

Over de verschillende facetten van een cardiovasculair risicofactor

Cardio GP, tijdschrift voor huisartsen over cardiovasculaire geneeskunde, april 1999, jaargang 2, nummer 6 – pg. 14-15

Diabetes treft volgens de 'World Health Organization' (WHO) wereldwijd ongeveer 135 miljoen personen. Vermoedelijk zal dit aantal stijgen naar 239 miljoen in 2010 en naar bijna 300 miljoen in 2025. Bovendien voorspelt de WHO dat meer dan 90% van alle diabetespatiënten zullen lijden aan diabetes type 2.

Patiënten met diabetes type 2 hebben een sterk verhoogd cardiovasculair risico

Diabetes type 2 is niet alleen een metabole stoornis maar dient fundamenteel als een cardiovasculaire aandoening te worden beschouwd. Bij de behandeling van diabetes type 2 dient de aandacht - naast het behoud van een adequate metabole controle - op de eerste plaats te worden gericht op de correctie van de potentiële lipidenstoornissen en de vaak voorkomende arteriële hypertensie. Rookstop is uiteraard één van de essentiële preventieve maatregelen.

Diabetes type 2 gaat vrijwel steeds gepaard met lipidenstoornissen met vooral een toename van de triglyceriden en de totale cholesterol. Bovendien geeft deze aandoening meestal aanleiding tot een daling van de HDLcholesterol en een verhoogde incidentie van hypertensie en obesitas.

Diabetes type 2 is één van de aandoeningen die deel uitmaakt van het insuline-resistentie-syndroom, ook nog 'metabool syndroom' of 'syndroom X' genaamd. Dit syndroom wordt gekenmerkt door het optreden van vroegtijdige atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen. In de PROCAM-studie (Prospective Cardiovascular Münster Study)⁸ werd aangetoond dat de combinatie van de verschillende aandoeningen die deel uitmaken van het insuline-resistentie-syndroom, leidt tot een spectaculaire verhoging van de incidentie van myocardiinfarct.

De cardiovasculaire mortaliteit bij patiënten met diabetes type 2 neemt zeer snel toe na het stellen van de diagnose. De jaarlijkse cardiovasculaire mortaliteit na een correcte diagnose bedraagt 1 tot 3%. Na vijf jaar stijgt de cardiovasculaire mortaliteit echter naar 5 tot 8% en na een myocardiinfarct wordt een stijging tot 10% waargenomen.

De resultaten van een meta-analyse van prospectieve studies bij patiënten met diabetes type 2 tonen aan dat micro-albuminurie gepaard gaat met een toename van de totale mortaliteit met een factor 2,4. De cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit verhoogd eveneens met 70% bij patiënten met micro-albuminurie.

De pathofysiologische basis voor de associatie tussen micro-albuminurie en mortaliteit is nog niet volledig opgehelderd. Het is evenwel gekend dat micro-albuminurie een teken is van een onderliggende veralgemeende vasculaire dysfunctie.

Het is opmerkelijk dat zelfs in een zeer vroeg stadium van diabetes, de aanwezigheid van arteriële hypertensie gepaard gaat met een verdubbeling van de prevalentie van micro-albuminurie, linkerventrikelhypertrofie en myocardiischemie.

De glucose-homeostase, de insulinegevoeligheid, het lipidenmetabolisme en de albuminurie zijn dan ook de belangrijke parameters bij de keuze van een antihypertensieve behandeling bij patiënten met diabetes type 2. Verschillende klinische studies hebben aangetoond dat ACE-inhibitoren de insulinegevoeligheid en de metabole controle verbeteren bij patiënten met diabetes.

Diabetes type 2 en hypertensie: ACE-inhibitoren zijn de eerste-keuze behandeling

De progressieve achteruitgang van de glomerulaire functie die wordt waargenomen bij diabetespatiënten met hypertensie - in het bijzonder bij de patiënten met albuminurie - kan afgeremd worden met een antihypertensieve behandeling.

In de HOT-studie (Hypertension Optimal Treatment Study)³ werd aangetoond dat een diastolische bloeddrukdaling beneden 80 mmHg bij patiënten met diabetes (voornamelijk diabetes type 2) gepaard ging met een zeer laag cardiovasculaire risico.

