

Blood coagulation and diabetic vascular complications

Citation for published version (APA):

Hansen, H. R. (2007). *Blood coagulation and diabetic vascular complications*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20070209hh>

Document status and date:

Published: 01/01/2007

DOI:

[10.26481/dis.20070209hh](https://doi.org/10.26481/dis.20070209hh)

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

Take down policy

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Algemene samenvatting

De impact van bloedstollingseiwitten in (diabetes gerelateerde) vaatziekte

Diabetes mellitus is een snel groeiend gezondheidsprobleem van wereldwijde omvang. Vooral diabetes type 2 (DM-2) komt in toenemende mate voor ten opzichte van 10 jaar geleden, mede ten gevolge van de huidige epidemie van overgewicht. DM-2 (en dit geldt ten dele ook voor DM-1) wordt gekenmerkt door cardiovasculaire morbiditeit, waaronder een toegenomen risico op hartinfarcten, herseninfarcten en vasculaire dood. Daarenboven is er een verhoogd risico op chronische ziekte ten gevolge van microvasculaire complicaties, zoals aantasting van de nieren (nefropathie) en ogen (retinopathie).

Hoewel de behandelmogelijkheden van DM-2 en de complicaties zijn verbeterd in veel opzichten, zal de toegenomen incidentie van DM-2 en de daaraan verbonden vasculaire morbiditeit niet op korte termijn een daling laten zien. De belangrijkste risicofactor voor het ontstaan van DM-2, de "westerse" manier van leven, inclusief alle elementen daarvan die het ontstaan van atherosclerose bevorderen, zal waarschijnlijk niet op korte termijn die verandering laten zien die nodig is om de toename in DM-2 alsmede hart- en vaatziekten te verminderen of te stoppen.

Dit tamelijk pessimistische scenario benadrukt het belang van het goed kunnen onderscheiden van oorzaak en gevolg van hart en vaat ziekten in DM-2. Het begrijpen van de pathofysiologie is de route naar een betere, want meer gerichte, behandeling met als doel een vermindering van complicaties.

De nadruk van de in dit proefschrift beschreven studies ligt op de relatie tussen bloedstolling en diabetes-gerelateerde complicaties. De centrale hypothese is dat hypercoagulabiliteit (pathologisch geactiveerde bloedstolling) bijdraagt aan (verergering van) atherosclerose en atherotrombose in patiënten met DM-2 en dat hypercoagulabiliteit ook in de microvasculaire complicaties een rol speelt door verandering van de endotheelfunctie. De basis van deze hypothese kan samengevat worden als de "tweerichting" communicatie tussen bloedstollingsfactoren en cellulaire receptoren.

Hoewel tot recent verondersteld werd dat de bloedstolling uitsluitend bedoeld is om fibrinevorming te bevorderen ingeval van verwonding van de bloedvaten, geeft onderzoek van de laatste jaren steeds duidelijker aan dat specifieke enzymen uit het stollingssysteem, zoals trombine, celspecifieke functies beïnvloeden door binding aan cellulaire receptoren. De ontdekking van deze protease geactiveerde receptoren (PARs) heeft geleid tot een serie van studies naar mechanismen van deze interacties en de voortvloeiende signalen in de cel. Hierdoor is het mogelijk om de activiteiten van factor VIIa-tissue factor (TF) (PAR2), factor Xa (PAR2) en trombine (PAR1 en PAR4) te koppelen aan specifieke cellulaire functies welke een potentiële invloed hebben op de pathofysiologie van uiteenlopende ziekten zoals sepsis, atherosclerose en kanker. De factoren die PAR activiteit reguleren en bepalen of een signaal resulteert in een "goede" of "slechte" uitkomst zijn nog steeds onduidelijk. Recent onderzoek aan de functies van het cellulaire eiwit TF wijst in de richting van nieuwe

