

Tiatsididiureettien käyttö suurentaa luuntiheyttä ja pienentää murtumariskiä – järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus ja meta-analyysi

→ Jaana Rysä*

apulaisprofessori
Farmasian laitos,
Itä-Suomen yliopisto
jaana.rysa@uef.fi

→ Anna-Maija Tolppanen

professori, akatemiatutkija
Farmasian laitos,
Itä-Suomen yliopisto
anna-maija.tolppanen@uef.fi

→ Elise Lehtonen

proviisori
Farmasian laitos,
Itä-Suomen yliopisto
elise.lehtonen@fimnet.fi

→ Janne Hukkanen

professori, ylilääkäri
Sisätautien tutkimusyksikkö,
Medical Research Center Oulu,
OYS ja Oulun yliopisto
janne.hukkanen@oulu.fi

*Kirjeenvaihto

TIIVISTELMÄ

Verenpainetaudin hoidossa käytettävät tiatsididiureetit estävät natriumin ja kloridin takaisinimeytymistä munuaisissa, jolloin natriumin, kloridin ja veden eritysvirtsaan lisääntyy. Lisäksi tiatsidit vähentävät kalsiumin ja lisäävät kaliumin eritystä. Koska tiatsidit vähentävät kalsiumin eritystä, on pohdittu tiatsididiureettien suotuisaa vaikutusta luuntiheyteen ja murtumariskiä. Teimme järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tiatsididiureettien vaikutuksesta luuntiheyteen ja murtumariskiä pohjautuen satunnaistettuihin ja kontrolloituihin lääketutkimuksiin. Lisäksi teimme meta-analyysin tiatsididiureettien vaikutuksesta murtumariskiä. Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen perusteella tiatsididiureettien käyttäjillä luuntiheys on suurentunut verrattuna lähtötilaan tai lume-/kontrollilääkettä käyttäneisiin. Meta-analyysin perusteella tiatsidiryhmän lääkkeet pienensivät suhteellista murtumariskiä 25 prosenttia valtaosin iäkkäistä potilaista koostuneissa tutkimuksissa. Puolessa meta-analyysiin valituista tutkimuksista ei kuitenkaan käytetty Suomessa yleisimmin käytettyä hydroklooritiatsidia. Kirjallisuuskatsauksessa ja meta-analyysissä saatiin tukea oletukselle, että tiatsididiureettien käyttö suurentaa luuntiheyttä ja pienentää murtumariskiä. Verenpainetaudin hoidossa tiatsidit näyttäisivät tuovan iäkkäillä potilailla lisähyötyä murtumariskin pienentämisen muodossa. Tiatsidien tunnetut haittavaikutukset tulee huomioida hoitopäätöstä tehdessä. Koska tiatsidien murtumavaikutuksia selvittävät tutkimukset on tehty pääosin verenpainetauti sairastavilla, ei tiatsideja voida suositella normotensiivisten potilaiden murtumariskin pienentämiseen.

Avainsanat: Tiatsididiureetit, kalsiumineritys, verenpainetauti, murtumat, luuntiheys.

JOHDANTO

Tiatsididiureetit tulivat markkinoille yli puoli vuosisataa sitten ja ne ovat edelleen ensisijaislääkkeiden joukossa kohonneen verenpaineen hoidossa (Kohonnut verenpaine. Käypä hoito -suositus 2014). Tiatsidien ja tiatsidien kaltaisten (thiazide-like) diureettien on useissa laajoissa tutkimuksissa näytetty vähentävän sairastuvuutta ja kuolleisuutta sydän- ja verisuonisairauksiin (Thomopoulos ym. 2015, Ettehad ym. 2016, Thomopoulos ym. 2017). Suomessa eniten käytetty ja ainoa varsinainen tiatsididiureetti on hydroklooritiatsidi (Suomen Lääketilasto 2018). Lisäksi myynnissä on tiatsidien kaltaisista diureeteista indapamidi verenpainelääkkeenä ja metolatsoni sydämen vajaatoimintaan liittyvien turvotusten hoitona. Suurin osa tiatsidien kulutuksesta syntyy yhdistelmävalmisteista muiden verenpainelääkkeiden kanssa ja näissäkin hydroklooritiatsidi on käytetyin tiatsidiryhmän lääkeaine (Suomen Lääketilasto 2018).

Tiatsidit ja niiden kaltaiset diureetit vähentävät natriumin ja kloridin takaisinimeytymistä munuaisissa estämällä natriumkloridi-kotransportteria distaalisen tubuluksen alkuosassa, ja samalla natriumin ja veden eritysvirtsaan lisääntyä. Lisääntynyt kaliumin eritysvirtsa johtuu puolestaan kasvaneesta natriumin määrästä distaalisen tubuluksen loppuosassa, jolloin kaliumin vaihto natriumiin lisääntyy. Lisäksi lisääntynyt tubulusneste virtaus tubuluksissa ja neste menetyksestä seuraava hypovolemia aktivoi reniini-aldosteroni-järjestelmää lisäten kaliumin eritystä (Ellison ja Loffing 2009). Tiatsidit lisäävät kalsiumin takaisinimeytymistä, koska solunsisäisen natriumin määrän väheneminen tubulussolussa johtaa natriumkalsiumvaihdon lisääntymiseen basolateraalissa membraanissa. Siten kalsiumin eritysvirtsaan vähenee erityisesti pitkäaikaisessa tiatsidihoidossa (Lamberg ja Kuhlback 1959, Grieff ja Bushinsky 2011). Tiatsididiureetteja voidaankin käyttää hyperkalsiuriaan liittyvien virtsatiekivien estohoidossa (Ott ym. 2008, Zaheer ym. 2016).

Tiatsidit, luuntiheys ja murtumien ilmaantuminen

Kohorttitutkimuksissa tiatsidien käyttö on yhdistetty suurentuneeseen luuntiheyteen sekä miehillä että naisilla (Wasnich ym. 1983, Bauer ym. 1993, Morton ym. 1994, Glynn ym. 2009). Suurimmassa osassa kohorttitutkimuksista tiatsidien käyttäjillä on todettu suurentunut luuntiheys lääkettä käyttämättömiin verrattuna (LaCroix ym. 1990, Sigurdsson ja Franzon 2001, Lau ym. 2006, Hill ym. 2008, Olmos ym. 2010, Solomon ym. 2011, Javed ym. 2012), joskaan kai-

