

Het insulineresistentiesyndroom: ook in de huisartspraktijk een relevant concept

LOUWRENS J. BOOMSMA
RONALD P. STOLK

Boomsma LJ, Stolk RP. Het insulineresistentiesyndroom: ook in de huisartspraktijk een relevant concept. Huisarts Wet 1999;42(13): 602-4.

Tot het insulineresistentiesyndroom (IRS) behoren de volgende aandoeningen: (centrale) adipositas, hypertensie, gestoorde glucosetolerantie of diabetes mellitus type 2, en stoornissen in het vetspectrum. Het IRS is de pathofysiologische onderbouwing van de stelling dat verschillende metabole risicofactoren voor hart- en vaatziekten geen geïsoleerde verschijnselen zijn, maar met elkaar een cluster van risicofactoren vormen. Gezien deze clustering van risicofactoren dient het totale cardiovasculaire risicoprofiel van de individuele patiënt te worden behandeld. Voedings- en leefstijladvies blijven een hoeksteen bij de behandeling van cardiovasculaire risicofactoren en ook bij het IRS. Er is nog geen medicatie voor de behandeling van het IRS in de huisartspraktijk. De bestaande richtlijnen met betrekking tot de risicofactoren voor hart- en vaatziekten behoeven op basis van het bestaan van het IRS nog niet te worden aangepast.

L.J. Boomsma, huisarts te Nijverdal; dr. R.P. Stolk, klinisch epidemioloog, Julius Centrum voor Patiëntgebonden Onderzoek, Universitair Medisch Centrum Utrecht.
Correspondentie: L.J. Boomsma, Parallelweg 17, 7442 EA Nijverdal.

Inleiding

In 1988 werd een 'syndroom X' beschreven, waarin de diverse metabole, cardiovasculaire risicofactoren onder één noemer werden gebracht.¹ Deze risicofactoren zijn: (centrale) adipositas, hypertensie, verminderde glucosetolerantie met een geleidelijke overgang naar diabetes mellitus, en vetstofwisselingsstoornissen als hypertriglyceridemie en een verlaagd HDL-cholesterolgehalte.¹⁻⁶ Deze clustering zou berusten op een verminderde insulinegevoeligheid; men spreekt daarom van het 'insulineresistentiesyndroom' (IRS) of het metabole syndroom.^{1,2,5-7} Onlangs is ook een relatie gevonden tussen het IRS en hyperuricemie, verminderde fibrinolyse en homocysteïne.^{3,8-10}

Het is aannemelijk dat het IRS vaak voorkomt in de huisartspraktijk. Exacte cijfers ontbreken echter. In deze beschouwing gaan wij in op die aspecten van het IRS die relevant zijn voor de huisartspraktijk: bij wie is de diagnose IRS te stellen en welke consequenties heeft dit voor therapie en eventueel preventie.

Pathofysiologie

Insuline speelt een belangrijke rol bij de opname van glucose in vet- en spierweefsel.^{3,11} Insulineresistentie is een verminderde gevoeligheid van de perifere weefsels voor het bloedglucose-verlagende effect van insuline. De insulinerceptor is niet aangedaan; het probleem bevindt zich intracellulair, maar de exacte locatie is niet bekend.¹² Als compensatie ontstaat er hyperinsulinemie.^{2,4,12}

Hyperinsulinemie is mogelijk direct gerelateerd aan verhoogde bloeddruk: insuline stimuleert het sympatische zenuwstelsel, bevordert daarmee de terugresorptie van natrium uit de distale niertubulus en verhoogt de tonus van de vaatwand met als resultaat bloeddrukverhoging.^{2,3,7,11}

De verhoogde insulinespiegels putten de bètacellen van de pancreas uit en leiden uiteindelijk tot het ontstaan van diabetes mellitus type 2.^{13,14} Matige insulineresistentie leidt tot een geringe verhoging

van de bloedglucosespiegel (gestoorde glucosetolerantie), maar ook tot verstoring van de andere componenten van het IRS, zoals bloeddruk en HDL-cholesterol.¹³⁻¹⁵

Wat de oorzaak van het IRS betreft, is er een erfelijke component, maar deze is van ondergeschikt belang.^{2,3} De belangrijkste omgevingsfactor voor het ontstaan van het IRS is een voedingspatroon, dat in combinatie met verminderde lichamelijke activiteit leidt tot overgewicht. Het gaat vooral om een verhoogde opname van (verzadigd) vet en vetzuren, enkelvoudige suikers en een verminderde opname van voedingsvezels.¹⁶