regulatiemechanismen, waarbij de splitsing van een disulfide brug in het extracellulaire domein van TF er toe leidt dat de activiteit van het TF molecuul van "procoagulant" naar "signaaloverdracht" verschuift. Het enzym dat verantwoordelijk is voor deze verandering (proteïne disulfide isomerase) is actief onder omstandigheden van oxidatie en is afhankelijk van stikstof oxide (NO). Deze bevindingen werpen meer licht op het regulatie mechanisme van het factor VIIa-TF complex, waarvan bekend is dat het intracellulaire domein een belangrijke regulerende functie heeft (samen met PAR-2) bij gereguleerde celproliferatie en migratie in normale angiogenese. Deletie van het intracellulaire domein van TF voorkomt de normale remmende werking van TF op de PAR-2 bepaalde angiogenese, resulterend in een toegenomen celproliferatie. Door de beschikbaarheid van specifieke antilichamen is het nu mogelijk om selectief het factor VIIa-TF complex te remmen zonder de functie van activatie van bloedstolling te verstoren. Uiteindelijk kunnen dit soort antilichamen aanleiding geven tot de ontwikkeling van medicijnen die selectief angiogenese beïnvloeden in ziekten zoals diabetes of kanker. De toepassing bij complexe ziekten is nog ver weg, maar illustreert wel het mogelijke potentieel dat interventies op het niveau van de bloedstolling consequenties kunnen hebben op andere processen in het lichaam.

Aan het begin van de experimenten die hebben geleid tot dit proefschrift waren de hierboven genoemde interacties nog niet duidelijk. Het was wel bekend dat trombine, naast zijn functie om via PAR-4 bloedplaatjes te activeren, via vergelijkbare PAR interacties stimulerend op ontsteking en celmigratie werkt. Trombine is bekend als een veelzijdig enzym in de stollingscascade. Het wordt gezien als het belangrijkste molecuul in de bloedstolling, dat zowel factoren XI, V, en XIII kan activeren, maar ook fibrinogeen omzet in fibrine (onder thrombogene omstandigheden). In fysiologische situaties zal het meeste vrije trombine weggevangen worden door de endotheelreceptor trombomoduline (TM) en dit complex verzorgt op zijn beurt de omzetting van proteïne C naar de geactiveerde vorm (APC). Onder omstandigheden zoals de gegeneraliseerde ontstekingsreactie bij sepsis kan trombomoduline negatief gereguleerd worden wat tot gevolg heeft dat minder trombomoduline-trombine complexen worden gevormd en er meer vrij trombine beschikbaar is, resulterend in een procoagulante status. De verminderde aanwezigheid van trombomoduline op de vaatwand is, behalve bij patiënten met sepsis, ook aanwezig bij patiënten met atherosclerose, wat er toe zou kunnen bijdragen dat de balans van anti- naar prothrombotisch overhelt. Daarnaast veroorzaakt de toegenomen beschikbaarheid van trombine ontstekingsreacties via PAR-1, zoals is aangetoond in een model van "crescending" glomerulonefritis. In een model van ischemische hartziekte zorgt de inhibitie van trombine door hirudine voor een vermindering van de infarctomvang (vergelijkbaar met de afname waargenomen na remming van het factor VIIa-TF complex in dit model). De afname

in infarctgrootte is zeer waarschijnlijk het gevolg van signaal overdracht door het factor VIIa-TF complex en trombine via respectievelijk PAR-2 en PAR-1. In modellen van sepsis lijkt het erop dat trombine deels verantwoordelijk is voor de regulatie van de verschillende ontstekingsreacties via PAR's, maar een duidelijke rol van de verschillende onderlinge PAR's is nog niet aangetoond.

Om de interacties tussen stollingsfactoren en PAR's te beïnvloeden zijn dezelfde moleculen van belang die in het lichaam zorgen voor remming van de bloedstolling. Hierbij is APC, door inhibitie van trombine generatie, een natuurlijke barrière tegen ongecontroleerde trombine productie en dientengevolge PAR activatie. Daarnaast remmen antitrombine, tissue factor pathway inhibitor (TFPI) en proteïne S de trombine generatie en/of activiteit elk op een andere manier. Dit is het meest duidelijk bij sepsis waarbij is aangetoond dat TFPI, APC en antitrombine elk de aan sepsis gerelateerde ontstekingsreactie kunnen verminderen, althans in dierexperimentele studies. Voor APC is een reductie van de mortaliteit als gevolg van sepsis aangetoond in een fase 3 klinisch onderzoek, de PROWESS studie.

De klinische consequenties van de hierboven beschreven mechanismen zijn grotendeels onbekend. Atherosclerose is geassocieerd met een toegenomen stollingsactiviteit in bloed. Dit is het meest uitgesproken in patiënten met gegeneraliseerd arterieel vaatlijden. Uit klinische studies zijn er aanwijzingen dat verhoging van specifieke stollingsmarkers, zoals D-dimeer fragmenten (een splitsingsproduct van fibrine), een voorspellende waarde hebben voor specifieke tromboembolische complicaties. Een vergelijkbare associatie is aangetoond voor CRP suggererend dat een situatie van chronische ontsteking en geactiveerde stolling een vergelijkbaar effect hebben op (progressie van) atherosclerose. Tegenstanders van deze theorie voeren aan dat verandering van markers van stolling eerder een afspiegeling zijn van een (toegenomen) atherosclerotische toestand dan een causale factor.

