

# Chronische complicaties van diabetes

*J.C. Daubresse, Hôpitaux Civils Charleroi  
Patient Care, januari 1997, jaargang 20, nummer 1 -pg. 35-45*

Dankzij de ontdekking van insuline in 1922 konden insulinedependente diabetespatiënten hun ziekte overleven. Hun levensverwachting is sindsdien constant toegenomen, waardoor ze vaker met de chronische complicaties van de aandoening worden geconfronteerd. Al een twintigtal jaar geleden waren veel diabetologen ervan overtuigd dat een goede metabole controle zeer belangrijk is om deze complicaties te voorkomen. Dat gold ook voor onze collega Jean Pirart die in de jaren zeventig met de toen beschikbare middelen aantoonde dat de best gecontroleerde diabetespatiënten de minste oftalmologische, renale en neurologische complicaties hadden.

Toch meende een aantal artsen dat de complicaties samen met de diabetes werden overgeërfd. Ze stelden dat een intensieve behandeling nutteloos was en dat het nastreven van bijna normale glucosespiegels overbodige risico's met zich bracht. Het duurde tot een aantal prospectieve, vooral Scandinavische studies werden uitgevoerd met modernere methoden en intensieve schema's voordat opnieuw de idee werd gelanceerd dat normale of bijna normale glucosespiegels op lange termijn een reductie van het risico op complicaties verzekert.

De recente DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) leverde het bewijs dat - ten minste bij patiënten met diabetes type 1 of insulinedependente diabetes - door bijna normale glucosespiegels in stand te houden het ontstaan van micro-angiopathie kan worden uitgesteld en de ernst ervan verminderd. Een aan de gang zijnde Britse studie moet uitmaken of men bij patiënten met diabetes type 2 of niet-insulinedependente diabetes even significante resultaten kan behalen.

Men onderscheidt doorgaans twee grote groepen van complicaties, namelijk micro-angiopathie en macro-angiopathie. Dit artikel is vooral aan de eerste groep gewijd.

## **EXPRES-INFORMATIE**

**Chronische hyperglykemie is een determinerende factor in de pathogenese van micro-angiopathie. De glucosetoxiciteit kan aan verschillende mechanismen worden toegeschreven.**

Micro-angiopathie is een typische stoornis bij diabetespatiënten. Deze aandoening tast de capillairen aan en ligt aan de oorsprong van renale, oftalmologische en neurale laesies. Anatomisch gezien vindt er een verdikking plaats van de basale membraan van de capillairen. Op functioneel vlak is er sprake van een stijging van de capillaire permeabiliteit, een toename van de capillaire bloedstroom en een geheel van reologische afwijkingen (een stijging van de bloedviscositeit, een verminderde vervormbaarheid van de erythrocyten en een toename van het aggregatievermogen van de trombocyten).

Chronische hyperglykemie wordt momenteel als een determinerende factor in de pathogenese van microangiopathie beschouwd. Hyperglykemie is noodzakelijk om letsels te induceren, maar volstaat waarschijnlijk niet op zichzelf. Er moeten andere, op dit moment nog onbekende factoren meespelen. Iedere arts kent immers diabetespatiënten met slecht gecontroleerde glucosespiegels die maar weinig complicaties vertonen. Men kan evenmin verklaren waarom bepaalde organen worden aangetast en andere niet. Een patiënt kan bijvoorbeeld polyneuritis hebben, maar geen retinopathie, of in het ene oog retinaletsels vertonen en in het andere niet.

