

Risicofactoren en markers van atherosclerose bij niet-insuline-dependente diabetes

*Prof. dr. L.F Van Gaal, Dienst Endocrinologie, Metabole Ziekten en Nutritiepathologie, UZ Antwerpen
Patient Care, november 1997, jaargang 20, nummer 10 - pg. 53-61*

Diabetes mellitus wordt gekenmerkt door een verhoogde frequentie van macrovasculaire verwikkelingen en vroegtijdige atherosclerose. Arteriosclerose van cerebrale, coronaire en perifere arteriën en kleine bloedvaten ontstaat bij insuline-dependente en insuline-onafhankelijke diabetici in een versneld tempo. Vasculaire verwikkelingen bij diabetici zijn mee verantwoordelijk voor een verhoogde mortaliteit en morbiditeit, evenals voor een toename van het aantal ziekenhuisopnamen. De stijgende incidentie van deze complicaties heeft dan ook een belangrijk sociaal-economisch impact.

EXPRES-INFORMATIE

Majeure risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte worden vaker aangetroffen bij diabetici. Diabetes is bovendien gerelateerd aan andere onafhankelijke risicofactoren, zoals obesitas en hyperinsulinisme. Hoge serumspiegels van de lipoproteïnen en wijzigingen in hun samenstelling lijken betrokken bij het atherogeneseproces.

De prevalentie van macrovasculaire verwikkelingen is ongeveer twee- tot viermaal hoger bij diabetici dan in een populatie zonder diabetes. Majeure risicofactoren voor atherosclerose zoals hypertensie en lipidenstoornissen worden bij diabetici vaker aangetroffen. Daarbuiten worden de hyperglycemie zelf, obesitas, hyperinsulinisme, positieve microalbuminurie, een verhoogd fibrinogeen, een gestoorde plaatjes- en hemostasefunctie en kwalitatieve afwijkingen in de lipoproteïne fracties eveneens frequent met diabetes in verband gebracht. Al deze factoren kunnen mee aanleiding geven tot macrovasculair lijden of het atherosclerotische proces versnellen.

Data ontleend uit de Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) tonen aan dat de relatie tussen hypertensie, rookgedrag, lipidenafwijkingen en cardiovasculair risico weliswaar niet absoluut is toegenomen bij diabetes, maar dat de superpositie van deze factoren op het eigen risico van diabetes een verhoogde incidentie van coronaire aandoeningen, cerebrovasculaire aandoeningen en totale sterfte tot gevolg heeft. Ook gegevens uit Framingham- en de Whitehall-studie en onderzoeksresultaten uit Finland bevestigen dit.

Het risico is al verhoogd op het ogenblik dat de diagnose wordt gesteld en is, in tegenstelling tot wat bij microangiopathie klassiek is, niet gecorreleerd met de evolutieduur van de aandoening. Het cardiovasculaire risico blijkt overigens ook niet duidelijk gerelateerd te zijn aan de ernst van de hyperglycemie. Dat wijst erop dat nog andere factoren een rol spelen in de pathogenese. Slechts enkele prospectieve studies onderzochten de relatie tussen risicofactoren en atherosclerotische vasculaire aandoeningen bij patiënten met niet-insulinedependente diabetes mellitus (NIDDM) in vergelijking met niet-diabetici.

Een recente studie rapporteert de 5-jaars-incidentie van myocardinfarct en claudicatio intermittens in een groep nieuw gediagnosticeerde nietinsuline-dependente diabetici van middelbare leeftijd. In die groep werd er een 4-maal hogere incidentie van coronair ischemisch hartlijden en een 2,5-maal tot 5-maal hoger voorkomen van perifere vasculaire aandoeningen aangetoond. Wijzigingen in de samenstelling van de lipoproteïnen, typisch voor NIDDM, liggen mee aan de basis van de atherogeniciteit en verhogen het risico van hart- en vaatziekten. Ook hoge seruminsulinespiegels, waarvan de belangrijke rol al eerder gerapporteerd werd, lijken betrokken te zijn in het atherogeneseproces.

EXPRES-INFORMATIE

Leeftijd, hypertensie, roken, dyslipoproteïnemie, abdominale vetaccumulatie, microalbuminurie en

stoornissen in de hemostase, de hemorreologie en de fibrinolyse zijn de belangrijkste risicomarkers. Het risico van macroangiopathie is niet gecorreleerd met de duur van de ziekte, dat van microangiopathie wel.

