

Hypertensie, atherosclerose en insulineresistentie

*ROB Gans, Md, PhD, clinical assistant professor of pathology, State University of New York at Buffalo USA
Patiënt Care, maart 1992, jaargang 15, nummer 3 - pg. 11-20*

Het is genoegzaam bekend dat hypertensie, diabetes mellitus en overgewicht vaak samen voorkomen.⁽¹⁻³⁾ Diabetes mellitus en overgewicht zijn beide gekenmerkt door het bestaan van insulineresistentie, dat wil zeggen een ongevoeligheid van de perifere weefsels voor het bloedglucoseverlagend effect van insuline.⁽⁴⁾ Zelfs wanneer er volgens de WGO-criteria nog sprake is van een normale glucosetolerantie blijkt het merendeel van patiënten met essentiële hypertensie toch gekenmerkt door het bestaan van insulineresistentie.⁽⁵⁾ Bovendien blijkt de mate van insulineresistentie te correleren met de ernst van de hypertensie.

Zoals zo vaak in de geneeskunde is in het verleden hiervan reeds melding gemaakt, zonder dat daaraan veel aandacht werd besteed. Reeds in 1966 werd gemeld dat patiënten met essentiële hypertensie, maar ook patiënten met een perifeer vaatlijden, hogere insulinespiegels hadden dan de controlegroep.⁽⁶⁾ Momenteel is het begrip insulineresistentie opnieuw in de belangstelling geraakt wegens een mogelijke rol in de pathogenese van hypertensie en cardiovasculaire complicaties.

De redactie van Patient Care heeft zich tot de auteur van dit artikel gewend met het verzoek een uiteenzetting te geven van, onder andere, de pathofysiologische verklaring van bovengenoemd fenomeen, het begrip van de "zoutgevoeligen" en de "zoutongevoeligen", de insulineresistentie die bij sommige farmacotherapieën van hypertensie in de hand wordt gewerkt en de tamelijk teleurstellende resultaten van antihypertensieve therapie met betrekking tot cardiovasculaire complicaties.

EXPRES-INFORMATIE

Diabetes en overgewicht worden beide gekenmerkt door het bestaan van insulineresistentie, dat wil zeggen een ongevoeligheid van de perifere weefsels voor het bloedglucoseverlagend effect van insuline. Momenteel is het begrip insulineresistentie opnieuw in de belangstelling geraakt wegens een mogelijke rol in de pathogenese van hypertensie en atherosclerose. De mogelijke relatie tussen insulineresistentie en het ontstaan van hypertensie is wellicht een hemodynamische, waarbij de microvasculaire dysfunctie centraal staat. Ook aan de oplossing van het verschijnsel "zoutgevoeligheid en zoutongevoeligheid" van hypertensiepatiënten, kan een beter inzicht inzake de insulineresistentie bijdragen. Het verband tussen hyperinsulinemie en atherosclerose is multifactorieel. Duidelijk is dat insulineresistentie de mogelijke verbindende schakel is tussen hypertensie, atherosclerose en cardiovasculaire complicaties. Niet-farmacologische maatregelen ter voorkoming en bestrijding van hart- en vaatziekten lijken in het licht van het onderhavige onderwerp uitermate relevant.

Opvallend is dat over het gehele bloeddruktraject, dus niet alleen bij patiënten met hypertensie, de hoogte van de bloeddruk correleert met de hoogte van de insulinespiegels.⁽⁷⁾ De vraag doet zich dan ook voor of insuline zelf, dan wel de ongevoeligheid voor het suikerverlagend effect van insuline een causale rol bij het ontstaan van hypertensie speelt. Het is natuurlijk evenzeer mogelijk dat een derde, onafhankelijke factor voor de associatie tussen verhoogde insulinespiegels, insulineresistentie en de hoogte van de bloeddruk verantwoordelijk is. In het navolgende wordt op deze mogelijkheden ingegaan.