Er werden verschillende mechanismen vooropgesteld om de glucosetoxiciteit te verklaren. Voorbeelden zijn de polyol-weg, een myoinositoltekort, oxidatieve stress en niet-enzymatische glycosylering. De kadertekst "Het mechanisme van de glucosetoxiciteit" bevat een beknopte beschrijving van deze mechanismen. Van de therapeutische mogelijkheden, waarvan de meeste nog in een onderzoeksfase zijn, geven we hier een samenvatting:

- ◆ Reductie van de hyperglykemie via een dieet, orale antidiabetica en insuline.
- ◆ Supplementen van vitamine C en E, en provitamine A.
- ◆ Lage doses acetylsalicylzuur en anti-aggregerende middelen.
- ◆ Toediening van myoinositol.
- ◆ Toediening van aminoguanidine, waarvan de werkzaamheid momenteel in de Verenigde Staten wordt onderzocht bij diabetespatiënten met nierinsufficiëntie.
- ◆ Toediening van aldosereductase-inhibitoren.

## **EXPRES-INFORMATIE**

**Bij niet-insulinedependente diabetespatiënten is er al vaak sprake van diabetische retinopathie op het ogenblik dat de diagnose wordt gesteld. De behandeling bestaat vooral uit preventieve maatregelen.**

De incidentie van retinopathie verschilt naargelang van het type van diabetes. Bij insulinedependente diabetes ziet men de eerste 4 á 5 jaar slechts zelden retinaletsels. Pas na deze periode zijn jaarlijkse oftalmologische controles nodig. In het geval van niet-insulinedependente diabetes daarentegen, heeft een niet-verwaarloosbaar aantal patiënten al letsels op het ogenblik van de diagnose. De behandelende arts die de diagnose stelt moet dus onmiddellijk eventuele retinopathie opsporen. De ernst van de letsels varieert sterk (zie tabel 1).

Bij de meeste niet-insulinedependente diabetespatiënten blijven de letsels in een niet-proliferatief stadium en leveren ze relatief weinig gevaar op voor het gezichtsvermogen, behalve indien er een macula-oedeem aanwezig is.

De behandeling van retinopathie veronderstelt een tamelijk strenge metabole controle. Maar deze mag niet te brusk worden ingesteld. Bij patiënten die met behulp van een insulinepomp vrij plotseling normale glucosespiegels bereikten, werd immers een - soms tijdelijke - deterioratie van de letsels waargenomen. Medicatie om de capillairen te beschermen en aldosereductase-inhibitoren zijn niet zeer nuttig gebleken. Een curatieve en preventieve lasertherapie heeft wel zijn doeltreffendheid bewezen, maar hierover en over de indicaties voor vitrectomie weiden we in dit artikel niet verder uit. De behandeling van retinopathie bestaat in de eerste plaats uit een goede preventie. De DCCT-studie toonde aan dat het aantal oftalmologische complicaties door een perfecte glucosecontrole (geglycosyleerde hemoglobine < 7,2 %) met de helft kan worden verminderd.

## **EXPRES-INFORMATIE**

**Diabetische neuropathie neemt verschillende vormen aan: van eenvoudige sensibiliteitsstoornissen tot paralyse of ondraaglijke pijn. Mogelijke manifestaties zijn orthostatische hypotensie, stoornissen in de zweetsecretie, erectiele impotentie, gastroparese, blaasverlamming en een gebrekkige perceptie van hypoglykemie-episoden. Een zorgvuldige metabole controle en uitschakeling van mogelijk toxische factoren vormen de basis van de behandeling.**

Neuropathie is een courante complicatie bij diabetes. Naargelang van de duur van de evolutie van de ziekte en de diagnostische criteria die men hanteert kan de prevalentie op 10% tot 100% worden geraamd. De neuropathie kan zich alleen manifesteren door een afname van de motore geleidingssnelheid op het elektromyogram (EMG) of discrete sensibiliteitsstoornissen. Ze kan ook ernstige symptomen geven zoals paralyse of ondraaglijke pijn.

