



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Aspirin in the prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes

Hovens, M.M.C.

Citation

Hovens, M. M. C. (2010, June 3). *Aspirin in the prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/15583>

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/1887/15583>

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

10

Samenvatting

Diabetes mellitus type 2 (DM2) is een veelvoorkomende aandoening gekarakteriseerd door de aanwezigheid van verhoogde glucosewaarden in het bloed. Patiënten met type 2 diabetes hebben een verhoogd risico op het krijgen van hart- en vaatziekten (HVZ). Dit verhoogd risico op HVZ wordt veroorzaakt door een combinatie van vaak gelijktijdig aanwezige onderliggende mechanismen als een slecht functionerende vaatwand, samenhangend met een voortdurende ontsteking in de vaatwand en verhoogde neiging van bloedplaatjes om samen te klonteren (plaatjesaggregatie). Dit proefschrift handelt over de rol van aspirine, hetgeen remming geeft van plaatjesaggregatie, in de preventie van HVZ in het bijzonder bij patiënten met type 2 diabetes.

In **hoofdstuk 2** beschrijven we de huidige stand van zaken van de effecten van medicamenteuze interventies ter preventie van HVZ bij patiënten met DM2. Strikte regulatie van verhoogde bloedglucose spiegels is niet geassocieerd met een verlaging van HVZ risico, ofschoon enkele specifieke bloedglucose verlagende middelen mogelijk wel een meerwaarde kunnen hebben. Daarentegen is onomstotelijk bewezen dat behandeling van verhoogde bloeddruk en een afwijkend lipidenprofiel een gunstig effect hebben en de kans op het krijgen van HVZ verlagen. Een streefwaarde voor de bloeddruk van $\leq 130/80$ mmHg, bij voorkeur met gebruik van renine-aldosteron-systeem modulerende middelen, is geassocieerd met een verlaagde kans op HVZ. Gebruik van statines, te starten van LDL-cholesterol gehalte van ≥ 2.60 mmol/L geeft een reductie in kans op HVZ van circa 30%. Redenerend vanuit een risico-analogie, patiënten met DM2 hebben even groot risico op HVZ als patiënten in secundaire preventie, is de laatste jaren door richtlijncommissies bij herhaling het advies gegeven ook bij DM2 aspirine voor te schrijven ter reductie van het verhoogde HVZ risico. Echter, enkele recent gepubliceerde gerandomiseerde studies ondersteunen deze bewering niet. Gezien het verhoogde risico op HVZ is het van groot belang als behandelend arts een intensieve en brede benadering van cardiovasculaire risicofactoren na te streven, toegespitst op de individuele patiënt met DM2.

Bij patiënten met DM2 raken bloedplaatjes makkelijker geactiveerd, met een verhoogde kans op het ontstaan van stolselvorming bij een slecht werkende vaatwand.

Verder is het bekend dat ontstekingsactivatie zowel in een vroeg als later stadium van slagaderverkalking een belangrijke rol speelt. Geactiveerde bloedplaatjes bepalen mede de vasculaire ontstekingsactiviteit. De vraag kan dan gesteld worden of door vermindering van plaatjesaggregatie door aspirine de vasculaire ontstekingsactiviteit onderdrukt wordt.

In **hoofdstuk 3** beschrijven we een aantal resultaten afkomstig uit een dubbelblind uitgevoerd vergelijkend onderzoek onder 40 patiënten met DM2 die nog geen HVZ hadden. Deze patiënten werden geselecteerd uit huisartsenpraktijken verbonden aan het Leids Universitair Medisch Centrum. Zij hadden allen langer dan 1 jaar DM2, hadden een redelijke regulatie van bloedglucose en enige mate van ontstekingsreactie was aantoonbaar (een CRP > 1.0 mg/L). Patiënten werden gedurende 2 perioden van 6 weken behandeld met onderzoeksmedicatie. Een periode werd aspirine 100 mg/dag of 300 mg/dag gegeven, de andere periode placebo. Voor en na elke behandelperiode werden ontstekingswaarden in het bloed gemeten (CRP en IL-6). Gebruik van aspirine resulteerde in een CRP daling van 1.23 mg/L, terwijl gebruik van placebo een gemiddelde toename gaf van 0.04 mg/L ($p = 0.366$). Aspirine deed het gehalte aan IL-6 verminderen met 0.7 pg/mL, bij placebogebruik steeg het IL-6 gehalte met 0.2 pg/mL ($p = 0.302$). Er werden geen verschillen gevonden tussen patiënten behandeld met 100 mg/dag of met 300 mg/dag. Onze resultaten lieten zien dat er geen afname van ontstekingsactiviteit te zien was door gebruik van aspirine bij patiënten met DM2 zonder HVZ.