◆ Afgezien van een bloedglucoseverlagend effect heeft insuline een aantal effecten die bloeddrukverhogend zouden kunnen werken (tabel 1). Verhoging van insulinespiegels nog binnen het fysiologische traject leidt (tijdens acute experimenten) tot een afname van de zoutuitscheiding met ongeveer 50%.⁽⁸⁾ Toch bestaat er twijfel of dit effect op lange termijn de bloeddruk belangrijk zal doen stijgen. Ook wij vonden dat slechts een relatief geringe toename van de bloeddruk het zoutretinerende effect tenietdoet.⁽⁹⁾ Hoewel in de literatuur een enkele maal het optreden van zogenaamd insulineoedeem is gemeld, wordt dit ook niet door hypertensie gekenmerkt. Bij acute toediening van hogere insulinedoseringen, die overigens in de dagelijkse praktijk nooit voorkomen, wordt een geringe stijging van de bloeddruk gezien, die tijdens

sommige van deze experimenten leek samen te hangen met een activatie van het sympathische zenuwstelsel.^(9,10)

Wij konden dit niet bevestigen, zodat naar onze mening een direct positief inotroop en chronotroop effect van insuline aan deze bloeddrukstijging ten grondslag moet liggen.^(11,12)

- ◆ De tegelijkertijd optredende toename van het plasma-reninegehalte en de angiotensine-II-spiegels lijkt evenmin van belang, omdat toediening van de angiotensine-I-converting-enzyme-remmer enalapril het effect van insuline op de bloeddruk en hartfrequentie niet beïnvloedde.⁽¹³⁾
- ◆ Insuline stimuleert verder de groei van gladde spiercellen en dit zou op lange termijn tot hypertrofie van de vaatwand en dus tot een toename van de perifere weerstand kunnen leiden.⁽¹⁴⁾
- ◆ Tot slot blijkt insuline bij gezonde vrijwilligers de cardiovasculaire gevoeligheid voor noradrenaline te verhogen.⁽¹⁵⁾ Of dit ten grondslag ligt aan de zowel bij hypertonici als diabetici waargenomen verhoogde gevoeligheid voor vasoactieve stoffen moet nader worden onderzocht.^(16,17)

Insuline kent ook een bloeddrukverlagend effect. Insuline leidt indirect door stimulatie van het celmetabolisme, dat wil zeggen glucose-oxidatie in de spieren, tot vasodilatatie en het recruterend van capillairen. Overeenkomstig hiermee blijkt insuline de bloeddorstrooming in de extremiteiten op een dosis-afhankelijke manier te stimuleren." Wanneer deze lokale afname van de vaatweerstand niet door cardiovasculaire reflexen kan worden gecompenseerd, zoals bij patiënten met een autonome neuropathie, kan dit tot een belangrijke bloeddrukdaling leiden.⁽¹⁹⁾

Gezien het feit dat patiënten met hypertensie insulineresistent zijn, dringt de vraag zich op of de cardiovasculaire en renale effecten van insuline, zoals waargenomen bij gezonde individuen, wel bewaard zijn gebleven. Er is immers sprake van een ongevoeligheid voor het glucose-verlagend effect van dit hormoon.

Dit blijkt voor de renale effecten van insuline in ieder geval bij patiënten met een niet-insuline afhankelijke diabetes mellitus (NIDDM) zo te zijn.⁽²⁰⁾ Toch lijkt een belangrijke oorzakelijke rol voor insuline, via het zoutretinerend effect, in de pathogenese van hypertensie bij deze patiëntengroep niet weggelegd. In tegenstelling tot de mate van insulineresistentie bleek de hoogte van de bloeddruk geen enkele relatie met de hoogte van de insulinespiegels te tonen. Verder bleken de insulinespiegels tussen NIDDM mét en NIDDM zonder hypertensie slechts weinig te verschillen. Op het eerste gezicht wekt deze discrepantie mogelijk enige verwondering, gezien het feit dat hyperinsulinemie de mate van insulineresistentie doorgaans weerspiegelt. Men moet zich echter realiseren dat de hoogte van de insulinespiegels mede bepaald wordt door de secretoire capaciteit van de alvleesklier en de mate van metabole klaring van de hoeveelheid circulerend insuline. Beide laatste determinanten zijn bij patiënten met NIDDM gestoord. Verder was het opvallend in deze patiëntengroep dat tijdens toediening van hoge insulinedoseringen een bloeddrukdaling optrad in tegenstelling tot de bevindingen bij gezonde vrijwilligers. Deze bloeddrukdaling was het meest uitgesproken bij de patiënten met hypertensie; een mogelijk defect in de baroreflex werd gesuggereerd. Of de andere mogelijk bloeddrukverhogende effecten van insuline (tabel 1) in de diverse, insulineresistente, patiëntengroepen, zoals zwaarlijvigen en patiënten met essentiële hypertensie behouden zijn gebleven, moet nog nader worden onderzocht.

