

Vaatpathologie bij de diabetespatiënt

E. Lenselink*

Dit artikel beschrijft het pathologische proces van micro- en macroangiopathie. Beiden kunnen apart of gezamenlijk voorkomen. De combinatie van vaatlijden, neuropathie en veranderde reactie op infectie kunnen lijden tot ernstige aandoeningen aan de onderste ledematen (1). De gemeenschappelijke oorzaak van bovengenoemde aandoeningen is diabetes mellitus. Hoewel er met name bij de microangiopathie verschillen zijn in het proces tussen type 1 en type 2 diabetes, zal de overeenkomstige pathologie beschreven worden.

Macro-angiopathie

Macro-angiopathie, of arterieel vaatlijden, komt voor in de coronair arteriën, de carotiden en in de perifere arteriën (iliacaal, femoraal en popliteaal) (2) en bij diabetespatiënten komt het ook distaal van de knie voor (tibiaal), maar niet in de voeten (3-8). Een aandoening van de grote arteriële bloedvaten kan leiden tot een ischemische hartaandoening, stroke en perifeer arterieel vaatlijden (PAV) (3). PAV kan leiden tot verminderde bloedtoevoer en daardoor gebrek aan voedsel en zuurstof in de weefsels. De twee belangrijkste oorzaken zijn atherosclerose en bij diabetes calcificatie van de media van de vaatwand (2). Atherosclerose, ook wel aderverkalking genoemd, is de formatie van atheromateuze plaques aan de binnenkant van de vaatwand (in het lumen). Factoren die hier aan bijdragen zijn hypertensie, proteïnurie en verhoogd cholesterol en roken (2,3). Vasculaire atherogene afwijkingen bij diabetespatiënten ontstaan naarmate iemand langer diabetes heeft en een slechte glucose-regulatie (1).

Atherosclerose kan al op jonge leeftijd ontstaan en ontwikkelt zich via verschillende stadia. De beginstadia zijn nog omkeerbaar. De verschillende stadia worden beschreven in hoofdstuk 3 van het boek: 'Rondom de klinische vaatpatiënt' (9) en zijn hieronder weergegeven.

1. aanwezigheid van groepjes macrofagen met vet (schuimcellen) in de intima,
2. fatty steaks lagen in intima met schuimcellen met ingroei van gladde spiercellen vanuit media endotheel laag wordt opgetild, er ontstaan haarscheurtjes en repair,
3. pre-atheroomlaesie, nu ook vetophoping buiten de cellen,
4. atheroom: ophoping van grote hoeveelheden vet, soms hier al vernauwing lumen,
5. fibro-atheroom, toename fibrineus bindweefsel,
6. onstabiele plaque: plaque ruptuur en thrombusvorming, hier kunnen acute afsluitingen ontstaan, lumen wordt nauwer,

7. gecalcificeerde plaque; Reparatie processen met kalkafzetting in de wand,
8. fibrotische laesie; Reparatie processen met afzetting fibreus weefsel.

Atherosclerose ontwikkelt zich bij de diabetespatiënt veel sneller dan bij mensen zonder diabetes en heeft ook een meer progressief beloop (3). Dit komt doordat diabetespatiënten meer risicofactoren hebben. Risicofactoren bij diabetespatiënten zijn naast bovengenoemde, hyperglykemie, endotheeldisfunctie, hemodynamische krachten, inflammatoire en immunologische factoren (2). Hoewel de relatie tussen verhoogd glucose en atherosclerose minder sterk is dan die met microvasculaire aandoeningen (2), leidt glycosylering van low density lipoproteïnen tot de ontwikkeling en verergering van atherosclerose (10). Het pathologische concept begint met beschadiging van het endotheel als gevolg van hyperglycemie, advanced glucose end products, vrije vetzuren en hyperlipidemie. Doordat het endotheel gestrest is gaat het zuurstofradicalen produceren. Zo ontstaat een vicieuze cirkel van een pro-inflammatoire reactie. Vervolgens worden vetcellen opgenomen in de intima door macrofagen en er ontstaan atheromatische plaques. Specifiek bij diabetes zijn deze atheromatische plaques rijker aan vetcellen. Daarnaast komt atherosclerose bij diabetespatiënten in het bijzonder voor in de intima (mediasclerose) (3). Dit komt door inflammatoire veranderingen van de arteriële vaatwand en atherosclerose. Wanneer dit proces verdergaat zullen ook de gladde spiervezels in de vaatwand niet meer (goed) functioneren (1). Verschijnselen als geen haargroei, droge huid, brokkelige nagels en bleekheid wijzen op PAV (1). PAV wordt vaak beschreven aan de hand van de ernst van de klacht. Na asymptomatisch vaatlijden is claudicatio intermits het volgende stadium. Claudicatio kenmerkt zich in matig tot ernstige pijn in de benen (vaak de kuit) die toeneemt bij inspanning en afneemt in rust. Kritische ledemaat ischemie wordt gedefinieerd als chronische ischemische rustpijn, nachtpijn of ischemische laesies

(ulcera of gangreen). Acute ledemaat ischemie is de plotselinge verslechtering van de perfusie met acute bedreiging van het desbetreffende ledemaat (11).

