

Ravimindutseeritud hüperglükeemia ja diabeet

Diabeet on krooniline haigus, mille levimus elanikkonnas kasvab aasta-aastalt.

Rahvusvahelise Diabeediföderatsiooni (IDF) andmetel oli 2019. aastal maailmas 463 miljonit diabeeti põdevat inimest, 2045. aastaks prognoositakse selle arvu kasvu 700 miljonile.



MARIKA SAAR
kliiniline proviisor
Tartu Ülikooli Kliinikum

WHO 2019. aastal avaldatud klassifikatsiooni alusel esineb viit tüüpi diabeeti: 1. ja 2. tüüpi diabeet, rasedusaegne diabeet, diabeedi hübriidvormid, teised spetsiifilist tüüpi diabeetid. Viimase kategooria alla kuulub ka ravimitest ja muudest toksiinidest tingitud diabeet. Selle esinemissagedus pole täpselt teada, kuid kindlasti on tegemist olulise probleemiga, mille põhjustajaks võivad olla paljud laialt kasutatavad ravimid ja mis vajaks senisest enam tähelepanu.

On teada mitmeid ravimirühmi ja ravimeid, mis võivad põhjustada ravimindutseeritud diabeeti. Sagedamini on kirjeldatud sellist kõrvaltoimet glükokortikosteroididel, antipsühhootikumidel, kardiovaskulaarsüsteemi mõjutavatel ravimitel, nagu diureetikumid, beetablokaatorid ja statiinid, antiepileptikumidel, immunosupressantidel, viirusevastastel ainetel, kasvavajavastastel ainetel jne. Ülevaade sagedamini ravimindutseeritud diabeeti põhjustavatest ravimitest on toodud tabelis 1.

Ravimid halvendavad insuliini sekretsiooni või suurendavad insuliiniresistentsust ja selle tulemusena võib kujuneda välja diabeet või halveneda olemasoleva diabeedi kulg. Enamasti on ravimi toime glükoosi metabolismile

pöörduv, kuid on ka mõned toksiinid, mis võivad pankrease beetarakud püsivalt hävitada. Viimaseid reaktsioone esineb õnneks väga harva. Ravimindutseeritud hüperglükeemia ja/või diabeet ei teki kõigil diabetogeenseid ravimeid kasutavatel patsientidel. Nimetatud kõrvaltoimete teke sõltub nii kasutatavatest ravimitest, ravimiannusest, ravikuuri kestusest kui ka patsiendipoolsetest teguritest, nagu ülekaal, vanus, varasem insuliiniresistentsus, varem esinenud gestatsioonidiabeet jne.

Põletikuvastased, kasvavajavastased ja immunomoduleerivad ravimid

Sellesse rühma kuuluvatest ravimitest põhjustavad enim hüperglükeemiat ja ravimindutseeritud diabeeti glükokortikosteroidid. Teistel ravimitel, nagu immunosupressantidel ja kasvavajavastastel ainetel, on kõrvaltoime esinemissagedus väiksem ja sõltub spetsiifilistest kofaktoritest.

GLÜKOKORTIKOSTEROIDID (GSK)

GSK-d on laialdaselt kasutatav ravimigrupp, millel esineb mitmeid metaboolseid kõrvaltoimeid, nagu hüpertensioon, osteoporoos ja diabeet. Glükokortikoidindutseeritud diabeeti (GID) kui üht

GSK-de kasutamisega kaasnevat komplikatsiooni on kirjeldatud juba üle 60 aasta tagasi. GSK-d võivad süvendada hüperglükeemiat diabeeti põdevatel patsientidel, kutsuda esile seni diagnoosimata 2. tüüpi diabeedi tekke või põhjustada GID-i.

Täpne GSK-de kasutamisest tingitud hüperglükeemia või GID-i esinemissagedus pole teada, 2014. aastal avaldatud metaanalüüsi kohaselt hinnatakse GID-i esinemissageduseks 17%, GSK-dest indutseeritud hüperglükeemial 32%. Mitte kõigil GSK-d saavatel patsientidel ei kujune välja GID, tõenäolisem on see teatud riskifaktorite esinemisel (vt tabel 2).

