

Glukosaminsulfat påvirker ikke plasmaniveauer af kolesterol og triglycerider – en klinisk undersøgelse

Læge Keld Østergaard, kiropraktor Thomas Hviid & læge Jacob L. Hyllested-Winge

Slidgigtinstituttet A/S, Ishøj

Resume

Introduktion: Denne undersøgelse blev udført for at afklare, hvorvidt glukosaminsulfat indtaget af forsøgspersoner med længerevarende ledsmerter påvirker fasteplasmaniveauer af kolesterol og triglycerider.

Materiale og metoder: En tremåneders postmarketing, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk undersøgelse blev udført med parallelle grupper af forsøgspersoner ældre end 40 år med ledsmerter gennem længere tid. Seksogtres patienter modtog enten glukosaminsulfat i anbefalet dagsdosis (1.500 mg) eller placebo. De primære effektparametre var fasteplasmaniveauer af kolesterol (totalkolesterol, *low density lipoprotein* (LDL)-kolesterol og *high density lipoprotein* (HDL)-kolesterol) og triglycerider. De sekundære effektparametre var patienternes egenvurderede bivirkninger.

Resultater: Der var der ingen signifikant forskel mellem glukosaminsulfat- og placebogruppen i forhold til kolesterol og triglycerider. Der var ingen forskel mellem behandlingsgrupperne med hensyn til bivirkninger.

Konklusion: Undersøgelsens resultater viser, at glukosaminsulfat indtaget til behandling af længerevarende ledsmerter ikke påvirker fasteplasmaniveauer af kolesterol eller triglycerider.

Glukosaminsulfat er tilgængeligt i Danmark både som håndkøbsmedicin og på recept. Den godkendte indikation for brugen af glukosaminsulfat er behandling af symptomer på mild til moderat slidgigt (osteoartrrose/artrose). Den anbefalede dagsdosis - og den dosis, der er anvendt i de fleste kliniske studier udført til dato - er 1.500 mg glukosaminsulfat svarende til 1.200 mg glukosamin.

Efter godkendelsen af glukosaminsulfat på det danske marked i efteråret 2003 har de danske myndigheder modtaget indberetninger fra læger om en mulig sammenhæng mellem indtag af glukosaminsulfat og stigning i plasmaniveauer af kolesterol (totalkolesterol, *low density lipoprotein* (LDL)-kolesterol og *high density lipoprotein* (HDL)-kolesterol) og triglycerider.

Ingen data omhandler denne eventuelle sammenhæng er tilgængelige i litteraturen, hverken fra kliniske studier eller grundforskning.

Denne undersøgelse blev udført for at afklare, hvorvidt

glukosaminsulfat, der bliver indtaget af forsøgspersoner til behandling af længerevarende ledsmerter, påvirker fasteplasmaniveauer af kolesterol og triglycerider.

Materiale og metoder

Forsøgsdesign

Forsøget var designet som en tremåneders postmarketing, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk undersøgelse med parallelle forsøgsgrupper (glukosaminsulfat (GS) og placebo (PL)).

Det primære effektmål var fasteplasmaniveauer af kolesterol (total kolesterol, LDL-kolesterol og HDL-kolesterol) og triglycerider. Sekundære effektmål var forsøgsdeltagernes selvrapporterede bivirkninger igennem forsøgsperioden.

Ud fra blodprøverne blev alaninaminotransferase (ALAT) og kreatinin ligeledes målt med henblik på at udelukke andre årsager til eventuelle ændringer i blodets kolesterol og triglycerider.

Forsøgsdeltagere

Antal forsøgspersoner (n) i hver forsøgsgruppe blev beregnet således:

$$n = 2 \times (Z_{2\alpha} + Z_{\beta})^2 \times s^2 / \text{MIREDF}^2$$

2alfa angiver signifikansniveauet og er sat til 0,05 (5%). $Z_{2\alpha}$ er 1,96. Beta er sat til 0,20 (20%). 1-beta angiver forsøgets styrke og er 0,80 (80%). Z_{β} er 0,84. s angiver spredningen (standarddeviationen) på differensen på effektmålinger. Københavns Praktiserende Lægers Laboratorium ApS har angivet værdier for spredning for undersøgelsens primære effektmål. Værdierne for spredning varierer afhængigt af værdierne for de pågældende effektmål. Vi har i beregningen anvendt den højeste værdi for spredning for at få det størst påkrævede antal forsøgspersoner.

