

*Dr Srebra Kostić,
dr Radmila Nikolić,
dr Snežana Kostić,
dr Jovica Janković,
dr Jelena Denčić*

Zdravstveni centar Pirot

Diuretici kao faktor rizika – uticaj na biohemijske parametre

Ključne reči

hiperglikemija,
hiperholesterolemija,
hipertrigliceridemija,
diuretici

Sažetak

U okviru Studije otklanjanja i supresije faktora rizika za HNO, 1997. god tretirani su ispitanici koji koriste diuretike. Poznato je da mnogi diuretici dovode do povišenja glikemije, te je **cilj rada** bio pokušaj da se sazna u kojoj meri oni utiču na biohemijske parametre (glikemiju, holesterol i trigliceride). Od ukupno 565 ispitanika koji su učestvovali u Studiji, 74 koriste neki od diuretika, dok grupa od 491 ispitanika čini kontrolnu grupu. Ovo istraživanje je pokazalo da je procentualna zastupljenost glikemije 6,2-7,8 mmol/l najveća kod grupe koja koristi diuretike i u odnosu na kontrolnu postoji izraženija razlika. Međutim, ne postoji signifikantna razlika između srednjih vrednosti holesterola i glikemije između kontrolne i ispitivne grupe, tako da možemo zaključiti da diuretici nisu kontraindikacija kod dijabetes melitusa kao i kod hiperlipoproteinemije, ali terapiju treba sprovesti oprezno, uz redovnu kontrolu ovih parametara.

Uvod

Zbog svog osnovnog svojstva da pospešuju lučenje mokraće i materija rastvorenih u njoj (natrijum, kalijum i dr.), diuretici imaju veliku primenu u lekarskoj praksi. Osnovni mehanizam delovanja je smanjenje tubularne reapsorpcije natrijuma na različitim mestima duž nefrona. Primenuju se u mnogim stanjima sa retencijom soli i vode (kod edema nastalih zbog dekompenzacije srca, ciroze jetre sa ascitesom, kod nefrotskog sindroma i dr.). Klasifikuju se prema mestu na kome deluju (mehanizam delovanja), kao i po jačini i trajanju delovanja.

Najčešća komplikacija kod primene diuretika je razvoj hipokalijemije, koja je izraženija ako je diuretik jačeg delovanja, odnosno ako je više natrijuma dospelo u distalni tubul gde se vrši zamena za kalijum. Uz kalijum se gube i joni vodonika, te nastaje hipokaliemična metabolička alkalozna. Blaže neželjene pojave diuretske terapije su povišenje urikemije (zato što mnogi diuretici inhibišu renalnu ekskreciju mokraćne kiseline) i povišenje glikemije.

Diuretici se terapijski primenjuju i u drugim kliničkim stanjima bez edema: arterijska hipertenzija, akutna renalna insuficijencija, hiperkalijemija, hiperkalciurija, dijabetes insipidus, Menierova bolest, glaukom i dr.¹

Oko 80% neželjenih pojava nastaje kao posledica delovanja osnovnog ili sporednog farmakološkog učinka; 15% neželjenih pojava su posledica alergijskih reakcija, dok se za preostalih 5% ne može utvrditi mehanizam nastanka. Neke neželjene reakcije nastaju kao posledica urođenog ili stečenog poremećaja metabolizma (urođeni manjak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze - G6PD dovodi do hemolize u toku uzimanja antimalarika ili drugih lekova, gihta i dijabetes melitusa u toku terapije tijazidima).

Cilj rada

Pokušaj da se sazna da li diuretici utiču na biohemijske parametre samostalno ili udruženo sa ostalim faktorima rizika kod ispitivane populacije.

Diuretici:

- Furosemid (Lasix),
- Bumetanid (Yurinx),
- Hidrohlortiazid (Monozid).