Hypertensie, nicotine-abusus en lipidenstoornissen zijn ontegensprekelijk de essentiële risicofactoren van macrovasculair lijden, zowel bij diabetici als niet-diabetici. Bovendien kunnen tal van andere risicofactoren als trigger fungeren.

Obesitas is van groot belang bij het risicoprofiel van diabetes type II. Van de patiënten met NIDDM vertoont 60 tot 85% een graad van overgewicht. Vooral patiënten met obesitas van het abdominale type lopen een groot cardiovasculair risico. Bij macrovasculaire verwickelingen speelt de duur van de ziekte (de tijd die verlopen is sinds de diagnose van diabetes), anders dan bij microangiopathie, blijkbaar slechts een beperkte rol. Bij insuline-afhankelijke diabetici, daarentegen, wordt er een duidelijk verband teruggevonden tussen diabetesduur en macrovasculair lijden. De reden voor dit verschil tussen beide types van diabetes blijft onduidelijk. Proteinurie, in het bijzonder microalbuminurie, wordt eveneens beschouwd als een mogelijke risicomarker (predictor) voor cardiovasculaire pathologie. Of dat wijst op een rechtstreeks verband of een verband via geassocieerde risicofactoren (lipidenstoornissen, fibrinogeen, fibronectine) is nog niet volledig opgehelderd.

Buiten de klassieke risicofactoren, spelen ook stoornissen in de hemorreologie en de fibrinolyse een rol in de verhoogde incidentie van atherosclerotische letsels. Kwalitatieve afwijkingen in de lipoproteïnen worden teruggevonden bij beide types diabetes; zo ziet men bijvoorbeeld abnormale glycosylering van LDL- en HDL-cholesterol en apolipoproteïnen, verrijking van VLDL-, HDL- en LDL-cholesterol met triglyceriden en oxidatieve modificaties van lipoproteïne fracties. Rekening houdend met de huidige kennis van de atherogenese lijkt het logisch dat deze processen bijdragen tot geassocieerd coronaair ischemisch hartlijden in diabetes type II.

De belangrijkste bewezen risicomarkers en -predictors voor atherosclerose en macrovasculaire verwickelingen worden samengevat in tabel 1.

EXPRES-INFORMATIE

Lipoproteïnen en hypertensie: de samenstelling van VLDL-, IDL- en kleine dense LDL-partikels is duidelijk gestoord bij NIDDM. De afwijkingen zijn familiaal bepaald. Tien tot twintig procent van de diabetici ontwikkelt angina pectoris of krijgt een myocardinfarct. De behandeling van de lipidenafwijkingen geeft een grotere risicoverlaging bij diabetici dan in een populatie van niet-diabetici.

Talrijke prospectieve studies hebben de relatie tussen NIDDM en coronaire hartaandoeningen bestudeerd. Onder de belangrijkste risicofactoren die een verklaring bieden voor dit verband, vinden we de lipiden en lipoproteïnen.

Zowel gereduceerde waarden voor het HDL-cholesterol als een toename van de totale en de VLDL-triglyceriden worden aangetroffen; totaal en LDL-cholesterol gedragen zich quasi normaal of zijn slechts licht toegenomen. De resultaten overstijgen helaas vaak de norm van de European - Atherosclerosis-Society-consensus.

Blijkbaar spelen de klassieke lipidenfracties slechts een beperkte rol in de verklaring van met diabetes samenhangende coronaire pathologie. De laatste tijd komt er steeds meer interesse voor sommige meer subtiele afwijkingen in de lipiden- en lipoproteïne fracties, die in een hogere mate zouden bijdragen tot het verhoogde cardiovasculaire risico dat bij diabetes type II wordt teruggevonden.

De samenstelling van VLDL-, IDL- en kleine dense LDL-partikels is duidelijk gestoord bij NIDDM; de productie van atherogene VLDL-remnants neemt daarenboven toe. Ook kon worden aangetoond dat dergelijke lipoproteïne-afwijkingen al aanwezig zijn bij eerstegraadsverwanten van NIDDM-patiënten

met een gestoorde glucosetolerantie.