Microangiopathie

Microvasculaire ischemie kent twee oorzaken. Ten eerste structureel: hierbij treden structurele veranderingen op in de microvasculatuur, zoals een verdikte basaal membraan, afgenomen grootte van de capillairen, fragiele capillaire wand en trombose (6,7,12) en ten tweede: functioneel. Dit zijn fysiologische processen, zoals vasomotorische neuropathie met defecte microcirculatie, vasculaire weerstand, weefselspanning, vasculaire permeabiliteit en een abnormale endotheelfunctie (6,12). Microvasculaire complicaties hebben een duidelijke relatie met glucoseregulatie, hypertensie en roken en het kan bij diabetespatiënten leiden tot retinopathie, nefropathie en neuropathie (3).

Anatomie/fysiologie microcirculatie van de huid

De dermis van de huid bestaat uit papillaire en reticulaire lagen van collageen en elastische vezels. Daarin bestaat een microvasculair netwerk dat zorgt voor de uitwisseling van voedingsstoffen en afvalproducten. De microcirculatie van de huid bestaat uit een voedingscapillaire bloedstroom en een thermo-gereguleerde arterioveneuze shunt stroom. Het is onderverdeeld in twee horizontale plexussen, een upper-subpapillaire plexus en een lower subcutane plexus. In een normale voet gaat 80 - 90% van de bloedstroom door de subcutane arterioveneuze shuntcirculatie en de rest door het meer distale nutritieve capillaire bed. De cutane microcirculatie wordt geregeld door sympathische vasoconstrictie en dilatatie zenuwen (12). De bloedstroom in de huid wordt zowel neurogeen als hormonaal gereguleerd. De bloedstroom van de huid wordt gecontroleerd door openen en sluiten van de arterioveneuze anastomosen en precapillaire arteriolen. Onder normale omstandigheden zijn de arterioveneuze shunts vooral samengeknepen. Bij sympathische neuropathie gaan deze meer open staan en dat veroorzaakt een andere bloedstroom in de huid (12). Het endotheel speelt ook een belangrijke rol bij het controleren van de microvasculaire spanning door stoffen voor zowel vasodilatatie als voor vasoconstrictie af te scheiden. Endotheeldysfunctie bij diabetes mellitus leidt vooral tot gebrek aan vasodilatatie. Verhoogde druk in de microcirculatie leidt in eerste instantie tot verdikking van de basaalmembraan (12).

Structurele microangiopathie

Toename van de perifere vasculaire druk en flow leidt tot toegenomen druk in het capillaire systeem wat leidt tot microvasculair endotheelbeschadiging (5,7,13). De capillaire druk in de huid bij met name diabetes type 1 is verhoogd. Dit samen met verminderde autoregulatie van de bloedstroom geeft veranderingen in de capillaire

bloedstroom (5). Daarnaast vindt extravasatie van extracellulaire matrixproteïnen plaats en er ontstaat microvasculaire sclerose in de arteriolen en verdikking van het capillaire basaalmembraan (5,7,13). Naast verhoogde druk is verdikking van de basaalmembraan waarschijnlijk het gevolg van een proliferatieve reactie van het endotheel op een langdurige aantasting van het endotheel door de effecten van hyperglykemie. Membraanverdikking kan leiden tot vernauwing of verstopping van de bloedvaatjes (14). Verdikking van de membraan leidt tot verstoring van het normale transport door de capillairen. Daarnaast leidt dit tot verminderde elasticiteit van de capillairen wat leidt tot beperking van de vasodilatatie en daardoor tot verminderde hyperemische reactie. Ook kan het endotheel zo beschadigd raken dat het zijn eigenschap om stoffen uit te scheiden verliest (12,13).