Naast de pathogene factoren die we al beschreven moeten we ook mogelijke ischemische letsels in de vasa nervorum vermelden. De belangrijkste klinische manifestaties zijn orthostatische hypotensie, stoornissen in de zweetsecretie, erectiele impotentie, gastroparese, verlamming van de blaas en een gebrekkige perceptie van hypoglykemie-episoden (tabel 2). De behandeling berust vooral op een zorgvuldige metabole controle en uitsluiting van mogelijk toxische factoren, met name alcoholgebruik. Bij pijnlijke neuropathie wordt vaak een beroep gedaan op krachtige analgetica, op tricyclische antidepressiva zoals imipramine (Tofranil<sup>7</sup>) of op carbamazepine (Tegretol<sup>7</sup>). Mononeuritiden, vooral met verlamming van de oogspieren, zijn soms dramatisch, maar verdwijnen gewoonlijk spontaan.

Proximale neuropathie van Garland wordt gekenmerkt door pijnlijke proximale atrofie, meestal in de dijen. Ook hier treedt een, althans gedeeltelijk, herstel op zonder behandeling.

Diffuse motorische neuropathie komt gelukkig maar zelden voor. Ze manifesteert zich door een veralgemeende atrofie van de spieren en een belangrijke motore handicap die aan een onderliggende neoplasie kan doen denken. Een zorgvuldige controle van de glucosespiegels leidt over het algemeen tot een verbetering van de spierfunctie.

Chronische sensorische neuropathie tast vooral de onderste ledematen aan op symmetrische wijze. De patiënt klaagt over tintelingen, krampen, en soms over een "sokvormige" hypoesthesie. Goede glucosecontrole verbetert de symptomen, maar deze kunnen vrij lang aanwezig blijven.

Autonome neuropathie begint sluipend en is vaak invaliderend. De belangrijkste symptomen worden in tabel 3 samengevat.

Orthostatische hypotensie is een uiterst vervelende bijwerking. Ze wordt verbeterd door het dragen van steunkousen en behandeling met geneesmiddelen zoals 9- $\alpha$ -fludrocortison (ùagistrale bereiding). Stoornissen in de zweetsecretie leveren vooral aan de voeten problemen op: zonder hydraterende crèmes bestaat het gevaar voor barsten en ernstiger complicaties. Erectiele impotentie moet grondig worden onderzocht. Ze kan worden behandeld met vacuümsystemen (bijvoorbeeld Catalyst7), met intracaverneuze injecties (papaverine, alprostadil (Caverject7), enzovoort) of door implantatie van een prothese. Gastroparese reageert matig op cisapride (Cyprid7, Prepulsid7).

Bij een gestoorde perceptie van hypoglykemie-episoden moet de patiënt frequent zelf de glucosespiegel controleren, en mag men geen bijna normale glucosespiegels nastreven.

## **EXPRES-INFORMATIE**

**Diabetische nefropathie evolueert geleidelijk van het functionele naar het terminale stadium. Verbetering van de metabole controle en verlaging van de arteriële druk vertragen de evolutie van niercomplicaties.**

Diabetische nefropathie treft men aan bij 35% van de insulinedependente diabetespatiënten en bij 15% tot 60% van de niet-insulinedependente diabetespatiënten. Etnische factoren spelen een rol: bij Europeanen komt deze complicatie minder vaak voor. De metabole controle is bij nefropathie van minder doorslaggevend belang dan bij andere micro-angiopathische complicaties. Andere belangrijke risicofactoren zijn mannelijk geslacht, hypertensie of familiale antecedenten van hypertensie.

De aandoening evolueert geleidelijk over het functionele stadium naar het terminale stadium (tabel 4). In deze evolutie onderscheidt men verschillende etappes. Men spreekt van beginnende nefropathie als er sprake is van een uitgesproken micro-albuminurie (20 tot 200  $\Phi$ g/ml of 30 tot 300 mg/24 u). Een dergelijke uitslag is een belangrijke bevinding voor het veilig stellen van de toekomst van deze patiënten, omdat we tegenwoordig over een tamelijk doeltreffende behandeling beschikken. De therapie omvat enerzijds een verbetering van de metabole controle en anderzijds het binnen de normale waarden houden van de arteriële druk.

