

Diabetes type 2, X-syndroom en arteriële hypertensie: nieuwigheden op het vlak van de diagnose en de behandeling.

V. Col, dienst Endocrinologie en Voeding, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussel UCL
Medisfeer, mei 1998, nummer 80 - pg. 34-36

Diabetes omvat een aantal metabole aandoeningen met als gemeenschappelijk kenmerk de aanwezigheid van hyperglycemie. Deze laatste kan optreden als gevolg van een onvoldoende secretie van insuline, het voorkomen van een resistentie voor de effecten van insuline, of een combinatie van beide anomalieën. De aanwezigheid van diabetes impliceert het optreden van - vooral vasculaire en neurologische - complicaties op lange termijn, die kunnen voorkomen worden door een vroegtijdige diagnose, een adequate behandeling en een optimale glycemiecontrole.

Definities van diabetes type 2 en het X-syndroom

Diabetes type 2 (vroeger non-insuline-dependente-diabetes genoemd) wordt gekenmerkt door een combinatie van insulineresistentie en een over het algemeen meer relatieve dan absolute stoornis in de insulinesecretie. Individuen met diabetes type 2 vormen een heterogene groep, gaande van individuen met uitgesproken insulineresistentie (met een relatief secretiedeficit) tot individuen die nagenoeg insulineafhankelijk zijn (met een relatieve insulineresistentie) (1).

Het X-syndroom, ook multimetabool syndroom genoemd, is relatief complex om te bepalen. Het associeert een reeks anomalieën van verschillende graad, die beschouwd worden als determinanten of markers voor het cardiovasculair, in het bijzonder coronair risico (2, 3). De "ontdekking" van het X-syndroom was gebaseerd op de waarneming van het simultaan en niet toevallig voorkomen van de volgende cardiovasculaire risicofactoren bij bepaalde individuen (Tabel 1).

Hypertensie bij diabetes type 2: prevolentie en therapeutische aspecten

De prevalentie van arteriële hypertensie (ATH) bij diabetes type 2 bedraagt \approx 40%, en meer dan 60% van de individuen met diabetes type 2 ouder dan 60 jaar lijden aan hypertensie. Zij is vaak aanwezig op het moment van de diagnose van de diabetes (4). Het gaat hier frequenter om essentiële dan om secundaire hypertensie. Zij gaat vaak gepaard met obesitas en kan behouden blijven of verergeren indien een zekere graad van nierinsufficiëntie optreedt, wat een vicieuze cirkel uitlokt (5).

Voor de behandeling van de ATH moet geopteerd worden voor een progressieve therapeutische benadering. De diagnose ervan verloopt in verschillende fasen; dit geldt ook voor de behandeling.

Men erkent 4 basisechelons:

- bevestiging van de aanwezigheid van ATH; uitproberen van niet-farmacologische maatregelen;
- opstarten van een ACE-inhibitor (inhibitor van het angiotensin convertend enzym);
- toevoegen van een calciumantagonist;
- toevoegen van een diureticum of β -blokker.

De therapeutische objectieven zijn "klassiek", hetzij een reductie tot $< 140/90$ mmHg bij "jonge" individuen (targetnormen van de WHO), hoewel sommigen strengere normen tot $< 135/85$ mmHg voorstellen. Bij individuen ouder dan 65 jaar wordt een daling beneden de $180/100$ mmHg (6) aanbevolen, maar minder strenge normen kunnen eveneens in overweging worden genomen.

De behandeling kan onderverdeeld worden in niet-farmacologische en farmacologische maatregelen. De eerste maatregelen omvatten de reductie van het overgewicht, van het NaCl-aanbod, van de toevoer aan verzadigde vetten, van het alcohol- en tabaksverbruik, gecombineerd met een toename van de fysieke activiteit en een toevoer van wateroplosbare voedingsvezels.

Wat de therapeutische maatregelen betreft, de medicatie mag geen nadelige metabole effecten uitoefenen op het glucose-evenwicht en op bepaalde eventueel aanwezige componenten van het X-syndroom; het bereiken van een optimaal glucose-evenwicht is immers reeds problematisch bij een groot aantal individuen. Een chronisch verstoord glucose-evenwicht kan een potentieel hypertensiogene nieraandoening nog verergeren.

