

Glucose metabolism, bone homeostasis and inflammation in adults with atopic dermatitis

PhD thesis, Lise Gether

Atopisk eksem (AD) er en hyppig kronisk og tilbagevendende inflammatorisk hudsygdom karakteriseret ved tør og kløende hud med udbrud af eksem i typiske områder såsom albue- og knæbøjninger. Hos patienter med mild AD er inflammationen lokaliseret til huden, men patienter med moderat til svær AD har systemisk lavgrads-inflammation med forhøjede koncentrationer af cytokiner i blodbanen. Behandlingen af AD består i at smøre huden dagligt med fugtighedscremer kombineret med topikal anti-inflammatorisk behandling såsom topikale kortikosteroider (TCS) eller topikale calcineurin hæmmere (TCI) i tilfælde af eksemudbrud, hvor de påsmøres dagligt indtil eksemet er i ro og dernæst to gange ugentligt som udtrapningsbehandling eller fortsat som vedligeholdelsesbehandling.

Epidemiologiske studier har vist en sammenhæng mellem AD og type 2 diabetes samt AD og osteoporose, og denne association kan skyldes den systemiske lavgrads-inflammation, som findes hos patienter med AD eller residual confounding. Andre epidemiologiske studier viser associationer mellem brugen af TCS og risiko for type 2 diabetes, osteoporose og osteoporotiske frakturer, hvilket kunne betyde, at TCS har de samme systemiske endokrine bivirkninger som systemisk kortikosteroid. Det overordnede formål med dette ph.d.-projekt var at undersøge, om den øgede risiko for type 2 diabetes og osteoporose, som tidligere er fundet i epidemiologiske studier af patienter med AD, kunne bekræftes i et prospektivt (kort-tids) klinisk studie.

I **studie I** undersøgte vi, om patienter med mild til moderat AD havde nedsat insulinfølsomhed eller andre metaboliske forstyrrelser i glukosestofskiftet sammenlignet med raske kontroller. Glukosemetabolismen blev undersøgt ved den orale glukosetolerancetest og den hyperinsulinæmiske euglykæmiske clamp. Der var ingen forskel i glukosetolerance, insulinfølsomhed eller andre forandringer i glukosemetabolismen. Det antyder, at mild til moderat AD ikke øger risikoen for type 2 diabetes i sig selv. I **studie II** undersøgte vi, om helkropsbehandling med TCS og TCI sænkede inflammationen i huden og systemisk og forbedrede hudbarrierens integritet. Tapeprøver blev taget fra epidermis for at evaluere cytokinerne i huden og en hudbarriere markør (NMF). Blodprøver blev taget med henblik på at måle de systemiske cytokiner. Inflammationen i huden faldt mere ved behandling med TCS end TCI, men NMF blev signifikant bedret ved TCI behandling sammenlignet med TCS. Begge behandlinger sænkede den systemiske inflammation signifikant. Det indikerer, at TCI er bedre til at genoprette hudbarrieren selvom inflammationen i huden blev sænket mere effektivt med TCS behandling. Begge behandlinger sænker den systemiske inflammation effektivt. I **studie III** undersøgte vi, om helkropsbehandling med TCS sænkede insulinfølsomheden og knogleomsætningen sammenlignet med behandling med TCI. Insulinfølsomhed blev målt ved den hyperinsulinæmiske euglykæmiske clamp og knogleomsætning ved hjælp af markører for knogledannelse (P1NP) og knoglenedbrydning (CTX). Mod forventning øgede TCS insulinfølsomheden signifikant, mens knogleopbygningen blev sænket signifikant. Denne ændring var dog ikke signifikant sammenlignet med gruppen behandlet med TCI. Det indikerer,

at TCS ikke kompromitterer den perifere insulinfølsomhed, men påvirker knogledannelsen negativt.

Ud fra disse resultater kan det konkluderes, at mild til moderat AD ikke påvirker glukosemetabolismen, mens intensiv topikal behandling af moderat til svær AD sænker inflammationen i huden og systemisk, hvilket kan øge insulinfølsomheden, men samtidig påvirke knogledannelsen negativt.