Bij sommige patiënten die aspirine gebruiken ter voorkoming van HVZ wordt bij specifieke stollingstesten geen remming aangetoond van de plaatjesaggregatie. Dit concept, aspirine resistentie of aspirine ongevoeligheid, zou mogelijk meer voorkomen bij patiënten met DM2. In **hoofdstuk 4** beschrijven wij in onze studiepopulatie van 40 DM2 patiënten zonder HVZ het voorkomen van aspirine resistentie en welke patiëntkenmerken hiervoor voorspellen. Aan het eind van elke behandelperiode werd daarom een stollingstest gedaan. Als bij deze test in het bloed na toevoeging van arachidonzuur toch nog aggregatie te zien was, was er sprake van aspirine resistentie. In totaal was bij 7 van de 40 deelnemers aspirine resistentie

aantoonbaar. Hoog LDL-cholesterol en triglycerides in het bloed en slechte regulatie van bloedglucose waarden ($\text{HbA1c} > 7.0\%$) bij start van de studie waren hier voorspellend voor. Vijf aspirine resistente deelnemers gebruikten 100 mg/dag, 2 gebruikten 300 mg/dag (niet significant verschillend). Gebruik van 300 mg/dag gaf in een algemenere stollingstest met collageen als agonist meer remming van aggregatie vergeleken met 100 mg/dag. Hieruit konden we de vraag formuleren of een hogere dosering aspirine bij patiënten met DM2 mogelijk effectiever zou kunnen zijn.

Er zijn in het bloed circulerende cellen afkomstig uit het beenmerg aanwezig die op de plek van zuurstofgebrek zorgen voor aangroei van nieuwe bloedvaten. Deze cellen spelen een belangrijke rol in het gezond houden van ons vaatstelsel. Bij DM2 is zowel het aantal als functioneren van deze circulerende vaatvormende cellen (CVC) afwijkend. Er zijn aanwijzingen dat bloedplaatjes ter plaatse van de vaatbeschadiging een rol spelen in het gaan plakken van deze CVC aan de vaatwand. In **hoofdstuk 5** beschrijven we de effecten van aspirine op de aanwezigheid van deze circulerende reparatiecellen. Ook hier maken we gebruik van de al eerder genoemde studie naar de effecten van aspirine op ontstekingsactiviteit bij patiënten met DM2. Nu telden we na elke behandelperiode 2 soorten CVC. Het aantal van een algemener soort CVC, de CD34^+ stamcel, veranderde niet door gebruik van aspirine. Het type CVC dat meer lijkt op de vaatwand, de $\text{CD34}^+/\text{VEGFR-2}^+$ cel, nam echter in aantal af tijdens behandeling met aspirine en wel met name in de patiënten die met aspirine 300 mg/dag werden behandeld. Deze resultaten suggereren dat behandeling met aspirine de endogene reparatiecapaciteit van de vaatwand kan verminderen.

Bovenstaande conclusies uit onze studie naar de effecten van aspirine bij patiënten met DM2 bieden nieuwe verklaringen voor het feit dat aspirine geen duidelijke daling in risico op HVZ geeft bij patiënten met DM2 zonder HVZ. Op de eerste plaats vonden we geen effect van aspirine op vaatwandontsteking. Verder konden we concluderen dat zelfs in een gecontroleerde studie met gemotiveerde deelnemers aspirine resistentie een frequente bevinding is. De betere remming met aspirine 300 mg/dag van een algemene stollingstest suggereert dat hogere dosering aspirine wellicht de klinische effectiviteit kan verbeteren. Echter, bij gebruik van deze hogere doseringen

zagen we ook een afname van 40% in aantal circulerende vaatvormende cellen. Dit laatste kan het klinische voordeel van minder aspirine resistentie onder hogere dosering weer teniet doen. Een studie die klinisch relevante eindpunten onderzoekt in plaats van waarden uit het laboratorium is dan ook van belang.

In het tweede deel van dit proefschrift zijn de resultaten beschreven van enkele epidemiologische studies naar voorkomen en klinische gevolgen van aspirine resistentie. Hiertoe onderzochten we op een systematische wijze alle bekende studies naar aspirine resistentie bij patiënten die aspirine gebruikten ter voorkoming van nieuwe uitingen van HVZ. In **hoofdstuk 6** beschrijven we de analyse naar het precieze voorkomen (prevalentie) van aspirine resistentie. We keken hierbij ook wat de bijdrage was van gebruikte definitie, dosering aspirine en patiëntcategorie aan de gevonden prevalentie. In totaal werden van 34 gepubliceerde studies en van 8 samenvattingen de gegevens gebruikt in onze meta-analyse. Gemiddelde prevalentie van aspirine resistentie was 24%. Na statistische correctie konden we concluderen dat in studies met aspirine in een dosering van ≤ 100 mg/dag vergeleken met ≥ 300 mg/dag meer aspirine resistentie voorkwam (36% vs 19%, $P < 0.0001$). In studies die met een heel specifieke en bewerkelijke stollingstest (LTA-AA) keken naar aspirine gevoeligheid werd veel minder vaak aspirine resistentie gevonden dan in studies die een heel algemene en eenvoudige plaatjestest gebruikten.

