

Diabetes mellitus: Thiazide-diuretica

16

Afkortingen:

DMII = Diabetes Mellitus type 2

BI = Betrouwbaarheidsinterval

HCT = hydrochloorthiazide

CTD = chloortalidon

MI = Myocard Infarct

RCT = Randomised Controlled Trial

OR = Odds Ratio

Datum literatuursearch: 20-05-2021

CONCLUSIE

Niet bewaken. De stijging in bloedglucosewaarde die gezien zijn, zijn klein en meestal is er geen significante invloed op het HbA1C. Ook lijken deze kleine stijgingen niet te leiden tot meer diabetes gerelateerde micro-en macrovasculaire complicaties.

Thiazidediuretica verhogen de nuchtere bloedglucosewaarde significant bij diabetes met ongeveer 1,7 mmol/l t.o.v. placebo. Deze significante stijgingen zijn niet klinisch relevant, omdat deze stijgingen weer normaliseerden.

Stijging in HbA1c t.o.v. placebo was bij alle diuretica niet significant (0.24% = 2.6 mmol/mol). Deze stijging was bij thiaziden sterker (0.48%), maar eveneens niet significant. (Hirst 2015). De effecten hiervan op micro-en macrovasculaire complicaties zijn niet bekend, omdat de studieduur van de geïnccludeerde studies relatief kort is. Zhang et al. zagen ook een significante stijging in nuchter glucose (0.27 mmol/l) wat mogelijk dosis gerelateerd kan zijn. Bij lage doseringen (<25 mg) werd een lagere stijging gezien (0.15 mmol/l) dan bij doseringen hoger dan 25 mg (0.60 mmol/l) (Zhang 2015). Ook werd gezien dat stijging in nuchter glucose vooral in het begin optreedt en later normaliseert (Karnes 2014).

Belangrijk op te merken is dat patiënten met hypertensie een 2x verhoogd risico op het ontwikkelen van DMII hebben dan normotensieve patiënten, ongeacht welk antihypertensivum gebruikt wordt. Hypertensie is namelijk een conditie van insulineresistentie (Buscemi 2020).

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Hypokaliëmie bij gebruik van thiazidediuretica geeft een verlaging van de insulinesecretie, waardoor de bloedglucosewaarde stijgt. Dat is tevens een mogelijke verklaring dat in meerdere studies wordt gezien dat de combinatie van een thiazidediureticum met een RAS-remmer minder effecten heeft op de bloedglucosewaarde dan enkel een thiazide. Daarnaast wordt gezien dat bij lage doseringen thiazidediureticum de effecten op de glykemische controle minimaal zijn (hoe lager de dosering thiazidediureticum, hoe minder risico op hypokaliëmie).

Studies waarbij de uitkomstmaat 'new-onset diabetes' was waarbij geen glucosewaarden werden genoemd zijn geëxcludeerd.

PICO

P(atient)	Patiënt met diabetes mellitus
I(ntervention)	Thiazidediureticum
C(omparison / Control)	Placebo of patiënten zonder diabetes mellitus
O(utcome)	Ontregeling diabetes mellitus*, toename micro- of macrovasculaire complicaties

* Verandering in glucosespiegel of HbA1c, wijziging in diabetesmedicatie, toename hyper- of hypoglykemieën

Zoektermen:

PUBMED: ((diabetes mellitus[MeSH Terms]) OR (hyperglycemia[MeSH Terms]) OR (hypoglycemia[MeSH Terms])) AND (thiazide diuretics [MeSH Terms]) OR (thiazides [MeSH Terms])