GID-i väljakujunemise põhjused on erinevad, sealhulgas perifeerse insuliinitundlikkuse vähenemine, glükoneogeneesi stimuleerimisest tingitud glükosotootmise suurenemine, beetarakkude hävinemist põhjustav pankrease rakkude kahjustumine, beetarakkude funktsioonihäire ja insuliini vabanemise halvenemine. Kõigil pikaajalist ja keskmises või suures doosis GSK-ravi saavatel ning suure riskiga patsientidel tuleb regulaarselt jälgida veresuhkrunäite.

GID-i väljakujunemisel tuleb valida ravistrateegia vastavalt patsiendi varasemale staatusele. Patsiendil, kelle senine käsitlus on piirdunud dieedi kontrol-

Tabel 1. Ravimid, mis võivad põhjustada hüperglükeemiat ja diabeeti

Ravimiklass	Näited ravimitest	Arvatav toime mehhanism
Põletikuvastased, kasvaja vastased ja immunomoduleerivad ravimid		
Glükokortikosteroidid	Hüdrokortisoon, prednisoloon, deksametasoon	Suurenenud insuliiniresistentsus Suurenenud glükoneogenees Vähenenud insuliiniproduktioon Kaalutõus
Immunosuppressandid (kaltsineuriini inhibiitorid ja mTOR inhibiitorid)	Tsüklosporiin, takroliimus Siroliimus	Suurenenud insuliiniresistentsus Vähenenud insuliinisekretsioon
Kasvajavastased ained	Dotsetakseel, bortesomiib, tsüklofosfamiid, l-asparaginaas, imatiniib	Sõltuvalt ravimist erinevad
Immuunravi (PD-1 inhibiitorid)	Nivolumab, pembrolizumab	Seotud immuunsüsteemi aktivatsiooniga
Kesk närvisüsteemi mõjutavad ravimid		
Atüüpilised antipsühhootikumid	Olansapiin, klosapiin, risperidoon, kvetiapiin	Suurenenud insuliiniresistentsus Kaalutõus Vähenenud insuliiniproduktioon
Antiepileptikumid	Valproehape	Kaalutõus Suurenenud insuliiniresistentsus
	Fenütoiin	Vähenenud insuliinisekretsioon Suurenenud insuliiniresistentsus
Kardiovaskulaarsüsteemi mõjutavad ravimid		
Statiinid	Atorvastatiin, rosuvastatiin	Suurenenud insuliiniresistentsus Vähenenud insuliinisekretsioon
Diureetikumid	Hüdroklorotiasiid	Insuliini sekretsiooni ja/või produktsiooni vähenemine
Beetablokaatorid	Atenoolool, propranolool	Vähenenud insuliinisekretsioon Suurenenud insuliiniresistentsus
Hingamissüsteemi mõjutavad ravimid		
Beeta2-agonistid	Salbutamool	Suurenenud glükogenolüüs ja glükoneogenees
Fosfodiesteraasi inhibiitorid	Teofülliin	Katehoolamiinide taseme tõus
Endokriinsüsteemi mõjutavad ravimid		
Kasvuhormoon		Suurenenud insuliiniresistentsus Suurenenud glükoneogenees
Hormonaalsed kontratseptiivid	Progestiin ± östrogeen	Vähenenud insuliinisekretsioon Suurenenud insuliiniresistentsus
Somatostatiini analoogid	Oktreotiid	Vähenenud insuliinisekretsioon
Infektsioonivastased ravimid		
Proteaasi inhibiitorid	Ritonaviir, darunaviir, indinaviir	Vähenenud insuliinisekretsioon Suurenenud insuliiniresistentsus
Fluorokinoloonid	Gatifloksatsiin, levofloksatsiin, tsiprofloksatsiin	Vähenenud insuliinisekretsioon

limisega, tuleks kaaluda suukaudse diabeediravimi alustamist. Suukaudsel ravil olevad diabeetikud võivad vajada senise ravi tõhustamist kas annuse suurendamise, täiendava suukaudse diabeediravimi või insuliini lisamise näol. Vältimaks hüperglükeemia teket, on oluline GSK-ravi lõppedes diabeediravimite annuseid taas vähendada; vere-suhkrunäite on soovitatav jälgida 1–3 päeva möödudes pärast GSK annuse vähendamist, kuna GSK-st põhjustatud toime glükoosi metabolismile väheneb järk-järgult.