Vooraf op grond van dierexperimenteel werk wordt gesuggereerd dat juist de ongevoeligheid voor insuline bloeddrukverhogend zou werken. De normaal optredende verlaging van de vaatwandgevoeligheid voor vasoactieve stoffen door insuline zou bij een bepaalde soort ratten, dat model staat voor onderzoek betreffende overgewicht en diabetes, door het bestaan van insulineresistentie niet optreden en daarmee bloeddrukverhoging in de hand werken.⁽²¹⁾

Er is echter veel voor te zeggen dat de relatie tussen insulineresistentie en hypertensie een hemodynamische oorsprong heeft.

- ◆ Recent is aangetoond dat het transport van insuline over de capillairwand een snelheidsbepalende stap is voor de diverse effecten van insuline.⁽²²⁾
- ◆ De hoeveelheid insuline en glucose die vervolgens bij de cellen terechtkomt, is afhankelijk van de diffusieafstand van de capillairen tot de cellen en dus van de dichtheid aan capillairen in de weefsels.
- ◆ Bij hypertensie is het verschijnsel van de zogenaamde vaatrarefactie, een verdwijnen van kleine

bloedvaten, waargenomen. Dit draagt waarschijnlijk niet alleen bij tot een verhoging van de perifere vaatweerstand, maar kan door inhomogene perfusie van de weefsels ook tot insulineresistentie leiden.⁽²³⁾ Microvasculaire dysfunctie zou aan de insulineresistentie en verhoogde vaatweerstand verder kunnen bijdragen. Bij zowel patiënten met NIDDM als patiënten met een overgewicht blijkt insuline de bloeddorstrooming van de weefsels beduidend minder te stimuleren.^(18,24) Op het eerste gezicht zou dit een gevolg kunnen zijn van het feit dat bij deze patiënten door receptor- en post-receptor-defecten minder glucose door de cellen wordt gemetaboliseerd en dus ook een zwakker autoregulatiesignaal van de cellen naar de voedende capillairen wordt gegeven.

Omgekeerd is het duidelijk dat wanneer de capillaire bloeddorstrooming niet aan de metabole vraag zou kunnen voldoen, dit tot insulineresistentie zou leiden. In dit opzicht is het interessant dat zowel bij patiënten met essentiële hypertensie als bij patiënten met diabetes mellitus een gestoorde vasodilatatie is aangetoond.^(25,26)

In overeenstemming met het voorafgaande blijkt ook de capaciteit van spieren tot glucose-oxidatie negatief te correleren met het percentage type-2B-vezels die juist gekenmerkt zijn door een lage capillair-spiervezel-ratio en een lage insuline-gevoeligheid.⁽²⁷⁾ Bovendien bleek bij patiënten met hypertensie de intra-arteriële bloeddruk en perifere vaatweerstand met het percentage type-2-vezels, en dus de capillaire dichtheid, samen te hangen.⁽²⁸⁾

Omdat de spiervezelsamenstelling gedeeltelijk genetisch bepaald is, suggereren deze waarnemingen verder dat insulineresistentie en hypertensie mogelijk samen-overgeërfde aandoeningen zijn. Dit wordt ondersteund door de waarneming dat kinderen van ouders met essentiële hypertensie meer insulineresistent zijn dan kinderen van normotensieve ouders.⁽²⁹⁾ Hierin moet waarschijnlijk ook de verklaring worden gezocht voor het feit dat in sommige ethnische groepen slechts een zwakke, of zelfs geen relatie tussen insulineresistentie en bloeddruk is gevonden.⁽³⁰⁾

De mogelijke invloed van genetische factoren noodzaakt ook het verschijnsel van zoutgevoeligheid respectievelijk zoutongevoeligheid ter sprake te brengen. Onder bevolkingsgroepen die geen zout aan het eten toevoegen, blijkt met het verstrijken van de jaren de bloeddruk niet te stijgen.

