

## **Hoe kunnen we de toename van dialysepatiënten, als gevolg van het "metabool syndroom" maximaal voorkomen?**

**Dr. J. Verbanck,**  
**nefroloog Heilig Hartziekenhuis**  
**Roeselare-Menen, vzw.Universitair**  
**Ziekenhuis Gent.**



### **1. Wat is het "metabool syndroom"?**

Het metabool syndroom of syndroom X bestaat uit volgende elementen:

- Een verhoogde nuchtere bloedsuiker van meer dan 110 mg%.
- Verhoogde vetten in het bloed (triglyceriden meer dan 150 mg%.
- Een laag HDL-cholesterol minder dan 50 mg%; een hoog LDL-cholesterol boven 110 mg%.
- Een hoge bloeddruk (meer dan 130/85 mmHg).
- Overgewicht met vooral een dikke buik (buikomtrek meer dan 102 cm bij mannen en meer dan 88 cm bij vrouwen).
- Eiwitverlies in de urine (albumine-excretie meer dan 20 mg/min). Microalbuminurie is een vroegtijdige marker van nierbeschadiging door het metabool syndroom.

De zogenaamde insulineresistentie is een zeer belangrijke factor in het ontstaan van het metabool syndroom.

Patiënten met insulineresistentie hebben vaak neiging tot verhoogd risico op arteriële trombosen en bloedvatenontsteking of inflammatie. Dit kan zich uiten onder de vorm van hartinfarct, hersentrombose, verhoogd CRP in het bloed, etc.

Co-factoren voor een verhoogd risico op trombosen ziet men ook:

- Als gevolg van beschadiging van het vaatendotheel.
- Verhoogde neiging van bloedplaatjes om aan elkaar te klitten en een klonter te vormen.
- Een verhoogde oxidatie van LDL-cholesterol.
- Een activatie van factor VII in de stollingscascade.
- Een verhoging van een aantal stollingsfactoren in het plasma zoals factor II, factor IX en factor X.

Daarnaast is bekend dat insuline een belangrijke stimulerende factor is voor het sympathisch zenuwstelsel wat nadelig is voor het hart. Het is duidelijk dat de verhoging van de insulinespiegel in het bloed, die ontstaat als gevolg van insulineresistentie bij het metabool syndroom, mede verantwoordelijk is voor vasoconstrictie (bloedvatenvernauwing) met al de nadelen en risico's op het cardiovasculair systeem zoals hart hypertrofie, hartaritmieën, verhoogde bloeddruk.

Andere factoren kunnen ook bijdragen tot activatie van het sympathisch zenuwstelsel zoals het zogenaamde leptine, dat verhoogd is in het bloed bij mensen met overgewicht (die dus een verhoogd cardiovasculair risico hebben).

De gevolgen voor de volksgezondheid van het metabool syndroom zijn enorm. Dit zien we de laatste jaren in onze dialysepopulatie waarbij er een sterke toename is van het aantal

dialysepatiënten als gevolg van suikerziekte, aderverkalking of een combinatie van beide.

Het is dus duidelijk dat preventie en behandeling van de verschillende elementen van het metabool syndroom ook zullen in staat zijn om de evolutie naar dialyse bij een aantal van deze patiënten zoniet helemaal te voorkomen, dan toch met vele jaren uit te stellen. Dit is de bedoeling van dit artikel om de op heden bekende therapeutische maatregelen nog eens op een rijtje te zetten.

## **2. Preventie van het metabool syndroom**

Correctie van overgewicht door adequate veranderingen in het dieet (mediterraan dieet zoals veel olijven en olijfolie; minder verzadigde vetten; minder calorie-inname; verminderen van overmatige alcoholinname) alsook dagelijks fysieke activiteit gedurende minstens een halfuur gepaard met een matige beperking van zoutinname en zeker een totale rookstop zijn allen zoveel maatregelen die belangrijk zijn in de preventie. Daarnaast hebben heel wat geneesmiddelen hun nut bewezen.

## **3. Geneesmiddelen ter behandeling van overgewicht (heden en toekomst)**

De langetermijn effecten van alle bekende medicamenten tegen overgewicht zijn meestal teleurstellend (jojo-effect).

