



TREBALL DE FI DE GRAU

Universitat de Barcelona

Facultat de Farmàcia

RECOMANACIONS NUTRICIONALS EN EL TRACTAMENT AMB CORTICOIDES

Àmbit principal: Nutrició i Bromatologia

Àmbits secundaris: Fisiologia i Fisiopatologia i Farmacologia i Terapèutica

Marta Pagès Llorens

Convocatòria: Juny del 2015



Aquesta obra està subjecta a una [licència Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

ÍNDEX

1. Resum/Abstract	2
2. Introducció dels diferents àmbits acadèmics que es contempen en el treball	3
3. Introducció	3
4. Objectius	5
5. Material i mètodes	6
6. Resultats i discussió	7
6.1. Generalitats dels glucocorticoides	7
6.1.1. Síntesi i farmacocinètica	7
6.1.2. Relació estructura-activitat	10
6.1.3. Mecanisme d'acció	10
6.1.4. Efectes fisiològics	11
6.1.5. Pautes d'administració i suspensió del tractament	11
6.1.6. Vies d'administració	13
6.1.7. Indicacions terapèutiques	14
6.2. Efectes secundaris dels glucocorticoides. Què podem fer des del punt de vista nutricional?	17
6.2.1. Osteoporosi induïda per corticoides (OIC)	17
6.2.1.1. Fisiopatologia	17
6.2.1.2. Qui és més susceptible a patir OIC?	18
6.2.1.3. Diagnòstic de l'OIC	19
6.2.1.4. Algoritme terapèutic de l'OIC	20
6.2.1.5. Quines mesures generals podem prendre i què podem fer des del punt de vista nutricional?	21
6.2.2. Hiperglucèmia induïda per corticoides	26
6.2.2.1. Fisiopatologia	27
6.2.2.2. Qui és més susceptible a desenvolupar diabetis esteroïdal?	28
6.2.2.3. Diagnòstic i tractament de la hiperglucèmia esteroïdal	28
6.2.2.4. Quines mesures generals podem prendre i què podem fer des del punt de vista nutricional?	29
6.2.3. Augment de pes i lipodistròfia induïda per corticoides	32
6.2.3.1. Fisiopatologia	32

6.2.3.2.	Qui és més susceptible a desenvolupar lipodistròfia?	33
6.2.3.3.	Quines mesures generals podem prendre i què podem fer des del punt de vista nutricional?	33
6.2.4.	Miopatia induïda per corticoides	35
6.2.4.1.	Fisiopatologia	36
6.2.4.2.	Quines mesures generals podem prendre i què podem fer des del punt de vista nutricional?	36
6.3.	Proposta de taula guia pel consell farmacèutic en el tractament amb corticoides	37
7.	Conclusions	39
8.	Bibliografia	40
9.	Agraïments	42

1. RESUM

Els glucocorticoides són fàrmacs àmpliament utilitzats en el tractament de nombroses patologies d'origen inflamatori, al·lèrgic, autoimmune i en el transplantament d'òrgans o teixits. Aquests fàrmacs, han de prendre's en molts casos durant llargs períodes de temps, i poden causar múltiples efectes secundaris com: pèrdua de massa òssia, hiperglucèmies que poden desencadenar en diabetis i altres trastorns metabòlics com lipodistròfia, miopatia, trastorns dèrmics o augment de pes; també poden causar edema, hipertensió, glaucoma, trastorns psíquics i un augment del risc cardiovascular. La manera més eficaç de minimitzar els efectes adversos, és que es prescrivuin en la dosi més baixa necessària i durant el menor temps possible, però seria interessant saber si les recomanacions nutricionals també podrien jugar un paper important en la seva prevenció. Costa de creure llavors, que tot i el seu gran impacte en l'àmbit sanitari, actualment no hi hagi protocols establerts per tal de prevenir i tractar aquests efectes adversos i costi tant trobar informació sobre recomanacions nutricionals en el tractament amb glucocorticoides. Actualment, l'única aplicació que ha estat correctament estudiada ha sigut la del calci i la vitamina D en la prevenció de l'osteoporosi. La resta d'àmbits estan mal documentats i requereixen ser estudiats. Alguns autors aconsellen seguir una dieta poc calòrica, baixa en hidrats de carboni i practicar activitat física regular per tal de limitar l'augment de pes, la lipodistròfia i prevenir la diabetis. A més a més, l'activitat física i una dieta rica en proteïnes, podrien limitar la miopatia i prevenir les caigudes.

ABSTRACT

Glucocorticoids are drugs widely used in the treatment of many diseases of inflammatory, allergic and autoimmune origins, as well as organs and tissues transplantation. These drugs must be taken in many cases for long periods of time and can cause multiple side effects such as: bone mass loss, hyperglycemia that can lead to diabetes and other metabolic disorders such as lipodystrophy, myopathy, dermal disorders or weight gain; they can also cause edema, hypertension, glaucoma and mental disorders or increase cardiovascular risk. The most effective way to minimize adverse effects is to prescribe the lowest necessary dose for the shortest possible time, but it would be interesting to know whether nutritional recommendations could also play an important role in prevention. However, it is hard to believe that, despite its huge

impact on the health field, there are currently no established protocols to prevent and treat these adverse effects and it is still hard to find information on nutritional recommendations on treatment with glucocorticoids. Nowadays, the only application that has been properly studied is calcium and vitamin D in preventing osteoporosis. The remaining areas are poorly documented and need to be studied. Some authors recommend to follow a low calorie diet, low in carbohydrates, and to practice regular physical activity to control weight gain, lipodystrophy and to prevent diabetes. In addition, physical activity and a diet rich in protein could limit myopathy and prevent falls.

2. INTRODUCCIÓ DELS DIFERENTS ÀMBITS ACADÈMICS QUE ES CONTEMPLA EN EL TREBALL

El principal àmbit acadèmic que contempla aquest treball és la nutrició i bromatologia, ja que recopilar les recomanacions nutricionals que es podrien donar o es donen actualment als pacients sota teràpia glucocorticoide és el principal objectiu d'aquest treball.

Per entendre quines són les necessitats nutricionals que presenten aquests pacients, cal conèixer, per una part, la pròpia farmacologia i terapèutica dels glucocorticoides i, per l'altra, la fisiologia i fisiopatologia que presenten els pacients que els prenen. Aquests, són els altres àmbits que es trobaran presents en el treball.

S'ha escollit la farmacologia i terapèutica perquè és primordial conèixer bé la naturalesa del propi fàrmac, així com quina varietat hi ha al mercat, a qui s'administren, les vies per les quals s'administren, en quines pautes, i com actuen un cop es troben dins l'organisme.

L'àmbit de la fisiologia i la fisiopatologia s'ha escollit per la necessitat de descriure la simptomatologia produïda pels diferents efectes secundaris que causen els corticoides així com el mecanisme pel qual és causada.

3. INTRODUCCIÓ

Els glucocorticoides, des de fa dècades, són fàrmacs massivament utilitzats en les diferents especialitats mèdiques per les seves propietats antiinflamatòries i immunosupressores. Els glucocorticoides, però, també tenen moltes altres propietats ja

que actuen com a hormones reguladores del metabolisme a un nivell molt general. Quan aquests fàrmacs s'utilitzen en casos de funció reduïda de l'escorça suprarenal, totes les seves accions són necessàries, però quan s'utilitzen com a antiinflamatoris, totes les accions diferents de la antiinflamatòria constitueixen efectes adversos. El tractament perllongat amb dosis altes de corticosteroides pot induir l'aparició d'un Síndrome de Cushing iatrogènic, que es caracteritza per la manifestació de múltiples efectes metabòlics, alguns d'ells potencialment greus.¹

Alguns efectes secundaris dels glucocorticoides poden aparèixer durant la primera setmana del tractament: Trastorns neuropsiquiàtrics dominats per eufòria, insomni i irritabilitat i, rarament, apareixen casos de psicosi (sobretot en dosis elevades) i de depressió suïcida paradoxal. També pot aparèixer hiperglucèmia, hipertensió, anorèxia, poden donar-se ulceracions colòniques, pot haver-hi un augment de la susceptibilitat a infeccions (sobretot les virals, micòtiques i tuberculosi), augment de l'acne i irregularitats menstruals en dones.²

A partir de la primera setmana, si el tractament es cronifica, poden aparèixer altres efectes adversos com: redistribució del teixit adipós (acumulació a la part inferior de l'abdomen i al clatell donant lloc a la característica esmena de búfal), hiperglucèmia i aparició de diabetis, edema (característica cara de lluna plena), miopatia, osteoporosi, destrucció indolora de les articulacions (sobretot si el fàrmac és administrat a l'interior de l'articulació), pèrdua renal de potassi (secundària a l'activitat mineralocorticoide), alcalosi, glaucoma, cataractes subcapsulars posteriors, diplopia, equimosi, púrpura i estries cutànies. Degut a la marcada osteoporosi, a llarg termini, poden aparèixer fractures òssies espontànies i col·lapse vertebral² i, l'alteració metabòlica lipídica pot donar lloc a una hiperlipèmia, donant lloc a una major morbiditat cardiovascular i possiblement una aterosclerosi prematura.³ A més a més, aquests

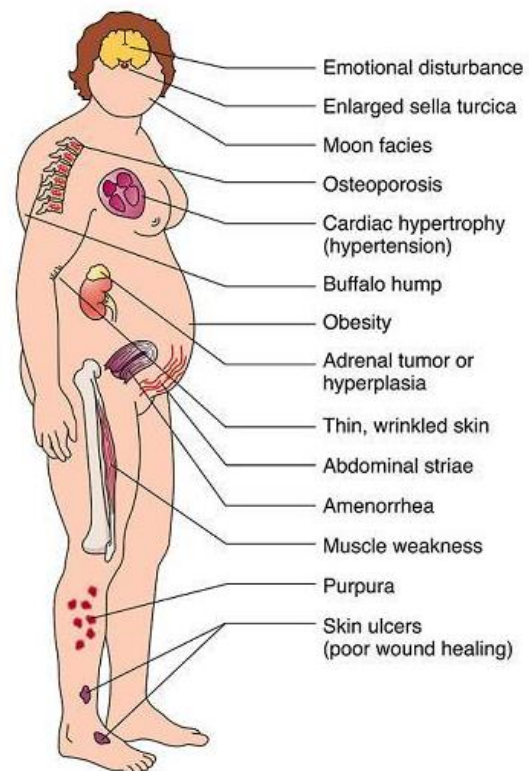


Figura 1: Efectes secundaris al tractament amb glucocorticoides. Síndrome de Cushing iatrogènic. Font: <http://imgbuddy.com/corticosteroids-side-effects.asp>

fàrmacs també poden produir retràs en el creixement en nens degut a una disminució significativa de la secreció de GH (hormona del creixement).⁴

Els glucocorticoides administrats per via inhalatòria s'associen amb un baix grau d'absorció sistèmica, pel que en principi, no haurien de donar problemes.⁵ Els glucocorticoides aplicats de manera tòpica poden donar lloc a prurit, irritació, sequedat, vasoconstricció, fol·liculitis, acne, infeccions per bacteries o llevats, hipopigmentació, atròfia o estries. A part dels diferents efectes locals anteriors, també hi ha risc de que apareguin efectes a nivell sistèmic, sobretot si s'utilitzen embenats oclusius. Els glucocorticoides oftalmològics tòpics, a part de provocar exacerbacions greus d'infeccions virals, micòtiques i bacterianes de l'ull, també poden causar glaucoma.²

En l'actualitat, la nutrició i altres mesures higiènic-dietètiques, han pres gran importància pel bon funcionament de l'organisme i en la prevenció i el tractament de nombroses patologies. El fet que els glucocorticoides administrats exògenament causin múltiples desordres metabòlics com diabetis, dislipèmies o hipertensió, entre d'altres, malalties per les quals existeixen dietes i mesures nutricionals ben determinades, fa pensar que la nutrició podria jugar un paper important en l'aparició i desenvolupament d'aquests efectes secundaris. Aquest treball pretén fer una revisió dels coneixements actuals sobre com la nutrició podria ajudar en alguns d'aquests efectes adversos.

4. OBJECTIUS

L'objectiu principal d'aquest treball és fer una recerca dels coneixements actuals sobre com la nutrició podria tenir un efecte positiu en els pacients sota administració de glucocorticoides.

Objectius específics:

- Descriure els corticoides des de la perspectiva farmacològica.
- Cercar quines són les pràctiques més habituals en l'ús de corticoides en l'actualitat.
- Descriure el mecanisme pel qual els corticoides causen els diferents efectes adversos d'interès.
- Conèixer si la nutrició pot beneficiar als pacients sota teràpia amb glucocorticoides. Si és així, recopilar les diferents mesures nutricionals i conèixer el seu fonament científic.

- Elaborar una taula que sintetitzi el contingut del treball i pugui ajudar als farmacèutics a oferir consell nutricional als pacients tractats amb corticoides.

5. MATERIAL I MÈTODES

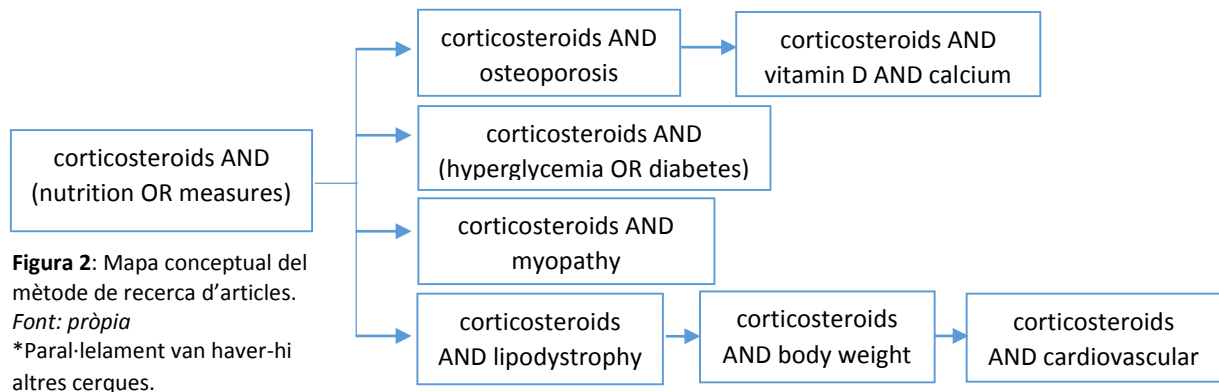
Aquest treball s'ha basat tant en la recerca d'articles científics com de llibres.