Vele artsen menen dat de WGO-definitie van hypertensie (vanaf 160/90 mmHg) niet hanteerbaar is voor diabetespatiënten en dat de bloeddrukwaarden bij hen lager dan 140/90 mmHg moeten liggen, zeker wanneer ze jonger zijn dan 60 jaar. Verschillende antihypertensiva, zoals calciumblokkers, sommige diuretica,  $\beta$ -blokkers en angiotensin-converting enzyme-inhibitoren (tabel 5) reduceren doeltreffend de micro-albuminurie. Calciumblokkers zijn effectief, met uitzondering van nifedipine dat de micro-albuminurie doet stijgen en daarom geen goede keuze is bij diabetespatiënten. Diuretica, met uitzondering van indapamide (Fludex7) en  $\beta$ -blokkers hebben ongunstige effecten op het lipidenprofiel.

Angiotensin-converting enzyme-inhibitoren blijken alles bij elkaar genomen de beste therapiekeuze te

zijn, voor zover ze de arteriële druk goed onder controle brengen en er geen sprake is van hyperkaliëmie. Deze geneesmiddelen, en in het bijzonder captopril (CapoteN7), zijn ook doeltreffend wanneer er geen sprake is van hypertensie (140/90 mmHg). Captopril wordt terugbetaald voor de behandeling van diabetische nefropathie, zelfs zonder hypertensie.

Aangetoond is dat in het stadium van klinische nefropathie een verbetering van de metabole controle niet helpt om de onvermijdelijke evolutie naar chronische nierinsufficiëntie te stoppen. Een strikte bloeddrukcontrole kan deze evolutie wel sterk vertragen, maar kan ze evenmin volledig stoppen.

## **EXPRES-INFORMATIE**

### **Micro-albuminurie vergroot significant het cardiovasculaire risico.**

Uit talrijke studies is duidelijk gebleken dat micro-albuminurie het cardiovasculaire risico significant verhoogt. Hoe dit mechanisme precies in elkaar zit weet men nog niet, maar microalbuminurie gaat blijkbaar vaak gepaard met een daling van HDLcholesterol en een stijging van totale cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden en apolipoproteïne B. Onlangs is aangetoond dat het lipoproteïne (a)-gehalte bij patiënten met micro-albuminurie hoger ligt. Nog andere mogelijk atherogene stoornissen werden bij deze patiënten waargenomen: een stijging van het fibrinogeen gehalte, arteriële hypertensie en een toename van de capillaire permeabiliteit, waardoor de atherogene lipoproteïnen gemakkelijker in de subendotheliale ruimte kunnen penetreren.

Een recente studie bewees dat captopril de mortaliteit bij de behandelde patiënten reduceert, en de evolutie tot dialyse of niertransplantatie vertraagt.

### **Besluit**

Een oordeelkundige behandeling, die de glucosespiegels tot bijna normale waarden terugbrengt en de glycosylerde hemoglobine onder 7,2% brengt, kan de evolutie van micro-angiopathische verwikkelingen vertragen en de ernst ervan verminderen. De huisarts, die als arts uit de eerste lijn dikwijls de diabetes type 2 patiënten behandelt die geen insuline krijgen, moet er rekening mee houden dat een derde van deze patiënten al micro-angiopathische letsels vertoont op het ogenblik van de diagnose. Het is van groot belang dat hij onmiddellijk de nodige aanvullende onderzoeken laat verrichten.

### **Tabel 1: Classificatie van de retinopathieën**

#### ⇒ **Niet-proliferatieve retinopathie**

- ✓ toename van de permeabiliteit
- ✓ aneurysma
- ✓ bloeding
- ✓ harde exsudaten
- ✓ macula-oedeem

#### ⇒ **Preproliferatieve retinopathie**

- ✓ idem als niet-proliferatieve retinopathie + capillaire onregelmatigheden en een niet geperfuseerde zone met zachte exsudaten (cottonwool-haarden)

