



Universiteit
Leiden

The Netherlands

The effect of statin therapy on vessel wall properties in type 2 diabetes without manifest cardiovascular disease

Beishuizen, E.D.

Citation

Beishuizen, E. D. (2008, December 4). *The effect of statin therapy on vessel wall properties in type 2 diabetes without manifest cardiovascular disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/13309>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/13309>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Chapter 10

Samenvatting

SAMENVATTING

Hart- en vaatziekten, zoals een hartinfarct of een herseninfarct vormen de belangrijkste doodsoorzaak van patiënten met diabetes mellitus type 2 (DM2). Voordat een hartinfarct plaats vindt, zijn er al jaren voorafgegaan van slecht functioneren van de vaatwand (endotheeldysfunctie), de vorming van de atherosclerotische plaque ("dichtslibben") en tot slot de afsluiting van het vat door een stolsel nadat een instabiele plaque geruptureerd is. Hoge bloedsuikers, verminderde gevoeligheid voor insuline (insuline resistentie) en gelijktijdig optredende vetstofwisselingsstoornis (dyslipidemie), hoge bloeddruk (hypertensie) en overgewicht zijn verantwoordelijk voor het versnelde proces van atherosclerose in DM2. Het samen vóórkomen van deze risicofactoren wordt het metabool syndroom genoemd.

De typische diabetische dyslipidemie bestaat uit een verlaagd HDL cholesterol, verhoogde triglyceriden en kleine, dichte en daardoor atherogene LDL cholesterol partikels. Het totaal cholesterol is vaak niet hoger dan bij de normale bevolking. LDL cholesterol is wel een bewezen risicofactor voor hartziekten in patiënten met DM2.

Sinds 1994 zijn er verschillende onderzoeken gepubliceerd die het gunstig effect van de cholesterolverlagende statines bij patiënten met hart- en vaatziekten (secundaire preventie) hebben aangetoond. De eerste grote studies hebben echter niet speciaal naar diabetespatiënten gekeken. Omdat de sterfte aan hart- en vaatziekten bij diabetespatiënten die nooit een hartinfarct hebben doorgemaakt echter gelijk is aan de sterfte bij patiënten zonder diabetes maar met een doorgemaakt hartinfarct, worden diabetespatiënten in de richtlijnen beschouwd als hartpatiënten. Zonder dat het dus bewezen was, werd het advies om aan alle patiënten met DM2 een statine voor te schrijven. In 2004 verscheen de CARDS studie, wel speciaal gericht op patiënten met DM2 zonder doorgemaakt hartinfarct (primaire preventie): in deze studie werden minder hart- en vaatziekten gezien in de groep die behandeld werd met een statine.

In dit proefschrift wordt een onderzoek beschreven, dat ontworpen werd in de tijd dat dergelijke studies nog ontbraken. We hebben een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde studie verricht in 250 patiënten met DM2 zonder manifeste hart- of vaatziekten. Het doel van het onderzoek was op een niet-invasieve manier de effecten van 2 jaar statinegebruik op de vaatwand te meten.

In Hoofdstuk 2 worden de technieken beschreven die gebruikt kunnen worden om de vaatwand te bestuderen. Dergelijke technieken kunnen een graadmeter zijn voor het proces van atherosclerose en hiermee helpen om een inschatting te maken van het risico op een hart- en vaatziekte. Veel van deze technieken zijn echter niet gevalideerd in patiënten met DM2.

De Intima-Media dikte (engelse afkorting: IMT) van de vaatwand van met name de halslagaders, gemeten met behulp van ECHO, is al sinds de jaren negentig van de vorige eeuw in gebruik als parameter voor atherosclerose. De echografisch gemeten waarde van de van

de ECHO-kop verst verwijderde wand ("far wall") heeft een goede relatie met de werkelijke dikte van de vaatwand. De IMT van halsslagaders is dikker in patiënten met DM2 en zou mogelijk ook een grotere progressie vertonen. In de algemene bevolking is de IMT van de halsslagaders een onafhankelijke voorspeller voor hartziekten en herseninfarct, in DM2 is dit echter minder hard bewezen. Uit onderzoeken met statines in patiënten zonder DM2 is gebleken dat progressie van IMT kan worden afgeremd door deze middelen. Bij DM2 waren dergelijke studies nog niet verricht.