Een manier om deze kwestie op te helderen zou zijn door middel van gerichte interventie in de stolling teneinde vast te stellen of dit effect heeft op atherosclerose en op die manier zou kunnen leiden tot het verminderen van hart- en vaatziekte. Remming van trombine met melagatran laat in dierexperimentele studies een vermindering van atherosclerose zien en een afname op het risico dat een atherosclerotische plaque scheurt. Er zijn echter nog geen klinische studies die deze bevindingen ondersteunen. Experimentele studies geven aanwijzingen dat warfarine de hoeveelheid atherosclerose vermindert. Er zijn echter nog geen klinische bewijzen voor dit effect. Het is zelfs zo dat warfarine gebruik (of andere vitamine K antagonist) geassocieerd is met een toegenomen verkalking (calcificatie) van arteriën en hartkleppen, ten gevolge van afgenomen carboxylatie van het vitamine K afhankelijke matrix Gla eiwit. De mogelijke positieve effecten van warfarine in de vroege fase van atherosclerose lijken dus in een later stadium teniet gedaan te worden ten gevolge van de ongunstige effecten op het matrix Gla eiwit.

Bloedstolling in diabetes; Klinische studies

De betrokkenheid van de bloedstolling in diabetes is in vele cross-sectionele studies onderzocht. In het algemeen laten deze studies een toestand van verhoogde stollingsactiviteit zien, gepaard gaande met veranderingen in concentraties aan stollingseiwitten, toegenomen (re)activiteit van bloedplaatjes en verminderde activiteit van fibrinolyse (onder andere het gevolg van toegenomen hoeveelheid plasminogeen activator inhibitor 1 (PAI-1)). Deze studies in acht genomen kan het volgende geconcludeerd worden:

- a. De mate waarin bloedstolling aantoonbaar veranderd is wisselt per onderzoek; er is geen consistent beeld. In de door ons beschreven studie in hoofdstuk 2 vinden we geen duidelijke indicatie van een verhoogde algemene stollingsstatus bij diabetes, zoals gemeten met stollingsactivatie markers.
- b. Er zijn wel sterke aanwijzingen voor hyperreactiviteit van bloedplaatjes bij patiënten met DM . Tevens lijkt hyperglycemie bij deze patiënten een causaal verband te hebben met plaatjesactiviteit, zoals gemeten door tromboxane B2 productie.
- c. Er is duidelijk bewijs van verhoogde concentratie van PAI-1 plasma van patiënten met DM-2, geassocieerd met lichaamsvetmassa en levervet depositie, echter een causaal verband tussen PAI-1 en atherotrombotische problematiek is nog niet aangetoond.

In hoofdstuk 2 hebben we een aantal stollingseiwitten en stollingsactivatie markers bestudeerd. Zoals eerder aangegeven zagen we geen bewijs voor een verhoogde stollingstoestand in onze populatie met DM-2. Hiervoor bestaat geen goede verklaring. Een factor zou kunnen zijn de beperkte mate van ontregeling van diabetes; in onze populatie was de bloedsuikerregulatie vrij redelijk (gemiddeld HbA_{1c} 7 %).

Wel hebben we een relatie kunnen aantonen tussen oplosbare TF concentraties en microvasculaire schade in dit patiëntencohort. De exacte waarde en oorsprong van het middels een commerciële bepaling gemeten oplosbaar TF is nog onduidelijk. Tissue factor is een membraamgebonden eiwit dat tot expressie wordt gebracht in verschillende celtypen die niet in direct contact staan met het bloed. Daarnaast is er een induceerbare fractie van TF welke vrij kan komen uit gestimuleerde monocytten in het bloed en welke wordt gereguleerd door endotoxine (LPS) gevoelige domeinen in de TF promotor (AP-1 en NFκB). In patiënten met DM2 wordt het membraangebonden TF alleen gezien in micropartikels welke afkomstig zijn van mononucleaire cellen, granulocyten en voornamelijk bloedplaatjes. Het is nog onduidelijk in hoeverre de commercieel verkrijgbare TF bepalingen ook TF dat aan micropartikels is gebonden meten of ook andere vormen zoals het alternatief gesplitste TF.

