

Diabetische retinopathie

Inleiding

Een van de meest frequent voorkomende afwijkingen bij diabetes is de aantasting van het netvlies van de ogen, retinopathie genoemd. Retinopathie is een vorm van aantasting van de kleine slagadertjes en haarvaten van het oog. In de eerste 5 jaar van type 1 diabetes komen deze afwijkingen maar zelden voor, maar in de verdere loop van de diabetes ontwikkelt bijna iedereen met diabetes wel enige mate van retinopathie. Bij mensen met type 2 diabetes kan er al sprake van retinopathie zijn, op het moment dat de diabetes wordt vastgesteld. Gelukkig zijn de afwijkingen meestal mild, en -indien nodig- tegenwoordig in de regel goed te behandelen.

Oogcomplicaties bij diabetes vormen momenteel in de westerse wereld de meest voorkomende oorzaak van blindheid bij volwassenen. Het aantal mensen met diabetes dat blind wordt is niet groot. Echter, bij vele patiënten leiden oogcomplicaties tot slechtziendheid.

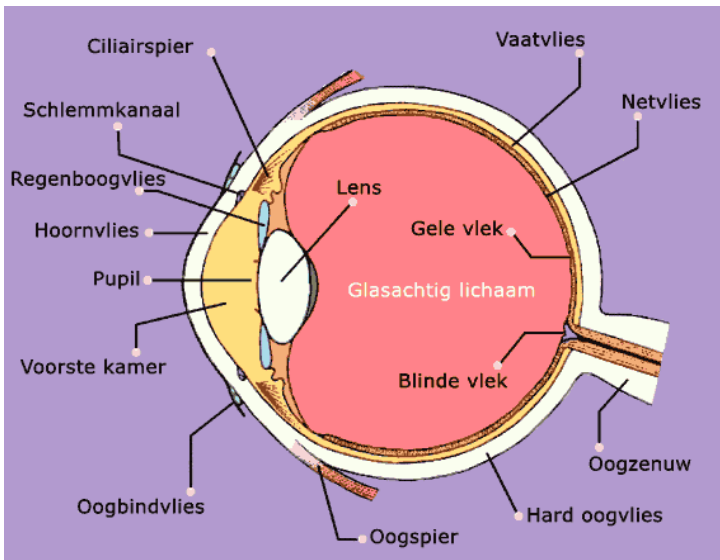
De behandeling door middel van fotocoagulatie ('laserstralen') van het netvlies kan het optreden van blindheid vaak voorkomen. De ontwikkeling van een min of meer ernstige belemmering van het gezichtsvermogen (de visus) is echter ook met de modernste behandelingen vaak niet te voorkomen. Het is van belang de afwijkingen tijdig te herkennen, zodat het beloop nauwkeurig gevolgd kan worden en op het juiste tijdstip met de laserbehandeling kan worden begonnen. Een regelmatige oogcontrole bij alle patiënten met diabetes is daarom essentieel. Zowel de patiënt als de behandelend arts dienen hierop te letten, want klachten van het gezichtsvermogen treden laat in het beloop op. Diabetesverpleegkundigen en praktijkondersteuners en anderen, die zich bezighouden met de begeleiding van mensen met diabetes moeten zich bewust zijn van de mogelijke oogcomplicaties en inzicht hebben in de aard van de afwijkingen die kunnen optreden, de noodzakelijke onderzoeken en de mogelijke behandelingen.

Tabel 1. Stoornissen in het zien bij diabetes

blindheid	geen lichtperceptie;
maatschappelijke blindheid	visus van beide ogen < 5%;
slechtziendheid	visus beide ogen samen < 30%.

Epidemiologie

Diabetische retinopathie bestaat bij ongeveer 40% van de personen met diabetes. Van hen heeft 10% de proliferatieve vorm. Bij deze laatste vorm, indien onbehandeld, is de kans dat iemand binnen vijf jaar blind wordt groter dan 50%, maar ook wanneer de afwijking niet proliferatief is, is deze kans nog 15%. Factoren als leeftijd en geslacht spelen mede een rol bij het optreden van diabetische retinopathie. Bij mensen onder de 45 jaar komt retinopathie vaker voor bij mannen, boven die leeftijd vaker bij vrouwen. Vooral van belang zijn de duur van de diabetes, de diabetesregulatie, en de leeftijd waarop de aandoening is ontstaan. Bij personen met type 1 diabetes treedt retinopathie zelden op in de eerste 5 jaar. Met name na de puberteit is er een sterke toename van oogcomplicaties. Het aantal mensen met type 1 diabetes dat een of andere vorm van retinopathie heeft, stijgt van 50% na tien tot twaalf jaar diabetes, tot meer dan 75% na twintig jaar.



