

PATOFYZIOLOGIE V PEDIATRII

Glukokortikoidy z patofyziologického pohledu

Glucocorticoids from a pathophysiological perspective

Šárka Pešková^{1,4}, Klára Bernášková², Jan David^{3,4}

¹Pediatrická klinika, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

²Ústav patofyziologie, 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

³Klinika dětí a dorostu, 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

⁴Soukromá pediatrická a nutriční ambulance, Praha

SOUHRN

Pešková Š, Bernášková K, David J. Glukokortikoidy z patofyziologického pohledu

Glukokortikoidy jsou hormony kůry nadledvin, jejichž syntetické deriváty jsou zejména díky svým protizánětlivým a imunosupresivním účinkům hojně užívaným lékem v klinické praxi. Při jejich podávání však může dojít ke vzniku tzv. hyperkortizolismu, jehož klinické příznaky se podobají důsledkům nadprodukce endogenních glukokortikoidů. Předkládaný článek přibližuje patofyziologický podklad glukokortikoidy vyvolaných změn u pediatrických pacientů, jejichž porozumění je zásadní pro správnou léčebnou praxi.

Klíčová slova: hyperkortizolismus, patofyziologie, pediatrie

SUMMARY

Pešková Š, Bernášková K, David J. Glucocorticoids from a pathophysiological perspective

Glucocorticoids are hormones of the adrenal cortex, whose synthetic derivatives are widely used in the therapy of various diseases, mainly due to their anti-inflammatory and immunosuppressive effects. However, their administration may result in so-called hypercortisolism, the clinical symptoms of which resemble the consequences of overproduction of endogenous glucocorticoids. This article presents the pathophysiological background of glucocorticoid induced changes in pediatric patients, the understanding of which is essential for proper therapeutic practice.

Key words: hypercortisolism, pathophysiology, pediatrics

Korespondující autor:

doc. MUDr. Jan David, Ph.D.
Klinika dětí a dorostu
3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a FN Královské Vinohrady
Praha
jan.david@lf3.cuni.cz

ÚVOD

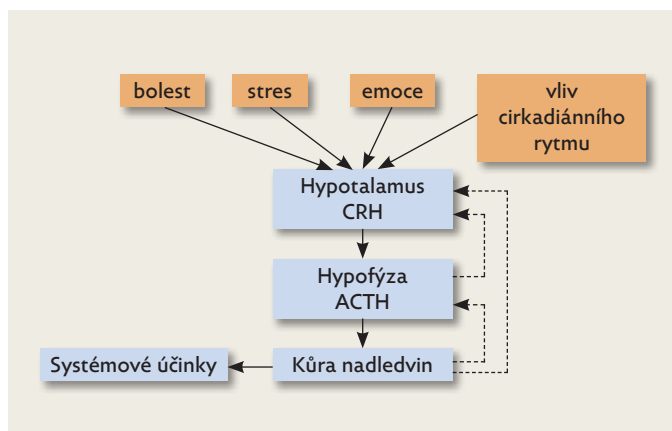
Glukokortikoidy, steroidní hormony syntetizované kůrou nadledvin, patří mezi klíčové léky v terapii zánětlivých, autoimunitních a nádorových onemocnění. Přestože jejich terapeutické využití přináší významné přínosy, může být podávání spojeno s četnými nežádoucími účinky, včetně rozvoje iatrogenního Cushingova syndromu. Proto je nutné přistupovat k léčbě glukokortikoidy s důkladnou znalostí jejich biologických účinků. Současně je však důležité vyhnout se tzv. kortikofobii, což je novodobá „nemoc“, způsobená strachem pacientů z užívání léků obsahujících kortikoidy, která může vést k neodůvodněnému odmítání této účinné, často nezbytné a při racionálním použití relativně bezpečné léčby.^(1,2)

Tento článek se zaměřuje na biologické účinky glukokortikoidů a jejich potenciální vedlejší účinky především při

systémové terapii u dětských pacientů. Na základě těchto poznatků jsou doporučena opatření, která by měla být při léčbě dodržována.