Een van de routine procedures op een diabetes polikliniek in Nederland is het maken van een standaard electrocardiogram (ECG). Dit wordt gewoonlijk gebruikt om te beoordelen of er afwijkingen zijn in het geleidingsstelsel van het hart en of er aanwijzingen zijn voor zogenaamde "stille" ischemie. In Hoofdstuk 3 laten wij zien dat dit standaard ECG mogelijk meer informatie geeft met betrekking tot verschillende cardiovasculaire complicaties van DM-2. De belangrijkste twee uitkomsten zijn dat in dit cohort het ECG relevante informatie geeft met betrekking tot de aanwezigheid van diabetische neurologische complicaties, hetgeen zich uit in een verlenging van het zogenaamde QTc interval, en dat bij patiënten die in verloop van een jaar na het afnemen van het ECG een macrovasculaire complicatie kregen het basale QRS interval verlengd was vergeleken met?? Deze bevindingen laten zien dat een routine ECG ook beoordeeld zal moeten worden met betrekking tot QTc en QRS intervallen, zodat patiënten bijvoorbeeld eerder verwezen kunnen worden naar een cardioloog vanwege hun verhoogd risico op macrovasculaire complicaties. Natuurlijk is hiervoor wel nodig dat er duidelijke cut-off waarden worden geïdentificeerd welke helaas uit dit kleine cohort niet kunnen worden afgeleid. Met betrekking tot de bloedstolling was de verwachting dat eventuele geleidingsstoornissen van het hart mogelijk mede zouden kunnen worden veroorzaakt door microvasculaire schade of door chronische ischemie. In deze studie bleek dat van de geteste factoren soluble TF de enige determinant was die een statistisch significante relatie had met de QRS duur (hoofdstuk 3, tabel 2). Terwijl in deze analyse QRS duur een marker was van macrovasculaire complicaties en soluble TF een marker van microvasculaire complicaties moeten we ons afvragen hoe deze resultaten met elkaar in overeenstemming zijn.

Natuurlijk kan toeval een rol spelen in statistische analyses, maar men zou ook kunnen zeggen dat het geleidingseffect dat leidt tot QRS duur verlenging een uiting is van microvasculaire ziekte van het hart. Dit laatste zou dan ook een reden kunnen zijn voor de slechtere prognose voor patiënten met DM-2 na een myocardinfarct.

In dit diabetes cohort hebben we nog twee potentiële markers voor vasculaire schade onderzocht. De AGE's N⁻-(carboxymethyl)lysine (CML) en N⁻-(carboxyethyl)lysine (CEL) zijn bekende producten van de zogenaamde oxidatieve modificatie van versuikerde eiwitten. Deze kunnen worden aangetoond in het serum en zijn geassocieerd met door diabetes veroorzaakte hart- en vaatziekten. In hoofdstuk 4 zijn serum en urine concentraties van CML en CEL bestudeerd in ons diabetes cohort. We vonden geen significante relaties tussen urine en plasma concentraties van deze twee AGE's, hetgeen suggereert dat de urine fractie niet een simpele afspiegeling is van de plasma fractie. Wel bestond er een statistisch significante verband met soluble TF hetgeen een rol van AGE's bij microvasculaire complicaties ondersteunt.

Als laatste “nieuwe” marker hebben we de rol van het vitamine K afhankelijke matrix Gla-eiwit (MGP) bestudeerd. Onze hypothese was dat de bloed concentraties van dit eiwit gerelateerd zouden kunnen zijn met vasculaire ziekte, daar er relaties zijn aangetoond tussen MGP en arteriële calcificatie. Hierbij komt dat er voldoende aanwijzingen zijn dat arteriële calcificatie, of vaatstijfheid, geassocieerd zijn met een verhoogd risico op cardiovasculaire ziekten. Hoofdstuk 5 laat zien dat de plasma Glu MGP concentraties een significante relatie hebben met vaatstijfheid (zoals geschat door de pols-druk). Lagere Glu MGP niveaus in het bloed blijken geassocieerd te zijn met de aanwezigheid van microvasculaire complicaties en vooral met diabetische nefropathie. Verder bleken de niveaus van Glu MGP ook negatief geassocieerd met leeftijd en soluble TF, maar de pathofysiologische waarde van deze associaties blijft onduidelijk.

Muizen modellen van bloedstolling en de effecten van diabetes (hyperglycemie)

In hoofdstuk 6 wordt een kort overzicht gegeven van verschillende muizen modellen van arteriële trombose dat laat zien dat deze verschillende muizen modellen fundamentele kennis hebben bijgedragen over de rol van individuele eiwitten in het ontstaan van arteriële thrombi.

