

# **Øger glucocorticoid behandling risikoen for Diabetes Mellitus type 2.**



## **Forskningsopgave -et litteraturstudie**

foråret 2013

Af Pernille Damsted, Tina Schnoor og Lotte Brogaard

Vejleder: Jette Kolding Kristensen

## Indholdsfortegnelse

Baggrund .....	2
Metode .....	3
Resultater .....	4
Diskussion .....	14
Diskussion af forskningsspørgsmålene.....	14
Peroral GC-behandling øger risiko for udvikling af DM2.....	14
Behandlingsvarighedens betydning .....	15
Dosisafhængig association .....	15
Diagnostisk målemetode hos GC-behandlede .....	16
Systemisk inflammation .....	16
Palliative patienter .....	17
Konklusion/Perspektivering.....	18
Referencer .....	19
Bilag 1 .....	20

## Baggrund

Glucocorticoider (GC) er et velkendt og hyppigt anvendt præparat, som har været brugt siden 1950'erne. Grundet dets antiinflammatoriske og immunosuppressive virkning benyttes det til et bredt spektrum af kroniske, autoimmune og inflammatoriske sygdomme. Heriblandt reumatologiske lidelser, hyperthyreiose, kroniske lungesygdomme, kroniske inflammatoriske tarmsygdomme samt til transplanterede patienter og til cancer- og palliative patienter.

Behandling med GC er oftest veltolereret og effektiv, men ikke uden betydende bivirkninger. De væsentligste bivirkninger er øget blodsukker, øget blodtryk, væskeretention, glaucom, vægtøgning, peptisk ulcus, søvnløshed, psykiske svingninger, osteoporose, skeletmuskel atrofi, dyslipidæmi, visceral adipositas, hudatrofi og binyrebarkinsufficiens.

Mange af disse patienter følges i almen praksis. Ifølge Lægemiddelstyrelsens Medicinstatistik (10) fik 144.000 patienter i primær sektoren i 2011 udskrevet peroral GC.

Ud fra et patofysiologisk aspekt ved man at GC-behandling påvirker glucosemetabolismen. Glucocorticoid er et steroidhormon der produceres i binyrebarken og som er livsnødvendigt for at opretholde normal kulhydrat-, protein- og fedtmetabolisme. Glukose metabolismen påvirkes ved at glukoseoptagelsen hæmmes i de fleste væv, med undtagelse af lever, hjerte og erythrocytter. Desuden stimuleres gluconeogenesisen i leveren. Sammen fører dette til hyperglycæmi. Hyperglycæmien stimulerer pancreas til øget sekretion af insulin. Herved kompenseres for den nedsatte optagelse af glukose i perifert væv og leveren stimuleres til dannelse af glucogendepoter. Overskud af GC nedsætter insulins affinitet til insulinreceptorerne. Herved opstår insulinresistens. Når leverens glucogendepoter er fyldt op, vil der opstå en vedvarende hyperglycæmisk tilstand (11).

Samlet set betyder ovenstående, at der er en teoretisk forventning om, at GC kan bevirke udvikling af diabetes.

Diabetes mellitus type 2 (DM2) betragtes som en livsstilssygdom og er en del af det metaboliske syndrom som også indbefatter hypertension, dyslipidæmi og abdominal adipositas.

Kendte risikofaktorer for udvikling af DM2 er: overvægt, rygning, høj alder, lavt aktivitetsniveau, familiær disposition til DM2, gestationel diabetes og polycystisk ovariesyndrom.

Diagnosen diabetes blev i Danmark indtil 2012 stillet ved hjælp af måling af fastebloodsukker (F-BS) eller oral glucosebelastning (OGTT). Diabetiske værdier ses ved F-BS  $\geq 7,0$  mmol/l eller OGTT  $> 11,0$  mmol/l.

Siden januar 2012 har vi i Danmark benyttet HbA1c som primært diagnostisk redskab i almen praksis. Diabetisk værdi ses ved HbA1c  $\geq$  48 mmol/mol. F-BS og OGTT skal fortsat anvendes som diagnostisk redskab, når HbA1c ikke kan benyttes (når erythrocytternes levetid er påvirket) og ved gestationel diabetes. Diagnosen skal altid bekræftes ved fornyet måling en anden dag og med samme diagnostisk test.

I den nuværende og tidligere version af DSAM's Vejledning for opsporing og diagnostik af diabetes mellitus type 2 (12) står anført at patienter i langtidsbehandling med GC er i høj risiko for at udvikle diabetes, og det anbefales at der årligt udføres en undersøgelse for diabetes blandt disse patienter.

Vi vil med denne opgave undersøge, hvad der ligger til grund for disse guidelines med fokus på, om de beror på evidens eller ekspertviden. Vi har i vores daglige kliniske praksis funderet over, hvad der menes med langtidsbehandling, og om dosis har betydning for risikoen.

#### **Formålet med denne opgave er:**

1. belyse evidensen bag udsagnet at peroral steroidbehandling øger risikoen for udvikling af DM2.
2. belyse om der er nogen viden om hvor længe og hvilken dosis-størrelse, der er associeret med øget risiko for udvikling af DM2.