Deze bevinding is in overeenstemming met de resultaten van de UKPDS 38-studie (United Kingdom Prospective Diabetes Study)⁴ waarin de laagste bloeddruk (144/82 mmHg versus 154/87 mmHg) geassocieerd was aan een significante risicoreductie van de belangrijke macrovasculaire en microvasculaire aandoeningen. Het is dan ook niet verwonderlijk dat in de zopas gepubliceerde 'WHO-ISH' richtlijnen⁷ (World Health Organization - International Society of Hypertension) voor de behandeling van hypertensie gestreefd wordt naar lage bloeddrukwaarden bij diabetespatiënten.

Het is echter van cruciaal belang dat niet uitsluitend een verlaging van de bloeddrukwaarden wordt geïsteld. Bij een patiënt met diabetes type 2 moet de aandoening in zijn geheel worden aangepakt en dient de arts naast de bloeddrukwaarden ook aandacht te hebben voor het glucose- en lipidenmetabolisme, en voor de nierfunctie. Het is gekend dat diuretica en bèta-blokkers een verminderde insuline-gevoeligheid en een toename van de triglyceridenspiegels kunnen veroorzaken.

ACE-inhibitoren en calciumantagonisten hebben volgens de literatuur geen negatieve invloed op de insulinegevoeligheid en het lipidenprofiel.

De CAPPP-studie (Captopril Prevention Project)⁵ toonde bovendien aan dat hypertensieve patiënten die behandeld werden met captopril, een kleinere kans hebben op het ontwikkelen van diabetes in vergelijking met patiënten behandeld met diuretica of bèta-blokkers. Uit een subanalyse van de CAPPP-studie bij 574 patiënten met diabetes type 2 blijkt ook dat captopril zorgt voor een significante daling met 66% van de incidentie van fataal en niet-fataal myocardinfarct.

De resultaten van de ABCD-studie (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes)⁶ - een studie die de doeltreffendheid van enalapril en nisoldipine bij patiënten met diabetes type 2 onderzocht - laten vermoeden dat ACE-inhibitoren (in tegenstelling tot calciumantagonisten) een specifiek cardiovasculair preventief effect hebben bij patiënten met diabetes type 2 en arteriële hypertensie.

Er bestaan heel wat theoretische en experimentele aanwijzingen dat ACE-inhibitoren de evolutie naar diabetische nefropathie en retinopathie kunnen afremmen. ACE-inhibitoren doen bijvoorbeeld de intraglomerulaire druk dalen en blokkeren angiotensine II, dat op zijn beurt groeifactoren stimuleert die mogelijk op de retina en het nierweefsel inwerken. Tegelijk remmen ACE-inhibitoren de afbraak van bradykinine, wat uiteraard tot een vasodilatatie en een vermindering van de vaatweerstand bijdraagt. Daarenboven groeit de laatste jaren het vermoeden dat bradykinine indirect via de vrijstelling van stikstofmonoxyde (NO) op de endotheelfunctie inwerkt. Vooral voor de diabetes type 2 patiënten is dit vermoedelijk een belangrijk voordeel.

Fosinopril: de ene ACE-inhibitor is de andere niet

Fosinopril onderscheidt zich van de andere ACE-inhibitoren omwille van zijn duale en compenserende eliminatie. Hierdoor moet de arts bij de meeste patiënten die behandeld worden met fosinopril geen dosisaanpassingen uitvoeren in functie van de leeftijd en de lever- of nierfunctie. Bij de andere ACE-inhibitoren verloopt de eliminatie voornamelijk via de nier (tot meer dan 80%). Dit heeft tot gevolg dat een regelmatige nierfunctiecontrole onontbeerlijk is.

Bovendien heeft recent onderzoek aangetoond dat fosinopril aan de gebruikelijke dosis de enige ACE-inhibitor is die het endotheline ET-1-gehalte normaliseert bij behandeling van hartinsufficiëntie.

Endotheline ET-1 is de krachtigste vasoconstrictor die gekend is en blijkt één van de belangrijkste neurohumorale indicatoren van de cardiovasculaire prognose te zijn. Bij tal van cardiovasculaire aandoeningen is een stijging van de ET-1-concentratie gecorreleerd met de ernst van de ziekte. De hoge weefselaffiniteit of de unieke chemische structuur - fosinopril is in tegenstelling tot de andere ACE-inhibitoren een fosfinezuurderivaat - zijn mogelijke verklaringen voor het positieve effect van fosinopril op het endotheline ET-1 -gehalte.