Als we ons afvragen wat het effect is van diabetes op het ontstaan van arteriële trombose moeten ten minste twee belangrijke kenmerken worden onderscheiden: de factor hyperglycemie en factoren geassocieerd met het metabole syndroom. De effecten van hyperglycemie op thrombus vorming hebben we bestudeerd in hoofdstuk 7, waarin we laten zien dat de tijd waarna een thrombus ontstaat na initiële vaatwandbeschadiging niet beïnvloed wordt door hyperglycemie, maar de snelheid waarmee een afsluitende thrombus groeit na initiatie wel toegenomen is in een hyperglycemische omgeving. Er was geen verschil aantoonbaar in thrombogeniciteit van de vaatwanden van de verschillende muizen (dwz. vergelijkbare hoeveelheden TF mRNA en immunohistochemisch TF signaal), maar de trombine productie in plasma zoals gemeten door de aanwezigheid van trombine-antitrombine complexen was wel verhoogd onder hyperglycemische omstandigheden. Ook de door bloedplaatjes gemedieerde trombine generatie was aanzienlijk verhoogd in vergelijking met de niet hyperglycemische bloedplaatjes. Deze data zijn in overeenstemming met de beschreven relaties tussen bloed glucoseregulatie in patiënten met diabetes en hun bloedplaatjes activiteit zoals gemeten door thromboxane B2 productie. Zoals eerder gezegd hebben we geen aanwijzingen gevonden van substantiële veranderingen in stollingsactivatie in patiënten met DM-2 and er zijn geen diermodellen die een invloed van diabetes op trombine generatie laten zien ten gevolge van veranderingen in stollingseiwit concentraties of activiteit.

Hoe helpen deze data de verschillende klinische bevindingen bij patiënten met diabetes helpen te verklaren?

In patiënten met DM-2 zijn de meest duidelijke afwijkingen in de bloedstolling de verhoogde reactiviteit van de bloedplaatjes functie, mogelijk verhoogde reactiviteit van de stollingsfactoren die de trombinegeneratie aansturen (hoewel de data met betrekking hierop niet consistent zijn) en verminderde fibrinolyse ten gevolge van verhoogde PAI-1 concentraties.

De muizen studies dragen bij tot een beter inzicht in de rol van bloedplaatjes bij het ontstaan van trombose, ook in hyperglycemische condities en vormen een basis voor eventuele therapeutische interventies in die patiënten met het hoogste risico op arteriële trombose. De rol van stollingsfactoren en/of hun natuurlijke remmers is nog niet duidelijk, maar de beschikbare data laten niet een duidelijk verschil zien tussen diabeten en niet-diabeten in termen van TF afhankelijke trombine generatie. Of specifieke stollingseiwitten zoals factor XII een veranderde rol hebben bij diabetes is nog onduidelijk.

Wat betreft de fibrinolyse laten klinische studies geen duidelijk verband zien tussen de verhoogde PAI-1 concentraties in het bloed en veranderingen in het cardiovasculaire risico in de populatie. Dit ondanks duidelijke relaties tussen insuline-resistentie en PAI-1 geproduceerd in adipocyten en lever enerzijds en PAI-1 concentraties in de circulatie anderzijds. Een extra aandachtspunt is verder dat bij patiënten met diabetes de fibrinestolsel structuur beter bestand lijkt tegen afbraak dan van stolsels bij niet- diabeten, hetgeen mogelijk veroorzaakt zou kunnen worden door directe invloed van hyperglycemie op de fibrine structuur (polymerisatie).

Bloedstolling: een directe rol in orgaanschade?

Zoals hierboven aangegeven zijn bloedstollingseiwitten via de activatie van PARs betrokken bij een reeks van processen die niet gerelateerd zijn met de fibrinevorming. In dit licht moet de activiteit van het stollingssysteem naast regulator van onstekingsmechanismen gezien worden als een afweermechanisme dat onderdeel is van de aangeboren immuniteit. Bij sepsis is de betrokkenheid van de bloedstolling duidelijk beschreven en de experimenten zoals beschreven in hoofdstuk 8 laten hierbij verschillende orgaan specifieke reacties zien al gevolg van endotoxine toediening aan muizen.

