

# Chronische complicaties van diabetes

*Prof. Dr. M. Buysschaert, dienst voor endocrinologie en voeding, Universitaire ziekenhuizen Saint-Luc, Brussel  
Diagnose, Hoechts Marion Roussel, 15 maart 1999, nummer 335*

## **1. Inleiding en doelstellingen**

De chronische complicaties van diabetes - en de preventie ervan - blijven een dagelijkse bekommernis voor de diabetoloog. De belangrijkste chronische verwickelingen zijn: neuropathie, retinopathie, nefropathie en macroangiopathie. Talrijke epidemiologische studies tonen aan dat deze verwickelingen optreden na enkele jaren slecht gecontroleerde hyperglycemie. Daarnaast zijn er ook andere onderzoeken die aantonen dat deze verwickelingen kunnen worden voorkomen door een uitstekende controle van de glycemie. Dat is zeker het geval bij type 1 diabetes en werd recent ook bevestigd bij type 2 diabetes.

Dit artikel heeft tot doel de pathofysiologie (mechanismen) en de belangrijkste klinische kenmerken van deze complicaties en de behandeling ervan te beschrijven.

## **2. Belangrijkste mechanismen**

De complicaties van diabetes mellitus evolueren van een stadium van "functionele" afwijkingen, die reversibel zijn mits een goede glycemiecontrole, naar een stadium van irreversibele "structurele letsels". Dit concept wordt geïllustreerd door de natuurlijke geschiedenis van de renale micro-angiopathie die evolueert van een (reversibele) fase van micro-albuminurie naar een fase van (irreversibele) nierinsufficiëntie. Deze functionele en structurele complicaties worden veroorzaakt door chronische hyperglycemie. De complexe pathofysiologische mechanismen die daarbij een rol spelen, zijn in tabel 1 geïllustreerd. Chronische hyperglycemie leidt tot drie bijzonder belangrijke pathofysiologische afwijkingen, namelijk hemodynamische afwijkingen (vasodilatatie), een abnormaal sterke werking van de polyol-route (overproductie van sorbitol en fructose) en de niet-enzymatische glycering van eiwitten (met lokale productie van cytokinen en groeifactoren).

## **3. Klinische aspecten**

### **Neuropathie**

Deze complicatie omvat allerlei klinische beelden en symptomen (tabel 2). Men onderscheidt vooral de perifere - overwegend sensibele - neuropathie, de autonome neuropathie en mono- en multineuritis. De diabetische voet in zijn vorm van perforerende wonde van de voetzool is gewoonlijk een verwickeling van een soms miskende polyneuropathie.

### **Retinopathie**

Retinopathie is een microangiopathie met vooral aantasting van de capillairen van het netvlies. Onbehandelde diabetische retinopathie is in de geïndustrialiseerde landen een frequente oorzaak van blindheid. Gewoonlijk maakt men een onderscheid tussen gewone ("background") retinopathie, exsudatieve retinopathie (met een verhoogde capillaire permeabiliteit en in het eindstadium macula-oedeem) en (pre)proliferatieve retinopathie (ten gevolge van vaatocclusies en hypoxie met reactionele neoproliferatie van de bloedvaatjes).

### **Nefropathie**

Men onderscheidt meerdere fasen in de evolutie van diabetisch nierlijden. Een "beginnende" (incipiens) nefropathie wordt gekenmerkt door een blijvende micro-albuminurie (urinaire albumine-excretie meer dan 30 maar minder dan 300 mg/24 uur (20-200 µg/min of 20-200 mg/l)). In dit stadium is de bloeddruk gewoonlijk nog (hoog)normaal.

Bijna de helft van de patiënten met microalbuminurie zal evolueren naar “macroproteïnurie” (albuminurie groter dan 300 mg/24 uur of een proteïnurie van 500 mg/24 uur). In dit stadium vertoont de patiënt gewoonlijk arteriële hypertensie (en de andere chronische verwickelingen van diabetes). Uiteindelijk evolueren deze patiënten naar terminale nierinsufficiëntie.

