

# Lokale corticosteroiden en de relatie met obesitas

E.F.C. van Rossum<sup>1</sup>, M. Savas<sup>2</sup>, V.L. Wester<sup>2</sup>

<sup>1</sup>. *Internist-endocrinoloog, afdeling Inwendige geneeskunde en Centrum Gezond Gewicht, Erasmus MC, Rotterdam*

<sup>2</sup>. *Arts-onderzoeker, afdeling Inwendige geneeskunde, laboratorium endocrinologie en Centrum Gezond Gewicht, Erasmus MC, Rotterdam*

*Correspondentieadres:*

*Dr. E.F.C. van Rossum*

*Erasmus MC, kamer D428*

*Postbus 2040*

*3000 CA Rotterdam*

*E-mail: [e.vanrossum@erasmusmc.nl](mailto:e.vanrossum@erasmusmc.nl)*

Corticosteroiden behoren tot de meest voorgeschreven geneesmiddelen vanwege hun effectieve anti-inflammatoire en immunosuppressieve werking. In Nederland gebruikten in 2014 bijna 800.000 mensen systemisch toegediende corticosteroiden. Het aantal mensen dat een corticosteroid gebruikt met een locale toedieningsvorm, zoals nasale, topicale of inhalatiecorticosteroiden, is nog veel groter.

In 2014 waren dit ruim 2 miljoen personen in de Nederlandse bevolking.<sup>1</sup> Van systemische corticosteroiden is bekend dat deze een breed scala aan bijwerkingen op lichaam en de psyche kunnen hebben (zie tabel 1).<sup>2,3</sup> Recent is in dit tijdschrift een leidraad gepubliceerd voor het gebruik van systemische corticosteroiden voor dermatologische aandoeningen, waarin ook alle bijwerkingen uitgebreid beschreven zijn.<sup>4</sup> Bijwerkingen op cardiometabool gebied bestaan uit toename van de buikomvang en spieratrofie van de extremiteiten (sarcopene obesitas), hypertensie, hyperglycemie, dyslipidemie, leversteatose, spieratrofie en oedemen.<sup>2</sup> Ook kan de eetlust aanzienlijk toenemen, met name de trek in calorierijk voedsel.<sup>5</sup>

Van locale corticosteroiden is het veel minder bekend dat er ook belangrijke systemische bijwerkingen kunnen ontstaan. Dit geldt in belangrijke mate voor inhalatiecorticosteroiden, maar ook voor in de dermatologie toegepaste topicale corticosteroiden.<sup>6</sup> Er bestaat een schril contrast tussen de enorme hoeveelheden topicale corticosteroiden die wereldwijd gebruikt worden, zowel op recept als in

Tabel 1. Bijwerkingen van corticosteroiden, die bij systemische toediening, en in mindere mate ook bij lokaal gebruik, voor kunnen komen.<sup>2,3,7,17</sup>

Gebieden waar bijwerkingen van corticosteroiden zich kunnen manifesteren	Klinische verschijnselen	Receptor
Metabool en endocrien	Abdominale obesitas, opgezet gelaat, hyperglycemie, dyslipidemie, toegenomen eetlust, leversteatose	GR
Vasculair	Hypertensie, oedemen	MR* en GR
Bewegingsapparaat	Osteoporose, avasculaire kopnecrose, spierzwakte, spieratrofie	
Huid	Rosacea, vertraagde wondgenezing, huidatrofie, teleangiëctasieën, striae, purpura, periorale dermatitis, pigmentstoornissen, hypertrichosis	GR
Oculair	Glaucoom, cataract, oculaire hypertensie	
Infectieus	Mucocutane candidiasis, tinea incognito, verergering van cutane herpes, scabiës en andere infecties.	GR
Gastro-intestinaal	Peptische ulcera (met name in combinatie met NSAID's)	GR
Psychisch	Insomnia, depressie, manie, psychose	MR* en GR
<b>Na staken corticosteroid-gebruik</b>	Bijnierschorsinsufficiëntie (lage cortisolproductie) door suppressie hypothalamus-hypofyse-bijnieras. Dit kan leiden tot: algehele malaise, spierpijn, gastro-intestinale klachten (buikpijn, nausea, diarree), somberheid en hoofdpijn	GR
Adrenaal		