Toch is de rol van zoutbeperking met betrekking tot de behandeling van hypertensie omstreden. Dit heeft zeker deels te maken met het feit dat "slechts" 40-60% van de individuen met een verhoogde bloeddruk zoutgevoelig is, dat wil zeggen relatief grote bloeddrukveranderingen vertoont tijdens manipulatie van het zoutgehalte in de voeding.⁽³¹⁾

Zelfs wanneer de bloeddruk nog normaal is kan reeds een onderscheid in "zoutgevoeligen" en "zoutongevoeligen" worden gemaakt.^(32,33) Het is gebleken dat zoutgevoeligheid sterk gerelateerd is aan een positieve familieanamnese voor hypertensie; het risico om hypertensie te ontwikkelen is dan ook beduidend hoger dan voor personen die zoutongevoelig zijn. Normotensieve "zoutgevoeligen" hebben ook een hogere vaatweerstand en hogere vaatwandgevoeligheid voor exogeen noradrenaline in vergelijking tot zoutongevoeligen".⁽³⁴⁾

Een preliminaire studie meldde recent dat "zoutgevoeligen" een hyperglykemische en hyperinsulinemische respons op een orale glucosetest toonden tijdens een zoutrijk dieet in tegenstelling tot een zoutarm dieet.⁽³⁵⁾ In dit licht bezien wekt de waarneming dat kinderen van ouders met essentiële hypertensie meer insulineresistent zijn vergeleken met kinderen van normotensieve ouders geen verwondering. Verder is opvallend dat normotensieve zoutgevoeligen verhoogde plasma-urinezuurspiegels hebben. Dit wordt ook als een kenmerk van insulineresistentie gezien.

Het onderliggend mechanisme dat aan een relatie tussen zoutgevoeligheid en insulineresistentie ten grondslag ligt, is niet bekend. Echter, zoutgevoelige vormen van hypertensie worden gekenmerkt door belangrijke morfologische veranderingen van de vaatwand zoals een toegenomen vaatwand/lumen-ratio en vaatrefractie.⁽²³⁾

Zoals boven uiteengezet zou dit tot insulineresistentie kunnen bijdragen.

Verder is het waard te vermelden dat zowel bij obesen als bij diabetespatiënten een hoge prevalentie van zoutgevoelige hypertensie voorkomt. ^(37,38) Hoewel in de laatste studie de toegenomen vaatreactiviteit op angiotensine-II niet door zoutbeperking te beïnvloeden bleek, kon in een andere studie de vaatreactiviteit wel genormaliseerd worden door therapie met een diureticum. ⁽³⁹⁾ Dit suggereert een mogelijke rol voor het hoge lichaamsnatrium in de genese van de verhoogde vaatreactiviteit die diabetes mellitus kenmerkt. Gezien het behoud van het zoutretinerend effect in deze patiëntengroep is het niet uitgesloten dat insuline aan deze verhoogde vaatreactiviteit bijdraagt.

Atherosclerose

Drie prospectieve studies hebben laten zien dat hoge nuchtere en 2-uurs plasma-insulinespiegels onafhankelijk van andere risicofactoren cardio-vasculaire complicaties voorspellen. ⁽⁴⁰⁻⁴²⁾ Verschillende mechanismen zijn aangedragen om de relatie tussen hyperinsulinemie en atherosclerose te verklaren.

- ◆ Op de eerste plaats zou insuline door het aanzetten van gladde spiercellen tot proliferatie en migratie direct tot atheromavorming kunnen leiden. ^(43,44)
- ◆ Het effect kan ook indirect worden teweeggebracht via bloeddrukverhoging (zie boven) en/of ongunstige beïnvloeding van het vetspectrum. Wat dit laatste betreft blijkt, zowel bij patiënten zonder diabetes als bij patiënten met een in wisselende mate gestoorde glucosetolerantie, insulineresistentie geassocieerd te zijn met een verhoogd triglyceriden- en een verlaagd HDL-gehalte. ^(45,46) Beide laatste worden als onafhankelijke risicofactoren voor het krijgen van hart- en vaatziekten herkend.
- ◆ Insulineresistentie is geassocieerd met verhoogde plasma-plasminogeenactivator-inhibitor-1-spiegels en derhalve met een defecte fibrinolyse. ⁽⁴⁷⁾
- ◆ Verhoogde PAI-1-spiegels worden bij patiënten met coronarialijden gevonden en als een onafhankelijke risicofactor voor re-infarctering beschouwd.