## **Metode**

Studiet er et litteraturstudie.

Der er søgt på Pubmed med følgende MESH-ord: Diabetes type 2, Glucocorticoids, Chemically induced, Adverse effects, Risk factors, Adrenal cortex hormon.

Ud af dette har vi ialt fundet 69 artikler. Udfra disse artikler har vi via læsning af titel og abstracts anvendt følgende in- og eksklusionskriterier:

#### **Inklusion:**

- Peroral behandling, såvel lav- som højdosis.
- Data der belyser risikoen for udvikling af DM2.
- Alle typer studier, prospektive, randomiserede etc.
- Engelsk, dansk og nordisk sprog.
- Alle aldersgrupper.
- Ingen tidsbegrænsning.

- Vi har valgt at inkludere studier med alle typer patientgrupper, givet den viden af visse patientgrupper, såsom palliative og RA, per se kan have en øget risiko/ændret glucoseprofil sammenlignet med raske patienter.

Efter opstilling af inklusionskriterierne endte vi med 13 artikler. Derefter definerede vi eksklusionskriterier.

#### **Eksklusion:**

- Patienter der allerede er diagnosticeret med DM2.

Efter grundig gennemlæsning af artikler/abstracts blev 4 artikler ekskluderet.

#### **Vi har inddraget i alt 9 artikler.**

Et studie (7) har vi ikke kunnet ekskludere ud fra vores kriterier, men vi har valgt at se bort fra artiklen, da vi under den kritiske læsning fandt artiklen dårligt beskrevet, specielt metodemæssigt. Det gjorde den uigennemskuelig. Se diskussionstabellen under "svagheder".

## **Resultater**

Efter grundig gennemgang har vi samlet essensen af vores litteratur i nedenstående tabeller.

Tabel 1 indeholder design og resultater, mens vi i Tabel 2 har anskueliggjort artiklernes styrker og svagheder.

**Tabel 1**

Titel og Forfattere	Design, Population(N), Dosis GC.	Formål	Monitorering	In- og Eksklusionskriterier	Resultater	Konklusion
1. Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice.  MC Van der Goes et al. 2010	Rewiew incl.– 31 artikler.  Rheumatologiske patienter (RA) behandlet med lav dosis glucocorticoide r (GC)  Dosis: ≤ 7,5 mg	Udvikle rekommendationer for monitorering af bivirkninger af Lav dosis glucocorticoid (<7,5 mg) i praksis.	Faste BS. Insulin niveau	Inklusion: Prospektive studier med reumatoid sygd. i lav dosis GC beh. (<10 mg) og rapporterede bivirkninger.  Eksklusion: ikke-engelske artikler, dyre-studier og case reports.	Forfatteren finder en mulig association, ingen sikker sammenhæng ml. GC og DM2.  Resultater ikke opgjort i talværdier.	Studiet anbefaler standard monitorering af F-bs før opstart, samt under behandling med lavdosis GC.
2. Corticosteroid-Induced Diabetes in Palliative Care.  Jana Pilkey et al. 2012	Retrospektiv studie, 2 mdr  N= 134  cancer patienter indlagt på palliativ enhed, i beh. med GC > 4 mdr.  Dosis: Variabel dosis ml. 4 -16 mg	Undersøge prævalensraten af steroidinduceret DM (SDM) hos palliative pt'er og finde mulige risikofaktorer.	Faste BS < 7 eller tilfældig > 11,1 kombineret med hyperglycæmi symptomer.	Inklusion: Indlagte pt'er på palliativ enhed, < 18 år, i beh m systemisk GC.  Eksklusion: 15 pt'er der havde DM ved opstart.	11 % diag. m SDM. 31% hyperglycæmiske. Ikke diag. med SDM grundet manglende sympt. el norm F-BS.  Risikoen for at udvikle hyperglycæmi stiger m højere dosis. Lavdosis beh. øger risikoen for SDM (Værdier ikke opgivet i tal).	Risikoen for at udvikle hyperglycæmi stiger ved både lav- og højdosis beh. m. GC.  Det anbefales at monitorere pt'er i både høj og lav dosis GC.  SDM hyppigere forekommende hos palliative pt'er end forventet.