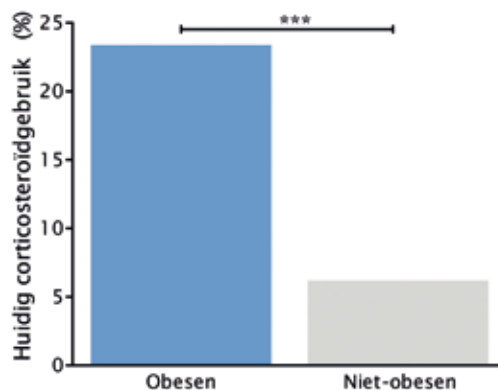
De receptoren die hoofdzakelijk verantwoordelijk zijn voor het mediëren van specifieke corticosteroïdeffecten, staan vermeld in de rechterkolom. Afkortingen: GR, glucocorticoïd receptor, MR, mineralocorticoïd receptor, NSAID's, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen. \*Synthetische corticosteroiden die ook mineralocorticoïde activiteit vertonen zijn: hydrocortison (identiek aan het natuurlijke corticosteroid – cortisol – van de bijnier), prednisolon, prednison en 9- $\alpha$ -fluoroprednisolon.<sup>25</sup>

veel landen over the counter, en de beschikbare data over het precieze voorkomen van bijwerkingen van deze topicale middelen. Hoewel hierover wel databestanden beschikbaar zijn, worden met name de levensbedreigende bijwerkingen gerapporteerd.<sup>7</sup>

### SYSTEMISCHE BIJWERKINGEN DOOR GEBRUIK VAN LOCALE CORTICOSTEROÏDEN

Een van de te verwachten bijwerkingen van lokale corticosteroidgebruik is gewichtstoename, zoals ook veelal gezien wordt bij systemische corticosteroiden.<sup>2</sup> Recent vonden we in obese patiënten van het Centrum Gezond Gewicht (locatie Erasmus MC, Rotterdam) dat meer dan de helft van de patiënten rapporteerde ooit enige vorm van glucocorticoïden te hebben gebruikt.<sup>8</sup> Opvallend was dat het actueel gebruik van glucocorticoïden op het moment van eerste polikliniekbezoek significant hoger was bij obese patiënten in vergelijking met niet-obese controles (23,4% vs. 6,2%, respectievelijk; odds ratio [95% BI] 5,92 [3,16-11,1]; gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht,  $p < 0,001$ , [figuur 1]).<sup>8</sup> Gezien het feit dat dit een cross-sectionele studie betreft kunnen er geen conclusies getrokken worden over causaliteit. Echter, bij zowel endogene overproductie van cortisol zoals bij een ACTH-producerend hypofyseadenoom (ziekte van Cushing) als bij hoge doses systemisch toegediende corticosteroiden is het ontstaan van abdominale obesitas een van de typische kenmerken.<sup>2</sup> De bevinding dat glucocorticoïd-gebruik, en met name ook het gebruik van de lokale corticosteroiden, veel vaker voorkomt bij obese patiënten dan bij niet-obese personen suggereert dat deze middelen kunnen hebben bijgedragen aan het ontwikkelen dan wel het in stand houden van het

overgewicht. In dit licht is het interessant dat een recente meta-analyse van Broersen et al. toonde dat alle soorten lokale corticosteroiden bijnierschorsinsufficiëntie kunnen geven, zelfs in lage doseringen. Dat percentage varieerde van 4,7% bij topicale corticosteroiden en 7,8% bij inhalatiecorticosteroiden tot 48% bij orale corticosteroiden en zelfs 52% bij intra-articulare injecties.<sup>9</sup> Dit toont heel duidelijk aan dat systemische effecten van deze lokale middelen zeker niet zeldzaam zijn en gezien het grote aantal gebruikers dus geregeld in de klinische praktijk zullen voorkomen. De negatieve terugkoppeling op de hypothalamus-hypofyse-bijnieras wordt namelijk gemedieerd door de glucocorticoïdreceptor (GR) en de suppressie van deze as wijst op systemische effecten ten gevolge van deze lokaal toegediende corticosteroiden. De effecten van toename van gewicht en met name het buikvetweefsel wordt