De Flow gemedieerde vasodilatatie (engelse afkorting: FMD) van de slagader van de arm is een afspiegeling van de endotheelfunctie. Het endotheel vormt de binnenbekleding van de vaatwand en heeft een belangrijke functie in de bloeddorstrooming, de vaattonus en de permeabiliteit van de vaatwand, in het beperken van ontstekingsreactie en stollingsneiging. Het molecuul stikstofoxide (NO) speelt hierin een belangrijke rol. Echografisch gemeten FMD meet de mogelijkheid van het bloedvat om te kunnen verwijden (door NO) na een periode van zuurstoftekort, de normale verwijding is 5-10%. FMD is beperkt in DM2, volgens sommige studies al in het voorstadium van suikerziekte.

In hoog-risicopopulaties is FMD een voorspeller van hart-en vaatziekten, echter in DM2 is dit niet onderzocht. Onderzoeken naar de effecten van statines op FMD bij patiënten met DM2 laten tegenstrijdige resultaten zien.

Met een ambulant electrocardiogram (AECG) kan in de thuissituatie een continue registratie van de hartactie plaatsvinden terwijl de patiënt zijn gewone dagelijkse bezigheden doet. Zuurstofgebrek van het hart en ritmestoornissen kunnen zo worden opgespoord. Zuurstofgebrek van het hart ontstaat door atherosclerose van de kransslagaderen (coronariaalijden) en leidt meestal tot pijn op de borst bij inspanning, angina pectoris. Door aantasting van het centraal zenuwstelsel van het hart (cardiale autonome neuropathie) ervaren patiënten met DM2 deze pijn echter vaak als minder heftig, of voelen het geheel niet: de zogenaamde stille cardiale ischemie (engelse afkorting: SMI). Het zou dus nuttig kunnen zijn om bij patiënten met DM2 SMI op te sporen met bijvoorbeeld AECG. Het vóórkomen van SMI bij verder asymptomatische DM2 patiënten wordt gerapporteerd tussen de 9.1 en 52 %. SMI is een voorspeller van hart-en vaatziekten bij patiënten met DM2. Bij hartpatiënten zonder diabetes leidde een behandeling met statines tot minder SMI, maar studies bij patiënten met DM2 waren nog niet verricht.

In Hoofdstuk 3 wordt het belangrijkste eindpunt van het onderzoek beschreven, namelijk de effecten van 2 jaar statine op de IMT van de halsslagaders bij patiënten met DM2 zonder manifeste hart- of vaatziekten. De 250 patiënten werden gerandomiseerd en kregen dagelijks cerivastatine 0.4 mg of placebo. In augustus 2001 werd cerivastatine plotseling van de markt gehaald na een rapport over de kans op ernstige bijwerkingen op de spieren (rabdomyolyse). Zonder het onderzoek te deblinderen werd cerivastatine 0.4 mg vervangen door simvastatine 20 mg en werd het onderzoek voltooid. Het LDL cholesterol daalde in de statinegroep met

25 % en steeg in de placebogroep met 8 %. Zowel in de statine groep als in de placebogroep veranderde de IMT van de halsslagader in deze 2 jaar niet. Desondanks kwamen in de placebogroep 12 hart-en vaatcomplicaties voor, in de statinegroep kwam dit maar 2 keer voor ($p=0.006$). We stellen daarom het nut van IMT bij patiënten met DM2 ter discussie.

In Hoofdstuk 4 wordt het effect van 2 jaar statine op FMD gemeten. FMD bleek in ons onderzoek afhankelijk van de duur van de diabetes, van de IMT van de halsslagaderen en van de doorsnede van het bloedvat. De FMD was laag, 1.51 % in de placebogroep en 1.66 % in de statinegroep en veranderde niet significant na 2 jaar. De gunstige effecten van statines op de kans op hart-en vaatziekten zijn dus ook niet gemedieerd door een verbetering van de NO beschikbaarheid.