Functionele microangiopathie

Vasomotorische (autonome) neuropathie tast de perifere zenuwfunctie aan van de zenuwen die de distributie van bloed door de arteriolen regelen (6,7). Functionele microangiopathie uit zich in het verminderd vermogen van vasodilatatie in een reactie op stress of een verwonding. Er wordt verondersteld dat de bloedstroom van de voedingscapillairen wegstroomt via subcapillaire arterioveneuze shunts omdat die een lagere weerstand hebben dan de capillairen. De subpapillaire arterioveneuze shunts worden geïnnerveerd door het sympathische systeem en wanneer dit bij diabetes verstoord is, leidt dit tot het openstaan van deze shunts en daardoor een slechte doorbloeding van de voedingscapillairen (1,12). De afgenomen bloedstroom in de capillairen leidt tot een verminderde hyperemische reactie of stress, thermische hyperemie en occlusieve hyperemie en verminderde leukocytenmigratie (1,5,7,12). Omdat er minder voedingsstoffen, waaronder zuurstof, in de capillairen komen kan dit ook leiden tot ischemie (1,5,6). Deze ischemie kan voorkomen wanneer patiënten een goed palpabele voetarterie hebben (6). Er zijn verschillende theorieën die de functionele verstoringen proberen te verklaren, de hemodynamische hypothese en het capillaire stealsyndroom (12). Overeenkomst van deze theorieën is de toegenomen bloedstroom door de arterioveneuze shunts, maar niet in de capillairen. Volgens Mudge (14) zou de verminderde hyperemische reactie hypothetisch het gevolg kunnen zijn van een lager aantal capillairen, maar hier is geen goed wetenschappelijk bewijs voor gevonden met doppler fluximetry. Wel geeft Falanga (7) aan dat de capillairen kleiner zijn bij diabetespatiënten. Daarnaast heeft de verminderde hyperemische reactie ook weer een relatie met membraanverdikking en verminderde vasodilatatie (14). Naast een verminderde perifere bloedstroom heeft een verminderde endotheelfunctie ook gevolgen voor de stikstofoxidestofwisseling (7). Tot slot is volgens Falanga (7) het lumen van de microvaatjes niet

afgenomen; hoewel de microvaatjes zelf niet zijn aangetast is er een slechte verdeling van bloedflow in die vaatjes.

Samenvattend

Macroangiopathie door atherosclerose ontwikkelt zich bij de diabetespatiënt veel sneller dan bij niet-diabeten en heeft ook een meer progressief beloop. Dit komt doordat diabetespatiënten meer risicofactoren hebben die atherosclerose bevorderen. Microangiopathie is een gevolg van autonome neuropathie. Deze neuropathie leidt tot een verlies van de neurogene regulatoire reactie van de kleine bloedvaatjes, met verlies van de vasodilatatie als gevolg. Dit leidt tot toegenomen arterioveneuze shunting, met een verminderde hyperemische en inflammatoire reactie en verminderde zuurstofdiffusie als gevolg. Het heeft dus invloed op wondgenezing.

Literatuur

- 1 Gibbons GW, Shaw PM. **Diabetic Vascular Disease Characteristics of vascular disease unique to the diabetic patient.** Seminars Vascular surgery 2012; 25:89-92.
- 2 Murphie P. **Macrovascular disease aetiology and diabetic foot ulceration.** J Wound Care, 2002;10(4):103-7.
- 3 Donnelly R, Emslie-Smith AM, Gardner ID, et al. **ABC of arterial and venous disease Vascular complications of diabetes.** BMJ, 2000;320:1062-6.
- 4 Gardner V and Eigentler TK. **Pathogenesis of diabetic macro-and microangiopathy.** Clinical Nephrology, 2008;60(1):1-9.
- 5 Economides PA, Veves A. **Etiopathogenesis of foot ulceration in diabetes.** Wounds, 2000;12(6 suppl):3B-6B.
- 6 Jeffcoate WJ, Harding KG. **Diabetic foot ulcers.** Lancet, 2003;361:1545-51.
- 7 Falanga V. **Wound healing and it's impairments in the diabetic foot.** The Lancet, 2005;366:1736-43.
- 8 Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. **Preventing foot ulcers in patients with diabetes.** JAMA, 2005;293:217-28.
- 9 Kitslaar P, Lemson M, Schreurs C, et al. **Klinische zorg rondom de vaatpatiënt. (H 3 overzicht van vaataandoeningen).** Houten Bohn Stafleu van Loghum 2007 (blz. 26-28).
- 10 Huijbregts MS, Schaper NC, Schalkwijk CG. **Advanced glycation end products and diabetic footdisease.** Diabetes Metab Res Rev, 2008;24Suppl1:S19-24.
- 11 Hardman RL, Jazaeri O, Yi J, et al. **Overview of Classification Systems in Peripheral Disease.** Semin Intervent Radiol, 2014;31:378-88.
- 12 Chao CYL, Cheing GLY. **Microvasculair dysfunction in diabetic foot disease and ulceration.** Diabetes metab research and review, 2009;25:604-14.
- 13 Murphie P. **Microvascular disease aetiology in diabetic foot ulceration.** J Wound Care, 2001;10(5):159-62.
- 14 Mudge E. **The role of microvascular disease in diabetic foot ulceration.** The diabetic foot, 2002;5(1):37-44.

* Drs. Ellie Lenselink, wondconsulent en onderzoeker, Haaglanden MC, Den Haag, commissielid WCS Diabetische Voet, redacteur WCS Nieuws