MIREDF er den mindste relevante differens, der kan måles mellem forsøgsgrupperne. Værdien af MIREDF er valgt til at være 0,7 mmol/l, idet den kritiske forskel for to analyseresultater i klinikken for samme person (intraindividuel variation og analysevariation) for totalkolesterol er 15,5%, hvilket på et gennemsnitskolesterol på 5 mmol/l svarer til 0,78 mmol/l. MIREDF er således mindre end kombinationen af den intraindividuelle variation og analysevariationen.

Givet forannævnte forudsætninger beregnes behovet for antal forsøgspersoner pr. forsøgsgruppe til at være 30.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 1. Populationsdata ved indgangen i studiet.

	Glukosamin-sulfatgruppen n = 30	Placebo-gruppen n = 33
Mænd, %	33	33
Kvinder, %	67	67
Alder, år, median (spændvidde)	57,5 (41-79)	56 (41-75)
Forsøgsvarighed: gennemsnit i uger ^a	12	11,8

a) p = 0,30 uparret t-test.

Hertil tillægges 10% ekstra pr. forsøgsgruppe for at kompensere for muligt frafald i forsøgsperioden, hvilket vil sige 33 forsøgspersoner (66 i alt).

For opnå 66 inkluderede forsøgspersoner i undersøgelsen må vi forvente at skulle ekskludere et vist antal, fordi analyseresultatet af den første blodprøve vil ligge uden for det normale referenceområde. Vi forventede således at skulle screene ca. 80 forsøgspersoner for at inkludere og randomisere 66.

Forsøgsdeltagerne blev rekrutteret fra primærsektoren gennem tre kiropraktiske klinikker i Storkøbenhavn, og undersøgelsen blev gennemført i perioden maj til september 2005. Forsøgspersoner ældre end 40 år med ledsmerter gennem længere tid havde mulighed for at deltage i studiet.

Eksklusionskriterierne var: regelmæssig indtag af glukosaminsulfat inden for de seneste tre måneder inden studiets begyndelse, graviditet, kardiovaskulær sygdom, diabetes, cancer, regelmæssigt indtag af al anden medicin end simple smertestillende midler (paracetamol) og ikkesteroide antiinflammatoriske stoffer (NSAID), alkohol- og stofmisbrug, livsstilsændring inden for de seneste tre måneder, forhøjet total-kolesterol eller triglycerider ved studiets begyndelse samt allergi eller intolerans over for skaldyr eller glukosaminsulfat.

Forsøgsdeltagere blev randomiseret til enten tre måneders (10-14 uger) behandling med glukosaminsulfat (tre kapsler dagligt, 1.527 mg glukosaminsulfat svarende til 1.200 mg glukosamin dagligt), eller placebo (tre kapsler dagligt indeholdende mikrokrySTALLINSK cellulose).

Som kompliancekontrol blev de udleverede medicinkasser indsamlet, og eventuelle tilbageværende kapsler blev optalt.

Randomiseringen blev foretaget af Pharma Nord ved hjælp af et talgenererende computerprogram. En dåse med forsøgsmedicin indeholdt kapsler til hele forsøgsperioden, og på hver dåse var der anført et forsøgsnummer påsat af Pharma Nord. Dåserne blev udleveret fortløbende af investigatorene og først taget i brug af forsøgspersonerne, når resultaterne af den første blodprøve forelå. Randomiseringskoden blev først brudt, efter at alle analyser og statistiske beregninger var foretaget.

Alle blodprøver blev taget og analyseret af Københavns Praktiserende Lægers Laboratorium ApS.

Statistisk analyse

For de primære effektparametre blev de to grupper sammenlignet ved hjælp af en uparret t-test på differenser mellem logaritmære værdier (fra forsøgsstart til opfølgning). Logaritmetransformationen blev anvendt på grund af skæv fordeling af data, og fordi ændringerne vurderedes at være relative. Ved tilbagetransformation til oprindelig skal differensen mellem logaritmære værdier udtrykkes netop som en ratio mellem opfølgning og forsøgsstart.

Til sammenligning foretoges desuden en kovariansanalyse (ancova), idet målingen ved forsøgsstart (igen logaritmeret) blev inddraget som kovariat ved en sammenligning af de logaritmære opfølgingsmålinger grupperne imellem.