- Els articles han estat cercats i consultats des del buscador d'accés lliure *Pubmed* i el buscador *Recercador+* que proporciona la Universitat de Barcelona des de la pàgina de *Centre de Recursos per a l'Aprenentatge i la Investigació (CRAI)*. Els articles als quals s'ha pogut accedir, han estat tots aquells d'accés lliure i els publicats per revistes a les quals la UB hi està inscrita. En la selecció dels articles, el criteri ha estat que fossin articles científics el més actuals possible, preferentment de revisió sistemàtica i metaanàlisis i escrits en castellà, anglès o francès. Aquests articles, juntament amb els estudis aleatoritzats i controlats amb baix biaix són els que ens indiquen més evidència científica.
- Els llibres consultats han sigut o bé en format físic, proporcionats per la Biblioteca de la Facultat de Farmàcia i la Biblioteca del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona (COFB), o bé en format electrònic, consultats des de la base de dades de *Google Books*. S'han consultat llibres de farmacologia, fisiologia i fisiopatologia, nutrició i dietoteràpia.

El treball s'ha organitzat en 3 apartats principals. En el primer apartat, es presenta la farmacologia bàsica dels glucocorticoides i la practica clínica actual que els envolta. En el segon apartat, es presenten els efectes adversos estudiats en aquest treball i les recomanacions nutricionals per cada un d'ells; no es parla de tots els efectes causats pels glucocorticoides comentats a la introducció, sinó que se centra en aquells en que, en l'actualitat, existeix alguna evidència de que la nutrició hi pot tenir alguna repercussió. El tercer i últim apartat consisteix en una taula que intenta recopilar totes les recomanacions nutricionals que han estat comentades al llarg del treball.

La recerca d'informació sobre recomanacions nutricionals ha estat el més difícil en l'elaboració d'aquesta memòria. Primerament, es va començar per la cerca de llibres on es descriguessin els principals efectes secundaris causats pels glucocorticoides. Paral·lelament, es va fer una cerca d'articles que incloguessin els conceptes "corticosteroids AND (nutrition OR measures)". Tot i els milers de resultats

proporcionats per aquesta cerca, els articles que realment eren d'interès per aquest treball van ser molt pocs, i deien que la evidència de que es disposa en l'actualitat sobre aquest tema és baixa. A partir d'aquesta recerca, es va treure la conclusió que actualment només existeix consens sobre les mesures que cal prendre davant l'osteoporosi induïda per corticoides com comenta Sailer et al³ *“Prevention of osteoporosis is well codified, but prevention of other adverse effects is not. If there is some consensus on the prevention of glucocorticoid-induced adverse events, there are also many habits since interventional studies are lacking”*. A partir d'aquest article, també es va arribar a la conclusió que els altres efectes adversos més estudiats en l'actualitat són la hiperglucèmia, la lipodistròfia, l'augment de pes i la miopatia. Aquestes, van ser les següents matèries de recerca. Per cada una d'elles s'han buscat articles i s'han consultat llibres sobre la dieta indicada en cada patologia.



6. RESULTATS I DISCUSSIÓ

6.1. GENERALITATS DELS GLUCOCORTICOIDES

6.1.1. SÍNTESI I FARMACOCINÈTICA

Els glucocorticoides són el conjunt de fàrmacs derivats del cortisol o la hidrocortisona, una hormona esteroïdal de naturalesa fisiològica produïda per l'escorça suprarenal.²

L'escorça suprarenal és una de les estructures endocrines més importants pel manteniment d'una funció metabòlica normal. Està composta per tres capes, i

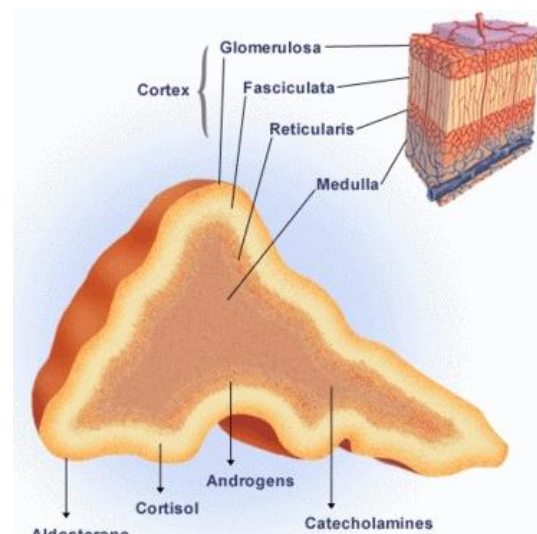


Figura 3: Biòpsia de la glàndula suprarenal. Font: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=84658>

cada una d'elles sintetitza un grup diferent d'hormones: La capa externa o **glomerular** produeix mineralocorticoides (sent el producte final l'aldosterona), la capa intermèdia o **fascicular** genera glucocorticoides (amb cortisol com l'hormona final) i la capa interior o **reticular** dona origen la testosterona.^{5,6} Aquestes tres vies biosintètiques utilitzen el colesterol, el qual es troba en abundància a la glàndula suprarenal.²

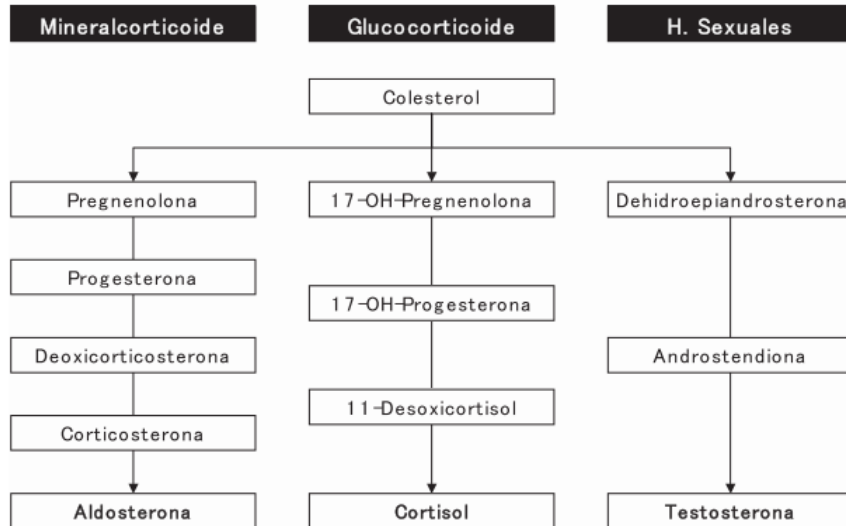


Figura 4: Rutes biosintètiques de l'escorça suprarenal per l'obtenció dels diferents esteroides suprarenals. Font: Galofré, J. C. Manejo de los corticoides en la práctica clínica.⁵

La secreció diària de cortisol està sota control de l'**eix hipotàlem -hipofisitari**. L'estímul que promou l'alliberament de cortisol és la corticotropina (ACTH). Aquesta hormona s'allibera en l'hipòfisi anterior actuant sobre l'escorça suprarenal dels ronyons provocant l'alliberament del cortisol. A la vegada, l'alliberament d'ACTH és regulat pel factor d'alliberació de la corticotropina (CRF), el qual presenta origen hipotalàmic.^{7,8}

La manera de regular la secreció és a través de la **retroalimentació negativa (feedback negatiu)**. Els mateixos glucocorticoides, s'uneixen a l'hipotàlem i la hipòfisi mitjançant uns receptors i bloquegen l'alliberació de CRH i ACTH inhibint així la seva pròpia

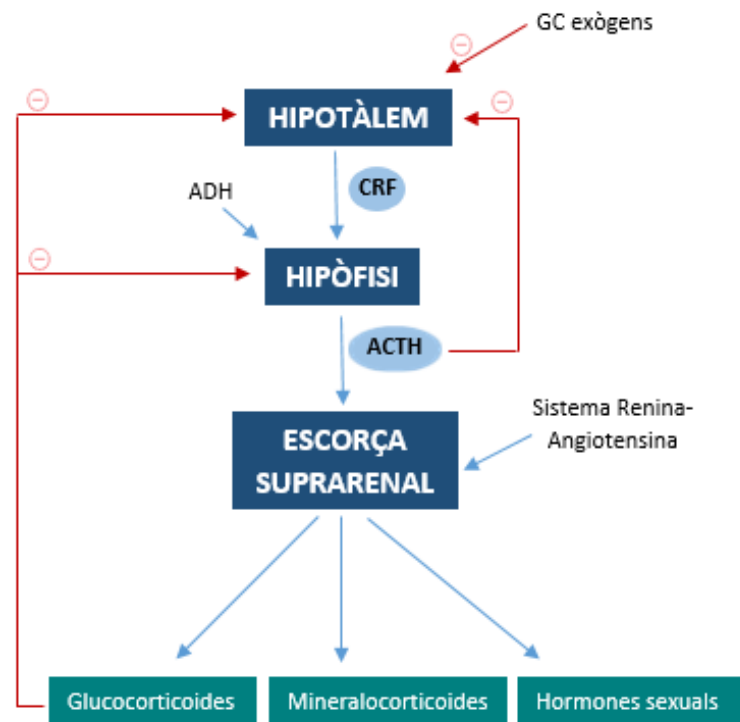


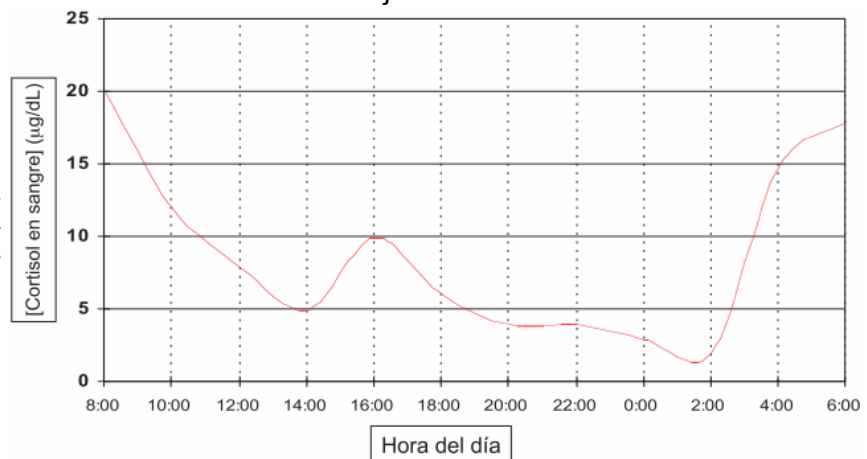
Figura 5: Esquema dels òrgans, sistemes i hormones relacionats en la síntesi dels diferents esteroides suprarenals. Font: pròpia. Informació extreta de: Rang, H.P. et al. Farmacología. 5a ed.⁷

síntesi. En el moment en que donem corticoides de forma exògena també es produeix aquest efecte de *feedback* i, si donem dosis molt elevades, es pot produir una detenció per inhibició de l'alliberació dels corticoides a nivell endogen, que podria donar lloc, inclús, a una atròfia de l'escorça suprarenal.⁷

Els nuclis suprahipotalàmics i hipotalàmics integren respostes a estímuls sensitius, emocionals i químics, fent que en situacions d'estrès físic, com traumatismes o cirurgia, en situacions d'estrès emocional i en hipoglucèmia s'augmenti la secreció de glucocorticoides.^{2,8}

L'alliberació de CRH, ACTH i glucocorticoides segueix un **ritme circadiari**, és a dir que varia àmpliament durant les 24 hores del dia. La concentració màxima d'hidrocortisona es dona entre les 6 i les 8 de la matinada coincidint amb el moment de despertar, i va disminuint progressivament al llarg del dia (amb presència d'un pic a mitja jornada) fins que la concentració és mínima als voltants de la mitjanit.^{2,5,8}

Figura 6: Nivells de cortisol en sang al llarg del dia. *Font: Galofré, J. C. Manejo de los corticoides en la práctica clínica.*⁵



El ritme pot perdre's sota estrès psico-físic, situacions patològiques com la depressió o el síndrome de Cushing o per l'administració exògena de glucocorticoides. En situacions d'estrès, la secreció de cortisol pot augmentar fins a 10-15 vegades.^{6,8}

La secreció normal de cortisol oscil·la entre 8 y 15 mg/dia i la seva vida mitja varia entre 70 i 120 minuts. Només el 10% del cortisol circula en forma lliure i la resta s'uneix a proteïnes transportadores, bàsicament a l'albumina i la transcortina (CBG). Per això, tota situació hepàtica que augmenti la síntesi hepàtica de CBG, com la diabetis mellitus, l'hipertiroidisme o el tractament amb esteroides sexuals (com els anticonceptius orals), es traduirà en una major concentració en sang de cortisol total. Pel contrari, valors baixos de CBG es poden trobar en situacions com la malaltia hepàtica, síndrome nefròtic, mieloma múltiple, hipotiroidisme i obesitat.^{5,6,7}

6.1.2 RELACIÓ ESTRUCTURA-ACTIVITAT

L'activitat antiinflamatòria dels esteroides corticals suprarenals es relaciona amb la seva **activitat glucocorticoide**, mentre que alguns dels efectes colaterals, com la retenció de sodi o l'edema, s'associen amb l'**activitat mineralocorticoide**. Per aquest motiu, els fàrmacs sintètics comercialitzats interessa que exerceixin una major activitat glucocorticoide i una menor activitat mineralocorticoide que la cortisona o el cortisol.²

Glucocorticoide	Potencia Glucocorticoide	Potencia Mineralocorticoide	Dosis Equivalente (mg)	Vida media(Min)
Acción corta (8 - 12 hrs.)				
Cortisol	0.8	0.8	25	80 – 120
Cortisona (inactiva)	1	1	20	80 – 120
Hidrocortisona*	0.8	0.8	25	80-120
Acción intermedia (12 - 36 hrs.)				
Prednisolona	4	0.25	5	120 – 200
Prednisona (inactiva)	4	0.25	5	130 – 300
Metylprednisolona	5	<0.01	4	130 - 180
Deflazacort	5	<0.01	4	130 - 180
Triamcinolona	5	0	4	120 - 180
Acción prolongada (12 - 36 hrs.)				
Betametasona	30 - 40	<0.01	0.75	130 - 330
Dexametasona	25	<0.01	0.6	150 - 270

* Químicamente idéntica a la cortisona

Figura 7: Taula comparativa de potències glucocorticoide/mineralocorticoide, dosis equivalents i vides mitges dels diferents glucocorticoides classificats segons temps d'acció. *Font: Gómez Ordóñez, S., Gutiérrez Álvarez, A.M., Valenzuela Plata, E.L. Corticoides: 60 años después, una asignatura pendiente.*⁹

6.1.3. MECANISME D'ACCIÓ

Els glucocorticoides actuen fixant-se a elements receptors per a glucocorticoides al DNA. El resultat final és **la intensificació o la reducció de la transcripció gènica** que condueix a un augment o una disminució de la síntesi de certes proteïnes. Quan l'hormona glucocorticoide travessa la membrana cel·lular s'uneix a un receptor citosòlic que es troba inactivat degut a la fixació a unes proteïnes específiques, incloses algunes de shock tèrmic. El complex experimenta alteracions de la configuració que permeten la dissociació de la proteïna de shock tèrmic i el dímer actiu, llavors, aquest és translocat al nucli de la cèl·lula.³¹ S'estima que hi ha entre 10 i 100 gens efectors per glucocorticoides en cada cèl·lula, però no tots s'expressen en totes les cèl·lules.^{2,7}

Els glucocorticoides, en elevades concentracions, també poden produir efectes d'aparició ràpida no genòmics.¹

L'efecte mineralocorticoide es deu a l'actuació sobre els túbuls distals i els túbuls col·lectors renals, on augmenta l'expressió de gens que codifiquen proteïnes que augmenten la reabsorció de sodi des del líquid tubular en intercanvi per potassi. Els mineralocorticoïdes promouen efectes similars a altres nivells tissulars com el còlon, les glàndules salivals i les glàndules sudorípares.¹⁰

6.1.4. EFECTES FISIOLÒGICS

L'interès clínic dels glucocorticoïdes se centra principalment en els seus efectes antiinflamatoris i immunosupressors. La resta d'efectes, per tant, seran considerats efectes adversos.

