

## Samenvatting van een voordracht voor de Belgische Cardiologische Liga (12.05.2007)

### DIABETES EN ATHEROMATOSE

#### R. Rottiers

Bij personen met diabetes mellitus ligt de mortaliteit door cardiovasculaire ziekten (CVZ) twee- tot driemaal hoger dan bij de algemene bevolking. Bij diabetes ontstaan CVZ vroeger en komen zij evenveel voor bij vrouwen als bij mannen. Bij personen met type 1 zowel als met type 2 diabetes die geen voorgeschiedenis hebben van een coronaire hartziekte is de overlevingskans even slecht als die van niet-diabetische personen die een hartinfarct hebben overleefd. Bovendien ligt de overlevingskans van diabetici na een hartinfarct, een CABG of een PCTA lager dan die van patiënten zonder diabetes.

Teneinde dit verhoogd risico te verkleinen is een multifactoriële aanpak absoluut noodzakelijk. Dit geldt in de eerste plaats voor het type 2 diabetes dat 90% van alle diabetesgevallen uitmaakt. Die multifactoriële aanpak wordt mooi geïllustreerd in de Steno-2 studie en onderlijnd door de recente aanbevelingen van de ADA (American Diabetes Association), waarin naast de glycemiecontrole ook voor de andere risicofactoren doelwitwaarden worden vooropgesteld, met name de bloeddruk en de bloedlipiden (zie tabel). De voornaamste risicofactoren worden hier besproken.

#### Tabel: Doelwitwaarden van de risicofactoren bij patiënten met diabetes

HbA <sub>1c</sub> < 7%
Triglyceriden < 150 mg/dl
LDL-cholesterol < 100 mg/dl
HDL-cholesterol > 40 mg/ dl (♂) of > 50 mg/dl (♀)
Bloeddruk < 130/80 mm Hg

#### Hyperglycemie

Uit de DCCT bij **type 1** DM was wel een duidelijke relatie gebleken tussen de glycemiecontrole en het voorkomen van microvasculaire, maar niet van macrovasculaire complicaties. De follow-up resultaten van diezelfde studie – de EDIC-studie – wezen echter aan dat na een extra periode van zes jaar wel degelijk een verschil optrad op het vlak van atheromatose al naargelang de graad van glycemiecontrole.

Uit de UKPDS bij **type 2** DM was gebleken dat voor iedere stijging van het HbA<sub>1c</sub> gehalte met 1% het risico van CVZ met 11% toeneemt. Er werd daarbij net geen significant verschil gevonden tussen de incidentie van macrovasculair lijden bij conventionele dan wel intensieve behandeling met insuline en sulfonyleurea. Met metformine zag men wel een significant verschil.

Te hoge glucosespiegels zijn toxisch voor de vaatwand. Hyperglycemie heeft een negatief effect op de endoteelfunctie, de stolling en de fibrinolyse. Tevens leidt hyperglycemie tot ophoping van de AGE's ("advanced glycation endproducts"). Die niet-enzymatische glycering van eiwitten speelt een belangrijke rol bij de pathogenese van atherosclerose en veroudering. Die AGE's initiëren na opname door macrofagen ook de productie van cytokines en groeifactoren die de doorlaatbaarheid van het vaatendoteel voor eiwitten verhogen en tot proliferatie van gladde spiercellen leiden.

Daarnaast dient bij type 2 diabetes ook de inbreng te worden vermeld van insulineresistentie en glucose-intolerantie, die geassocieerd zijn met een verhoogd triglyceridengehalte, hoge bloeddruk, abdominale vetverdeling en toegenomen spiegels van de 'small dense' LDL (zie verder), en die deel uitmaken van het zgn. "metabool" of "insuline resistentie syndroom". In hoeverre glitazones naast hun hypoglycemiserende werking ook een gunstig effect hebben op de evolutie van die insulineresistentie, en op de diabetische dyslipidemie (zie verder) is het onderwerp van intens onderzoek.