### **Macroangiopathie**

Macroangiopathie is een zeer frequente verwickeling van diabetes mellitus (vooral bij type 2 diabetes). De belangrijkste klinische vormen ervan (atheromatose) zijn coronair hartlijden, cerebrovasculaire accidenten en atheromatose van de onderste ledematen (deze atheromatose verergert de pathologie van de diabetische voet). De incidentie van coronaire en/of cerebrale atheromatose is tweemaal tot viermaal hoger bij patiënten met diabetes dan bij personen zonder diabetes. De incidentie van atheromatose van de onderste ledematen is nog hoger. Micro-albuminurie, een teken van difuus endotheellijden (en niet alleen van glomerulair lijden), is een uitstekende indicator van het cardiovasculair risico net zoals hyperhomocysteinemie.

### **4. Behandeling**

Zowel de preventie als de behandeling van de verwickelingen berusten vooral op een optimale controle van de glycemie. De Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) die werd uitgevoerd bij 1441 type 1 diabetespatiënten van 13 tot 39 jaar die gedurende 7 jaar werden gevolgd, wees op een daling van de neurologische en microvasculaire verwickelingen met ongeveer 50 % bij de patiënten die intensief met insuline werden behandeld (mediane HbA1c: 7,1 %) in vergelijking met de diabetespatiënten die op een meer conventionele wijze werden behandeld (HbA1c: 8,9 %).

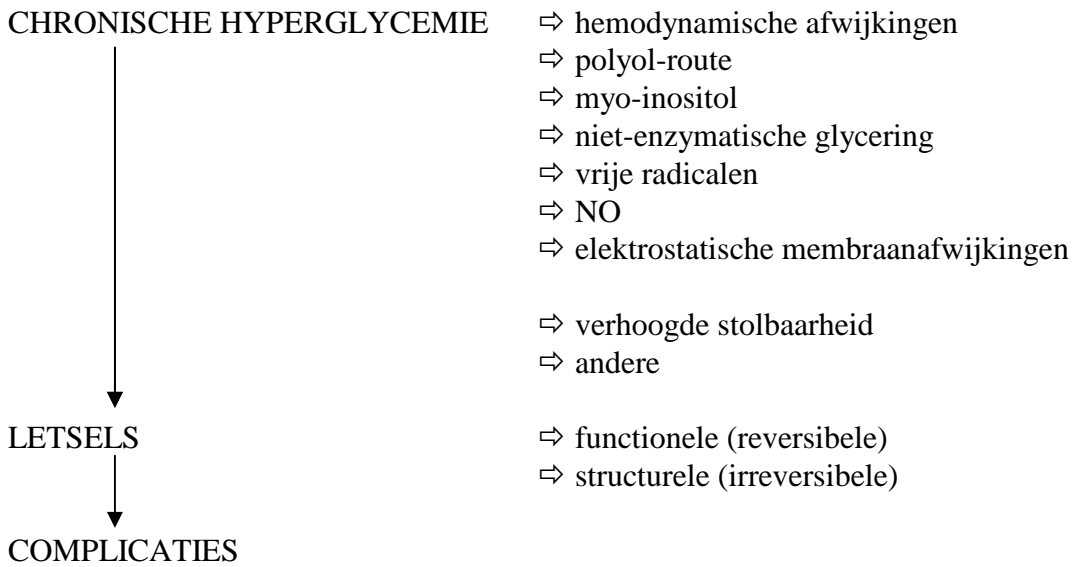
In 1998 kwam de United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) tot eenzelfde besluit voor type 2 diabetes. Een intensieve behandeling gedurende 10 jaar, zodra de diagnose diabetes werd gesteld, van 1156 patiënten met insuline en van 1573 patiënten met sulfonylurea (HbA1c: 7,0 %), resulteerde in een aanzienlijke daling van de incidentie van chronische complicaties in vergelijking met een conventionele behandeling (hoofdzakelijk dieet) bij 1138 patiënten (tabel 3). In de subgroep van 342 obese type 2 diabetespatiënten die met metformine werden behandeld, werd bovendien een significante daling van de mortaliteit en de incidentie van verwickelingen vastgesteld.