**Orlistat** inhibeert een enzyme namelijk het lipase in de pancreas en de maag; waardoor er een vermindering is van absorptie van nutritioneel vet doorheen de darmwand naar het bloed met ongeveer 30 %. Dit veroorzaakt een olie-achtige plakkerige stoelgang, alsook niet zelden toegenomen flatulentie, soms stoelgang-incontinentie bij ouderen, wat vaak leidt tot onderbreking van de medicatie door de patiënt.

**Metformine** veroorzaakt een lichte reductie van het lichaamsgewicht in tegenstelling tot andere antidiabetica zoals sulfonylureaderivaten.

**Leptine** is een eiwithormoon dat door de vetcellen wordt geproduceerd en die in feite een vermindering geeft van de eetlust. Leptine veroorzaakt een verhoging van de activiteit van het sympathisch zenuwstelsel met als gevolg bloedvatenvernauwing, harthypertrofie en op de duur hypertensie (vaak ziet men hoge bloeddruk bij mensen met overgewicht en leptine is daar de link tussen).

**Ghreline** is een eiwithormoon dat in de maag

en het eerste stuk van de dunne darm wordt geproduceerd en dat de eetlust stimuleert. Maagverkleining leidt dus tot een vermindering van de productie van ghreline met als gevolg verminderde eetlust. Er bestaat een peptide namelijk het anti-ghreline (het zogenaamde YY-peptide) in het maag-darmstelsel. Dit anti-ghreline onderdrukt de eetlust.

Deze verschillende peptide hormonen (leptine; ghreline) uit het maag-darmstelsel zullen waarschijnlijk in de toekomst de basis vormen voor nieuwe medicamenten die ingrijpen op de eetlust bij patiënten met overgewicht.

Er is een experimenteel medicament met name **Rimonabant** die een selectieve CB1 receptorblokker is (het gaat hier over receptoren in de hersenen in het zogenaamde endocannabinonoïde systeem). Rimonabant heeft bij proefdieren duidelijke gewichts daling veroorzaakt en daling van de triglyceriden in het bloed.

## **4. Geneesmiddelen ter bestrijding van insulineresistentie en diabetes mellitus type 2**

Daar waar juveniele diabetes type 1 of de aangeboren vorm van suikerziekte in de jongere leeftijdjaren steeds insuline vergt, (vermits de sulfonylurea antidiabetische pillen daar ineffectief zijn, omdat er geen functionele pancreasbetacellen nogaanwezig zijn die kunnen reageren op die pillen), is het zo dat een aantal geneesmiddelen wel de bloedsuikerwaarden kunnen doen dalen bij diabetes type 2 of de ouderdomsdiabetes. Als ouderdomsdiabetes in erge mate aanwezig is, is het soms noodzakelijk toch insuline toe te dienen.

- De **sulfonylurea** geneesmiddelen (Glibenclamide; Gliclazide; Glipizide; Glimepiride en Gliquidon) veroorzaken allen een insulineloslating in de pancreas betacellen. Deze medicaties verminderen de kans op microvasculaire complicaties bv. in ogen en nieren. Deze pharmaca voorkomen niet de macrovasculaire complicaties bv. in de kroonslagadervernauwingen in het hart. Deze sulfonylurea medicatie verhoogt het lichaamsgewicht als bijwerking. Gliquidon wordt in de lever afgebroken en is eerste keuze bij nierinsufficiëntie.
- De **glinides** (Repaglinide) verhogen ook zoals de sulfonylureumderivaten de insulineloslating in de pancreas bètacellen. De werkingsduur van deze

glinides is korter dan de sulfonylureaderivaten.

- **Acarbose:** dit is een inhibitor van het al-faglucosidase, waardoor de suiker (glucose) absorptie in de darm vermindert. Dit medicament wordt weinig gebruikt tot nu toe.
- Medicamenten die de insulinegevoeligheid verhogen: het gaat hier om 2 soorten medicamenten namelijk enerzijds metformine en anderzijds de glitazones (pioglitazone, rosiglitazone).