De FACET-studie: fosinopril heeft bewezen cardioprotectieve effecten bij patiënten met diabetes type 2

De FACET-studie (Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events randomized Trial)² is een prospectieve, gerandomiseerde klinische studie waarin een behandeling met fosinopril (20 mg/dag) vergeleken werd met amlodipine (10 mg/dag) bij hypertensieve patiënten (systolische bloeddruk > 140 mmHg of diastolische bloeddruk > 90 mmHg) met niet-insuline-dependente diabetes.

Het primaire doel van de FACET-studie bestond uit het bepalen van de verschillen met betrekking tot de serumlipiden en de diabetescontrole als gevolg van de behandeling.

Daarnaast werden de cardiovasculaire verwickelingen als een secundair eindpunt nauwgezet opgevolgd. In totaal werden 380 hypertensieve diabetespatiënten gerandomiseerd. De gemiddelde follow-up-periode bedroeg 3,5 jaar.

De basiskarakteristieken van beide patiëntengroepen waren vergelijkbaar, buiten een klein verschil in microalbuminurie. Wanneer de bloeddruk tijdens een monotherapie (fosinopril of amlodipine) niet onder controle was, kon de onderzoeker de andere molecule aan de antihypertensieve behandeling toevoegen. In totaal werden 189 patiënten gerandomiseerd naar fosinopril en 191 patiënten naar amlodipine.

Om de bloeddruk onder controle te krijgen, werd amlodipine toegevoegd bij 30,7% van de patiënten in de fosinoprilgroep en werd fosinopril toegevoegd bij 26,2% van de patiënten in de amlodipinegroep.

In de FACET-studie konden de onderzoekers geen significant verschil aantonen tussen een behandeling met amlodipine en fosinopril wat betreft het lipidenprofiel of het glucosemetabolisme.

Het meest opmerkelijke resultaat van de FACET-studie was echter een significante ($p = 0,03$) daling met 51% van de cardiovasculaire verwickelingen in het voordeel van fosinopril (figuur 3). Dit beschermend cardiovasculaire effect was onafhankelijk van het antihypertensieve effect. Ook in de patiëntengroep die behandeld werd met een combinatietherapie (fosinopril en amlodipine; $n = 108$) bleef het cardiovasculaire voordeel van fosinopril bewaard.

Dr. Jean-Michel Pochet (Internist-Nefroloog, Cliniques Universitaires de Mont-Godinne en Clinique Sainte-Elisabeth, Namen)

Cardio: Welke argumenten heeft u om een behandeling met ACE-inhibitoren op te starten bij patiënten met diabetes type 2?

Dr. J.M. Pochet: De resultaten van de FACET-studie², de ABCD-studie⁶ en de CAPP-studie⁵ tonen alle aan dat een behandeling met ACE-inhibitoren zorgt voor een bijkomend cardiovasculair voordeel bij patiënten met diabetes type 2.

Ik was er in het verleden reeds van overtuigd dat een ACE-inhibitor een eerste-keuze-antihypertensivum is bij

diabetespatiënten omwille van de nierbeschermende effecten van deze klasse van geneesmiddelen.

Het cardiovasculaire voordeel dat meer bepaald met fosinopril in de FACET-studie werd aangetoond, heeft mij nog meer overtuigd van mijn keuze in het voordeel van de ACE-inhibitoren.

Het gaat hier naar mijn mening om een klasseffect van de ACE-inhibitoren. Fosinopril heeft als potentieel voordeel dat het makkelijker te gebruiken is: dankzij zijn duale en compenserende eliminatie moet de posologie slechts worden aangepast in geval van ernstige nierinsufficiëntie.

Dr. Robert Lins (Internist-Nefroloog, Stuyvenbergziekenhuis, Antwerpen)

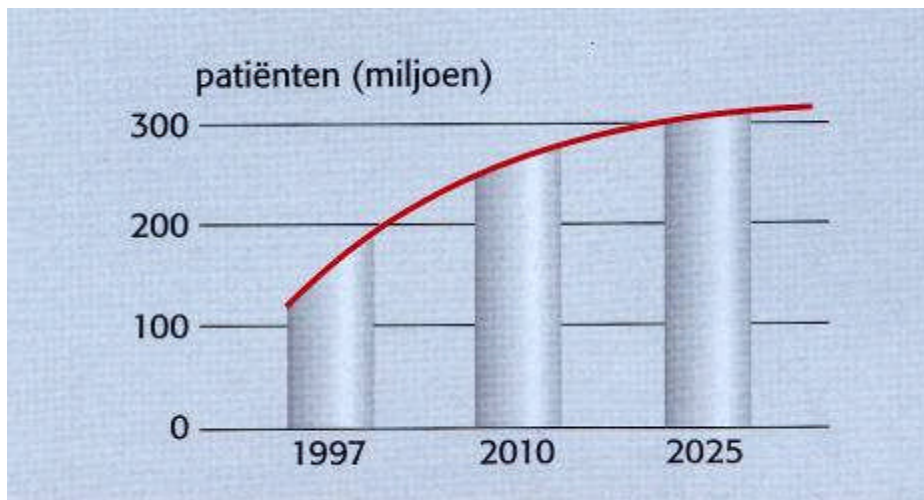
Cardio: *Wat is volgens u het klinische belang van de FACET-studie?*