## Dyslipidemie

Bij **type 2** DM vindt men ook bij een goede glycemiecontrole vaak een verhoogde concentratie van de triglyceriden en een verlaagde concentratie van het HDL-cholesterol. Die hypertriglyceridemie is niet alleen een gevolg van een verhoging van de VLDL, maar ook van de IDL en van de "small dense" LDL, die erg atherogeen zijn. Daar die IDL en "small dense" LDL nauwelijks bijdragen tot de totale concentratie van de lipiden is de term "dyslipidemie" bij diabetici beter geschikt dan die van "hyperlipidemie". Bij **type 1** DM ziet men dit ongunstig patroon alleen als de glycemiecontrole slecht is. Bij beide types DM zijn de concentraties van het totaal cholesterol en van het LDL-cholesterol niet verschillend van die van een vergelijkbare groep uit de algemene bevolking. Biochemische veranderingen van de lipidenfracties, zoals oxidatie en glycering, spelen een belangrijke rol bij het ontstaan van atherosclerose. Geoxideerd LDL en geglyceerd LDL worden niet geklaard door de normale LDL-receptor maar door de scavenger receptoren van de vaatwand. Zij worden opgenomen in macrofagen die aanleiding geven tot schuimcellen, hetgeen het proces van atherosclerose initieert en versnelt.

De eerste maatregel bestaat eruit in het voedingspatroon van de type 2 diabetespatiënt extra aandacht te schenken aan de verhouding tussen koolhydraten en vetten, de inname van de verzadigde vetten te beperken en het verbruik van groenten en fruit aan te moedigen.

De meeste medicamenteuse studies – ook bij diabetici – zijn gebeurd met statines. De recentste is de Heart Protection Study. Hieruit bleek dat het voorschrijven van simvastatine even efficiënt was bij diabetici (n= 5963) als bij niet-diabetici in het voorkomen van CVZ, zelfs als het LDL-cholesterol niet verhoogd was. Een daling met 39 mg/dl LDL-C was voldoende om het cardiovasculair risico met 25% te verminderen. Dit gold zowel voor de primaire als voor de secundaire preventie. Van statines verschijnen overigens steeds meer rapporten dat ze behalve een hypolipemiserend effect ook een gunstige invloed uitoefenen op de concentratie van het CRP, dat niet alleen een indicator zou zijn van inflammatoire processen bij atherosclerose, maar tevens de vaatendoteelcellen rechtstreeks zou activeren. Statines zouden ook een hogere hoeveelheid NO (nitric oxide) ter beschikking stellen van de circulatie wat een gunstig effect zou hebben op het bestrijden van insulineresistentie en van hypertensie.

Anderzijds zijn ook fibraten nuttig gebleken, in het bijzonder bij type 2 diabetici met hoge triglyceriden en lage HDL-cholesterol.

## Hypertensie

Uit de UKDPS is naar voren gekomen dat voor iedere stijging van de systolische bloeddruk met 10 mmHg het risico van hart- en vaatziekten bij type 2 diabetes met 15% toeneemt. Talrijke latere interventiestudies onderstreepten het belang van een adequate antihypertensieve behandeling in de preventie van CVZ. Preventie met zowel ACE-inhibitoren als angiotensine-II receptor blokkers bleek nuttig te zijn zelfs in afwezigheid van micro-albuminurie. Anderzijds wijst de aanwezigheid

van micro-albuminurie niet alleen op een beginnende nefropathie maar ook op een algemene vasculaire dysfunctie en is zij een prima indicator van latere atherosclerose. Zij dient dus krachtdadig te worden bestreden des te meer dat meer en blijkt dat zij reversiebel kan zijn. Vaak veronderstelt dit een combinatietherapie met diverse antihypertensiva. Wij verwijzen hiervoor naar de volgende sprekers.

### **Andere risicofactoren**

Naast de drie hierboven besproken factoren moet nog aandacht worden geschonken aan de andere risicofactoren die bij diabetes even belangrijk zijn als bij niet-diabetische personen. Rookstop, meer lichaamsbeweging, acetylsalicylzuur, zo nodig foliumzuur bij gevallen van hoge homocysteïne-spiegels zijn hiervan een duidelijke illustratie. Of supplementen van zgn. anti-oxidanten (beta-caroteen, vit. C en vit. E) van nut zijn, evenals hormonale substitutietherapie bij de postmenopauzale vrouw, blijft tot op heden erg controversieel.

### **Besluit**

Het aantal patiënten met type 2 diabetes die een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van micro- en macrovasculaire complicaties – gemeten aan de aanwezigheid van microalbuminurie – wordt geschat op één derde van alle type 2 diabetici.

De aanpak van elke hierboven besproken factor afzonderlijk werkt gunstig in op de cardiovasculaire prognose van de diabeticus. Het nut van een multifactoriële aanpak wordt echter duidelijk geïllustreerd door de Steno-2 studie, die het risico op het ontstaan van CVZ bij type 2 diabetici met 50% verminderde. Ook al is het evident dat een dergelijke benadering erg arbeidsintensief en duur is, toch moet dit de leidraad zijn van een globale diabetesbehandeling. Sommigen dromen nu al van de “poly-pil” voor diabetici...