#### ⇒ **Proliferatieve retinopathie**

- ✓ neovascularisatie
- ✓ glasvochtbloedingen
- ✓ loslating van de retina
- ✓ secundair glaucoom door neovascularisatie van de kamerhoek

### **Tabel 3: Klinische manifestaties van autonome neuropathie**

- ✓ orthostatische hypotensie
- ✓ stoornissen in de zweetsecretie

- ✓ erectiele impotentie
- ✓ gastroparese
- ✓ blaasverlamming
- ✓ gebrekkige perceptie van hypoglycemie-episoden

**Tabel 2: Klinische manifestaties van diabetische neuropathie**

type	frequentie	symptomen
chronische sensorische polyneuropathie	+++	tintelingen in de tenen, afname van de vibratiezin
pijnlijke neuropathie	zeldzaam	hevige, vaak nachtelijke pijn in de onderste ledematen
proximale neuropathie	zeldzaam	geïsoleerde spieratrofie, in een dij bv.
diffuse motorische neuropathie	zeldzaam	massieve en veralgemeende spieratrofie = diabetische cachexie
mononeuritis	+	aantasting van zenuw VII, III, IV, VI, vooral mediaan
autonome neuropathie	+	impotentie, diarree, gastroparese

**Tabel 4: Klinische en biologische evolutie van diabetische nefropathie (naar Mogensen, 1987)**

	nefropathie-stadia			
	functioneel	beginnend	klinisch	terminaal
duur	bij ontdekking van diabetes type 1	10 jaar	15 jaar	> 20 à 30 jaar
glomerulaire filtratie	hoog	hoog	laag	< 10 ml/min
micro-albuminurie	aanwezig	aanwezig		
albuminurie	afwezig	afwezig	aanwezig	aanwezig
arteriële druk	normaal	normaal	hoog	hoog
effect van metabole controle	ja	ja	neen	neen
effect van een antihypertensieve behandeling	?	ja	ja	neen

**Tabel 5: Effecten van verschillende antihypertensiva op de albuminurie (naar Bollen, 1994)**

geneesmiddelenklasse	VERANDERINGEN (%)	
	gemiddelde arteriële druk	albuminurie
diuretica/β-blokkers	10	23
ACE-inhibitoren	12	45
calciumblokkers (behalve nifedipine)	11	35

### **De mechanismen van de glucosetoxiciteit**

Verskillende mechanismen die de glucosetoxiciteit zouden kunnen verklaren werden beschreven; waarschijnlijk zijn ze tezamen verantwoordelijk voor dit fenomeen.

### **De polyol-weg**

In normale omstandigheden dringt de glucose uit het bloed de cellen binnen en wordt er vervolgens onder invloed van insuline geoxideerd. Glucose kan in bepaalde weefsels, zoals de lens, het netvlies, de nieren en

de zenuwen vrij binnendringen, en het zijn juist deze weefsels die door micro-angiopathie worden aangetast.

Bij chronische hyperglycemie wordt de intracellulaire glucose die niet meer kan worden geoxideerd, afgeleid via de polyol-weg (figuur 1).

Onder invloed van het aldosereductase wordt de glucose gereduceerd tot sorbitol, terwijl NADPH wordt geoxideerd tot NADP. In het volgende stadium wordt sorbitol onder invloed van het sorbitol-dehydrogenase tot fructose getransformeerd.

Dit mechanisme heeft twee toxische effecten. Enerzijds oefent sorbitol een osmotisch effect uit (vooral in de lens), en anderzijds leidt de productie van sorbitol tot een NADPH- tekort, een stoornis die verder wordt besproken.

### **Myoinositoldepletie**

De chemische structuur van myoinositol lijkt sterk op die van glucose. Myoinositol wordt voor het grootste deel geleverd door de voeding. Het kan ook worden gesynthetiseerd op basis van glucose-6-fosfaat.