kissa tutkimuksissa ero ei ole ollut tilastollisesti merkitsevä (Adland-Davenport ym. 1985; Ooms ym. 1993). Lisäksi yhdessä kohorttitutkimuksessa raportoitiin vuosittain alentunut reisuun kaulan luuntiheys, mutta lääkettä käyttämättömillä luuntiheys pienentyi kuitenkin vielä enemmän kuin tiatsidiryhmällä (Solomon ym. 2016). Vaikka kohortti- ja satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa saatujen tulosten perusteella luuntiheys yleisesti ottaen vahvistui tiatsidien käyttäjillä, murtumariskin osalta tuloksissa on ristiriitaisuutta (Giles ym. 1992, Cauley ym. 1993, Guo ym. 1998, LaCroix ym. 2000, Peters ym. 2010, Butt ym. 2012, Song ym. 2012, Ruths ym. 2015, Paik ym. 2016). Tätä on osin selitetty sillä, että tiatsideja on aloitettu verenpaineen hoitona etenkin niille potilaille, joilla on jo lähtökohtaisesti suurempi murtumariski (Kruse ym. 2016). Lisäksi monissa, joskaan ei kaikissa, kohorttitutkimuksissa on tullut esille, että tiatsididiureetit voivat estää murtumia etenkin vaihdevuosi-ikä ohittaneilla naisilla eli suurimmassa riskissä olevalla väestöosalla. Yli vuoden pituisen hoidon on osoitettu liittyvän alentuneeseen murtumariskiin (Schoofs ym. 2003), mutta hoidon alkuun voi liittyä kohonnut murtumariski (Torstensson ym. 2015). Eri verenpainelääkkeitä on verrattu myös keskenään: laajassa kaikkien verenpainelääkkeiden aloittajien kohortissa tiatsididiureettien käytön aloittajilla todettiin matalin murtumien ilmaantumistiheys (Solomon ym. 2011). Cochrane-katsaus selvitti tiatsididiureettien ja lonkkamurtumien yhteyttä analysoimalla yhteensä 21 kohortti- ja tapaus-verrokkitutkimusta (Aung ja Htay 2011). Katsauksen perusteella tiatsidien käyttöön liittyi alentunut lonkkamurtumien riski. Olemme vastikään julkaisseet suomalaisiin kotona asuviin Alzheimerin tautia sairastaviin potilaisiin (MEDALZ-tutkimusaineisto) pohjautuvan tapaus-verrokkitutkimuksen, jonka mukaan yli kolme vuotta jatkunut yhtäjaksoinen tiatsidin käyttö oli yhteydessä alentuneeseen lonkkamurtuman riskiin (Taipale ym. 2019). Suojavaikutus murtumariskiin hävisi noin kuukaudessa käytön lopettamisen jälkeen.

AINEISTO JA MENETELMÄT

Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus

Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli arvioida tiatsididiureettien vaikutusta luuntiheyteen ja murtumariskiin aikuisilla pohjautuen satunnaistettuihin ja kontrolloituihin lääketutkimuksiin, jotka antavat lähtökohtaisesti luotettavampaa tietoa hoitojen tehokkuudesta kuin havainnoivat tutkimukset. Tutkimuskysymykset olivat: 1) Vahvistavatko tiatsi-

Taulukko 1. Tutkimuskysymyksen rajaaminen PICO-mallin mukaan selvitetessä tiatsididiureettien vaikutusta luuntiheyteen ja murtumariskiin aikuisilla.

P (potilas, Patient)	Aikuiset (yli 18-vuotiaat)
I (interventio, Intervention)	Tiatsididiureetit
C (vertailuinterventio, Comparator)	Lume Aktiivinen kontrollilääkitys
O (tulomuuttuja, Outcome)	Luun tiheyden muutos Murtumien ilmaantuminen

Taulukko 2. Kirjallisuushakustrategiat tiatsididiureettien aikuisten luuntiheyteen ja murtumariskiin liittyvien vaikutusten selvittämiseksi

PubMed	
1	"Sodium Chloride Symporter Inhibitors"[mh] OR thiazides[mh] OR thiazide*[tw]
2	"bone density"[mh] OR "bone density"[tw] OR "bone mineral density"[tw] OR "fractures, bone"[mh] OR fracture*[tw]
3	"randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[mh] OR "Controlled Clinical Trials as Topic"[mh] OR "Random Allocation"[mh] OR "Double-Blind Method"[mh] OR "Single-Blind Method"[mh] OR "clinical trial"[pt] OR "Clinical Trials as Topic"[mh] OR "clinical trial"[tw] OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw] OR non[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR non-blind*[tw] OR non-mask*[tw] OR "latin square"[tw] OR Placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw]
4	#1 AND #2 AND #3
Cochrane Central Register of Controlled Trials	
1	Title, abstract, keywords: "Sodium Chloride Symporter Inhibitors" OR thiazide* AND "bone density" OR "bone mineral density" OR fracture*

Mh, mesh, medical subject heading; pt, publication type; tw, text word.
AND = hakusanat on yhdistetty ja OR = vaihtoehtoiset hakusanat.

diureetit luun tiheyttä yli 18-vuotiailla? 2) Vähentävätkö tiatsididiureetit murtumien ilmaantumista aikuisilla? Tutkimuskysymys rajattiin PICO-määrittelyksen avulla (**Taulukko 1**) vertaisarvioituihin alku-peräisartikkeleihin.

Kirjallisuushaku suoritettiin kesäkuussa 2018 PubMed- ja Cochrane Central Register of Controlled Trials -tietokannoista. Mukaan hyväksyttiin kaikki sa-

tunnaistetut kontrolloidut tutkimukset (sokkoutetut ja ei-sokkoutetut) riippumatta siitä, oliko vertailuhoidon lume vai toinen lääkehoito. Kirjallisuuskatsaukseen otettiin mukaan kaikki tutkimukset vuodesta 1982 alkaen järjestelmällisten katsausten raportoinnissa PRISMA-tarkistuslistaa soveltaen (Moher 2009). Kirjallisuushakujen hakusanat ja profiilit näkyvät **Taulukossa 2**, ja hakuprosessi on kuvattu

Kuvassa 1. Kaksi kirjoittajaa (EL ja JR) luki löydettyjen artikkelien tiivistelmät toisistaan riippumatta. Jos tiivistelmästä ei saatu riittävästi tietoa, hankittiin alkuperäiset artikkelit, joiden perusteella tehtiin lopullinen valinta koko työryhmän yhteisellä päätöksellä järjestelmälliseen katsaukseen valittujen artikkelien arviointiin tarkoitettujen kriteerien mukaan (Guyatt, 1993). Löydettyjen artikkelien kirjallisuusviitteet käytiin myös läpi aiheeseen liittyvien tutkimusten löytämiseksi. Tähän järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen sisällytettyjen artikkeleiden laatu arvioitiin Cochrane Collaborationin harhan arviointikriteeristöllä (Higgins ym. 2011).

Meta-analyysi

Meta-analyysi tiatsidien vaikutuksesta murtumiin toteutettiin Stata MP 14.1 -ohjelmistolla. Tutkimusten heterogeenisyyttä arvioitiin I²-statistiikan avulla sekä yksittäisten tulosten estimaattien silmämääräisellä vertailulla tutkimusten pienen määrän vuoksi

(tällöin I² on harvoin merkitsevä tilastollisen voiman ollessa riittämätön (von Hippel ym. 2015). Analyysit tehtiin satunnaisvaikutusten (random effects) mallilla otoskoolla painottaen, sillä vaikka heterogeenisyyttä ei I²-statistiikan tai silmämääräisen tarkastelun perusteella ollut havaittavissa, interventiot poikkesivat jonkin verran toisistaan.

