

# Behandeling van complicaties bij diabetes

*Margo P. Coheh, MD, Professor of Medicine, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Newark, N.J., USA*

*James B. Field, MD, Ruthedord Professor of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA*

*Arthur Krosnick, MD, Medical director, Princeton Diabetic Treatment and Education Center, Princeton, N.J., USA*

*Harol E. Lebovitz, MD, Program Director, General Clinical Research Center, State University of New York Health Science Center at Brooklyn NY, USA*

*Michael A. Pfeifer, MD, associate professor of medicine, University of Louisville School of Medicine, Louisville, Ky, USA*

*Patiënt Care, november 1990, volume 13, nummer 10 - pg. 23-42*

Omdat het vrijwel onmogelijk is het begin van hyperglykemie vast te stellen, is het moeilijk de kans op complicaties bij type 2 diabetes te voorspellen. Het komt aan op waakzaamheid en preventie.

## EXPRES-INFORMATIE

**Onderzoek op complicaties bij de patiënt: een belangrijk doel bij de niet-insulineafhankelijke of type 2 diabetes is het voorkomen van de gevolgen. Controle van het bloedsuikergehalte leidt een eind in deze richting, maar het is moeilijk om te weten te komen hoe lang de patiënt hyperglykemie had voordat de diagnose diabetes is gesteld. De belangrijkste preventieve maatregelen zijn gericht op macrovasculaire en microvasculaire aandoeningen. Hoewel voorkomen beter is dan genezen, kunnen deze complicaties met verscheidene therapeutische maatregelen worden bestreden.**

De behandeling van niet-insulineafhankelijke diabetes (ook wel type 2 diabetes genoemd) heeft als belangrijkste doel: het voorkomen van complicaties. De litanie van gevolgen van diabetes is bekend.

- Patiënten met diabetes hebben tenminste tweemaal zoveel kans te overlijden aan coronaire ziekten (coronary artery disease of CAD) als de gemiddelde bevolking.
- Vijftig procent van de patiënten met type 2 diabetes vertoont tekenen van een aandoening van de retina binnen 10 jaar na het stellen van de diagnose. Diabetes is de belangrijkste oorzaak van blindheid bij volwassenen.
- Bij niet minder dan 10% van de patiënten met type 2 diabetes treedt een nierziekte op binnen twintig jaar nadat de diagnose is gesteld. Ongeveer 20% van de patiënten die zich aandient voor behandeling van vergevorderde nierziekten, heeft diabetes.
- Perifere vaatziekten komen naar schatting vijfmaal zo vaak voor bij diabetici als bij niet-diabetici.
- De helft van de amputaties op niet-traumatische indicatie in de Verenigde Staten vindt plaats bij diabetici.
- Sensomotorische en autonome neuropathie komen dermate vaak voor en geven zoveel klachten dat vroegere onderzoekers meenden dat diabetes op de eerste plaats een neurologische ziekte was (zie figuur 1).

Grote onderzoeken in de doorsneebevolking en dierexperimenten geven aanwijzingen dat beheersing van de hyperglykemie de kans op complicaties vermindert. Er is evenwel geen prospectief onderzoek voltooid dat dit bewijst. Omdat het vrijwel onmogelijk is met zekerheid te zeggen hoe lang de hyperglykemie bij een patiënt met type 2 diabetes heeft bestaan - en dus hoe lang gevoelige weefsels waren blootgesteld aan toxische glucosegehalten - bestaat er geen betrouwbaar tijdschema voor de ontwikkeling van complicaties. Afwijkingen van de retina kunnen bijvoorbeeld al ver gevorderd zijn als de diagnose diabetes wordt gesteld. Als gevolg van deze onzekerheid beginnen de behandeling en controle van diabetes en de complicaties daarvan op het moment van de diagnose en wordt met tussenpozen van 6 tot 12 maanden voortgezet. Een belangrijke poging tot preventie richt zich op macrovasculaire ziekten - coronaire ziekten, cerebrovasculaire atherosclerose en perifere vaatziekten. Diabetes is één van de belangrijkste doodsoorzaken in de Verenigde Staten en de meeste van die

sterfgevallen komen voor rekening van macrovasculaire ziekten.

De preventie richt zich ook op microvasculaire ziekten zoals retinopathie en nefropathie. Hypertensie, hyperglykemie, hyperlipidemie, roken en mogelijk gebrek aan lichaamsbeweging lijken samen te werken om zowel micro- als macrovasculaire ziekten te laten ontstaan.

## **EXPRES-INFORMATIE**

**Begin van behandeling ter voorkoming van hypertensie: beheersing van de bloeddruk is de sleutel tot preventie van coronaire, perifere vasculaire, renale en retinale aandoeningen. Zodra secundaire oorzaken zijn uitgesloten, begint de behandeling met niet-farmacologische maatregelen waarvan sommige ook van belang zijn voor het op peil houden van het bloedsuikergehalte. Geef medicatie als na drie maanden de bloeddruk nog abnormaal hoog blijft. Diabetespatiënten reageren in het algemeen niet anders op antihypertensiva dan niet-diabetici, maar sommige medicamenten verdienen de voorkeur boven andere wegens mogelijke bijwerkingen.**

Bij de preventie van complicaties van type 2 diabetes is een agressieve behandeling van hypertensie van vrijwel even groot belang zijn als het normaliseren van de bloedsuikerspiegels. Behalve de invloed op macrovasculaire ziekten is hypertensie in verband gebracht met versnelling van diabetische nierinsufficiëntie en het optreden van diabetische retinopathie. Er zijn aanwijzingen dat het handhaven van een normale bloeddruk bij een diabetespatiënt minder albuminurie veroorzaakt en een vertraging van de afname van glomerulaire infiltratie.

Als de diagnose diabetes éénmaal is gesteld moet een aantal oorzaken - hoe buitenissig en zeldzaam ook - worden uitgesloten. Volgens de huidige criteria heeft een patiënt hypertensie als ten minste driemaal een gemiddelde diastolische bloeddruk van 90 mm Hg of hoger en een systolische bloeddruk van 140 mm Hg of hoger is gevonden.<sup>(1)</sup> De bloeddruk moet liggend en staand worden gemeten om vast te stellen of de patiënt lijdt aan een autonome neuropathie, met daardoor meer kans op het optreden van orthostatische hypotensie. Stel ook vast of de patiënt medicijnen gebruikt die de bloeddruk kunnen verhogen, vooral eetlustremmers of orale contraceptiva. Aanvullend diagnostisch onderzoek kan nodig zijn als sprake is van een mogelijke secundaire hypertensie. Daarop kan een snel toenemende of maligne hypertensie op één van de volgende aandoeningen wijzen:

- polykystische nieren (eventuele zwellingen in abdomen of nierstreek);
- aandoeningen van de niervaten (abdominaal geruis, vooral als dit diastolisch is of lateraal is gelokaliseerd);
- coarctatie van de aorta (vertraagde of afwezige femorale pols of verlaagde bloeddruk in de benen);
- syndroom van Cushing {obesitas van de romp met gepigmenteerde striae};
- feochromocytoom (paroxysmale tachycardie, transpireren, orthostatische hypotensie en bleekheid).