	GC/dag					
<p>3.</p> <p>Low-dose glucocorticoid treatment affects multiple aspects of intermediary metabolism in healthy humans: a randomised controlled trial.</p> <p>D.H Van Raalte et al. 2011</p>	<p>Randomiseret placebo kontrolleret dobbelt blindet. Dosis respons studie.</p> <p>N=32</p> <p>Unge raske mænd.</p> <p>Dosis; Lav=7,5 mg, høj=30 mg eller placebo i 2 uger.</p>	<p>Undersøge om lavdosis glucocorticoid beh. inducerer metaboliske bivirkninger, som kendt ved højdosis.</p>	<p>Lipid, glucose og protein metabolisme, målt på stabile isotoper, før og efter beh.</p>	<p>Inklusion: Alder 18-35 år, BMI 20-25 kg/m<sup>2</sup>, F-BS &gt;5,6 mmol/l, OGTT &lt; 7,8 mmol/l,</p> <p>Eksklusion: Ikke kendt sygdom, ingen medicin, ikke ryger, ingen disp., norm aktivitet niveau, ikke skifteholds arbejde, ikke tidl. GC brug, ingen vægt forandring indenfor 3 mdr.</p>	<p>GC øger F-BS signifikant, er dosis afhængigt.</p> <p>Placebo: 5,0 (før) vs 4,8 (efter) p&lt;0,0001</p> <p>7,5 mg: 4,9 vs 5,1 p&lt; 0,06</p> <p>30 mg: 4,7 vs 5,4 p&lt;0,001</p>	<p>GC beh., både høj og lavdosis, påvirker glucose metabolismen negativt.</p> <p>Både høj- og lavdosis GC beh. inducerer nedsat intermediær metabolisme.</p>
<p>4.</p> <p>Screening for diabetes in patients with inflammatory rheumatological disease administered long-term prednisolone: a cross-sectional study.</p> <p>Morten G Burt et al.</p>	<p>Cross-sectional study.</p> <p>N1 = 60 deltagere i beh. m. GC N2 = 58 uden beh.</p> <p>Alle med reumatoid artrit.</p> <p>Dosis: 6,5 (+/- 2,1)</p>	<p>At undersøge om postprandial glucose-monitorering er bedre end fasteglucose, i screening for DM, hos pt'er med RA, i langvarig GC beh.</p>	<p>F-BS, OGTT og HbA1c.</p>	<p>Inklusion: RA uden DM, &lt;30 år. Beh. med prednisolon 4-10 mg/dag i min. 6 mdr.</p> <p>Eksklusion: Nedsat nyrefunktion, hepatitis el. aktiv synovit.</p>	<p>Sensitiviteten for HbA1c er forskellig i de 2 grupper, lavest hos de GC behandlede (50% versus 11%).</p> <p>Lav sensitivitet for F-BS hos GC beh. RA pt'er. (33% versus 83%)</p>	<p>F-BS og HbA1c har lav sensitivitet i screening af DM hos prednisolon beh. RA pt'er. Monitorering skal ske via OGTT.</p> <p>Anbefaler OGTT 6 mdr. efter opstart af GC. Derefter screening årligt for højrisiko pt'er og hvert 3. år for lavrisiko pt'er.</p>

2012	mg/dag					
<p>5. Risk of Diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population.</p> <p>Martin Gulliford et al. 2006</p>	<p>Case kontrol studie.</p> <p>Populationen taget fra 114 praktiserende læger m. i alt 644.495 pt'er.</p> <p>N1 (case) = 2647 m DM2 N2 (kontrol) = 5294.</p> <p>Dosis: Ukendt. Studie vurderet på antal udleverede recepter.</p>	<p>Vurdere sammenhængen mellem antal udleverede recepter på GC og forekomst af DM2.</p>	<p>Database registrerede pt'er med diagnosen DM2, i almen praksis.</p>	<p><u>Cases.</u> Inklusion: Pt'er diagnosticeret med DM2 i perioden nov. 2003 – nov. 2004. Alder ml. 30-89 år.</p> <p>Eksklusion: DM1 Ikke tidligere el. aktuel i beh. med insulin .</p> <p><u>Kontrol.</u> Inklusion: Matchende i alder, køn og fra samme praksis. Aldrig diag. DM Ikke ordineret orale antidiabetika el insulin.</p>	<p>Odds Ratio (OR) 1,36 [95% CI 1,10-1,69], for DM associeret med <math>\geq 3</math> recepter på oral GC.</p> <p>Population attributable risk (PAR) = 2 % Dette betyder, at i en normal befolkning øges incidensen for udvikling af DM2 ved GC-behandling med 2 %.</p>	<p>Oral administreret GC er forbundet med 2 % øget risiko for udvikling af DM2, i almen praksis.</p> <p>For præparater med GC, administreret via inhalation, injiceret, topisk administreret eller ved øjendråber, finder de minimal el. ikke øget risiko for udvikling af DM2.</p>
<p>6. Metabolic effects of high-dose prednisolone treatment in early rheumatoid arthritis.</p> <p>Debby den Uyl. et al. 2012</p>	<p>Randomiseret kontrolleret enkelt-blindet studie.</p> <p>N=41 pt'er m. RA</p> <p>Dosis: 30 mg/dag (N=20)</p>	<p>At undersøge dosis relaterede bivirkninger af GC-beh. på glucose-tolerancen, betacelle-funktion og insulin-følsomhed hos pt'er med tidlig</p>	<p>Dag 0 og dag 7</p> <p>OGTT (Benytter guidelines fra American Diabetes Association)</p> <p>C-peptid</p>	<p>Inklusion: Alder &gt; 18 år Sygdomsvarighed &lt;2 år Aktiv RA</p> <p>Eksklusion: Tidl. GC-behandlede el. anden behandling for RA. DM2 Hjerteinsufficiens</p>	<p>7 ud af 23 progredierer fra nedsat glucose toleranse (IGT) til DM2. Disse viste sig at have længere sygdomsvarighed.</p> <p>9 ud af 23 går fra IGT til normal glucosetolerance.</p>	<p>Korttidsbehandling med hhv. 30 og 60 mg GC/dag bedrer RA sygdomsaktivitet men forringer ikke glucosetolerancen.</p> <p>Glucosemetabolismen er hyppigt nedsat hos pt'er med tidlig og aktiv RA sandsynligvis</p>