Een belangrijke vraag die vervolgens gesteld kan worden is of de in het stollingslaboratorium gevonden aspirine ongevoeligheid ook daadwerkelijk van klinisch belang is. Met andere woorden, hebben patiënten die aspirine resistent zijn ook een verhoogd risico op hernieuwde HVZ vergeleken met patiënten die normaal gevoelig zijn voor aspirine? Hiertoe onderzochten we op een systematische wijze alle bekende publicaties die hier enige informatie over konden geven. In **hoofdstuk 7** staan de resultaten van deze systematische review en meta-analyse beschreven. Gegevens uit 15 gepubliceerde studies en 1 samenvatting werden gebruikt. In bijna alle studies was een associatie te zien tussen aspirine resistentie en meer kans op hernieuwde HVZ. Het ongevoelig zijn voor aspirine, op welke laboratoriumwijze dan ook gedefinieerd, geeft een 3.8 x verhoogde kans op hernieuwde HVZ.

Sinds het verschijnen van onze twee systematische reviews hebben meerdere studies bovenstaande conclusies bevestigd. In het laboratorium vastgestelde aspirine resistentie is een veelvoorkomende entiteit in diverse groepen patiënten met verhoogd risico op HVZ. Men is het nog niet eens over wat nu de optimale bepaling in het laboratorium van aspirine gevoeligheid is. Er zijn nog weinig prospectieve gegevens over de klinische betekenis van aspirine resistentie. Vooraleer we als dokters in onze dagelijkse praktijk metingen doen naar aspirine gevoeligheid bij onze patiënten, zal eerst duidelijk moeten worden wat nu de beste test is en wat vervolgens met de testuitslag gedaan moet worden.

Enkele recente studies hebben nog een interessant aspect van aspirine in de preventie van HVZ aangetoond. Mits het in de avond voor het slapengaan gegeven wordt, zou aspirine bloeddrukverlagend werken. Dit effect werd niet gezien als aspirine in de ochtenduren werd gegeven. Het is volstrekt onduidelijk hoe dit verklaard kan worden. Wij hebben daarom een studie opgezet om enkele regelmechanismen van bloeddruk te bestuderen bij 16 patiënten met verhoogde bloeddruk die daarnaast behandeld werden met aspirine. In **hoofdstuk 8** worden de resultaten van dit onderzoek beschreven. In 2 behandelperiodes van elk 2 weken gebruikten de deelnemers aspirine 100 mg en placebo. Men wist niet of aspirine in de ochtend of in de avond werd ingenomen. Tijdens de 2^e behandelperiode wisselde het inname moment van de aspirine. Aan het einde van elke behandelperiode werden de deelnemers aan het onderzoek 24 uur opgenomen op onze onderzoeksafdeling en metingen gedaan aan bloeddruk en hormonale regelmechanismen hiervan. Aspirine inname voor het slapen gaan vergeleken met inname in de ochtend gaf een afname in gemiddelde renine activiteit met 0.08 µg/L/uur zonder invloed op aldosterone spiegels. Cortisol uitscheiding in 24 uurs-urine was 52 nmol/24 uur lager en dopamine en norepinephrine uitscheiding waren 0.25 µmol/24 uur en 0.22 µmol/24 uur lager in deelnemers die aspirine voor het slapen gaan innamen. Verminderde activiteit van deze bloeddrukregulerende systemen vormt misschien een verklaring voor de al eerder genoemde bevindingen dat aspirine ingenomen in de avond de bloeddrukverlagend werkt.

Samenvattend werden in dit proefschrift de resultaten beschreven van enkele studies naar de effecten van aspirine op HVZ bij patiënten met DM type 2. Er is vooralsnog geen bewijs dat als iemand met DM2 nog geen HVZ heeft, aspirine voorschrijven nuttig is. Aspirine reduceert het CRP als maat voor vaatwandonsteking niet. Onze systematische reviews laten zien dat voorkomen en klinische relevantie van aspirine resistentie er wel degelijk toe doen. Bij patiënten met DM2 zijn slechte glucoseregulatie en afwijkingen in de lipiden geassocieerd met aspirine resistentie. Hogere dosering aspirine zou wellicht een deel van de resistentie kunnen opheffen. Echter, dit kan ten koste gaan van een verminderde reparatiecapaciteit van de vaatwand. Toekomstige studies moeten zich toeleggen op de vraag hoe patiënten met verminderde gevoeligheid voor de beschermende werking van aspirine het best geïdentificeerd kunnen worden. Verder zal duidelijk moeten worden door adequaat opgezet interventieonderzoek dat er werkbare en veilige strategieën zijn voor deze groepen patiënten. Het streven zou moeten zijn om afhankelijk van patiëntkenmerken en eenvoudige en reproduceerbare stollingstesten een afweging te maken of remming van plaatjesaggregatie zinvol is bij de individuele patient met verhoogd risico op HVZ.