Kombinovani diuretici:

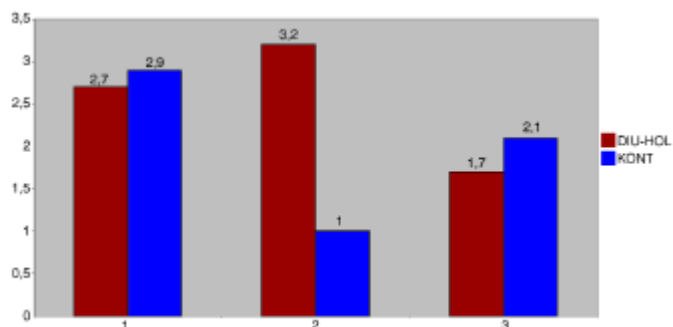
- Indapamid, sličan klopamidu i antagonist Ca (Arifon),
- Amilorid sa metiklotiazidom (Lometazid),
- Cilazapril + hidrohlortiazid (Prilazid plus).

Metod

U okviru „Interventne studije otklanjanja i supresije faktora rizika za HNO”, praćeni su i ispitanici kroz tri kontakta (sa samostalnim ili udruženim faktorima rizika), koji su koristili diuretike neposredno pre i u toku trajanja Interventne studije. Pokušali smo da na osnovu već datih parametara (vrednosti glikemije, holesterola i triglicerida), kao i BMI, dijagnoznog rezimea, pušenja cigareta i fizičke neaktivnosti, dođemo do nekih rezultata. Od ukupno 565 ispitanika koji su učestvovali u istraživanju, 74 koristi neki od diuretika. Metod rada je bio anketni, a instrument upitnik predložen od strane Sekcije opšte medicine Srpskog lekarskog društva.

Rezultati

Za sve biohemijske parametre uzeta je grupa koja koristi diuretike sa BMI < 25 i poređena je sa kontrolnom grupom takođe sa BMI < 25 da bismo isključili gojaznost kao faktor rizika. Kontrolnu grupu čine ispitanici koji ne koriste diuretike, a imaju neki od faktora rizika ili već ispoljeno oboljenje iz grupe HNO. Na grafikonu 1 je predstavljena distribucija nedozvoljenih vrednosti holesterola kod „diuretske” i kontrolne grupe, sa BMI < 25 od I-III kontakta. Vrednost holesterola je od 5,3 do 6,4 mmol/l, a izraženija je stopa zastupljenosti u II kontaktu kod „diuretske” u odnosu na kontrolnu grupu. Razlika kod ostala dva kontakta nije izražena.

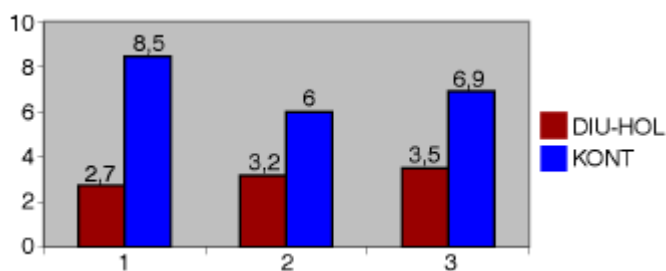


Grafikon 1. Odnos diuretika i kontrolne grupe za holesterol 5,3-6,4

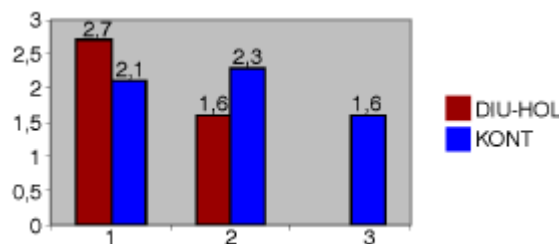
U lečenju hiperlipoproteinemija treba prethodno isključiti sekundarne oblike kako bi se lečili ciljano a ne simptomatski. Na prvom mestu treba proveriti koji se lek koristi od onih koji podstiču hiperlipoproteinemiju, a odnosi se na kortikosteroide, tijazidne diuretike, beta blokatore ili je neka od bolesti kod kojih se po pravilu nalazi hiperlipidemija³. Pitanje je koji je od ovih uzroka doveo do povišenja stope zastupljenosti holesterola u II kontaktu.

