

Diabetes mellitus: lisdiuretica

521

DM: Diabetes mellitus
HCT: hydrochloorthiazide
GTT: glucosetolerantietest
MGA: met geregleerde afgifte

Datum literatuursearch: 19-07-2021

CONCLUSIE

Niet bewaken. Er is geen bewijs voor verergering van diabetes door gebruik van lisdiuretica. Er zijn wel studies beschikbaar met DM-patiënten, echter zijn deze niet placebo-gecontroleerd, waardoor ze niet aan PICO voldoen. Uit deze studies blijkt niet dat de glucosetolerantie (sterk) verslechtert. Soms wordt zelfs een verbetering gezien. In de studie van Huri 2012 is te zien dat ondanks een verhoging van de insulineresistentie de glykemische controle niet significant verslechterde.

Er zijn wel enkele case-reports beschikbaar. Echter, vaak was hier sprake van overige factoren die ook van invloed waren op de glucose-huishouding. Gezien de veelvoorkomendheid van lisdiuretica en diabetes zouden er bovendien meer case-reports verwacht worden.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Lisdiuretica zijn werkzaam in het stijgende deel van de lis van Henle waar ze de Na-K-2Cl cotransporter remmen. Hierdoor wordt er meer NaCl en K uitgescheiden, wat leidt tot meer diurese [1]. In Nederland zijn momenteel alleen furosemide en bumetanide geregistreerd [2]. Hoe lisdiuretica hyperglykemie zouden veroorzaken is tot op heden niet bekend. Een theorie is dat hypokaliëmie een uitlokkende factor kan zijn. Een andere theorie is dat furosemide de insulinesecretie zou verminderen [Härmark 2011]. In combinatie met een bètablokker zou furosemide een alfa-blokkerend effect kunnen hebben op de pancreas, waardoor de insulinesecretie vermindert [Kobayakawa 2003]. Een laatste theorie van Cowley (1978) stelt dat bijwerkingen van lisdiuretica lijken op symptomen van beginnend diabetes (polyurie, dorst), waardoor er niet meteen aan diabetes wordt gedacht.

[1] Palmer BF. Metabolic complications associated with use of diuretics. Semin Nephrol. 2011 Nov;31(6):542-52. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.09.009. PMID: 22099511.

[2] KNMP Kennisbank, Informatorium Medicamentorum).

PICO

P(atient)	Patiënt met diabetes
I(ntervention)	Lisdiuretica
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder diabetes)
O(utcome)	Invloed op diabetes

Zoektermen:

PUBMED:
(((diabetes mellitus[MeSH Terms]) OR (hyperglycemia[MeSH Terms]) OR (hypoglycemia[MeSH Terms]))) AND (("Sodium Potassium Chloride Symporter Inhibitors" [Pharmacological Action]) OR ("Sodium Potassium Chloride Symporter Inhibitors"[Mesh]))

((("Diabetes Mellitus"[Mesh]) OR "Hypoglycemia"[Mesh]) OR "Hyperglycemia"[Mesh:NoExp]) AND "Furosemide"[Mesh]) OR "Bumetanide"[Mesh]
 Filters gebruikt: meta-analysis, randomized controlled trial, systematic review, dutch, english, humans.

EMBASE:

('diabetes mellitus'/exp AND 'loop diuretic agent'/exp AND 'hyperglycemia'/exp OR 'hypoglycemia'/exp AND 'meta analysis'/de OR 'randomised controlled trial'/de)