Bij een patiënt met primaire essentiële hypertensie hangt de therapiekeuze af van de mate van bloeddrukverhoging, de mate van hyperglykemie en de aanwezigheid van andere complicaties. Niet-farmacologische maatregelen worden aanbevolen als aanvangstherapie bij alle patiënten met hypertensie; bij patiënten met diabetes zijn sommige van deze maatregelen ook van belang bij de algemene behandeling. Gewichtsverlies en aanpassing van het dieet zijn de hoekstenen van de behandeling van hyperglykemie bij type 2 diabetes en daardoor kan eveneens de bloeddruk dalen. Voor een patiënt kan regelmatige lichaamsbeweging als onderdeel van een programma om af te vallen, nuttig zijn voor de bloeddruk. Sommige patiënten reageren gunstig op een zoutarm dieet. Beperking van zout tot 70-90 mEq of 2 g natrium (5 g zout) is verstandig tenzij de patiënt last heeft van orthostatische hypotensie of een nefropathie met zoutverlies. Het roken van sigaretten gaat gepaard met een voorbijgaande stijging van de bloeddruk, maar er zijn geen aanwijzingen dat dit aanhoudende hypertensie veroorzaakt. Niettemin moet aan een suikerpatiënt met de grootste nadruk worden aangeraden het roken te stoppen omdat dit een belangrijke onafhankelijke risicofactor is voor CAD en perifere-vaatziekten.

Beperking van verzadigde vetzuren in het dieet heeft een gunstig effect op het cardiovasculaire risicopatroon in het algemeen, maar het staat te bezien of de hypertensie daardoor wordt beïnvloed. De alcoholconsumptie moet bij diabetische patiënten sterk worden beperkt en dit is des te belangrijker bij diabetici met hypertensie; alcoholconsumptie groter dan 60 ml per dag zou een verhoging van de arteriële bloeddruk ten gevolge

hebben. (Er gaan 30 ml ethylalcohol in 60 ml zuivere wiskey, 240 ml wijn en 720 ml bier.)

Als na een proefperiode van drie maanden met niet-farmacologische maatregelen de bloeddruk hoger blijft dan 140/90 mm Hg, moet toevoeging van medicamenten worden overwogen. Overtuig u ervan dat de patiënt begrijpt dat hij of zij de niet-farmacologische behandeling moet volhouden, speciaal de gewichtsvermindering en de aanpassing van het dieet. Hoewel diabetes-deskundigen het er over eens zijn dat hypertensie bij diabetici onder controle moet worden gebracht, dient de therapeutische benadering te worden geïndividualiseerd; de metabole storingen die met de suikerziekte samenhangen, kunnen sommige patiënten gevoeliger maken voor de mogelijke bijwerkingen van bepaalde antihypertensiva (zie tabel 1). Deze problemen kunnen het best individueel worden gehanteerd.<sup>(2)</sup> Voor de aanvang van de behandeling moeten de serumlipiden worden bepaald omdat sommige antihypertensiva een nadelig effect op deze waarden kunnen hebben.

De behandeling moet beginnen met een angiotensin-converting-enzyme of ACE-remmer, prazosine (Minipress<sup>7</sup>) of terazosine (Hytrin<sup>7</sup>) of een calcium-antagonist, tenzij bij de patiënt specifieke contraïndicaties bestaan. Men kan het best met een lage dosis beginnen. Hoewel geen enkel antihypertensivum bij diabetici gecontraïndiceerd is, dient men bij bepaalde patiënten voor sommige medicijnen op te passen. Diuretica uit de thiazidegroep kunnen bijvoorbeeld het cholesterol- en triglyceridegehalte in het plasma verhogen. Hypokaliëmie is beschreven, die werd veroorzaakt door thiazide-diuretica en leidde tot een gestoorde controle van de bloedsuiker, vermoedelijk als gevolg van verminderde insulinesecretie en resistentie voor insuline. Omdat CAD bij diabetici zo vaak voorkomt en zoveel patiënten gedigitaliseerd zijn, is het raadzaam om te letten op zelfs kleine verlagingen van het kaliumgehalte van het serum als gevolg van thiazide-diuretica, waardoor aritmieën kunnen ontstaan. Het kan nuttig zijn om bij gevoelige patiënten over te schakelen naar een kaliumsparend diureticum en er op te letten dat zij extra kalium gebruiken. Bovendien is er de mogelijkheid dat deze medicamenten het *low-density lipoprotein* (LDL) en het *very-low-density lipoprotein* (VLDL) verhogen, hetgeen bijzonder lastig is omdat deze patiënten toch al gevoelig zijn voor perifere vaatziekten. Thiazide-diuretica zijn ook in verband gebracht met impotentie.

Hoewel voor een jonge suikerpatiënt met hypertensie en een snelle pols of voor een persoon met CAD en angina pectoris zonder hartinsufficiëntie een  $\beta$ -blokker kan worden gebruikt, zijn er publikaties die dit afraden. Omdat  $\beta$ -blokkers vaak hypoglykemische verschijnselen veroorzaken, is het van het grootste belang bij gebruik van een niet-selectieve  $\beta$ -blokker het bloedsuikergehalte zorgvuldig te controleren. Zelfs kunnen cardioselectieve stoffen in verband worden gebracht met enige maskering van hypoglykemische verschijnselen. Evenals bij diuretica kunnen,  $\beta$ -blokkers leiden tot averechtse effecten op het lipidenpatroon. Deze stoffen kunnen ook impotentie veroorzaken. Als dit gebeurt, schakel dan over op een antihypertensivum uit een andere groep.