BIOLOGICKÉ ÚČINKY GLUKOKORTIKOIDŮ

Glukokortikoidy jsou pro život nepostradatelné. Kortizol představuje zásadní faktor v **adaptaci organismu** na stresové podmínky a udržování homeostázy, avšak jeho nefyziologické koncentrace mohou vést k závažným systémovým poruchám. Bazální sekrece kortizolu, hlavního glukokortikoidu, je udržována na nízké úrovni, přičemž během akutního stresu se přechodně výrazně zvýší. Sekrece glukokortikoidů je **řízena negativní zpětnou vazbou** (obr. 1) v rámci osy hypotalamus–hypofýza–nadledviny



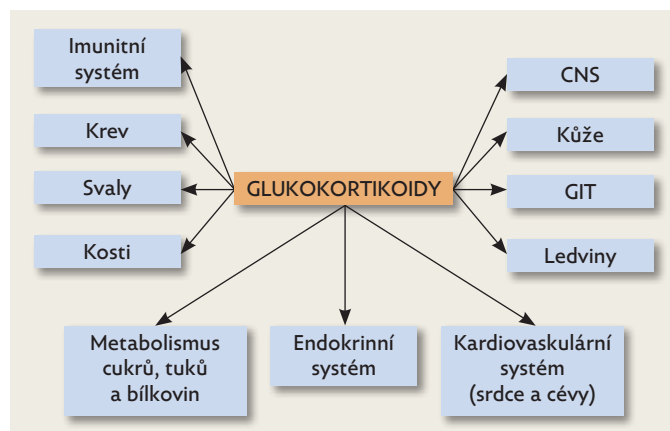
Obr. 1: Regulace sekrece glukokortikoidů zpětnou vazbou.⁽²⁾ Čárkovane je uvedena negativní zpětná vazba.

ACTH – adrenokortikotropní hormon, CRH – kortikoliberin

(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) prostřednictvím kortikoliberinu (corticotropin-releasing hormone, CRH) a adrenokortikotropního hormonu (adrenocorticotropin hormone, ACTH).⁽²⁾

Jednou z nejdůležitějších funkcí kortizolu je podpora **glukoneogeneze a syntézy glykogenu**. Jeho **proteokatabolické účinky** ve svazech a lipolytický efekt v tukové tkáni a játrech produkují substráty právě pro metabolismus glukózy. Další významnou funkcí kortizolu je permissivní účinek, který hraje důležitou roli při regulaci cévního tonu a udržování krevního tlaku katecholaminy. Protizánětlivé a imunosupresivní účinky jsou zprostředkovány inhibicí produkce prostaglandinů a leukotrienů, snížením syntézy prozánětlivých interleukinů a omezením uvolňování histaminu a serotoninu. Kortizol také snižuje proliferaci a aktivitu buněk specifické (buněčné) imunity, čímž tlumí nadměrnou imunitní odpověď. Kortizol ovlivňuje i metabolismus kostí a jejich růst tím, že snižuje účinky vitaminu D a produkci kolagenu I, který je důležitou bílkovinou kostní matrix a také součástí stěny kapilár.^(1,2)

Na buněčné úrovni působí glukokortikoidy cestou glukokortikoidních receptorů. Ty jsou obsažené téměř v každé lidské buňce. Aktivovaný komplex tvořený navázaným glukokortikoidem na svůj receptor působí tzv. genomickou a nengenomickou cestou. **Genomická cesta** je charakterizovaná pomalejším nástupem účinku (desítky minut) a je aktivována již nízkými dávkami glukokortikoidů. Komplex glukokortikoid–receptor vniká do jádra, kde mění expresi genů a inhibuje některé transkripční faktory, které potencují zánětlivou reakci organismu. Naopak **nengenomická cesta** se vyznačuje rychlejším nástupem účinku (jednotky minut) a je aktivována až vyššími dávkami glukokortikoidů. Působí cestou inhibice neutrofilů, makrofágů, lymfocytů a ovlivňuje je nitrobuňčnou koncentraci vápníku.^(2,3)



