

Hypertensie en diabetes

*naar een interview met Prof. Dr. J.P. Degaute (U.L.B.), Prof. Dr. J.C. Demanet (U.L.B.), Dr. J.F. Deplaen (U.C.L.), Prof. Dr. A. Dupont (V.U.B.), Dr. D. Deprez (R.U.G.), en Dr. J. Staessen (K.U.L.)
Medical Trends, december 1991, jaargang 11, nummer 10 – pg. 534-540*

Diabetes en hypertensie zijn twee situaties die het optreden van cardiovasculaire stoornissen in de hand werken.

De incidentie van niet-insuline-dependente diabetes verhoogt geleidelijk met de leeftijd en is significant belangrijker bij zwarte dan bij blanke patiënten. Vooral vrouwen van het zwarte ras zijn het meest getroffen⁽⁵⁾. Deze verhoging van de frequentie met de leeftijd is gelijkaardig met de stijging voor arteriële hypertensie, zo is tenminste in de Verenigde Staten waargenomen.

De incidentie van arteriële hypertensie is te evalueren op 38 % voor type 2 diabetici, tegen 16 % voor gezonde personen en 15 % voor type 1 diabetici zonder gevorderde nierletsels. Obesitas biedt tevens een terrein dat de ontwikkeling van arteriële hypertensie begunstigt en er schijnt eensgezindheid over te bestaan dat overgewicht en type 2 diabetes sterk van gemeenschappelijke mechanismen afhangen.

Risicosituatie

De hypertensieve diabeticus noopt tot bijzondere overwegingen. Wij weten inderdaad dat deze twee stoornissen er toe bijdragen het cardio-vasculair risico te verhogen (figuur 1). Het gaat er dus om nog meer op te passen, maar in tegenstelling met wat het gezond verstand zou kunnen suggereren, bestaat er geen enkel bewijs dat het bij deze patiënten nodig is verschillende grenswaarden te hanteren. Geen enkele studie heeft aangetoond dat het voordelig is de arteriële druk sterker te doen dalen dan bij elke andere patiënt. We kunnen dan ook geen specifieke referentiewaarden voor diabetici opgeven.

Insuline ligt aan de oorsprong van allerlei effecten ter hoogte van de nier. Op de eerste plaats speelt het een rol bij het natriumtransport in de nier. Wanneer een patiënt wordt aangetast door type 1 diabetes zal de urinaire natriumexcretie veel sterker verhogen dan de glucosurie, hetgeen aan een toestand van ketonurie voorafgaat. Het toedienen van insuline zal een uitgesproken vermindering van deze natriumexcretie met zich meebrengen, zonder evenwel de glucosurie of de ketonurie te wijzigen⁽¹⁾. Bovendien stimuleert insuline, zoals reeds eerder vermeld, de sympathische tonus door een werking op de ventro-mediane hypothalamische kern. Dit leidt natuurlijk tot een potentialisatie van de hypertensie.

Het ingewikkelde stel

De verbanden tussen insuline en hypertensie zijn uiterst complex. Is insuline verantwoordelijk voor arteriële hypertensie, of ligt arteriële hypertensie aan de oorsprong van hyperinsulinemie ?

Er bestaan drie typische situaties waarin deze twee parameters, insuline en AHT, met elkaar verweven voorkomen. Het gaat om niet-insuline-dependente diabetes, obesitas en tenslotte essentiële hypertensie. In het laatste geval komt immers zeer vaak gluciden-intolerantie voor.

Ferrannini et al. hebben gepoogd een tip van de sluier op te lichten met betrekking tot het verband tussen arteriële hypertensie en glucidenintolerantie⁽²⁾. Hun studie telde 13 personen van gemiddeld 38 jaar oud, met onbehandelde arteriële hypertensie, maar zonder obesitas of uitgesproken diabetes. De gevoeligheid voor insuline, de gluciden-turn-over en de glucose-oxidatie in alle onderdelen van het lichaam werden gemeten.

Hun resultaten tonen aan dat de glucose-consumptie ten gevolge van stimulatie door insuline 40% lager ligt bij hypertensiepatiënten in vergelijking met een controlegroep, waaruit een zekere insuline-resistentie blijkt.

Er werd een sprekende correlatie waargenomen tussen de mate van arteriële hypertensie en de graad van de vaak vergezellende hyperinsulinemie ^(2,3).

Deze overmaat aan insuline zou, zoals bij obesitas, een compenserend mechanisme kunnen vormen, met als bedoeling tegen de perifere weerstand te strijden.