	60 mg/dag (N=21) Follow-up 1 uge	RA.	Insulin-niveauer  CRP Anti-CCP IgM-RF	Ukontrolleret hypertension Forhøjede levertal (x3) S-kreatinin >15 umol Kontraindik. for GC Graviditet/graviditets-ønske Mulig Tuberkulose	Resultater uafhængige af GC-dosis.  Ingen signifikante ændringer i c-peptid-, insulin- og glucose-koncentration ved hverken 30 eller 60 mg GC/dag	grundet inflammation.
7. Glucocorticoid-induced hyperglycemia.  John N Clore et al. 2009	Review inkluderende uoplyst antal studier  N=uoplyst  Dosis=uoplyst	At undersøge foreliggende litteratur vedr. GC-induceret hyperglycæmi samt udforme en behandlingsstrategi.	Ukendt. Afhænger af de enkelte artikler og er ikke defineret nærmere i reviewet.	Inklusion: Artikler omhandlende GC og deres effekt på plasmaglucosekonzentrationen. Benyttet særlige søgeord i MEDLINE og GOOGLE  Publikation mellem 1950 og marts 2009  Eksklusion: Ikke beskrevet	OR for nyudviklet DM2 hos pt'er i GC-behandling = 1,5-2,5 (resultat fra 4 studier)	Det er vigtigt at undersøge for GC-induceret hyperglycæmi, da der er effektive behandlingsmuligheder.  På baggrund af de mange uoverensstemmelser og uklarheder har vi ikke medinddraget dette studie.
8. Incidence and risk factors of steroid-induced Diabetes in patients with respiratory disease.  Seo Yun Kim et al	Retrospektivt studie, jan '03 - dec '08  N=231 med lungesygdom  Dosis > 20 mg/	At undersøge risikofaktorerne og incidensen for SDM hos pt'er med lungesygdom.	F-BS  SDM = F-BS >126 mg/dl  Eller tilfældig BS på	Inklusion: Alder > 20 år Lungesygdom og nyligt opstartet GC-behandling Perioden jan '03 - dec '08 Fra 3 hospitaler i Korea Eksklusion:	SDM diagnosticeret ved 14,7% (34 ud af 231)  Høj alder er en risikofaktor med OR 1,05 (P=0,006)	Alder eneste selvstændige risikofaktor for udvikling af SDM  Hverken den kumulative dosis eller varighed af GC-

2011	dag i min. 4 uger. (kumulativ dosis 4,965 mg/dag, median varighed 193 dage)		>200 mg/dl  Begge diagnostice-ret min. x 2	Astma og KOL Kendt DM2 Random blodsukker > 200 mg/dl forud for GC-behandling Cancersygdom, RA, organtransplanterede og nefrotisk syndrom		behandling var associeret med udvikling af SDM
9. Glucose tolerance, insulin sensitivity and beta-cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to medium dose glucocorticoids.  J.N. Hoes 2011	Case kontrol Studie  N=190  58 RA, GC-beh. 82 RA uden beh. 50 kontroller  Dosis: 5-10 mg/dag i min. 3 mdr. (kumulative dosis 13 mg/dag)	At undersøge glucose-tolerance, insulinfølsomhed og betacellefunktionen hos pt'er med RA behandlet med eller uden lav-medium GC.	F-BS normal <6,1mmol/l  OGTT (benytter internationale guidelines for grænserne)  Insulinniveau C-peptid	Inklusion: RA >2 år  GC-behandlede i min. 3 mdr. el. GC-naive  Rekrutteret fra 4 reumatologiske klinikker i Holland  Kontrolgruppen: Udtrukket ud fra OGTT foretaget af anden årsag. Normal glucosetolerance, uden 1.grads slægtninge med DM2. Ikke-matchedde RA-gruppen.  Eksklusion: Kendt DM2 der modtager behandling	Glucosetolerancen, betacellefunktionen og insulinfølsomheden var ens i de to RA grupper.  Kumulativ GC-dosis var associeret med DM2. Associationen faldt dog ved korrektion for sygdomsaktivitet  Hos RA pt'er findes 11 % DM2 og 35 % IGT	GC-behandlede og GC-naive RA pt'er har sammenlignelige metaboliske parametre, og har nedsat insulinfølsomhed og betacellefunktion sammenlignet med raske kontroller.  Selvom kumulativ GC-dosis synes at være associeret med DM2, er der risiko for confounding by indication (da høj sygdomsaktivitet/varighed fordrer højere doser GC).