Obr. 2: Systémové účinky glukokortikoidů

CNS – centrální nervový systém, GIT – gastrointestinální systém

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY SYSTÉMOVÉ LÉČBY GLUKOKORTIKOIDY

Glukokortikoidy, v čele s kortizolem, jejich hlavním fyziologickým zástupcem, představují významnou skupinu hormonů s širokým využitím v léčbě zánětlivých, autoimunitních a dalších závažných onemocnění. Jejich terapeutický potenciál je nesporný, avšak při neadekvátní či dlouhodobé aplikaci může nadbytek těchto hormonů vést k rozvoji hyperkortizolismu, jehož klinické příznaky lze popsat jako vystupňované fyziologické účinky glukokortikoidů. Vysoká hladina glukokortikoidů negativně ovlivňuje řadu orgánů a tkání (obráz. 2). Působí katabolicky na svaly a kosti, zasahuje do metabolismu tukové tkáně, v játrech aktivuje glukoneogenezi a glykogenezi, má diabetogenní efekt a podílí se na retenci vody v ledvinách.⁽¹⁾

Na první pohled zjevným důsledkem hyperkortizolismu je **centrální obezita**. Zvýšená hladina glukokortikoidů podporuje chuť k jídlu prostřednictvím stimulace nucleus arcuatus v hypothalamu, přičemž chuťové preference se přiklánějí k vysoce kalorickým a tučným potravinám. Současně dochází k redistribuci tělesného tuku, kdy je lipolýza v periferních tkáních doprovázena lipogenezí ve viscerální oblasti. Výsledkem je nejen akumulace viscerálního tuku, ale také „ztukovatění“ jater (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD). Tuk se však ukládá i subkutánně v oblasti obličeje a krku, čímž vzniká typický **měsícovitý obličej a „býčí šíje“**.⁽³⁾

Dalším závažným metabolickým důsledkem nadbytku glukokortikoidů je **hyperglykemie**.⁽⁴⁾ Její příčinou je glukoneogeneze a glykogeneze v játrech, provázená glykogenolýzou. Vysoká koncentrace glukózy a mastných kyselin v krvi zároveň podporuje rozvoj inzulinorezistence a snížení utlizace glukózy v periferních tkáních. Hyperglykemizující efekt je pravděpodobně udržován i snížením sekrece inzulinu z beta-buněk pankreatu. Hyperglykemie často doprovází hyperlipidemie, přičemž oba tyto faktory podporují rozvoj **metabolického syndromu** a přispívají ke vzniku **steroidního diabetu**.

Hyperkortizolismus způsobuje **atrofii svalové tkáně** (steroidní myopatii) tím, že stimuluje katabolické pochody, především proteolýzu svalů, a současně snižuje syntézu svalových proteinů.⁽⁵⁾ Úbytek svalů je patrný zejména na končetinách. Redukovaná svalová hmota navíc snižuje bazální metabolismus, čímž také přispívá k nárůstu hmotnosti, resp. obezitě.

Nadbytek glukokortikoidů se výrazně projevuje i na **kůži a jejích adnexech**. Útlum syntézy kolagenu, který je klíčovou složkou dermální matrix i cévních stěn, vede k charakteristickým dermatologickým změnám. Jedním z typických příznaků hyperkortizolismu jsou **purpurové strie**, které vznikají v důsledku oslabení pojivové tkáně a zvýšené fragility kůže. Kůže se současně stává atrofickou, což ji činí náchylnou k poranění a pomalejšímu hojení. Snížená produkce kolagenu v cévních stěnách totiž usnadňuje vznik **hematomů** i při minimálním traumatu. Glukokortikoidy mohou také ovlivňovat vlasové folikuly, což stimuluje růst ochlupení, známý jako **hypertrichóza**. Tento nadměrný růst ochlupení není závislý na působení androgenních hormonů, a proto se může vyskytovat na jakékoli části těla. Dalším projevem hyperkortizolismu je zvýšená produkce kožního mazu, která často přispívá k rozvoji **akné**.⁽⁶⁾