('diabetes mellitus'/exp AND ('loop diuretic agent'/exp AND ('normal human'/exp

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen die het effect van lisdiuretica vergeleken met andere diuretica of tussen patiënten met- en zonder diabetes.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Møller A, Schmitz A, Pedersen MM, Christiansen JS. Lipoproteins and diuretics in type II diabetes. J Diabet Complications. 1991 Jan-Mar;5(1):13-7. doi: 10.1016/0891-6632(91)90004-9. PMID: 1830313. RCT	Resultaten • Crossover studie met 24 DMII-patiënten. Ze kregen eerst 6 maanden HCT en dan 6 maanden furosemide, of andersom. • Er werd 30 mg furosemide MGA gegeven of een equipotente dosis HCT • Het primaire eindpunt was verandering in lipoproteïnen in plasma. Secundair werd er gekeken naar diabetes parameters. • Een patiënt is tijdens de behandeling gewisseld van DM-medicatie: van glibenclamide+metformine naar insuline. Er wordt niet genoemd in welke groep deze patiënt zat. • De DM-medicatie bleef onveranderd in de overige patiënten. • Er werden elke 2 maanden labwaarden afgenomen. • Er was geen significant verschil in nuchter bloedglucose, HbA1c en lipoproteïnen die van invloed zijn op atherosclerose tussen de twee behandelingen. • Er was een significant verschil in high-density lipoproteïne (HDL), $p < 0,05$. Opmerkingen auteurs • Het maakt niet uit of er HCT of furosemide gegeven wordt voor de glykemische parameters. Opmerkingen SHB • HCT heeft zelf ook invloed op diabetescontrole, dit zegt dus niet iets over het effect van furosemide op diabetes maar alleen op het effect ten opzichte van HCT.
Car N, Skrabalo Z, Verho M. The effects of piretanide in patients with congestive heart failure and diabetes mellitus: a double-blind comparison with furosemide. Curr Med Res Opin. 1988;11(2):133-41. doi: 10.1185/03007998809110456. PMID: 3219881. RCT	Resultaten • Dubbelblinde parallel groep studie die kijkt naar de effecten van piretanide t.o.v. furosemide op glucosehuishouding, hartfalen en serum elektrolyten in 24 patiënten met DM en hartfalen. • Ze kregen 10 dagen 6 mg piretanide of 40 mg furosemide 1dd. • Er werd geen verschil in glucoseprofielen gevonden tussen begin en einde van de behandeling, en ook niet tussen de twee behandelingen. Opmerkingen auteurs • Metabole verstoringen worden prevalenter bij langer gebruik (en oudere patiënten). Opmerkingen SHB • Korte trial, maar 10 dagen.

Robinson DS, Nilsson CM, Leonard RF, Horton ES. Effects of loop diuretics on carbohydrate metabolism and electrolyte excretion. J Clin Pharmacol. 1981 Nov-Dec;21(11):637-46. doi: 10.1002/j.1552-4604.1981.tb05676.x. PMID: 7040494. RCT	Resultaten • De effecten van bumetanide en furosemide op het koolhydraatmetabolisme en de elektrolytenbalans werden bekeken in 11 gezonde en 3 diabetische patiënten na 6 weken behandelen. • De drie diabetische patiënten kregen voor start van de studie een behandeling van 6 weken met een diureticum. • Reacties op glucose, insuline, glucagon en groeihormonen na een 5 uur durende GTT werd gemeten tijdens de controle en behandelingsperiode. • De glucosetolerantie was significant verbeterd bij bumetanide ($p < 0,05$), maar niet bij furosemide. • Plasma insuline, glucagon en glucose waren voor beide diuretica onveranderd. • Er werd geen verstoord koolhydraatmetabolisme gezien in de diabetische patiënten. Opmerkingen auteurs • De effecten van bumetanide en furosemide op het glucosemetabolisme zijn minimaal Opmerkingen SHB • Er worden geen waarden genoemd voor bijv. de glucosespiegel t.o.v. controleperiode.
Breckenridge A, Welborn TA, Dollery CT, Fraser R. Glucose tolerance in hypertensive patients on long-term diuretic therapy. Lancet. 1967 Jan 14;1(7481):61-4. doi: 10.1016/s0140-6736(67)92470-1. PMID: 4163120. Klinische studie	Resultaten • 12 patiënten van de 40 die werden behandeld met thiazides voor ten minste 3 jaar hadden een diabetisch-achtige glucosetolerantietest. • 4 patiënten met hypertensie die behandeld werden met HCT werden omgezet naar 40 mg furosemide 1dd voor 3 maanden. • Er werd een lichte verslechtering gezien van de glucosetolerantie in 2 van deze patiënten. De serum-insulinespiegel was iets verhoogd. Opmerkingen auteurs • Advies om patiënten die DM hebben gekregen tijdens HCT niet om te zetten naar furosemide omdat het de glucosetolerantie nog wat meer kan verslechteren. Opmerkingen SHB • Zeer kleine studie-aantallen • Resultaat t.o.v. HCT, niet t.o.v. placebo of controle, dus lastig om hier conclusie aan te verbinden. • HCT heeft zelf ook invloed op de glucosewaarden. • Spreekt resultaat van Moller 1991 tegen
Jackson WP, Nellen M. Effect of frusemide on carbohydrate metabolism, blood-pressure, and other modalities. A comparison with chlorothiazide. Br Med J. 1966 Aug 6;2(5509):333-6. doi: 10.1136/bmj.2.5509.333. PMID: 5920655; PMCID: PMC1943166. Klinische studie	Resultaten • 19 patiënten met hypertensie (op dat moment) zonder DM werden geselecteerd. • Na testen bleken 6 personen toch diabetes te hebben volgens orale glucosetolerantie testen. • Ze kregen een thiazide gedurende 3 weken of furosemide gedurende 3 maanden. • Bij de DM-groep veroorzaakten de diuretica gemiddeld gezien geen stijging van glucose. Er was zelfs een daling in de meeste figuren, maar dit was niet statistisch significant.
Huri HZ, Makmor-Bakry M, Hashim R, Mustafa N,	Resultaten