**Tabel 2**

<b>Forfatter og år</b>	<b>Konklusion</b>	<b>Styrker</b>	<b>Svagheder.</b>
1. Van der Goes et al.  2010	Standard monitorering af F-BS før opstart, samt under behandling med lavdosis GC.	Stort review studie. Primært randomiseret-kontrollerede studier.	Mange artikler har fokus på terapeutisk effekt og ikke bivirkninger. Angivne bivirkninger varierer imellem artiklerne, derfor svært sammenlignelige.  Diabetes kun udvalgt af en blandt mange bivirkninger, hvorfor ikke stort fokus.
2. Pilkey et al.  2012	Risikoen for at udvikle hyperglykæmi stiger med højere dosis. Også lavdosis beh. øger risikoen. Anbefaler monitorering af pt'er i både høj og lav dosis GC. SDM hyppigere forekommende hos palliative pt'er end forventet.	Korreleret for cancer typer.	Svært syg population, med usikker definition af DM, herunder hyperglycæmiske symptomer.  Retrospektivt studie, uden kontrol gruppe.
3. D.H. Van Raalte et al.  2011	GC beh., både høj og lavdosis, påvirker glucose metabolismen negativt.	Randomiseret placebo kontrolleret dobbelt blindet. Dosis respons studie. Ingen frafald.	Kan ikke bruges til reel vurdering om risiko for udviklingen af DM. Kort varighed af studie (2 uger).
4. Morton G Burt et al.  2012	F-BS har lav sensitivitet i screening af DM hos prednisolon beh. RA pt'er.  Monitorering skal ske via OGTT, grundet lav sensitivitet	Gruppens størrelse ialt N=118 (N1 60 + N2 58).  Klare endpoints for almen medicin.	Grupperne er ikke sammenlignelige, ift. sygdomsvarighed, sygdomsaktivitet, reumatologisk diagnose, BMI og fysisk aktivitet.  Grundet studie design er materialet ikke

	<p>af HbA1c.</p> <p>Anbefaler OGTT 6 mdr. efter opstart af GC. Derefter screening årligt for højrisiko pt'er og hvert 3. år for lavrisiko pt'er.</p>	<p>Gennemskuelig beskrevet.</p>	<p>relevant til vurdering af risiko for udvikling af SDM.</p>
<p>5. Martin C. Gulliford et al.  2006</p>	<p>Oral administreret GC er forbundet med 2 % øget risiko for udvikling af DM2 i almen praksis.</p> <p>For præparater med GC administreret via inhalation, injiceret, topisk administreret eller ved øjendråber, finder de minimal eller ikke øget risiko for udvikling af DM2.</p>	<p>Stor population.</p> <p>Imødekommer confounding ved at korrigere for 20 comorbiditeter (ikke nærmere specificeret), BMI, rygning, alder og køn.</p>	<p>Dosis ukendt.</p> <p>Upræcise outcomes .</p> <p>Ukendt diagnostiske kriterier for DM2.</p> <p>Eksklusion af Insulin behandlede DM2 patienter.</p> <p>Udelukkende data fra Almen praksis (ingen data fra hospital eller speciallæger).</p>
<p>6. Debbie Uyl et al 2012</p>	<p>Korttidsbehandling med hhv. 30 og 60 mg GC/dag bedrer RA sygdomsaktivitet men forringer ikke glucosetolerancen</p> <p>Glucosemetabolismen er hyppigt nedsat hos pt'er med tidlig og aktiv RA, sandsynligvis grundet inflammation.</p>	<p>Randomiseret kontrolleret enkeltblindet</p> <p>Benytter internationale klassifikationer for definition af endpoints, herunder DM2 og IGT. Gør det sammenligneligt med andre studier.</p> <p>Behandlingsgrupperne er sammenlignelige vedr. alder, køn, BMI, rygning, NSAID-forbrug.</p>	<p>Korttidsstudie (1 uges follow-up)</p> <p>Kun højdosis GC (30 og 60 mg/dag)</p> <p>I forhold til vores projekt: Kun omhandlende RA-patienter , som ikke er en generaliserbar patientgruppe, grundet sygdommens inflammatoriske respons.</p>

		Der er korrigeret for sygdomsaktivitet og sygdomsvarighed.	
7. Clore et al. 2009	<p>Det er vigtigt at undersøge for GC-induceret hyperglycæmi, da der er effektive behandlingsmuligheder.</p> <p>På baggrund af de mange uoverensstemmelser og uklarheder har vi ikke medinddraget dette studie.</p>	Stort litteraturstudie	<p>Dårligt belyst udvælgelse af studier/artikler, herunder eksklusionskriterier.</p> <p>Uklart hvor mange artikler der er udvalgt.</p> <p>Resultater kun fremtrukket af 4 studier. Hvad viser de andre?</p> <p>Søgning kun foretaget i MEDLINE og GOOGLE.</p> <p>Resultaterne nævnt i abstractet vedr. OR er ikke i overensstemmelse med de angivne OR i tabel 1.</p> <p>Der bliver jongleret rundt med begreberne hyperglykæmi og DM2 uden mønster.</p>
8. Seo Yun Kim et al 2011	<p>Alder eneste selvstændige risikofaktor for udvikling af SDM</p> <p>Hverken den kummulative dosis eller varighed af GC-behandling var associeret med udvikling af SDM</p>	<p>Korrigeret for confoundere i form af køn, rygning, pakkeår, hyperlipidæmi, BMI, hypertension, diverse comorbiditeter.</p> <p>Stort studie.</p>	<p>Monitorering foretaget ved F-BS. Andre studier peger på at denne parameter er usikker, og at man skal benytte OGTT.</p> <p>Retrospektivt studie. Ville være godt med en kontrol gruppe.</p> <p>I forhold til vores projekt: kun patienter med inflammatoriske lungesygdomme, som ikke er en generaliserbar patientgruppe, grundet sygdommens inflammatoriske respons. Inflammationen er vist muligvis at være en</p>