Bij diabetes type 1 en wellicht ook bij diabetes type 2, oefenen bepaalde geneesmiddelenklassen een "nefroprotectief" effect uit op de progressie van de microalbuminurieproteïnurie (7, 8) en wellicht ook op de diabetische nefropathie zelf (9). Deze "nefroprotectie" werd beschreven bij de meeste klassen hypotensiva, maar werd meer intensief bestudeerd voor de calciumantagonisten en de ACE-inhibitoren (ACE) (10). Dit effect lijkt meestal inherent te zijn aan een daling van de arteriële bloeddruk, hoewel een effect dat onafhankelijk is van de systemische bloeddruk, momenteel duidelijk werd aangetoond in het bijzonder voor de klasse van de ACE-inhibitoren (10).

Naar analogie met de benadering die voorgesteld wordt voor de farmacologische behandeling van essentiële arteriële hypertensie, wordt de combinatie van verschillende geneesmiddelenklassen aanbevolen indien een monotherapie onvoldoende blijkt te zijn. Nuttige associaties bij ATH zijn: ACE-inhibitor + calciumantagonist, ACE-inhibitoren + diureticum, β -blokker + calciumantagonist, diureticum + β -blokker en β -blokker + α -blokker. In geval van diabetes zal de voorkeur vaak uitgaan naar de 2 eerste combinaties omwille van de hoger vermelde motieven. De combinatie van een ACE-inhibitor en een calciumantagonist wordt vaak toegepast, aangezien deze 2 klassen bovendien allebei potentieel gunstige effecten uitoefenen bij individuen met cardiovasculair risico:

- afwezigheid van centrale effecten,
- "neutraliteit" ten opzichte van de lipiden, geen wijziging of discrete toename van de insulinegevoeligheid,
- "nefroprotectie", toename van de compliance van de arteriële wand,
- afname van de linkerventrikelhypertrofie.

Voorzichtigheid is echter geboden indien een ACE-inhibitor wordt toegevoegd aan een reeds bestaand diureticum (men moet dan de inhibitor opstarten in een lage dosis, bij het slapengaan, en het diureticum in de eerstkomende dagen stopzetten).

Identificatie van het X-syndroom: meting van de insulineresistentie

Men moet voor ogen houden dat het X-syndroom niet systematisch voorkomt bij diabetes type 2 en dat partiële syndromen zeer frequent zijn in de klinische praktijk. Bovendien dekt het X-syndroom waarschijnlijk een aantal aan elkaar verwante, maar niet strikt identieke pathologische toestanden. Het meest delicate - maar het belangrijkste - probleem is het aantonen van de insulineresistentie. Zij wordt vermoed (maar niet bewezen) op basis van het aantonen van een hoge insulinemie-glycemieverhouding (nuchter) bij een individu dat niet behandeld wordt met insuline of hypoglycemiërende farmaca, of op basis van hoge dosissen exogeen insuline ($> 1,00\text{IE/kg}$) bij een individu met diabetes type 2 ondanks een goed opgevolgd (diabetisch, hypocalorisch) dieet. Enkel de HOMA-test (Homeostatic Model Assessment) laat een eenvoudige, economische, systematische en niet-invasieve meting toe van de insulinegevoeligheid. Deze test is afgeleid van de HOMA-CIGMA-test, een "structureel" model voor de computer, voorgesteld onder de vorm van een software gebaseerd op de regulatie-feedback glucose/insuline (11). Het omvat een mathematische benadering van de functies en interacties van de verschillende organen die betrokken zijn bij de controle van de glycemie (in het plasma), en dit op basis van empirische gegevens afgeleid van klinische experimenten bij individuen met een normale glucosetolerantie, met glucose-intolerantie of met diabetes type 2 (Figuur 1).

Het model laat toe om bepaalde elementen te reproduceren van de fysiologische regulatie van de glycemie bij een controle-individu; met andere woorden het zoekt het evenwichtspunt tussen de respectieve concentraties aan glucose, insuline-peptide C en pro-insuline (natuurlijke precursor van insuline, die leidt tot insuline en het bindingseiwit of peptide C). Deze steady state wordt bekomen in basale, nuchtere toestand (Figuur 2). Op basis van de metingen van de basale concentraties van glucose en insuline (of peptide C) kunnen de β -secretoire functie (%B) en de insulinegevoeligheid (%S) van een individu eenvoudig bekomen worden via een unieke combinatie van %B en %S. Er bestaat inderdaad slechts één enkele combinatie van de plasmaspiegels van glucose en insuline (of peptide C of pro-insuline) die bij een bepaald individu overeenstemmen met zijn insulinegevoeligheid en zijn β -secretoire functie. Het insluiten van "pro-insuline" in het model laat toe om bij de initiële gegevens de plasmawaarden door elkaar te gebruiken, hetzij de insulinemie gedoseerd met de klassieke radio-immunologische methode (met name het niet-specifieke insuline), hetzij de "echte" concentraties van insuline bepaald met specifieke methoden.