Wan Ngah WZ. Optimisation of glycaemic control during episodes of severe/acute hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. Int J Clin Pharm. 2012 Dec;34(6):863-70. doi: 10.1007/s11096-012-9682-7. Epub 2012 Aug 7. PMID: 22869200. Prospectieve cohort studie	• Het doel van deze studie is om risicofactoren vast te stellen voor verhoogde insulineresistentie en verslechtering van glykemische controle in DM-patiënten. • Er werden 156 patiënten geïnccludeerd. • Het risico op insulineresistentie bij gebruik van lisdiuretica was significant verhoogd (OR 3,3 95% CI 1,5-7,5; p=0,003), terwijl het risico op verslechterde glykemische controle niet significant verhoogd was (OR 1,1 95% CI 0,4-2,9; p=0,87). Opmerkingen auteurs • Lisdiuretica worden vaker aan minder goed ingestelde patiënten voorgeschreven, wat de kans op het waarnemen van hypo's tijdens lisdiuretica-behandeling vergroot. • Lisdiuretica zijn zwak geassocieerd met hyperglykemie, maar het hebben van de indicatie congestief hartfalen (CHF) kan een confounder zijn die zelf ook al zorgt voor meer insulineresistentie. Lijkt vooral zo te zijn bij patiënten met een Gly972Arg polymorfisme. Opmerkingen SHB • Uit de OR is te zien dat ondanks een verhoging van de insulineresistentie de glykemische controle niet significant verslechterde.
Härmark, L. Diabetes door furosemide. Bijwerking soms niet herkend. PW – 23-09-2011 Case report	Resultaten • Tot 2011 zijn er 3 gevallen bekend van hyperglykemie na starten van furosemide. • 53-jarige man met myocard infarct (MI) start met furosemide (onbekende dosering). • Hij ontwikkelt diabetes en start met insuline. • Na staken insuline (reden onbekend) kwam de hyperglykemie niet terug en kan insuline gestopt worden. • 5 jaar later wordt de furosemide herstart, waarna hij op de SEH komt met een bloedglucosespiegel van 39 mmol/l. Hij gebruikte naast furosemide ook metoprolol, atorvastatine, acenocoumarol en perindopril. • De andere twee gevallen waren een 81-jarige vrouw en een 70-jarige man, waarbij binnen een paar dagen na starten van de furosemide hyperglykemie optrad. Verdere beloop onbekend. Opmerkingen auteurs • De tweede keer dat de 53-jarige man DM kreeg is de causaliteit wat twijfelachtig, omdat de patiënt last had van overmatig drinken en vermoeidheid, wat ook symptomen zijn van beginnend diabetes.
Kobayakawa N, Sawaki D, Otani Y, Sekita G, Fukushima K, Takeuchi H, Aoyagi T. A case of severe diabetes mellitus occurred during management of heart failure with carvedilol and furosemide. Cardiovasc Drugs Ther. 2003 May;17(3):295. doi: 10.1023/a:1026253013891. PMID: 14669748.	Resultaten • 37-jarige man presenteerde zich met dyspneu en onderliggend oedeem. Hij had een BMI van 31,8. Hij werd gediagnosticeerd met DM. • Bij ontslag kreeg hij furosemide, candesartan en spironolacton. Zijn HbA1c was 4,9%. • Een jaar later was zijn HbA1c 5,1%, er werd carvedilol toegevoegd. • Een aantal maanden later presenteerde hij zich met DM symptomen. HbA1c was 17,4%, glucosespiegel 55,7 mg/L, cholesterol 32,6 mg/L en triglyceriden 14,5 mg/L.

