



Gir tiaziddiuretika diabetes?

Diabetes ble assosiert med bruk av tiaziddiuretika kort etter at de ble tatt i bruk i 1958 i behandling av ødemer og hypertensjon. I begynnelsen ble store døgndoser anvendt, tilsvarende 50–200 mg hydroklortiazid. I moderne bruk ved hypertensjon er anbefalt dose 6,25–25 mg daglig. Mange store observasjonsstudier og intervensjonsstudier av den diabetogene effekt av tiaziddiuretika er utført. De kontrollerte, randomiserte og blindede studiene har vist at langtidsbehandling med store tiaziddoser har klar diabetogen (hyperglykemisk) effekt som synes å være reversibel, mens derimot moderne lavdosebehandling ikke har sikker diabetogen effekt. Tiaziddiuretika i lave doser forsvarer dermed sin plass som førstevalgsmidler ved hypertensjon. Hos pasienter med diabetes tilrådes imidlertid forsiktighet.

Kort tid etter at tiaziddiuretika ble tatt i bruk i 1958 ved behandling av ødemer og hypertensjon, kom de første rapportene om hyperglykemi og diabetes som bivirkning. Det er utført mange studier for å klarlegge årsaksforhold og risiko for diabetes ved tiazidbehandling og mulige mekanismer. Det skal her gis en oversikt over det som er kjent i dag.

Generelt om tiaziddiuretika

I mange år var tiaziddiuretika (og tiazidliknende diuretika som f.eks. klortalidon og mefrusid) med ulik potens (virkning per vektenhet) og farmakokinetiske egenskaper i bruk i Norge og andre land. Det var imidlertid ikke klare forskjeller i effekter og bivirkninger når ekvivalente doser ble gitt. Et fåtall tiazider dominerer i dag bruken i Norge, med hydroklortiazid som det mest brukte. Diuretisk og antihypertensiv dosering da tiazider ble tatt i bruk omkring 1960, var 50–200 mg hydroklortiazid daglig. Synet på dosering ved hypertensjon har endret seg drastisk. Nå er den generelle oppfatning at den antihypertensive dose bør være i området 6,25–25 mg for hydroklortiazid, som brukes mest. Dette tilsvarende 0,625–2,5 mg bendroflumetiazid (også kalt bendrofluzid).

Kliniske studier over diabetogen effekt

Det foreligger forskjellige typer kliniske undersøkelser som dokumentasjon på tiazid-

Odd Brørs

odd.brors@ulleval.no

Seksjon for klinisk farmakologi og toksikologi
Divisjon for laboratoriemedisin
Ullevål sykehus
0407 Oslo

diuretikas hyperglykemiske og diabetogene effekt. Dokumentasjonen omfatter kasuistiske rapporter, epidemiologiske eller observasjonelle studier og kontrollerte kliniske intervensjonsstudier.

Kasuistiske rapporter og ukontrollerte studier

Hyperglykemi ved tiazidbehandling av ødemer og hypertensjon ble rapportert av flere, og hos pasienter med diabetes ble det observert en forverring av glukosetoleransen (1–3). Mangel på kontrollgruppe begrenser imidlertid verdien av disse observasjonene.

Observasjonsstudier

Det er utført en rekke observasjonsstudier med til dels store pasientgrupper (opptil flere tusen) i hver studie. I tabell 1 er noen av studiene listet opp i kronologisk rekkefølge (3–9). Bengtsson og medarbeidere (4) fant 3,4–4,6 gangers økning i relativ risiko for diabetes. Gurwitz og medarbeidere (5) fant ved analyse av Medicaid-databasen med 11 855 pasienter noe økt risiko ved bruk av tiazider, men risikoen ved bruk av andre antihypertensiver var enda mer økt. Mykkänen og medarbeidere (8) fant også økt risiko med tiazider. I de øvrige studiene (6, 7, 9) var enten risikoen for diabetes på samme nivå eller lavere enn med andre midler. I noen av studiene ble det således funnet en økt risiko for diabetes under tiazidbehandling, i andre studier ikke, men tiazidene kom ikke dårligere