Van ACE-remmers, calcium-antagonisten en prazosine of terazosine is niet bekend dat zij impotentie veroorzaken of storend werken op bloedsuikerspiegels of lipidenpatroon. Maar ze kunnen orthostatische hypotensie verergeren. Hoewel dit nog moet worden bevestigd in een dubbelblind onderzoek op lange termijn, zijn er aanwijzingen dat de ACE-remmers zowel de albuminurie verminderen als de bloeddruk verlagen. Bij patiënten met diabetische nefropathie die een ACE-remmer gebruiken moeten de serumspiegels van kalium en creatinine worden gecontroleerd wegens de kans op hyperkaliëmie als deze patiënten een duidelijk gestoorde nierfunctie hebben.

## EXPRES-INFORMATIE

**Problemen bij de therapie van hypertensie: overweeg toevoeging van een stof uit een andere groep als een medicijn er niet in slaagt om na 1 à 2 maanden de bloeddruk te verlagen. Als dit niet lukt kan overschakeling op een andere combinatie van twee stoffen of een derde stof nodig zijn. Er zijn geen speciale maatregelen voor de behandeling van diabetische patiënten met stenose van de arteria renalis, behalve dat ACE-remmers moeten worden vermeden. Bij een suikerpatiënt komen orthostatische hypotensie en hypertensie in liggende houding vask naast elkaar voor.**

Als de daling van de bloeddruk na de eerste 1 à 2 maanden medicamenteuze behandeling nog

onvoldoende is, kan de dosis worden verhoogd of een lage dosis van een tweede stof worden toegevoegd. Als de ene combinatie niet tot een bevredigend resultaat leidt, probeer dan een andere.

Controleer of de patiënt zich aan de niet-farmacologische therapeutische maatregelen heeft gehouden. Zoals bij elke hypertensiebehandeling geldt dat lage doses van twee stoffen waarschijnlijk minder bijwerkingen veroorzaken dan de maximale dosis van één stof. Maar soms zal de maximale dosis nodig zijn. De behandeling - en het voorkomen - van stenose van de arteria renalis is gelijk bij diabetici en niet-diabetici.

Hypertensie in liggende houding gepaard aan orthostatische hypotensie kan voorkomen bij patiënten met autonome neuropathie. Het kan uiterst moeilijk zijn om deze hemodynamische toestand bevredigend te behandelen. Erger nog, sommige antihypertensiva doen zelf de kans op orthostatische hypotensie toenemen en dat maakt de therapiekeuze des te moeilijker. Dit is een mooi voorbeeld van kiezen tussen twee kwaden. Behandeling van de hypertensie in liggende houding veroorzaakt slechts hypotensie in opgerichte houding. Behandeling van de orthostatische hypotensie verbetert gewoonlijk eerder de kwaliteit van het leven dan dat het de progressie van chronische complicaties afremt, zelfs als dit een verhoging betekent van de hypertensie in liggende houding. Het gebruik van fludrocortison-acetaat (alleen in magistrale bereiding) in een lage dosis (0,05 - 0,2 mg/d) kan de staande bloeddruk verhogen, maar het kan ook de zoutretentie doen toenemen, en daarbij het risico van decompensatio cordis. Bovendien kan fludrocortison een nefrotisch syndroom verergeren. Elastische of comprimerende kousen en steunbandages voor het abdomen vormen de veiligste benadering. Sommige patiënten zijn succesvol behandeld met standaard-doses clonidine (Catapressan<sup>®</sup>).

## **EXPRES-INFORMATIE**

**Behandeling van afwijkingen in het lipidenpatroon: bij patiënten met type 2 diabetes is een agressieve behandeling geboden tegen afwijkingen van normale cholesterol- en triglyceridenwaarden. Totaal-cholesterolwaarden hoger dan 200 mg/dl moeten worden behandeld. Vasthouden aan het diabetesdieet geeft verbetering maar voeg, als dat niet zo is, een lipiden-verlagende stof als aanvullende therapie toe. De keus hangt er vanaf of triglyceriden, cholesterol of beide zijn verhoogd.**

Het is bekend dat type 2 diabetes verband houdt met afwijkingen in synthese, katabolisme en klaring van VLDL, LDL en high-density lipoprotein-cholesterol (HDL). Dat leidt tot verhoogde waarden voor VLDL en LDL en verlaagde voor HDL. Diabetici lopen dan ook ongetwijfeld een extra risico op vaatziekten. Zoals bij alle patiënten geven totaal-cholesterolwaarden hoger dan 200 mg/dL aan dat therapie nodig is. Bij veel patiënten die zich aan een goed diabetesdieet houden en bij wie de bloedsuikerwaarden goed op peil worden gehouden, zal het cholesterol tot een veiliger niveau dalen. Het totale vetgehalte van het voedsel moet worden beperkt tot 30% van de opgenomen calorieën, de inname van verzadigde vetzuren tot 10% van de opgenomen calorieën en er mag niet meer dan 300 mg cholesterol per dag worden gebruikt. Er zijn aanwijzingen dat een goede regulering van de bloedsuiker bij type 2 diabetes gepaard gaat met lagere cholesterolspiegels, maar dikwijls is aanvullende therapie nodig, speciaal gericht op plasmalipiden.

Als het lipidenpatroon van de patiënt na drie maanden dieetbehandeling geen verbetering toont, dient toevoeging van medicatie aan de therapie te worden overwogen. Patiënten bij wie het probleem ligt bij de triglyceriden zullen waarschijnlijk baat vinden bij gemfibrozil (Lopid<sup>®</sup>), 900-1200 mg/d in twee doses. Nicotinezuur (alleen in magistrale bereiding) is een andere mogelijkheid, maar dan is intensieve voorlichting aan de patiënt over correct gebruik en dosering van dit middel noodzakelijk. Een patiënt die begint met een dosering van driemaal daags 2 à 4 tabletten van 500 mg, wat dikwijls als optimaal wordt beschouwd, zal onaangename bijverschijnselen ondervinden. De aanvangsdosis moet veel lager zijn; één enkele dosis van 150 mg acetosal, in te nemen een half uur voor het nicotinezuur, kan het blozen dat vaak optreedt tot een minimum beperken. Veel deskundigen raden therapie voor een te hoog gehalte aan triglyceriden af totdat een niveau is bereikt waarop de patiënt het risico loopt van een pancreatitis (hoger dan 1000 mg/dl).