<p>METABOLISME GLUCÍDIC: ↑ gluconeogènesi, ↑ síntesi glucagó, ↓ utilització perifèrica de la glucosa (efecte advers: insulino-resistència/diabetis)</p>	<p>METABOLISME PROTEIC: ↑ proteòlisi (e.a.: pèrdua massa muscular i debilitat de la pell)</p>
<p>METABOLISME LIPÍDIC: ↑ lipòlisi (e.a.: lipodistròfia->cara de lluna plena i coll de búfal, ↑ risc cardiovascular, ↑ pes)</p>	<p>EQUILIBRI HIDROELECTROLÍTIC (efecte mineralocorticoide): ↑ retenció sodi i aigua (e.a: hipertensió i edema) ↑ excreció potassi (e.a.: hipopotassèmia -> ICC, cefalees i rampes musculars)</p>
<p>EFECTE ANTIINFLAMATORI: A l'inici (↓vasodilatació, edema, migració leucòcits, formació fibrina) i en fases avançades (proliferació cel·lular i remodelat). Inhibeixen COX-2 (↓síntesi PG), ↓ òxid nítric, ↓ histamina, ↑ lipocortina, mort limfòcits B i T, etc. (e.a.: retard curació i emmascarament noves lesions)</p>	<p>RESPOSTA IMMUNITÀRIA: ↓ resposta immunitària, interrompen el processament d'antígens, indueixen apoptosi de limfòcits B i T, etc. (e.a.: ↑ risc d'infeccions, ↑ eritròcits, plaquetes i neutròfils, reagudització herpes zòster i tuberculosi)</p>
<p>SISTEMA OSTEOMUSCULAR: ↓ absorció i ↑ excreció de calci ↓ formació de l'os (e.a.: osteoporosi, osteonecrosi) ↓ massa muscular (e.a.: miopatia) Inhibeixen producció de factors de creixement (e.a.: retard del creixement en nens)</p>	<p>APARELL DIGESTIU: ↑ secreció HCl i pepsina ↓ prostaglandines (factors protectors) (e.a.: gastritis, úlcera)</p>
<p>SNC: Trastorns emocionals (e.a.: inestabilitat emocional-> eufòria, insomni, etc.)</p>	<p>ULLS: ↑ pressió intraocular (e.a.: glaucoma) opacificació del cristal·lí (e.a.: cataractes)</p>

Figura 8: Principals efectes fisiològics dels glucocorticoïdes agrupats per sistema sobre el qual actuen. Font: pròpia. Informació extreta de: Galofré, J. C. *Manejo de los corticoides en la práctica clínica*.⁵

*Les frases entre parèntesi fan referència als efectes adversos (e.a.). ICC = insuficiència cardíaca congestiva.

6.1.5. PAUTES D'ADMINISTRACIÓ I SUSPENSIÓ DEL TRACTAMENT

Per tal de prevenir i minimitzar els efectes adversos cal tenir en compte certs aspectes:

- Utilitzar els derivats amb menor activitat mineralocorticoide.
- Utilitzar els glucocorticoïdes a la dosi més baixa i durant el menor temps possible.

- Aplicació local si és possible, tot i que no es pot descartar certa acció sistèmica.
- Seguir règims de dosificació que minimitzin el risc d'inhibició de l'eix hipòfisi-suprarenal:
 - **Administració circadiària:** Donar els corticoides a primera hora del matí, després que s'hagi produït el pic de secreció endògena. Així, imitem el patró endogen i quan acabi el dia, els nivells de cortisol tornaran a ser normals, permetent que al matí següent l'organisme pugui tornar a produir els nivells normals de cortisol.¹
 - **Terapèutica a dies alterns:** Un dia no es donarà tractament i un altre s'administrarà una dosi alta. S'ha de tenir en compte, però, que hi ha malalties que depenen de que hi hagi uns nivells estables de corticoides en sang i que en els períodes en que no es prenen glucocorticoides es pot produir una reagudització de la malaltia.^{1,7}
- Retirada progressiva i pauta del tractament per evitar el **síndrome de retirada**: En el moment en que deixem d'administrar el tractament, ens trobem amb que el nostre organisme no fabricarà corticosteroides i hi haurà una deficiència de cortisol, apareixent el síndrome de retirada. Si el tractament es retira de manera brusca o inadequada, podrà provocar-se una **insuficiència suprarenal aguda** donant lloc a un quadre de malestar, miàlgia, dispnea, anorèxia, hipoglucèmia, nàusees, vòmits, febre, hipotensió, etc.; podent arribar a ser mortal en casos greus. Els glucocorticoides d'acció intermèdia produeixen menys inhibició de l'eix hipòfisi-suprarenal.² Per evitar aquesta situació, és important que es faci una **retirada gradual** per donar temps a l'organisme d'adaptar-se perquè torni a sintetitzar els nivells normals de corticoides.¹ Aquesta supressió de l'eix hipòfisi-suprarenal pot arribar a ser severa i perdurar de setmanes a mesos després de la interrupció de tractaments perllongats a altes dosis de corticoides. En tractaments amb dosis reduïdes, també es pot donar un cert nivell de supressió, però aquesta reverteix amb rapidesa. No obstant, cal tenir en compte que la interrupció brusca del tractament pot donar lloc a una exacerbació aguda de la malaltia subjacent. En certes afeccions agudes, en canvi, pot ser necessari administrar dosis massives de glucocorticoides i la duració breu d'aquests tractaments, impedeixen la instal·lació d'un grau significatiu de supressió de l'eix hipòfisi-suprarenal.²

6.1.6. VIES D'ADMINISTRACIÓ

Els glucocorticoides poden administrar-se per diverses vies segons la seva farmacocinètica. Tots poden administrar-se de manera sistèmica, per via **intramuscular** o **intravenosa**. La majoria d'ells són actius via oral. També poden administrar-se de forma local en l'administració intraarticular, en cremes o pomades per la pell, aerosols per les vies respiratòries i **gotes** pels ulls o el nas. Sempre que es pugui, s'hauran d'administrar per via tòpica,

ja que els efectes sistèmics seran menys probables.⁷

Figura 9: Classificació dels diferents glucocorticoides segons la via d'administració. Font: adaptació de: Universidad del Zulia (Facultad de Medicina - Departamento de ciencias fisiológicas). Corticosteroides.

VIA SISTÈMICA	VIA TÒPICA	VIA RESPIRATÒRIA
Hidrocortisona Betametasona Dexametasona Prednisona Prednisolona Metilprednisolona Deflazacort	Betametasona Clobetasol Fluocortolona Hidrocortisona Mometasona Diflucortolona Fluocinolona Flumetasona	Beclometasona Budesonide Fluticasona

L'eficàcia **tòpica** dels glucocorticoides depèn de la potència de l'esteroides, la concentració en la preparació utilitzada, el coeficient de permeabilitat, el vehicle i els excipients acompanyants i els processos metabòlics locals. Excepte en els casos de trastorns greus, molts autors prefereixen utilitzar esteroides de baixa potència, encara que les preparacions d'alta potència s'utilitzin en concentracions reduïdes. Els fàrmacs amb un elevat coeficient de distribució lípid-aigua tendeixen a restar més temps en la



Figura 10: Tub de pomada. Font: http://www.diarioimagen.net/?attachment_id=69076

pell que no els agents hidrosolubles. Això implica que exerceixen una acció local més perllongada i que s'associen amb menys efectes colaterals sistèmics, sobretot si el fàrmac experimenta un metabolisme sistèmic ràpid. El bandatge oclusiu augmenta l'absorció sistèmica del fàrmac afavorint

l'aparició d'efectes sistèmics. És important saber que quan s'utilitza un corticoide tòpic de manera crònica poden aparèixer efectes adversos molt semblants als que esperariem trobar rere l'administració a nivell sistèmic.^{2,11} L'efecte secundari més freqüent en les administracions és l'atròfia cutània en el lloc d'aplicació. Els efectes adversos locals són més freqüents en nens, en els quals la relació entre superfície corporal i pes és major que en adults.¹¹

A vegades, també es recorre a la **injecció local** d'un derivat molt soluble del fàrmac que ràpidament dóna lloc a la generació de l'esteroides parenteral. No obstant, aquestes

formulacions també abandonen molt ràpidament el lloc d'injecció, per aquest motiu a la pràctica clínica es prefereix usar combinacions amb derivats insolubles o injectar exclusivament els derivats insolubles a fi d'aconseguir un efecte més perllongat.²

L'administració **intraarticular** s'associa amb un baix grau d'efectes secundaris a nivell sistèmic, en canvi, si que s'han observat alguns casos de lipòlisi local secundària.¹²

En quant a l'administració per via **inhalatòria**, en l'actualitat, es compta amb inhaladors i aerosols nasals de glucocorticoides que exerceixen una activitat tòpica elevada i posseeixen una biodisponibilitat sistèmica escassa. S'utilitzen els corticoides que s'associen amb una baixa absorció sistèmica o amb un alt grau de metabolisme hepàtic.²



Figura 11: Inhalador pressuritzat. Font: <http://www.mipediatraonline.com/inhaladores-en-bebes-y-ninos/>

6.1.7. INDICACIONS TERAPÈUTIQUES

Els corticoides suprarenals són utilitzats com **terapèutica de reposició** en pacients amb insuficiència suprarenal (per exemple, en la malaltia d'Addison o en la hiperplàsia suprarenal congènita). Aquests pacients poden requerir tant glucocorticoides com mineralocorticoides i els efectes tòxics són infreqüents en aquesta indicació, ja que les dosis administrades són baixes perquè l'objectiu del tractament és reemplaçar les concentracions corporals fisiològiques.²

Els glucocorticoides s'utilitzen també pel tractament de malalties no endocrines: reumàtiques, inflamatòries, al·lèrgiques, neoplàsiques i d'altres naturaleses. En aquests casos, els seus efectes són pal·liatius i no eradiquen la causa subjacent del trastorn. És necessari administrar **dosis suprafisiològiques** en aquests pacients, de manera que els efectes adversos són inevitables.²

En malalties inflamatòries o col·lagenopaties lleus, normalment és suficient administrar règims de dosis baixes per obtenir els efectes pal·liatius. En trastorns inflamatoris o immunitaris greus o en neoplàsies que responen a corticoides, pot ser necessari administrar dosis elevades d'aquests agents durant períodes perllongats i, en conseqüència, aquests pacients habitualment pateixen efectes secundaris. En certes afeccions agudes com el *shock* bacterià o l'estatus asmàtic, pot ser necessari administrar dosis massives de glucocorticoides. L'administració de dosis altes a curt termini, pot

induir un quadre psicòtic, una hemorràgia gastrointestinal o un coma diabètic hiperosmolar.²

- **Trastorns artrítics i reumàtics:** És l'aplicació antiinflamatòria més generalitzada dels glucocorticoides. Aquests estan indicats en casos severes d'artritis reumatoide quan hagin fracassat altres tractaments. Poden administrar-se via intraarticular o via oral.¹ Els seus efectes immunosupressors també desenvolupen un paper terapèutic en aquest grup de trastorns, el qual compren en lupus eritematós sistèmic, la poliarteritis nodosa, l'arteritis temporal, la granulomatosi de Wegener, la poliomiositis i la polimiàlgia reumàtica. També poden estar indicats en la malaltia de Still, les malalties mixtes del teixit connectiu, els síndromes lupoides produïts per fàrmacs i l'artropatia psoriàsica.²



Figura 12: Dibuix d'una ma amb artritis reumatoide.
 Font:
<http://www.elpais.cr/2015/04/17/piden-a-gobiernos-de-a-latina-considerar-la-artritis-como-prioridad-de-salud/>

Els glucocorticoides també s'usen de manera temporal en altres afeccions reumàtiques o artrítics com l'artrosi, l'espondilitis anquilosant sistèmica, la fibrosi gotosa i el síndrome de Reiter. En aquestes malalties, l'administració crònica d'aquests fàrmacs no està justificada degut a l'alta relació toxicitat/benefici.²

- **Malalties al·lèrgiques:** En la malaltia del sèrum, la dermatitis de contacte, l'edema angioneuròtic o les picades d'insectes.¹ En els trastorns al·lèrgics aguts greus pot estar indicada l'administració de glucocorticoides sistèmics, però no pel tractament de les al·lèrgies cròniques (excepte durant les exacerbacions agudes, on es recomana d'administració intravenosa i pot ser necessari un tractament inicial amb adrenalina).^{1,2}
- **Malalties respiratòries:** En l'actualitat s'han usat corticosteroides tòpics potents per via inhalatòria pel tractament crònic de l'asma bronquial i per via intranasal pel de la rinitis no infecciosa crònica. Així mateix, els glucocorticoides sistèmics poden utilitzar-se pel tractament de l'asma bronquial agut, l'estatus asmàtic i alguns tipus de de malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC). També supprimeixen les manifestacions al·lèrgiques i inflamatòries de la triquinosi.²
- **Malalties cutànies:** Els glucocorticoides tòpics o sistèmics també milloren de manera significativa certs símptomes i malalties cutànies com el prurit, la

psoriasi, la dermatitis herpetiforme i l'èczema. El pèmfig, l'eritema multiforme, la dermatitis exfoliativa i la micosis fungoide, per lo general, requereixen un tractament sistèmic, el qual pot salvar la vida del pacient.^{1,2}

- **Malalties oculars:** S'usen en el tractament de la inflamació ocular aguda no infecciosa i en certes inflamacions infeccioses; en aquest últim cas habitualment associat a antibiòtic. Cal fer un seguiment estricte ja que poden augmentar la pressió intraocular o augmentar la incidència de cataractes.²
- **Malalties renals:** Usat en el síndrome nefròtic.¹
- **Malalties digestives:** En la colitis ulcerosa, ja sigui amb ènemes o supositoris o via oral.²
- **Malalties neoplàsiques:** Poden exercir una acció pal·liativa en la leucèmia aguda i la leucèmia limfocítica crònica i, a més a més, formen part integral d'alguns règims antineoplàstics. Suprimeixen l'anèmia hemolítica autoimmune, l'anèmia no hemolítica, la granulocitopènia i la trombocitopènia resultant de la invasió de la medul·la òssia. Aquests efectes són només temporals i amb el temps el pacient es torna refractari al tractament amb esteroides. Els glucocorticoides també poden suprimir de manera transitòria la malaltia de Hodgkin, el limfosarcoma i el mieloma múltiple.²
- **Altres aplicacions:** Els glucocorticoides poden ser beneficiosos en les recidives agudes de l'esclerosi múltiple crònica. També poden reduir la incidència i severitat del síndrome de diestrès respiratori en nounats. La miastenia gravis també pot respondre al tractament amb glucocorticoides degut als efectes immunosupressors d'aquests agents. En el tractament del shock endotòxic, dosis massives de glucocorticoides suprimeixen els efectes vasculotòxics de la toxina. També són beneficiosos en certs edemes cerebrals com l'edema vasogènic. En pacients amb meningitis bacteriana els beneficis associats amb els glucocorticoides és probable que es deguin a una reducció de la permeabilitat de la barrera hematoencefàlica i la inhibició de la producció de citocines, sobretot el TNF-alfa.²

En definitiva, els glucocorticoides poden ser útils en qualsevol malaltia o síndrome en la qual la inflamació o la resposta immunitària desenvolupin un paper important.