Na grafikonu 2, koji se odnosi na vrednost holesterola koji je > 6,5 mmol/l, uočava se postepen rast procentualne zastupljenosti ka III kontaktu kod diuretske, a izraženiji pad u II kontaktu kod kontrolne grupe.

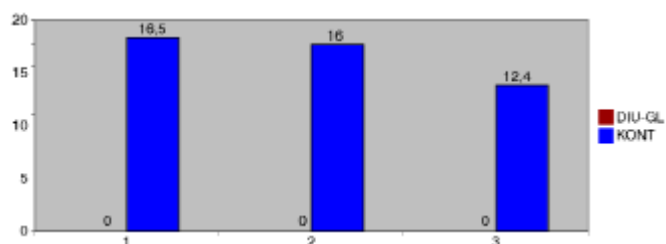
Kod umereno gojaznih zastupljenost holesterola diuretske grupe 5,3-6,4 mmol/l je izraženija u III kontaktu, a za holesterol > 6,5 mmol/l u II kontaktu da bi znatno pala u III na 3,5% (grafikon 3 i 4).



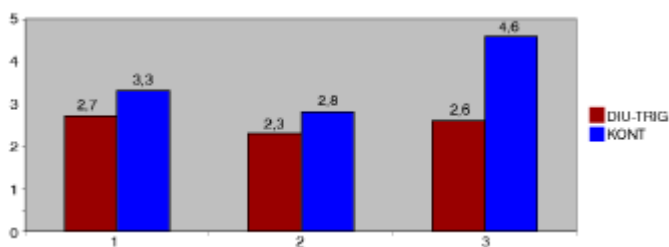
Grafikon 2. Odnos diuretika i kontrolne grupe za holesterol > 6,5



Grafikon 3. Odnos diuretika i kontrolne grupe za glikemiju 6,2-7,8

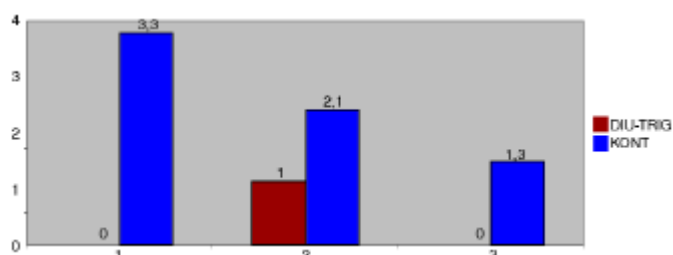


Grafikon 4. Odnos diuretika i kontrolne grupe za glikemiju > 7,8



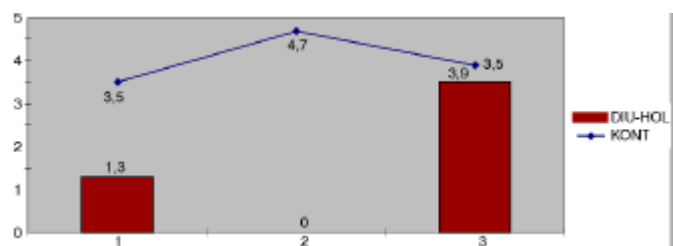
Grafikon 5. Odnos diuretika i kontrolne grupe za trigliceride 1,8-2,3

Kod gojaznih ispitanika najizraženija je stopa holesterola > 6,5 mmol/l u I kontaktu, da bi se u ostalim snizila (grafikon 6).