Een patiënt met een te hoog cholesterolgehalte kan goed reageren op een behandeling met 9 g colestyramine (Questran<sup>®</sup>) 1-6 dd (een pakje of schepje), overeenkomend met 4 g colestyraminehars. Colestipol (Colestid<sup>®</sup>), 15 à 30 mg dd in 2 à 4 doses is een alternatief. Een recent voorlopig onderzoek geeft aanwijzingen dat het gebruik van lovastatine (een gelijkaardig medicament, simvastatine (Zocor<sup>®</sup>),

is ook in België verkrijgbaar), wat het enzym remt dat de synthese van cholesterol reguleert - 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym-A-reductase (HMG-CoA) - een goede methode is om hypercholesterolemie bij patiënten met type 2 diabetes te behandelen.<sup>(3)</sup>

In dit onderzoek namen de proefpersonen 2 dd 20 mg en daarmee werd een duidelijke vermindering gezien van VLDL-cholesterol (42%), triglyceriden (31%), LDL-cholesterol (28%), LDL-apolipoproteïne B (26 %) en totaal cholesterol (26%). De verhouding van totaal cholesterol tot HDL-cholesterol daalde met 29%, hoewel geen significante verandering van de gemiddelde HDL-spiegels werd gezien. Het is ook belangrijk dat de bloedsuikerspiegels, het gehalte aan geglycosyleerd hemoglobine, en ook de dagelijkse behoefte aan insuline of orale antidiabetica niet veranderden gedurende de therapie met lovastatine. Door vermindering van de plasmalipiden op een dergelijke schaal kan men verwachten dat het risico van CAD aanzienlijk daalt. Bij honden zou lovastatine het optreden van cataract veroorzaken. Korte-termijn-onderzoek bij mensen toont dit effect niet. Het onderzoek wordt voortgezet en daarbij zijn regelmatig oftalmologisch onderzoek, en ook controle van de leverfuncties noodzakelijk.

## **EXPRES-INFORMATIE**

**Afwijkingen aan de nieren: preventie van diabetische nierziekten hangt af van een nauwkeurige beheersing van de bloeddruk (en zo mogelijk de bloedsuiker); de resultaten van lopende onderzoeken zullen deze stelling bewijzen of weerleggen. Intussen adviseren specialisten jaarlijks urineonderzoek, inclusief microscopisch onderzoek, en bepaling van creatinine en ureum in het serum. Een lichte albuminurie is een vroeg symptoom van nierziekte en regelmatig onderzoek hierop is aan te bevelen. Eiwitarm dieet (40 à 50 g/d) kan raadzaam zijn. Urineweginfecties moeten agressief worden behandeld.**

Men schat dat 5-10% van de patiënten met type 2 diabetes binnen twintig jaar na het stellen van de diagnose een nierziekte ontwikkelt. Sommige onderzoekers menen dat bij strikte beheersing van het bloedsuikergehalte de kans op diabetische nierziekte kan worden verminderd.

Hypertensie is waarschijnlijk de belangrijkste risicofactor voor het ontstaan van nierziekten bij suikerpatiënten, vandaar dat de preventie begint bij een nauwkeurige controle van de bloeddruk. Andere factoren waarvan bekend is of vermoed wordt dat zij bijdragen tot het ontstaan van nierafwijkingen zijn neurogene blaasafwijkingen, urineweginfecties en urinewegobstructie en herhaalde instrumentale ingrepen aan de urethra. Ook nefrotoxische medicamenten, zoals non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) en contrastvloeistoffen worden beschouwd als oorzaken voor het uitlokken of verergeren van diabetische nierziekten.

Het onderzoek op nierziekten begint bij de diagnose en wordt met tussenpozen van één jaar vervolgd, het eerste jaar vaker, en ook wanneer er klachten of symptomen zijn zoals anurie, koorts of pijn in de nierstreek. Bij veel patiënten kan bij elke periodieke controle worden volstaan met urineonderzoek, inclusief microscopisch onderzoek en bepaling van creatinine en ureum in het serum. Als proteinurie optreedt, dient een gewassen urinekweek te worden uitgevoerd. Infecties moeten snel en agressief worden behandeld.

Onderzoek naar microalbuminurie - omschreven als verhoogde uitscheiding van albumine zonder duidelijke proteïnurie - wint veld bij diabetesspecialisten omdat het wordt beschouwd als een van de vroegste symptomen van beginnende diabetische nierziekte. Wat als normaal wordt beschouwd bepaalt ieder laboratorium voor zichzelf, maar vaak is dat een waarde die lager ligt dan 20 microgram per minuut of 30 mg per 24 uur. Onderzoek van bloedsuiker en geglycolyseerd hemoglobine en van de bloeddruk is nodig bij ieder patiënt met een microalbuminurie - herhaalde albuminespiegels in de urine van 20 à 200 microgram per minuut of 30 à 300 mg per 24 uur. De therapie van de hyperglykemie en van de hypertensie moet zo nodig worden aangepast. De patiënten moet worden aangeraden de consumptie van eiwit te beperken tot 40 à 50 g/d, ook al staat de betekenis van een dieet met weinig eiwit bij diabetische nierziekte nog niet vast. Een diëtist(e) kan wellicht de patiënt hierbij helpen.

De patiënten moeten er van doordrongen zijn dat nierziekte één van de mogelijke complicaties is en dat het zich niet houden aan het voor de diabetes en eventueel voor de hypertensie voorgeschreven dieet dit proces kan

versnellen. Deze patiënten moeten ook letten op de verschijnselen van urineweginfecties opdat zij zich hiervoor zo vroeg mogelijk zouden laten behandelen. Patiënten - vooral mannen - die tweemaal of vaker een urineweginfectie hebben gehad, worden onderzocht op het bestaan van een autonome neuropathie.

## **EXPRES-INFORMATIE**

**Retinopathie: het is van groot belang dat een diabeticus zich onder controle stelt van een oogarts die goed op hoogte is van diabetische netvliesandoeningen. Als de patiënt begint te klagen over een visusstoornis is de retinopathie gewoonlijk tamelijk ver gevorderd. De aandoening verloopt geleidelijk van een beginnende retinopathie via een preproliferatieve of exsudatieve tot een proliferatieve retinopathie. Fotocoagulatie is beslist nuttig bij patiënten met proliferatieve retinopathie. Vitrectomie is een noodmaatregel die bij sommige patiënten de visus kan redden.**

Blindheid is de meest gevreesde complicatie bij patiënten met type 2 diabetes. Retinopathie is de meest besproken oogheelkundige complicatie van diabetes omdat dat het meest voorkomt. De funeste gevolgen van retinopathie kunnen worden voorkomen als bepaalde nieuwe therapeutische maatregelen op tijd worden toegepast. Ook moet worden gelet op het optreden van cataract omdat het bij suikerpatiënten vaker dan normaal voorkomt. Het optreden van diabetische retinopathie kan waarschijnlijk worden vertraagd of voorkomen door een nauwkeurige regulering van hyperglykemie en hypertensie.