Kleine dense LDL-partikels zijn uiterst atherogeen, vooral omdat ze makkelijk geoxideerd worden. Vooral bij diabetes is die eigenschap van groot belang omdat het glycosyleringseffect op de lipoproteïnen de tendens tot oxidatie nog verhoogt.

De resultaten van een prospectieve studie over vijf jaar tonen uitgesproken verschillen in de prevalentie van coronair ischemisch hartlijden en claudicatio intermittens tussen diabetici en een controlepopulatie. Bij de eerste groep werd een incidentie van cardiovasculaire pathologie gevonden die 3- tot 6-maal hoger was dan in de tweede. De absolute cijfers spreken wellicht nog een duidelijker taal: 20% van de mannelijke en 11 % van de vrouwelijke diabetici ontwikkelden in de follow-up periode een myocardinfarct, terwijl bij 10 à 20% angina pectoris ontstond. Voor claudicatio intermittens werden vergelijkbare cijfers aangetroffen. De identificatie van de risicofactoren in deze groepen levert merkwaardige vaststellingen op. Er werd aangetoond dat een breder spectrum van afwijkingen in lipoproteïne fracties en lipoproteïnesamenstelling (kleine dense LDL-partikels), tezamen met de afwijkende insulineaarden een rol spelen als risicofactoren voor myocardinfarct, claudicatio en atherosclerose.

De Scandinavian Simvastatin Survival Study (de 4S-studie die het effect van simvastatine in de secundaire preventie onderzoekt) telde 202 diabetespatiënten. Zoals verwacht liepen de diabetespatiënten die met placebo werden behandeld, een hoger risico dan de patiënten zonder diabetes, maar dit risico verminderde duidelijk in de groep die werd behandeld met simvastatine, sterker nog dan bij de niet-diabetici. Het risico van ernstige coronaire accidenten daalde met 55% bij de diabetici, tegenover 32% in de groep zonder diabetes.

Ook hypertensie wordt gerekend tot de klassieke risicofactoren voor cardiovasculair lijden. Wanneer hypertensie bovenop gestoorde glucosetolerantie of diabetes aanwezig is, wordt het een versterkende risicofactor voor atherosclerose en diabetescomplicaties, zoals blijkt uit gegevens van de Framingham-studie. Zowel in de Bedford- als de Whitehall-studie was hypertensie een onafhankelijke predictor voor mortaliteit bij patiënten met diabetes.

Er is een sterk onderling verband tussen hypertensie, overgewicht en hyperinsulinisme, als onderdeel van het inmiddels bekende syndroom X. Recente gegevens bevestigen dezelfde risicoteneur als bij niet-diabetici.

EXPRES-INFORMATIE

Obesitas en abdominale vetaccumulatie: een overmaat aan abdominaal vet is gecorreleerd met een aantal andere risicofactoren, zelfs als er geen sprake is van belangrijk overgewicht. Macrovasculaire complicaties komen frequenter voor bij mannelijke diabetici met toegenomen perivisceraal vet.

Obesitas komt frequent voor als klinische expressie van type-II-NIDDM. Men schat dat ongeveer 80% van patiënten met NIDDM overgewicht of ernstige obesitas heeft. Obesitas vormt daarenboven een belangrijke schakel tussen de lipidenstoornissen, de verhoogde bloeddruk en het hyperinsulinisme.

De laatste jaren is veel aandacht besteed aan het abdominale of centrale type van obesitas. Prospectieve studies tonen aan dat abdominaal, en vooral dan visceraal gelegen vet niet alleen een risico inhoudt voor hart- en vaatziekten, maar eveneens voor het ontstaan van gestoorde glucosetolerantie en niet-insuline afhankelijke diabetes.

Een overmaat aan visceraal vet houdt eveneens verband met een hele reeks risicofactoren, zoals hypertensie, lipidenstoornissen, stoornissen van de fibrinolyse en insulineresistentie en/of hyperinsulinisme. Het grootste deel van de studies werd uitgevoerd bij obese individuen en niet-obese controlepersonen.

Zo bleek dat ook bij individuen met slechts een gering, quasi-verwaarloosbaar overgewicht, de aanwezigheid van een abdominale, centrale vetverdeling met de genoemde risicofactoren gepaard gaat.