Hovedbudskap

- Langtidsbehandling med høye doser tiaziddiuretika har en hyperglykemisk effekt som er reversibel ved seponering
- I de lave doser som anbefales i dag har ikke tiaziddiuretika hyperglykemisk effekt
- Tiaziddiuretika er førstevalgsmidler ved hypertensjon

ut enn betablokkere og andre midler. Svakheten ved disse studiene er at pasientene ikke ble fordelt til ulike behandlingsgrupper ut fra randomiseringsprinsipp, men ut fra legenes medisinske vurdering, slik at det kan foreligge en skjevutvalgelse, såkalt seleksjonsbias. Det kan derfor ikke utelukkes at de relativt fordelaktige resultatene med tiazider i flere av disse studiene skyldes at legene hadde valgt andre midler enn tiazider hos pasienter hvor det var mistanke om økt risiko for diabetes. I mange av studiene er det ikke oppgitt hvilke tiazider som ble gitt og i hvilke doser. Disse studiene har derfor begrenset verdi når det gjelder å vurdere mulig årsakssammenheng mellom tiazidbruk og forekomst av diabetes.

Kontrollerte kliniske intervensjonsstudier

Verdien av intervensjonsstudier med adekvat forsøksopplegg overgår langt verdien av observasjonsstudier på dette området. Tabell 2 viser resultatene fra fem kontrollerte intervensjonsstudier publisert i årene 1981–98 (10–14). Noen av studiene var svært store og gikk over lang tid. Tiaziddosene varierte betydelig mellom studiene. En studie (10) viste signifikant økning i risiko for hyperglykemi både hos kvinner og menn ved bruk av store doser tiazid (bendroflumetiazid 10 mg daglig), sammenliknet med placebo. Forekomsten av diabetes hos menn økte fra 2,5 til 9,4 tilfeller per 1 000 pasientår, og hos kvinner fra 0,8 til 6,0 tilfelle per 1 000 pasientår. I Veterans Administration Cooperative-studien (11) ble det brukt høye tiaziddoser (hydroklortiazid 50–200 mg daglig), og det ble funnet en doseavhengig hyperglykemisk effekt. Også i studien til Fletcher og medarbeidere (13) og til Savage og medarbeidere (14) ble det påvist økt forekomst av redusert glukosetoleranse og økning i fastende blodsukkernivå med henholdsvis kombinasjon av hydroklortiazid og triamteren (kaliumsparende diuretikum) og klortalidon. Klortalidondosen var 12,5–25 mg/døgn, noe som er en relativt høy dose, sett i relasjon til klortalidons lange halveringstid. I studien av Berglund og medarbeidere (12) ble det funnet at en mer moderat dosering av bendroflumetiazid (2,5–5 mg daglig) ikke gav større hyperglykemisk effekt enn propranolol. Disse kontrollerte intervensjonsstudiene viser definitivt at tiaziddiuretika i høye doser har en hyperglykemisk effekt. Det er ikke sikkert påvist at lave doser av tiazider, tilsvarende de som brukes i Skandinavia i dag, gir hyperglykemisk effekt. Studiene sett under ett tyder

Tabell 1 Observasjonsstudier over forekomst av diabetes ved tiazidbehandling

Forfattere (studie), år (referanse)	Pasientalder (år), pasientantall	Tiazid og dose	Forsøksopplegg, varighet (år)	Forekomst av diabetes
Murphy og medarbeidere 1982 (3)	38–58 34	Bendroflumetiazid 6,3 mg Hydroklortiazid 73 mg	Ikke kontrollgruppe 14	Progredierende forverring av glukosetoleranse
Bengtsson og medarbeidere 1984 (4)	38–60 (kvinner) 1 462 (4 grupper)	Ikke oppgitt	Kohortstudie 6–12	Relativ risiko 3,4–4,6 (signifikant økt)
Gurwitz og medarbeidere 1993 (5)	> 35 11 855	Ikke oppgitt	Kohortstudie (Medicaid-database) 1981–90	Relativ risiko for tiazider 1,40 mot 1,56–1,77 for andre medikamenter (signifikant økt)
Hennekens 1994 (6)	> 65 2 737	Ikke oppgitt	Kohortstudie 6	Ikke økt risiko
Samuelsson og medarbeidere 1994 (7)	47–54 686	Ikke oppgitt	Kohortstudie 15	Færre med diabetes ved bruk av tiazider enn ved bruk av betablokkere
Mykkänen og medarbeidere 1994 (8)	65–74 805	Ikke oppgitt	Kohortstudie 3,5	Relativ risiko 1,88 med tiazid og/eller betablokker sammenliknet med uten (signifikant økt)
Gress og medarbeidere 2000 (9)	45–64 458 + 1 474	Ikke oppgitt	Kohortstudie 6	Ikke økt risiko (0,91–0,95)

derfor på at effekten er doseavhengig. Den hyperglykemiske effekt består delvis i økt fastende blodsukkernivå, delvis i redusert glukosetoleranse.