Figuur 1. Bouw van het oog

Bij mensen met type 2 diabetes is het moment van ontstaan van verhoogde bloedglucoses vaak niet bekend. Er is een relatief lange periode van zeven tot tien jaren waarin de bloedglucose al verhoogd is, en voordat de diabetes wordt ontdekt. Dit is er de oorzaak van dat retinopathie bij ongeveer 25% van deze patiënten aantoonbaar is op het moment waarop de diagnose diabetes wordt gesteld. Ook in deze patiëntengroep heeft na twintig jaar diabetes tot rond 75% een of andere vorm van retinopathie.

Pathogenese

Bij het ontstaan van diabetische retinopathie spelen stoornissen in de bloedvoorziening en vooral het zuurstoftransport en de zuurstofafgifte aan de cellen van het netvlies een belangrijke rol. De rode bloedcellen zijn minder in staat om zuurstof af te geven als gevolg van de hoge bloedglucosewaarden (hyperglycemie). Deze hyperglycemie draagt bij aan verhoogde concentraties van sorbitol en fructose in de cellen van de vaatwand, doordat het enzym aldosereductase glucose in deze twee stoffen omzet. Dit leidt tot vochtophoping in de cellen. Tezamen met de optredende verdikking van de membraan tussen vaatwand en netvliescellen zorgt dit ervoor dat het zuurstoftransport wordt belemmerd. Bovendien ontstaat er een lekkage van eiwitten uit het bloed via de vaatwand, en ontstaat er meer zuurstofgebrek in het netvlies doordat de haarvaten minder doorbloed worden.

Onder de microscoop zien we een verdikking van de basale membraan, en zien we dat de steuncellen van de haarvaten (de pericyten) sterk in aantal af nemen. Als gevolg van verzwakking van de wand van de haarvaten vormen zich uitstulpingen van de vaatwand, de microaneurysmata. Ter plaatse is de vaatwand vaak sterk doorlaatbaar, hetgeen we zien in een vochtophoping in het netvlies die met fluorescentieangiografie (zie later) kan worden aangetoond. Ook kunnen kleine bloedinkjes in het netvlies optreden vanuit beschadigde haarvaten. De vochtophoping in het netvlies leidt tot een verlies van de functie ter plaatse. Dat merkt iemand met diabetes overigens pas op het moment dat deze vochtophoping (oedeem) optreedt in de gele vlek optreedt ('maculaoedeem'). Dit zal leiden tot een vermindering van de gezichtsscherpte. De lekkage van serumbestanddelen door de wand van de haarvaten in combinatie met de afbraakproducten van zenuwcellen die te gronde zijn gegaan, kunnen met behulp van oogonderzoek goed worden gezien: er zijn plekje's waarneembaar die 'harde exsudaten' worden genoemd. Deze ophopingen

van eiwitachtige materialen en vetdeeltjes bevinden zich in de diepere netvlieslagen, doorgaans aan de rand van oedemateuze gebieden. Vaak zijn zij in een ring gerangschikt (en heten dan 'circinata', zie foto 1).

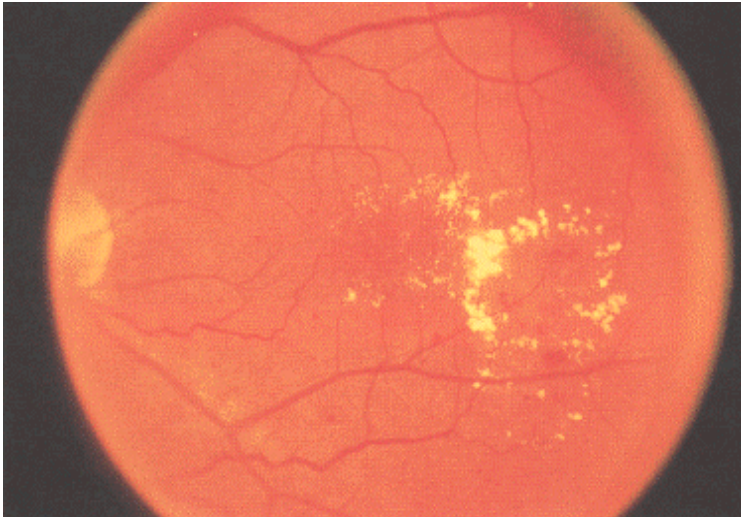


Foto 1. Diabetische maculopathie, met ophopingen van eiwitachtige materialen in het netvlies.