Ten tweede zijn het de perifere weefsels en bijvoorbeeld niet de lever, waar deze resistentie zich voordoet. De endogene vrijzetting van glucose wordt in normale omstandigheden door de hyperinsulinemie geïnhibeerd. Er is bovendien ook vastgesteld dat de verschuiving in het glucoseverbruik ondanks de stimulatie door insuline hoofdzakelijk de extrasplanchnische weefsels betreft. Onder deze weefsels zullen bijvoorbeeld de hersenen optimaal glucose blijven gebruiken. De skeletspieren zijn waarschijnlijk de belangrijkste haard van insuline-ongevoeligheid die bij arteriële hypertensie voorkomt.

Discriminatie

Ten derde blijkt slechts een van de twee belangrijkste metabole wegen voor glucose-afbraak in het geding te zijn: de niet-oxidatieve weg. Deze inhibitie op zich zou de vermindering van het glucose-verbruik bij de bestudeerde patiënten kunnen verklaren. De oxidatieve weg ondergaat geen wijzigingen en blijft zoals gewoonlijk onder invloed van insuline staan. De totale energieproductie in de twee onderzochte populaties blijft zowat dezelfde, maar dit gaat ten koste van een gewijzigde verhouding tussen de oxidatie van vetten, eiwitten en koolhydraten.

Tenslotte dalen de concentraties van vrije vetzuren in het plasma en de kaliemie onder invloed van insuline op dezelfde manier in de twee groepen, hetgeen suggereert dat het desbetreffende metabolisme bij arteriële hypertensie geen stoornissen vertoont. We moeten evenwel opmerken dat de vermindering van de totale lipidenoxidatie in het organisme ten gevolge van insuline-stimulatie bij hypertensiepatiënten significant minder uitgesproken is dan bij normotensieve patiënten. Dit is ogenschijnlijk in tegenspraak met hetgeen hoger werd gezegd. In de praktijk suggereert deze bevinding alleen maar dat de lipidenoxidatie in de weefsels minder gevoelig is aan inhibitie door insuline.

Metabole verschillen

Het is interessant de drie geschetste situaties met elkaar te vergelijken (zie tabel 1). De wijzigingen in het glucosegebruik onder de invloed van insuline en de inhibitie van de niet-oxidatieve metabole weg zijn constante bevindingen bij diabetes, obesitas en arteriële hypertensie. Deze twee afwijkingen schijnen geïsoleerd voor te komen in het geval van hypertensie. Bij obesitas daarentegen, gaan ze gepaard met een verhoogde lipiden-oxidatie, verminderde waarden voor de glucoseoxidatie en de kaliumopname door de weefsels, naast een wijziging in de inhibitie van de glycolyse. Niet-insulinedependente diabetes bij een niet-obeze persoon gaat niet alleen met reductie van de glucose-oxidatie, maar ook met een wijziging van de inhibitie van de lipolyse gepaard.

DeFronzo et al. bestudeerden de variaties in natriumexcretie ter hoogte van de nier bij normale personen tijdens het toedienen van insuline ⁽⁴⁾. Ze toonden aan dat het effect van insuline op de urinaire natriumexcretie onafhankelijk is van de glucosefiltratiewaarden, de glomerulaire filtratiewaarden, het bloeddebiet door de nier en tenslotte het aldosterone-gehalte in het plasma. Volume-depletie schijnt evenmin enige invloed uit te oefenen.

Natriumretentie in de nier verschijnt 30 minuten na de insulinetoediening en wordt maximaal tussen 60 en 120 minuten.

Deze natriumretentie doet zich over de hele lengte van het nefron voor en er zijn insulinerceptoren in het proximale tubulus-epitheel geïdentificeerd ⁽⁵⁾. Het lijkt er intussen evenwel op dat het ascenderende gedeelte van het nefron en het distale kluwen de hoogste concentratie aan receptoren zouden bezitten. Glucagon zou van zijn kant een tegengesteld effect op het natriummetabolisme uitoefenen.

De kaliumconcentratie in het plasma vermindert tijdens de insulinetoediening. Een lek ter hoogte van de lever en de skeletspieren zou deze vermindering kunnen verklaren. De urinaire excretie van dit ion vermindert eveneens.