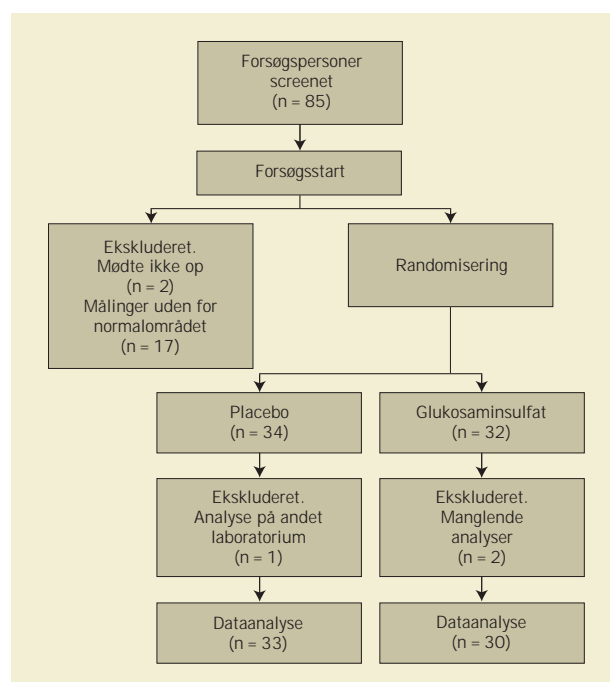
Da resultaterne fra disse analyser var samstemmende med de ovenfor omtalte t-test, vises kun t-testenes resultater.

For de sekundære effektparametre anvendtes en χ^2 -test. Signifikansniveauet blev sat til 5% for alle test. Nulhypotesen var, at indtag af glukosaminsulfat ikke har betydning for blodets indhold af kolesterol eller triglycerider, altså at der ingen forskel var mellem de to grupper (GS- og PL-gruppen).

Alle statistiske analyser blev udført ved hjælp af computerprogrammet SPSS til Windows version 7,5.

Etik og lovgivning

Forsøget er anmeldt til og godkendt af Den Videnskabetiske Komité for Københavns Amt, Lægemiddelstyrelsen og Data-tilsynet. Forsøget er anmeldt til www.clinicaltrials.gov.



Figur 1. Patientflow.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 2. Primære effektparametre: total kolesterol, *high density lipoprotein* (HDL), *low density lipoprotein* (LDL) og triglycerider ved forsøgets start og opfølgning. Glukosaminsulfat vs. placebo.

	Total kolesterol				HDL				LDL				Triglycerider			
	GS		PL		GS		PL		GS		PL		GS		PL	
	FS	OP	FS	OP	FS	OP	FS	OP	FS	OP	FS	OP	FS	OP	FS	OP
Median (spændvidde)	5,5 (4,0-7,6)	5,4 (3,5-7,6)	5,2 (4,0-7,3)	5,2 (3,7-7,0)	1,62 (0,9-2,4)	1,68 (0,9-2,3)	1,52 (0,8-2,4)	1,57 (0,8-2,3)	3,6 (2,0-5,6)	3,4 (1,6-5,2)	3,1 (2,2-4,9)	3,1 (1,6-4,7)	0,95 (0,4-2,0)	0,98 (0,5-4,3)	0,96 (0,5-2,2)	0,88 (0,5-2,8)
OP/FS-ratio ^a	97,05		98,09		98,11		99,92		93,34		95,61		113,28		101,25	
PL/GS ratio ^b (KI)	1,01 (0,97-1,05)				1,02 (0,97-1,07)				1,02 (0,97-1,08)				0,89 (0,76-1,05)			
p-værdi ^c	0,59				0,44				0,41				0,17			

GS = glukosaminsulfatgruppen; PL = placebogruppen; FS = forsøgets start; OP = opfølgning; KI = konfidensinterval.

Værdier for median og spændvidde er utransformerede værdier, og enheden er mmol/l.

a) Beregnet som 10^(gennemsnitlig Log-forskel mellem første og anden måling), dvs. et fald i kolesterol på 3% i GS-gruppen.

b) Beregnet som 10^(ratio PL/ratio GS), dvs. en ratio tæt på 1 er udtryk for en forskel, der går mod 0.

c) Uparret t-test, der sammenligner den gennemsnitlige forskel af FS- og OP-værdier mellem GS- og PL-grupperne. Nulhypotese = ingen forskel mellem GS- og PL-grupperne.

Resultater

Tabel 1 viser populationsdata for GS-gruppen og PL-gruppen ved forsøgets start. Køns- og aldersfordelingen var sammenlignelige for de to grupper.