Dr. Robert Lins: Er bestond reeds enige tijd eensgezindheid over het feit dat ACE-inhibitoren de eerste-keuze antihypertensiva zijn voor de behandeling van diabetes type 1 patiënten.

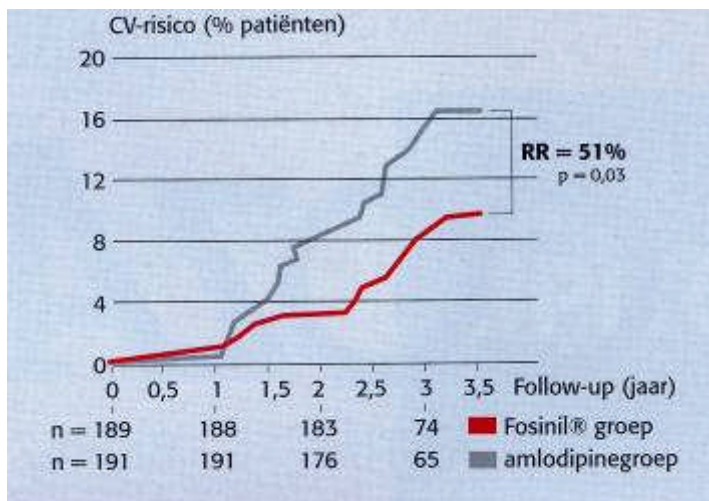
De FACET-studie was de eerste gerandomiseerde, prospectieve klinische studie bij patiënten met niet-insuline-dependente diabetes of diabetes type 2 waarbij een behandeling met een ACE-Inhibitor (fosinopril 20 mg) vergeleken werd met een langwerkende calciumantagonist (amlodipine 10 mg).

Met de publicatie van de resultaten van de FACET-studie is het nu duidelijk aangetoond dat ook voor de behandeling van hypertensieve diabetes type 2 patiënten een ACE-inhibitor, zoals fosinopril, de voorkeur krijgt.

Figuur 1: Wereldwijd verdubbelt het aantal diabetespatiënten de komende 25 jaar.



Figuur 3. Resultaat van de FACET-studie: significante halvering van het gecombineerd cardiovasculair risico op CVA, myocardiinfarct of ziekenhuisopname wegens angor bij hoog-risicopatiënten.



Figuur 2: Cardiovasculair risico met betrekking tot diabetes en arteriële hypertensie

	Cardiovasculaire aandoening	Cerebrovasculair accident
Diabetespatiënt versus individu zonder diabetes	X 2 tot x 4	x 2,5
Diabetes met hypertensie versus diabetes	x 2	x 4

Referenties en aanbevolen literatuur

1. BERNARD WAEBER ET AL. The place of ACE-inhibition in the modern therapeutic era: beyond blood pressure control. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 32 (2): S1-S42.
2. PATRIZIO TATTI, MARCO PAHOR, ROBERT BYINGTON ET AL. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21 (4): 597-603.
3. HANSSON L, ZANCHETTI A, CARRUTHERS SG ET AL. for the HOT Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351:1755-1762.
4. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med. J.* 1998; 317:703-713.
5. LENNART HANSSON, LARS LINDHOLM, LEO NISKANEN ET AL. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999, 353: 611-616.
6. R. ESTACIO, B. JEFFERS, W. HIATT ET AL. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension (ABCD-trial). *N. Engl. J. Med.* 1998; 338 (10): 643-652.
7. GUIDELINES SUBCOMMITTEE. 1999 World Health Organization -International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J. Hypertens.* 1999; 17: 151-183.
8. G. ASSMANN, P. CULLEN, H. SCHULTE. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J.* 1998; 19 (A): A2-A11.
9. Dinneen S.E., Gerstein H.G., The association of micro-albuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus, *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 1413-1418.