In het verdere beloop van retinopathie zullen individuele haarvaten en gehele gebieden van haarvaten afgesloten raken. Deze gebieden, die niet worden doorbloed, zijn vooral bij fluorescentieangiografie goed aantoonbaar. De abnormale haarvaten aan de rand van deze non-perfusiegebieden zijn verwijd en worden IRMA'S ('intraretinale microvasculaire afwijkingen') genoemd. Zij worden beschouwd als een voorstadium van vaatnieuwvorming ('vaatproliferatie'). Kleine infarctjes in de oppervlakkig gelegen zenuwvezels leidt tot zwelling hiervan, waardoor de getroffen gebieden een vlokkelig wit aspect krijgen. Dit heten 'cotton wools'. Aangezien deze afwijkingen -gekenmerkt door zuurstoftekort (ischemie)- vooraf gaan aan de ontwikkeling van proliferatieve retinopathie, wordt een netvliesbeeld waarin deze afwijkingen worden waargenomen als *preproliferatief* beschouwd (zie foto 2).

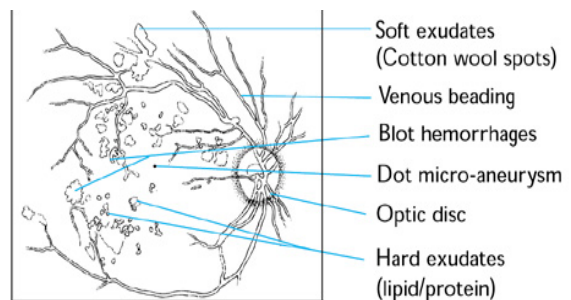
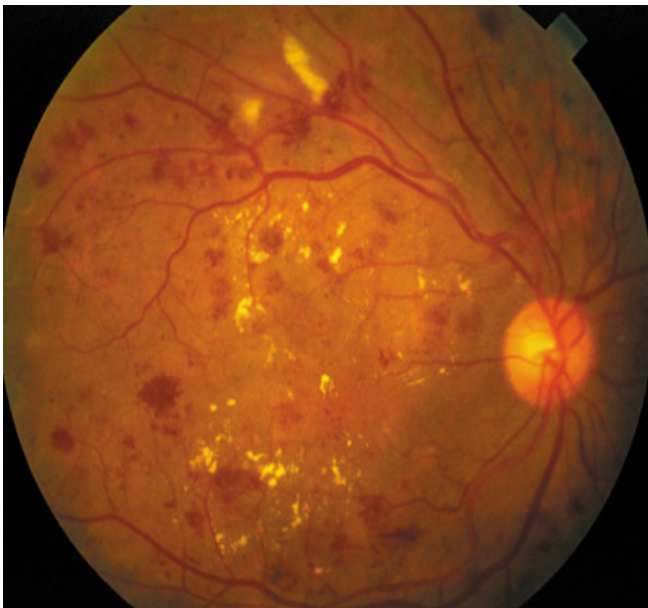


Foto 2. Non-proliferatieve retinopathie

De ontwikkeling tot een proliferatieve retinopathie wordt gekenmerkt door uitgroei van vaatspruitjes langs het glasvocht. Deze proliferaties treden vooral op aan de rand van de plaats, waar de oogzenuw het oog binnenkomt, de papil, en in het verloop van de grotere retinavaten. Deze vaatproliferaties groeien langs het glasvocht, en zijn zeer fragiel. Trekken van het bindweefsel kan leiden tot scheuren van de vaatjes met als gevolg een bloeding. Gelukkig zijn deze bloedingen meestal beperkt in omvang, en helderen zij snel op, maar soms leidt het tot een langdurige of permanente uitval van het gezichtsvermogen. Daarnaast kan de trekkracht die door het bindweefsel op het netvlies wordt uitgeoefend, leiden tot het loslaten van het netvlies. Als de gele vlek ('macula') hierin betrokken raakt, wordt het gezichtsvermogen sterk verminderd.