Figuur 1. Het actueel gebruik van corticosteroiden is significant hoger in obese personen ( $n=66/282$ ) dan in niet-obese personen ( $n=16/258$ ).

gemedieerd door dezelfde receptor. Opvallend in deze studie was ook dat bij gebruik van meerdere (lokale) corticosteroiden bij 42,7% bijnierschorsinsufficiëntie optrad. Er zijn natuurlijk een aantal veel voorkomende aandoeningen, die bijvoorbeeld in het kader van een atopische constitutie vaak in combinatie voorkomen, zoals astma, hooikoorts en eczeem.<sup>10</sup> Hierbij is de kans aanzienlijk hoger dat een individu aan meerdere lokale corticosteroiden wordt blootgesteld. Hier zal een voorschrijvend arts zich dus van bewust moeten zijn en extra alert blijven op het ontstaan van systemische bijwerkingen zoals genoemd in tabel 1.

### CREAMY CUSHING EN SECUNDAIRE BIJNIERSCHORSINSUFFICIËNTIE

Systemische bijwerkingen van in de dermatologie toegepaste locale corticosteroiden kunnen extreme vormen aannemen. In de klinische praktijk wordt dit ook wel 'creamy Cushing' genoemd.<sup>11</sup> Dit is een evident klinisch syndroom van Cushing, hetgeen kan ontstaan bij langdurig en veel gebruik van een potent topicaal corticosteroid. De verschijnselen hiervan zijn onder andere vetredistributie met ophoping van vet ter hoogte van de buik (centrale adipositas) en simultaan een afname van de omvang van de extremiteiten en afname van de proximale spierkracht, een rond opgeblazen gelaat (*moon face*), vetbult in de nek (*buffalo hump*), huidatrofie, spontane hematomen, paarse striae, psychische klachten, vermoeidheid, slaapproblemen, haaruitval en hypertensie. Hierbij zullen de lichaamseigen cortisolwaarden in het bloed en in de urine sterk onderdrukt zijn. Bij langdurig gebruik van topicale corticosteroiden, met name de potentere vormen, op bijvoorbeeld grote oppervlakken of beschadigde huid, kan het ook voorkomen dat in plaats van een subtiele toename van de buikomvang meerdere tekenen van het spectrum van de systemische verschijnselen ontstaan (tabel 1). Hierbij dienen de voordelen van de therapie nauwkeurig tegen de nadelen afgewogen te worden. Ook moet de patiënt bij de keuze voor (eventueel versneld) afbouwen van de corticosteroiden begeleid worden, en is van belang om bijvoorbeeld een nuchter glucose en lipidenprofiel te bepalen en eventueel de patiënt hiervoor naar de huisarts of internist (-endocrinoloog) te verwijzen. Een potentieel levensbedreigende bijwerking die kan ontstaan indien er sprake is van een ernstig klinisch beeld van dit exogene syndroom van Cushing, is dat er na het staken van het corticosteroidgebruik een ernstige centrale bijnierschorsinsufficiëntie op kan treden ten gevolge van langdurige suppressie van de endogene hypothalamus-hypofyse-bijnieras. Symptomen van bijnierschorsinsufficiëntie zijn: algehele malaise, spierzwakte, gastro-intestinale klachten (buikpijn, nausea, diarree), somberheid en hoofdpijn. Een bijnierschorsinsufficiëntie bij een ernstig cortisoltekort en een acute stressor (bijvoorbeeld een koortsende ziekte of operatie) kan leiden tot een levensbedreigende Addison-crisis. Een dergelijke crisis wordt gekenmerkt door milde bewustzijnsdaling tot coma,