TULOKSET

Tiatsidien vaikutuksia luuntiheyteen ja murtumien ilmaantumiseen koskevat tutkimukset

Kirjallisuushaussa löytyi kahdeksan satunnaistettua, kontrolloitua tutkimusta, jotka täyttivät **Taulukon 1**. PICO-kriteerit (Giles ym. 1992, Wasnich ym. 1995, LaCroix ym. 2000, Reid ym. 2000, Bolland ym. 2007, Giusti ym. 2009, Peters ym. 2010, Puttnam ym. 2017). Yhdestä tutkimuksesta oli tehty kaksi julkaisua eli alkuperäistutkimus ja sen jatkoseuranta (Reid ym. 2000, Bolland ym. 2007). Tutkimuksista kuudessa (Giles ym. 1992, Wasnich ym. 1995, LaCroix ym. 2000,

Reid ym. 2000, Bolland ym. 2007, Giusti ym. 2009) oli tutkittu tiatsididiureettien vaikutusta luuntiheyteen ja neljässä murtumariskiä (LaCroix ym. 2000, Bolland ym. 2007, Peters ym. 2010, Puttnam ym. 2017) (**Taulukko 3**). Satunnaistamiseen ja sokkouttamiseen liittyvän harhan todennäköisyys oli matala noin puolessa katsaukseen sisällytetyistä tutkimuksista, ja noin puolessa sokkouttamisen tai satunnaistamisen onnistumista ei voinut arvioida annettujen tietojen perusteella (**Taulukko 4**).

Kaikissa tutkimuksissa tutkimuspopulaatio koostui vähintään yli 52-vuotiaista. Useimmissa tutkimuksissa tutkittiin tiatsidien vaikutusta pelkästään postmenopausaalilla naisilla. Alkuperäisinä tutkimusaiheina tutkimuksissa olivat 1) tiatsidien vaikutus luuston tiheyteen (LaCroix ym. 2000, Reid ym. 2000, Bolland ym. 2007, Giusti ym. 2009), 2) iäkkäiden kohonneen verenpaineen hoito ja luuntiheys (Giles ym. 1992) sekä 3) kohonneen verenpaineen hoidon ennuste-vaikutukset (Wasnich ym. 1995, Peters ym. 2010, Puttnam ym. 2017).

Tiatsididiureetit ja luuntiheys

Yleisin luuntiheyden mittaamenetelmä oli kaksienergiainen röntgenabsorptiomenetelmä eli DXA, mutta myös kaksi- ja yksienergiasta gammasäteen absorptiomenetelmää (DPA ja SPA) käytettiin. Luuntiheyden mittauskohtien lukumäärä tutkimuksissa vaihteli yhdestä kuuteen, ja mittauksia tehtiin koko vartalosta, selkärangasta, lannerangasta, lonkasta, reisiluun kaulasta, jaloista, kantaluusta, kyynärvarren tai värttinäluun keskiosasta ja (ultra-) distaalista kyynärvarresta tai värttinäluusta.

Kaikissa satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa mitattiin luuntiheyttä, saatiin vähintään yhdestä mittauskohdasta tulokseksi tilastollisesti merkitsevästi suurempi tai suurentunut luuntiheyden arvo tiatsidien käyttäjillä verrattuna lähtötilaan tai lume-/kontrollilääkettä käyttäneisiin. Lisäksi tutkimuksessa, jossa verrattiin indapamidia, alendronaattia sekä indapamidin ja alendronaatin yhteiskäyttöä osteoporoosia ja hyperkalsiuriaa sairastavilla naisilla, havaittiin indapamidin ja alendronaatin yhdistelmän nostavan luuntiheyttä lannerangassa enemmän kuin alendronaatin yksinään, vaikkei indapamidi yksinään nostanut luuntiheyttä yhden vuoden seurannassa (Giusti ym. 2009).

Tiatsididiureetit ja murtumat

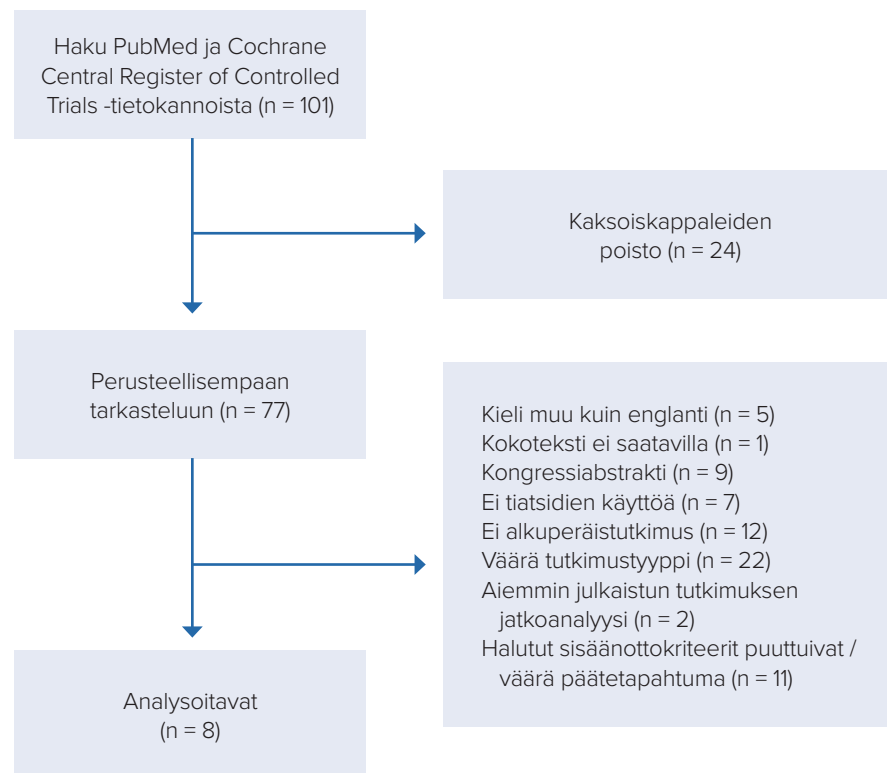
Tiatsidien vaikutus murtumariskiä raportointiin neljässä satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuk-

sessä (LaCroix ym. 2000, Bolland ym. 2007, Peters ym. 2010, Puttnam ym. 2017). HYVET-tutkimuksessa verrattiin verenpaineen hoitoa indapamidi-pohjaisella lääkityksellä lumehoitoon vähintään 80-vuotiailla potilailla, ja pääasiallisena päätetapahtumana oli lääkityksen vaikutus aivohavereihin (Beckett ym. 2008). Sekundaarianalyysin mukaan indapamidiryhmässä oli 42 prosenttia matalampi murtumariski verrattuna lumeryhmään (Peters ym. 2010). Keskimäärin 2,1 vuoden seurannan jälkeen suurin osa lääkeryhmän potilaista käytti indapamidin lisäksi ACE-estäjä perindopriilia. ALLHAT-tutkimuksessa verrattiin tiatsidin kaltaista diureettia klooritalidonia, kalsiumsalpaaja amlodipiinia ja ACE-estäjä lisinopriilia sydäntahtumien ehkäisyssä verenpaineipotilailla (Furberg ym. 2002). Sekundaarianalyysin mukaan klooritalidoni pienensi lantio- ja lonkkamurtumien riskiä 21 prosenttia verrattuna yhdistettyihin amlodipiini- ja lisinopriiliryhmiin keskimäärin 4,9 vuoden seurannassa (Puttnam ym. 2017).