			selvstændig faktor for udvikling af DM2 i andet studie (6)
9. J.N. Hoes et al 2011	GC-behandlede og GC-naive RA pt'er har sammenlignelige metaboliske parametre og har nedsat insulinfølsomhed og betacellefunktion sammenlignet med raske kontroller.  Selvom kummulativ GC-dosis synes at være associeret med DM2, er der risiko for confounding by indication (da høj sygdomsaktivitet/ varighed fordrer højere doser GC)	Case-kontrol med 2 case grupper og 1 kontrol.  Stort studie (N=190)  Veldefinerede monitoreringsenheder (OGTT, c-peptid, insulinniveau)  Standardiserede sygdomsdefinitioner (IGT og DM2)	Kontrolgruppen består hovedsagelig af overvægtige mænd. Kan muligvis underestimere resultatet, da overvægtige må formodes at have større incidens af IGT end baggrundsbefolkningen.  Er ikke matchet RA-gruppen udover alder, dette bevidst pga deres fokus på RA-gruppen og GC-behandling.

## Diskussion

Vi fandt ved denne gennemgang af eksisterende litteratur kun få studier, der belyser vores spørgsmål defineret i formålet med studiet. Ydermere er de inkluderede studier svære at sammenligne og mange af resultaterne peger i hver sin retning. Overordnet set mangler vi derfor et entydigt svar på vores forskningsspørgsmål.

I vores artikelgennemgang er vi imidlertid blevet opmærksomme på andre interessante sammenhænge, som har overrasket os, og som vi derfor har valgt også at diskutere og perspektivere.

Det er tre fokusområder, som åbner nye spørgsmål som kunne være interessante at få belyst og som har betydning i vores kliniske hverdag i almen praksis. Disse er diagnostisk målemetode specifikt hos GC-behandlede, systemisk inflammations sygdom og risiko for udvikling af DM2 samt øget fokus på hyperglykæmiske symptomer hos GC-behandlede palliative patienter.

## Diskussion af forskningsspørgsmålene

### Peroral GC-behandling øger risiko for udvikling af DM2

Fire studier (2,3,5,9) finder at der er øget risiko for udvikling af hyperglykæmi eller DM2 ved GC-behandling. Kun to af disse studier (5,9) udtaler sig decideret om øget risiko for udvikling af DM2, hvoraf det ene (9) finder at associationen reduceres, når man korrigerer for sygdomsaktivitet af RA. Omvendt benytter dette studie F-BS som diagnostisk målemetode hos GC-behandlede. En målemetode som et andet studie (4) problematiserer grundet lav sensitivitet hos GC-behandlede. Dette kunne betyde en underestimering af associationen.

To studier (6,8) finder ingen association mellem hyperglykæmi eller DM2 ved GC-behandling. Kun det ene (8) undersøger decideret for DM2 og ikke hyperglykæmi. Dette studie benytter ligeledes F-BS.

To studier (1,4) finder usikker sammenhæng mellem DM2 og GC-behandling. Trods dette anbefaler begge studier regelmæssig monitorering af blodsukkeret under GC-behandling. En mulig forklaring på denne fortsatte anbefaling kan være, at man ikke kan bortkaste tidligere anbefalinger på baggrund af usikre resultater. For at kunne bortkaste tidligere anbefalinger ville det kræve større og længerevarende studier, der viser det modsatte.

Udfra kendskab til patofysiologien er det overraskende at så få studier finder en reel sammenhæng. I lærebøger og senest i DSAMs vejledning om DM2 nævnes patienter i langvarig peroral GC-behandling som værende højrisikopatienter. Set i lyset af ovenstående resultater kan

man betvivle hvor stor evidensgraden for disse anbefalinger er, og om de i virkeligheden beror på ekspertvurderinger og patofysiologisk viden.

### **Behandlingsvarighedens betydning**

To studier (3,6) belyser korttidsbehandling, hhv. to og en uge. Det ene (6) er et højdosis randomiseret placebo studie hos RA-pt'er, som ikke finder at glucosemetabolismen forringes ved højdosis GC. Det andet (3) er ligeledes et randomiseret blindet studie med raske mænd i hhv. høj- og lavdosis. Dette studie finder at selv kort behandlingsvarighed forringer glucosemetabolismen, dvs. divergerende fund. Studiepopulationerne er ikke sammenlignelige, raske mænd versus RA-pt'er med inflammation. Forklaringen på divergensen kan enten være den inflammatoriske komponent, som i et andet studie (9) har vist at være af betydning, eller også findes skillelinjen for påvirkning af glucosemetabolismen et sted mellem en og to uger.