EMBASE: 'diabetes mellitus'/mj OR 'hyperglycemia'/mj OR 'hypoglycemia'/mj

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Hirst JA, Farmer AJ, Feakins BG, Aronson JK, Stevens RJ. Quantifying the effects of diuretics and β-adrenoceptor blockers on glycaemic control in diabetes mellitus - a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2015; 79: 733-743. Meta-analyse	n=366 patiënten behandeld met een diureticum score: 3	Resultaten - Een meta-analyse waarin alleen gerandomiseerde studies met diabetes zijn opgenomen. Meeste deelnemers aan de studies hadden DMII en gebruikten geen insuline. De gemiddelde behandelduur in de studies met diuretica was 7,5 weken, met 1 studie die langer dan 12 weken duurde. Alle waarden zijn gepresenteerd als mean difference. - Patiënten die behandeld werden met diuretica hadden gemiddeld hogere nuchtere bloedglucosewaarden dan patiënten die placebo kregen (gemiddeld verschil: 0,77 mmol/l; 95% BI: 0,14-1,39). Er was geen sprake van hoge heterogeniteit ($I^2=16.0\%$). - Wanneer behandeling met thiaziden wordt vergeleken met behandeling met placebo, wordt een groter effect (mean difference) gezien (n=62, 1,69 mmol/l; 95% BI: 0,69-2,69 dan bij vergelijking tussen niet-thiaziden en placebo (n=172, 0,18 mmol/l; 95% BI: -0,62-0,98). Dit verschil was niet significant ($p=0.054$) Er was geen sprake van heterogeniteit binnen de specifieke diuretica groepen ($I^2=0.0\%$) - Patiënten die behandeld werden met diuretica hadden (niet significant) 0,24% hogere HbA1c concentraties in vergelijking tot de groep die placebo kreeg, hetgeen correspondeert met 2,6 mmol/mol (95% BI: 1,9 – 7,1; $P=0,58$). - Studies met thiaziden (bendrofumethiazide 2.5-10 mg) vs. placebo toonden iets grotere verhogingen in HbA1c, maar zonder significant effect (0.48%, 95% BI -0.15-1.11). Opmerkingen auteurs - Thiazidediuretica verhogen nuchtere bloedglucosewaarden met ongeveer 1,7 mmol/l. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt doordat diuretica de insulinesecretie beïnvloeden. De combinatie thiazidediureticum met een bèta-blokker resulteert mogelijk in een grotere verhoging van de bloedglucoseconcentratie. Eén studie naar de effecten van gecombineerd gebruik van thiazidediureticum + bèta-blokker is

		opgenomen in de vergelijking tussen thiaziden en placebo. • Effecten op micro-en macrovasculaire complicaties van diabetes kunnen niet worden ingeschat, omdat de duur van de opgenomen studies relatief kort is (maximaal 20 maanden). • Studies hadden weinig deelnemers. Opmerking SHB • Het is de vraag of een stijging van 1.7 mmol/l in nuchter glucose en geschatte 0,48% stijging in het HbA1C klinisch relevant is.
--	--	--

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Hieronder zijn studies opgenomen die het effect van thiazidediuretica vergeleken met andere diuretica of tussen patiënten met- en zonder diabetes.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Zhang X, Zhao Q. Association of Thiazide-Type Diuretics With Glycemic Changes in Hypertensive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. J Clin Hypertens (Greenwich). 2016; 18:342-351. Meta-analyse	Resultaten • Meta-analyse waarin studies zijn opgenomen die voldoen aan de volgende criteria: RCT met hypertensieve patiënten; behandeling met thiazide of thiazide-achtige als enige antihypertensivum wordt vergeleken met een ander antihypertensivum, placebo of geen behandeling; een of meerdere glykemische parameters wordt/ worden bepaald, inclusief nuchter glucose, postprandiale glucose en HbA1c en data moeten beschikbaar zijn voor en na interventie of verandering van data na interventie, uitgedrukt als gemiddelde±standaarddeviatie. • Thiaziden (n=13025) verhogen nuchter glucose met gemiddeld 0,27 mmol/l (4,86 mg/dl); 95% BI: 0,15-0,39 (P<0,0001) in vergelijking met behandeling met een niet-thiazide(achtig) antihypertensivum of placebo of geen behandeling (n=8694). • Subgroepanalyse onder de verschillende antihypertensiva gaf de volgende resultaten met betrekking tot nuchter glucose: - Thiazide vs placebo of geen behandeling: 0,21 mmol/l; 95% BI: 0,00-0,41 (P=0,05) - Thiazide vs bèta-blokker: 0,23 mmol/l; 95% BI: -0,14-0,59 (P=0,22). Subgroepanalyse gaf verder geen significante verschillen tussen verschillende controlegroepen. • Een subgroepanalyse binnen de behandelde groep met calciumantagonisten op dosis van het toegepaste thiazidediureticum verminderde de heterogeniteit: HCT of CTD in een dosering ≤ 25 mg/dag had minder effect op nuchter glucose (verschil in nuchter glucose t.o.v. behandeling met calciumantagonist: 0,15 mmol/l; 95% BI: 0,03-0,27) dan hogere doses HCT of CTD (verschil in nuchter glucose t.o.v. behandeling met calciumantagonist: 0,60 mmol/l; 95% BI: 0,39-0,82; P=0,0003). Patiënten die langer behandeld werden (≥ 6 maanden) (verschil - 0,01 mmol/l; 95% BI: -0,47-0,45), hadden minder glykemische veranderingen dan patiënten met een kortere behandelduur (verschil: 0,50 mmol/l; 95% BI: 0,36-0,64; P=0,04), bleek uit de subgroepanalyse van de thiazides vs bèta-blokkers. • Veranderingen in postprandiale glucosespiegels zijn slechts in 3 studies gerapporteerd en bleken niet significant te verschillen tussen patiënten die thiaziden (n=245) kregen en patiënten die andere behandeling kregen (n=234, verschil: 0,46 mmol/l; 95% BI: -0,05-0,97; P=0,07). • HbA1c werd in slechts 3 geïnccludeerde studies vergeleken en geen significante verhoging is waargenomen in de groep patiënten