**Metformine** is potentieel interessant omdat het niet alleen de glucoseproductie in de lever vermindert, maar ook de verwerking van glucose door spiercellen en vetcellen verhoogt, waardoor de bloedsuikerwaarden dalen. Metformine mag echter niet worden gebruikt wanneer de nierinsufficiëntie reeds in een gevorderd stadium (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) is ingetreden, omdat er een levensgevaarlijke bijwerking dan kan ontstaan (lactatacidose).

Metformine vermindert het lichaamsgewicht en is dus een goede keuze bij zwaarlijvige type 2 diabetespatiënten. Bovendien kan Metformine goed gecombineerd worden met insuline of andere orale anti-diabetica.

De **glitazones** verhogen zoals Metformine ook de insulinegevoeligheid; als gevolg van een activatie van de zogenaamde PPAR-gamma (peroxisoom poliferator activated receptor type gamma).

Glitazones kunnen echter leiden tot zout- en wateropstapeling in het lichaam via een renaal mechanisme in de nier, met als potentieel gevaar hartoverbelasting en longoedeem met kortademigheid. Een duidelijk bewijs dat glitazones beschermen tegen de cardiovasculaire risico's van diabetes type 2 werd tot nu toe nog niet geleverd.

Een aantal geneesmiddelen tegen hoge bloeddruk hebben ook een effect op de insulineresistentie:

- Thiaziden, diuretica en bètablokkers zijn slecht in dit opzicht vermits ze de insulinegevoeligheid nog doen afnemen.
- Calciumantagonisten en de meeste angiotensine 2 receptorblokkers hebben een neutraal effect op de insulineresistentie. Een uitzondering op de angiotensine 2 receptorblokkers is Telmisartan, dat een gunstig effect heeft op de insulineresistentie

die daardoor gaat dalen. Telmisartan is de enige angiotensine 2 receptorblokker die de PPAR-gamma receptoren gaat stimuleren met als gevolg insulineresistentievermindering. Losartan is de enige A2 receptorblokker die ook een uricosurisch effect (het doet de urinezuuruitscheiding langs de nieren toenemen) en kan dus een goede keuze zijn bij patiënten met een sterk verhoogd urinezuur in het bloed. Een sterk verhoogd urinezuur in het bloed wordt door sommigen als een onafhankelijke risicofactor aanvaard voor hart- en vaatziekten doch niet door alle autoriteiten.

- De angiotensine convertende enzyme inhibitoren doen de insulineresistentie gunstig dalen.

## **5. Geneesmiddelen tegen hoge bloeddruk**

In het algemeen kan men stellen dat alle beschikbare bloeddrukverlagende middelen een nuttig effect hebben op de volksgezondheid, omdat ze via daling van de bloeddruk leiden tot een verlenging van het leven en een vermindering van de complicaties van hoge bloeddruk op hart- en bloedvaten.

In tegenstelling wat men vroeger dacht, is het zo dat men tegenwoordig aanneemt dat zowel de systolische als de diastolische van de bloeddruk belangrijk is wat betreft het cardiovasculair risico. Oudere patiënten hebben vaak stijve bloedvaten en een geïsoleerde verhoogde systolische bloeddruk, die vaak moeilijk te beïnvloeden is met medicamenten. Doch wanneer het lukt de systolische bloeddruk te doen dalen, ziet men een daling van het cardiovasculair risico ook bij deze oudere patiëntengroep met geïsoleerde systolische hoge bloeddrukken.

Welke zijn de beschikbare klassen bloeddrukverlagende medicamenten?

### **5.1 Klasse 1: Diuretica**

Diuretica zijn zout- en wateruitdrijvers langs de nieren. Er zijn de zogenaamde thiaziden diuretica, de lisdiuretica en de kaliumsparende diuretica.

Bij mensen met nierinsufficiëntie zijn kaliumsparende diuretica uiteraard zeer gevaarlijk en te mijden. Bij gevorderde nierinsufficiëntie zijn vaak enkel de lisdiuretica zoals furosemide of bumetanide nog actief. Bij mensen met een nog normale nierfunctie is de eerste keuze medicatie binnen deze

bloeddrukverlagende medicamentenklasse: de thiaziden. Deze worden goed verdragen ook bij de oudere populatie, doch zijn allicht niet de beste keuze bij jonge patiënten die nog vele tientallen jaren moeten leven, omdat hun nadelig effect op de insulineresistentie met al zijn nadelige metabole effecten niet gewenst is.