Risicofactoren

De pathofysiologische processen bij het IRS vormen een verklaring voor het feit dat de afzonderlijke risicofactoren voor hart- en vaatziekten met elkaar samenhangen. De risicofactoren komen gecombineerd voor en kunnen in elkaar overgaan, bijvoorbeeld van hypertensie naar diabetes mellitus. Minder duidelijk is of bij de afzonderlijke risicofactoren ook altijd sprake is van IRS en zo ja, in hoeverre de progressie van het IRS, en met name het ontstaan van diabetes mellitus, is te voorkomen met interventies.^{14,15,17} We zullen dat voor de afzonderlijke risicofactoren nagaan.

Obesitas

Bij patiënten met obesitas en vooral een toegenomen hoeveelheid abdominaal vet, zijn verminderde gevoeligheid voor insuline en hyperinsulinemie vastgesteld.^{3-5,18} De hoogte van de Quetelet-index (QI) geeft een indicatie voor het risico op hart- en vaatziekten of latere diabetes mellitus. De optimale QI ligt tussen 20-24 kg/m²; bij hogere waarden neemt de insulineresistentie en daarmee het cardiovasculaire risico sterk toe.^{19,20}

Naast de QI is ook de vetverdeling van belang: een hoge middel-heupomtrektratio (mannen >1,0; vrouwen >0,9) wijst op een overmatige vetopslag in de buikholte.^{19,20} Dit vetweefsel is relatief ongevoelig voor

remming van de lipolyse door insuline. Men spreekt ook wel van 'de ziekte van Cushing van het omentum'.²¹ Recent blijkt de middelomtrek alleen al voldoende om de mate van adipositas vast te stellen: bij mannen wijst een middelomtrek van 94-102 cm op overgewicht, en van meer dan 102 cm op obesitas; bij vrouwen zijn die maten respectievelijk 80-88 cm en >88 cm.²⁰

Hypertensie

Patiënten met hypertensie blijken vaak insulineresistent te zijn.^{2-4,22-23} Ook bij kinderen en adolescenten is een relatie gevonden tussen bloeddruk en insulinespiegels.²⁴ Een belangrijke rol is daarbij weggelegd voor de behandeling met thiazidediuretica. In hogere doses beïnvloeden deze thiazidediuretica het IRS in ongunstige zin, met name door de invloed op de kaliumhuishouding.^{23,25,26} Bij grotere vervolgonderzoeken bleek dat hypertensiepatiënten behandeld met diuretica en/of bètablokkers vaker diabetes ontwikkelden.^{7,23,27}

Niet alle patiënten met hypertensie zijn insulineresistent, maar de combinatie van hypertensie met obesitas is verdacht voor IRS.²

Vetstofwisselingsstoornissen

Bij Patiënten met vetstofwisselingsstoornissen zoals verhoogde triglyceridengehalten en/of verlaagde HDL-cholesterolwaarden is verminderde gevoeligheid voor insuline en hyperinsulinemie aangetoond.^{1,3,4} Ook het totale serumcholesterol is gecorreleerd met insulineresistentie.^{16,28}

Vuistregel

Voor de huisartspraktijk kan men uitgaan van de volgende vuistregel: bij drie of meer componenten van het IRS is er sprake van insulineresistentie.^{6,15} Dit komt in grote lijnen overeen met de definitie die door de WHO is voorgesteld.⁶

Insulinemetingen zijn in de huisartspraktijk niet nodig. Het is voor de huisarts wel van belang om de afzonderlijke componenten van het IRS in kaart te brengen en daarmee een compleet risicoprofiel voor hart- en vaatziekten op te stellen. In

de recent uitgekomen CBO-consensus Cholesterol en de herziene NHG-Standaard Diabetes Mellitus Type 2 wordt ook het complete risicoprofiel benadrukt.^{29,30} Daarbij dient men te bedenken dat de combinatie van risicofactoren samengaat met een extra toename van het cardiovasculaire risico, zodat de grenswaarden van de afzonderlijke aandoeningen zijn verlaagd. Zo ligt een bloeddruk van 150/90 mmHg als geïsoleerde meting binnen normale grenzen; in combinatie met een nuchtere capillaire bloedsuiker van 5,8 mmol/l én overgewicht is echter extra aandacht geboden.