	behandeld met thiaziden (n=267) in vergelijking met andere behandelingen (n=280, verschil: 0,15%; 95% BI: -0,04-0,34; P=0,12). Opmerkingen auteurs • Deze meta-analyse laat zien dat de stijging in nuchter glucose klein is. Er wordt afgevraagd hoe deze kleine stijging kan leiden tot meer nieuwe diabetes en of deze kleine stijging überhaupt een sterke impact heeft op cardiovasculaire uitkomsten. • De invloed van thiazidediuretica op het glucosemetabolisme lijkt dosisafhankelijk te zijn. Lage dosis thiazidediureticum (≤ 25 mg/dag) geeft significant lagere glucosespiegels dan hogere doseringen thiazidediureticum en lijkt effectief in het controleren van de tensie en in het voorkomen van cardiovasculaire events. • Bij patiënten met hypertensie verhogen de bloedglucosespiegels naarmate de tijd vordert, nog los van de invloed van de behandeling met antihypertensiva. De resultaten uit gerandomiseerde studies wijzen erop dat patiënten die behandeld worden met thiazidediuretica in de eerste 1-2 jaar de grootste veranderingen in bloedglucosespiegel laten zien. Na deze periode vervagen de verschillen in bloedglucosewaarde in de groep patiënten behandelend met thiaziden t.o.v de patiënten die andere behandeling kregen. • De combinatie van een laaggedoseerd thiazidediureticum met een ACE-remmer of AT-II-antagonist is aangetoond effectief en wordt goed verdragen door hypertensieve patiënten zonder duidelijke effecten op de bloedglucosewaarde. Bèta-blokkers daarentegen worden niet aangeraden i.c.m. thiazidediuretica vanwege de negatieve effecten op het glucosemetabolisme. Opmerking SHB • Patiënten hadden geen DM. • Het is de vraag of een stijging van 0.27 mmol/l (0.15-0.60 laag vs. hoge dosering) in nuchter glucose klinisch relevant is.
Mukete BN, Rosendorff C. Effects of low-dose thiazide diuretics on fasting plasma glucose and serum potassium-a meta-analysis. J Am Soc Hypertens. 2013 Nov-Dec;7(6):454-66 Meta-analyse	Resultaten • Meta-analyse van 10 RCT's onder 17.947 patiënten die een lage dosering thiazide(achtige) antihypertensivum gebruikten (≤ 25 mg, n=10.153) vs. een niet-thiazideachtig diureticum of placebo (n=7794). • Patiënten die laaggedoseerde thiaziden gebruiken hebben een verhoogd risico op een hoger nuchter glucose dan patiënten die niet-thiazide achtige antihypertensiva gebruikten (OR 1.22 95% BI: 1.11-1.33, $I^2=39\%$). Hierbij was de gemiddelde verandering in nuchter glucose 0.20 mmol/L bij thiaziden vs. 0.12 mmol/L bij niet-thiaziden. • Ook in vergelijking met placebo was dit risico verhoogd (OR 1.32, 95% BI 1.04-1.67, p=0.20). Glucose waarden worden hierbij niet genoemd. • Hoewel een significante verhoging in het nuchter glucose werd gezien, zorgde dit niet voor klinisch significante risico's voor de patiënt. Opmerking auteurs • Dat de resultaten van de placebo-vergelijking niet statistisch significant waren, kan komen doordat hierbij minder studies werden geïncludeerd. Opmerking SHB