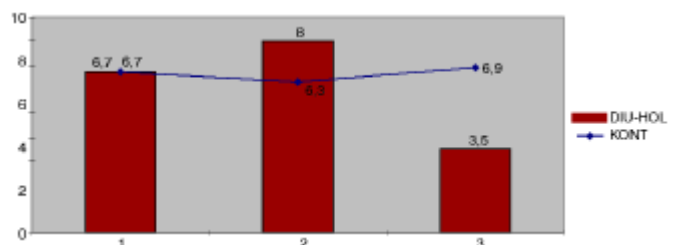


Grafikon 6. Odnos diuretika i kontrolne grupe za trigliceride >2,3

Da bismo isključili gojaznost kao faktor rizika, odabrali smo ispitanike sa BMI < 25 i pratili nedozvoljene vrednosti glikemije kod upotrebe diuretika, ali udružene sa ostalim faktorima rizika koji mogu biti jedan od uzroka. Takvu grupu poredili smo sa kontrolnom. Uočena je izraženija razlika između kontrolne i diuretske za vrednost glikemije 6,2-7,8 mmol/l, u smislu postepenog rasta ka III kontaktu kod diuretika i znatno nižih vrednosti u kontrolnoj grupi u svim kontaktima (grafikon 7). Pored gojaznosti, delom bismo mogli isključiti i fizičku neaktivnost kao faktor rizika, jer je to više subjektivna ocena, a možemo pretpostaviti da su normalno uhranjeni i fizički aktivniji.



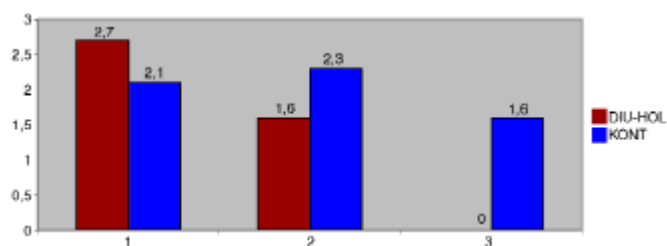
Grafikon 7. Odnos diuretika i kontrolne grupe za holesterol 5,3-6,4



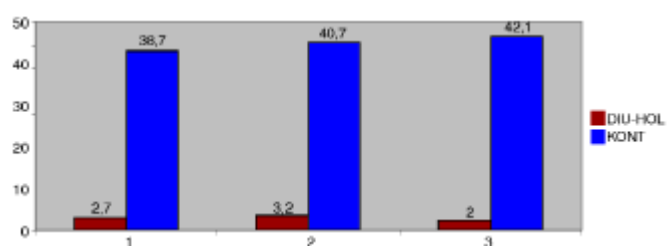
Grafikon 8. Odnos diuretika i kontrolne grupe za holesterol >6,5

Na grafikonu 8 je prikazana distribucija glikemije > 7,8 mmol/l i uočena izraženija zastupljenost kod kontrolne grupe sa postepenim rastom ka III kontaktu. Interventna studija je pokazala da su razlike u stopi zastupljenosti glikemije > 7,8 mmol/l u prvom i zadnjem kontaktu statistički signifikantne sa dominantnim vrednostima u poslednjem kontaktu, u čemu interventne mere nisu imale uspeha. Razlog ovome je verovatno što ovoj grupi ispitanika pripadaju oboleli od dijabetes melitusa, kod kojih je metabolizam ugljenih hidrata i lipida znatno

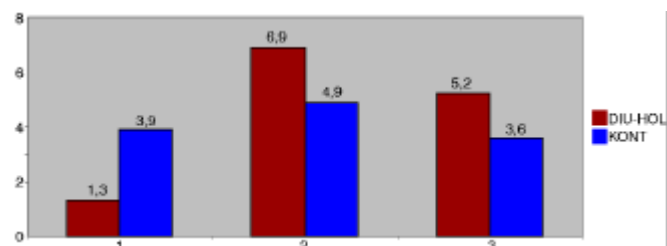
poremećen, tako da dejstvo diuretika ne može ni biti uočeno. U Studiji obolelih od dijabetes melitusa ima 110 ispitanika - 42 muškarca i 68 žena; u grupi sa diureticima ima samo dva ispitanika koji imaju šećernu bolest, sa BMI < 25, a od diuretika koriste: Lometazid, Prilazid plus i Arifon (tabela 2).