Een even belangrijke vaststelling van de UKPDS, naast de impact van een goede glycemiecontrole, was het aantonen van het effect van een correcte bloeddrukcontrole. Een gemiddelde bloeddruk van 144/82 mmHg gedurende 9 jaar follow-up (door behandeling met ACE-remmers of bèta-blokkers) resulteerde in een daling van de mortaliteit door diabetes met 32 % ( $p = 0,019$ ), een daling van de incidentie van myocardinfarct met 21 % ( $p = 0,13$ ), van de incidentie van cerebrovasculaire accidenten met 44 % ( $p = 0,013$ ) en van de incidentie van micro-angiopathie met 37 % ( $p = 0,0092$ ) in vergelijking met een bloeddruk van 154/87 mmHg (onder behandeling met conventionele antihypertensiva).

### **5. Preventie en klinische follow-up**

Samengevat, chronische hyperglycemie is verantwoordelijk voor de ontwikkeling en de progressie van de chronische complicaties van diabetes. De pathofysiologische mechanismen die daarbij een rol spelen, zijn zeer gevarieerd. Zowel bij type 1 als bij type 2 diabetes is thans aangetoond dat een optimale glycemiecontrole vanaf het begin van de ziekte de eerste - preventieve - behandeling van deze complicaties vormt. Daarnaast dient ook te worden gestreefd naar een optimale bloeddrukcontrole. Tabel 4 toont welke onderzoeken aangewezen zijn om de chronische verwickelingen te voorkomen. Het spreekt vanzelf dat bestaande verwickelingen een specifieke behandeling vereisen (bijv. laser in geval van retinopathie). Even belangrijk zijn de specifieke maatregelen, zoals rookstop, de behandeling van hypercholesterolemie en/of de verzorging van de voeten. Dit geheel van maatregelen zou in de toekomst de chronische complicaties - met hun medische, humane en financiële gevolgen - uit de wereld moeten helpen.

**Tabel 1: Pathofysiologie van de complicaties**



**Tabel 2: Neuropathie: classificatie**

**Bilaterale perifere neuropathie**

- ✓ overwegend sensibele
- ✓ overwegend motorische
- ✓ gemengde

**Autonome neuropathie**

- ✓ cardiovasculaire
- ✓ gastro-intestinale
- ✓ urogenitale
- ✓ van de zweetklieren
- ✓ neuro-endocriene
- ✓ andere

**Mononeuritis en polyneuritis**

- ✓ hersenzenuwen
  - ✓ perifere zenuwen
  - ✓ zenuwen van de romp
- 
- ✓ acute pijnlijke neuropathie
  - ✓ proximale amyotrofie van de onderste ledematen

**Tabel 3: UKPDS: Intensieve versus conventionele behandeling**

Mortaliteit	↓ 6% (p=0,44)
Alle accidenten te wijten aan diabetes	↓↓ 12% (p=0,029)
Microangiopathie	↓↓ 25% (p=0,0099)
Myocardinfarct	↓↓ 16% (p=0,052)

Tabel 4: Preventie van de chronische complicaties, belangrijkste onderzoeken

• Gewicht	elke raadpleging
• Bloeddruk	elke raadpleging
• Onderzoek van de voeten	elke raadpleging
• HbA1c	2-3/jaar
• Oogfundus	1/jaar
• Lipidenprofiel	1/jaar
• Proteïnurie	1/jaar
• Micro-albuminurie	1/jaar (indien proteihurie negatief)