In Hoofdstuk 5 wordt het effect beschreven van 2 jaar statine op het C-reactive protein (CRP), een parameter voor het ontstekingsproces in atherosclerose. Zowel in de statinegroep als in de placebogroep veranderde het CRP niet na 2 jaar. In een hoog risicogroep met het metabool syndroom en een LDL cholesterol boven de streefwaarde van 2.6 mmol/l (40 % van het totaal aantal patiënten) steeg het CRP echter in de placebogroep en bleef het in de statinegroep gelijk, met een significant verschil tussen beide groepen. Dit resultaat suggereert dat statines het ontstekingsproces het best onderdrukken in hoog-risico patiënten en ondersteunt het concept van risico-stratificatie in het voorschrijven van statines in de setting van primaire preventie bij patiënten met DM2.

In Hoofdstuk 6 wordt het verband tussen CRP en het metabool syndroom verder onderzocht. Hiertoe worden de gegevens van een ander onderzoek, de DALI studie, gebruikt. In dit onderzoek werden in patiënten met DM2 de effecten van een andere statine, atorvastatine, op lipiden en FMD onderzocht. In de huidige substudie werden de uitgangswaarden van de parameters voor ontsteking en stolling en de uitgangswaarden van IMT en FMD gebruikt. Het doel was om de impact van het metabool syndroom en CRP op de parameters van atherosclerose te meten. Het samen vóórkomen van het metabool syndroom en een verhoogd CRP leidde onder andere tot een hogere IMT.

Van de 250 deelnemende patiënten uit ons onderzoek was 19% Hindoestaans, afkomstig uit Suriname, oorspronkelijk uit India. Het is bekend dat deze bevolkingsgroep een hoog risico heeft op hart- en vaatziekten, zeker als er sprake is van DM2. In Hoofdstuk 7 analyseren wij de uitgangswaarden van deze bevolkingsgroep en vergelijken deze met de waarden van patiënten van Europese afkomst van dezelfde leeftijd en hetzelfde geslacht. Het blijkt dat de Hindoestaanse groep gemiddeld langer DM2 had, de DM2 was slechter gereguleerd en er waren meer complicaties. Hindoestaanse en Europese patiënten hadden een zelfde, lage FMD. Ook de CRP waarden waren vergelijkbaar. De IMT waarden waren duidelijk lager in de

Hindoestaanse groep. Dit is mogelijk een gevolg van de lagere diameters van de bloedvaten, maar deze relatie is niet goed onderzocht. Er zijn ook geen goede ras-specifieke IMT waarden bekend voor de Hindoestaanse bevolkingsgroep. Als IMT werkelijk prognostische waarde heeft in patiënten met DM2, dan hebben we in ons onderzoek wellicht juist een relatief gunstige Hindoestaanse groep geïnccludeerd, namelijk een groep die ondanks lange diabetesduur en slechte regulatie toch geen hart-of vaatziekte heeft ontwikkeld.

In Hoofdstuk 8 beschrijven we het deelonderzoek naar SMI. Van de patiënten met analyseerbare AECG had 20 % SMI bij de start van de studie. Na 2 jaar was dit 24.5 %, er waren geen verschillen tussen de statinegroep en de placebogroep. Er was geen relatie tussen het optreden van een hart- of vaatcomplicatie en SMI. AECG is dus wellicht geen goede manier om risicostratificatie te verrichten bij patiënten met DM2.

CONCLUSIES

Dit proefschrift beschrijft de effecten van statines op het proces van atherosclerose in patiënten met DM2 zonder manifeste hart- of vaatziekten. We gebruikten verschillende parameters om dit proces te kwantificeren. We vonden geen effect van 2 jaar statinetherapie op de IMT van de halsslagaderen als reflectie van progressie van atherosclerose. We vonden geen effect op de endotheelfunctie, gemeten met FMD. Het effect van statinetherapie op CRP, als marker voor laaggradige ontsteking, was alleen significant in een hoog-risicogroep met het metabool syndroom en een hoog LDL cholesterol. Er was geen effect van 2 jaar statinetherapie op het vóórkomen van SMI. Desondanks waren er in de statinegroep minder hart- of vaatcomplicaties dan in de placebogroep, volledig in overeenstemming met de grote klinische onderzoeken. Er zijn verschillende mogelijke verklaringen voor deze bevindingen:

Ten eerste, de vaatwandtechnieken die gebruikt werden waren gevalideerd in niet-diabetische populaties, maar de prognostische waarde voor patiënten met DM2 is voor de meeste technieken onbekend. De vaatwandbiologie in DM2 is anders dan die bij niet-diabeten en de vraag is of vaatwandafwijkingen veroorzaakt door DM2 wel reversibel zijn door statinetherapie. De intima- en mediavaatwanden zijn waarschijnlijk irreversibel veranderd door afzettingen van suikergroepen en kalk.

Een hypothese is dat statines weliswaar niet de vaatwanddikte en de beschikbaarheid van NO verbeteren, maar dat statines een gunstig effect hebben op de stabiliteit van de atherosclerotische plaque. De meeste hartinfarcten ontstaan immers niet door langzaam dichtslibben van een bloedvat (zoals wordt weerspiegeld door IMT en SMI), maar door de vorming van een trombus op een geruptureerde, niet-stabiele plaque. Het is nog niet zeker wat voor rol deze zogenaamde "pleiotrope" effecten van statines hebben in de risicoreductie voor hart-en vaatziekten.

Ten tweede, cerivastatine werd van de markt gehaald toen de inclusie van ons onderzoek al compleet was, waardoor cerivastatine vervangen moest worden door simvastatine. De daling van het LDL cholesterol met 20 mg simvastatine was iets minder dan met cerivastatine 0.4 mg. Bij alle eindpunten hebben wij hiervoor gecorrigeerd, maar de resultaten veranderden daardoor niet. Het lijkt hiermee niet waarschijnlijk dat de switch grote gevolgen heeft gehad voor de resultaten.

Ten derde, in tegenstelling tot de vantevoren gepostuleerde progressie van IMT in 2 jaar, vertoonde de IMT in ons onderzoek geen progressie in de placebogroep. Een verklaring zou kunnen zijn dat onze patiëntenpopulatie een laag risico op hart- en vaatziekten had op basis van een selectiebias. We hebben echter patiënten geïncludeerd met een brede leeftijdsrange en uiteenlopende diabetesduur, met een uitgangs-IMT vergelijkbaar met andere studies. Bovendien zijn het aantal hart-en vaatcomplicaties in de placebogroep vergelijkbaar met de grote HPS studie. Het lijkt hiermee dus niet waarschijnlijk dat onze resultaten beïnvloed zijn door een “gezonde vrijwilliger” effect.

Implicaties voor de klinische praktijk

De niet-invasieve technieken die in dit proefschrift zijn beschreven waren niet in staat de gunstige effecten van statines te detecteren in patiënten met DM2. Tegenwoordig worden met name IMT en CRP veel gebruikt als parameters voor het risico van atherosclerose. Hun voorspellende waarde in DM2 staat echter nog niet vast.

Recente richtlijnen ten aanzien van het cholesterol in patiënten met DM2 zonder hart- en vaatziekten gebruiken deze parameters dan ook niet. De ATP III (Adult Treatment Panel III) richtlijn gebruikt de klassieke risicofactoren om een stratificatie te maken voor het aanbevelen LDL cholesterol. De richtlijn van de American Diabetes Association beveelt aan om statines voor te schrijven aan alle patiënten met DM2 zonder hart- en vaatziekten met een LDL cholesterol > 3.5 mmol/L met als doel een reductie van 30 tot 40 % te bereiken. De Joint European Guidelines raden aan het LDL cholesterol te verlagen tot < 2.5 mmol/L in alle patiënten met DM2.

Andere technieken, meer gericht op de karakteristieken van de atherosclerotische plaque, hebben wellicht een betere voorspellende waarde in DM2. De toepassing van niet-invasieve technieken voor risicofatificatie en therapie op maat in de dagelijkse praktijk vergt nog veel nieuw onderzoek.