Významné jsou i změny v metabolismu kostí. Glukokortikoidy inhibují proliferaci osteoblastů a stimuluji dělení, zrání i aktivitu osteoklastů, čímž se podílejí na výrazném odbourávání kosti. Kromě toho bloádou účinku vitamínu D snižují střevní resorpci kalcia a naopak zvyšují v ledvinách jeho vylučování spolu s fosforem.⁽³⁾ Nadbytek glukokortikoidů snižuje také syntézu již zmiňovaného kolagenu, který je klíčovou složkou kostní tkáně. Důsledkem je rozvoj **osteopenie až osteoporózy**, často komplikované **patologickými frakturami**, kdy hlavní riziko představují zejména kompresivní zlomeniny obratlů. Ojedinele se může v kosti rozvinout i osteonekróza.⁽⁷⁾

U dětí je zvlášť významné, že v době růstu může hyperkortizolismus vyvolat **růstovou retardaci**. Kromě již zmíněného negativního vlivu na kostní metabolismus potlačují glukokortikoidy sekreci růstového hormonu (growth-hormone, GH) a inzulinu podobného růstového faktoru-1 (insulin like growth factor-1, IGF-1). Snižují také proliferaci chondrocytů v růstových ploténkách a zvyšují jejich apoptózu.⁽⁸⁾ Supresi gonadální osy může navíc docházet k rozvoji **opožděné či nepostupující puberty**.

Nápadný může být také **zvýšený výskyt infekcí**, související s imunosupresivními a protizánětlivými účinky. Glukokortikoidy **snižují počet a funkci T lymfocytů a makrofágů**, klíčových imunitních buněk zajišťujících fagocytózu a destrukci patogenních mikroorganismů. Inhibují tvorbu cytokinů a dalších zánětlivých mediátorů nezbytných pro efektivní imunitní odpověď. **Snižují počet eozinofilů a bazofilů** a naopak zvyšují počet neutrofilů, avšak jejich funkčnost snižují.⁽⁹⁾ Navíc mohou hyperglykemizujícím účinkem vytvářet vhodné prostředí pro růst některých bakterií a plísní. Dlouhodobé užívání glukokortikoidů může také ovlivnit mikrobiom na povrchu kůže a sliznic, a tím umožnit jejich kolonizaci patogenními mikroorganismy.

Obávaným důsledkem hyperkortizolismu je oprávněně i **arteriální hypertenze**, jejíž mechanismus vzniku není

doposud zcela objasněn. Obecně se předpokládá zvýšená aktivace mineralokortikoidních receptorů nadbytkem glukokortikoidů, vedoucí k retenci sodíku a následně i vody. Stále více studií však poukazuje na to, že se zřejmě nejedná o jediný nebo snad nejvýznamnější faktor. Předpokládá se, že arteriální hypertenze je způsobena také ovlivněním extrarenálních tkání včetně hladké svaloviny cév, cévního endotelu (syndrom endoteliální dysfunkce s nadprodukcí endotelinu), centrálního nervového systému a tukové tkáně. Glukokortikoidy ve svém nadbytku zvyšují citlivost cévní stěny na vazokonstrikční látky, jako je angiotenzin II a katecholaminy. Mohou tak sekundárně inhibovat syntézu oxidu dusného a prostacyklinu, vazodilatačně působících faktorů, čímž převažuje vliv látek s vazokonstrikčním účinkem.⁽¹⁰⁾ Glukokortikoidy jsou navíc schopny přímo i nepřímo aktivovat renin-angiotenzin-aldosteronový systém, což zvyšuje produkci angiotenzinu II a aldosteronu. Tento proces také přispívá k retenci sodíku a vody a opět podporuje zvýšení krevního tlaku.⁽¹¹⁾ Arteriální hypertenze spojená s hyperkortizolismem je obvykle středně těžká až těžká, bez přítomnosti diurnálního rytmu a nočního poklesu, charakteristickými pro primární hypertenzi. Současně je třeba zdůraznit, že hypertenze, spolu s hyperglykemií a dyslipidemií, negativně ovlivňuje funkci endotelu. Tento stav podporuje vznik **syndromu endoteliální dysfunkce**, která urychluje rozvoj předčasných **aterosklerotických změn**.