Behandeling

De eerste stap bij de behandeling van cardiovasculaire risicofactoren en ook het IRS is een verandering van levensstijl door aanpassing van voeding en meer beweging.¹⁶ De belangrijkste beperking geldt verzadigde vetten in combinatie met enkelvoudige suikers, zoals die veel voorkomen in koek en gebak.¹⁶ Daarnaast heeft de inname van voedingsvezel (pectine) een gunstig effect op het IRS.¹⁶ Matig alcoholgebruik (tot twee eenheden per dag) heeft een gunstig effect op het IRS.³¹

Regelmatige lichaamsbeweging heeft een gunstig effect op het gehalte aan VLDL, LDL en HDL, verlaagt de bloeddruk en verbetert de insulineresistentie; een exacte omschrijving van de mate van lichaamsbeweging die vereist is om deze gunstige effecten te bereiken, is echter moeilijk te geven.^{3,4,16,32}

Van voedingssupplementen is onvoldoende aangetoond dat deze een rol spelen in de behandeling van het IRS.^{3,16,33}

Behandeling van het IRS met medicatie wordt op verschillende plaatsen onderzocht, maar is nog niet algemeen toepasbaar. Van metformine en thiazolidinedionen zijn gunstige effecten beschreven, maar de waarde voor de praktijk is nog onvoldoende duidelijk.^{4,34} Ook de ontwikkelingen op het terrein van obesitasmedicatie zijn veelbelovend, maar nog niet toepasbaar in de huisartspraktijk.³⁵

Gezien het versterkende effect van diuretica op het IRS, verdient het aanbeveling diuretica laag te doseren of een kaliumsparend diureticum toe te voegen.^{26,36} Ondanks het negatieve effect van een aantal bètablokkerende middelen op het IRS, is er onvoldoende reden om bij de behandeling van hypertensie deze medicatie te mijden en alleen daarom aan andere medicatie de voorkeur te geven.^{27,30,37}

Statines hebben een gunstig effect op de vetstofwisseling, zeker bij patiënten met diabetes mellitus.²⁸⁻³⁰ Een invloed van deze medicijnen op het IRS is niet waar-schijnlijk.

Zolang er nog geen medicamenteuze therapie bestaat voor het IRS als geheel, zal de patent moeten worden ingesteld op bloeddruk-, lipiden-en/of glucoseverlagende medicatie conform de (gereviseerde) richtlijnen.^{29,30,37} Strikte bloeddrukverlaging blijkt effectiever in het verlagen van het cardiovasculaire risico bij patiënten met diabetes mellitus type 2 dan strikte glucoseregulatie.³⁰

Beschouwing

Het insulineresistentiesyndroom is voor de huisarts relevant, omdat het een verklaring geeft voor het gecombineerd voorkomen van risicofactoren voor hart- en vaatziekten en de relatie met diabetes mellitus type 2.

Iedere patiënt met een cardiovasculair risico heeft recht op een inventarisatie van het complete risicoprofiel: lengte/gewicht (QI), middelomtrek, bloeddruk, vetspectrum en een nuchtere glucosewaarde. Als de waarde van een afzonderlijke meting (bijvoorbeeld een bloeddruk van 150/90 mmHg bij herhaling) nog wel binnen de gestelde grenzen ligt, kan er, in geval van een combinatie met hoog-normale waarden van andere risicofactoren, toch aanleiding zijn om actie te ondernemen. Er is nog geen afdoende medicamenteuze behandeling van het IRS. Evenmin is aangetoond dat bij aanwezigheid van het IRS de bestaande richtlijnen voor de behandeling van cardiovasculaire risicofactoren moeten worden gewijzigd.