### 5.2 Klasse 2: Bètablokkers

Ook voor deze groep geldt een daling van de insulinegevoeligheid die niet gewenst is. Vooral bij patiënten met tegelijkertijd hoge bloeddruk en ischemisch hartlijden en hartritmestoornissen kunnen bètablokkers sterk aangewezen zijn. Ze verhogen lichtjes het lichaamsgewicht wat minder goed is.

### 5.3 Klasse 3: Calciumantagonisten

Deze zijn metabool neutraal (hebben geen invloed op de vetten in het bloed en op de insulineresistentie). Kortwerkende calciumantagonisten kunnen soms via reflex activatie van het sympathisch zenuwstelsel leiden tot versnelde hartslag en verhoogd hartzuurstofgebruik. Dit ziet men niet bij de traag werkende retardvormen. Als een reflex tachycardie via reflex activatie van het sympathisch zenuwstelsel een probleem vormt bij calciumantagonisten; kan dit nadelige bijwerkingseffect worden teniet gedaan door tegelijkertijd een bètablokker toe te voegen aan de medicatie.

Dergelijke sympathische zenuwhyperactiviteit zien we niet bij sommige bètablokkers zoals Verapamil en Diltiazem doch dit zijn weinig sterke bloeddrukverlagende middelen.

### 5.4 Klasse 4: Angiotensine convertende enzymen inhibitoren

Het metabool profiel van deze medicatie is gunstig. Ze dalen de insulineresistentie en bieden een bescherming voor hart en nieren bij patiënten met respectievelijk coronair hartlijden en met eiwitverliezende nierziekten.

### 5.5 Klasse 5: Angiotensine 2 receptorblokkers of sarnanen

Over het algemeen hebben sarnanen gelijkaardige gunstige effecten op bloeddruk, nieren en hart als de ACE-inhibitoren. Ze bieden een betere cardioprotectie en renoprotectie dan bv. een beta1 selectieve bètablokker Atenolol. Ze geven minder aanleiding tot nieuw ontstane diabetes in vergelijking met Atenolol.

Losartan is één van deze geneesmiddelen die een uniek gunstig effect heeft op de urinezuurspiegels in het bloed: dit als gevolg van een verhoogde uitscheiding van urinezuur langs de nieren als die nog voldoende werken. Telmisartan heeft een uniek gunstig profiel omdat het een partiële agonist is van de zogenaamd PPAR-gamma receptoren met als gevolg: daling van de bloedsuikerwaarden; vermindering van de insulineresistentie en vermindering van de triglyceriden (vetten) in het bloed.

### 5.6 Klasse 6: Alfablokkers

Het oudste alfablokker medicament Prazosine wordt best niet meer gebruikt gezien zijn slecht farmacokinetisch profiel en belangrijke bijwerkingen (syncope). Doxazosine is een nieuwere alfablokker (nog niet op de markt) met licht gunstige metabole effecten zoals een vermindering van insulineresistentie en verbetering van de bloedsuikerwaarden met een milde daling van de vetten in het plasma.

Sommige alfablokkers zoals Tamsulosine of Alfuzosine veroorzaken een relaxatie van de gladde spiercellen in de prostaat waardoor mensen met prostaatvergroting beter kunnen gaan wateren.

### 5.7 Klasse 7: Centraal werkende bloeddrukverlagers

Oude medicamenten zoals Clonidine of Alfamethyldopa worden nog steeds gebruikt doch wegens hun wat frequentere bijwerkingen zocht men naar alternatieven binnen deze klasse. Men vond die alternatieven onder de vorm van Moxonidine en Urilmenidine, twee medicamenten die inwerken op Imidazoline type 1 receptoren in de hersenstam met als gevolg: verminderde activatie van het sympathisch zenuwstelsel met bloeddrukdaling als gevolg. Daarenboven is het zo dat Moxonidine de insulinegevoeligheid verhoogt; doch het heeft geen effect op de vetten in het bloed.