IMMUNOSUPRESSANDID

Kaltsineuriini inhibiitorid (KI) tsüklosporiin, siroliimus ja takroliimus on pärast

Tabel 2. Riskifaktorid glükokortikosteroid-indutseeritud diabeedi (GID) tekkeks

Glükokortikosteroidi suured annused (prednisoloon > 20 mg, deksametasoon > 4 mg)
Glükokortikosteroidi ravikuuri pikkus
Vanem iga
Suur kehamassiindeks
Varasem glükoositalumatuse häire
Anamneesis gestatsioonidiabeet või glükokortikosteroid-indutseeritud hüperglükeemia
Glükohemoglobiin (HbA1c) ≥ 6%

organisiirdamist kasutatavad immunosuppressandid, mille üks kõrvaltoime on hüperglükeemia ja diabeet. Põhiliseks tekkemehhanismiks arvatakse olevat kaltsineuriini tingitud insuliini sekretsiooni vähenemine. Eelnimetatud ravimite põhjustab kõige sagedamini

ni siirdamisjärgset hüperglükeemiat takroliimus. Faktorid, mis suurendavad takroliimusest tingitud hüperglükeemia tekke riski, on ravimi suur kontsentratsioon veres, vanus ja samaaegne suures doosis glükokortikosteroidide kasutamine.

Kesknärvisüsteemi mõjutavad ravimid

Nendest ravimitest põhjustavad sagedamini ravimindutseeritud hüperglükeemiat ja diabeeti atüüpilised antipsühhootikumid ja mõned epilepsia-vastased ained.

Kirjeldataud on hüperglükeemia teket ka antidepressantide tõttu, kuid selle ravimirühma korral on avaldatud vastuolulisi uuringuid, millest mõned kinnitavad seost, teised mitte. Tundub, et toime glükeemilisele kontrollile on sõltuv antidepressantide klassist, samuti ravi pikkusest ja annustest. Näiteks on leitud seos tritsükliliste antidepressantide ja hüperglükeemia tekke ning halvenenud glükeemilise kontrolli vahel.

ATÜÜPILISED ANTIPSÜHHOOTIKUMID

Atüüpilisi (nimetatud ka "teise põlvkonna") antipsühhootikume, mida kasutatakse alates 1990. aastatest, seostatakse võrreldes varem kasutusel olnud antipsühhootikumidega oluliselt enam hüperglükeemia ja diabeedi tekke riskiga. Enim on seda kõrvaltoimet näidatud olansapiini ja klosapiini kasutamisel, vähem risperidooni ja kvetiapiini korral, kõige väiksema riskiga seostatakse aripiprasooli ja tsiprasidooni.

Atüüpiliste antipsühhootikumide põhjustatud hüperglükeemia või diabeedi tekke täpne mehhanism on teadmata. Arvatavate mehhanismide hulka kuulub kaalutõusust põhjustatud insuliiniresistentsus ning otsene toime pankrease beetarakkudele, mis viib vähenenud insuliinivabanemiseni.

Atüüpilisi antipsühhootikume saavaid patsiente on oluline iga kuue kuu tagant hinnata diabeedi väljakujunemise suhtes, samuti tuleb regulaarselt jälgida diabeeti põdevaid patsiente. Ravimindutseeritud diabeedi tekke suhtes võib olla abi antipsühhootikumi vahetamisest vähem diabetogeense vastu, elustiilimuutustest või diabeediravi alustamisest. Viimase korral on enim soovitatud metformiini selle kaalu vähendava lisatoime tõttu. Diabeedi esilekutsunud antipsühhootikumi kasutamise lõpetamisel haigus üldjuhul taandub.

ANTIEPILEPTIKUMID

Valproehape ja fenütoiin on epilepsia ravis laialt kasutatavad ravimid, mille kõrvaltoime on hüperglükeemia. Valproehappe kasutamisel ilmne-

da võivad hüperglükeemiat seostatakse kaalutõusu ja sellele järgneva insuliiniresistentsuse suurenemisega nii täiskasvanutel kui ka lastel.