ALLHAT- ja HYVET-tutkimusten lisäksi tiatsidien vaikutuksesta murtumariskiä on raportoitu kahdessa muussa, paljon pienemmässä, kaksoisokossa satunnaistetussa tutkimuksessa. Reidin ym. (2000) tutkimuksessa oli päätetapahtumana luuntiheys, mutta sen jatkoseuranta tutkimuksessa raportoitiin myös hydroklooritiatsidin vaikutus murtumiin (Bolland ym. 2007). Ensimmäisen murtuman riski pieni 31 prosenttia, mutta ei tilastollisesti merkitsevästi. LaCroix:n ym. (2000) tutkimus selvitti kahden eri hydroklooritiatsidiannoksen vaikutusta luuntiheyteen verrattuna lumeeseen kolmen vuoden seurannassa ja raportoi myös murtumien määrät. Murtumien määrässä ei ollut merkittävää eroa ryhmien välillä. HYVET- ja Reid ym. (2000) tutkimusten rajoite on se, että murtumien ilmaantuvuutta selvitettiin kullakin seurantakäynnillä tehdyllä kyselyllä, joskin kyselyssä esiin tulleet murtumaepäilyt pyrittiin varmistamaan sairauskertomuksista ja kuvantamistutkimuksista (**Taulukko 4**).

Murtumameta-analyysin tulokset

Teimme meta-analyysin tiatsidien vaikutuksesta murtumiin perustuen satunnaistettuihin ja kontrolloituihin lääketutkimuksiin. Analyysiin otettiin mukaan kaikki neljä alkuperäisartikkelia (LaCroix ym. 2000, Bolland ym. 2007, Peters ym. 2010, Puttnam ym. 2017), joissa raportoitiin murtumien määrä. LaCroix:n tutkimuksessa käytettiin kahta eri hydroklooritiatsidiannosta (LaCroix ym. 2000). Pääanalyysissä käytettiin 25 mg annoksen tuloksia, mutta



Kuva 1. Kaavio kirjallisuushakuprosessista selvitetessä tiatsididiureettien vaikutusta luuntiheyteen ja murtumariskiä aikuisilla.

Taulukko 3. Yhteenveto järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen valituista satunnaistetuista kontrolloiduista tiatsidi-tutkimuksista.

Tutkimus	Populaatio	Ryhmät	Luun tiheyden muutos	Murtumariski
Tutkimukset, joissa luun tiheyden muutos on ilmaistu prosentuaalisena kasvuna (+) tai heikkenemisenä (-) verrattuna lume-/kontrolliryhmään				
Reid ym. 2000	Postmenopausaaliset naiset (<75-v.). Ei osteoporoosia sairastavia.	50 mg hydroklooritiatsidi (n = 92) Lume (n = 93) Tutkimuksen kesto 2 vuotta.	DXA-mittaus 2 vuoden kuluttua. - Koko vartalo: + 0,8 % (LV 0,3–1,3; p < 0,0001) - Alaraajat: + 0,9 % (LV 0,2–1,7; p < 0,0001) - Distaalinen kyynärvarsi: + 1,7 % (LV 0,1–3,2; p = 0,04) - Kyynärvarren keskiosaa: + 1,2 % (LV 0,2–2,2; p = 0,02)	-
Bolland ym. 2007 (Reid ym. 2000 tutkimuksen jatko)	Postmenopausaaliset naiset (<75-v.). Ei osteoporoosia sairastavia.	50 mg hydroklooritiatsidi (n = 57) Lume (n = 65) Tutkimuksen kesto 4 vuotta.	DXA-mittaus 4 vuoden kuluttua - Koko vartalo: + 0,9 % (p < 0,001) - Alaraajat: + 1,0 % (p < 0,002) - Distaalinen kyynärvarsi: + 1,4 % (p < 0,04) - Kyynärvarren keskiosaa: + 1,1 % (p < 0,04) - Lannerangan ja reisiluun kaulan tulokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä kumpanakaan mittaustajankohtana	31 % pienempi riski ensimmäiselle murtumalle (RR 0,69, LV 0,17–1,8; p = 0,6)
Giusti ym. 2009	Osteoporoosia sairastavat (52–79-v.) naiset, joilla hyperkalsiuria.	70 mg alendronaatti (n = 27) 2,5 mg indapamidi (n = 24) 70 mg alendronaatti + 2,5 mg indapamidi (n = 26) Tutkimuksen kesto yksi vuosi.	DXA-mittaus vuoden kuluttua. Indapamidi -Lanneranka: 1,0 % -Reisiluun kaula: -0,3 % -Lonkka: -0,4 % Alendronaatti -Lanneranka: +5,8 %, (p < 0,001) -Reisiluun kaula: +3,9 %, (p = 0,018) -Lonkka: +2 %, (p = 0,006) Alendronaatti + indapamidi -Lanneranka: +8,2 %, (p < 0,001) -Reisiluun kaula: +4,9 %, (p = 0,007) -Lonkka: +2,9 %, (p = 0,004)	-
Peters ym. 2010 (HYVET-tutkimuksen sekundaarilysä)	Verenpainetautiä sairastavat (≥ 80-v.), joista 61 % naisia. Osteoporoosia sairastavien osuus tuntematon.	1,5 mg indapamidi ± 2–4 mg perindopriili (n = 1 933) Lume (n = 1 912) Tutkimuksen kesto keskimäärin 2,1 vuotta.	-	Kun ikä, sukupuoli ja aikaisempi beetasalpaajien käyttö vakioitiin, murtumariski aleni 42 % (RR 0,58, LV 0,33–1,00; p = 0,0498)
Tutkimukset, joissa luun tiheyden muutos on ilmaistu prosentuaalisena kasvuna (+) tai heikkenemisenä (-) verrattuna alkumittaukseen. Tilastollinen merkitsevyys on kuitenkin laskettu lume-/kontrolliryhmään verrattuna				
Giles ym. 1992	Verenpainetautiä sairastavat (52–80-v.), joista 16 % naisia. Osteoporoosia sairastavien osuus tuntematon.	50 mg hydroklooritiatsidi (n = 15) 10 mg nitrendipiini x 2 (n = 17). Tutkimuksen kesto sokkoutettuna 8 vk + 52 vk sokkouttamattomana	DPA-mittaus Lonkka: -23 viikkoa hoidon aloituksesta: + 5,6 % (p ≤ 0,05) -52 viikkoa hoidon aloituksesta: + 6,0 % (p ≤ 0,05)	-