hypotensie en bovenstaande algemene klachten, en kan uiteindelijk leiden tot overlijden.<sup>12</sup> Een van de consequenties van een iatrogene bijnierschorsinsufficiëntie door lokaal corticosteroidgebruik, is dat indien een patiënt aan ernstige stress blootgesteld is, zoals bij een grote operatie, er een stressschema gegeven moet worden.<sup>12</sup> Zo hebben we eerder een aantal categorieën van topicaal corticosteroidgebruik gedefinieerd, waarbij er een reëel risico bestaat (mede bepaald door hierna besproken factoren die de kans op systemische bijwerkingen beïnvloeden) op een relevante secundaire bijnierschorsinsufficiëntie, en waarbij een stressschema overwogen moet worden. Voor de topicale corticosteroiden zijn dit: (1) topicale sterkwerkende corticosteroiden  $\geq 2$  g/dag gedurende  $\geq 2$  weken, (2) topicale corticosteroiden én een klinisch fenotype van het syndroom van Cushing of symptomen van bijnierschorsinsufficiëntie. Om te beoordelen of dit noodzakelijk is, hebben we recent aangeraden om 's ochtends de serum cortisolconcentratie te bepalen.<sup>12</sup> Als om 08.00 uur een cortisolwaarde gemeten wordt  $< 100$  nmol/l (waarbij minstens gedurende 24 uur geen corticosteroiden gebruikt zijn), is dit een indicatie voor een perioperatief stressschema. Bij een cortisolwaarde om 08.00 uur  $> 470$  nmol/l, kan de actuele corticosteroiddoseringsvoortgezet worden op de dag van de operatie. Als de cortisolwaarde om 08.00 uur  $100-470$  nmol/l is, kan een ACTH-stimulatietest verricht worden. Indien de gestimuleerde cortisolwaarde  $> 500$  nmol/l is, zijn er geen perioperatieve extra corticosteroiden noodzakelijk. Pragmatisch kan er ook voor gekozen worden om deze patiënten extra corticosteroiden toe te dienen, met name als er sprake is van een spoedoperatie.<sup>12</sup>

### BIOLOGISCHE MECHANISMEN VAN CORTICOSTEROÏDEN DIE LEIDEN TOT GEWICHTSTOENAME

Corticosteroiden die in de circulatie terechtkomen kunnen op verschillende manieren leiden tot (abdominale) obesitas.<sup>2</sup> Ten eerste stimuleren deze hormonen hypertrofie van adipocyten door toename van de synthese en opslag van lipiden. Ook leiden ze tot hyperplasie van vetweefsel door toegenomen differentiatie van preadipocyten tot uitgerijpte adipocyten ('adipogenese'). Tegelijkertijd leiden corticosteroiden tot afname van de activiteit van het enzym lipoproteïnelyase en toename van lipolyse in het perifere vetweefsel en daarmee zorgen ze voor redistributie van vet naar de buikstreek.<sup>2</sup> Ten tweede stimuleren corticosteroiden de eetlust en met name ook de inname van calorierijk voedsel. Tot slot leiden corticosteroiden tot een afname van de activiteit van bruin vet, hetgeen kan leiden tot een trager rustmetabolisme en daardoor tot een toename van vetmassa. Aangezien het bekend is dat ook lokaal toegediende corticosteroiden de circulatie kunnen bereiken is het goed voorstelbaar dat dit soort effecten op de vetmassa optreden als bijwerking, met name bij een hogere dosering en langere toedieningsduur.<sup>6</sup>

