И.С., Волкова Н.И., Рапопорт С.И. Мелатонин как регулятор метаболических процессов. *Клиническая медицина*. 2012;90(10): 27-30. eLIBRARY ID:18756170
94. Johnson RM, Vinetz JM. Dexamethasone in the management of covid -19. *BMJ*. 2020;370:m2648. DOI: 10.1136/bmj.m2648.
95. Simion C, Campello E, Bensi E, Bellio A, Pontarin A, et al. Use of Glucocorticoids and Risk of Venous Thromboembolism: A Narrative Review. *Semin Thromb Hemost*. 2021;47(6):654-661. DOI: 10.1055/s-0040-1722270.
96. Yang R, Yu Y. Glucocorticoids are double-edged sword in the treatment of COVID-19 and cancers. *Int J Biol Sci*. 2021;17(6):1530-1537. DOI: 10.7150/ijbs.58695.
97. Orsi FA, Lijfering WM, Geersing GJ, Rosendaal FR, Dekkers OM, et al. Glucocorticoid use and risk of first and recurrent venous thromboembolism: self-controlled case-series and cohort study. *Br J Haematol*. 2021;193(6):1194-1202. DOI: 10.1111/bjh.17388.
92. Zheng B, Yu C, Lv J, Guo Y, Bian Z, et al. Insomnia symptoms and risk of cardiovascular diseases among 0.5 million adults: A 10-year cohort. *Neurology*. 2019;93(23):e2110-e2120. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008581.
93. Dzherieva I.S., Volkova N.I., Rapoport S.I. Melatonin as a regulator of metabolism. *Clinical medicine*. 2012;90(10):27-39. (In Russ.). eLIBRARY ID:18756170
94. Johnson RM, Vinetz JM. Dexamethasone in the management of covid -19. *BMJ*. 2020;370:m2648. DOI: 10.1136/bmj.m2648.
95. Simion C, Campello E, Bensi E, Bellio A, Pontarin A, et al. Use of Glucocorticoids and Risk of Venous Thromboembolism: A Narrative Review. *Semin Thromb Hemost*. 2021;47(6):654-661. DOI: 10.1055/s-0040-1722270.
96. Yang R, Yu Y. Glucocorticoids are double-edged sword in the treatment of COVID-19 and cancers. *Int J Biol Sci*. 2021;17(6):1530-1537. DOI: 10.7150/ijbs.58695.
97. Orsi FA, Lijfering WM, Geersing GJ, Rosendaal FR, Dekkers OM, et al. Glucocorticoid use and risk of first and recurrent venous thromboembolism: self-controlled case-series and cohort study. *Br J Haematol*. 2021;193(6):1194-1202. DOI: 10.1111/bjh.17388.

Информация об авторах

Джериева Ирина Саркисовна, д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, dgerieva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3002-9595>

Волкова Наталья Ивановна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, n_i_volkova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4874-7835>

Давиденко Илья Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, davidenko.iu@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8690-681X>

Решетников Игорь Борисович, ассистент кафедры внутренних болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, Reshetnikov_ib@rostgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3445-322X>

Бровкина Снежана Сергеевна, аспирант кафедры внутренних болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, snegka12345@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2486-5223>

Авакова Софья Михайловна, ординатор кафедры внутренних болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, sm-avakova@mail.ru

Тищенко Юлия Валерьевна, студентка 5 курса педиатрического факультета, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, yulia.tishchenko@mail.ru

Information about the authors

Irina S. Dzherieva, Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor of Department of internal medicine №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, dgerieva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3002-9595>

Natalya I. Volkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of Department of internal medicine №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, n_i_volkova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4874-7835>

Ilya Y. Davidenko, PhD, Docent of Department of internal medicine №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, davidenko.iu@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8690-681X>

Igor B. Reshetnikov, MD, Assistant of professor of Department of internal medicine №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, Reshetnikov_ib@rostgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3445-322X>

Snezhana S. Brovkina, MD, PhD student of Department of internal medicine №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, snegka12345@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2486-5223>

Sofia M. Avakova, Rostov State Medical University, Department of internal medicine №3, Rostov-on-Don, Russia, sm-avakova@mail.ru

Yulia V. Tishchenko, Rostov State Medical University, Department of internal medicine №3, Rostov-on-Don, Russia, yulia.tishchenko@mail.ru

Вклад авторов:

И.С. Джериева, Н.И. Волкова — дизайн, редактирование текста и утверждение финального варианта статьи;

И.Ю. Давиденко — редактирование текста и утверждение финального варианта статьи;

И.Б. Решетников, С.С. Бровкина — анализ данных, написание текста рукописи;

С.М. Авакова, Ю.В. Тищенко — поиск литературных источников, обработка информации

Information about the authors:

I.S. Dzherieva, N.I. Volkova — design, editing and approval of the final version of the article;

I.Y. Davidenko — editing and approval of the final version of the article;

I.B. Reshetnikov, S.S. Brovkina — analysis of the data, writing the text of the manuscript;

S.M. Avakova, Y.V. Tishchenko — search for literature, information processing.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 14.01.2022

Доработана после рецензирования / Revised: -

Принята к публикации / Accepted: 15.02.2022