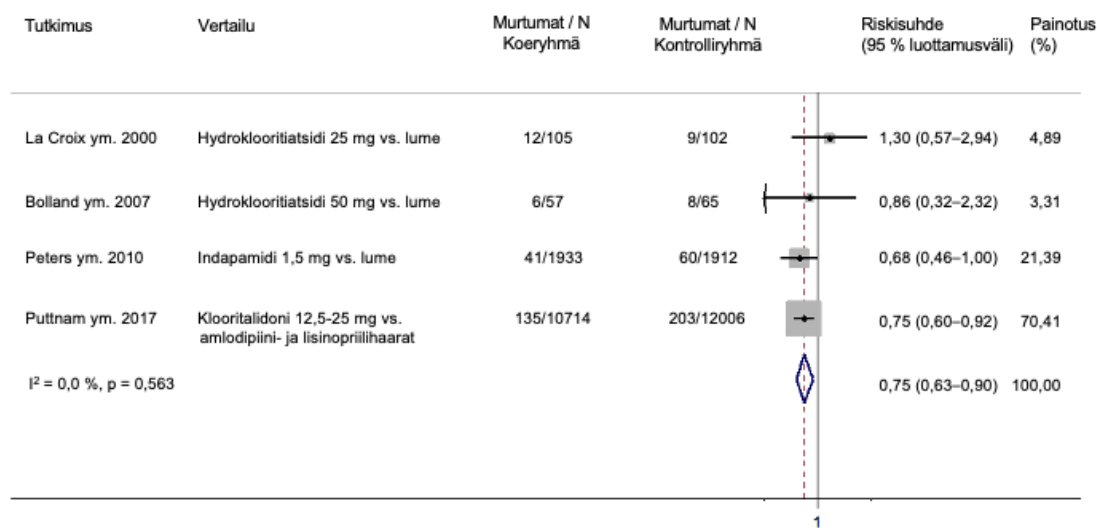
Tutkimus	Populaatio	Ryhmät	Luun tiheyden muutos	Murtumariski
Wasnich ym. 1995	Postmenopausaaliset naiset (≥60-v.). Osteoporoosia sairastavien osuus tuntematon.	12,5–25 mg klooritalidoni (n = 43) Lume (n = 70) Tutkimuksen kesto 5 vuotta, lääkehoidon kesto keskimäärin 2,6 vuotta ja luuntiheysmittausten väli keskimäärin 4,3 vuotta (vain 54 % naisista käytti lääkettä jatkuvasti mittausten välissä).	SPA-mittaus -Kantaluu: + 0,44 % vuosittain (p = 0,024) -Distaalinen varttinaluu: + 1,51 % vuosittain (p = 0,017) -Proksimaalinen varttinaluu: - 0,32 % vuosittain (p = 0,048)	-
LaCroix ym. 2000	Perusterveet (60–79-v.), joista 64 % naisia. Ei osteoporoosia sairastavia.	12,5 mg hydroklooritiatsidi (n = 108) 25 mg hydroklooritiatsidi (n = 107) Lume (n = 105) Tutkimuksen kesto 3 vuotta.	DXA-mittaus 12,5 mg hydroklooritiatsidi: Selkäranka 6 kk kuluttua: + 0,59 % (LV -0,22–1,41; p = 0,005), 3 v. kuluttua ei enää tilastollisesti merkitsevä Lonkka 3 v. kuluttua: + 0,79 % (LV -0,12–1,71; p = 0,03) 25 mg hydroklooritiatsidi: Selkäranka 6 kk kuluttua: + 1,04 % (LV 0,22–1,86; P = 0,005), 3 v. kuluttua ei enää tilastollisesti merkitsevä Lonkka 3 v. kuluttua: + 0,92 % (LV -0,001–1,85; p = 0,03) Koko vartalo: Ei tilastollisesti merkitseviä eroja ryhmien välillä	Murtumariskistä ei eroa ryhmien välillä (11/108 murtumaa 12,5 mg ryhmässä, 12/107 25 mg ryhmässä, 9/105 lumeryhmässä)
Putnam ym. 2017 (ALLHAT-tutkimuksen sekundaarilysä)	Verenpainetautiä sairastavat (≥55-v.), joista 43 % naisia. Osteoporoosia sairastavien osuus tuntematon.	12,5-25 mg klooritalidoni (n = 15 255) 2,5-10 mg amlodipiini (n = 9 048) 2 to 8 mg doksatsosiiini (n = 9 061) 10-40 mg lisinopriili (n = 9 054) Doksatsoniini-hoito keskeytettiin, eikä se ole mukana murtumanalyysissä Tutkimuksen kesto 8 vuotta (keskimäärin 4,9 vuotta) + 5 vuotta rekisteriseurantaa.	-	Klooritalidonin käyttö alensi murtumariskiä amlodipiiniin ja lisinopriiliin verrattuna (RR 0,79, LV 0,63–0,98, p = 0,04) sokkoutetun tutkimuksen aikana, muttei avoimen rekisteriseurannan aikana (RR 0,87, LV 0,74–1,03; p = 0,10)

DXA, kaksienenerginen röntgenabsorptiomenetelmä; DPA, kaksienenerginen gammasäteiden absorptiomenetelmä; LV, 95 % luottamusväli; SPA, yksienenerginen gammasäteiden absorptiomenetelmä.

teimme herkkyysanalyysit myös 12,5 mg:n aineistolla. Tiatsididiureetin käyttäjillä oli pienempi suhteellinen murtumariski (RR 0,75, 95 % LV 0,63–0,90 (**Kuva 2**)). Tiatsididiureettiryhmän absoluuttinen murtumariski oli 0,5 prosenttiyksikköä (95 % LV 0,2–0,8; p=0,002) pienempi kuin vertailuryhmän. Suojavaikutus oli havaittavissa myös silloin kun meta-analyysiin sisällytettiin LaCroix:n (2000) tutkimuksesta pienemmän tiatsidiannoksen ryhmä. Murtumariskituloksia tulkitessa on syytä ottaa huomioon, että tutkimusten määritelmät raportoiduille murtumille vaihtelivat tutkimusten välillä. ALLHAT-tutkimuksessa raportointiin vain lonkka- ja lantiomurtumat (Puttnam ym. 2017), kun taas muissa tutkimuksissa otettiin huomioon myös lievempiä murtumia. Vaikka HYVET-tutkimuksessa raportointiin kaikki murtumat, oli siinäkin valtaosa murtumista lonkka- ja lantiomurtumia, joten ALLHAT- ja HYVET-tutkimukset eivät murtumapaikan raportoinnin osalta eroa suuresti toisistaan (Peters ym. 2010, Puttnam ym. 2017). Suurin osa meta-analyysin murtumatapauksista kertyi näistä kahdesta tutkimuksesta (Peters ym. 2010, Puttnam ym. 2017). ALLHAT-tutkimuksessa kontrolliryhmänä oli yhdistetty amlodipiini- ja lisinopriiliryhmä ja muissa meta-analyysin tutkimuksissa oli lumekontrolli.