6.2. EFECTES SECUNDARIS DELS GLUCOCORTICOIDES. QUÈ PODEM FER DES DEL PUNT DE VISTA NUTRICIONAL?

La pèrdua de massa òssia, la hiperglucèmia, la dislipèmia i la pèrdua de massa muscular, han estat, fins el moment, els efectes secundaris més estudiats dels glucocorticoides i sobre els que es pensa que la nutrició hi pugui exercir una influència.

6.2.1. OSTEOPOROSI INDUÏDA PER CORTICOIDES (OIC)

L'**OIC** és un problema sanitari de gran magnitud. No només és un dels efectes més greus i freqüents en tractaments llargs amb corticoides, sinó que és la causa més freqüent d'osteoporosi associada a fàrmacs, i la segona en freqüència rere l'osteoporosi postmenopàusica.^{13,14} Per això, l'OIC ha estat molt estudiada els darrers anys, i els diferents països han elaborat guies sobre quin procediment seguir per tal de prevenir-la i tractar-la.¹⁵

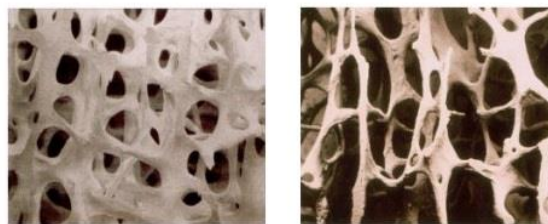


Figura 13: Os sa vs. os amb osteoporosi. Font: <http://columnavertebral.net/osteoporosis/>

Actualment, els complements de calci i vitamina D són recomanats en tots els pacients que estiguin sota una teràpia llarga amb glucocorticoides i els bifosfonats seran introduïts en els grups amb alt risc de fractura. La densitometria mineral òssia (DMO) serà el mètode de seguiment i diagnòstic.^{14,15}

Tot i l'elaboració d'aquests protocols, però, cal destacar que avui en dia, encara molts pacients que reben o han d'iniciar la teràpia amb glucocorticoides a llarg termini, no són avaluats i tractats apropiadament en matèria de salut dels ossos i prevenció de fractures.¹⁵

6.2.1.1. FISIOPATOLOGIA

Inicialment, els corticoides actuen sobre l'**os trabecular**, que és metabòlicament més actiu i, per conseqüència, més sensible als canvis bioquímics, hormonals i nutricionals. Es veu afectada la columna vertebral i les costelles, podent-se arribar a produir fractures vertebrales espontànies. En tractaments més llargs l'**os cortical** o compacte també es pot veure danyat, veient-se afectats els ossos llargs que poden arribar a patir fractures per un petit traumatisme. També s'han descrit casos d'osteonecrosi, que afecten

preferentment el cap del fèmur i l'húmer. L'osteonecrosi pot aparèixer en tractaments llargs i a altes dosis i rarament apareix en tractaments amb dosis baixes.¹

Els corticoides actuen sobre l'os de varies maneres i segueixen un mecanisme d'acció diferent al que es produeix en l'osteoporosi postmenopàusica:

- **Disminució de l'activitat osteoblàstica**, la vida mitja dels osteoblasts i la producció d'osteocalcina.
- Increment de l'activitat dels osteoclasts.
- Reducció de l'absorció intestinal de calci i increment de l'excreció renal.
- Altres factors relacionats de tipus hormonal:
 - Poden produir un hiperparatiroidisme secundari degut a la disminució de la calcèmia o bé per l'efecte directe dels GC sobre l'hormona paratiroidea (PTH) a nivell glandular.
 - Els esteroides sexuals, els quals intervenen en el remodelat ossi, poden veure's alterats. Descens dosi-dependent de la testosterona sèrica per alteració en la secreció de CRF o per efecte directe sobre la producció de testosterona pels testicles o per supressió suprarenal. També inhibeixen la secreció d'estrògens estimulada per l'hormona fol·licle-estimulant.
 - Efectes inhibitoris sobre l'eix hormona del creixement (GH)-IGF-1.
 - Inhibició de IGFBP-5, una proteïna amb efectes estimulants sobre la formació òssia.^{1,13,14}

Tot plegat produeix una reducció de la taxa de formació de l'os disminuint així la matriu òssia,^{12,13} sent la **reducció de formació de l'ós** el procés més destacat i el que provablement constitueix la principal diferència entre l'OIC i l'osteoporosi postmenopàusica, la qual es caracteritza per l'augment de l'intercanvi ossi.¹⁵

6.2.1.2. QUI ÉS MÉS SUSCEPTIBLE A PATIR OIC?

Actualment s'assumeix que la dosi de glucocorticoides és el factor més important en relació a la pèrdua de massa òssia.^{13,14} Les fractures solen afectar a un 30-50% dels pacients sota teràpia crònica de corticoides.¹⁶ S'han descrit increments de risc de fractures vertebrals a partir de 2,5 mg de prednisona al dia o dosis equivalents d'altres corticoides i hi ha un increment exponencial a mida que s'augmenta la dosi. En quant al risc de fractures no vertebrals, s'ha vist que aquestes augmenten a partir dels 7,5 mg/dia.¹³

El risc de fractura ja comença a augmentar als tres mesos d'iniciar-se el tractament amb corticoides i encara que disminueix rere la seva suspensió, no torna al nivell basal, independentment de la dosi acumulada.¹³

El consum en grams/any (dosi acumulada) és més predictiu dels efectes adversos que la dosi diària, i les dosis acumulades majors de 30 g/any de prednisona s'associen en un 78% de casos a OIC i, en més de la mitat de casos a fractures.¹³

Tot i estar establertes aquestes dosis, existeix la variabilitat individual, que pot dependre de factors genètics, sensibilitat tissular, alteracions del sistema immune i variacions en els receptors de glucocorticoides.¹³

Altres factors de risc:

- > 65 anys, insuficient ingestió de calci, poca exposició solar, baixa activitat física, baix pes, hàbits tòxics com el tabac i l'abús d'alcohol, història de fractures familiars i personals prèvies, propensió a caigudes, història sobre caigudes recents i les seves circumstàncies, història ginecològica, hiperparatiroidisme primari, hipogonadisme, menopausa precoç (< 45 anys).
- Malaltia de base: repercussió de la mateixa sobre l'esquelet, temps de duració i altres teràpies rebudes. La sarcoïdosi, l'artritis reumatoide, l'hipertiroïdisme clínic, l'hiperparatiroidisme primari o el síndrome de malabsorció i alguns tractaments crònics com l'anticonvulsivament i el tractament amb heparina, semblen associar-se a un major risc de desenvolupar OIC.^{13,14}

6.2.1.3. DIAGNÒSTIC DE L'OIC

El mètode d'elecció per diagnosticar l'OIC és la determinació de la **densitat mineral òssia (DMO)** mitjançant l'**absorciometria radiològica dual (DXA)**.¹³ Amb aquest mètode es pot determinar la **T-score** la qual s'obté comparant la DMO del pacient amb la mitja d'una població jove del mateix sexe i la mateixa ètnia.¹⁷

L'OMS determina que una T-score normal s'ha de trobar per sobre de -1, es parla d'osteopènia si es troba entre -1 i -2,5 i es diagnostica osteoporosi per sota de -2,5.¹⁷ Aquests criteris definits per l'OMS, però, són establerts per dones postmenopàusiques i homes de més de 50 anys i no poden ser aplicats als pacients tractats amb glucocorticoides, ja que s'ha vist que aquests pateixen fractures amb valors de DMO més alts. Encara que actualment no hi ha un consens al respecte, diferents autors

suggereixen elevar el llindar per començar a aplicar mesures farmacològiques preventives a una puntuació T entre -1 i -1,5.^{13,14,15}

La utilitat de l'estudi de la DMO es triple: per diagnosticar osteoporosi, per predir el risc de fractura i per controlar la resposta al tractament.¹⁴

En tot pacient, a part de l'estudi densiomètric, també cal realitzar un anàlisi sanguini, una història clínica completa i una exploració física detallada per recollir manifestacions clíniques derivades de possibles fractures vertebrals (disminució de talla, mal d'esquena i presència de cifosis i/o escoliosis). També caldrà fer un estudi radiològic en cas que hi hagi fractura.¹³

6.2.1.4. ALGORITME TERAPÈUTIC DE L'OIC

La mesura més efectiva per prevenir l'OIC sempre serà que els glucocorticoides siguin prescrits a la dosi més baixa possible i durant el període més curt possible.¹³

La intervenció terapèutica ha d'iniciar-se tan aviat com sigui possible, idealment des de l'inici de la teràpia esteroïdal si se sospita que el tractament amb glucocorticoides durarà més de 3 mesos.¹³

En tots els casos hauran d'administrar-se **complements de calci i de vitamina D** i als grups amb alt risc de fractura també se'ls haurà d'administrar fàrmacs antiresortius (fent la prèvia determinació de l'aclariment de creatinina). Els **bifosfonats** risendronat

i alendronat són els fàrmacs d'elecció. El primer és el que conta amb major evidència i està aprovat per aquesta indicació a Espanya. Les dones en edat fèrtil han d'estar sota l'anticoncepció adequada abans d'introduir els bifosfonats. L'administració de PTH (**hormona paratiroidal**) podria estar indicada en casos especialment greus de múltiples

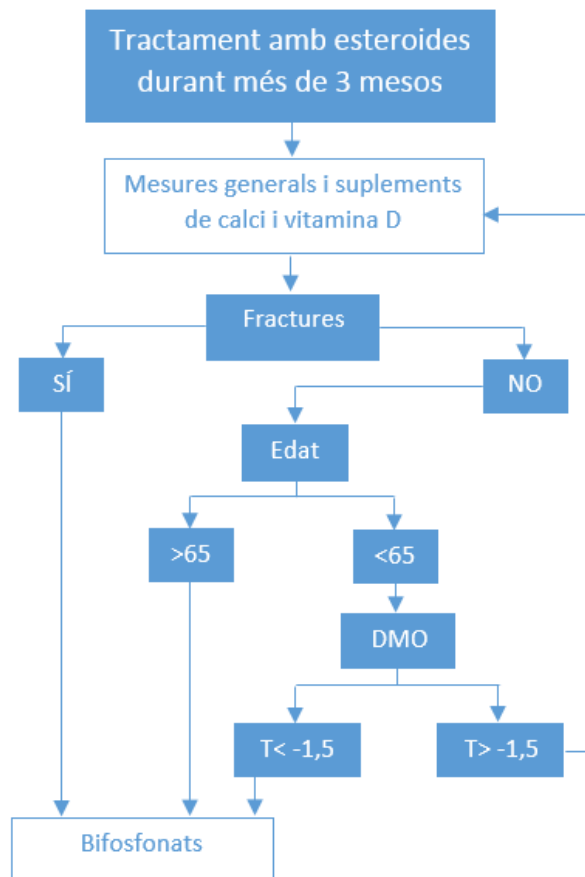


Figura 14: Esquema de l'algoritme terapèutic en el tractament de l'OIC. Font: adaptació de <http://www.infodoctor.org/>

fractures o descensos extrems de DMO. La teràpia amb teriparatida estimula la formació òssia i hi ha estudis que demostren que té més eficàcia augmentant la DMO que els bifosfonats orals. També cal tenir en compte que en cas d'hipercalciúria i/o coexistència d'hipertensió arterial, pot considerar-se la utilització de **tiazides**.^{13,15}

Les mesures terapèutiques recomanades en cada cas han de mantenir-se mentre duri el tractament amb glucocorticoides i podria ser recomanable continuar durant alguns anys més¹⁴ ja que tot i que la retirada dels glucocorticoides condueix a una reducció en el risc de fractura, si el nivell de risc torna als valors basals no està clar. En un estudi de casos i controls, el risc de fractura no va tornar al nivell de la població general fins passat més d'1 any des de l'últim tractament amb glucocorticoides.¹⁵

En tractaments llargs serà necessari realitzar un control evolutiu que consistirà en una densitometria anual i serà convenient realitzar una radiografia lateral de la columna dorsal i lumbar a tots els pacients que portin 3 anys consecutius de tractament esteroïdal i abans d'aquest període de temps en cas que existeixi una sospita clínica raonable de presència de fractura vertebral com mal d'esquena d'inici recent o pèrdua d'estatura.¹³

Tot i que la informació sobre la resposta i la seguretat del tractament amb glucocorticoides en la població pediàtrica i adolescent és incompleta, hi haurà malalties que en requeriran el seu ús. Les taxes de fractura reportades en nens amb OIC semblen ser similars als de les dones postmenopàusiques, ja que l'esquelet en creixement és especialment vulnerable als efectes adversos dels glucocorticoides sobre la formació de l'os. L'edat també s'ha de tenir en compte a l'avaluar les taxes de fractura, que presenten un pic entre les edats de 8 i 15 anys, independentment de l'administració de corticoides.¹⁵ El tractament a seguir en cas d'OIC en nens i adolescents no està clarament establert, però els suplementes de calci i vitamina D, l'exercici i la dieta equilibrada son recomanats. La teràpia amb bifosfonats no consta de dades suficients de seguretat i eficàcia en aquest tipus de població, però tot i així, el seu ús està recomanat en presència d'un molt alt risc de fractura, quan les mesures conservadores siguin insuficients.¹⁵

6.2.1.5. QUINES MESURES GENERALS PODEM PRENDRE I QUÈ PODEM FER DES DEL PUNT DE VISTA NUTRICIONAL?

Actualment, els protocols recomanen la complementació amb calci i vitamina D i l'exercici regular per tal de mantenir la massa muscular i, així, evitar les caigudes, en tots els pacients sota tractament perllongat amb glucocorticoides. En aquest apartat, per una

banda, es mostrarà una revisió de l'evidència científica que existeix actualment sobre aquesta afirmació i, per l'altra, es resumiran les diferents mesures generals que es poden donar al pacient per tal de prevenir l'OIC.