Ingen af studierne kan konkludere vedrørende risiko for udvikling af DM2, men kun på den umiddelbare effekt på glucosemetabolismen. For at belyse risikoen for udvikling af DM2 på sigt efter kortvarig GC-behandling ville det kræve et follow-up studie. En patientgruppe kunne være kronisk obstruktiv lungesygge pt'er, der får kortvarige GC-kure sammenlignet med en rask kontrol gruppe.

Ved gennemgang af vores artikelsamling finder vi, at kun et studie (8) har haft fokus på behandlingsvarigheden i forhold til udvikling af DM2. Dette studie finder ingen association mellem GC-behandlingsvarighed og risiko for udvikling af DM2. Tre studier(2,4,9) har populationer hvor behandlingen strækker sig over tre mdr., men ingen af disse studier forholder sig til selve varighedens indflydelse på risikoen for DM2. Det ville kræve andre studiedesigns, med enten follow-up eller case-kontrol grupper med forskellig behandlingsvarighed.

### **Dosisafhængig association**

Artiklerne er vanskeligt sammenlignelige, da nogle ikke forholder sig til dosis, nogle undersøger kun lav-dosis (<10 mg), andre kun højdosis (>20 mg). Kun enkelte studier sammenligner lav- med højdosis.

Tre studier (2,3,9) finder en dosisafhængig association - dette gælder både høj- og lavdosis GC. Således øger selv lav-dosis GC-behandling risikoen. Studierne har ikke angivet specifikke risikostørrelser, herunder oddsratio. Studie 9 finder at associationen falder ved korrektion for sygdomsaktivitet. Jo højere sygdomsaktivitet des højere dosis behandles man med, dvs. confounding by indication.



Et studie (8) finder at der ikke er en kummulativ dosisafhængig association. Studiet er retrospektivt med lang behandlingsvarighed. Grundet brugen af kummulativ dosis er det svært sammenligneligt med ovenstående studier. Man må have for øje at denne gruppe patienter har en systemisk inflammatorisk sygdom, som i andre studier (6,9) har vist i sig selv at indebære øget risiko for DM2.

Et studie (6) undersøger kun for højdosis (hhv. 30 og 60 mg), her finder man ingen forskel i de to doser.

Ud fra gennemgang af artiklerne har vi ikke fundet nogen sikker dosisrelateret sammenhæng mellem GC-induceret DM2. Dette spørgsmål er således stadig uafklaret og må kræve flere studier. Dog tolker vi, at man allerede ved lavdosisbehandling bør være opmærksom på risiko for udvikling af DM2.

### **Diagnostisk målemetode hos GC-behandlede**

Et studie (4) problematiserer brugen af HbA1c som diagnostisk test hos GC-behandlede patienter, da de finder en meget lavere sensitivitet (11 %) hos GC-brugere sammenholdt med den generelle population (40-65 %). Ligeledes problematiserer de brugen af F-BS, også pga. lav sensitivitet hos GC-brugere. En målemetode som stort set resten af artiklerne bruger. Effekten af GC-behandling på glucosemetabolismen er større postprandielt, og man anbefaler derfor at benytte OGTT som diagnostisk test.

Et studie (8) problematiserer selv brugen af F-BS frem for OGTT og påpeger, at dette kan bevirke en underestimering af resultaterne. Set i lyset at dette, kan man betvivle styrken af de øvrige artiklers resultater og overveje i hvor stor grad en eventuel ændring af målemetode, ville have påvirket udfaldet.

Dette er en interessant vinkel, da GC-behandlede patienter i DSAM's vejledning ikke er nævnt i den patientgruppe, hvor HbA1c ikke kan anvendes som diagnostisk målemetode.

### **Systemisk inflammation**

To artikler (6, 9) antyder, at det måske nærmere er selve inflammationen, i en given sygdom, der har association til udviklingen af DM2, og ikke GC-behandling. Patienterne i disse studier havde RA og dermed systemisk inflammation. Vi finder det interessant at pt'er med systemisk inflammation muligvis har øget risiko for udvikling af DM2. Det vil kræve yderligere undersøgelser at belyse dette nærmere. Hvis hypotesen holder stik, bør den medtages i DSAM's vejledning.

## **Palliative patienter**

I et studie (2) finder man behov for øget fokus på hyperglycæmiske symptomer hos palliative patienter i GC-behandling. Det er vanskeligt hos en palliativ patient at vurdere hvorvidt et givent symptom er på hyperglycæmisk basis eller blot afspejler patientens almene tilstand og cancersymptomer. Der findes god behandling for hyperglycæmiske symptomer, som ville bedre patientens almene tilstand. Derfor kunne regelmæssig måling af blodsukker have sin berettigelse i palliationen hos denne patientgruppe.