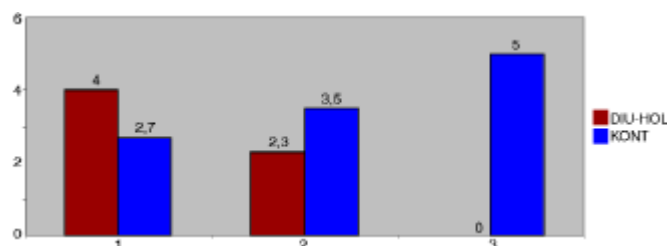
Grafikon 9. Odnos diuretika i kontrolne grupe za glikemiju 6,2-7,8



Grafikon 10. Odnos diuretika i kontrolne grupe za glikemiju 6,2-7,8



Grafikon 11. Odnos diuretika i kontrolne grupe za trigliceride 1,8-2,3



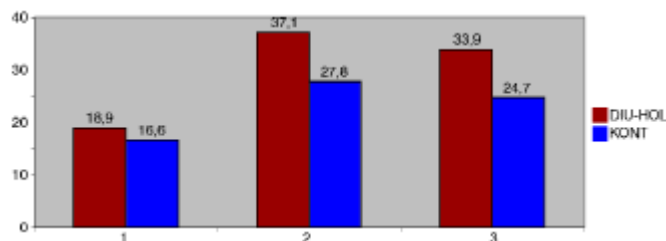
Grafikon 12. Odnos diuretika i kontrolne grupe za trigliceride >2,3

Dijabetes melitus nije kontraindikacija za antihipertenzivno lečenje sulfonamidskim diureticima, jer ne deluju zna-

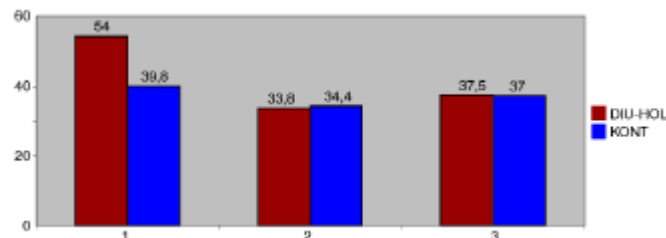
čajnije na glikemiju, ali tijazidi mogu izuzetno uzrokovati tešku hiperglikemiju, te je potrebno obustaviti ih i umesto njih ordinirati spironolakton ili etakrinsku kiselinu, jer ne utiču na metabolizam ugljenih hidrata^{1,2,7}.

Budući da je gojaznost jedan od faktora rizika za pojavu dijabetes melitusa i arterijske hipertenzije, posmatrali smo i udruženo dejstvo diuretika sa ovim faktorom. Kod umereno gojaznih nisu zabeleženi ispitanici sa glikemijom od 6,2 do 7,8 mmol/l u III kontaktu, kao i sa vrednostima glikemije > 7,8 mmol/l (grafikon 9 i 10). Kod gojaznih, zastupljenost glikemije 6,2-7,8 mmol/l raste ka III kontaktu, a kod glikemije > 7,8 najizraženija je u zadnjem kontaktu (grafikon 11 i 12).

Grafikon 13 predstavlja odnos diuretske i kontrolne grupe za trigliceridemiju 1,8-2,3 mmol/l sa BMI < 25 po kontaktima. Kod obe grupe dolazi do neznatnog pada u II kontaktu, da bi kod kontrolne grupe došlo do izraženijeg skoka u III kontaktu. Ispitanika sa vrednostima > 2,3 mmol/l sa diureticima nije bilo u I i II kontaktu, a kod kontrolne grupe dolazi do izraženijeg pada (grafikon 14).