Verklaringen

Verschuillende hypothesen proberen een verklaring voor deze bevindingen aan te dragen. Om te beginnen zou de insuline-resistentie primair kunnen zijn en de hyperinsulinemie, die er het gevolg van is, zou een te belangrijke natriumreabsorptie ter hoogte van het distale nefron kunnen uitlokken. Er zou dan een toename van het extracellulaire vochtcompartiment optreden, naast een gestegen hartdebit en hypertensie ⁽¹⁾. De vloeistof- en elektrolytenbalans zou dan vervolgens ten koste van blijvende hypertensie naar normale waarden terugkeren. Een anti-natriuretisch effect van insuline speelt zeker een rol, maar is ontoereikend om alles te verklaren.

Een andere mogelijkheid is de verhoging van de adrenerge tonus, wat zowel insulineresistentie als arteriële hypertensie kan teweeg brengen. Hyperinsulinemie is vaak, zo niet altijd, geassocieerd met een stimulatie van het sympathische zenuwstelsel. Het een bevestigt het ander.

Tenslotte bestaat het vermoeden dat de verminderde activiteit van de natrium-kalium ATPase-pomp een inherent cellulair defect bij hypertensie-patiënten zou kunnen vormen. Van onverzadigde vetzuren is aangetoond dat zij een inhiherend effect op deze pomp uitoefenen. Insuline vermindert de plasmaconcentratie van de vrije vetzuren en stimuleert de natrium-kalium ATPase-pomp rechtstreeks. Het is dan ook denkbaar dat er ter hoogte van het transmembraantransport van kationen een verband bestaat tussen insulineresistentie en hypertensie ⁽²⁾. De hyperinsulinemie zou dienen als stimulator voor deze ionenpomp.

We mogen ook niet vergeten dat insuline de atherogenese bevordert (5). Dit hormoon induceert inderdaad proliferatie van gladde spiervezels en kan wijzigingen ter hoogte van de endotheliale cellen uitlokken, die uiteindelijk de ontwikkeling van atheromen begunstigen. Bovendien vertonen niet-insuline-dependente diabetici vaak hyperlipidemie, naast een toegenomen secretie van sommige groeifactoren, die de proliferatie van fibroblasten en gladde spiervezels begunstigen. Een verduidelijkend schema dat het geheel van gegevens betreffende insulineresistentie, obesiteit, de niet-insulinedependente diabetespatiënt en hypertensie, wordt gegeven in figuur 2.

Onaangepaste middelen

De keuze van de geneesmiddelen hangt af van het type diabetes. In het geval van type 1 diabetes, met andere woorden zonder hyperinsulinemie, zijn β -blokkers te mijden. Deze brengen inderdaad het risico met zich mee tekens van hypoglycemie te maskeren en de terugkeer naar een normale glycemie na dergelijke episodes te vertragen.

Bij type 2 diabetes gevallen bestaat wel hyperinsulinemie. Hiernaar is de laatste tijd heel wat onderzoek verricht. Dit researchgebied is nog niet helemaal in kaart gebracht, maar is uiterst veelbelovend. Hyperinsulinemie komt niet alleen bij diabetici en zwaarlijvigen, maar eveneens bij heel wat patiënten met essentiële hypertensie voor, zelfs bij een normaal gewicht. De doeltreffendheid van het gewichtsverlies, zowel met het oog op het glycemie-evenwicht van de diabeticus, als op de hypertensie van de zwaarlijvige gaf dit onderzoek de wind in de zeilen. De verschillende geneesmiddelen oefenen een verschillende invloed uit op deze toestand.

Voor of tegen...

Studies hebben het voordelig effect van conversie-enzymeinhibitoren aangetoond. Dit staat echter alleen op korte termijn vast en er zijn nog meer gegevens nodig over hetgeen er op langere termijn gebeurt. In gevallen waar bij de diabeticus reeds micro-albuminurie aanwezig is, lijkt het er op dat deze geneesmiddelen de snelle evolutie naar diabetische nefropathie zouden kunnen vertragen. Het is evenwel nog niet aangetoond of het hier om een specifieke eigenschap van de conversieenzyme-inhibitoren gaat of daarentegen om een eigenschap die alle anti-hypertensieve substantie gemeen hebben. Toch zijn de conversieenzyme-inhibitoren te be-

schouwen als eerste keuze bij de diabetische patiënt.

Diuretica daarentegen en zonder twijfel ook de β -blokkers zijn te mijden, want ze verergeren de toestand van hyperinsulinemie en verstoren het lipidemetabolisme ⁽³⁾.