Fenütoiinist tingitud hüperglükeemia on enamasti seotud ravimi toksilise kontsentratsiooniga ja kõrvaltoime leeveneb, kui vähendada ravimiannust nii, et ravimi kontsentratsioon püsiks terapeutilises vahemikus. Fenütoiinist tingitud glükoosi metabolismi häire põhjuseks arvatakse olevat insuliini vabanemise inhibeerimine ja suurenenud insuliiniresistentsus.

Kardiovaskulaarsüsteemi mõjutavad ravimid

Kardiovaskulaarsüsteemi mõjutavatest ravimitest on hüperglükeemia ja diabeedi tekkega seotud statiinid, tiasiiddiureetikumid ja beetablokaatorid.

STATIINID

Statiine kasutatakse kardiovaskulaarsete haiguste primaarseks ja sekundaarseks preventsooniks ja on teada, et nende kasutamisel suureneb diabeedi tekke risk 9–13%. Diabeedirisk on seotud statiini annuse ning kasutamise ajaga, samuti muude riskiteguritega, nagu iga, kehamassiindeks, glükoositalumatuse häire jne. Tugevama toimega statiinid, nagu atorvastatiin ja rosuvastatiin, on diabetogeensemamad kui vähem tõhusad ravimirühma esindajad (näiteks pravastatiin).

Üldjuhul kujuneb diabeet statiini kasutamise algfaasis. Statiinidest indutseeritud diabeedi kujunemisel mängivad rolli mitmed mehhanismid, sealhulgas suurenenud insuliiniresistentsus ja vähenenud insuliinisekretsioon.

Oluline on märkida, et statiinide kasutamine vähendab makrovaskulaarsete tüsistuste tekke riski ja see kaalub üles võimaliku diabeediriski. Seetõttu pole põhjendatud statiinidest loobumine võimaliku kõrvaltoime kartuses või selle tekke tõttu. Ravimindutseeritud diabeedi tekkel võib võimalusel vähendada statiini annust või määrata ravi standardsete diabeediravimitega.

DIUREETIKUMID

Tiasiiddiureetikumide kõrvaltoimed, mis mõjutavad glükoosi homöostaasi, on teada juba alates nende kliinilise kasutusse tulekust 1950. aastatel. Tiasiiddiureetikumid võivad kutsuda esile

nii diabeedi väljakujunemist kui ka halvendada juba diagnoositud 2. tüüpi diabeedi kulgu.

Diureetikumidest indutseeritud hüperglükeemia põhjuseks arvatakse olevat insuliini sekretsiooni vähenemine, mis kujuneb sekundaarsena hüpokaleemia tekke järel. Hüpokaleemia korrigeerimine parandab glükoositolantsust ja taastab tundlikkuse insuliini suhtes. Teine võimalik mehhanism on sümpaatilise närvisüsteemi ja reniini-angiotensiini-süsteemi diureetikumidest tingitud stimulatsioon, mis viib insuliiniresistentsuse ja hüperglükeemia tekkeni.

Hoidmaks tiasiididest indutseeritud diabeedi tekke riski väikseks, on soovitatav suure diabeediriskiga patsientidel kasutada tiasiide võimalikult väikeses annuses ja vältida hüpokaleemia teket. Üks võimalus on ka tiasiidi vahetamine lindiureetikumi vastu, viimased põhjustavad hüperglükeemiat suhteliselt harva.

BEETABLOKAATORID

Beetablokaatorid suurendavad diabeedi tekke riski, inhibeerides insuliini sekretsiooni ja indutseerides insuliiniresistentsust. Kuna pankrease beeta-adrenoretseptorid on beeta-2 tüüpi, siis võivad mitteselektiivsed beetablokaatorid, näiteks propranolool, põhjustada hüperglükeemiat. Seda võivad tekitada ka suures annuses kasutatavad esimese põlvkonna selektiivsed beetablokaatorid (näiteks atenolool), mis on ainult osaliselt beeta-1 selektiivse toimega ja blokeerivad mingil määral ka beeta-2 retseptoreid.