Tabel 2. Fasen van diabetische retinopathie

1. Achtergrond retinopathie:

discrete aantasting van de bloedvatenwand met enkele bloedingen in het netvlies.

2. Exsudatieve retinopathie:

vochtophoppingen en daarmee gepaard gaand functieverlies van het netvlies ten gevolge van verhoogde lekkage van eiwitten door de vaatwanden. Wanneer oedeem optreedt in de gele vlek ('macula-oedeem'), verslechtert het vermogen scherp te zien.

3. Preproliferatieve retinopathie:

matig tot ernstige aantasting van het netvlies met grote gebieden van zuurstofgebrek, aan de rand hiervan verwijde haarvaten, vlokke witte gebiedjes die bestaan uit gezwollen zenuwvezels, en plaatselijke verwijding van kleine adertjes.

4. Proliferatieve retinopathie:

ernstige netvlies aantasting waarbij nieuwe abnormale bloedvaten groeien in de gebieden van het zuurstoftekort. Deze bloedvaatjes zijn van slechte kwaliteit, bloeden gemakkelijk en kunnen uiteindelijk aanleiding geven tot blindheid.

Deze verschillende vormen kunnen al dan niet gepaard gaan met aantasting van de maculaire streek (gele vlek).

Symptomen

De veranderingen die zich bij diabetes in het netvlies kunnen voltrekken, verlopen voor een groot deel zonder symptomen. Ook de uitval van aanzienlijke gedeelten van het netvlies ten gevolge van zuurstofgebrek en de ontwikkeling van vaatnieuwvormingen kunnen totaal onopgemerkt blijven.

Vermindering van het gezichtsvermogen is de meest voorkomende reden tot consultatie van de oogarts.

Deze visusdaling wordt in de beginfase meestal veroorzaakt door vochtophopping (macula-oedeem).

Langdurig macula-oedeem leidt vrijwel altijd tot onherstelbare veranderingen in de bouw van het netvlies in het gebied van de gele vlek. Hierbij kunnen bloedingen en stapeling van lekkagemateriaal optreden. Deze vorm van maculopathie komt voornamelijk bij oudere patiënten voor, maar visusklachten treden vaak pas laat op, wanneer de visus tot onder de 0,5 is gedaald. Bij jonge patiënten geeft maculopathie meestal vroeg in het beloop problemen met het zien.

Bij het optreden van een proliferatieve retinopathie blijft iemand meestal klachtenvrij, totdat bloedingen optreden. Deze worden beschreven als vlokken, spinnenwebben of gordijnen en zijn aanvankelijk vaak voorbijgaand. Over het algemeen kan men dus stellen, dat goede en regelmatige oogheelkundige controle noodzakelijk is om het ontstaan van afwijkingen in een vroeg stadium op te sporen. Wanneer een patiënt klachten heeft, dan is het meestal te laat.

Onderzoek

De behandelend arts en de patiënt met diabetes hebben ieder een eigen verantwoordelijkheid dat periodiek onderzoek van het netvlies (fundusonderzoek) wordt verricht. Het behoort tot de taak van de behandelend arts om de patiënt (of diens ouders) te informeren over oogheelkundige complicaties en hem er op te wijzen dat vermindering van de kans op dergelijke complicaties mogelijk is door tijdige opsporing, controle en behandeling. Bij alle patiënten met diabetes dient de behandelend arts te controleren of oogheelkundig onderzoek daadwerkelijk wordt verricht.

Fundusoscopisch onderzoek

Fundusoscopisch onderzoek dient na verwijding van de pupillen met oogdruppels (in mydriasis) te gebeuren. Het onderzoek vereist ervaring en wordt daarom bij voorkeur door de oogarts verricht. Funduscopie zonder pupilverwijding laat te weinig van de fundus zien, waardoor de typische afwijkingen van diabetische retinopathie kunnen worden gemist.

Fundusfotografie

Het is mogelijk het onderzoek uit te voeren door middel van fundusfotografie. Hierbij worden er door geavanceerde foto-apparatuur foto's van het netvlies gemaakt, die vervolgens door een technicus of de oogarts worden beoordeeld.