Weer doet zich de vraag voor of de hyperinsulinemie zelf voor de associatie met atherosclerose verantwoordelijk is, dan wel dat insulineresistentie de primaire abnormaliteit is en de verhoogde insulinespiegels slechts secundaire compensatiemechanismen zijn.

Hoewel verhoogde insulinespiegels ook in geval van insulineresistentie nog steeds van invloed zouden kunnen zijn, bijvoorbeeld wanneer het groeistimulerende effect behouden is gebleven of door het vermogen de receptor voor insulin-like growth factor-I te stimuleren, suggereert een recente studie dat een verstoring van de glucose-opname in de perifere weefsels primair is. ⁽⁴⁸⁾ Ondanks het feit dat de insulinespiegels niet significant verschillen, bleken personen met asymptomatische atherosclerose (dat wil zeggen zonder symptomen maar, bij echografisch onderzoek, plaques in de carotiden en femoraalarteriën) insulineresistent te zijn vergeleken met controlepersonen. Opvallend was verder dat, evenals bij essentiële hypertensie, het metabool effect, verantwoordelijk voor de insulineresistentie, een verstoring van het non-oxidatieve glucosemetabolisme betreft. Dit suggereert dat de etiologie van insulineresistentie, geassocieerd met hypertensie, en atherosclerose dezelfde is.

Bovenstaande inzichten hebben ook een ander licht geworpen op de teleurstellende resultaten van de farmacologische behandeling van een verhoogde bloeddruk met betrekking tot cardiovasculaire complicaties. ⁽⁴⁹⁾

De tot voor kort meest voorgeschreven antihypertensiva zoals β -blokkeerders en diuretica blijken namelijk insulineresistentie ongunstig te beïnvloeden en insulinespiegels verder te laten stijgen. ^(50,52) Of dit werkelijk de verklaring vormt waarom, in de diverse grote hypertensiestudies, "slechts" een reductie van de cardiovasculaire mortaliteit met 13 % werd waargenomen, in tegenstelling tot de verwachte 25 %, is echter vooralsnog onbewezen.

In ieder geval blijken hyperinsulinemie en insulineresistentie geassocieerd te zijn met verschillende aandoeningen die samengevat zijn onder de term "syndroom X":

- ◆ gestoorde glucosetolerantie,
- ◆ verhoogde bloeddruk,
- ◆ abdominale vetzucht,
- ◆ afwijkend vetspectrum met verhoogde VLDL-gehalte en verlaagd HDL-gehalte,
- ◆ verhoogde PAI-1-spiegels. ⁽⁵³⁾

Hyperinsulinemie en insulineresistentie zijn dus vertegenwoordigers van een grote groep risicofactoren.

Eens te meer moet bij de behandeling van hypertensie een lans worden gebroken voor niet-farmacologische adviezen zoals gewichtsreductie en meer lichaamsbeweging; beide therapeutische interventies doen de bloeddruk dalen en tegelijkertijd de gevoeligheid voor insuline verhogen.

Tabel - Effecten van insuline en insulineresistentie op de bloeddruk

insuline	insulineresistentie
bloeddrukverhoging	bloeddrukverhoging
zoutretentie stimulatie van het sympathische zenuwstelsel positief chronotroop en inotroop effect stimulatie van RAAS toename van de cardiovasculaire reactiviteit onvoldoende activatie van het kailikrein-kinin-systeem	toename van de cardiovasculaire reactiviteit (micro)bloedvat-"rarefactie" belemmerde werking van ANF
bloeddrukverlaging	
afname van de vaatreactiviteit vaatverwijdend effect (aspecifiek)	
Afkortingen: RAAS: renine-angiotensine-aldosteronsysteem; ANF: atriaal natriuretisch hormoon	

Arteriële hypertensie en insuline: de ontbrekende schakel

De medische wereld staat voor een dilemma: waarom leidt het reduceren van de arteriële bloeddruk niet tot een afname van de complicaties die door hypertensie zijn ontstaan? De arteriële druk verminderen volstaat niet; een grondiger aanpak is vereist.