Nadbytek kortizolu negativně ovlivňuje také centrální nervový systém a způsobuje **psychické příznaky**. Nejčastěji můžeme pozorovat emoční labilitu či depresivní poruchu, vyvolanou pravděpodobně změnou aktivity neurotransmiterů serotoninu a dopaminu, narušením HPA osy a snížením neurogeneze a neuroplasticity.⁽¹²⁾ Pokud nejsou glukokortikoidy podávány v souladu s cirkadiánními rytmy, narušuje hyperkortizolismus také spánkové cykly (pravděpodobně ovlivněním produkce melatoninu), především tlumí REM fázi. **Poruchy spánku** dále přispívají k rozvoji poruch mozkových funkcí, hlavně emocí a chování. Delší dobu zvýšená koncentrace glukokortikoidů svým přímým vlivem na hipokampus zhoršuje také paměť a kognitivní funkce.⁽¹³⁾

U dívek je nutno zdůraznit možné negativní důsledky nadbytku glukokortikoidů na **menstruační cyklus**. Působením na osu hypotalamus–hypofýza–gonády potlačují sekreci gonadotropinů (FSH, LH) a následným snížením produkce estrogenů a progesteronu přispívají ke vzniku primární amenorey nebo **menstruačních nepravidlostí** a u postpubertálních dívek k sekundární amenoree či oligomenoree, spojené později s poruchou fertility.⁽³⁾

Shrnutí účinků zvýšené koncentrace glukokortikoidů přináší tab. 1.^(5,14)

Při dlouhodobé terapii glukokortikoidy je vlivem negativní zpětné vazby postupně utlumena sekrece CRH a ACTH. Toto riziko vzniku **iatrogenní (terciární) insuficience nadledvin** vzniká při dlouho trvajícím podávání nižších, spíše substitučních dávek, ale také při krátkodobé aplikaci vysoké terapeutické dávky, která bývá významně vyšší, než je fyziologická hladina kortizolu. Dalším rizikovým faktorem je nedodržování cirkadiánního rytmu při léčbě (fyziologicky je koncentrace kortizolu ráno vyšší než odpoledne).⁽⁵⁾ Srovnání

Tab. 1: Účinky zvýšené koncentrace glukokortikoidů^(5,14)