De Nederlandse Diabetes Federatie beveelt de volgende voorwaarden aan:

- verwijding van de pupillen door middel van oogdruppels;
- beoordeling van de foto's door een deskundige, bij voorkeur een oogarts;
- verwijzing naar een oogarts bij iedere op de foto ontdekte afwijking en bij niet of slecht te beoordelen foto's.

Ook indien met een zogenaamde 'non-mydratic' camera wordt gewerkt, is pupilverwijding door middel van oogdruppels een vereiste. Een voordeel van screening door middel van fundusfotografie is dat de afwijkingen worden gedocumenteerd, waardoor vergelijking achteraf mogelijk is. Omdat bij funduscopie en fundusfotografie macula-oedeem kan worden gemist, is bepaling van de visus essentieel. Bij een daling van de visus dient macula-oedeem te worden uitgesloten door aanvullend oogheelkundig onderzoek (biomicroscopie, fluorescentieangiografie of stereofotografie). Overigens gaat macula-oedeem vrijwel altijd gepaard met andere kenmerken van diabetische retinopathie, zodat uiteindelijk toch verwijzing naar een oogarts zal volgen.

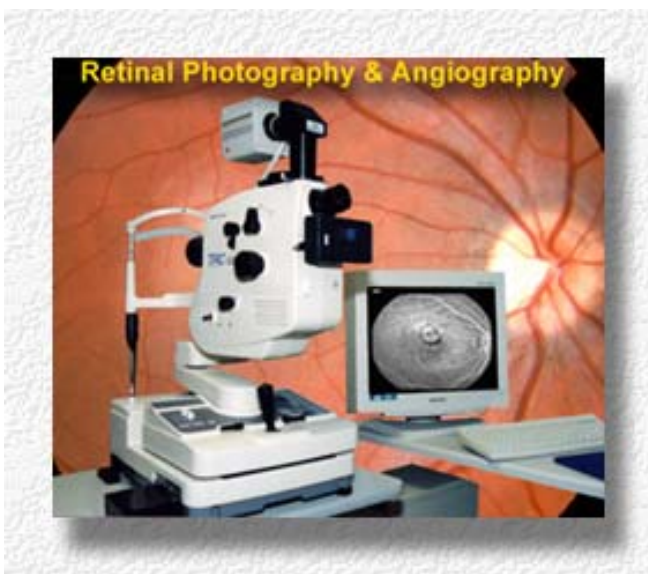


Foto 3. Voorbeeld van een funduscamera

Verwijsindicaties

De behandelend arts dient iemand met diabetes voor oogheelkundig onderzoek naar de oogarts te verwijzen indien hij/zij:

- de funduscopie en het overige oogheelkundige onderzoek niet beheerst;
- de fundus niet goed kan beoordelen;
- twijfelt aan zijn bevindingen bij funduscopie;
- afwijkingen vaststelt of vermoedt;
- een onverklaarde visusdaling vaststelt.

Fluorescentieangiografie

Bij fluorescentieangiografie wordt een kleine hoeveelheid natriumfluoresceïne in een ader ingespoten, en worden snel opeenvolgend foto's van het netvlies gemaakt. Op deze wijze wordt een nauwkeurig beeld verkregen van de doorbloeding van het netvlies.



Foto 4. Opname van het netvlies verkregen met fluorescentieangiografie

Controle

Zoals beschreven hangt de frequentie van oogheelkundige controles af van het al dan niet aanwezig zijn van netvliesafwijkingen en de aanwezigheid van risicofactoren waarvan bekend is dat ze het beloop van de retinopathie ongunstig beïnvloeden: diabetesduur, hypertensie, slechte bloedglucoseregulatie, puberteit, zwangerschap, aanwezigheid van microalbuminurie of proteïnurie en/of slechte nierfunctie, snelle en scherpe instelling van de bloedglucose (zoals ook kan voorkomen bij de overschakeling van tabletten op insuline).

Let op: Indien bij een patiënt met slecht gereguleerde diabetes een snelle, scherpe metabole instelling is geïndiceerd, bijvoorbeeld in geval van graviditeit of bij instelling op een insuline-pomp, maar ook bij overschakeling van tabletten op insuline, dient de patiënt eerst oogheelkundig te worden onderzocht: in geval van bestaande retinopathie dient eerst de retinopathie te worden behandeld en kan het raadzaam zijn de bloedglucosespiegels niet te abrupt en te snel te normaliseren. Anders kan de retinopathie zelfs verslechteren!