POHDINTA

Satunnaistetuista kontrolloiduista tutkimuksista tekemämme järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen perusteella tiatsididiureettien käyttäjillä luuntiheys on suurentunut verrattuna lähtötilaan tai lume-/kontrollilääkettä käyttäneisiin. Suurin osa systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen valituista tutkimuksista koski vaihdevuosi-ikä ohittaneita naisia, mikä tulee ottaa huomioon tulosten yleistettävyyttä pohdittaessa. Luuntiheyden muutosta selvittäneissä tutkimuksissa oli käytetty pääsääntöisesti hydroklooritiatsidia, joten tutkimusten tulokset ovat yleistettävissä suomalaisen hoitokäytäntöön. Tutkimusten hoito- ja seuranta-ajat vaihtelivat, ja myös luuntiheyden mittaustietoja oli vaihtelevasti. Lisäksi tutkimuksissa käytettiin eri menetelmiä luuntiheyden mittaamiseen (DXA-, DPA- ja SPA-mittaukset). Raportoidut luuntiheyden muutokset olivat kuitenkin suurin piirtein samaa suuruusluokkaa riippumatta siitä, millä menetelmällä luuntiheyttä mitattiin. Yhdessä tutkimuksessa osoitettiin alendronaatin ja indapamidin yhteiskäytön nostavan luuntiheyttä enemmän kuin pelkän alendronaatin (Giusti ym. 2009). Tässä tutkimuksessa potilaina olivat osteoporoosia sairastavat naiset, joilla oli myös hyperkalsiuria, joten tuloksia ei voi yleistää muihin osteoporoosipotilaisiin.



Kuva 2. Meta-analyysi tiatsididiureettien vaikutuksesta murtumien ilmaantumiseen. Vinoneliön lävistävä katkoviiva kuvaa kokonaisvaikutusta, ja sen leveys yhdistettyä 95 prosentin luottamusväliä. Suora pystyviiva kuvaa tasoa, jossa tiatsididiureettien käytöllä ei ole vaikutusta.

Taulukko 4. Arvio harhan määrästä järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen valituissa tiatsidi-tutkimuksissa.

Tutkimus	Mukana meta-analyysissä	Satunnaistaminen	Ryhmiinjoon naamiointi	Potilaiden ja henkilökunnan sokkouttaminen	Tulosmittauksen sokkouttaminen	Tulostapah-tumaa koskeva puuttuva tieto	Valikoiva raportointi
Giles ym. 1992	Ei	?	?	?	?	?	Matala
Wasnich ym. 1995	Ei	Matala	Matala	Matala	?	?	Matala
LaCroix ym. 2000	Murtumat, luuntiheys	Matala	Matala	Matala	Matala	Kyllä (kysytty vain niiltä, jotka tulivat kullekin seuranta-käynnille)	Matala
Reid ym. 2000	Luuntiheys	?	Matala	Matala	Matala	?	Matala
Bolland ym. 2007 (Reid ym. 2000 tutkimuksen jatko)	Murtumat	?	Matala	Matala	Matala	Kyllä (kysytty vain niiltä, jotka tulivat kullekin seuranta-käynnille)	Matala
Giusti ym. 2009	Ei	?	?	?	Matala	Matala	Matala
Peters ym. 2010 (HYVET-tutkimuksen sekundaari-analyysi)	Murtumat	Matala	Matala	Matala	Matala	Kyllä (kysytty vain niiltä, jotka tulivat kullekin seuranta-käynnille)	Matala
Puttnam ym. 2017 (ALLHAT-tutkimuksen sekundaari-analyysi)	Murtumat	Matala	?	Matala	Matala	Matala	Matala

Matala = matala harhan riski; ? = epäselvä, harhan riskiä ei voitu arvioida.

Satunnaistetuista kontrolloiduista tutkimuksista tekemämme meta-analyysin perusteella tiatsidit pienensivät suhteellista murtumariskiä 25 prosenttia ja absoluuttista murtumariskiä 0,5 prosenttia. Kohonneella verenpaineella voi olla itsessään sekoittava vaikutusta tuloksiin, sillä se saattaa laskea luuntiheyttä (Cappuccio ym. 1999). Meta-analyysiin eniten murtumatapauksia tuoneet HYVET- ja ALLHAT-tutkimukset olivat nimenomaan verenpainepotilaiden ennusteeseen keskittyviä tutkimuksia (Peters ym. 2010, Puttnam ym. 2017). Meta-analyysin tuloksia ei voi siten yleistää potilaisiin, joilla ei ole verenpainetautia. Lisäksi näissä kahdessa suuressa tutkimuksessa käytettiin tiatsidin kaltaisia lääkkeitä indapamidia ja klooritalidonia, eikä Suomessa yleisimmin käytettyä hydroklooritiatsidia. Lisäksi osassa tutkimuksia käytetty hydroklooritiatsidin annos (50 mg) on kohonneen verenpaineen hoidossa nykysuositukseen nähden korkea, etenkin iäkkäillä (Kohonnut verenpaine. Käypä hoito -suositus 2014). Meta-analyysimme satunnaistetut tutkimukset ja Cochrane-katsauksen ulkomaalaiset havainnoivat tutkimukset ovat kuitenkin hyvin samansuuntaisia vastikään julkaisemamme suomalaisiin Alzheimerin tautia sairastaviin potilaisiin pohjautuvan tapaus-verrokkitutkimuksen kanssa. Hydroklooritiatsidin käyttö oli yhteydessä 17 prosenttia pienempään matalaenergisien murtuman riskiin, ja yli kolme vuotta jatkunut yhtäjaksoinen käyttö oli yhteydessä 23 prosenttia pienempään matalaenergisien murtuman ja 32 prosenttia pienempään lonkkamurtuman riskiin (Taipale ym. 2019).

Luuntiheyden nousua on raportoitu lähes kaikissa luuntiheyttä mitanneissa kohorttitutkimuksissa. Vaikka suurimmassa osassa yksittäisistä kohorttitutkimuksista ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja murtumariskissä tiatsideja käyttäneiden ja kontrolliryhmän välillä, todettiin kohortti- ja tapaus-verrokkitutkimuksista tehdyssä Cochrane-katsauksessa tiatsidien käyttöön liittyvän 24 prosenttia pienempi lonkkamurtumien suhteellinen riski (Aung ja Htay 2011). Näin ollen havainnoivien ja satunnaistettujen tutkimusten tulokset ovat samansuuntaisia ja -vahvuisia vahvistaen löydöksen merkittävyyttä.