Op het moment dat de retinopathie aan het licht komt, bestaan al onherstelbare afwijkingen. Daarom is het van belang dat onderzoek op retinopathie begint zodra de diagnose diabetes is gesteld, en jaarlijks wordt herhaald. De meeste diabetes-specialisten adviseren verwijzing naar een oogarts met ervaring in diabetische oogziekten. Buiten de jaarlijkse controle moeten de patiënten in ieder geval naar een oogarts worden verwezen als zich klachten of symptomen voordoen (zie tabel 2). De American Diabetes Association (ADA) onderscheidt drie types diabetische retinopathie: beginnende (background), exsudatieve (preproliferatieve) en proliferatieve - alle drie stadia behoren te leiden tot een oogheelkundig consult.

Micro-aneurysma's en intraretinale bloedingen zijn kenmerkend voor de vroegste stadia van beginnende diabetische retinopathie. Deze worden gezien bij vrijwel alle patiënten die langer dan 25 jaar aan diabetes lijden. De patiënten kunnen klagen over visusstoornissen die kunnen worden veroorzaakt door oedeem en exsudaten van de macula. Hoewel een exsudaat bij directe oftalmoscopie gewoonlijk eenvoudig kan worden gevonden, is onderzoek met de spleetlamp vaak nodig om oedeem van de macula te ontdekken.

Beginnende diabetische retinopathie kan geleidelijk overgaan in het exsudatieve stadium, dat zich uit in het optreden van zachte ("wollige") exsudaten - ischemische infarcten in de retina- en kraalsnoervorming van de retinavenen. Andere bevindingen kunnen zijn: verwijde kronkelende capillairen in de retina en nieuwvorming van intraretinale vaten. Papiloedeem kan optreden; neurologisch consult is aangewezen ter beoordeling van de mogelijkheid van verhoogde intracranieële druk.

Proliferatieve diabetische retinopathie is het zeer gevaarlijke eindstadium van een diabetische oog-aandoening; geschat wordt dat dit voorkomt bij 30% van de patiënten bij wie de diagnose diabetes langer dan 15 jaar tevoren is gesteld. Het wordt gekenmerkt door vaatnieuwvorming aan de oppervlakte van de retina die zich kan uitstrekken tot de achterzijde van het glasvochtlichaam. De nieuwe vaten hebben de neiging langzaam te bloeden in de preretinale ruimte en in het glasvocht, vooral als zij worden opgerekt; als de patiënt klaagt over zwevende vlekken is er sprake van een spoedgeval. Een retinabloeding geeft een snel, pijnloos verlies van de visus. Na een episode van proliferatieve diabetische retinopathie vormt zich vaak bindweefsel. Dat wijst op een remissie. Dit kan zich evenwel contraheren en aanleiding zijn tot een netvliesloslating.

Het is bewezen dat fotocoagulatie heilzaam is bij patiënten met proliferatieve diabetische retinopathie en onderzoek is aan de gang om te bepalen of hiermee de voortgang van achtergrond-retinopathie kan worden vertraagd, met name de ontwikkeling van exsudaat en oedeem van de macula. Momenteel wordt fotocoagulatie vooral toegepast om vaatnieuwvorming en daarmee bloedingen bij patiënten met een verhoogd risico te voorkomen. De ADA zegt dat in die omstandigheden 60% van het verlies aan visus kan worden voorkomen.

Gesloten vitrectomie is de behandeling van keuze om na een massale retinabloeding of een netvliesloslating bloed en bindweefsel te verwijderen. Als het glasvocht is verwijderd, vervangt de oogarts dit door een heldere vloeistof. Bij ongeveer de helft van de patiënten bij wie deze procedure wordt toegepast, kan enig herstel van de visus worden verkregen.

Patiënten met proliferatieve retinopathie moeten eraan worden herinnerd dat zij bepaalde fysieke inspanningen moeten vermijden. Handelingen die een Valsalva-effect veroorzaken, zoals gewichtstraining en sommige isometrische oefeningen zijn gecontraïndiceerd, evenals elke yoga- of andere oefening die meebrengt dat het hoofd lager komt dan het lichaam. Alle sporten of oefeningen die gepaard gaan met plotselinge snelle bewegingen van het hoofd zijn te riskant voor patiënten met deze oogaandoeningen.

## **EXPRES-INFORMATIE**

**Neuropathie: sensomotorische en autonome neuropathie zijn een bron van ellende voor veel suikerpatiënten en zijn mede de oorzaak van enkele pijnlijke en gevaarlijke aandoeningen, zoals voetinfecties, gangreen en amputaties. Sommige vormen van sensomotorische neuropathie, zoals amyotrofie, kunnen spontaan verbeteren. Andere, zoals symmetrische bilaterale neuropathie, kunnen blijvend zijn en dan is slechts palliatieve therapie mogelijk. Autonome neuropathie kan zich uiten in orthostatische hypotensie, neurogene blaasstoornissen, impotentie en verdere achteruitgang van gestoorde nierfunctie.**

Sensomotorische en autonome neuropathie zijn waarschijnlijk de meest bizarre en intrigerende complicaties van type 2 diabetes. Over de oorzaak die kan zowel metabool als vasculair zijn - is weinig bekend en over adequate therapie nog minder. Aldosereductase-remmers, die geringe maar statistisch significante verbetering van de zenuwgeleiding veroorzaken, zijn veelbelovend voor een specifieke therapie. Helaas zal het waarschijnlijk nog jaren duren voordat de aldosereductase-remmers die momenteel klinisch worden onderzocht op de markt komen. Bij gebrek aan specifieke therapie hopen de deskundigen dat, als de nadruk wordt gelegd op regulering van het bloedsuikergehalte, dit de kans op neuropathie zal verminderen. Hoewel de objectieve verschijnselen onomkeerbaar zijn, kunnen de subjectieve klachten vaak maandenlang afwezig zijn.