Door de activering van de polyolweg daalt het myoinositolgehalte in de cellen. Dat remt de turnover van fosfolipiden af, nodig voor de activering van het  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -afhankelijke ATP-ase. De intracellulaire myoinositoldepletie leidt dus tot een opeenstapeling van  $\text{Na}^+$ -ionen die niet wegraken uit de cel. Daardoor ontstaan polarisatiestoornissen en, in zenuwcellen, een vertraging van de motore geleidingssnelheid. Glucose en myoinositol concurreren overigens voor captatie door de weefsels (figuur 1).

### **Oxidatieve stress**

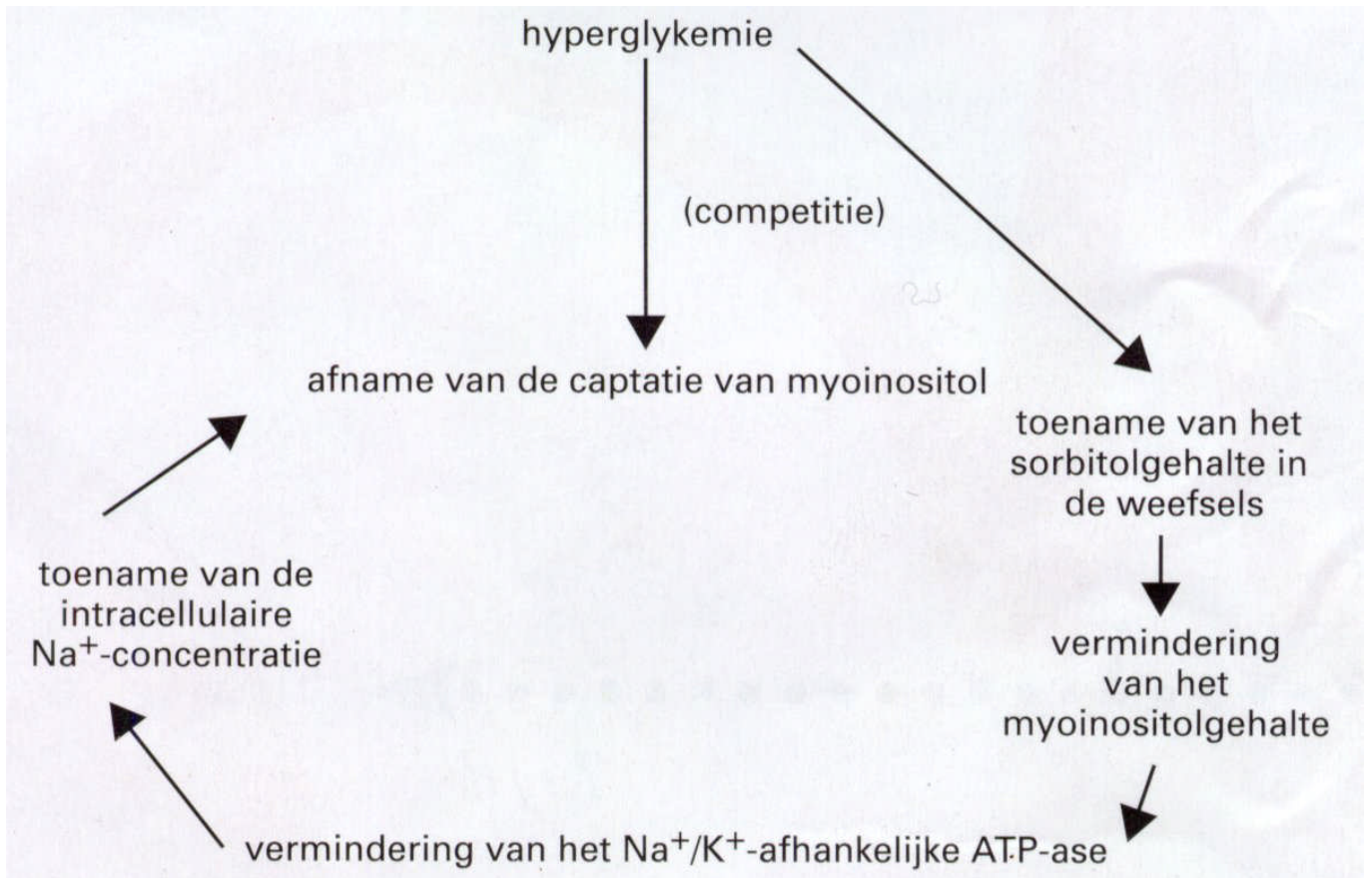
Het cellulair metabolisme produceert onophoudelijk uiterst toxische vrije radicalen. Deze worden snel geëlimineerd door een aantal antioxidantia zoals gereduceerd glutathion, vitamine C en vitamine E. Het gehalte gereduceerd glutathion is evenredig met de hoeveelheid NADPH die in het organisme wordt gepresenteerd. Door de activering van de polyol-weg wordt er NADPH verbruikt. Dat vermindert het antioxidant vermogen van de diabetespatiënt, te meer omdat hij al blootstaat aan oxidatieve stress door een interactie tussen geglycosyleerde proteïnen en metalloïden. Vrije radicalen worden bij diabetespatiënten minder goed geëlimineerd en zijn verantwoordelijk voor een aantal letsels, met name van het vaatendotheel en de trombocyten.