Literatuur

- 1 Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Banting lecture 1988. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
- 2 Moller DE, Flier JS. Insulin resistance-mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991;325:938-48.
- 3 Pool PE. The case for metabolic hypertension: is it time to restructure the hypertension paradigm? *Prog Cardiovasc Dis* 1993;36:1-38.
- 4 Krentz AJ. Insulin resistance. *BMJ* 1996;717: 1385-9.
- 5 Meigs JB, D'Agostino RB, Wilson PWF, et al. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 1997;46:1594-1600.
- 6 Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diab Med* 1998;15:539-53.
- 7 Ferranini E, Natali A. Essential hypertension, metabolic disorders, and insulin resistance. *Am Heart J* 1991;121:1274-82.
- 8 Facchini F, Chen YDI, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991;266:3008-12.
- 9 Stehouwer CDA. Vaatcomplicaties bij diabetes mellitus: de rol van disfunctie van het endotheel. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:870-4.
- 10 Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-57.
- 11 Natali A, Santoro D, Palombo C, et al. Impaired insulin action on skeletal muscle metabolism in essential hypertension. *Hypertension* 1991;17: 170-8.
- 12 De Vries CP, Van Haefen TW, Wieringa Tj, Van der Veen EA. De insulinereceptor. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134:891-5.
- 13 Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, et al. A two-step model for development of non-insulin-dependent diabetes. *Am J Med* 1991;90:229-35.
- 14 Yki-Järvinen H. Pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1994;343:91-5.
- 15 Nijpels G. The natural history of impaired glucose tolerance. The Hoorn Study. Amsterdam: Thesis, 1996.
- 16 Feskens EJM, Loeber JG, Kromhout D. Diet and physical activity as determinants of hyperinsulinemia: the Zutphen elderly study. *Am J Epidemiol* 1994;140:350-60.
- 17 O'Rahilly S, Hattersley A, Vaag A, Gray H. Insulin resistance as the major cause of impaired glucose tolerance; a self-fulfilling prophesy? *Lancet* 1994;344:585-9.
- 18 Caro JF. Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrin Met* 1991;73:691-6.
- 19 Shaper AG, Wannamethee SG, Walker M. Body weight: implications for the prevention of coronary heart disease, stroke and diabetes mellitus in a cohort study of middle aged men. *BMJ* 1997; 314:1311-7.
- 20 Lean MEJ, Han TS, Seidell JC. Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference. *Lancet* 1998;351:853-6.
- 21 Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM. Does central obesity reflect 'Cushing's disease of the omentum'? *Lancet* 1997;349:1210-3.
- 22 Niskanen LK, Uusitupa MI, Pyörälä K. The relationship of hyperinsulinaemia to the development of hypertension in type II diabetic patients and in non-diabetic subjects. *J Hum Hypertens* 1991;5:155-9.
- 23 Sowers JR. Is hypertension an insulin-resistant state? Metabolic changes associated with hypertension and antihypertensive therapy. *Am Heart J* 1991;122:932-5.
- 24 Jiang X, Srinivasan SR, Bao W, Berenson GS. Association of fasting insulin with blood pressure in young individuals. *Arch Intern Med* 1993; 153:323-8.
- 25 Lithell HO. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. *Diabetes Care* 1991;14:203-9.
- 26 Harper R, Ennis CN, Sheridan B, et al. Effects of low dose versus conventional dose thiazide diuretic on insulin action in essential hypertension. *BMJ* 1994;309:226-30.
- 27 Andersson OK, Gudbrandsson T, Jamerson K. Metabolic adverse effects of thiazide diuretics: the importance of normokalaemia. *J Intern Med* 1991;735:89-96(suppl).
- 28 Syväne M, Taskinen MR. Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1997;350 (Suppl I):20-3.
- 29 CBO-consensus cholesterol, tweede herziening. Den Haag: Nederlandse Hartstichting, 1998.
- 30 Rutten GEHM, Verhoeven S, Heine RJ, et al. NHG-Standaard Diabetes Mellitus type 2 (eerste herziening). *Huisarts Wet* 1999;42(2):67-84.
- 31 Kiechl S, Willeit J, Poewe W, et al. Insulin sensitivity and regular alcohol consumption: large prospective, cross sectional population study (Bruneck study). *BMJ* 1996;313:1040-4.
- 32 Lynch J, Helmrich SP, Lakka TA, et al. Moderately intense physical activities and high levels of cardiovascular fitness reduce the risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in middle-aged men. *Arch Intern Med* 1996;156:1307-14.
- 33 Gazis A, Page S, Cockcroft J. Vitamin E and cardiovascular protection in diabetes. *BMJ* 1997; 314:1845-6.
- 34 Nolan JJ, Ludvik B, Beeders P, et al. Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Engl J Med* 1994;331:1188-93.
- 35 Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998;352:167-72.
- 36 Dorhout Mees EJ. Eerherstel voor zoutbeperking en diuretica bij de behandeling van hypertensie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:2610-4.
- 37 Walma EP, Grundmeijer HGLM, Thomas S, et al. NHG-Standaard Hypertensie (eerste herziening). *Huisarts Wet* 1997;40:598-617. ■