Meta-analyysin tuloksia ei voi yleistää osteoporosia sairastaviin potilaisiin, sillä murtumariskiä selvittämissä tutkimuksissa ei raportoitu osteoporosipotilaiden osuutta (HYVET- ja ALLHAT-tutkimukset) tai heidät oli suljettu pois tutkimuksista. Sellaista kontrolloitua lääketutkimusta, jossa olisi annettu tiatsidiureetteja nimenomaan murtumien ehkäisemiseksi, ei ole toistaiseksi tehty. Kohortti- ja tapaus-verrok-

kitutkimuksiin pohjautuen on arvioitu, että tiatsidien vaikutus murtumariskiä korkean murtumariskin omaavilla potilailla saataisiin selvitettyä yhdellä satunnaistetulla kontrolloidulla lääketutkimuksella, jossa olisi vähintään viiden vuoden seuranta ja 7 000 henkilövuotta (Menzies ym. 1995). Vaikka tiatsideilla näyttää olevan tunnetun suotuisan verenpaine- ja ennustevaikutuksen lisäksi myös luuntiheyttä nostava ja murtumariskiä vähentävä vaikutus iäkkäillä potilailla, täytyy verenpainelääkettä valittaessa luonnollisesti huomioida myös tiatsidien tunnetut haitat, kuten diabetesriskin lisääntyminen, uraattipitoisuuden nousu, ortostaattinen hypotensio, hypokalemia ja hyponatremia, johon voi liittyä suurentunut murtumariski (Upala ja Sanguaneko 2016) sekä tuoreimpana löydöksenä väestötutkimuksissa havaittu assosiaatio ei-melanoomatyypin ihosyövän riskin lisääntymiseen (Pottgard ym. 2017, Pedersen ym. 2018).

Kirjallisuuskatsauksessa ja meta-analyysissä saatiin tukea oletukselle, että tiatsididiureettien käyttö suurentaa luuntiheyttä ja pienentää murtumariskiä. Verenpainetaudin hoidossa tiatsidien murtumariskiä pienentävä vaikutus tuo lisähyötyä etenkin iäkkäille potilaille.

JOHTOPÄÄTÖKSET

Tiatsididiureetit ovat vanha ja edelleen käyttökelpoinen lääkeryhmä kohonneen verenpaineen hoidossa. Satunnaistettujen tutkimusten jälkikäiteisanalyysiin perustuen tiatsididiureetit vaikuttaisivat vahvistavan luuntiheyttä ja pienentävän murtumariskiä, mikä tulisi ottaa huomioon verenpainelääkettä valittaessa. Koska tiatsidien murtumavaikutuksista raportoivat tutkimukset on tehty pääosin verenpainetautia sairastavilla, ei tiatsideja voida kuitenkaan suositella normotensiivisten potilaiden murtumariskin pienentämiseen.

SUMMARY

Thiazide diuretics increase bone mineral density and lower fracture risk – systematic review and meta-analysis

→ Jaana Rysä*

Associate professor
School of Pharmacy,
University of Eastern Finland

→ Elise Lehtonen

Master of Science in Pharmacy
School of Pharmacy,
University of Eastern Finland

→ Anna-Maija Tolppanen

Professor, Academy Research Fellow
School of Pharmacy,
University of Eastern Finland

→ Janne Hukkanen

Professor, Chief Physician
Research Unit of Internal Medicine,
Medical Research Center Oulu,
Oulu University Hospital and University of Oulu

*Correspondence

Thiazide diuretics exert their antihypertensive effect by inhibiting the reabsorption of sodium and chloride in kidneys, leading to increases in urinary sodium, chloride and water excretion. In addition, thiazides decrease urinary calcium excretion while increasing that of potassium. Since thiazides reduce the excretion of calcium, it has been hypothesized that thiazides could exert a beneficial effect on bone mineral density and reduce the risk of fractures. We conducted a systematic review of randomized controlled trials to determine if thiazide diuretics have any beneficial effect on bone mineral density and the risk of fractures. We also performed a meta-analysis on the effect of thiazides on the risk of fractures. The systematic literature review demonstrated that the use of thiazides was associated with an increased bone mineral density. A 25% lower risk of fractures was demonstrated in the meta-analysis of the studies with mostly elderly patients. However, hydrochlor-

othiazide, the most widely used thiazide in Finland, was used only in half of the studies included in the meta-analysis. Thiazide diuretics are useful in the treatment of hypertension, and the lower fracture risk is an additional benefit in older patients. However, one should take into consideration the widely recognized adverse effect of thiazides before starting the treatment. Finally, since the studies reporting on thiazide use and hip fractures were conducted in hypertensive patients, the thiazides cannot be recommended to prevent fractures in normotensive individuals.

Keywords: Thiazide diuretics, calcium excretion, hypertension, fractures, bone mineral density

SIDONNAISUUDET

Ei sidonnaisuuksia.

KIRJALLISUUS

Adland-Davenport P, McKenzie, MW, Notelovitz M, McKenzie LC, Pendergast JF: Thiazide diuretics and bone mineral content in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 152: 630–634, 1985

Aung K, Htay T: Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. *Cochrane Database Syst Rev* 10: CD005185, 2011

Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, ym.: Factors associated with appendicular bone mass in older women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 118: 657–665, 1993

Beckett NS, Peters R, Fletcher AE: Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 358: 1887–1898, 2008

Bolland MJ, Ames RW, Horne AM, Orr-Walker BJ, Gamble GD, Reid IR: The effect of treatment with a thiazide diuretic for 4 years on bone density in normal postmenopausal women. *Osteoporos Int* 18: 479–486, 2007

Butt DA, Mamdani M, Austin PC, Tu K, Gomes T, Glazier RH: The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. *Arch Intern Med* 172: 1739–1744, 2012

Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, Cauley JA: High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 354: 971–975, 1999

Cauley JA, Cummings, SR, Seeley DG, ym.: Effects of thiazide diuretic therapy on bone mass, fractures, and falls. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med*, 118: 666–673, 1993

Ellison DH, Loffing J: Thiazide effects and adverse effects insights from molecular genetics. *Hypertension*, 54: 196–202, 2009

Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, ym.: Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 387: 957–967, 2016

Furberg CD, Wright JT, Davis BR, ym.: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Am Med Assoc* 288: 2981–2997, 2002

Giles TD, Sander GE, Roffidal LE, Quiroz AC, Mazzu AL: Comparative effects of nitrendipine and hydrochlorothiazide on calciotropic hormones and bone density in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 5: 875–879, 1992

Giusti A, Barone A, Pioli G, Girasole G, Siccardi V, Palummeri E: Alendronate and indapamide alone or in combination in the management of hypercalciuria associated with osteoporosis: A randomized controlled trial of two drugs and three treatments. *Nephrol Dial Transplant* 24: 1472–1477, 2009