## DETERMINANTEN VAN HET ONTSTAAN VAN SYSTEMISCHE BIJWERKINGEN VAN TOPICALE CORTICOSTEROÏDEN

De mate waarin bijwerkingen van topicale corticosteroiden optreden is van vele factoren afhankelijk: dosering, het type en de potentie van het corticosteroid, de toedieningsduur, de individuele gevoeligheid voor corticosteroiden en de snelheid van afbraak van deze hormoonpreparaten door metaboliserende enzymen.<sup>12</sup> Zo kan bijvoorbeeld de afbraak van corticosteroiden sterk worden vertraagd in interactie met medicijnen die het enzym CYP3A4 remmen.<sup>13</sup> Hiernaast is het bekend dat de individuele gevoeligheid voor de effecten van corticosteroiden deels genetisch bepaald is. Zo zijn er mensen die polymorfismen dragen van het GR-gen die gepaard gaan met een relatief grotere gevoeligheid voor corticosteroiden. Anderzijds komen er ook genetische GR-varianten voor die individuen enigszins resistent maken voor de effecten van corticosteroiden.<sup>14,15</sup> Van belang voor het al dan niet ontstaan van bijwerkingen van topicale corticosteroiden, zijn ook de leeftijd van de patiënt, de plaats van toepassing, de epidermale integriteit en de mate van ontsteking, de toepassingsvorm, type drager (vehiculum) en de potentie van het gebruikte corticosteroid.<sup>7</sup> Kinderen zijn gevoeliger voor het optreden van systemische effecten van topicale medicatie vanwege hun toegenomen verhouding van het totale lichaamsoppervlak ten opzichte van hun lichaamsgewicht (ongeveer 2,5 tot 3 maal die van volwassenen).<sup>16</sup> De kans op systemische effecten wordt tevens vergroot door het gebruik onder occlusie, gebruik op grote huidoppervlakken of huidplooiën en gelijktijdig gebruik van penetratiebevorderende geneesmiddelen (zoals salicylzuur, ureum, propyleenglycol). De absorptie kan niet alleen variëren tussen verschillende individuen, maar tussen verschillende anatomische locaties. Zo is de opname op de onderarm circa 1%, op de hoofdhuid ongeveer 4% en op het scrotum tot 35% van het topicale corticosteroid.<sup>7</sup> Ook de liezen, oksels, nek en gezicht absorberen grotere hoeveelheden lokale corticosteroiden. Berucht voor systemische bijwerkingen is het gebruik van lokale corticosteroiden bij kleine kinderen met luiertuitslag, waarbij de luiër zelf ook enige occlusie geeft.<sup>17</sup>

## CAUSALITEIT

Zoals hierboven vermeld zijn er meerdere redenen om te vermoeden dat lokale corticosteroiden een bijdrage leveren aan het ontstaan of in stand houden van overgewicht. Een andere verklaring voor het verhoogd voorkomen van corticosteroidgebruik bij obesen zou kunnen zijn dat obesen gemiddeld meer aandoeningen hebben, waarvoor corticosteroiden voorgeschreven worden. Zo komen bijvoorbeeld gewrichtsklachten vaker voor bij obesen, en zouden daarvoor vaker intra-articulaire injecties toegediend kunnen worden.<sup>18</sup> Echter, ook als deze injecties buiten beschouwing worden gelaten is het percentage gebruikers van lokale corticosteroiden nog steeds

hogere in de obesen ten opzichte van niet-obesen.<sup>8</sup> Ook laten sommige studies zien dat andere aandoeningen die frequent met lokale corticosteroiden behandeld worden, zoals astma en atopische dermatitis, vaker voorkomen bij mensen met overgewicht en obesitas.<sup>19,20</sup> Hierbij moet wel opgemerkt worden dat ook hier een aantal studies cross-sectioneel zijn, dus is er voorzichtigheid geboden met het trekken van conclusies over oorzaak en gevolg. Overigens zijn er ook andere recente studies die géén verhoogde prevalentie van atopische dermatitis, rinitis of astma bij obesen laten zien.<sup>21,22</sup> Onder de inhalatiesteroidgebruikers zullen er naast astmapatiënten veelal ook patiënten met COPD zijn, die zelfs in het algemeen een lagere BMI hebben.<sup>23</sup> Interessant is dat in een grote studie van Suissa et al. in astma- en COPD-patiënten werd aangetoond dat het gebruik van inhalatiecorticosteroiden gepaard gaat met een significante toename van 34% van het risico op incidentie diabetes mellitus, gedefinieerd als de initiatie van antidiabetische geneesmiddelen, en ook een verhoogd risico op de behoefte aan insulinebehandeling bij eerder alleen gebruik van orale glucoseverlagende middelen.<sup>24</sup> Dit risico nam sterk toe met hogere doses inhalatiecorticosteroiden.

Samenvattend kan worden gesteld dat er veel aanwijzingen zijn dat lokale corticosteroiden zorgen voor een toename van de hoeveelheid abdominale vetmassa en de bijbehorende metabole complicaties, zoals insulineresistentie. Met name indien er meerdere vormen van lokale corticosteroiden voorgeschreven worden, al dan niet gecombineerd met systemische vormen, dient een voorschrijvend arts alert te zijn op systemische bijwerkingen en het mogelijk ontstaan van een bijnierschorsinsufficiëntie na het staken. Toekomstige longitudinale studies in gebruikers van lokale corticosteroiden zullen nog meer duidelijkheid kunnen verschaffen over de frequentie en de mate van het ontstaan van systemische effecten zoals onder andere gewichtstoename.