CALCI I VITAMINA D:

Les dosis de calci i vitamina D recomanades per prevenir l'OIC són de 500-1.000 mg/dia i 800-1.000 UI/dia respectivament i en funció de la dieta.¹³

➤ Com actuen el calci i la vitamina D?

El cos humà adult conté més d'un quilo de calci i pràcticament tot, es concentra en forma de fosfat càlcic hidroxiapatita formant part de l'esquelet. Aproximadament un 1% de calci es troba fora de l'esquelet i té altres nombroses funcions importants com la de fer de regulador intracel·lular, ser cofactor d'alguns enzims, jugar un paper important en la funció nerviosa, cardíaca i muscular, etc.¹⁸

Perquè es produeixi una absorció eficaç del calci, és essencial tenir un bon estat de vitamina D. Per això, se solen utilitzar complements combinats d'ambdós.¹⁸

La vitamina D₃ o colecalciferol es produeix a la pell dels éssers humans mitjançant l'acció de la llum ultraviolada procedent de la llum solar sobre el 7-deshidrocolesterol, un compost sintetitzat a la pell a partir del colesterol.¹⁸ Perquè sigui fisiològicament activa en l'organisme, la vitamina D ha de passar per dos reaccions d'hidroxilació. Primer s'afegeix un grup hidroxil al carboni 25 al fetge i un segon grup hidroxil s'afegeix al ronyó al carboni 1 donant lloc finalment a la 1,25-dihidroxi-vitamina D, també denominada calcitriol. El calcitriol es comporta com una hormona esteroïdal i té diferents funcions relacionades amb el calci:

- Indueix la síntesi a l'intestí de proteïnes essencials per l'absorció eficaç de calci i pel manteniment de l'homeòstasi corporal del calci.
- És essencial perquè es doni una correcta reabsorció del calci filtrat al ronyó.
- Indueix la formació de proteïnes que es troben a la matriu òssia i són necessàries pel desenvolupament, mineralització i remodelat ossi normal.
- Estimula la resorció òssia per osteòlisi.¹⁸

A més a més, la deficiència prolongada de vitamina D, acaba produint un increment compensatori de l'hormona paratiroidea, la qual allibera el calci dels ossos per mantenir els nivells sanguinis. Això, pot ser un factor etiològic en la gènesi de l'osteoporosi.¹⁸

Les persones amb més perill de patir un dèficit de vitamina D són les que estan recloses a casa, aquestes tenen menys exposició a la llum solar, la qual cosa és vital per la producció de la vitamina D a la pell. A més a més, una reducció de la funció renal, associada a l'edat o a una patologia, disminuiria l'activació de la vitamina D agreujant-ne el dèficit. A més de reduir els nivells de PTH, la vitamina D podria contribuir a mantenir la força muscular i reduir el risc de caigudes.¹⁵

➤ Evidència científica:

La complementació amb calci i vitamina D ve justificada per la disminució que els corticoides provoquen en l'absorció intestinal del calci.¹⁵

Com ja hem comentat, el mecanisme d'acció de l'osteoporosi induïda per corticoides és diferent al de l'osteoporosi postmenopàusica; per aquest motiu, no s'han pogut extrapolar els coneixements que teníem sobre l'efecte beneficiós del calci i la vitamina D sobre aquest últim tipus d'osteoporosi i ha estat necessari realitzar estudis específics en pacients sota teràpia amb glucocorticoides. En primers estudis, no controlats o no aleatoritzats, la teràpia amb vitamina D semblava prometedora. Els subsegüents assaigs controlats aleatoritzats mostren diferents resultats; alguns estudis conclouen que la teràpia amb vitamina D és beneficiosa, mentre d'altres conclouen que no. Encara menys clar és el paper de la vitamina D si es té en compte els estudis que comparen la seva eficàcia amb altres tractaments com els bifosfonats. A més a més, hi ha controvèrsia sobre l'eficàcia de les diferents preparacions de vitamina D. Alguns autors suggereixen que només els metabòlits actius de vitamina D tindrien un paper beneficiós.¹⁵ A la taula següent (Figura 15) es demostren alguns dels assaigs aleatoritzats que s'han dut a terme, on s'ha comparat la pèrdua de massa òssia a la columna lumbar en: teràpia amb vitamina D o vitamina D i calci “*versus*” placebo o teràpia amb calci sol.

Els diferents assaigs inclosos a la taula són estudis que han estat seleccionats per dos metaanàlisis (Amin et al 1999 i Homik et al 1998)^{19,20} excepte l'assaig de Surabhi et al 2014 que és més recent. Els resultats, però, han estat discutits per un altre anàlisi publicat el 2014 (Bolland et al)²¹ el qual conclou que la vitamina D amb o sense calci, no mostra un benefici en les caigudes i que cal informació més detallada sobre les metaanàlisis ja que les diferents metodologies utilitzades poden donar lloc a conclusions substancialment diferents entre ambdós metaanàlisis.

Estudi	nº de participants i temps de seguiment	Característiques dels participants	Grup control	Grup tractament	Mètode d'avaluació de DMO	Resultats A) % de canvi en la DMO control/ tractament B) "Effect size"
Adachi 1996	62 (12 mesos)	-Edat mitja: 65,5 anys -Dosi mitja de prednisona: 18,9 mg/dia -Varies malalties (polimièlgia reumàtica, artritis temporal, asma, vasculitis, lupus eritematos sistèmic).	Placebo	Calci (1000 mg/dia) + vitamina D (50000 UI/setmana)	DPA / DXA	A) -4,1 / -2,6 B) 0,35
Buckley 1996	66 (12 mesos)	-Edat mitja: 53 anys -Dosi mitja de prednisona: 5,6 mg/dia -Artritis reumatoide	Placebo	Calci (1000 mg/dia) + vitamina D ₃ (5000 UI/dia)	DXA	A) -1,8 / 0,7 B) 0,63
Talalaj 1996	77 (12 mesos)	-Trasplantats	No prenes	Calci + calcidiol (40 µg/dia)	DXA	A) -7,1 / -0,2 B) 1,01
Bijlsma 1998	21 (24 mesos)	-Dosi mitja de prednisona: = 0 > 7,5 mg/dia -Varies malalties (lupus eritematos sistèmic, polimiositis i dermatomiositis)	Calci	Calci + dihidrotaquerol (0,1 mg cada 2 dies)	DPA	A) 3,7 / 1,7 B) -0,29
Sambrook 1993	92 (12 mesos)	-Edat mitja: 51 anys -Dosi mitja de prednisona: 13,5 mg/dia -Varies malalties reumàtiques, immunològiques i respiratòries)	Calci o placebo	Calci (1000 mg/dia) + 1,5 OH vitamina D (1 µg/dia)	DPA	A) -4,3 / -1,3 B) 0,53
Lakatos 1996	58 (12 mesos)	-Trasplantats	Calci	Alfacalcidol (0,25-1 µg/dia)	DXA	A) -4,4 / -0,5 B) 0,49
Reginster 1999	71 (12 mesos)	-Varies malalties (polimièlgia reumàtica, artritis de cèl·lules gegants, lupus eritematos sistèmic, trasplantats)	Calci	Calci + alfacalcidol (1 µg/dia)	DPA	A) -5,67 / 0,39 B) 0,82
Surabhi 2014	41 (12 setm.)	-Nens en edat prepuvertal (1-13 anys) amb inici de síndrome nefròtic. -Prednisona durant 12 setmanes. Dosi acumulativa de 3,360 mg/m ² d'àrea de superfície	No prenes	Calci (500 mg/dia) + vitamina D ₃ (1000 UI/dia)	DXA	A) -8.9 / 11.2 B) NP

Figura 15: Taula de diferents assaigs clínics on es compara: vitamina D i calci vs. placebo, vitamina D i calci vs. calci sol o vitamina D vs. calci sol. Font: adaptació de: Amin et al i Homik et al.^{19,20}

*La "effect size" és definida com la diferència en el percentatge mitjà de canvi en la DMO, entre el grup de tractament i el grup control de la prova, dividida per la desviació estàndard del percentatge de canvi mitjà del grup control. Per reduir el biaix, les mides de l'efecte es van multiplicar per un factor de correcció que depèn de la mida de la mostra.

L'estudi de Surabhi et al. 2014 fa els càlculs a partir de la BMC enlloc de la DMO. La BMC té en compte la circumferència de l'os a més a més de la quantitat de mineral ossi dipositat en unitat d'àrea, ja que creu que és una mesura més sensible en nens.

➤ Fonts i requeriments de calci i vitamina D:

Els làctics aporten més del 80% del calci de la dieta, tractant-se, a més, d'un calci de fàcil assimilació, pel que les persones que prenen pocs làctics tenen més risc de patir osteoporosi. En el cas de persones amb intolerància a la lactosa, una bona alternativa són els iogurts i les llets fermentades amb microorganismes vius.²² El calci, però, també es troba en les verdures de fulla verda, els fruits secs i la farina blanca. També cal tenir en compte que l'aigua de beguda pot aportar fins a 600mg/dia més de calci en algunes àrees.

FONTS ALIMENTÀRIES DE CALCÍ	
Aliment i ració normal	mg de calci / ració
Llet (sencera, semi i desnatada) (200-250g)	240-300
Iogurt (sencer i desnatat) (125g)	175
Formatge fresc (125g)	232
Formatge manxego semicurat (40-60g)	322-483
Formatge manxego curat (40-60g)	357-536
Sardines en oli (80g)	251
Ametlles-avellanes (20-30g)	39-81
Figues seques (20-30g)	35-53
Cigrons (60-80g)	87-116
Escarxofes, cols, escarola, pastanaga (150-200g)	60-220

Figura 16: Fonts alimentàries de calci (mg de Ca/ració). Font: adaptació de: Vidal García, E. Manual practico de nutrición y dietoterapia ²².

Hi ha una sèrie d'aliments que dificulten l'absorció del calci. El calci ha d'estar en forma iònica per la seva correcta absorció i qualsevol unió del calci amb un altre element evitarà la seva absorció. Alguns dels aliments que poden intervenir en l'absorció del calci són: la fibra dietètica soluble, l'àcid fític (present al salvat: coberta dels cereals i les llegums), l'àcid oxàlic (present als vegetals de fulla verda com els espinacs, les bledes i el cacau) i grasses saturades, pel que es recomana no fer coincidir la ingesta d'aquests aliments amb aliments rics en calci o amb complements de calci.²²

La vitamina D es troba de manera natural només en aliments d'origen animal (llema d'ou, grassa làctia, fetge i altres peces de triperia, peix blau i olis de fetge de peix blau). Alguns aliments s'enriqueixen amb vitamina D afegida, com alguns cereals d'esmorzar, alguns tipus de llet processada, aliments infantils i margarina.¹⁸

➤ Altres factors que cal tenir en compte:

Altres factors nutricionals que tenen una alta relació amb la massa òssia, a part del calci i la vitamina D, són: el fòsfor, les proteïnes, el fluor, la sal i la cafeïna.²²

Es recomana que la relació calci/fòsfor en la dieta sigui igual o superior a 1, encara que en la nostra societat on la que hi a un consum excessiu en aliments rics en fòsfor el quocient és inferior a 1. Tot i que el fòsfor forma part de l'os i és necessari mantenir uns

bons nivells sanguinis d'aquest, per altre banda, l'excés de fòsfor a la dieta pot alterar el remodelat ossi a l'estimular la secreció d'hormona paratiroïdal.²²

El consum elevat de **sodi** dona lloc a un augment de l'excreció urinària de calci. Pel que no s'ha de sobrepassar la ingesta recomanada que és de 6 g/dia.²²

La **vitamina C**, o àcid ascòrbic, està involucrada en la síntesi de col·lagen, pel que la seva deficiència s'associa a una inadequada formació de la matriu òssia.²²

Mentre la lactosa que es troba a la llet afavoreix l'absorció del calci, la **sacarosa o sucre** afavoreixen l'eliminació del calci per l'orina a l'augmentar els nivells sèrics d'insulina que inhibeixen l'absorció renal del calci.²²

Les **proteïnes** també tenen un efecte positiu en l'absorció del calci, sempre que no s'excedeixi la quantitat de proteïnes recomanada (12-15%).²²

En les malalties reumàtiques, s'ha vist que la vitamina D₃ està disminuïda, augmentant encara més el risc d'osteoporosi.²²

6.2.2. HIPERGLUCÈMIA INDUÏDA PER CORTICOIDES

Els glucocorticoides són hormones hiperglucemiantes que a la llarga poden donar lloc a una disminució de la tolerància a la glucosa i de la sensibilitat a la insulina. És habitual que es produeixin importants hiperglucèmies en pacients amb diabetis però també en subjectes sense alteracions prèvies del metabolisme dels hidrats de carboni. En aquest últim, en administracions esporàdiques o de pocs dies, la hiperglucèmia es veu compensada per un augment de la secreció d'insulina, el problema apareix en tractaments més llargs.²³ Per tant, els corticosteroides poden desemmascarar una **diabetis mellitus** o agreujar la ja existent.¹

La hiperglucèmia induïda per corticoides és un problema freqüent, que en la pràctica clínica habitual pot generar ingressos hospitalaris, prolongació dels mateixos i visites urgents reiterades sense una adequada solució al problema. A més a més, la hiperglucèmia pot tenir efectes negatius sobre la malaltia base per la qual s'han prescrit els glucocorticoides i hi ha un augment del risc d'infecció si es dona una hiperglucèmia mantinguda. Sorpren llavors, que un problema clínic tant freqüent i que afecta a quasi totes les especialitats, segueixi sent un problema infravalorat per la majoria de

professionals. D'això en dona idea l'escassa bibliografia disponible i la inexistència d'estudis clínics i recomanacions específiques pel seu diagnòstic i tractament.²³

6.2.2.1. FISIOPATOLOGIA

El motiu pel qual els corticoides produeixen hiperglucèmia és per assegurar uns nivells d'hidrats de carboni suficients pel manteniment de les funcions cerebrals inclús en situacions d'estrès.¹ Per elevar la glucosa, els glucocorticoides utilitzen diferents mecanismes:

- Estimulació de la gluconeogènesi: Estimulen la síntesi i l'activitat dels principals enzims implicats en la gluconeogènesi (piruvat-carboxilasa, fructosa-1,6-difosfatasa i glucosa-6-fosfatasa).
- Augment del catabolisme proteic: Estimulen la degradació de les proteïnes del múscul esquelètic i del plasma. Els aminoàcids obtinguts del catabolisme d'aquestes proteïnes serveixen de substrat per a la gluconeogènesi hepàtica, donant així més glucosa en plasma. Aquesta acció donarà lloc a altres efectes adversos com la pèrdua de la massa muscular i la debilitat de la pell.
- Augment del glucogen hepàtic: Augmenten l'activitat de la glucogen-sintetasa hepàtica incrementant l'emmagatzematge de glucogen al fetge i al múscul, que servirà de reserva de glucosa en una situació d'estrès.
- Disminució de la utilització perifèrica de glucosa, que no afecta a organismes vitals com el cor o el cervell, els quals tenen l'aportació de glucosa assegurada.
- Increment de la secreció de glucagó: Aquest té una acció sinèrgica amb els corticosteroides en el metabolisme dels hidrats de carboni. Això només passa en tractaments perllongats amb corticosteroides.¹

El patró de la hiperglucèmia induïda per glucocorticoides es caracteritza per una **hiperglucèmia postprandial** molt marcada i un efecte escàs sobre la glucèmia basal. Els preparats d'acció intermèdia administrats en una sola dosi matutina magnifiquen aquest patró, causant una hiperglucèmia postprandial molt marcada, especialment després del dinar, el que determina hiperglucèmies per la tarda i el vespre. En canvi quan els glucocorticoides d'acció intermèdia s'administren en 2 o més dosis, quan s'usen glucocorticoides d'acció perllongada o quan l'administració és intraarticular, l'efecte hiperglucèmic es manté les 24 hores i la caiguda durant el dejú nocturn no és tant marcada. Aquest perfil, condicionarà l'administració de fàrmacs hipoglucèmians.²³

Tipus de corticoide	Hora de l'efecte màxim (pic)	Durada de l'efecte
D'acció intermèdia	A les 4-8h d'adm.	12-16h
D'acció perllongada	A les 2-24h d'adm.	24-36h
Via intraarticular	Durant les 1eres 24h	Fins a 5 dies
Via inhalatòria	Poc rellevant	Poc rellevant

Figura 17: Perfil de l'efecte hiperglucemiant dels glucocorticoides. *Font: pròpia. Informació extreta de: Saigi Ullastre, I., Pérez Pérez, A. Hiperglucèmia induïda per glucocorticoides.²³*
 *El grau d'hiperglucèmia induït per l'administració intraarticular sembla ser inexistent en pacients sense diabetis prèvia.

6.2.2.2. QUI ÉS MÉS SUSCEPTIBLE A DESENVOLUPAR DIABETIS ESTEROÏDAL?

El principal factor de risc per desenvolupar diabetis esteroïdal és la dosi i la duració del tractament amb glucocorticoides. Altres factors de risc són els mateixos que estan ben establerts per la diabetis tipus II:

- Sobrepès (IMC > 25kg/m²)
- Sedentarisme
- Familiars de primer grau amb diabetis
- Dones amb diagnòstic previ de diabetis gestacional, que van tenir un fill que pesava més de 4kg o amb ovari poliquístic
- Hipertensió arterial (> 140/90 mm Hg)
- Alteracions del colesterol (HDL < 35mg/dl o triglicèrids > 250mg/dl)
- Antecedents de malaltia cardiovascular ²³

6.2.2.3. DIAGNÒSTIC I TRACTAMENT DE LA HIPERGLUCÈMIA ESTEROÏDAL

El criteri més útil pel diagnòstic de la diabetis esteroïdal en la majoria dels pacients, serà la presència de **glucèmies postprandials >200mg/dl**, i el moment de major sensibilitat per diagnosticar-la, serà després del dinar. S'estableix que en tot pacient que rebi dosis mitges-altes de glucocorticoides s'hauria de monitoritzar la glucèmia postprandial del dinar i, en el seu defecte, la preprandial del sopar durant els 2-3 primers dies de tractament. En pacients amb diabetis prèvia o amb factors de risc de diabetis tipus 2, el cribatge ha de realitzar-se inclús quan s'indiquin dosis baixes de glucocorticoides.²³

El llindar glucèmic per la intervenció farmacològica no té un consens. Alguns autors apliquen les mateixes modalitats que en el tractament de la diabetis tipus II. Els objectius de control i la necessitat de tractament farmacològic en la diabetis esteroïdal seran els mateixos de la diabetis mellitus: glucèmia preprandial <130mg/dl, postprandial <180mg/dl i HbA_{1c}<7%.²³

En l'actualitat no disposem d'evidència científica sobre quins fàrmacs hipoglucemiants i quines pautes d'administració són més eficaces en els pacients amb hiperglucèmia induïda per corticoides. En general, el perfil d'acció dels hipoglucemiants orals al llarg del dia, no sol coincidir amb el patró d'hiperglucèmia induïda pels glucocorticoides, havent-hi risc d'aparició d'hipoglucèmies. Per això, els **hipoglucemiants orals** quedaran reservats pel tractament d'hiperglucèmies de caràcter lleu (<200mg/dl), en el resta de situacions, la **insulina** sol ser el tractament d'elecció per raons d'eficàcia i seguretat.²³



Figura 18: Bolígraf d'insulina. Font: <http://familiascondiabetes.org/una-de-cada-tres-personas-con-diabetes-tipo-1-sigue-produciendo-insulina/>

6.2.2.4. QUINES MESURES GENERALS PODEM PRENDRE I QUÈ PODEM FER DES DEL PUNT DE VISTA NUTRICIONAL?

Autors recomanen als pacients exposats a glucocorticoides, adaptar la seva dieta, per acostar-se a un tipus de **dieta per a diabètics**.^{3,24} L'impacte d'aquesta recomanació en el desenvolupament de la diabetis i el risc cardiovascular és desconegut. És probable que vigilar l'augment de pes i l'exercici regular sigui beneficiós pel control glucèmic dels esteroides.³

RECOMANACIONS ALIMENTÀRIES EN DIABÈTICS:

Aquest tipus de dieta és recomanada per pacients que no estan sota tractament hipoglucemiant. És molt important personalitzar la dieta per cada pacient, ja que en molts casos pot existir sobrepès, hipertensió, hiperlipèmia, problemes renals, etc. Cal personalitzar la quantitat de cada aliment (proteïnes, lípids i carbohidrats) depenent dels objectius específics del pacient.²²

L'**índex glucèmic (IG)** (mesura del nivell de glucosa en sang generat per un aliment en comparació amb la glucosa la qual té un valor de 100) serà un paràmetre útil a l'hora de dissenyar la dieta. Tot i així, el valor d'IG mostra una gran variabilitat, dependent de factors com la presència d'altres aliments en la ingesta, grau de masticació, tipus de carbohidrats, digestibilitat del midó, tipus de cocció, etc.²¹ Actualment, també s'utilitza el paràmetre de **càrrega glucèmica (CG)** que serveix per quantificar l'impacte sobre la glucèmia d'una ració habitual i compara els efectes metabòlics en funció de l'IG de manera més correcta.²⁵

Encara que podem observar alguns casos especials en els que s'hagi de restringir la quantitat de carbohidrats, estudis clínics demostren que la dieta d'un diabètic ha d'aportar un 50-55% de carbohidrats del total de les calories diàries.²² Aquests, hauran d'estar repartits en 5-6 àpats per tal de reduir la glucèmia postprandial.²⁶

Els aliments rics en **carbohidrats complexes** hauran d'estar presents en els àpats principals, i preferentment en format integral, sempre acompanyats de fruites i hortalisses. Dins d'aquest grup s'inclou: La pasta, l'arròs, els cereals, les llegums, la patata i el pa. Les llegums, a part de ser una font rica en carbohidrats i proteïnes, són riques en fibra, pel que ajudaran a retardar l'entrada de sucres en sang.²²

Hauran d'evitar-se, en canvi, la ingesta de **carbohidrats simples** com els dolços, pastissos, brioixeria industrial, caramels, mels, melmelades, almívars, xarops i fruites riques en sacarosa. El sucre es pot utilitzar per endolcir, sempre que no sobrepassi el 10% del total de les kcal diàries.²²

El consum de verdures i hortalisses no està limitat, havent-se de prendre preferentment en els menjars principals. Aquests aliments, a part de ser una important font de vitamines i minerals, són una font de **fibra** que ajudarà a que l'absorció dels hidrats de carboni sigui més lenta. A més a més, la fibra té un efecte saciant molt important en el pacient obès²² i redueix les concentracions de colesterol total i colesterol LDL.²⁶ L'aportació de fibra recomanada està establerta en 35g/dia.²²

La **fruita** pot prendre's de 2 a 3 racions per dia, a excepció de les que continguin molt sucre com el raïm, el plàtan i les fruites amb alt índex glucèmic; que en aquest cas, podran prendre's però en menor quantitat. La fruita és millor prendre-la fresca i crua. En quant a la fruita dessecada com les panses, dàtils, figues seques, etc., ha de ser evitada.²²

La **fruita seca** és una bona alternativa per poder menjar a mig matí, mitja tarda o com a postres, pel seu alt contingut en grasses poliinsaturades, minerals i fibra. No tota la fruita seca té el mateix contingut en carbohidrats, les castanyes per exemple, tenen de 4 a 5 vegades més carbohidrats per gram que les ametlles, les nous i els pinyons i unes 3 vegades més que les avellanes.²²

Han d'evitar-se les begudes alcohòliques i els refrescos ensucrats. La beguda que s'ha de prendre al llarg del dia és l'aigua, i una bona alternativa poden ser les infusions i, amb moderació, les begudes "light".²²

L'**exercici físic** també juga un paper important en aquest efecte advers, degut a que facilita la captació de glucosa per part del múscul.²²

Els glucocorticoides, molts cops, produeixen un augment de pes, pel que caldrà determinar l'**aportació calòrica** que haurà de tenir la dieta per tal de corregir el sobrepès. Quan un diabètic obès s'aprima, augmenta la sensibilitat a la insulina.^{22,26} La pèrdua de pes haurà de ser gradual i no de manera brusca, ja que els processos catabòlics que es donen en pèrdua de pes empitjoren els que ja existeixen en condició diabètica (catabolisme de proteïnes, gluconeogènesi, etc.).²²

Els pacients diabètics amb nefropatia establerta han de restringir les proteïnes dietètiques (<0.8 g/kg/dia) per retardar la progressió de la nefropatia.²⁶

Els pacients amb diabetis ja establerta i **sota tractament hipogluceMIant**, hauran de fer una **dieta personalitzada per racions**. Aquesta dieta requereix una bona coordinació entre la pauta d'administració d'insulina i la ingesta d'aliments hidrocarbonats. S'haurà d'establir una quantitat diària fixa de carbohidrats segons les necessitats energètiques del pacient (kcal/dia) i distribuir-la al llarg del dia segons un patró de 5 o 6 àpats al dia per tal de poder mantenir un nivell de glucèmia més o menys estable.^{22,2}

CROM I DIABETIS:

Existeixen varis estudis que assenyalen que les persones amb inici de diabetis a l'etapa adulta, podrien mostrar alguna millora quan se'ls administra dosis adequades de crom.^{27,28,29,30} Entre aquests estudis, però, existeixen discrepàncies i no tots mostren resultats positius. Per saber si aquestes discrepàncies podrien ser degut a les dosis utilitzades en els diferents estudis o a factors genètics poblacionals, fan falta més estudis en poblacions específiques. Els mecanismes d'acció del crom han sigut estudiats durant anys. Fa poc es fa descobrir un octapèptid intracel·lular de baix pes molecular conegut com cromomodulina, que incrementa la resposta dels receptors d'insulina, mobilitzant el transportador de glucosa GLUT4 cap a la membrana plasmàtica en adipòcits; es creu que el crom també actua mitjançant altres mecanismes.³¹

Per tot el que s'ha comentat anteriorment, alguns autors creuen que la complementació amb crom pot ser útil pels pacients sota tractament corticoide i s'ha dut a terme algun estudi específic sobre aquest tipus de pacients, tot i que la evidència que existeix fins ara segueix sent molt limitada. L'estudi de Ravina et al (1999) va concloure que hi podria haver una relació directa entre l'increment de cortisol degut a l'estrès o a l'administració

exògena i l'increment de l'excreció de crom per l'orina. Aquest estudi però, només es va dur a terme en 13 pacients tractats amb prednisona en els que es va recollir mostres d'orina durant 24 hores el dia abans del tractament i tres dies després del tractament. En 11 dels pacients es va observar un augment de l'excreció de crom el tercer dia mentre en dos no es va complir aquesta premissa. Aquest estudi, després va seleccionar a tres dels pacients als quals va tractar amb complementació de crom (200 µg/dia) i va reportar millores en el control de la glucèmia.³²

La dosi estimada de seguretat i de recomanació diària del crom és de 50-200 µg/dia. Hi ha hagut estudis, però, que han usat 1000 µg/dia o més i no han documentat casos d'efectes adversos. La dosi de referència és 350 vegades més baixa que la que s'ha determinat com a tòxica (*"upper limit"*).³²

Altres estudis també creuen que el crom podria ser útil en el control de pes.³²

6.2.3. AUGMENT DE PES I LIPODISTRÒFIA INDUÏDA PER CORTICOIDES

L'augment de pes i la lipodistròfia són algunes de les queixes més constants dels pacients en tractament perllongat amb corticoides degut al seu impacte estètic.³

Les característiques de la lipodistròfia i la seva relació amb el **risc cardiovascular**, van ser descrites per Fardet et al³³, que va observar en pacients britànics amb síndrome de Cushing induït per esteroides, un augment dels esdeveniments cardiovasculars després d'ajustar la resta de factors de risc cardiovascular (els resultats van ser l'augment del risc de malaltia coronària, d'insuficiència cardíaca i d'accident cerebrovascular isquèmic).^{3,33} En un altre estudi, el 80% de 49 pacients amb síndrome de Cushing van obtenir un elevat risc cardiovascular estimat d'acord amb les guies de la Societat Internacional d'hipertensió/OMS^{3,34} (el 85% eren hipertensos; el 47%, diabètics i el 41%, obesos). Els pacients amb síndrome de Cushing subclínic també tenen un augment del risc cardiovascular similar. Els paràmetres de risc cardiovascular dels pacients, després de la curació, milloren, encara que no tornen als valors normals. Això es podria explicar per l'obesitat central residual i la resistència insulínica.³⁵