Nieuwigheden in de behandeling van diabetes type 2

De belangrijkste moleculen die toelaten om diabetes type 2 te behandelen, omvatten tot nu toe de hypoglycemiërende sulfamiden, metformine (Glucophage) en acarbose (Glucobay). Hun werkingsmechanismen worden herhaald in tabel 2. Onlangs nog werd troglitazon, een nieuwe molecule afkomstig van de klasse van de thiazolidine-dionen, onderzocht in uitgebreide klinische studies. Deze molecule zou blijkbaar de nuchtere en de postprandiale glycemie kunnen verbeteren, vooral door de perifere gevoeligheid voor insuline te verbeteren (12). Metformine oefent een gelijkaardig effect uit, vooral door middel van een daling van de glucoseproductie ter hoogte van de lever (12). Hoewel een aantal gevallen van idiosyncratische hepatitis werden gerapporteerd bij het gebruik van troglitazon (13), is de toekomst van deze molecule veelbelovend aangezien ze rechtstreeks inwerkt op de belangrijkste fysiopathologische anomalie van diabetes type 2.

Tabel 1: Constitutieve anomalieën van het X-syndroom

1. Resistentie voor captatie van glucose door insuline (**insulineresistentie**)
2. (En/of) een chronische compensatoire **hyperinsulinemie**
3. **Glucose-intolerantie of diabetes type 2**
4. Arteriële **hypertensie**
5. Overgewicht of **obesitas**
6. **Androïde distributie** van het vetweefsel
7. **Hypertriglyceridemie**
8. Daling van het **HDL-cholesterol**
9. Hoge spiegels van kleine **LDL-partikels** (subklasse type B)
10. **Postprandiale hyperlipemie**
11. Hoge spiegel van de **inhibitor 1** van de **plasminogeen-activator (PAI-1)**
12. Absolute of relatieve **hyperuricemie**

Het belang van de anomalieën die gepaard gaan met het X-syndroom, wordt gemoduleerd door:

13. De graad van **obesitas** en zijn **lichaamsdistributie**
14. De **fysieke activiteit**

En de graad van insulineresistentie en/of hyperinsulinemie wordt gemoduleerd door:

15. **Genetische** invloeden
16. **Omgevingsfactoren**
17. De **foetale** omgeving (kleine baby's ten opzichte van de zwangerschapsduur)

Tabel 2: Belangrijkste werkingsmechanismen van de geneesmiddelen die gebruikt worden bij diabetes type 2, (behalve insuline)

Hypoglycemiërende sulfamiden

Verhoging van de insulinesecretie (maar gewichtstoename en hypoglycemie)

Metformine

Daling van de glucoseproductie door de lever

Toename van de perifere insulinegevoeligheid

Daling van de glycemie (type 2, alleen of in combinatie met sulfamiden) Daling van de plasma-insulinemie

Inhibitor van de intestinale α -glucosidasen (acarbose)

Daling van de postprandiale glycemie (retard absorptie)