## LITERATUUR

1. GIP databank, Zorg Instituut Nederland. 2015. (Accessed March 13., 2016, at <https://www.gipdatabank.nl/databank.asp>.)
2. Fardet L, Feve B. Systemic glucocorticoid therapy: a review of its metabolic and cardiovascular adverse events. *Drugs* 2014;74:1731-45.
3. Judd LL, Schettler PJ, Brown ES, et al. Adverse consequences of glucocorticoid medication: psychological, cognitive, and behavioral effects. *Am J Psychiatry* 2014;171:1045-51.
4. Lubeek SF, Stikkelbroeck MML, Jong EMGJ de, Seyger MMB. Een leidraad voor het gebruik van systemische glucocorticoiden binnen de dermatologie. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2016;26:83-9.
5. Udden J, Bjorntorp P, Arner P, Barkeling B, Meurling L, Rossner S. Effects of glucocorticoids on leptin levels and eating behaviour in women. *J Intern Med* 2003;253:225-31.
6. Mortimer KJ, Tattersfield AE. Benefit versus risk for oral, inhaled, and nasal glucocorticosteroids. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005;25:523-39.



7. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:1-15; quiz 6-8.
8. Savas M, Staufienbiel SM, Wester V, et al. High Prevalence of Glucocorticoid Use in Obese Patients Compared to Non-Obese Controls: a Retrospective Comparative Study. *The Endocrine Society's 98th Annual Meeting*. Boston, USA 2016.
9. Broersen LH, Pereira AM, Jorgensen JO, Dekkers OM. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2171-80.
10. Kobyletzki LB von, Bornehag CG, Hasselgren M, Larsson M, Lindstrom CB, Svensson A. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. *BMC Dermatol* 2012;12:11.
11. Decani S, Federighi V, Baruzzi E, Sardella A, Lodi G. Iatrogenic Cushing's syndrome and topical steroid therapy: case series and review of the literature. *J Dermatolog Treat* 2014;25:495-500.
12. van Rossum EF, Feelders RA. When is a perioperative glucocorticoid stress-dose regime indicated? *Ned Tijdschr Geneesk* 2015;159:A8277.
13. Foisy MM, Yakiwchuk EM, Chiu I, Singh AE. Adrenal suppression and Cushing's syndrome secondary to an interaction between ritonavir and fluticasone: a review of the literature. *HIV Med* 2008;9:389-96.
14. Rossum EF van, Lamberts SW. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition. *Recent progress in hormone research* 2004;59:333-57.
15. Manenschijn L, Akker EL van den, Lamberts SW, Rossum EF van. Clinical features associated with glucocorticoid receptor polymorphisms. An overview. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1179:179-98.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op [www.huidarts.info](http://www.huidarts.info).

## SAMENVATTING

Van systemische corticosteroïden is bekend dat zij een iatrogeen syndroom van Cushing kunnen veroorzaken. Recent onderzoek wijst uit dat ook lokale corticosteroïden, waaronder in de dermatologie breed toegepaste topische corticosteroïden, systemische effecten kunnen hebben. Eigenschappen van het corticosteroid en de patiënt, behandelingsduur, grootte van het huidoppervlak en anatomische locatie spelen een grote rol. Deze bijwerkingen kunnen variëren van een evident syndroom van Cushing of een potentieel levensbedreigende bijnierschorsinsufficiëntie tot subtielere bijwerkingen zoals gewichtstoename en insulineresistentie.

## TREFWOORDEN

corticosteroïden – obesitas – bijwerkingen

## SUMMARY

Systemic corticosteroids are known to cause an iatrogenic Cushing's syndrome. Recent research indicates that topical corticosteroids, including widely used topical corticosteroids in dermatology, may have systemic effects. Properties of the corticosteroid and the patient, duration of treatment, size and location of the skin surface play a major role. These side effects can range from obvious Cushing's syndrome or a potentially life-threatening adrenal insufficiency, to more subtle effects such as weight gain and insulin resistance.

## KEYWORDS

corticosteroids – obesity – side effects