Glynn WN, Meilahn, EN, Charron M, Anderson, SJ, Kuller LH, Cauley JA: Determinants of bone mineral density in older men. *J Bone Miner Res* 10: 1769–1777, 2009

Grieff M, Bushinsky DA: Diuretics and disorders of calcium homeostasis. *Semin Nephrol*. 31: 535–541, 2011

Guo Z, Wills P, Viitanen M, Fastbom JWB: Cognitive impairment, drug use, and the risk of hip fracture in persons over 75 years old: a community-based prospective study. *Am J Epidemiol*. 148: 887–892, 1998

Guyatt GH: Users' Guides to the Medical Literature. *Jama*, 270: 2598, 1993

Higgins JPT, Altman, DG, Gotzsche PC, ym.: The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 343, d5928, 2011

Hill DD, Cauley JA, Bunke, CH, ym.: Correlates of bone mineral density among postmenopausal women of African Caribbean ancestry: Tobago women's health study. *Bone*, 43: 156–161, 2008

Javed F, Khan SA, Ayers EW, ym.: Association of hypertension and bone mineral density in an elderly African American female population. *J Natl Med Assoc* 104: 172–178, 2012

Kohonnut verenpaine (online). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Verenpaineystöryhmän asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2014 (viitattu 24.02.2019). www.kaypahoito.fi

Kruse C, Eiken P, Vestergaard P: Continuous and long-term treatment is more important than dosage for the protective effect of thiazide use on bone metabolism and fracture risk. *J Intern Med* 279: 110–122, 2016

LaCroix A, Ott S, Ichikawa L, Scholes D, Barlow W: Low-dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults. A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 133: 516–526, 2000

LaCroix AZ, Wienpahl J, White LR, ym.: Thiazide diuretic agents and the incidence of hip fracture. *N Engl J Med* 322: 286–290, 1990

Lamberg BA, Kuhlback B: Effect of chlorothiazide and hydrochlorothiazide on the excretion of calcium in urine. *Scand J Clin Lab Invest* 11: 351–357, 1959

Lau EMC, Leung PC, Kwok T, ym.: The determinants of bone mineral density in Chinese men - Results from Mr. Os (Hong Kong), the first cohort study on osteoporosis in Asian men. *Osteoporos Int* 17: 297–303, 2006

Menzies GJ, Nguyen T, Sambrook PN, Eisman JA: Thiazide diuretics and fractures: Can meta-analysis help? *J Bone Miner Res* 10: 106–111, 1995

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*, 6: e1000097, 2009

Morton DJ, Barrett-Connor EL, Edelstein SL: Thiazides and bone mineral density in elderly men and women. *Am J Epidemiol*, 139: 1107–1115, 1994

Olmos, JM, Hernández JL, Martínez J, ym.: Bone turnover markers and bone mineral density in hypertensive postmenopausal women on treatment. *Maturitas* 65: 396–402, 2010

Ooms ME, Lips P, Van Lingen A, Valkenburg HA: Determinants of bone mineral density and risk factors for osteoporosis in healthy elderly women. *J Bone Miner Res* 8: 669–675, 1993

Ott SM, LaCroix AZ, Scholes D, Ichikawa LE, Wu K: Effects of three years of low-dose thiazides on mineral metabolism in healthy elderly persons. *Osteoporos Int*. 19: 1315–1322, 2008

Paik JM, Rosen HN, Gordon CM, Curhan GC: Diuretic Use and Risk of Vertebral Fracture in Women. *Am J Med* 129: 1299–1306, 2016

Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Pottegård A: Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol*, 78: 673–681, 2018

Peters R, Beckett N, Burch, L: The effect of treatment based on a diuretic (indapamide) ± ACE inhibitor (perindopril) on fractures in the hypertension in the very elderly trial (HYVET). *Age and Ageing*, 39: 609–616, 2010

Pottegård A, Hallas J, Olesen M, Svendsen MT, Habel LA, Friedman GD, Friis S: Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med*, 282: 322–331, 2017

Puttnam R, Davis BR, Pressel SL, ym.: Association of 3 different antihypertensive medications with hip and pelvic fracture risk in older adults secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 177: 67–76, 2017

Reid IR, Ames RW, Orr-Walker BJ, ym.: Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Am J Med* 109: 362–370, 2000

Ruths S, Bakken MS, Ranhoff AH, Hunskar S, Engesæter LB, Engeland A: Risk of hip fracture among older people using antihypertensive drugs: A nationwide cohort study. *BMC Geriatr*, 15: 2015

Schoofs MWCJ, van der Klift M, Hofman A, ym.: Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med* 139: 476–482, 2003

Sigurdsson G, Franzson L: Increased bone mineral density in a population-based group of 70-year-old women on thiazide diuretics, independent of parathyroid hormone levels. *J Intern Med* 250: 51–56, 2001

Solomon DH, Ruppert K, Zhao Z, ym.: Bone mineral density changes among women initiating blood pressure lowering drugs: a SWAN cohort study. *Osteoporos Int* 27: 1181–1189, 2016

Solomon DH, Mogun H, Garneau K, Fischer MA: Risk of fractures in older adults using antihypertensive medications. *J Bone Miner Res* 26: 1561–1567, 2011

Song HJ, Lee J, Kim YJ, ym.: B1 Selectivity of B-Blockers and Reduced Risk of Fractures in Elderly Hypertension Patients. *Bone* 51: 1008–1015, 2012

Suomen Lääketilasto 2018. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea ja Kansaneläkelaitos, 2018 (viitattu 9.4.20209). <http://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2019123149481>

Taipale H, Rysä J, Hukkanen J, ym.: Long-term thiazide use and risk of low-energy fractures among persons with Alzheimer’s disease—nested case-control study. *Osteoporos Int* 30: 1481–1489, 2019

Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A: Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens*, 33: 1321–1341, 2015

Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A: Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*, 35: 2150–216, 2017

Torstensson M, Hansen, AH, Leth-Møller K, ym.: Danish register-based study on the association between specific cardiovascular drugs and fragility fractures. *BMJ Open*, 5: 1–10, 2015

Upala S, Sanguankeo A: Association between hyponatremia, osteoporosis, and fracture: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 101: 1880–1886, 2016

von Hippel PT: The heterogeneity statistic I(2) can be biased in small meta-analyses. *BMC Med Res Methodol*. 15: 35, 2015

Wasnich RD, Davis JW, He YF, Petrovich H, Ross PD: A randomized, double-masked, placebo-controlled trial of chlorthalidone and bone loss in elderly women. *Osteoporos Int* 5: 247–251, 1995

Wasnich RD, Benfante RJ, Yano K, Heilbrun L, Vogel JM: Thiazide Effect on the Mineral Content of Bone. *N Engl J Med* 309: 344–347, 1983

Zaheer S, de Boer I, Allison M, ym.: Channel Blockers: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Bone Miner Res* 31: 1137–1145, 2016