Figur 1 viser patientflow for undersøgelsen. Der var god kompliance baseret på optælling af de tilbageværende kapsler i de returnerede medicinkasser.

Tabel 2 viser de estimerede ratioer mellem værdier for kolesterol og triglycerider ved opfølgning og forsøgets start for henholdsvis GS- og PL-gruppen. Der ses små fald i LDL-kolesterol for begge grupper og en mindre stigning i triglycerider for GS-gruppen. Desuden vises estimerede ratioer mellem ændringerne i GS-gruppen og PL-gruppen med konfidensgrænser. Det fremgår heraf, at der ikke var signifikant forskel på tidsudviklingen i de to grupper for nogen af de primære effektparametre, og at konfidensintervallerne generelt er så smalle, at de udelukker forekomsten af større forskelle. Dog kan vi for triglycerider ikke udelukke, at GS-gruppen stiger op til ca. 30% i forhold til placebogruppen.

Tabel 3 viser selvrapporterede bivirkninger for henholdsvis GS- og PL-gruppen. Der var ingen forskel i frekvens og type af bivirkninger imellem de to grupper. Ingen alvorlige bivirkninger blev registreret.

Værdier for ALAT og kreatinin blev målt ved forsøgets start og ved opfølgningen. GS-gruppen oplevede et mindre fald (3 mmol/l) i kreatinin igennem interventionsperioden ($p = 0,04$ parret t-test). Der var ingen forskel med hensyn til ALAT mellem grupperne.

Diskussion

Denne undersøgelses resultater med hensyn til de primære effektmål understøtter vores a priori-viden om glukosaminsulfat, baseret på velkendt brug. Glukosaminsulfat har været tilgængelig for forbrugere i Nordamerika og dele af Europa i

mere end 25 år. Den omfattende brug af produktet sammenholdt med de mange kliniske studier med glukosaminsulfat, der er udført siden 1980 [1, 2], burde have åbenbart potentielt alvorlige bivirkninger.

Hvis glukosaminsulfat havde forårsaget ændringer i kolesterol eller triglycerider (enten små ændringer hos mange eller store ændringer hos få), ville vi have forventet rapporterteringer fra de lande, hvor glukosaminsulfat blev anvendt.

Denne forventning forstærkes af det faktum, at hyperkolesterolemie og hyperlipidæmi har været genstand for stor opmærksomhed videnskabeligt såvel som folkeligt i samme periode. Indtil 2004 har der ingen sådanne rapporterteringer været.

I slutningen af 2004 informerede Lægemedelstyrelsen de danske medier om, at indtag af glukosaminsulfat kunne forårsage hyperkolesterolemie. Denne advarsel var baseret på indberetninger fra danske praktiserende læger; Lægemedelstyrelsen havde modtaget omkring 30 indberetninger gennem en periode på mindre end et år. I samme periode anslås det, at over 100.000 danskere havde indtaget glukosaminsulfat.

Tabel 3. Sekundære effektparametre: glukosaminsulfat vs. placebo. Selvrapporterede bivirkninger ($p > 0,10$, χ^2 -test).

Selvrapporterede bivirkninger	Glukosaminsulfatgruppen % (n)	Placebo-gruppen % (n)
Ingen	50 (15)	58 (19)
Gastrointestinale bivirkninger ^a	30 (9)	27 (9)
Alle andre bivirkninger ^b	20 (6)	15 (5)
I alt	100 (30)	100 (33)

a) Inkluderer kvalme, opkastning, flatulens og milde grader af diare.

b) Inkluderer hovedpine, træthed, hudkløe, hjertebanken og føleforstyrrelser.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Siden dette studie blev iværksat, har Lægemeddelstyrelsen trukket sin advarsel tilbage efter at have modtaget ikkettidlige publicerede data fra en stor belgisk undersøgelse med en treårsinterventionsperiode [3]. Der blev ikke fundet en sammenhæng mellem indtag af glukosaminsulfat og stigende værdier af kolesterol eller triglycerider.

Hverken vores eller den belgiske undersøgelse kan dog entydigt afvise muligheden af, at glukosaminsulfat forårsager signifikant stigning i kolesterol eller triglycerider hos et lille antal påvirkelige patienter. Afklaring af dette kræver studier med en større population og/eller længere opfølgingsperiode. Undersøgelsens resultater med hensyn til selvrapporterede bivirkninger stemmer godt overens med resultaterne af tidligere kliniske studier af glukosaminsulfat [1-3].