Slechts enkele studies hebben tot op heden bij NIDDM de risicofactoren voor vasculaire aandoeningen en atherosclerose in verband gebracht met de abdominale vetverdeling. Gegevens van Allawi, de Baynes-studie en onze eigen resultaten tonen een duidelijke relatie tussen enerzijds de taille/heupverhouding (waist-hip ratio, een index voor de abdominale vetverdeling), en anderzijds een reeks van risicofactoren. Tabel 2 vat de belangrijkste gegevens bij NIDDM samen. Ook de plaminogeen-activator-inhibitor (PAI1) en bepaalde hemorreologische factoren staan in verband met de abdominale vetverdeling bij diabetes type II.

Een te grote abdominale vetaccumulatie is overigens niet alleen gerelateerd aan risicofactoren voor atherosclerose. Ook macrovasculaire diabetescomplicaties (infarct, hypertensie, perifere vasculair lijden) komen frequenter voor bij mannelijke NIDDM-patiënten van middelbare leeftijd met bovenlichaamsvet. Wanneer gebruik gemaakt wordt van de CT-scan voor het exact meten van de hoeveelheid visceraal vet, worden deze verhoudingen nog duidelijker (zie afbeelding).

Uit dit alles blijkt dat de rol van centrale vetdepots deel uitmaakt van een veel groter geheel van processen, waarbij hyperinsulinisme en insulineresistentie de brug vormen tussen de risicofactoren en de atherosclerotische eindpunten. Men vergelijkt dit gegeven wel eens met een reusachtige ijsberg, waarvan alleen de toppen boven water steken (zie figuur).

EXPRES-INFORMATIE

Insuline en hyperinsulinisme: insulineaarden, nuchter en na glucoseinname, hebben een belangrijke predictieve waarde voor coronaire pathologie. Bij het syndroom X speelt insuline een centrale rol in stoornissen van de lipidenfracties, de bloeddruk, PAI1 en fibrinogeen.

Hyperinsulinisme, hoofdzakelijk als gevolg van insuline-resistentie, komt vaak terug als mogelijke onafhankelijke risicofactor voor atheromatose. Rond de vraag hoe insuline kan betrokken zijn bij de lipidsamenstelling en de arteriële bloeddruk, werden al verschillende hypothesen geformuleerd. Drie belangrijke prospectieve epidemiologische studies hebben ondertussen aangetoond dat insuline-waarden, zowel nuchter als na glucose-inname, een belangrijke predictieve waarde hebben voor niet-fatale en fatale coronaire ischemische pathologie. Ook perifere macrovasculaire aandoeningen zoals claudicatio worden in dit verband door hyperinsulinisme verklaard, zowel bij niet-diabetici als bij patiënten met NIDDM.

Uit de Helsinki Policemen Study komt naar voren dat de insulinespiegels die worden gemeten 1 en 2 uur na glucose-inname onafhankelijke predictors zijn voor coronair ischemisch hartlijden, zelfs na correctie voor de body mass index (BMI), de glucose en lipidenwaarden, het rookgedrag en de bloeddruk. Gelijkaardige resultaten werden verkregen uit de Paris Prospective Study. Een onderdeel van deze laatste prospectieve studie toont dat bij een subgroep van type-II-diabetici, een basale insulinemie van meer dan 16 Fg/ml na 10 jaar followup gepaard gaat met een significant hogere incidentie van coronaire pathologie. De Bedford-studie daarentegen kon een dergelijke relatie niet bevestigen.

Het belang van hyperinsulinisme in de pathogenese van macrovasculaire aandoeningen heeft er wellicht vooral mee te maken dat het een onderdeel is van het syndroom X, ook bekend als the metabolic syndrome. In dat syndroom speelt insuline een centrale rol in stoornissen van de lipidenfracties, de arteriële bloeddruk, het PAI1 en het fibrinogeen. De belangrijkste risicofactoren voor coronaire hartziekten gaan immers gepaard met insulineresistentie. Hoewel de overlapping tussen deze factoren erg duidelijk is, blijft het vooral bij diabetes zeer moeilijk om de primair oorzakelijke factoren te bepalen.

Ook de gegevens van Uusitupa tonen aan dat de insulinespiegels bij NIDDM-patiënten een voorspellende waarde hebben wat betreft de ontwikkeling van claudicatio.