Indien retinopathie is vastgesteld, is frequentere controle gewenst dan wanneer retinopathie niet aanwezig is. Beginnende niet-proliferatieve retinopathie kan weer verdwijnen door goede metabole controle.

Dergelijke goede controle kan bij veel patiënten de verslechtering tegengaan en ook het optreden van andere complicaties voorkomen. Patiënten met preproliferatieve en beginnende exsudatieve retinopathie dienen om de 3-4 maanden te worden gecontroleerd teneinde tijdig de indicatie voor lasercoagulatie te kunnen stellen.

Behandeling

Medicamenteuze therapie

Van groot belang is het behalen van zo normaal mogelijke bloedglucosewaarden. Hiermee kan op lange termijn het optreden van diabetische vaatcomplicaties in het netvlies worden voorkomen. In de UKPDS is een aanzienlijke vermindering van retinopathie aangetoond bij patiënten met type 2 diabetes bij wie ook de bloeddruk strikt werd gecontroleerd (streefwaarde < 150/85 mmHg; bereikte bloeddruk 144/82). Mogelijk spelen ACE-remmers hierbij een belangrijke rol. In UKPDS was overigens op dit punt geen verschil tussen ACE-remmer en betablokker. Behandeling van hoge bloeddruk leest u in een ander hoofdstuk.

Het optreden van harde exsudaten in het netvlies is geassocieerd met verhoogd cholesterol en triglyceriden gehalten. Er zijn echter nog geen studies bekend die een gunstig effect op de progressie van de retinopathie of het visusverlies aantonen bij behandeling met cholesterolverlagende middelen. Incidenteel zijn er in het verleden wel gunstige resultaten gemeld van de normalisatie van het vetspectrum.

Niet-medicamenteuze therapie

Fotocoagulatie werd in de jaren vijftig als behandelingsmethode voor diabetische retinopathie en andere netvliesaanandoeningen door dr. Meyer-Schwickerath uitgevonden. Thans wordt vooral de argonlaser gebruikt, waarbij van kortgolvig groen licht van hoge intensiteit gebruik wordt gemaakt. Het licht wordt, nadat het hoornvlies is verdoofd, via een contactglas op het netvlies gericht. De lichtenergie wordt hierbij omgezet in warmte en aan de omgeving afgegeven. Er ontstaat een klein letsel van het netvlies, en door de veranderingen die in het netvlies optreden wordt de retinopathie tot staan gebracht..



Foto 5. Beeld van een netvlies met verse littekens na fotocoagulatie

Twee vormen van behandeling worden onderscheiden. Bij plaatselijke (focale) behandeling worden alleen kleine gebiedjes gelaserd om daar de lekkende haarvaten te laten verdwijnen. Bij de zogeheten panretinale fotocoagulatie wordt bijna het gehele netvlies gelaserd. Deze methode wordt gebruikt sinds men ervaarde dat juist in ogen met uitgebreide plaatselijke afwijkingen waar een zeer omvangrijke behandeling had plaatsgevonden, de ontwikkeling van vaatnieuwvormingen nogal eens uitbleef. Hierbij wordt een uitgebreid

'raster' van coagulaten in het netvlies aangebracht, in meerdere behandelingen. Het bleek dat vaatnieuwvormingen in het netvlies, maar ook op de papil hierdoor verdwenen. Het exacte werkingsmechanisme is vooralsnog onopgehelderd.

De andere behandelmogelijkheden worden hier niet verder besproken, omdat deze zeer specialistisch zijn.

Literatuur

1. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329: 977-86.
2. Early treatment diabetic retinopathy study research group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991; 98(Suppl): 766-85.
3. Fong DS, et al. Position Statement: Retinopathy in Diabetes. *Diabetes Care* 2004 27: S84-87
4. Klein R, Klein BEK. Screening for diabetic retinopathy, revisited. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 261-3.
5. Richtlijnen diabetische retinopathie, diabetische nefropathie, diabetische voet en hart- en vaatziekten bij diabetes mellitus. Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing, in samenwerking met de Nederlandse Diabetes Federatie, et al. Utrecht, 1998.
6. Peperkamp E. Retinopathie. In: *Handboek Diabetes mellitus*. Uitgeverij De Tijdstroom, 2004
7. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-53.