De thiaziden kunnen hypokaliemie en hypomagnesiemie uitlokken. Bovendien zijn ze verantwoordelijk voor een verhoogde verhouding proinsuline/insuline. Dit pro-insuline is biologisch minder actief dan insuline. Er bestaat een frappant verband tussen hypokaliemie en de vermindering van de insuline-secretie. Een kaliumrijk dieet kan dit ongewenste effect tegen gaan. Een rechtstreekse inhibitie van de insuline-secretie in de pancreas is eveneens in het licht gesteld. Andere complexere mechanismen zijn geopperd, zoals een wijziging in het gluciden-metabolisme ter hoogte van de lever of een blokkade van fosforylaties, maar deze verkeren nog in het hypothetische stadium.

Furosemide zou een rechtstreekse inhibitie van het glucosetransport veroorzaken, zonder wijzigingen in de insuline-, glucagon- of groeihormoonconcentraties uit te lokken.

Triamteren, amiloride en de spironolactonengroep blijken geen hyperglycemiserende effecten uit te oefenen.

Hernieuwde hoop

Clonidine, een centrale alfa-2-agonist, vertoont geen hyperglycemiserend effect zolang het niet in overdreven dosis wordt toegediend. Het is dus een veilig middel dat aan diabetici mag worden voorgeschreven.

Wat de ganglioplegica betreft, zoals reserpine of guanethidine, zijn uitzonderlijke effecten op de glucide-tolerantie vastgesteld. Deze substanties worden evenwel minder vaak gebruikt, omwille van de andere ongewenste effecten, bijvoorbeeld ernstige orthostatische hypotensie met guanethidine of depressie met reserpine.

Perifere alfa-1-blokkers, zoals prazosine, en rechtstreekse vasodilatoren, zoals hydralazine en minoxidil, vertonen geen invloed op de glucidentolerantie. Diazoxide daarentegen kan aan de oorsprong van uitgesproken hyperglycemie en hyper-osmolair coma liggen. Hydralazine en minoxidil zijn evenwel niet in monotherapie te gebruiken omdat ze reflex tachycardie of verergering van myocardischemie kunnen uitlokken.

Prazosine kan de basis van een monotherapie bij hypertensieve patiënten met of zonder diabetes vormen.

Te mijden

β -blokkers van hun kant zijn verantwoordelijk voor hyperglycemie en hyper-osmolair coma, maar ook voor ongewenste effecten op de serumlipiden. Deze substanties zouden de insuline-secretie inhiberen en naast een verhoogde glycogenolyse in de lever ook een vermindering van de perifere gevoeligheid voor insuline tot stand brengen. Bovendien zouden ze het perifere gebruik van glucose inhiberen en een verhoogd groeihormoongehalte uitlokken. β -blokkers met intrinsieke sympathico-mimetische activiteit, zoals pindolol en acebutolol, zouden minder uitgesproken effecten uitoefenen.

Calciumantagonisten tenslotte inhiberen de insuline-secretie uit geïsoleerde pancreaseilandjes-preparaten.

Hoge doses verapamil hebben hetzelfde effect bij de hond. Bij de mens is een verhoogde glycemie en een verminderde insuline-secretie vastgesteld onder diltiazem, verapamil en nifedipine. Bij de gebruikelijke therapeutische dosis oefenen de calciumantagonisten bij personen met een normale pancreas evenwel geen enkel effect op de insuline-secretie uit. Wanneer een verhoogde glycemie is vastgesteld, gaat het vaak om een voorbijgaande vorm met een extra-hepatische oorsprong, zoals bijvoorbeeld door een verhoogde activiteit van het sympathisch zenuwstelsel. Verder beschikken we over geen enkele publikatie die het heeft over stoornissen van het lipidenmetabolisme ten gevolge van een behandeling met calciumantagonisten.

Voorzichtigheid geboden

De metabole effecten van al deze substanties zijn dus met behulp van gepast biologisch onderzoek van nabij te volgen. In deze context gaat de voorkeur naar neutrale moleculen zoals calciumantagonisten, conversie-enzyme-inhibitoren en zelfs alfa-1 blokkers.

Wij onderstrepen tenslotte de hogere frequentie van neuropathieën bij diabetici, waardoor ze gevoeliger worden voor hypotensie. Sommige moleculen die hypotensie zouden kunnen begunstigen, zijn dan ook met voorzichtigheid te gebruiken (alfa-1blokkers, geneesmiddelen met centrale werking etc.).

