

# Reactivity, recruitment and remodeling of collateral arteries in diabetes

## Citation for published version (APA):

Ruiter, M. S. (2012). *Reactivity, recruitment and remodeling of collateral arteries in diabetes*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20120906mr>

## Document status and date:

Published: 01/01/2012

## DOI:

[10.26481/dis.20120906mr](https://doi.org/10.26481/dis.20120906mr)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## **Reactiviteit, rekrutering en remodellering van collaterale vaten in diabetes**

Perifeer vaatlijden is een aandoening die 16% van de populatie ouder dan 55 jaar in Europa en Noord-Amerika treft. De vaatvernauwingen komen vooral voor in de onderste extremiteiten en leiden tot een afname van de kwaliteit van leven, terwijl de medische kosten sterk toenemen. Een bekende uiting van perifeer vaatlijden is claudicatio intermittens (etalagebenen), waardoor mobiliteit en kwaliteit van leven kunnen verminderen. Bij patiënten die zowel diabetes (suikerziekte) als perifeer vaatlijden hebben, zijn de vaatvernauwingen ernstiger, meer diffuus en meer distaal te vinden. Daarbij hebben deze patiënten vaak meer cardiovasculaire aandoeningen, vergeleken met patiënten zonder diabetes. De diabetische voet, een bekende complicatie van diabetes, ontstaat onder invloed van perifeer vaatlijden en infectie, en kan leiden tot amputatie, wanneer de behandeling niet voldoende is. Vaatvernauwingen die ontstaan bij perifeer vaatlijden, kunnen worden behandeld door dotteren, het plaatsen van stents of het creëren van een by-pass. Deze technieken herstellen de doorbloeding, maar hebben in diabetespatiënten een minder goede prognose, waarbij meer complicaties optreden en langere hospitalisatie volgt. Het stimuleren van herstel van de doorbloeding kan ook met een farmacologische aanpak, waarbij arteriogenese, een van de natuurlijke systemen voor herstel van doorbloeding, wordt geactiveerd.

Arteriogenese is het proces waarin bestaande bloedvatjes (collateralen), die oorspronkelijk zeer klein zijn en weinig doorbloeding hebben, worden geactiveerd waarbij ze tot 20 maal zo groot kunnen worden. In de vroege fase van arteriogenese worden collateralen gerekruteerd, waarna het proces van remodellering begint. In de late fase van arteriogenese vindt maturatie van de vaten plaats, en worden de vaatjes die niet voldoende doorbloed worden alsnog afgebroken. In een proces van 4 weken ontwikkelt een collateraal zich tot een vat dat niet van een normale slagader te onderscheiden is. Dit natuurlijke proces, dat in werking treedt wanneer een grote slagader verstopt raakt, is minder effectief in diabetes. In dit proefschrift staat beschreven hoe diabetes de arteriogenese beïnvloedt, met als uiteindelijke doel het ontwikkelen van een therapie voor diabetespatiënten met perifeer vaatlijden.

In hoofdstuk 2 is een overzicht gemaakt van de bestaande literatuur over verstoorde arteriogenese. Het blijkt dat vaten door diabetes minder gevoelig zijn voor de verandering in doorbloeding, welke het startsein is voor arteriogenese.

Daarnaast is de communicatie (door voornamelijk stikstofdioxide) tussen cellen in de vaatwand verstoord, net als de communicatie van cellen uit het bloed (monocyten en endotheliale voorlopercellen) met de cellen in de vaatwand. Ten slotte tast diabetes ook de cellen aan die structuur geven aan de vaatwand, wat een rol speelt in de late fase van arteriogenese.

Hoofdstuk 3 beschrijft hoe sterk het effect van diabetes is op arteriogenese in een experimenteel model. In vaten in de achterpoot van het konijn is zuurstoftekort gecreëerd door het afbinden van de arteria femoralis, waarna de verandering van collateraalvaten is onderzocht. In geval van diabetes bleek dat er minder vaten werden gerekruteerd, dat de vaten minder sterk in volume toenamen en dat de communicatie van monocyten met de vaatwand verstoord was. Omdat de verschillen met name in de vroege fase van arteriogenese plaatsvonden, is deze fase verder onderzocht in hoofdstuk 4.

In hoofdstuk 4 is de reactiviteit van de diabete vaatwand bestudeerd, met als doel te bepalen op welke niveaus de vaatwand is aangetast door diabetes. In tegenstelling tot andere vaten in het lichaam, waar endotheelcellen zijn aangetast door diabetes, blijken collateralen in de onderste extremiteiten vooral op het niveau van de gladde spiercellen te zijn ontregeld. De gevoeligheid van de vaatwand voor stikstofdioxide en de reactie daarop (van guanylaat cyclase) zijn verlaagd door diabetes. De wijze waarop diabetes dit guanylaat cyclase beïnvloedt is vervolgens bestudeerd.

Diabetes heeft niet alleen een direct effect op de vaatwand door hoge niveaus van glucose in het bloed, maar ook indirect door de vorming van zuurstofradicalen en glyceringsproducten. De rol van methylglyoxal, één van deze glyceringsproducten, in het effect van diabetes op de vaatwand is onderzocht in hoofdstuk 5. In vaten uit de achterpoot van de rat bleek de gevoeligheid van de gladde spiercellen voor stikstofdioxide verminderd door diabetes. In dieren met verhoogde niveaus van glyoxalase-1, dat methylglyoxal detoxificeert, was de verstoorde gevoeligheid minder ernstig. Dit wijst erop dat het schadelijke effect van diabetes op de vaatwand op zijn minst deels wordt veroorzaakt via de vorming van methylglyoxal.

In een poging de bevindingen te vertalen naar therapie, beschrijft hoofdstuk 6 de stimulatie van arteriogenese door lokale toediening van terazosine, een vaatverwijder. Toediening van terazosine bleek veilig en had een toename in

bloedvolume in de onderste extremiteit tot gevolg. Voor de diabete situatie is deze aanpak nog niet uitgezocht.

In hoofdstuk 7 worden bovenstaande bevindingen in de context van bestaande kennis en therapieën geplaatst. Er wordt bediscussieerd welk type geneesmiddelen de doorbloeding bij vernauwingen kunnen verbeteren, en op welke wijze deze middelen het beste kunnen worden toegediend bij patiënten met diabetes.