Troglitazon

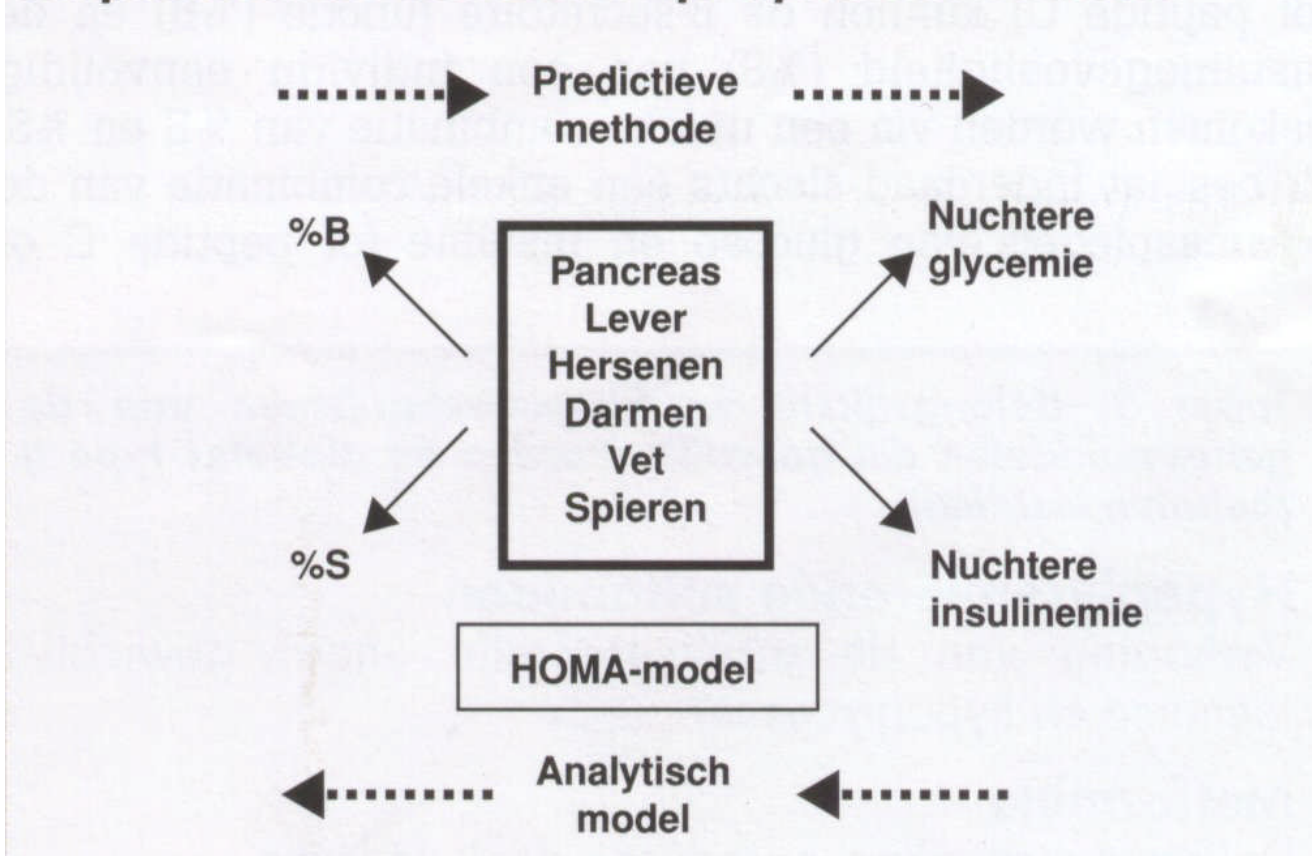
Toename van de globale insulinegevoeligheid:

- ✓ Hepatisch (belangrijkste productiebron)
- ✓ Dwarsgestreepte spieren (belangrijkste verbruiker)