Vliv na systém/ orgán	Mechanismus	Riziko (důsledek)
Metabolismus	zvýšený pocit hladu	přejídání, obezita
	stimulace glukoneogeneze, snížení periferní utilizace glukózy	hyperglykemie, rozvoj inzulinové rezistence
	proteokatabolismus svalů (uvolnění AMK pro glukoneogenezi)	atrofie svalů a kůže, strie
	lipolýza, usnadnění resorpce tuků	redistribuce tuku, riziko MAFLD
	podpora kalorického účinku katecholaminů	centrální typ obezity
Záněť	↓ tvorby cytokinů (IL, TNF) a syntézy jejich receptorů	opakované infekce, zpomalené hojení ran
	↓ syntézy mediátorů zánětu (PRG, leukotrieny)	
	↓ komplementu	
	↓ elastáz a kolagenáz	
Imunitní systém	↓ rozeznání antigenu a jeho prezentace	opakované infekce
	↓ aktivace T lymfocytů	
	inhibice fagocytózy	
	↓ cirkulujících lymfocytů a eozinofilů	
Endokrinní systém	↓ sekrece růstového hormonu (a IGF-1)	poruchy růstu
	blok funkce vitaminu D (↓ kalcemie a množství vápníku v těle)	
	poruchy sekrece gonadoliberinů, progesteronu a estrogenů	poruchy menstruačního cyklu, poruchy pubertálního vývoje
Krev	zvýšená transkripce koagulačních faktorů	↑ riziko trombóz
	↑ aktivita destiček	
	leukocytóza (snížený výstup neutrofilů z cévního řečiště), zvýšení počtu erytrocytů	
Cévy	↑ cévní rezistence	hypertenze, ateroskleróza
	↓ snížení cévní permeability	
Srdce	↑ senzitivita ke katecholaminům a angiotenzinu II	poruchy rytmu, hypertrofie srdce, hypertenze
Kosti	snížení počtu a aktivity osteoblastů	poruchy růstu
	zvýšená aktivita osteoklastů, zvýšené odbourávání kostí	osteopenie, osteoporóza; možnost vzniku osteonekrózy
Ledviny	mineralkortikoidní účinky (retence Na ⁺ a vody, vylučování K ⁺)	hypertenze
	↑ vylučování fosfátů močí	porucha metabolismu kostí
Kůže	atrofie kůže	strie, poruchy hojení
	zvýšená tvorba mazu	akneiformní dermatitida
Gastrointestinální trakt	zvýšená sekrece pepsinu a HCl	riziko gastritidy (gastrických vředů)
Centrální nervová soustava	porucha sekrece neuromediátorů, melatoninu, narušení vyžrávání CNS	poruchy paměti, spánku a chování, vznik deprese; změny nálady
Osa hypotalamus–hypofýza–nadledviny	suprese až vyřazení z funkce (negativní zpětnou vazbou)	při náhlém vysazení glukokortikoidů riziko akutní adrenální insuficience

AMK – aminokyseliny, IGF-1 – inzulinu podobný růstový faktor 1, IL – interleukin, MAFLD – ztukovatění jater spojené s metabolickou dysfunkcí, PRG – prostaglandiny, TNF – tumor nekrotizující faktor

glukokortikoidních a mineralokortikoidních účinků syntetických kortikoidů s účinky kortizolu přináší tab. 2.⁽²⁾

Potlačení funkce až atrofie kůry nadledvin a rozvoj **funkčního hypokortizolismu** se mohou plně manifestovat po nesprávném ukončení kortikoterapie. U dětí se jedná o nejčastější příčinu **adrenální insuficience**. Příznaky, jako jsou únava, nevolnost, zvracení, bolesti břicha, průjem

či myalgie, mohou být snadno zaměněny za příznaky jiného onemocnění, což může vést až k rozvoji adrenální krize. Ta představuje život ohrožující stav spojený s hypotenzí, šokem, hypoglykemií a poruchou vědomí nebo křečemi.⁽⁷⁾ V této souvislosti je klíčová edukace rodičů či pečujících osob o rizicích, příznacích a nutnosti okamžité hospitalizace.

Tab. 2: Srovnání glukokortikoidních a mineralokortikoidních účinků glukokortikoidů a kortizolu⁽²⁾

Kortikoid	Glukokortikoidní aktivita	Mineralokortikoidní aktivita
Přirozené kortikoidy		
kortizol	1,0	1,0
kortikosteron	0,3	15
Syntetické kortikoidy		
kortizon	0,7	0,8
prednison	4	0,8
prednisolon	4	0,8
metyl-prednisolon	5	0,8
9a-fluorokortizol	10	125
dexametason	25	0

ZÁSADY RACIONÁLNĚ VEDENÉ TERAPIE GLUKOKORTIKOIDY

Z uvedeného vyplývá potřeba **racionální indikace a vedení glukokortikoidní terapie**. Glukokortikoidy mají být indikované pouze v případech, kdy nesteroidní léčba není dostatečně účinná, a to za přesně definovaných podmínek. Vždy je nutné volit co nejnižší účinnou dávku a podávat ji po nezbytně nutnou dobu, aby se minimalizovalo riziko nežádoucích účinků na organismus. Pacienta je nutné pravidelně sledovat a včas rozpoznat případný výskyt nežádoucích