Neuropathie samen met perifere vaataandoeningen draagt bij tot het ontstaan van ulcera aan voeten en benen.<sup>(4)</sup> Slechte controle van het bloedsuikergehalte, het roken van sigaretten, een leeftijd van meer dan 40 jaar, verminderde perifere pulsaties en voetafwijkingen (bijvoorbeeld eksterogen of hamertenen) zijn risicofactoren. Een gedetailleerde beschrijving van de zorg voor de voeten bij suikerpatiënten valt buiten het kader van dit artikel, maar twee punten zijn van speciaal belang: de voorlichting aan de patiënt over zorg voor de voeten begint bij het stellen van de diagnose en patiënt en arts moeten attent zijn op verschijnselen van voetproblemen; bij elk controleonderzoek moeten de voeten worden nagekeken (zie tabel 3).

Hoewel de kans op voetproblemen schijnbaar toeneemt naarmate de diabetes langer bestaat, mogen patiënt noch arts lichtvaardig denken over voetproblemen alleen omdat de diabetes nog maar kort geleden is gediagnostiseerd. Nogmaals, het is onmogelijk om te weten hoelang de hyperglykemie al bestaat.

De ADA onderscheidt deze verschillende vormen van sensomotorische neuropathie:

- diabetische amyotrofie,
- mononeuropathie,
- neuropathische cachexie,
- symmetrische bilaterale neuropathie.

Diabetische amyotrofie komt voornamelijk bij mannen voor en tast gewoonlijk op asymmetrische wijze de quadriceps aan. Ook kan atrofie van de dijspieren optreden en verlies van de kniepeesreflex. Hoewel de aandoening tamelijk pijnlijk kan zijn, geneest de amyotrofische neuropathie gewoonlijk binnen 4 à 5 jaar.

Sensomotorische mononeuropathieën kenmerken zich ook door spontane genezing, gewoonlijk binnen 3 à

12 maanden. Zij uiten zich door asymmetrie en plotseling begin en gedurende de helft van de tijd zijn ze pijnlijk. De vorm die u waarschijnlijk het meest onder de ogen krijgt is een extra-oculaire motorische paralyse gelokaliseerd in de derde en zesde hersenzenuw.

Mannen lijken gevoeliger dan vrouwen voor sensomotorische cachexie, die meestal na het zestigste jaar begint. De patiënten kunnen lijden aan heftige pijn, depressie, anorexie en ernstig gewichtsverlies. Het kan gepaard gaan met impotentie en perifere symmetrische bilaterale neuropathie. Gelukkig verdwijnt dit syndroom ook spontaan, meestal binnen 12 à 36 maanden.

Symmetrische bilaterale neuropathie duurt van deze syndromen het langst en hiervoor bestaat weinig effectieve therapie. Het komt het meest voor aan de onderste ledematen en kan symptomloos zijn. Sommige patiënten voelen pijn, vooral 's nachts. Het duidelijkste objectieve symptoom is de afwezigheid van diepe reflexen, vooral de achillespeesreflex. Geen enkele therapie is in alle gevallen werkzaam en bij dubbelblind onderzoek is van geen enkele therapie de werkzaamheid bewezen. Toch zijn er klinische aanwijzingen dat imipramine (Tofranil<sup>7</sup>), carbamazepine (Tegretol<sup>7</sup>), nortriptyline (Allegron<sup>7</sup> en Nortrilen<sup>7</sup>) plus flufenazine (Moditen<sup>7</sup>, Permitil<sup>7</sup>, Sevinol<sup>7</sup>), mexiletine (Mexitil<sup>7</sup>) en natriumfenytoïne (Diphantoïne<sup>7</sup>, Epanutin<sup>7</sup>) succes hebben bij pijnlijke neuropathie. Eén onderzoek suggereert dat strenge controle van het bloedsuikergehalte ook nuttig kan zijn. B-vitamines zijn onwerkzaam.

Autonome neuropathie heeft ook uiteenlopende verschijningsvormen, waaronder de volgende:

- diarree;
- constipatie, mogelijk afgewisseld met diarree;
- gastroparese;
- gestoorde cardiovasculaire reflexen;
- impotentie en retrograde ejaculatie;
- neurogene blaasklachten;
- abnormale pupilreacties;
- dysfunctie van de zweetklieren.

Diarree die samenhangt met autonome neuropathie neigt ertoe periodiek en met tussenpozen op te treden, het meest gedurende de nacht. Gewoonlijk is het pijnloos en bij 5% van de patiënten gecombineerd met steatorroe. In het begin kan een poging worden gedaan met galzoutbinders en breed spectrum-antibiotica om een bacteriële superinfectie te bestrijden. Als hypermotiliteit bestaat, helpen als regel standaard-doses difenoxyla-atropine-sulfaat (Reasec<sup>®</sup>) en loperamide (Imodium<sup>®</sup>). Hoewel constipatie ten gevolge van atonie van het colon de frequentste gastro-intestinale stoornis is, behandelt de patiënt dat vaak zelf. Het wordt hier slechts volledigheidshalve genoemd.

Als een patiënt klaagt over misselijkheid, braken of een opgezet gevoel na het eten of als sprake is van een labiele diabetes moet gedacht worden aan gastroparese. Gastroparese is in feite een van de oorzaken van labiliteit bij diabetes; het kan moeilijk worden om de insulinedosis op peil te houden als de voedselresorptie onregelmatig wordt. Metoclopramide (Dibertil<sup>7</sup>, Movistal<sup>7</sup>, Primperan<sup>7</sup>), 3 à 4 dd 10 mg per os, kan vaak de ontlediging van de maag bespoedigen.

Storing van cardiovasculaire reflexen als gevolg van autonome neuropathie kan orthostatische hypotensie en verhoogde hartfrequentie tot gevolg hebben (zie hoofdstukje: "Problemen bij de therapie van hypertensie"). Soms kan dat paradoxale problemen opleveren bij patiënten met hypertensie in liggende houding. Men schrijft dan wel clonidine voor, samen met fludrocortison, naast elastieken kousen en steunbandages om het abdomen. Personen met cardiovasculaire autonome neuropathie lopen een grotere kans op pijnloze ischemie van het myocard.

Patiënten met afwijkingen van de zweetsecretie lopen een groter risico voor warmte-uitputting en warmtestuwing. Autonome neuropathie van de iris veroorzaakt moeilijkheden bij adaptatie aan het donker.