### **Niet-enzymatische glycosylering van proteïnen**

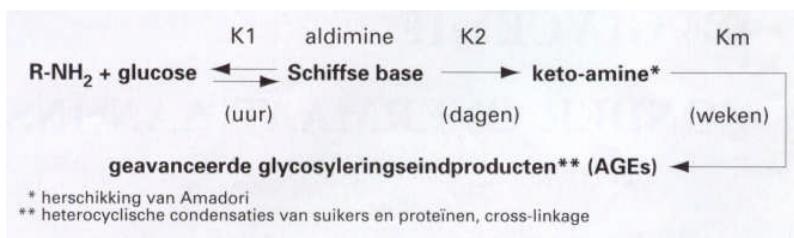
Glucose kan zich aan proteïnen hechten, vooral als het overvloedig aanwezig is in de bloedcirculatie. Onder meer hecht glucose zich aan hemoglobine: door het gehalte geglycosyleerde hemoglobine te bepalen, kan men de metabole controle van de voorafgaande 2 á 3 maanden evalueren. De glucose kan zich ook aan lipoproteïnen hechten, met name het LDL. Hierdoor wordt het gedrag van het LDL ten aanzien van de receptor volkomen gewijzigd. Del glycosylering verloopt eerst snel en reversibel, met vorming van een Schiffse base. Deze base wordt na herschikking definitief een keto-amine (figuur 2).

De geglycosyleerde proteïnen kunnen aldus glycosyleringseindproducten doen ontstaan (AGE, advanced glycosylated end-products). Dat is een vanouds bekende reactie die vroeger de reactie van Maillard werd genoemd. Ze verklaart bijvoorbeeld waarom vlees en brood bruin worden bij het bakken. Bij diabetespatiënten leidt de aantasting van het collageen tot letsels van de basale membraan van de capillairen. Deze letsels liggen aan de basis van de micro-angiopathie.

**Figuur 1:** De polyol-weg. Bij chronische hyperglykemie wordt het teveel aan glucose gereduceerd tot sorbitol. Dat resulteert enerzijds in een osmotisch effect, vooral in de lens, en anderzijds in een NADPH-tekort. Door dit tekort wordt het anti-oxiderend vermogen van de diabetespatiënt, die al blootstaat aan oxidatieve stress, gereduceerd. De activering van de polyolweg leidt overigens tot een daling van het cellulair myoinositolgehalte. Daardoor ontstaat een opeenstapeling van  $\text{Na}^+$ -ionen en, in de zenuwcellen, een vertraging van de motore geleidingssnelheid.



**Figuur 2:** Niet-enzymatische glycosylering van proteïnen



**Figuur 3:** Complicaties van chronische hyperglykemie en middelen om deze complicaties te beperken