6.2.3.1. FISIOPATOLOGIA

Les accions dels glucocorticoides sobre el metabolisme dels lípids són complexes i en gran part es deuen a l'acció conjunta amb altres hormones que afecten al metabolisme dels lípids (catecolamines, glucagó, insulina). Els corticosteroides tenen un efecte

lipolític donant lloc a àcids grassos lliures que s'utilitzaran posteriorment per la gluconeogènesi. Es produeix una mobilització de grasses, especialment en les extremitats. Les persones que pateixen aquest efecte advers presenten una distribució típica de la grassa corporal que dona lloc als símptomes visibles característics del Síndrome de Cushing: acumulació a la part posterior del coll (**coll de búfal**), a l'àrea supraclavicular i la cara (**cara de lluna plena**) i al tronc. Tot i que no es coneix el mecanisme fisiopatològic que justifica la redistribució de la grassa corporal, s'ha proposat que els corticoides podrien afavorir l'acció lipogènica de la insulina en certes regions amb més sensibilitat del teixit adipós, sent la responsable directa dels dipòsits grassos. A més a més, l'efecte estimulador de la gana que exerceixen els corticosteroides podria provocar una augment de la ingesta calòrica que justificaria, en part, els dipòsits grassos.¹

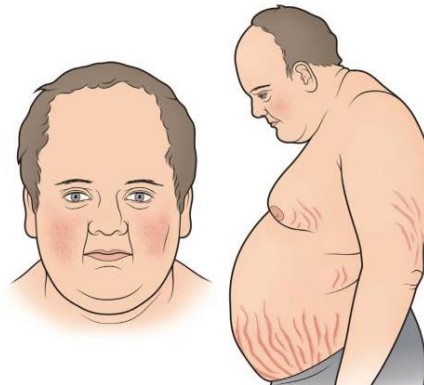


Figura 19: Dibuix d'home amb lipodistròfia per síndrome de Cushing (cara de lluna plena i coll de búfal). Font: <http://www.hormone.org/audiencias/pacient-es-y-cuidadores/preguntas-y-respuestas/2012/el-sindrome-de-cushing>

6.2.3.2. QUI ÉS MÉS SUSCEPTIBLE A DESENVOLUPAR LIPODISTRÒFIA?

El coneixement dels factors de risc a patir lipodistròfia és limitat. Hi ha un clar efecte de la dosi de glucocorticoides, però també una alta variabilitat d'altres factors determinants encara no descrits. En un estudi prospectiu de 80 pacients de Fardet et al^{36,37}, un aclariment baix de la prednisolona, un major índex de massa corporal, l'edat de menys de 50 o 60 anys, el sexe femení i la ingesta calòrica diària superior a 30kcal/kg van semblar ser importants factors de risc en el desenvolupament de la lipodistròfia.³⁶

Encara que l'augment de pes s'associa sovint a la lipodistròfia, la lipodistròfia pot instal·lar-se sense l'augment de pes en un terç dels pacients.³

6.2.3.3. QUINES MESURES GENERALS PODEM PRENDRE I QUÈ PODEM FER DES DEL PUNT DE VISTA NUTRICIONAL?

En l'estudi prospectiu de Fardet et al³⁷ es va instaurar una dieta elaborada per una nutricionista a 80 pacients amb lipodistròfia induïda per corticoides. Després d'avaluar l'adherència dels pacients a la dieta, es va concloure que les aportacions calòriques elevades, estan estadísticament relacionades amb el risc de desenvolupar LIC. Una dieta baixa en calories (menys de 30 kcal/kg per dia) es va associar amb una menor

probabilitat de desenvolupar lipodistròfia. En canvi, les racions d'hidrats de carboni, lípids i proteïnes no van semblar jugar un paper significatiu. De tota manera, aquest estudi no va tenir en compte la diferenciació entre sucres complexos i sucres simples ni l'activitat física dels pacients.^{3,37} Fins el dia d'avui, no s'ha realitzat cap estudi d'intervenció per determinar si la restricció de sucres, complexos o simples, redueix l'aparició de lipodistròfia. Tot i així, des del servei de Medicina Interna de La universitat de Toulouse, es recomana la restricció de sucres simples, que també podrà donar lloc a un benefici en el control de la glucèmia. Aquesta institució també diu que l'exercici regular i el seguiment per un nutricionista en els casos difícils, pot ser una gran ajuda per prevenir l'augment de pes.³

Malgrat la falta de proves d'eficàcia, alguns autors creuen que han de començar a fer-se restriccions calòriques i en la ingesta de sucres als pacients que prenen 5 mg de prednisona o més per dia, mentre d'altres creuen que el risc està per sobre dels 7,5 o 10 mg de prednisona per dia.³

A continuació, es presenten algunes recomanacions que podrien tenir un efecte positiu sobre el pacient tractat amb glucocorticoides en la prevenció de la lipodistròfia, l'augment de pes i el manteniment d'un perfil lipídic normal.

RECOMANACIONS ALIMENTÀRIES PER PREVENIR L'AUGMENT DE PES I LA DISLIPÈMIA:

Per prevenir l'augment de pes, es recomanaria una **dieta equilibrada** (50-55% carbohidrats, 12-15% proteïnes, 25-30% grasses). Quan hi hagi un sobrepès establert podria estar indicada una **dieta hipocalòrica**: pretén aconseguir que la ingesta de calories sigui menor que les calories consumides. Les dietes hipocalòriques han de contenir entre 1.200 i 1.700 kcal diàries segons l'IMC. Per sota d'aquestes quantitats es consideren deficitàries. És important que la pèrdua de pes es produeixi de manera gradual, per afavorir l'adaptació metabòlica. Degut a que la pèrdua de pes sempre s'acompanya d'una degradació proteica, és important que la ingesta de proteïnes sigui una mica superior (20% de les calories diàries) a les quantitats recomanades per una dieta equilibrada, excepte en cas de nefropatia.²²

Els **carbohidrats** són els nutrients que més es limiten a les dietes d'aprimament, tot i així és important assegurar una quantitat determinada al dia ja que hi ha alguns teixits com les cèl·lules sanguínies i el teixit nerviós, que depenen exclusivament de la glucosa per al seu funcionament.²²

En quant a l'aportació lipídica per part de la dieta caldrà: limitar els aliments amb un alt contingut en **grasses saturades** i **àcids grassos trans** (embotits, carn de xai i vedella, làctics sencers, formatges curats, brioixeria, etc.), mantenir l'aportació de **grasses monoinsaturades** (àcid oleic) i assegurar l'aportació d'**àcids grassos essencials** com el linoleic (sèrie n-6) i l'àcid linolènic (sèrie n-3) continguts en el peix i la fruita seca.²²

Els àcids grassos saturats, augmenten les concentracions de lípids plasmàtics i converteixen a les lipoproteïnes en estructures més denses afavorint l'aparició d'aterosclerosi. A més a més, afavoreixen la síntesi de tromboxans que actuen augmentant l'agregació plaquetària i propicien la formació de la placa d'ateroma. No

tots els àcids grassos saturats actuen de la mateixa manera; són els de cadena més llarga (làuric, mirístic i palmític) els que realment augmenten els nivells de colesterol total i de LDL.²²

Àcid gras saturat (nomenclatura)	Fonts alimentàries
Àcid butíric (C 4:0)	Mantega
Àcid làuric (C 12:0)	Oli de palma i coco
Àcid mirístic (C 14:0)	Embotit, foie-gras, formatges semicurats i curats
Àcid palmític (C 16:0)	Oli de palma i coco
Àcid esteàric (C 18:0)	Carn de xai, vedella, mantega i mantega de cacau

Figura 20: Taula de fonts alimentàries que contenen els diferents àcids grassos. Font: adaptació de: Vidal García, E. Manual practico de nutrición y dietoterapia.²²

L'àcid oleic, contingut en l'oli d'oliva, té un efecte hipocolesterolemiant (\downarrow LDL i \uparrow HDL) i els àcids grassos poliinsaturats redueixen el colesterol plasmàtic i els triglicèrids.²²

La **fibra soluble** actua disminuint el colesterol total i el colesterol associat a LDL. Els **fitosterols** (fruites, verdures, fruita seca, llavors, llegums i olis) redueixen els nivells de colesterol en sang a l'inhibir parcialment l'absorció del colesterol a l'intestí.²²

Tot i les restriccions, és important fer una dieta variada per assegurar tots els requeriments de vitamines i minerals.²²

6.2.4. MIOPATIA INDUÏDA PER CORTICOIDES

La debilitat muscular i la fatiga són queixes freqüents en els pacients sota tractaments llargs de glucocorticoides. Són percebudes pel 15% dels pacients que han rebut altes dosis de corticosteroides inicialment. Aquests símptomes, generalment, són deguts a la combinació de la miopatia que indueixen els glucocorticoides i l'esforç lligat a la pròpia malaltia.¹ També poden ser deguts a l'existència d'una hipopotassèmia induïda per corticoides.^{1,35}

És típica la necessitat d'ajudar-se amb els braços per incorporar-se des de la posició de la gattoneta i, en els casos més greus, hi ha dificultat per pujar les escales o incorporar-se des de la posició d'assegut.³⁵ Una de les conseqüències de la miopatia esteroïdal, és un major risc de caigudes que dona lloc a l'agreujament de l'osteoporosi induïda per corticosteroides i a un augment del risc cardiovascular degut a la reducció de l'activitat física.¹

6.2.4.1. FISIOPATOLOGIA

La debilitat muscular es desenvolupa gradual i simètricament afectant als músculs proximals dels braços i les cames, les espatlles i la regió pèlvica. Aquest efecte és conseqüència de les accions catabòliques que tendeixen a mobilitzar proteïnes i grassa per incrementar la gluconeogènesi.¹

Els mecanismes de la toxicitat muscular dels glucocorticoides són complexos. La forma més comuna és el resultat d'un augment del catabolisme i una disminució de l'anabolisme que es tradueixen en una atròfia muscular proximal, feblesa i fatiga. Histològicament hi ha una escassetat de fibres musculars de tipus II i una disminució en el contingut miofibrilar.¹

Existeix un tipus de miopatia aguda que apareix durant els primers dies d'exposició a altes dosis de corticosteroides. Aquesta forma de miopatia no és usual i els mecanismes per els quals es desenvolupa són poc coneguts.¹

6.2.4.2. QUINES MESURES GENERALS PODEM PRENDRE I QUÈ PODEM FER DES DEL PUNT DE VISTA NUTRICIONAL?

La mesura més eficaç per prevenir la miopatia esteroïdal serà practicar **activitat física regular**. Cap medicament està indicat per prevenir o tractar aquesta malaltia i cap mesura nutricional ha estat demostrada científicament. Tot i així, alguns autors recomanen **dietes riques en proteïnes** per tal de contrarestar el catabolisme proteic relacionat amb el tractament amb esteroides.^{3,37} Aquesta mesura no serà aplicable en pacients amb nefropatia, en els quals caldrà restringir la dosi proteica a <0.8 g/kg/dia. En quant als complementos de creatina, s'ha vist que aquests tenen efectes modestos sobre els pacients i els seus riscos són mal coneguts.³⁸

Com s'ha comentat anteriorment, la pèrdua de **potassi** causada per l'efecte mineralocorticoide dels corticoides, pot agreujar la sensació de fatiga i feblesa muscular.^{1,35} En aquests pacients pot estar recomanada la complementació amb potassi;

aquesta, només serà indicada per pacients en que la falta de potassi sigui diagnosticada. Una manera de diagnosticar la falta de potassi és l'aparició de rampes musculars.³ Encara que el 98% del potassi es trobi en medi intracel·lular, la petita quantitat present al líquid extracel·lular té un paper molt important en l'excitabilitat neuromuscular. La font principal de potassi la trobem als aliments d'origen vegetal: espinacs, bledes, carxofa, patata, carbassa, kiwi, lleties, cereals, ametlles, etc.²²

EXERCICI REGULAR D'AIXECAMENT DE PES:



Figura 21: Peses.

Font: http://articulo.mercadolibre.com.pe/MPE-414318525-set-20-kilos-mancuernas-y-pesas-cromadas-maletin-roscas_JM

És important que els pacients realitzin l'exercici que els permeti la seva malaltia base per tal de mantenir la massa muscular.¹³ L'exercici més recomanable per tal de mantenir la massa muscular és l'exercici regular d'aixecament de pes.¹⁵ L'exercici intensiu, en canvi, de mateixa manera que l'estrès físic i psíquic, poden induir una eliminació del calci per l'orina.²²

L'exercici s'ha d'adaptar a les capacitats i comorbiditats de cada pacient. Aquest exercici regular, s'acompanya d'un augment de la massa magra, una disminució de la grassa corporal, millor capacitat en l'esforç i canvis metabòlics i histològics importants.³

En un estudi (Nader et al 2010)³⁹, on pacients amb poliomiositis i dermatomiositis autoimmunes es van sotmetre a un programa d'entrenament de resistència de set setmanes, els resultats van ser una millora de la força muscular, una marcada reducció de l'expressió de gens proinflamatoris i profibròtics i una disminució de lesions histològiques de fibrosi.³

L'activitat física regular no només és important en la prevenció de la miopatia induïda per corticoides, sinó que és sens dubte, un element important en la lluita contra l'osteoporosi, el risc cardiovascular i l'augment de pes per corticosteroides, tot i que no hi ha estudis que hagin explorat aquest aspecte en pacients sota teràpia glucocorticoide. Tot i així, actualment, més d'un 70% dels metges no recomanen de manera regular la fisioteràpia pel manteniment muscular en aquest tipus de pacients.³