Bibliografie

1. R.A. DEFRONZO: *The effect of insulin on renal sodium metabolism: Diabetologia (1981) 21: 165-171.*
2. ELEUTERIO FERRANNINI *et al.*: *Insulin resistance in essential hypertension; N. Engl. J. Med. 1987; 317: 350-7.*
3. GERALD M. REAVEN, BRIAN B. HOFFMAN: *A role for insulin in the aetiology and course of hypertension ?; The Lancet, augustus 22, 1987.* 4. R. A. DEFRONZO *et al.*: *The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, and phosphate in man; The journal of clinical investigation, vol. 55, april 1975: 845-855.*
5. JANICE G. DOUGLAS: *Hypertension and diabetes in blacks; Diabetes care, Vol. 13, N.11, Suppl. 4, November 1990.*
6. MARK C. HOUSTON: *The effects of antihypertensive drugs on glucose intolerance in hypertensive nondiabetics and diabetics; American Heart journal, Vol. 115, N.3, March 1988, 640-653*

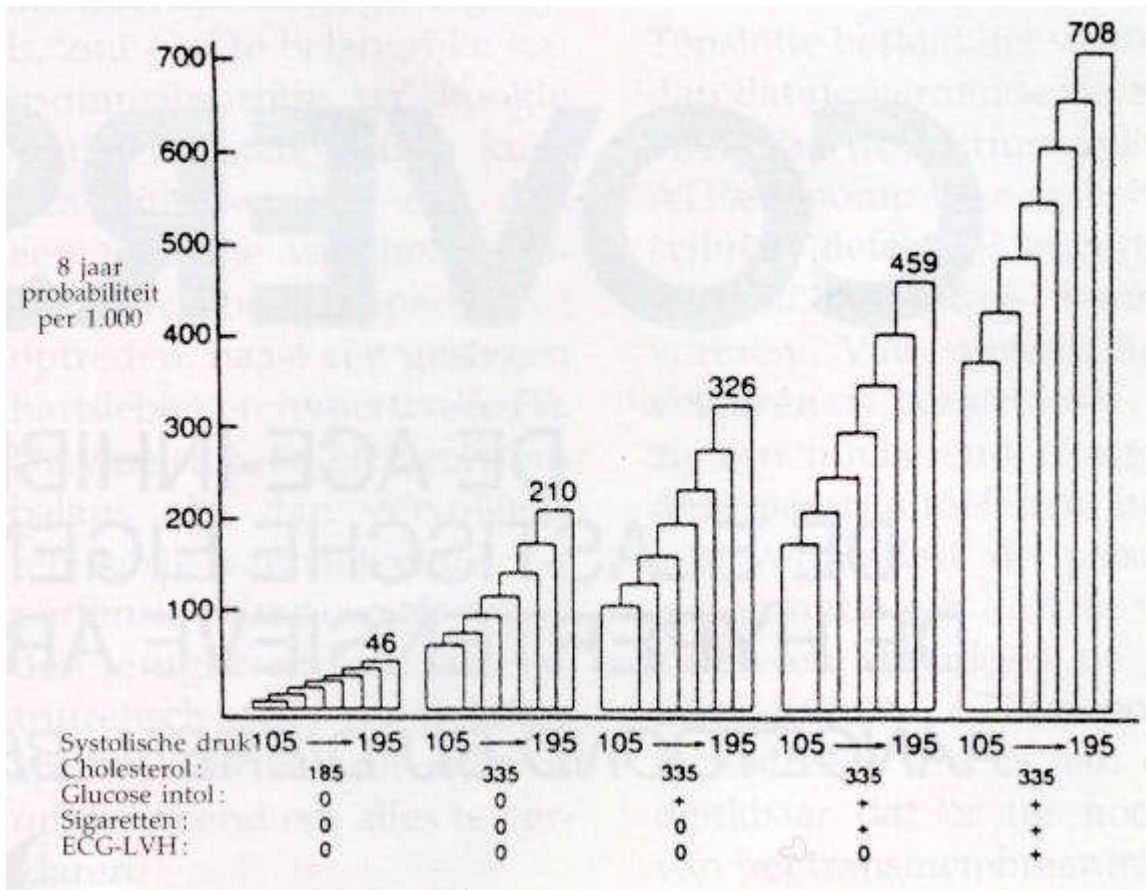
Tabel I. (Eluterio Ferrannini en Al. : Insulin Resistance in Essential Hypertension. The New England Journal of Medicine : Aug. 6, 1987 vol. 317 nr. 6)