Tänapäeval põhiliselt kasutatavate uuemate beeta-1-selektiivsete beetablokaatorite, nagu metoprolool või bisoprolol, kasutamisel on hüperglükeemia tekke risk väiksem. Kõige minimaalsem mõju glükoosi metabolismile ja seega ka kõige väiksem hüperglükeemia tekke risk on vasodilateeriva toimega beetablokaatoritel, nagu karvedilool ja nebivolool. Nende korral on uuringutes näidatud kas neutraalset või koguni kasulikku mõju metaboolsetele parameetritele.

Varem mittediagnoositud diabeedi väljakujunemise risk oli suurem eakatel, suurema kehamassiindeksi ja suuremate paastuglükoosi väärtustega patsientidel. Diabeedi tekke risk suureneb ravimi kasutamise ajaga, see erineb näiteks tiasiiddiureetikumidest, mille korral tekib diabeet pigem ravi esimese aasta jookul. Diabeeti juba põdevatel patsientidel

võivad veresuhkru kontrolli halvenda-
da vanema põlvkonna beetablokaatorid.
Uuemate, selektiivsete ravimitega on see
risk väiksem.

Ennetamiseks beetablokaatoritest
tingitud diabeeti suure riskiga patsien-
tidel, on soovitatav kasutada vasodi-
lateeriva toimega beetablokaatoreid.
Hüperglükeemia tekke riski vähendab ka
kehakaalu langetamine ja füüsilise ak-
tiivsuse suurendamine.

kaalulised patsiendid on enim ohustatud
kasvuhormoonist põhjustatud hüper-
glükeemiast, samuti esineb kõrvaltoi-
met rohkem suurte annuste kasutamisel.

Kasvuhormoon võib indutseerida
insuliiniresistentsust ja hüperglükee-
miat ka lastel. Uuringutes on näidatud,
et kasvuhormoon suurendab lastel um-
bes kuuekordselt 2. tüüpi diabeeti hai-
gestumise riski, samas oli haigestunud
sageli ka muid riskitegureid ning kasvu-

mis võivad põhjustada hüperglükee-
miat nii varasemalt diabeeti põdevatel
kui ilma selle diagnoosita patsientidel.
Esinemissageduseks hinnatakse 46%
glükoositolantsuse halvenemisel ning
13% diabeedi tekkel. Kõrvaltoime võib
avalduda nii ravimikasutuse algaasis kui
ka pärast pikemat ravikuuri.

Hüperglükeemia teke on seotud in-
suliiniresistentsuse suurenemise ja
insuliini sekretsiooni vähenemisega se-
kundaarsena beetarakkude düsfunkt-
siooni häire korral. Ravimindutseeritud
diabeedi tekke ennetamiseks on soovi-
tatav suure riskiga patsientidel valida
võimalusel vähem diabetogeenne anti-
retroviirusravi skeem ning jälgida pat-
siente diabeedi tekke või süvenemise
suhtes.

Kokkuvõtteks

Paljud ravimid võivad mõjutada glükoosi
homöostaasi ja põhjustada hüperglükee-
miat mittediabeetikutel või halvendada
glükeemilist kontrolli diabeeti põdeva-
tel patsientidel. Väga oluline on paran-
dada teadlikkust nendest ravimitest,
patsienti nimetatud kõrvaltoimete osas
jälgida ja vajadusel ravi kohandada või
muuta.

Ka patsient peaks olema võimalikest
riskidest informeeritud, sel juhul saab
ta mõjutada endast sõltuvaid riskifakto-
reid, nagu kehamassiindeks ja füüsiline
aktiivsus. Sel juhul on võimalik ennetada,
jälgida ja vähendada ravimindutsee-
ritud hüperglükeemia või diabeedi tekke
või kulgu.

“ Kirjeldatud on hüperglükeemia teket ka antidepressantide tõttu, kuid selle ravimirühma korral on avaldatud vastuolulisi uuringuid, millest mõned kinnitavad seost, teised mitte.

Hingamissüsteemi mõjutavad ravimid

Hingamissüsteemi mõjutavatest ravi-
mitest tuleks nimetada teofüllini, mille
toksilisus on seotud metaboolsete prob-
leemidega, sealhulgas hüperglükeemia-
ga. Suurem osa kirjeldatud juhtudest on
siiski seotud teofüllini supratherapeuti-
lise kontsentratsiooniga, mistõttu tu-
leks teofüllinravi saavatel patsientidel
hoolikalt jälgida, et ravimi plasmakont-
sentratsioon püsiks terapeutilises vahe-
mikus. Samuti on oluline suure riskiga
patsientidel pikaajalise ravi korral jälgida
veresuhkru taset. Beeta-agonistid võivad
samuti põhjustada hüperglükeemiat nii
diabeetikutel kui diabeeti mittepõdeva-
tel patsientidel.