EXPRES-INFORMATIE

Stoornissen in hemorreologie en fibrinolyse: hyperglycemie en dyslipemie veroorzaken beschadiging van de vaatwand, afwijkingen in de synthese van sommige substanties en een wijziging van het metabolisme van de vaatwand. Dat werkt hemodynamische veranderingen, hyperadhesie, trombo-embolie en atheromatose in de hand.

Reologische stoornissen worden aangetroffen in vrijwel alle populaties met de bekende risicofactoren, terwijl in populaties met een verminderd cardiovasculair risico zelfs optimale reologische parameters worden gevonden. De serumconcentratie van fibrinogeen, de belangrijkste determinant van reologie en viscositeit, is een voornamelijk en wellicht onafhankelijke risicofactor voor ischemisch hartlijden. Uit verschillende studies blijkt dat diabetes gekenmerkt wordt door een verhoging van het fibrinogeen en de plasmaviscositeit, in combinatie met een gestoorde aggregatie van de rode bloedcellen en een verminderd vermogen tot erythrocytaire vervorming. Bij obesitas, met en zonder gestoorde glucosetolerantie, werd een verband aangetoond tussen hyperinsulinisme en reologische parameters.

Bij diabetes veroorzaken de hyperglycemie en dyslipemie een beschadiging van de endotheliale en de subendotheliale cellen, veranderingen in de synthese van sommige substanties (o.a. de Von-Willebrand-factor, de prostaglandines en de glycosaminoglycanen) en wijzigingen in het metabolisme van de vaatwand. Daardoor wordt de hemostase geactiveerd en vermindert het tromboresistent vermogen van de bloedvaten. De interactie tussen de plaatjes en het subendotheel neemt toe, evenals de aantrekking van cellulaire bloedelementen. De verdikking en de hyperpermeabiliteit van de vaatwand induceren hemodynamische afwijkingen, die de interacties tussen de vaatwand en de bloedbestanddelen opdrijven, met als gevolg hyperadhesie, trombo-embolische complicaties en atheromatose.

In dezelfde mate zijn stoornissen in de fibrinolyse betrokken bij de atherosclerose van type-II-diabetes. Vermits de fibrinolytische activiteit betrokken is bij het opruimen van fibrinedepots, kan hypofibrinolyse beschouwd worden als een ernstig element in het ontstaan van atherotrombose.

Heel wat recente gegevens tonen aan dat een dergelijke gestoorde fibrinolyse doorgaans een gevolg is van verhogingen van het plasminogeenactivator-inhibitor (PAI1). Hoge serum-PAI-spiegels werden inmiddels gerapporteerd bij patiënten met coronair ischemisch hartlijden, obesitas, milde hypertensie en diabetes.

EXPRES-INFORMATIE

Microalbuminurie gaat gepaard met hypertensie, hoge triglyceriden, insulineresistentie en een toegenomen incidentie van myocardinfarct. Ook een matige microalbuminurie geeft aanleiding tot een verminderde overlevingskans.

Een verhoogde urinaire proteïne- en albumine-excretie komt frequent voor bij insuline-dependente diabetes mellitus (IDDM), hoewel mortaliteit door terminaal nierfalen minder frequent is dan bij NIDDM. De belangrijke toename in mortaliteit bij patiënten met microalbuminurie wordt voornamelijk veroorzaakt door de combinatie met cardiovasculaire problemen. Ook bij niet-diabetici werd microalbuminurie in verband gebracht met een toegenomen cardiovasculair risico. Resultaten van de San Antonio Heart Study tonen dat microalbuminurie gepaard gaat met hypertensie, hoge triglyceridenspiegels, insulineresistentie en een toegenomen incidentie van myocardinfarct.

Het impact van proteinurie op cardiovasculaire mortaliteit bij diabetes werd aangetoond bij Pima-Indianen met een proteinurie groter dan 1 g/24 uur; de mortaliteit lag 3,5-maal hoger dan bij Pima's van vergelijkbare leeftijd, geslacht en diabetesduur zonder proteinurie. Twee onafhankelijke groepen bevestigden dat microalbuminurie inderdaad een onafhankelijke predictor is van de totale en de cardiovasculaire mortaliteit. Het evolutief risico van cardiovasculaire mortaliteit (CVA en myocardinfarct) over een beloop van 10 jaar is ongeveer 2,5maal zo hoog als bij controlepersonen. Het risico is vergelijkbaar met dat van een duidelijke macroproteinurie bij een diabeticus.