Effect van de insuline	Obesitas*	NIDDM**	Hypertensie
Totaal glucoseverbruik in het lichaam	↪	↪	↪
Onderdrukking van de glucosevrijzetting	↪	±	±
Glucose-oxydatie	↪	↪	±
Lipiden-oxydatie	↯	±	±
Niet-oxydatief glucoseverbruik	↪	↪	↪
Onderdrukking van de lipolyse	±	↪	±
Verhoogde kaliumopname	↪	±	±

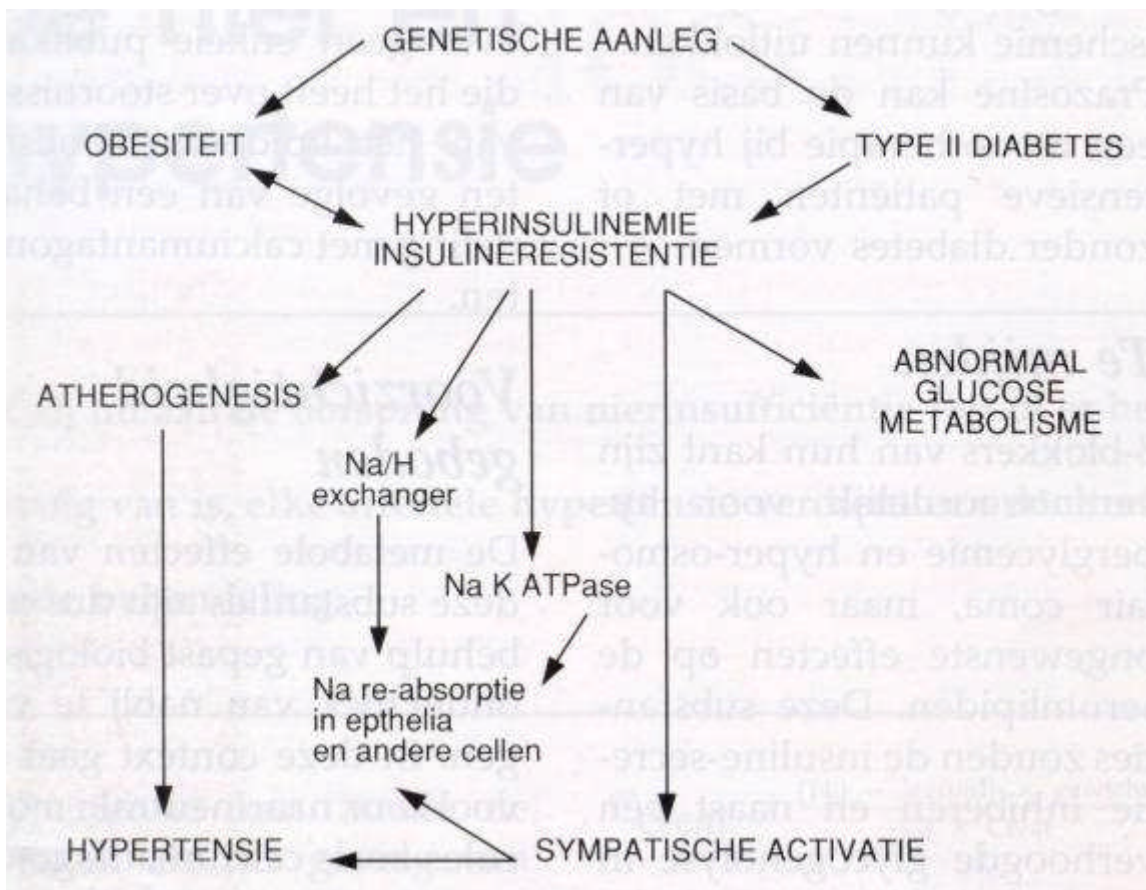
↪ = verminderd, ↯ verhoogd en ± = min of meer ongewijzigd

* naar Golay et al. en Rabinowitz en Zierler.

** naar Golay et al. (niet gepubliceerd)



Figuur 1: Het risico op een cardiovasculaire ziekte overeenkomstig de systolische bloeddruk bij gespecificeerde niveaus van andere risicofactoren bij mannen van 40 jaar. Follow-up van 18 jaar. (CASTELLI WP. Epidemiology of CHD: the Framingham Study. Am J Med 1984, 76 (2A): 4-12)



Figuur 2: Insulineresistentie, obesiteit en type 2 diabetes (niet-insuline-dependend), geïntegreerd in een hypothetisch model (J. G. DOUGLAS, Hypertension and diabetes in blacks, Diabetes (13, Suppl. 4), 1191 -95, 1990)