Case report	- Een week na het stoppen van furosemide daalde het nuchtere glucose naar 16 mg/L. en daarna nog verder. Carvedilol werd omgezet naar metoprolol Opmerkingen auteurs - Carvedilol kan lichte hyperglykemie veroorzaken. - Furosemide vermindert de perifere circulatie en verhoogt de insulineresistentie, wat het effect van carvedilol kan versterken - Deze patiënt had mogelijk al verminderde glucosetolerantie voor starten. Opmerkingen SHB - Effect van furosemide hier is mogelijk voornamelijk het effect van carvedilol versterken, maar niet zelf een invloed op DM.
Cowley AJ, Elkeles RS. Diabetes and therapy with potent diuretics. Lancet. 1978 Jan 21;1(8056):154. doi: 10.1016/s0140-6736(78)90451-8. PMID: 87587. Case reports	Resultaten 70-jarige man met al 20 jaar DM, die orale antidiabetica gebruikte. Presenteerde met verminderde LVEF, waarvoor furosemide 80 mg werd gestart. Random bloedglucose was 10,8 mmol/L. Andere nieuwe medicatie was digoxine en propranolol 80 mg 3dd, en kaliumsupplementen. 2 weken later had hij extreme dorst, polyurie en lethargie. Random bloedglucose was 32 mmol/L - Therapie met insuline was nodig om zijn glucosewaarden stabiel te houden. 77 jarige man zonder DM had een verminderde LVEF en werd op furosemide 80 mg 2dd gezet. 6 maanden later had hij al 2 maanden lang dorst, polyurie en gewichtsverlies. Random bloedglucose was 16,8 mmol/L. - Furosemide werd gestopt en hij hoefde alleen zijn eetgewoonten aan te passen om zijn diabetes onder controle te houden. Opmerkingen auteurs - Hoge doses furosemide - Omdat dorst en veel plassen ook bijwerkingen zijn van diuretica is het belangrijk om het bloedglucose te monitoren.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
NHG standaard hartfalen (geraadpleegd op 28-07-2021)	Geen relevante informatie over lisdiuretica bij diabetes
NHG standaard diabetes (geraadpleegd op 06-08-2021)	Geen relevante informatie.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
------	-------------------------

SPC furosemide 20 mg/ml (geraadpleegd op 28-07-2021)	Rubriek 4.4 Patiënten met manifeste of latente diabetes mellitus of een variatie op glykemie (de bloedsuikerspiegels moeten regelmatig worden gecontroleerd) Rubriek 4.8 Endocriene aandoeningen Glucosetolerantie kan afnemen tijdens de behandeling met furosemide. Bij patiënten met diabetes mellitus kan dit tot een achteruitgang van de metabole controle leiden; latente diabetes mellitus kan manifest worden.
SPC bumetanide 1,2,5 mg tabletten (geraadpleegd op 28-07-2021)	Rubriek 4.4 Bij diabetici en patiënten met een mogelijke latente diabetes dient regelmatig het glucosegehalte in urine en bloed te worden gecontroleerd. Evenals dat het geval is bij andere diuretica, kan een ongunstige beïnvloeding van de koolhydraatstofwisseling optreden waardoor een bestaande koolhydraatintolerantie of diabetes mellitus kunnen verergeren. Rubriek 4.8 Soms: Glucosemetabolisme abnormaal (diabetes mellitus, hyperglycaemia/ hypoglycaemia)

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	25-10-2021