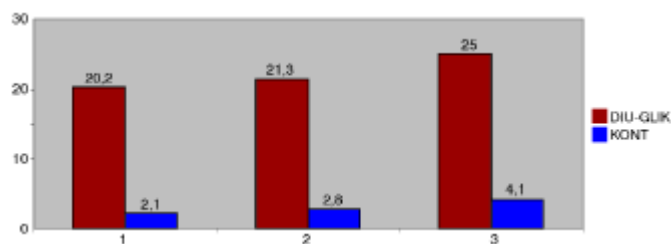
Grafikon 13. Odnos durentika i kontrolne grupe za holesterol 5,3-6,4



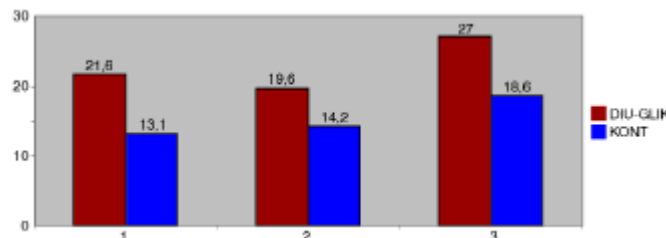
Grafikon 14. Odnos durentika i kontrolne grupe za holesterol > 6,5

U stranoj literaturi nalazimo da je izvestan porast triglicerida i holesterola (zbog pojačane lipaze), kod osoba lečenih tijazidima, što je verovatno značajno kod predisponiranih. Kombinacija ove hiperlipidemije sa elektrolitskim disbalansom (ekscitabilnost miofibrila), hiperglikemijom i porastom plazmatske aktivnosti renina, mogla bi igrati određenu ulogu u nesmanjenoj incidenciji naprasne srčane smrti kod hipertoničara lečenih diureticima².

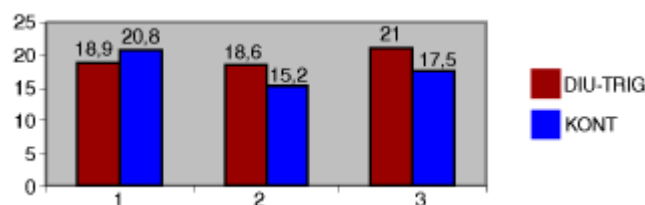
Kod BMI 25-27 najuočljivija je procentualna zastupljenost triglicerida 1,8-2,3 mmol/l u II kontaktu, a za vrednost > 2,3 mmol/l prevalencija je u I kontaktu izraženija. Kod gojaznih su nedozvoljene vrednosti triglicerida sa diureticima uočene u II i III kontaktu (grafikon 15 i 16).



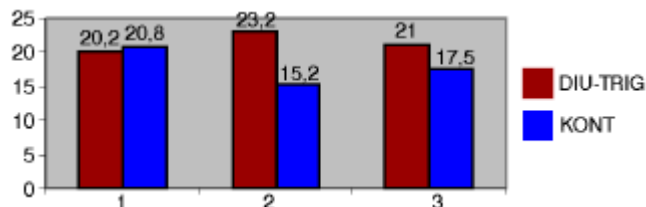
Grafikon 15. Odnos durentika i kontrolne grupe za glikemiju 6,2-7,8



Grafikon 16. Odnos durentika i kontrolne grupe za glikemiju > 7,8



Grafikon 17. Odnos durentika i kontrolne grupe za trigliceride 1,8-2,3



Grafikon 18. Odnos durentika i kontrolne grupe za trigliceride > 2,3

Predstavićemo ispitanike koji koriste diuretike sa BMI < 25, udružene sa pojedinim faktorima rizika i distribuirane po godinama.

Prvi ispitanik je sa visokim rizikom i ima već ispoljena oboljenja iz grupe HNO, a od diuretika koristi Amilorid sa Metiklotiazidom i Cilazapril + hidrohlorotiazid. Lometazid je kombinovani diuretik - metilklotiazid (diuretik umerenog delovanja) sprečava reapsorpciju Na na nivou kortikalnog dilucionog segmenta distalnog tubula, povećava izlučivanje Na, Cl, K i vode. Druga komponenta je amilorid (diuretik slabog dejstva) koji deluje na nivou distalnih tubula i smanjuje zame-