Volgens tal van epidemiologische studies zou het gevaar voor al dan niet fatale cerebrale vasculaire accidenten met 40% dalen als de diastolische druk gedurende vijf jaar met 5 á 6 mmHg kan worden verlaagd. Toch geven de preventieve maatregelen tegen atherosclerotische complicaties niet dit beoogde effect. De redenen van de mislukking zijn nog niet zeer duidelijk. Er zijn momenteel twee verklaringen voorhanden. De eerste zegt dat de metabole repercussies die de antihypertensieve behandeling heeft, met name stoornissen in het koolhydraat- en vetmetabolisme, de schuldige zijn. Deze theorie werd in de afgelopen jaren uitvoerig besproken; we gaan er hier niet meer verder op in. De tweede theorie is van recentere datum en nog niet zo bekend; ze stelt de insulineresistentie centraal. In het artikel van R.O.B. Gans wordt deze theorie uitvoerig besproken; ze gaat uit van de metabole verschillen tussen normo- en hypertensieve personen. Onbehandelde hypertensiepatiënten vertonen een resistentie tegen de toename van de insulinesecretie door inname van glucose. Bovendien hebben ze over het algemeen hogere insuline- en triglyceridenspiegels dan vergelijkbare normotensieve personen.

Welk verband bestaat er tussen insuline en arteriële hypertensie? Er zijn drie hypothesen.

- ◆ De eerste hypothese is dat de veranderingen in het insuline- en lipidengehalte bij hypertensiepatiënten twee epifenomenen zijn die onafhankelijk zijn van de verhoogde bloeddruk. Maar deze hypothese wordt door niets ondersteund.
- ◆ De tweede hypothese stelt dat de hogere bloeddruk deze veranderingen teweegbrengt. Maar een daling

van de bloeddruk gaat niet altijd gepaard met een daling van de insulineresistentie of hyperinsulinemie. Integendeel, sommige bloeddrukverlagende behandelingen verergeren zelfs de hyperinsulinemie.

- ◆ Volgens de derde theorie zou de insulineresistentie, de hyperinsulinemie en de hypertriglyceridemie een rol spelen in de hypertensiecontrole. Zo leidt geïsoleerde gewichtsvermindering bij hypertensiepatiënten niet alleen tot toename van de gevoeligheid voor insuline en een daling van de hyperinsulinemie, maar ook tot een daling van de arteriële bloeddruk. Significanter nog is de vaststelling van verschillende onderzoekers dat fysieke inspanning alleen, al dan niet met gewichtsvermindering tot gevolg, bij obese hypertensiepatiënten de bloeddruk verlaagt alleen op voorwaarde dat vóór de aanvang van de fysieke training sprake was van hyperinsulinemie en hypertriglyceridemie. Om de volle betekenis daarvan te begrijpen moet men ermee rekening houden dat de gevoeligheid voor insuline onder invloed van fysieke inspanning verhoogt.

Er zou dus een verband bestaan tussen hypertensie en hyperinsulinemie. Dat kan therapeutische gevolgen hebben. Zo is uit een vergelijkend Amerikaans onderzoek (N Engl J Med; 321: 868-73) gebleken dat captopril en hydrochloorthiazide een tegengesteld effect hebben op de gevoeligheid voor insuline. Captopril doet het basale insulinegehalte niet stijgen, maar beperkt de laattijdige insulinereactie, terwijl hydrochloorthiazide het omgekeerde effect heeft. Dit zou kunnen betekenen dat het eerstgenoemde produkt de gevoeligheid voor insuline verhoogt en dat het tweede produkt de gevoeligheid doet dalen. Als insuline onze arteriële bloeddruk effectief beïnvloedt, zou de beste fundamentele benadering bestaan uit een behandeling die één van de oorzaken van de hypertensieve aandoening, namelijk de insulineresistentie, zoveel mogelijk uitschakelt.

Referenties:

Deze kunnen op aanvraag door de redactie van Patient Care worden toegestuurd.