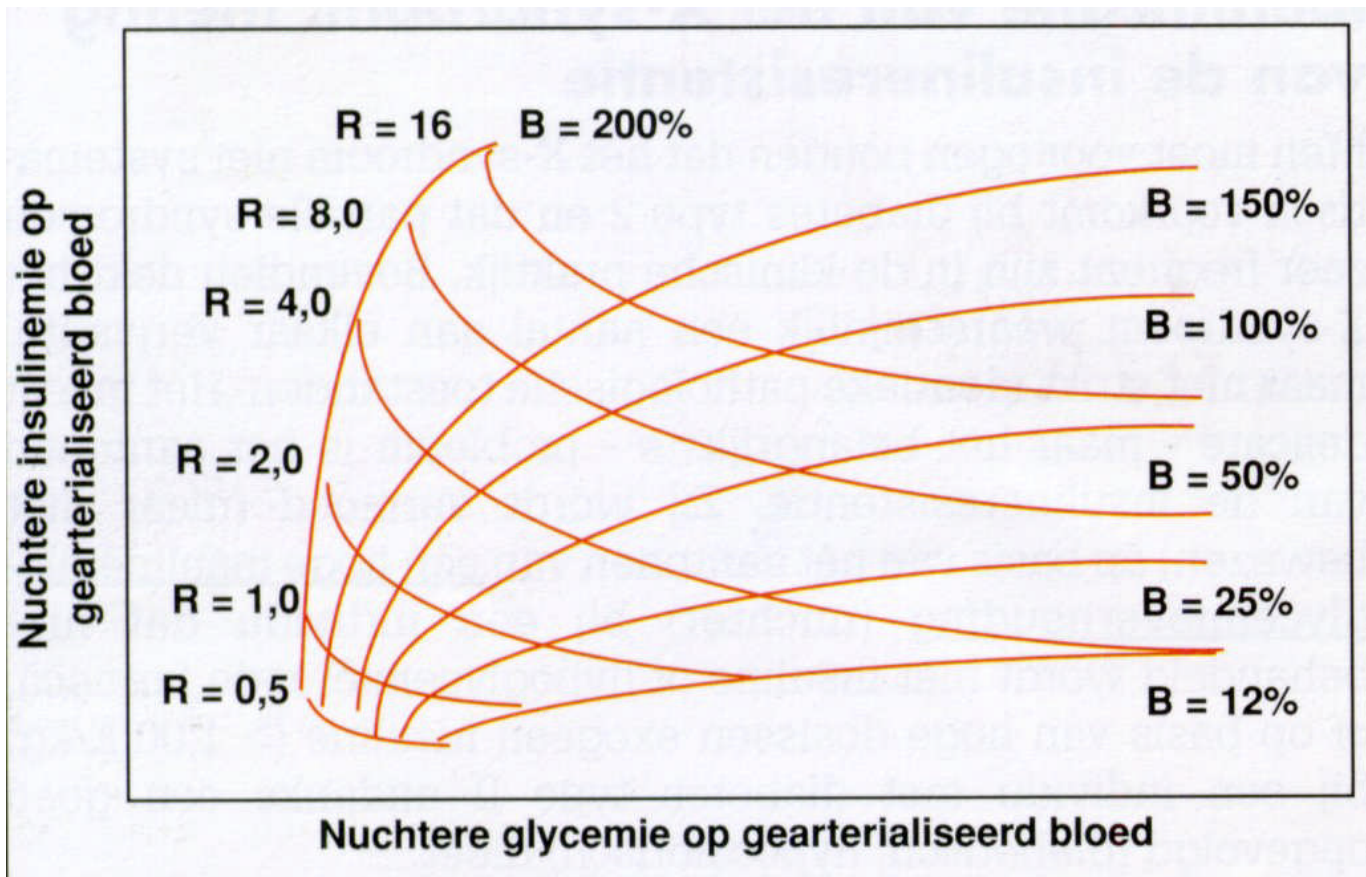
Efficiënt alleen of in combinatie met sulfamiden en/of insuline

Figuur 1: Schematische voorstelling van de verschillende componenten die betrokken zijn bij het HOMA-model

Figuur 1: Schematische voorstelling van de verschillende componenten die betrokken zijn bij het HOMA-model



Figuur 2: Schematische voorstelling van de unieke combinaties tussen de nuchtere glycemie en insulinemie die een model toelaten van de β -pancreasfunctie (8) en de insulineresistentie R, tegengesteld aan de gevoeligheid



Referenties

1. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. (Report of). *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-97.
2. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 1995; 75: 473-86.
3. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NEDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-94.
4. Descamps O, Buysschaert M, Ketelslegers JM, Hermans MP, Lambert AE. Etude de la microalbuminurie dans une population de 653 patients diabétiques de type 1 et 2. *Diabète Métab* 1991; 17: 469-75.
5. Mogensen CE. Management of the diabetic patient with hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM, Eds: *Hypertension pathophysiology, diagnosis and management*, Raven Press, NY 1990.
6. World Health Organisation. *Criteria for hypertension*, WHO Technical Report 1985 (Series Nr 628), Geneva.
7. Lewis EJ, Hunsicker LC, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.
8. Hermans MP, Brichard S, Colin I, Borgies P, Ketelslegers JM, Lambert AE: Long-term reduction of microalbuminuria after 3 years of angiotensin converting enzyme inhibition by perindopril in hypertensive insulin-treated diabetic patients. *Am J Med* 1992; 92: 102-7.
9. Parving RH, Hommel E, Smidt UM. Protection of kidney function and decrease in albuminuria by captopril in insulin dependent diabetics with nephropathy. *Br Med J* 1988; 297: 1086-91.
10. Kasiske BL, Kalil RSN, Ma JZ, Liao M, Keane VVF. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Int Med* 1993; 118: 129-38, .
11. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis Model Assessment: Insulin Resistance and B-Cell Function from Fasting Plasma Glucose and Insulin Concentration in Man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
12. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollet GR & al. Efficacy and Metabolic Effects of Metformin and Troglitazone in type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1998; 338: 867-72
13. Watkins PB, Whitcomb RW. Hepatic dysfunction associated with Troglitazone. *N Engl J Med* 1998; 338: 916-17.

Dankbetuigingen; De auteur houdt eraan Dr. M. Hermans te bedanken voor de documentatie en het beeldmateriaal gebruikt in dit artikel.