	• Er werd niet geïnccludeerd op basis van indicatie of gespecificeerd welke indicatie patiënten hadden. Het is niet bekend of de patiënten allemaal dezelfde aandoening hadden (waarschijnlijk hypertensie). • Er werd niet gezegd of een verschil tussen 0.2 en 0.12 mmol/l significant was en/of klinisch relevant.
Ueda S, Morimoto T, Ando S, Takishita S, Kawano Y, Shimamoto K, Ogihara T, Saruta T. A randomised controlled trial for the evaluation of risk for type 2 diabetes in hypertensive patients receiving thiazide diuretics: Diuretics In the Management of Essential hypertension (DIME) study. BMJ Open. 2014; 4: e004576. RCT	Resultaten • Niet-geblindeerde RCT met een gemiddelde follow-up duur van 4,4 jaar waarin niet-diabeten met essentiële hypertensie in verschillende behandelcentra in Japan werden geïnccludeerd (n=1130). • Vergeleken werd de behandeling met een laag gedoseerd thiazide (diuretica groep) met andere antihypertensiva (niet-diuretica groep) (n=544 diuretica; 586 niet-diuretica) • Primaire uitkomst was nieuw-ontstane diabetes, volgens de WHO criteria of/en de Japanse diabetes society. Secundaire uitkomsten waren heel breed (incl jicht, hypokaliëmie, dood en cardiovasculaire events tot ziekenhuisopname door hartfalen). • Patiënten in de diuretica groep kregen laag-gedoseerde thiazide-diuretica, te weten: hydrochloorthiazide 1dd12,5mg of indapamide 1dd1mg of 1dd1mg trichloromethiazide. Wanneer de tensie hiermee niet daalde tot onder 140/90 mmHg, werd het thiazide-diureticum gecombineerd met een ander antihypertensivum. Bijna 80% van de patiënten in de diuretica groep gebruikte daarnaast een RAS-remmer. • Elke maand of elke 2 maanden werd o.a. nuchter bloedglucose gemeten bij de behandeld arts. HbA1c werd jaarlijks gemeten. • In de groep behandeld met diuretica ontwikkelde 25 patiënten (4,6%) diabetes, in de niet-diuretica groep ontwikkelde 29 patiënten (4,9%) diabetes (HR 0,93; 95% BI 0,55-1,58). Wanneer alleen volgens de WHO-criteria werd gediagnostiseerd waren deze patiëntengroepen kleiner: 19 patiënten in beide groepen (HR 1.07, 95% BI 0.56-2.03). • Nuchter glucose verschilde niet tussen de diuretica groep (102 mg/dl) en de niet-diuretica groep (103 mg/dl, p=0,423). • HbA1c verschilde eveneens niet tussen de diuretica groep (5,4%) en de niet-diuretica groep (5,4%, p=0,194). • Na 0,5 – 1 – 1,5 – 2 en 2,5 jaar en aan het einde van de follow-up periode waren er geen duidelijke verschillen in de beide groepen in gemeten secundaire eindpunten. Serum urinezuur was wel significant hoger in de diuretica groep dan in de niet-diuretica groep. De incidentie van jicht was niet verhoogd in de diuretica groep. Opmerkingen auteurs • Het diabetogene effect van de thiazide-diuretica is dosisafhankelijk. Behandeling met laaggedoseerde diuretica, equivalent aan 12,5mg hydrochloorthiazide verhoogt niet het risico op nieuw-ontstane diabetes. • De combinatie diuretica + RAS-remmer is geassocieerd met een lager risico op diabetes in vergelijking met de combinatie diuretica + bèta-blokker. Helaas kon niet worden gecorrigeerd voor deze comedicaatie omdat de studie statistisch te weinig power hiervoor had.