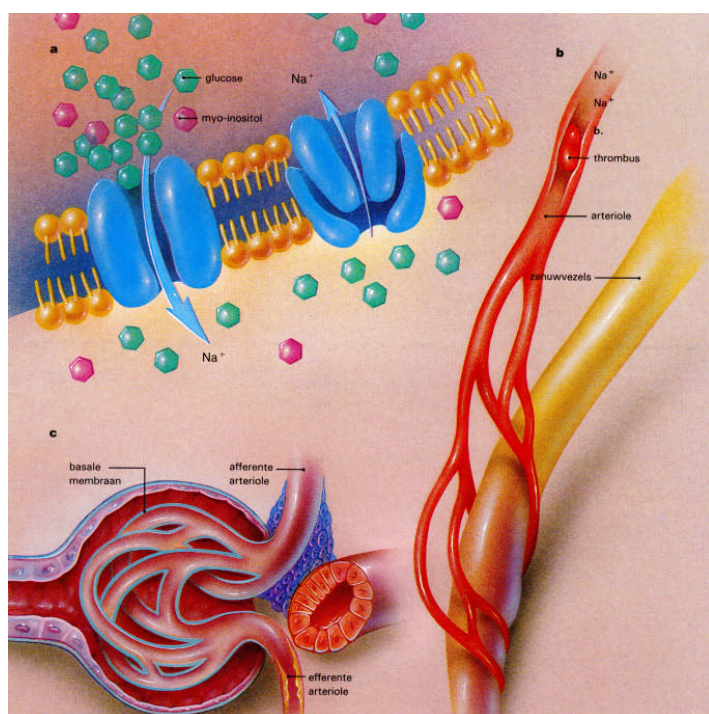
Zoals gezegd, een neurogene blaasstoornis is nog een symptoom van autonome neuropathie dat ernstig

kan zijn door de rol die het speelt bij het verergeren van nierinsufficiëntie. Als zich bij een patiënt een stoornis van de urinelozing voordoet, moet bevestiging van de diagnose door middel van cystometrie worden overwogen. (De oorzaak is eerder een atonie van de blaas dan een spasme.) Farmacologische therapie richt zich op vermindering van spasmen en van onwillekeurige contracties. Betanecholchloride (Muscaran<sup>7</sup>) kan nuttig zijn. Als deze maatregelen falen kan wegens het funeste effect van urineretentie op de nierfunctie een chirurgische behandeling geïndiceerd zijn.

Bij een flink aantal mannelijke diabetespatiënten kan impotentie in verband worden gebracht met autonome neuropathie en vaatziekte. De mogelijkheid tot erectie verdwijnt, hoewel de libido en het vermogen tot ejaculeren intact blijven. Gelukkig is er momenteel enige therapie beschikbaar maar het is van belang om, voordat met therapie wordt begonnen, psychogene impotentie uit te sluiten. Een slaaplaboratorium kan de diagnose zeker stellen door nachtelijke zwelling van de penis te meten. In het merendeel van de gevallen kan de aard van de impotentie worden bepaald door een zorgvuldige evaluatie van de kenmerken van de erectie (zie tabel 4). De meest voorkomende oorzaak van impotentie is medicatie. Vaak keert de mogelijkheid tot erectie terug bij verandering van medicatie. Als diabetische neuropathie als oorzaak van impotentie kan worden vastgesteld, is implantatie van een prothese een therapeutische mogelijkheid. Onderzoek wordt verricht naar het effect van intrapenale injecties van papaverine (Papaverine<sup>7</sup>) en fentolamine (Regitine<sup>7</sup>). Ook zuiging door middel van apparatuur kan bij impotente diabetici soms helpen.

### Figuur 1

Drie vaak voorkomende complicaties van diabetes. (a) Bij diabetische neuropathie zorgen hoge bloedsuikerspiegels voor biochemische veranderingen in de perifere zenuwcellen. Door het transport van glucose komt het transport van myo-inositol door de celwand in gedrang, wat leidt tot een geringere activiteit van het ATPase en tot storingen in de geleidingsnelheid van de zenuwen. Diabetische neuropathie speelt een belangrijke rol bij infecties en ulceraties van de voet. (b) Thrombi kunnen occlusie van de bloedvaten veroorzaken, en wanneer dit bloedvat een zenuw bevoorraadt, wordt daarmee de zuurstoftoevoer van de zenuw afgesneden. Dat toont het verband aan tussen microangiopathie en neuropathie. (c) Diffuse diabetische glomerulosclerose komt vaak voor bij diabetische neuropathie en gaat typisch gepaard met een verwijding van het basale membraan, sclerose van de efferente arteriolen en een vergroting van de mesangiale matrix waardoor de oppervlakte beschikbaar voor filtratie ten slotte vermindert. Strikt onder controle houden van de plasmagluucose, voortdurend bedacht zijn voor nierafwijkingen en onmiddellijk behandelen van infecties vermindert het risico voor nieraandoeningen.



**Tabel 1: Antihypertensiva bij type 2 diabetes: mogelijke complicaties**

| TYPE  | MOGELIJKE COMPLICATIES EN BIJWERKINGEN   |
|---|--|
| <b>Diuretica</b>                                |  |
| lis van Henle                                   | dezelfde als bij thiaziden, maar wel werkzaam bij nierinsufficiëntie; veroorzaakt misschien minder impotentie dan andere substanties   |
| kaliumsparend                                   | hyperkaliëmie met hartaritmieën bij nierinsufficiëntie en hyperaldosteronisme; impotentie  |
| thiaziden                                       | verstoring van regulering van bloedsuiker; impotentie; orthostatische hypotensie; korte-termijn-hypercholesterolemie; niet werkzaam bij nierinsufficiëntie; hypercalciëmie; hyperurikemie  |
| <b>Adrenerge antagonisten</b>                   |  |
| cardioselectieve $\beta$ -blokkers              | decompensatio cordis; maskering van cardiovasculaire symptomen van hypoglykemie; impotentie; nierfunctiestoornis; hypertriglyceridemie; vermindering van HDL-cholesterol   |
| niet-selectieve $\beta$ -blokkers               | dezelfde als cardioselectieve blokkers plus vertraagd herstel van hypoglykemie; verstoring van regulering van bloedsuiker; hyperosmolair niet-ketotisch coma; impotentie; verergering van hyporeninemisch hypo-aldosteronisme en hyperkaliëmie; hypertensie tijdens hypoglykemie; verergering van perifere vaatziekten |
| $\alpha$ -, $\beta$ -adrenerge blokkers         | dezelfde als niet-selectieve $\beta$ -blokkers   |
| centraal of perifeer werkende adrenerge remmers | orthostatische hypotensie; impotentie; zoutretentie  |
| $\alpha_1$ -adrenerge blokkers                  | orthostatische hypotensie; impotentie (zelden); zoutretentie; verbetering van lipidenwaarden   |
| <b>Vaatverwijders</b>                           |  |
| hydralazine<br>minoxidil                        | verergering van CAD; metabole bijwerkingen (zelden); orthostatische hypotensie (zelden); impotentie; zoutretentie  |
| <b>Angiotensine-converting-enzyme-remmers</b>   |  |
| alle  | hyperkaliëmie bij patiënten met hypoaldosteronisme; impotentie (zelden)  |
| <b>Calcium-antagonisten</b>                     |  |
| alle  | orthostatische hypotensie; impotentie (zelden)   |