Om de therapietrouw te verbeteren bij patiënten die wegens hoge bloeddruk niet zelden moeten behandeld worden met 2 of 3 bloeddrukverlagende middelen, werden combinatiepreparaten op de markt gebracht waarbij verschillende preparaten uit verschillende bloeddrukverlagende klassen in 1 pil worden samengebracht (bv. een bètablokker en een diureticum; een thiazide diureticum en een kaliumsparend diureticum, een ACE-inhibitor en een diureticum; een angiotensine 2



receptorblokker en een diureticum).

Misschien zal men in de toekomst nog verder gaan in de ontwikkeling van de zogenaamde "polyvalente pil" waarbij naast 2 of 3 bloedverlagende middelen in 1 pil; ook Aspirine en ook een cholesterolverlagend statine (zie verder) zullen worden vervat.

## **6. Cholesterol en verhoogde vetten in het bloed**

- **Dieet** is hier zeer belangrijk met vermindering van verzadigde vetinname; vermindering van calorie-inname waardoor vermagering, etc.
- De **statines**: dit zijn tegenwoordig de meest frequente vetverlagende geneesmiddelen. De statines inhiberen een enzym namelijk het HMG-co-enzym A-reductase. Dit enzyme bepaalt de hoeveelheid cholesterol synthese in het lichaam. Statines doen dus het cholesterol dalen. Bovendien bevorderen de statines de opname van LDL-cholesterol in de levercellen. Ze hebben nog vele bijkomende voordelen: ze verbeteren de functie van het endotheel, ze stabiliseren aderverkalkingsplaques in de bloedvaten en onderdrukken de ontstekingsreacties in de bloedvaten. Voorbeelden van statines zijn: Simvastatine, Atorvastatine, Fluvastatine. Het effect van statines op het LDL-cholesterol wordt nog versterkt door tegelijkertijd een ander medicament toe te voegen aan deze behandeling: Ezetimibe.

Het effect van statines is des te hoger naar mate men hogere dosissen geeft. Ze beschermen tegen de kroonslagadervernauwingen en hun gevolgen zoals myocardinfarct.

De bijwerkingen zijn meestal mild doch men moet bedacht zijn op leverenzymstoring (1 % van de patiënten) en vooral spierpijn en spierzwakte (1 op 1000 patiënten) die gelukkig zeer zelden (1 op 100 000) leidt tot blokkeren van de nieren door spierafvalstoffen.

Belangrijk is dat statines kunnen interfereren met andere medicamenten; vooral met deze medicamenten die een leverenzym (het cytochroom P450) inhiberen. Immers: andere medicamenten zoals Cyclosporine, Itraconazol, Fluconazol, Clarithromycine, Erythromycine, ... verminderen de afbraak van statines in het lichaam en verhogen dus hun toxiciteitsniveau. Kans op bijwerkingen als gevolg van statines is ook groter bij nier- of leverinsufficiëntie, te weinig werkende schildklier, hoge leeftijd en ernstige infectieziekten. Ze zijn tegenaangewezen bij

zwangerschap en borstvoeding.