Studier av mekanismer

Det har vært utført et stort antall kliniske og dyreeksperimentelle studier for å klarlegge mekanismen for den diabetogene effekt av tiazider. Det har vært foreslått at den negative effekt av langvarig tiazidbehandling på kaliumbalansen kunne formidle den diabetogene effekten. Diazoxid har en struktur som er lik tiazidenes bortsett fra at den såkalte sulfamylgruppen, som er avgjørende

for den natriuretiske effekt, mangler. Diazoxids virkning på kaliumkanaler kan trolig forklare effekten på insulinsekresjon. ATP-styrte kaliumkanaler i betacellene i de langerhanske øyer i pancreas er sentrale i reguleringen av insulinsekresjonen. Overekspressjon av ATP-styrte kaliumkanaler i betacellene hos transgene mus fører til diabetes (15). Ved høyt glukosenivå lukkes kaliumkanalene og cellemembranen depolariseres. Dermed strømmer kalsium inn gjennom kalsiumkanaler og sekresjon av insulin blir stimulert. Diazoxid er nå etablert som en kaliumkanalåpner. Diazoxid virker motsatt av sulfonylureapreparater som tolbutamid og

glibenklamid, som har en ATP-liknende blokkerende effekt på kaliumkanalen. Det er nærliggende å anta at tiaziddiuretikas virkning som kaliumkanalåpner i betacellene i de langerhanske øyer er den sentrale virkningsmekanisme for tiaziddiuretikas diabetogene effekt.

Selv om tiaziddiuretikas antatte effekt som kaliumkanalåpner vil kunne forklare deres hyperglykemiske effekt ved en hemning av insulinsekresjon, utelukker det ikke at andre virkningsmekanismer bidrar. Blant annet kan det tenkes at opptaket av glukose i vev, enten ustimulert eller regulert av insulin og andre faktorer, også kan påvirkes.

Tabell 2 Kontrollerte intervensjonsstudier over forekomst av diabetes ved tiazidbehandling

Forfattere (studie), år (referanse)	Pasientalder (år), pasientantall	Tiazid og dose	Forsøksopplegg, varighet (år)	Forekomst av diabetes
Medical Research Council 1981 (10)	35–64 7 229	Bendroflumetiazid 5 mg × 2	Randomisert enkeltblind 5	Signifikant økt risiko hos menn og kvinner
Veterans Administration Cooperative Study 1985 (11)	21–65 (menn) 683	Hydroklortiazid 50–200 mg	Randomisert, dobbeltblind 1	Doseavhengig hyperglykemisk effekt
Berglund og medarbeidere 1986 (12)	47–54 (menn) 53 + 53	Bendroflumetiazid 2,5–5 mg	Randomisert, åpen 10	Færre tilfeller ved bruk av tiazid enn ved bruk av betablokker
Fletcher og medarbeidere (EWPHE) 1991 (13)	> 60 416 + 424	Hydroklortiazid 25–50 mg/triamteren 50–100 mg	Randomisert, dobbeltblind 3	Tendens til økt forekomst av redusert glukosetoleranse (ikke signifikant)
Savage og medarbeidere 1998 (14)	≥ 60 4 736	Klortalidon 12,5–25 mg	Randomisert, dobbeltblind 3	Fastende glukosenivå økte signifikant