nu natrijuma kalijumom, što dovodi do retencije kalijuma. Lečenje bi trebalo sprovoditi oprezno kod bolesnika sa šećernom bolešću, oštećenom funkcijom jetre i bubrega¹. Svi biohemijski parametri su uglavnom povišeni, ali pošto se radi o ispoljenom oboljenju (dijabetes melitus) sa poremećenim metabolizmom ugljenih hidrata i lipida, Lometazid će (verovatno) ometati ili pogoršati vrednosti ovih parametara. Snižene vrednosti ovih parametara u ostalim kontaktima su možda nastale poboljšanom fizičkom aktivnošću ili kao posledica higijensko-dijetskog režima. Prilazid plus - kombinovani diuretik (Cilazapril 5mg+hidrohlorotiazid 12,5 mg) može delimično dovesti do promena na biohemijskim parametrima. Prema nekim podacima, može glikemiju sa 6,39 mmol/l sniziti na 6,11 mmol/l posle terapije, i može holesterol sa 6,34 mmol/l povećati na 6,7 mmol/l posle terapije.

Drugi ispitanik boluje od arterijske hipertenzije i ima povišene vrednosti glikemije i holesterola u svim kontaktima. Od diuretika koristi Hidrohlorotiazid (Monozid), čije se dejstvo zasniva na smanjenju tubularne reapsorpcije elektrolita. Tjazidni diuretici mogu podići koncentraciju glukoze u krvi. Kod obolelih od dijabetes melitusa, koji su dugo vremena lečeni, regulisanje doze hipoglikemijskih lekova može biti neophodno za vreme ili posle terapije tijazidnim diureticima^{5,6,7}. Takođe, lipoproteini i trigliceridi u serumu mogu biti povećani kombinacijom β - adrenergičkih blokatora i tijazidnih diuretika^{2,3}. Hidrohlorotiazid može povećati koncentraciju litijuma u plazmi i tako umanjiti delovanje antidijabetika. Holestiramin i holesterol značajno smanjuju resorpciju hidrohlorotiazida u digestivnom traktu. Pitanje je da li je hiperholesterolemija primarna u ovom slučaju, pa smanjuje dejstvo hidrohlorotiazida, ili je pak terapija hidrohlorotiazidom dovela do sekundarne pojave hiperholesterolemije budući da su isključeni ostali faktori rizika, sem arterijske hipertenzije.

Treći ispitanik ima 62 god., boluje od arterijske hipertenzije, ima povišene vrednosti holesterola i triglicerida u svim kontaktima. Od diuretika koristi kombinovani diuretik Arifon (sličan Klopamidu i antagonist *Ca*). Deluje vazodilatorno smanjujući koncentraciju *Ca* jona uz kontraktilne elemente krvnih sudova. U visokim dozama deluje diuretski. Može dovesti do hipokalijemije i hiperglikemije¹.

Četvrti ispitanik takode koristi Arifon, a boluje i od dijabetes melitusa i arterijske hipertenzije, ima 64 god. Vrednosti glikemije su se povećavale ka III kontaktu verovatno i zbog toga što je kod starih osoba smanjena tolerancija glukoze⁴. Vrednosti holesterola su takode povišene, verovatno zbog već poremećenog metabolizma ugljenih hidrata i lipida.

Koristeći metod slučajnog uzorka, iz obe grupe smo uzeli po 31 ispitanika i poslužili se Studentovim T-testom, a srednje vrednosti glikemije i holesterola su izračunate iz III kontakta. Pošto je $t\text{-realizovano}=0,05$ manje od $t\text{-tablično } t(60, 0,01)=2,66$, prihvatamo nultu hipotezu i zaključujemo da ne postoji statistički značajna razlika između srednje vrednosti holesterola ispitanika koji koriste diuretike i grupe koja ih ne koristi. Kod glikemije je $t\text{-realizovano}=0,24$ manje od $t\text{-tablično } t(60, 0,01)=2,66$. Prihvatamo takode nultu hipotezu i zaključujemo da ne postoji značajna razlika između srednjih vrednosti glikemije ispitanika koji koriste diuretike u terapiji i ispitanika koji ih ne koriste. Napominjemo da su ispitanici obe grupe sa jednim ili udruženim faktorima rizika.