Astma või kroonilise kopsuhaiguse
püsiraviks kasutatavate inhaleeritavate
beeta-agonistide korral on hüperglükee-
mia teke vähetõenäoline, pigem on risk
kõrvaltoime tekkeks suurte annuste ka-
sutamisel või üleannustamisel.

Endokriinsüsteemi mõjutavad ravimid

Endokriinsüsteemi mõjutavatest ainetest
võivad ravimindutseeritud hüperglükee-
miat ja diabeeti põhjustada kasvuhor-
moonid, suukaudsed kontratseptiivid ja
somatostatiini analoogid. Eakad ja üle-

hormooni kasutamise lõpetamisel ei
taandunud haigus kõigil. Üldjuhul peaks
lastel tekkiv hüperglükeemia olema ker-
gema kuluga ja mööduv.

Suukaudsete kontratseptiivide ka-
sutamisel on näidatud hüperglükeemia
teket suures annuses östrogenei puhul,
kuid tänapäeval põhiliselt kasutatavate
väikses annuses östrogenei sisaldavate
kombineeritud preparaatide korral on see
harv. Hüperglükeemia ja diabeedi tekke
suhtes tuleks jälgida neid naisi, kellel on
suur risk metaboolse sündroomi tekkeks.

Infektsioonivastased ravimid

Infektsioonivastastest ainetest on tun-
tunud ravimindutseeritud hüperglükee-
miat põhjustavad klassid flurokinoloonid
ning proteaasi inhibiitorid. Uuringutes
on näidatud, et kinoloonid suurendavad
hüperglükeemia riski, eriti ilmneb see
risk eakatel ja diabeeti põdevatel pat-
sientidel. Enim on infot gatifloksatsiini
kohta, seda ravimit soovitatakse mõnes
ravijuhises diabeetikutel lausa vältida.

Eestis gatifloksatsiini praegu ei ka-
sutata, meil põhiliselt kasutusel olevatel
tsiprofloksatsiinil, ofloksatsiinil ja levo-
floksatsiinil on kõrvaltoime risk väiksem.

PROTEAASI INHIBIITORID

Olulise osa HIV-i antiretroviirusravist
moodustavad proteaasi inhibiitorid,

Kasutatud kirjandus

1. Grodzinsky A, Arnold SV, Jacob D, Draznin B, Kosiborod M. The impact of cardiovascular drugs on diabetes: A review. *Endocrinol Pract* 2017; 23 (3): 363–371.
2. Fathallah N, Slim R, Larif S, Hmouda H, Salem CB. Drug-induced hyperglycaemia and diabetes. *Drug Saf* 2015; 38: 1153–1168.
3. International Diabetes Federation IDF Diabetes Atlas. 9th ed. 2019 <http://www.idf.org/diabetesatlas>
4. Jain V, Patel RK, Kapadia Z, Galveeti S, Banerji M, Hope L. Drugs and hyperglycemia: A practical guide. *Maturitas* 2017; 104: 80–83.
5. Liu XX, Zhu XM, Miao Q, Ye HY, Zhang ZY, Li YM. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: a meta-analysis. *Ann Nutr Metab* 2014; 65: 324–332.
6. Ong KL, Barter PJ, Waters DD. Cardiovascular drugs that increase the risk of new-onset diabetes. *Am Heart J* 2014; 167: 421–428.
7. Rehman A, Setter SM, Yue MH. Drug-Induced Glucose Alterations Part 2: Drug induced hyperglycemia. *Diabetes Spectrum* 2011; 24 (4): 234–238.
8. Repaske DR. Medication-induced diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2016; 17: 392–397.
9. Suh S, Park MK. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: an important but overlooked problem. *Endocrinol Metab* 2017; 32: 180–189.
10. World Health Organization. (2019). Classification of diabetes mellitus. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182>.
11. Repaske DR. Medication-induced diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2016; 17: 392–399.