6.3. PROPOSTA DE TAULA GUIA PEL CONSELL FARMACÈUTIC EN EL TRACTAMENT AMB CORTICOIDES





EFECTE ADVERS	CARACTERÍSTIQUES	FACTORS DE RISC	RECOMANACIONS NUTRICIONALS	EXERCICI FÍSIC
OSTEOPOROSI 	<ul style="list-style-type: none"> - ↑ del risc de fractura en vèrtebres i costelles. - Produïda per una disminució de la formació òssia (mecanisme diferent que en l'osteoporosi postmenopàusica). 	<ul style="list-style-type: none"> - Dosi alta i tractament llarg de GC - >65 anys - Menopausa precoç - Hàbits tòxics (tabac, alcohol) - Dèficit de calci - Poca exposició solar - Sedentarisme - Artritis reumatoide 	<ul style="list-style-type: none"> • Complementació amb calci (500-1.000 mg/dia) i vitamina D (800-1.000 UI/dia) en tots els pacients sota >3 mesos amb GC. • Allunyar la presa d'aquests complements de: fibra dietètica soluble, àcid fílic, àcid oxàlic i grasses saturades (impedeixen l'absorció del calci). • Aportar vitamina C en la dieta i no sobrepassar la ingesta de sodi recomanada (6 g/dia). • Evitar l'alcohol i el tabac. 	<p>Ha de ser regular i d'aixecament de pes per mantenir la massa muscular i així evitar caigudes (l'exercici intensiu, en canvi, augmenta l'excreció de calci pel ronyó).</p>
DIABETIS 	<ul style="list-style-type: none"> - Hiperglucèmia postprandial molt marcada: en administració matutina de GC d'acció intermèdia. - Efecte hiperglucemiant de 24h: en administració de GC d'acció intermèdia en dos o més dosis, administració de GC d'acció perllongada o administració intraarticular. 	<ul style="list-style-type: none"> - Dosi alta i tractament llarg de GC - Intolerància prèvia a la glucosa - Història familiar de diabetis - Sobrepès - Sedentarisme - Hipertensió - Alteració del colesterol 	<ul style="list-style-type: none"> • En prevenció: Dieta equilibrada on el 50-55% de les cal. diàries han de venir de carbohidrats (preferentment complexes i en format integral). Repartir-los entre 5-6 àpats i acompanyar-los sempre de fibra dietètica (verdures i hortalisses). Cal evitar els carbohidrats simples i vigilar l'augment de pes. Possible efecte beneficiós del crom en el control de la glucèmia. • En pacients diabètics sota tractament hipoglucemiant: Dieta personalitzada per racions. 	<p>Ajuda a la captació de glucosa per part del múscul.</p>
AUGMENT DE PES I LIPODISTRÒFIA 	<ul style="list-style-type: none"> - Acumulació dels greixos a la part posterior del coll, la cara i el tronc. - Augment de la gana. - Aquests efectes adversos augmenten el risc cardiovascular del pacient. 	<ul style="list-style-type: none"> - Dosi alta i tractament llarg de GC - Sobrepès i alta ingesta de calories - < 50-60 anys - Ser dona 	<ul style="list-style-type: none"> • Prevenció: Dieta equilibrada (50-55% glúcids, 12-15% proteïnes, 25-30% lípids). ↓ carbohidrats simples i grasses saturades i ↑ grasses monoinsaturades i àcids grassos essencials. • Tractament: Dieta hipocalòrica (1.200-1.700 kcal/dia segons IMC) i hiperproteica ja que la pèrdua de pes s'acompanya de catabolisme proteic (20% de les cal. diàries). • La fibra soluble i els fitosterols disminueixen el colesterol. 	<p>Ajuda a cremar calories, a disminuir els dipòsits grassos i millora la funció cardiovascular.</p>
MIOPATIA 	<ul style="list-style-type: none"> - Debilitat muscular i fatiga. 	<ul style="list-style-type: none"> - Dosi alta i tractament llarg de GC 	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta hiperproteica: no és aplicable en pacients amb nefropatia. • Complementació amb potassi: Només en pacients en què el dèficit de potassi hagi estat correctament diagnosticat. 	<p>Ha de ser regular i d'aixecament de pes per mantenir la massa muscular.</p>

Figura 22: Taula recopilatòria dels diferents factors de risc i recomanacions per cada efecte advers. *GC = glucocorticoides. IMC = índex de massa corporal. cal = calories. Font: pròpia. Fonts fotos: 1) <http://primerodecarlos.blogspot.com/pizarradigitalprimero/lengua1-pizarradigital/Recursos/Bingo.swf> 2) <http://cerzaradio.net/30-par-ciento-de-las-pacientes-con-diabetes-presentan-diagnostico-de-pie-diabetica/> 3) <http://www.elmundo.es/magazine/2003/198/105794987.html> 4) <http://geodeportes.com.uv/entrenamiento-excentrico/>

7. CONCLUSIONS

- Els glucocorticoides són hormones que tenen un efecte metabòlic a nivell general, pel que causaran múltiples efectes sobre l'organisme. Els únics efectes que s'utilitzen en la pràctica clínica són els efectes antiinflamatoris i immunosupressors i, per tant, la resta seran considerats efectes adversos.
- Les pautes més efectives per minimitzar els efectes colaterals seran: aplicar-los localment si és possible, prescriure'ls a la dosi més baixa i durant el menor temps possible, utilitzar els principis actius amb menor activitat mineralocorticoide, administrar-los imitant el patró circadiari endogen o a dies alterns i retirar el tractament de manera gradual.
- Els efectes adversos a nivell sistèmic també es poden donar si els corticoides locals s'apliquen a dosis altes i durant períodes llargs.
- L'aplicació més usada dels glucocorticoides via oral es dona en els trastorns artrítics o reumàtics i seran útils en qualsevol trastorn en que la inflamació o la resposta immunitària desenvolupin un paper important.
- Actualment, en la pràctica clínica, no se sol donar un bon seguiment i eines suficients al pacient sota tractament amb glucocorticoides en matèria de prevenció d'efectes adversos.
- La manera sobre com la nutrició i les mesures higiènic-dietètiques poden desenvolupar un paper important en la prevenció dels efectes adversos produïts per la teràpia amb corticoides, és encara, avui en dia, un tema desconegut. L'únic protocol clarament establert, és l'administració de calci i vitamina D en tots els pacients sota teràpia a altes dosis i durant llargs períodes.
- La majoria d'assaigs clínics sobre l'ús del calci i la vitamina D en la prevenció de l'OIC mostren resultats positius. Altres assaigs, però, van extreure resultats negatius i alguns autors mostren el seu desacord en els mètodes d'anàlisi i interpretació d'aquests assaigs.
- Sembla que moltes de les recomanacions nutricionals que s'apliquen actualment a pacients diabètics, hipertensos, amb sobrepès, amb osteoporosi o amb dislipèmia, podrien aplicar-se al pacient tractat amb corticoides, però els estudis i l'evidència científica de la que es disposa en l'actualitat són insuficients.

- L'exercici físic regular desenvoluparà un paper molt important en la prevenció de molts efectes adversos: ajuda a mantenir forta la massa muscular, minimitzant la miopatia i les caigudes que podrien ser complicades si s'ha desenvolupat una osteoporosi, facilita la captació de glucosa per part del múscul, disminuint així la glucèmia, ajuda a la pèrdua de pes i millora l'estatus cardiovascular.
- Algunes institucions recomanen que els pacients sota teràpia glucocorticoide s'adaptin el més aviat possible a una dieta per diabètics.
- La restricció de la ingesta de carbohidrats simples, podria ser recomanada tant per evitar l'augment de pes com el desenvolupament d'una diabetis.
- Alguns autors parlen d'una dieta rica en proteïnes per tal de prevenir la pèrdua de massa muscular. Aquesta afirmació, però, no està demostrada i podria ser perjudicial en pacients amb problemes renals.
- L'aparició de diabetis, la hipertensió, la dislipèmia i l'augment de pes, poden donar lloc a un augment del risc cardiovascular del pacient, pel que és important que segueixi una dieta equilibrada, amb una correcte perfil lipídic, i que faci activitat física regular.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Manso Rodríguez, G., Hidalgo Balsera, A. Corticosteroides naturales y sintéticos. En: Velasco, A. Farmacología fundamental. 1a ed. en español. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana; 2003. p. 677-693.
2. Bellucci, S., Blumetti, L.L., Cortés, J.C., Filinger, E., Frydman, J., Goyheneche, B, et al. Remington. Farmacia. 20a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2003.
3. Sailler, L., Pugnet, G., Arlet, P. Corticothérapie systémique: les mesures d'accompagnement. La Revue de Médecine Interne. 2013; 34(5): 279-83.
4. Garrido Bellido, M.E., Almaraz Romo, J.M. Problemas del tratamiento del asma con glucocorticoides. Bol Pediatr. 1994; 35: 23-30.
5. Galofré, J. C. Manejo de los corticoides en la práctica clínica. Rev Med Univ Navarra. 2009; 53(1): 9-18.
6. Web. Serra, H. A., Roganovich, J.M., Rizzo, L.F.L. Glucocorticoides: paradigma de medicina traslacional. De lo molecular al uso clínico. Scielo [Internet]. 2012 [citad 2 des 2014]; 72(2). Disponible a: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802012000200015
7. Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Moore, P.K. Farmacología. 5a ed. Madrid: Elsevier España; 2004.
8. Fuentes Arderiu, X., Castiñeiras Lacambra, M. J., Queraltó Companyó, J.M. Bioquímica clínica i Patología molecular Vol 2. 2a ed. Barcelona. Editorial Reverté S.A.; 1998.

9. Gómez Ordóñez, S., Gutiérrez Álvarez, A.M., Valenzuela Plata, E.L. Corticoides: 60 años después, una asignatura pendiente. *Rev Cienc Salud*. 2007; 5(3).
10. López-Calderón, A., Durán, F. Farmacología de la corteza suprarrenal. En: Velázquez. *Farmacología Básica y Clínica*. 18a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2008. p. 675-692.
11. Lebrun-Vignes, B., Chosidow, O. Corticoterapia local cutánea. *EMC – Pediatría*. 2007; 42(2): 1–9.
12. Marco, E., Muniesa, J.M., Duarte, E., Escalada, F. Subcutaneous lipolysis induced by glucocorticoid injections. *Medicina Clínica*. 2011; 136(11): 511.
13. Sosa Henríquez, M., Díaz Curiel, M., Díez Pérez, A., Gómez Alonso, C., González Macías, J., Farrerons Minguella, J., et al. Guía de prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides de la Sociedad Española de Medicina Interna. *Revista Clínica Española*. 2008; 208(1): 33–45.
14. Escalada, J. Osteoporosis secundaria a tratamiento con glucocorticoides. *Endocrinología Y Nutrición*. 2005; 52(2): 88–96.
15. Rizzoli, R., Biver, E. Glucocorticoid-induced osteoporosis: who to treat with what agent? *Nature Reviews Rheumatology*. 2014; 11(2): 98–109.
16. Canalis, E., Mazziotti, G., Giustina, A., Bilezikian, J. P. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporosis Int*. 2007; 18(10): 1319–28.
17. World Health Organisation. Who scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level. Summary Meeting Report [Internet]. Bruselles: WHO; 2004. [consultat 12 feb 2015] Disponible a: <http://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf>
18. Bielsaki, H.K., Grimm, P.G., Nutrición. Texto y Atlas. 1a ed. en español. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007.
19. Amin, S., LaValley, M. P., Simms, R. W., Felson, D. T. The role of vitamin D in corticosteroid- induced osteoporosis: a meta-analytic approach. *Arthritis Rheum*. 1999; 42(8): 1740–1751.
20. Homik, J., Suárez-Almazor, M.E., Shea, B., Cranney, A., Wells, G.A. Tugwell, P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]; 1998 [citat 23 gener 2015]; Issue 2. CD000952. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000952>
21. Bolland, M. J., Grey, A., Reid, I. R. Differences in overlapping meta-analyses of vitamin D supplements and falls. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. [Internet]; 2014 [citat 23 gener 2015] 99(11): 4265-72. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-2562>
22. Vidal García, E. Manual práctico de nutrición y dietoterapia. 1a ed. Monsa-Prayma Ediciones; 2009.
23. Saigí Ullastre, I., Pérez Pérez, A. Hiperglucemia inducida por glucocorticoides. *Seminarios de La Fundación Española de Reumatología*. 2011; 12(3): 83–90.
24. Lansang MC, Hustak LK. Glucocorticoid-induced diabetes and adrenal suppression: how to detect and manage them. *Cleve Clin J Med* 2011; 78: 748–56.
25. Gan gastronomía+nutrición. Índice glucémico y carga glucémica: influencia en la salud. [Internet] [citat 30 maig 2015] Disponible a: http://gan-bcn.com/cursosonline/admin/publics/upload/contenido/pdf_461291200436.pdf
26. Salas-Salvadó, J., Bonada, A., Trallero, R., Engràcia Saló, M. Nutrición y dietética clínica. Reimpresión. Barcelona: Masson; 2002.
27. Kalman DS. Chromium picolinate and type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2003; 78(1): 192-193.

28. Anderson, R.A., Cheng, N., Bryden N.A., Polansky, M.M., Cheng, N., Chi, J., et al. Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes*. 1997; 46(11): 1786-1791.
29. Trow L.G., Lewis J., Greenwood R.H., Sampson M.J., Self, K.A., Crews, H.M., et al. Lack of effect of dietary chromium supplementation on glucose tolerance, plasma insulin and lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes. *Int J Vitam Nutr Res*. 2000; 70(1): 14–18.
30. Bahijiri S.M., Mira S.A., Mufti A.M., Ajabnoor, M.A. The effects of inorganic chromium and brewer's yeast supplementation on glucose tolerance, serum lipids and drug dosage in individuals with type 2 diabetes. *Saudi Med J*. 2000; 21(9): 831-837.
31. Granados-Silvestre, M. A., Ortiz López M. G., Montúfar-Robles, I., Menjívar-Iraheta, M. Micronutrientes y diabetes, el caso de los minerales. 2014; 82(55): 119–125.
32. Ravina, A., Slezak, L., Mirsky, N., Bryden, N. A., Anderson, R. A. Reversal of corticosteroid-induced diabetes mellitus with supplemental chromium. *Diabetic Medicine*. 1999; 16(2): 164–167.
33. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Risk of cardiovascular events in people prescribed glucocorticoids with iatrogenic Cushing's syndrome: cohort study. *BMJ* 2012; 345: e4928.
34. Mancini T, Kola B, Mantero F, Boscaro M, Arnaldi G. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 61: 768-77.
35. Lahera Vargas, M., da Costa, C. V. Prevalence, etiology and clinical findings of Cushing's syndrome. *Endocrinología y Nutrición: Órgano de La Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición*. 2009; 56(1): 32–9.
36. Fardet L, Cabane J, Lebbé C, Morel P, Flahault A. Incidence and risk factors for corticosteroid-induced lipodystrophy: a prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 604–9.
37. Fardet L, Flahault A, Kettaneh A, Tiev KP, Tolédano C, Lebbe C, et al. Cortico- thérapie systémique et alimentation : suivi des recommandations diététiques et relation entre apports alimentaires et apparition d'une lipodystrophie. *Rev Med Interne* 2007; 28: 284–8.
38. Chung YL, Alexanderson H, Pipitone N, Morrison C, Dastmalchi M, Stahl- Hallengren C, et al. Creatine supplements in patients with idiopathic inflammatory myopathies who are clinically weak after conventional pharmacologic treatment: six-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2007; 57: 694–702.
39. Nader GA, Dastmalchi M, Alexanderson H, Grundtman C, Gernapudi R, Esbjörnsson M, et al. A longitudinal, integrated, clinical, histological and mRNA profiling study of resistance exercise in myositis. *Mol Med*. 2010; 16: 455–64.

9. AGRAÏMENTS

Primerament, m'agradaria agrair el suport que he rebut al llarg d'aquests mesos per part de la meua família, amics i parella. També agrair les indicacions i el seguiment proporcionat per la meua tutora. Per últim, m'agradaria mostrar el meu agraïment al personal de la biblioteca del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona (COFB) per tota l'ajuda desinteressada que em van donar.