- **Ezetimibe**: dit medicament op zichzelf kan het LDL-cholesterol doen dalen met 15 à 20 % door een verminderde absorptie van cholesterol in de darm.
- **Fibraten**: fibraten zijn tegenaangewezen bij ernstige nierinsufficiëntie. Ze activeren een leverenzym PPAR-alfa. Daardoor verminderen ze de biosynthese van triglyceriden en VLDL-vetfracties. Als bijwerking veroorzaken ze buikpijn, diarree en braaklust soms. Omwille van de bijwerkingen wordt Clofibrat nog weinig gebruikt. Wel wordt Gemfibrosyl nog soms gebruikt vooral bij patiënten met geïsoleerde hoge triglyceridenwaarden in het bloed. Men weet niet goed of fibraten nieuwe hartinfarcten echt kunnen voorkomen.
- **Ionenharswisselaars of Resines**: Colestyramine en Colestipol binden vetzuren in de darm, waardoor ze de zogenaamde enterohepatische cyclus van deze vetzuren onderbreken met als gevolg: vermindering van de vetzuurhoeveelheid in de lever, en dus verminderde vetvorming in het bloed. Resines verminderen het LDL-cholesterol, doch als nadeel hebben ze het feit dat ze soms VLDL-productie in de lever doen toenemen in plaats van doen afnemen, waardoor de plasmatriglyceriden stijgen (wat niet gewenst is). Bovendien hebben ze als bijwerking constipatie, flatulentie, braaklust, etc. Bovendien verminderen resines de darmabsorptie van vele andere medicamenten zoals digoxine, orale anticoagulantia, thyroxine, thiaziden diuretica, ... Of resines een belangrijk preventief effect hebben op nieuwe coronaire trombosen is nog maar de vraag.
- **Nicotinezuur** en afgeleide **Acipimox**: nicotinezuur is een wateroplosbare vitamine B dat de afbraak van vetten vermindert in vetweefsel waardoor er minder LDL en veel HDL-cholesterol vrijkomt in de bloedbaan. Nicotinezuur heeft als hinderende bijwerking flushes (door uitzetting van bloedvaten in de huid), een bijwerking die minder frequent wordt gezien bij een synthetisch afgeleide van dit medicament namelijk: Acipimox. Of Acipimox echt hartbeschermend is, is ook nog niet bekend.

### **7. Verhoogd tromboserisico: lage dosis Aspirine**

Dagelijks 80 à 100 mg Aspirine is nuttig gebleken om het risico op arteriële trombosevorming te doen verminderen bij een aantal patiënten

### **8. Pro-inflammatoire CRP-stijging in het bloed**

Een chronische CRP-waarde van meer dan 3 mg% wordt beschouwd als een onafhankelijke risicofactor voor hart- en vaatziekten. Het is geassocieerd met een risico op een hartinfarct over een verloop van 10 jaar met ongeveer 10 à 20 %. Bij een patiënten met een chronisch verhoogd CRP is een lage dosis Aspirine preventief dus nuttig.

### **9. Algemeen besluit**

Het metabool syndroom zoals hoger beschreven, heeft een belangrijke impact op de volksgezondheid met als gevolgen: hart- en vaatziekten zoals hartinfarcten, hoge bloeddruk en nierinsufficiëntie, etc.

Het metabool syndroom verkort niet alleen het leven; het maakt de kwaliteit van het leven ook veel slechter. Preventieve maatregelen zoals dieet, levensstijl, rookstop zijn uitermate belangrijk.

Medicatie tegen hoge bloeddruk en, teveel vetten in het bloed en ter preventie van een verhoogde tromboseneiging; zijn zeker bewezen nuttig voor de volksgezondheid. Keuze van de juiste combinaties van medicamenten hangt mede af van factoren zoals: ernst van hoge bloeddruk, suikerziekte of niet, hartaandoening of niet, antecedenten van trombosen of niet, leeftijd, etc.

#### **ADDENDUM:**

**Merknamen van de in dit artikel vermelde medicamenten – stofnamen:**

STOFNAAM	MERKNAAM (IN DE APOTHEEK)
Acarbose	Glucobay
Acipimox	Olbetam
Alfamethyldopa	Aldomet
Alfuzocine	Xatral
Atenolol	Tenormin
Atorvastatine	Lipitor
Bumetanide	Burinex
Clonidine	Catapressan
Colestipol	Colestid
Colestyramine	Questran
Diltiazem	Tildiem
Ezetimibe	Ezetrol
Fluvastatine	Lescol
Furosemide	Lasix
Glibenclamide	Daonil; Euglucon
Gliclazide	Diamicron
Glimepiride	Amarylle
Glipizide	Glibenese; Minidiab
Gliquidon	Glurenorm
Losartan	Loortan; Cozaar
Metformine	Metformax;
Moxonidine	Moxon
Orlistat	Xenical
Pioglitazone	Actos
Prazosine	Minipress
Repaglinide	Novonorm
Rosiglitazone	Avandia
Simvastatine	Zocor
Tamsulosine	Omic
Telmisartan	Kinzalmono;
Verapamil	Isoptine