účinků. Při ukončování dlouhodobé steroidní terapie je nezbytné postupovat pomalu a dávku snižovat pozvolna, aby se předešlo rozvoji funkčního hypokortizolismu. Obnova funkcí HPA osy u dětí může trvat až několik let.⁽¹⁵⁾

Konkrétní doporučení pro deeskalaci léčby glukokortikoidy nejsou stanovena, avšak z klinické praxe se u dlouhodobě podávaných vyšších dávek jeví jako výhodné nejprve snižovat a vynechávat večerní dávky, poté ponechávat ranní a snižovat polední dávky, a nakonec snižovat a vysazovat dávky ranní. Tak je respektována přirozená sekrece endogenního kortizolu, jehož hladina je nejvyšší v ranních hodinách. Samotné ukončování léčby je velmi individuální, obecně však platí, že **čím delší byla doba podávání, tím delší by měl být proces pozvolné redukce dávky**.

ZÁVĚR

Děti jsou ke vzniku vedlejších účinků glukokortikoidní terapie zvláště citlivé. Pro správné vyhodnocení možných nežádoucích účinků je zásadní porozumět jednotlivým rozvíjejícím se patofyziologickým dějům. Racionálně vedená glukokortikoidní terapie spolu s pravidelnou monitorací stavu pacienta, včetně klinického vyšetření a antropometrických parametrů (výška, hmotnost), představuje nezbytné kroky k minimalizaci negativních účinků. Při ukončování léčby je potřeba myslet na možný vznik funkčního hypokortizolismu způsobeného atrofií kůry nadledvin potlačením zpětnovazební regulace vysokou dávkou glukokortikoidů. Ukončovat léčbu je proto nutné pozvolným snižováním dávek. |

LITERATURA

1. Chourpiliadis C, Aeddula NR. Physiology, Glucocorticoids. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2024. Dostupné na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560897/>

2. Barrett KE, et al. The Adrenal Medulla & Adrenal Cortex. In: Ganong's Review of Medical Physiology. 2019: 329–353.

3. Fardet L, Fève B. Systemic glucocorticoid therapy: a review of its metabolic and cardiovascular adverse events. *Drugs* 2014; 74(15): 1731–1745.

4. Aberer F, Hochfellner DA, Sourij H, Mader JK. A practical guide for the management of steroid induced hyperglycaemia in the hospital. *J Clin Med* 2021; 10(10): 2154.

5. Alan IS, Alan B. Side effects of glucocorticoids. In: Pharmacokinetics and Adverse Effects of Drugs - Mechanisms and Risks Factors. InTech 2018. Dostupné na: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.72019>

6. Nair PA, Saleh HM, Salazar FJ. Acneiform eruptions. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2024. Dostupné na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459207/>

7. Yasir M, Goyal A, Sonthalia S. Corticosteroid adverse effects. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2024. Dostupné na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/>

8. Allen DB, Julius JR, Breen TJ, Attie KM. Treatment of glucocorticoid-induced growth suppression with growth hormone. National Cooperative Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(8): 2824–2829.

9. Chastain DB, Spradlin M, Ahmad H, Henao-Martínez AF. Unintended consequences: risk of opportunistic infections associated with long-term glucocorticoid therapies in adults. *Clin Infect Dis* 2024; 78(4): e37–e56.

10. Goodwin JE, Geller DS. Glucocorticoid-induced hypertension. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(7): 1059–1066.

11. Baid S, Nieman LK. Glucocorticoid excess and hypertension. *Current Science Inc* 2004; 6: 493–499.

12. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J Psychiatr* 2017; 27: 101–111.

13. Cole JL. Steroid-induced sleep disturbance and delirium: a focused review for critically ill patients. *Fed Pract* 2020; 37(6): 260–267.

14. Kršek M. Systémová léčba glukokortikoidy: praktický pohled. *Vnitř Lék* 2015; 61(10): 905–912.

15. Güven A. Different potent glucocorticoids, different routes of exposure but the same result: iatrogenic Cushing's syndrome and adrenal insufficiency. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2020; 12(4): 383–392.