Faldet i kreatinin i glukosaminsulfatgruppen har sandsynligvis ingen klinisk betydning, selv om det var statistisk signifikant, når man tager den absolutte størrelse af faldet i betragtning (3 mmol/l).

Konklusion

Denne tremåneders postmarketing, randomiseret, dobbelt-blindet, placebokontrolleret kliniske undersøgelse med pa-

rallelle grupper viste, at glukosaminsulfat ikke påvirkede fasteplasma-niveauer af kolesterol (total-kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol) og triglycerider.

Korrespondance: *Keld Østergaard*, Slidgigtinstituttet A/S, Ishøj Østergade 20, DK-2635 Ishøj. E-mail: ostergaard@slidgigt.dk

Antaget: 7. juni 2006

Undersøgelsen er sponsoreret af Pharma Nord ApS, Vejle.

Interessekonflikter: *Keld Østergaard* har modtaget honorar som konsulent fra Pharma Nord ApS, Ferrosan A/S og Pfizer A/S, og alle disse virksomheder har tilladelse til markedsføring af glukosaminsulfat i Danmark. Ingen af de øvrige forfattere har modtaget honorarer fra interessenter.

Taksigelse: Lektor *Lene Theil Skovgaard*, Afdeling for Biostatistik, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, takkes for statistisk rådgivning.

Litteratur

1. Richey F, Bruyere O, Ethgen O et al. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:1514-22.
2. Towheed T E, Maxwell L, Anastassiades T P et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2: Art. No.: CD002946.pub2. DOI:10.1002/14651858.CD002946.pub2.
3. Reginster J Y, Deroisy R, Rovati L C et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251-6.

Fokal nodulær hyperplasi

Reservelæge Peter Nissen Bjerring, overlæge Olaf Jacobsen, reservelæge Matteo Biagini, overlæge Bjørn Skjoldbye & professor Thomas Horn

Gentofte Hospital, Medicinsk Afdeling F, Sønderborg Sygehus, Medicinsk Afdeling og Patologisk Institut, og Herlev Hospital, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling og Patologifafdelingen

Resume

Introduktion: Fokal nodulær hyperplasi (FNH) er en benign læsion i leveren. Den findes hyppigst hos kvinder i den reproduktive alder og bliver aldrig malign. Dette arbejde er et retrospektivt studie af FNH.

Materiale og metoder: Patienter, som fik stillet diagnosen FNH histologisk på Herlev Hospital (1996-2001) og Sønderborg Sygehus (1997-2004) blev inkluderet. Sammenhæng mellem tumorstørrelse, køn og østrogenforbrug blev undersøgt.

Resultater: Fireogtyve patienter indgik i materialet. FNH blev i 19 tilfælde konstateret under udredning for anden sygdom. Der blev ikke fundet signifikant forskel på tumorstørrelse imellem kønnene. Patienter i østrogenbehandling havde signifikant større læsioner. Det var nødvendigt at bioptere for at stille diagnosen og udelukke malignitet. I de fleste tilfælde valgte man en ekspekterende behandlingsstrategi frem for kirurgi.

Konklusion: FNH er en benign leversygdom, der ofte er et tilfældigt fund. Sammenhæng mellem østrogenforbrug og læsionens størrelse er fortsat uafklaret. Med anvendelse af billeddiagnostik med kontraststoffer kan man se meget karakteristiske træk for FNH. Bioptering er dog fortsat den optimale metode til at hhv. påvise FNH og udelukke malignitet.

Fokal nodulær hyperplasi (FNH) blev beskrevet første gang i 1954 [1] og defineres i dag som en godartet fokal læsion i leveren. Læsionen består af hyperplastisk levervæv arrangeret i noduli adskilt af fibrøse septa, der kan danne et stellat ar [2]. FNH ses i alle leversegmenter, solitært eller multipel og med størrelser op til 20 cm i diameter [3]. For nylig har *Makhlouf* på baggrund af en gennemgang af 100 biopsier med FNH revideret de diagnostiske kriterier for nålebiopsier [4]. Karakteristisk findes der tykvæggede kar uden tilhørende galdegange eller vener, duktulær proliferation og tegn på kronisk galdestase blandt andet i form af ophobning af kobberassocieret protein (ses i orceinfarvning).

FNH er den næsthypigst forekommende fokale leverlæsion efter hæmangiom [5]. Den findes hyppigst hos kvinder i den reproduktive alder [2, 6]. Der er ikke beskrevet malign