I studiet med palliative pt'er (2), påviser man øget risiko for hyperglycæmi ved GC-behandling. Man har ikke korrigeret for alder. Et andet studie (8) finder at netop alder er en selvstændig risikofaktor for udvikling af DM2. Alder kan derfor være en mulig confounder i det palliative studie, da medianalderen er høj (71 år). Der vil da være tale om en overestimering af associationen mellem GC-behandling og DM2.

## Konklusion/Perspektivering

Ud fra grundig gennemgang af den eksisterende litteratur, kan vi ikke entydigt få besvaret vores forskningsspørgsmål om peroral GC-behandling øger risikoen for udvikling af DM2.

Vi tillader os derfor at konkludere at de eksisterende anbefalingerne beror på ekspert- og patofysiologisk viden, dermed evidensniveau 5 (bilag 1). For at øge anbefalingernes styrke vil det kræve yderligere studier, der er sammenlignelige hvad angår populationer og diagnostisk målemetode. Forinden bør den mest sensitive målemetode til GC-behandlede patienter fastlægges. Ud fra vores gennemgang af eksisterende materiale er den bedste diagnostiske målemetode formentlig OGTT (4). Da dette udelukkende beror på ét studie, vil det kræve yderligere studier, for at anbefale denne målemetode som den gældende hos GC-behandlede.

Hvad angår betydningen af dosis og varighed af GC-behandling, foreligger der heller ikke her tilstrækkelig og sammenlignelig litteratur. Dog peger flere studier på, at man allerede ved lavdosis GC-behandling bør være opmærksom på risikoen for udvikling af DM2. Et randomiseret placebokontrolleret dobbeltblindet studie (3) påviser hyperglycæmi efter kortidsbehandling. Dette fund er relevant for den kliniske hverdag, hvor mange patienter behandles med kortvarige GC-kure, deriblandt KOL patienter. Længerevarende follow-up studier kunne være interessant for risikoen på sigt.

De budskaber vi tager med os videre i den kliniske hverdag er:

1. Årlig screening for DM2 hos lav- og højdosis GC-behandlede patienter. Individuel vurdering vedrørende KOL patienter med mange årlige eksacerbationer.
2. Overveje årlig screening hos patienter med kronisk inflammatorisk systemisk sygdom.
3. Øget opmærksomhed på hyperglycæmiske symptomer hos palliative patienter i GC-behandling. Individuel vurdering af hvorvidt der bør foretages regelmæssig monitorering af blodsukker.

## Referencer

1. **M.C van der Goes et al**; "Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice". *Ann Rheu .Dis* 2010; **69**:1913-1919
2. **Jana Pilkey et al**; "Corticosteroid-Induced Diabetes in Palliative Care". *Jrl of Palliative Medicine* 2012; **vol 15**; **6** 681-689
3. **D.H. Van Raalte et al**; "Low-dose glucocorticoid treatment affects multiple aspects of intermidary metabolism in healthy humans: a randomizes controlled trial". *Diabetologia* 2011; **54**:2103-2112
4. **MG. Burt et al**; "Screening for diabetes in patients with inflammatory rheumatological desease administered long-term prednisolone: a cross sectional study". *Rheumatology* 2012; **51**:1112-1119
5. **Gulliford MC et al** ; "Risk og Diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population". *Diabetes Care* 2006; **vol 29**; **12**:2728-2729
6. **Debby den Uyl et al**; "Metabolic effects of High-dose Prednisolone Treatment in early Rheumatoid Arthritis". *Arthritis & Rheumatism* 2012; **vol 64**; **3**:639-646
7. **Clore et al**; "Glucocorticoid-induced hyperglycemia". *Endocrine Practice* 2009; **vol 15**; **5**:469-473
8. **Seo Yun Kim et al**; "Incidens and risk factors and steriod-induced diabetes in patients with respiratory desease". *J Korean Med Sci* 2011; **26**:264-267
9. **J.N. Hoes et al**; "Glucose tolerance, insulin sensitivity and beta-cell function in patients with rheumatoid treated with or without low-to-medium dose glucocorticoid". *Ann Rheum Dis* 2011; **70**:1887-1894
10. **Medstat.dk**
11. **Claus Hagen**, overlæge, dr.med. Med. endokrinologisk afd. M: "Systemisk kortikosteroid-behandling",
12. **DSAM's vejledning** : "Type 2 diabetes –et metabolisk syndrom"

# Bilag 1

## Evidensniveauer og anbefalingers styrke

Anbefaling	Evidensniveau	Vidensområde: Behandling/forebyggelse
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg
	1b	Randomiserede kontrollerede forsøg
	1c	Absolut effekt (fx insulin til type 1-diabetespatienter)
B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier
	2b	Kohortestudie
	2c	Databasestudier
C	3a	Systematisk review af case-kontrol-undersøgelser
	3b	Case-kontrol-undersøgelser
D	4	Opgørelser, kasuistikker
√	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregel
DS	5	Anbefalet af skrivegruppen som god klinisk praksis
	DS	Diagnostiske studier