Een recente studie met follow-upgegevens over tien jaar bevestigde dat een matige microalbuminurie (< 200 µg/min) tot een verminderde overlevingskans leidt. Van de mortaliteit stond 58% op naam van cardiovasculaire aandoeningen en CVA.

De aanwezigheid van microalbuminurie gaat zowel bij IDDM als NIDDM gepaard met wijzigingen in het lipidenprofiel. De lipidenstoornissen worden bij patiënten met NIDDM vooral gekenmerkt door een daling van HDL-cholesterol.

Conclusie

Uit tal van studies is bekend dat diabetes in verband staat met de progressie van al bestaande atherosclerotische letsels. Diabetes moet eerder als een promotor dan als een initiator van deze letsels worden beschouwd. Niet insuline-afhankelijke diabetes wordt immers klinisch duidelijk in een periode van het leven waarin een groot deel van de westerse populatie reeds beginnende atherosclerotische letsels van de coronairen vertoont. Een gestoorde glucosehomeostase ligt aan de basis van een versneld atherogeen en tromboogeen proces.

Dat kan mee de hoge prevalentie en incidentie van de klinische manifestaties van coronair ischemisch hartlijden verklaren bij individuen met een gestoorde glucosetolerantie en een pas gediagnosticeerde diabetes van type II.

De belangrijkste risico-factoren voor deze premature atherosclerose zijn te vinden in de lipiden- en lipoproteïnefracties, de arteriële bloeddruk, afwijkingen van hemorreologie, de hemostase en de fibrinolyse. Insuline, hyperinsulinisme en insulineresistentie vormen wellicht de brug tussen deze risicofactoren en het ontstaan van coronair ischemisch hartlijden. De onafhankelijke relatie tussen de risicofactoren en insuline is een vaststaand feit waar het gaat om de viscositeit en het fibrinogeen, de PAI-activiteit en de systolische en diastolische bloeddruk. Insuline kan worden beschouwd als een schakel tussen abdominale vetaccumulatie, de risicofactoren gekoppeld aan de hemorreologie, de hemostase en letsels door atherothrombosclerose.

Volgens de abdominal fat/insulin connection is insuline dan ook de rode draad tussen abdominale vetaccumulatie en endotheliale letsels via lipoproteïnen, verhoogd fibrinogeen, hoge bloeddruk en een verminderde fibrinolyse. De behandeling van de NIDDM-patiënt zal met deze factoren rekening moeten houden.

Tabel 1: Risico-markers en -factoren voor atherosclerose bij NIDDM

- ◆ leeftijd
- ◆ hypertensie (systolisch and diastolisch)
- ◆ rookgedrag
- ◆ -dyslipoproteïnemie (hypertriglyceridemie en gestoorde lipoproteïne-samenstelling)
- ◆ abdominale vetaccumulatie en hyperinsulinemie (insulineresistentie)
- ◆ stoornissen in hemostase, hemorreologie en fibrinolyse
- ◆ microalbuminurie

Tabel 2: Associatie van abdominale, viscerale vetaccumulatie met risicofactoren voor hart- en vaatziekten bij NIDDM

- ◆ gestoorde metabole diabetescontrole
- ◆ HDL- en HDL2-cholesterol, apolipoproteïne A1 ↻
- ◆ triglyceriden en apolipoproteïne B ↻
- ◆ arteriële bloeddruk ↻

- ◆ fibrinogeen en viscositeit ✂
- ◆ plasminogeen-activator-inhibitor (PAI) ✂
- ◆ hyperinsulinisme en insulineresistentie

Figuur 1: CT-scan van het abdomen ter hoogte van de aortabifurcatie. De abdominale hypodense zones vertegenwoordigen een zeer uitgebreid depot van perivisceraal vet.

Figuur 2: Insulineresistentie en perifere hyperinsulinemi, kan men beschouwen als een ijsberg waarvan andere stoornissen en risicofactoren de zichtbare gedeelten zijn.