Zaključak

Neki američki autori smatraju da tijazidni diuretici mogu povećati glikemiju samo kod onih pacijenata koji imaju vangranične vrednosti glukoze, predisponirani ili sa pozitivnim GTT⁷. Naše istraživanje je takode pokazalo da je procentualna zastupljenost glikemije 6,2-7,8 mmol/l najveća kod grupe koja koristi diuretike i raste ka III kontaktu i u odnosu na kontrolnu postoji izraženija razlika. Inače, odnosi se na ispitanike koji su normalno uhranjeni i verovatno fizički aktivniji. Međutim, ne postoji signifikantna razlika srednjih vrednosti holesterola i glikemije između kontrolne i ispitivane grupe, tako da možemo zaključiti da diuretici nisu kontraindikacija kod dijabetes melitusa i kod hiperlipoproteinemije, ali terapiju treba sprovoditi oprezno, uz redovnu kontrolu ovih parametara. Terapijska intervencija treba da bude usmerena prvenstveno na suzbijanju faktora rizika, potražiti eventualni uzrok i njega lečiti, pa tek onda pristupiti farmakoterapiji, koja opet treba da bude što primerenija suzbijanju osnovnog poremećaja.

Dr Srebra Kostic,
dr Radmila Nikolic,
dr Snežana Kostic,
dr Jovica Jankovic,
dr Jelena Dencic

Health center Piroć

Diuretics as a risk factor – The influence on biochemical parameters

Key words

Hyperglycemia,
Hypercholesterolemia,
Hypertriglyceridemia,
Diuretics

Abstract

In frame of study „Elimination and Suppression Risk Factors in the CND” the patients treated with diuretics were observed in 1997. It is well known that many diuretics increase glycemia, so the **aim** of the study was to find out in what extent they influence on biochemical parameters (glycemia, cholesterol, triglycerides). Out of 565 examined persons that were examined, 74 use some of diuretics. In the control group there were 491 subjects. The results showed that the value of glycemia (6,2-7,8 mmol/l) are higher in the group which utilizes diuretics, than in the control group. However, there is no significant difference in the average of cholesterol and glycemia between the control and examined group. Therefore, we can come to the conclusion that diuretics are not a contraindication at diabetes mellitus as well as hyperlipoproteinemia, but the therapy should be carried out carefully, along with regular control of these parameters.

Literatura

1. Aldošek-Jeraš L. i sar. *Diuretici*. Farmakoterapijski priručnik - gotovi lekovi. Drugo izdanje. Zavod za organizaciju i ekonomiku zdravstva, Centar za lijekove, Zagreb 1985 vol. 647-663.
2. Rumboldt Z, Kuzmanić A. *Diuretici u lečenju arterijske hipertenzije*. Pliva, Zagreb, 1978;21(1/2):10-11.
3. Rumboldt Z. *Racionalni dijagnostičko-terapijski pristup hiperlipoproteinemijama u opštoj medicini*. Bilten jugoslovenskog odbora za lipide, 4. nov. 1991. Lek, Ljubljana, 3-9.
4. Žigić D, Konstantinović D, Ivanković D, Stojković Đ. *Lečenje arterijske hipertenzije u starih osoba*. U: Gerijatrija - izabrana poglavlja za opštu medicinu, Beograd 1991.
5. Gerich J. *Oral hipoglicemic agents*. Negl J Med. 1989;2:321:231.
6. Skyler JS. *Insulin pharmacology*. Med. Clin harth. Am 1988;72:1337.
7. Brater DC. *Clinical use of thiazide diuretics*. Hosp Form 1983; 18: 788-93.
8. Zamaklar M. *Lečenje od insulin - nezavisnog tipa šećerne bolesti*. ICN Galenika za medicinu, farmaciju i stomatologiju. O dijabetesu. ICN Galenika, 1994; 5: 22-27.