Klinisk betydning

Det er i flere studier funnet at økning i blod-sukkerkonsentrasjon etter store doser tiazider går helt eller delvis tilbake etter seponering. Dette er forenlig med at effekten er reversibel. Det er imidlertid enighet i Skandinavia og Europa om at store tiaziddoser ikke lenger er indisert ut fra en generell avveining mellom tilsiktede effekter og bivirkninger. Mye av den antihypertensive effekt oppnås med lave tiaziddoser, og forekomsten av bivirkninger synes da generelt liten. Ved lave tiaziddoser er ikke hyperglykemisk effekt sikkert påvist, og studiene viser at en slik effekt høyst sannsynlig må være svært liten sammenliknet med den høye spontane tendens til utvikling av hyperglykemi og diabetes i denne pasientgruppen med hypertoni. Ved dagens tiaziddoser (6,25–25 mg hydroklortiazid daglig) synes derfor den diabetogene effekt av tiazider ikke å ha klinisk betydning. I internasjonale retningslinjer for blodtrykkssenkende behandling er tiazider fortsatt ansett som førstevalgspreparat fordi tiazider i store kohortstudier kommer ut like fordelaktig eller mer fordelaktig enn andre midler (16, 17). Det gjenstår en viss usikkerhet ved hvor mye større følsomhet pasienter med etablert diabetes har for tiazideffekten på glukosemetabolismen, slik at andre midler bør fortsatt være førstevalg i denne situasjon. Tiaziddiuretikum kan være aktuelt som et annet- eller tredjevalg ved kombinasjonsbehandling med andre midler, og spesielt ved tendens til natriumretensjon, såfremt tilstrekkelig oppfølging er mulig.

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved Regionsykehuset i Trondheim og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge



Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Litteratur

1. Goldner MMG, Zarowitz H, Akgum S. Hyperglycemia and glycosuria due to thiazide derivatives administered in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1960; 262: 403–5.
2. Runyan LW. Influence of thiazide diuretics in carbohydrate metabolism in patients with mild diabetes. *N Engl J Med* 1962; 267: 541–3.
3. Murphy MB, Kohner E, Lewis PJ, Schumer B, Dollery CT. Glucose intolerance in hypertensive patients treated with diuretics; a fourteen-year follow-up. *Lancet* 1982; 2: 1293–5.
4. Bengtsson C, Blöhmé G, Lapidus L, Lindquist O, Lundgren H, Nyström et al. Do antihypertensive drugs precipitate diabetes? *BMJ* 1984; 289: 1495–7.
5. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogan H, Avorn J. Antihypertensive drug therapy and the initiation of treatment for diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1992; 118: 273–8.
6. Hennekens CH. Risk factors for non-insulin-dependent diabetes mellitus requiring treatment in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42: 1235–40.
7. Samuelsson O, Hedner T, Berglund G, Persson B, Andersson OK, Wilhelmson L. Diabetes mellitus in treated hypertension: incidence, predictive factors and the impact of non-selective beta-blockers and thiazide diuretics during 15 years treatment of middle-aged hypertensive men in the Primary prevention trial Göteborg, Sweden. *J Hum Hypertens* 1994; 8: 257–3.
8. Mykkänen I, Kuusisto J, Pyörälä K, Laakso M, Haffner SM. Increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in elderly hypertensive subjects. *J Hypertens* 1994; 12: 1425–32.
9. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 342: 905–2.
10. Adverse reactions to bendrofluazide and propranolol for the treatment of mild hypertension. Report of Medical Research Council Working Party on mild to moderate hypertension. *Lancet* 1981; 2: 539–3.

11. Veterans Administration Cooperative Study Group on antihypertensive agents. Propranolol or hydrochlorothiazide alone for the initial treatment of hypertension. *Hypertens* 1985; 7: 1008–16.
12. Berglund G, Andersson O, Widgren B. Low-dose antihypertensive treatment with a thiazide diuretic is not diabetogenic. *Acta Med Scand* 1986; 220: 419–24.
13. Fletcher AE, Amery A, Birkenhäger W, Bullpitt C, Clement D, de Leeuw P et al. Risks and benefits in the trial of the European Working Party on Blood Pressure in the Elderly. *J Hypertens* 1991; 9: 225–30.
14. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, Schon EB, Applegate WB, Black HR et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1998; 158: 741–51.
15. Koster JC, Marshall BA, Ensor N, Corbett JA, Nichols CG. Targeted overactivity of cell K_{ATP} channels induces profound neonatal diabetes. *Cell* 2000; 100: 645–54.
16. Weir MR, Flack JM, Applegate WB. Tolerability, safety, and quality of life and hypertensive therapy: the case for low-dose diuretics. *Am J Med* 1996; 101, nr. 3A: 83S–92S.
17. Ramsay L, Williams B, Johnston G, MacGregor G, Poston L, Potter J, Poulter N, Russel G. Guidelines for management of hypertension: report of the third working party of the British Hypertension Society. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 569–92.

○