**Tabel 2: Wanneer een suikerpatiënt naar een oogarts verwijzen?****Patiënten zonder klachten.**

- kenmerken van preproliferatieve of proliferatieve diabetische retinopathie
- harde exsudaten bij de macula
- zwangerschap
- jaarlijkse controle

**Patiënten met klachten.**

- zwarte vlekken, spinneweb, mouches volantes of lichtflitsen in het gezichtsveld
- wazig zien, dat niet samenhangt met verandering in bloedsuikerpiegel of langer duurt dan 1 à 2 dagen
- plotseling visusverlies in een of beide ogen

**High-risk-patiënten.**

- macula-oedeem
- neovascularisatie op meer dan een derde van de papil
- bloedingen in het glasvocht of preretinale bloedingen met enige neovascularisatie, speciaal op de papil

**Tabel 3: Klachten en symptomen, verdacht voor diabetische voetproblemen.**

| <b>KLACHTEN</b>  | <b>BEVINDINGEN</b>   |
|--|--|
| <b>Vasculair</b>   |  |
| koude voeten<br><br>claudicatio intermittens in voet of kuit<br>pijn in rust, vooral 's nachts, verlichting bij afhangen   | afwezigheid van pulsaties in de voet, popliteaal en aan de voet<br><br>femoraal geruis<br>roodheid bij hangen, bleekheid bij heffen van het been<br><br>verlengde capillaire vullingstijd (> 3-4 sec)<br>verlaagde huidtemperatuur   |
| <b>Neurologisch</b>  |  |
| sensibel: branden, jeuken, en pijn en overgevoeligheid; koude voeten<br><br>motorisch: spierzwakte (klapvoet)<br><br>autonoom: verminderde zweetsecretie   | sensibel: storingen in vibratiegevoel en proprioceptief gevoel; later ook van pijn- en temperatuurperceptie<br><br>motorisch: verlaagde tot afwezige diepe peesreflexen (achillespees, later patellair)<br><br>autonoom: vermindering tot afwezigheid van zweetsecretie  |
| <b>Bewegingsapparaat</b>   |  |
| geleidelijke verandering in de vorm van de voet<br><br>plotse, pijnloze verandering in de vorm van de voet, zwelling, zonder een trauma in de voorgeschiedenis   | holvoet met klauwtenen<br><br>dropping foot<br>Charcot-gewricht<br>neuropathische artropathie  |
| <b>Dermatologisch</b>  |  |
| zeer pijnlijke of pijnloze wonden<br><br>langzaam genezende of niet-genezende wonden<br>veranderde huidskleur (cyanose, roodheid)<br>chronische schilfering, jeukende of droge voeten<br><br>recidiverende infecties (bv. paronychia, schimmelinfecties) | huid:<br>abnormale droogheid<br>chronische tinea-infecties<br>keratotische laesie met of zonder bloeding (plantair of digitaal)<br>trofische ulcera<br>haar:<br>verminderd of afwezig<br>nagels:<br>trofische stoornissen<br>onychomycosis<br>subunguale ulceratie of abscessen<br>ingroeiende nagels met paronychia |

**Tabel 4: Differentiële diagnose van impotentie bij mannelijke diabetespatiënten**

|  | diabetisch   | psychologisch  |
|--|--|--|
| libido<br>gestoorde erectie<br>erectie's 's nachts en bij ontwaken<br>erecties bij speciale partners<br>mogelijkheid tot masturbatie | normaal<br>geleidelijk<br>afwezig<br>afwezig<br>geheel of gedeeltelijk | verminderd<br>plotseling<br>aanwezig<br>aanwezig<br>gestoord |

#### Referenties:

1. The 1988 Report of the Joint National committee on Detection, Evaluation and Treatment on High Blood Pressure, *Arch Intern Med*, 1988; 148: 1023-1038
2. The Working Group on Hypertension in Diabetes: Statement on hypertension in diabetes mellitus: Final Report. *Arch Intern Med*, 1987, 147: 830-842
3. Garg A, Grundy SM, Lovastatin for lowering cholesterol levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus, *N Engl J Med*, 1988; 318:81-86
4. Korstanje MJ, Staak WJBM van de, De diabetische voet, *Patient Care*, 1989; 10:9-21

#### Bibliografie:

- Carlin BW, Impotence and diabetes, *Metabolism*, 1988; 37 (2 suppl 1): 19-21
- Dejgard A, Petersen P, Kastrup J, Mexiletine for treatment of chronic painful diabetic neuropathy, *Lancet*, 1988; ii: 9-11
- Garg A, Grundy SM, Lovastatin for lowering cholesterol levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus, *N Engl J Med*, 1988; 318: 81-86
- Greene D, The pathogenesis and prevention of diabetic neuropathy and nephropathy, *Metabolism*, 1988; 37 (2 suppl 1): 25-19
- Leichter SB, Allweiss P, Harley J et al, Clinical characteristics of diabetic patients with serious pedal infections, *Metabolism*, 1988; 37 (2 suppl 1): 22-24
- Mogenson CE, Management of diabetic renal involvement and disease, *Lancet*, 1988; i: 867-870
- Nesto RW, Philips RT, Kett KG et al, Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and non-diabetic patients: Assessment by exercise thallium scintigraphy, *Ann Intern Med*, 1988, 108: 170-175
- The 1988 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, *Arch Intern Med* 1988; 148: 1023-1038
- Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, *Arch Intern Med*, 1988; 148: 36-39
- Ritkin H (ed), *Physician's Guide to Non-Insulin-Dependent (Type II) Diabetes: Diagnosis and Treatment*, ed 2, Alexandria, Va, The American Diabetes Association, 1988
- Walden CE, Knopp RH, Wahl PW et al, Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations, *N Engl J Med*, 1984; 311: 953-959
- The Working Group on Hypertension in Diabetes: Statement on hypertension in diabetes mellitus: Final report, *Arch Intern Med*, 1987; 147: 830-842