Fujiwara W, Izawa H, Ukai G, Yokoi H, Mukaide D, Kinoshita K, Morimoto S, Ishii J, Ozaki Y, Nomura M. Low dose of hydrochlorothiazide, in combination with angiotensin receptor blocker, reduces blood pressure effectively without adverse effect on glucose and lipid profiles. Heart Vessels. 2013 May;28(3):316-22 RCT	Resultaten • 26 patiënten met hypertensie werden gerandomiseerd behandeld met candesartan (n=13, 12 mg) of candesartan (8 mg) met HCT (n=13, 6,25 mg). • Er was geen significant verschil in nuchter glucose (104 mg/dl ± 16 vs. 100 mg/dl ± 15) of HbA1C (6.1% ± 0.7 vs. 5.7% ± 0.9) tussen candesartan monotherapie en combinatietherapie met HCT. • Er was eveneens geen significant verschil in insuline resistentie, bepaald middels HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance), insuline of GLP-1 concentraties. Opmerking auteurs • ARB's kunnen een positief effect op het glucosemetabolisme hebben, wat het negatieve effect van HCT teniet kan doen. Opmerkinge SHB: • 6,25 mg HCT is geen doorsnee dosering in Nederland. • Weinig deelnemers
Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR; SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. Am J Cardiol. 2005 Jan 1;95(1):29-35 RCT	Resultaten: • Volwassenen van ≥65 jaar oud met geïsoleerde hypertensie behandeld met chloortalidon (12.5-25mg) of placebo (=4732). • Wanneer de bloeddruk niet onder controle was met enkel een thiazide-diureticum, werd een bèta-blokker of reserpine toegevoegd. De follow-up duur was gemiddeld 14 jaar. • Diabetes bij start van de studie was geassocieerd met een verhoogd risico op cardiovasculaire mortaliteit (HR 1.66, 95% BI 1.41-1.95). Patiënten die voorafgaand aan de studie al diabetes hadden, en behandeld werden met een diureticum, hadden een significant lager risico op sterfte door cardiovasculaire oorzaak dan de placebogroep (HR 0,69; 95% BI: 0,68-0,95). • Een verhoogd risico werd ook gezien bij patiënten die diabetes tijdens de studie ontwikkelde in de placebo groep (HR 1.56, 95% BI 1.12-2.18), maar niet bij patiënten die behandeld waren met diuretica (HR 1,04, 95% BI: 0,75-1,46). Opmerking auteurs • Diuretica geïnduceerde hyperglykemie heeft geen negatieve invloed heeft op cardiovasculaire aandoeningen.
Karnes JH, Gong Y, Arwood MJ, Gums JG, Hall KL, Limacher MC, Johnson JA, Cooper-DeHoff RM. Alteration in fasting glucose after prolonged treatment with a thiazide diuretic. Diabetes Res Clin Pract. 2014 Jun;104(3):363-9 Observationele studie	Resultaten • Patiënten hadden mild tot matige hypertensie, zonder historie van hartziekten of diabetes. Het gebruik van diabetesmedicatie was een exclusie criterium. Ze werden behandeld met antihypertensiva. • Onder 40 patiënten steeg het nuchtere glucose significant met 6.5 mg/dl (±13.0; ≈0.4 mmol/l) tijdens kortdurend gebruik van thiazide-achtige antihypertensiva (6-9 weken, HCT 25 mg of chloortalidon 25 mg). • Tijdens langdurend gebruik (≥ 6 maanden) steeg het nuchtere glucose niet-significant met 3.6 mg/dl (±15.3; ≈0.2 mmol/l). • Een gestegen nuchter glucose was geassocieerd met een langere behandeling en lager baseline glucose. Opmerking auteurs • Sample size was klein. Opmerking SHB • De vraag is of een stijging van 0.2-0.4 mmol/l in nuchter glucose klinisch significant is.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement (juni 2019)	Bij diabetes zijn ACE-remmers of AT-2-antagonisten de antihypertensiva die de voorkeur genieten. Bèta-blokkers zijn relatief gecontra-indiceerd bij een verhoogd risico op diabetes mellitus (bijvoorbeeld bij overgewicht of een verhoogde glucosewaarde). Vaak is combinatietherapie nodig om de streefwaarde te bereiken. De combinatie bètablokker-diuretica (risico op diabetes) wordt niet standaard aanbevolen.
Praktische handleiding bij de NHG-Standaard CVRM (2020)	Maximale doseringen van de thiazide-diuretica: HCT tot maximaal 1dd 25mg en CTD tot maximaal 1dd 25mg.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC hydrochloorthiazide 27-05-2021	Hydrochloorthiazide dient niet gebruikt te worden als een eerste-keuze middel voor langdurige therapie bij patiënten met manifeste diabetes mellitus. Zoals bij alle thiazidediuretica, kan de glucosetolerantie veranderen tijdens chronische therapie, waarbij het effect bij lage doses geringer is. Echter, diabetes mellitus treedt tijdens de behandeling slechts zelden op, zeker bij patiënten waarbij geen andere predisponerende factoren zijn. Verslechtering van de metabole situatie bij diabetici komt zelden voor.
SPC chloortalidon 01-06-2020	Chloortalidon dient niet gebruikt te worden als een eerste-keuze middel bij patiënten met manifeste diabetes mellitus. Hoewel de glucosetolerantie negatief beïnvloed kan worden, treedt manifeste diabetes mellitus tijdens de behandeling slechts zeer zelden op. Verslechtering van de metabole situatie bij diabetici komt zelden voor.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	25 oktober 2021