Doormiddel van in situ hybridisatie in combinatie met eiwit kleuringen hebben we de expressie van TF in muizen organen bestudeerd. TF expressie was maximaal in de nieren en longen 6 uur na endotoxine toediening. In de nieren was met name de regio van de tubulus epitheelcellen betrokken bij TF productie, terwijl in de glomeruli geen TF productie werd gezien. Dit patroon van TF productie werd ook

gezien in verdere experimenten waarbij naar de rol van hyperglycemie op TF productie in de nieren werd gekeken. De functie van dit lokaal geproduceerde TF is nog onduidelijk, maar het zou mogelijk een rol kunnen hebben in ontstekingsreacties. De lokale productie van TF zou ook kunnen bijdragen aan een procoagulant fenotype en de vondst van fibrine deposities in het vaatbed van de nier is een mogelijke consequentie hiervan. Fibrine zou een indicatie kunnen zijn van een toestand van (chronische) ontsteking van de nier en is in proefdier modellen een onderdeel van diabetische nefropatie (hoofdstuk 9).

Om de pathofysiologische rol van trombine en fibrine in de nieren te bestuderen hebben we de rol van selectieve trombine inhibitie (dmv ximelagatran) bestudeerd in een hyperglycemisch muizen model (hoofdstuk 9). Ondanks effectieve antistolling (zoals gemeten met stoltijden) hebben we helaas geen effect gezien op de histologische score van nefropatie in de verschillende muizen groepen. Verassend genoeg was er ook geen verschil waarneembaar in de hoeveelheden fibrine depositie in de nier, mogelijk verklaard doordat lokaal gegenereerd fibrine niet goed geremd wordt door systemisch toegediende ximelagatran.

Conclusies met betrekking tot de afwijkingen in de bloedstolling bij diabetes en de relevantie hiervan voor patiënten met diabetes anno 2006

Onze klinische studies laten zien dat DM-2 een ernstige aandoening is welke gekenmerkt wordt door een belangrijke mate van cardiovasculaire complicaties in een cohort van patiënten met een gemiddelde diabetes duur van 7 jaar. Tevens is er een relatief groot aantal nieuwe complicaties na 1 jaar, hetgeen het belang van een goede risico inventarisatie en aanpassing van therapie in deze groep ondersteunt. Als we ons afvragen wat gedaan kan worden om de hoeveelheid cardiovasculaire complicaties te verminderen moeten we ten eerste een ieder die betrokken is bij de zorg van diabeten ervan doordringen dat DM-2 een serieuze ziekte is, welke strikte aandacht behoeft op het gebied van voorlichting aan patiënten met betrekking tot behandeling en risicofactor reductie. Relatief simpele diagnostische instrumenten zoals een standaard ECG afleiding en urine analyse op microalbumine zouden moeten worden toegevoegd in de risico factor analyse. Multidisciplinaire ondersteuning vanaf het moment van de initiële diagnose is noodzakelijk, inclusief begeleiding door een diëtist, goede voetverzorging, analyse van alle relevante risicofactoren door de huisarts en training van patiënten in het juiste gebruik van medicatie. Specifieke bekende cardiovasculaire risicofactoren zoals overgewicht, hoge bloeddruk of dyslipidemie moeten worden behandeld zonder vertraging. In het grootse deel van de patiënten zal dit betekenen dat er een "statine" en bloeddruk verlagende medicatie zal worden voorgeschreven bovenop de medicijnen die nodig zijn voor de behandeling van de diabetes. Met betrekking tot de bloedstolling zijn de medicatie adviezen nog erg beperkt. De recente CBO consensus voor

cardiovasculair risicomanagement adviseert niet tot primaire preventie middels aspirine in patiënten met diabetes, terwijl het gebruik van aspirine bij secundaire preventie bij zowel diabetes als niet-diabetes patiënten gemeengoed is. De American Diabetes Association adviseert het gebruik van aspirine bij patiënten met diabetes en een geschiedenis van cardiovasculaire ziekten, maar ook als primaire preventie bij diabetes type 1 of 2 met additionele cardiovasculaire risicofactoren. De grote hoeveelheid cardiovasculaire complicaties bij DM-2 en het relatief lage risico van het gebruik van een lage dosis aspirine is volgens ons een reden om het advies van de American Diabetes Association te onderschrijven.

Of preventieve therapie met aspirine gecombineerd moet worden met andere bloedplaatjes remmers zoals clopidogrel is onduidelijk. De enige combinatie therapie die onderzocht is, is die van aspirine en clopidogrel. Ondanks dat deze niet specifiek is onderzocht in een diabetes populatie, heeft de subgroep analyse van de Charisma studie geen toegevoegd effect laten zien van de combinatie in de diabetes subgroep. Het is interessant te zien dat de remming van glycoproteïne IIb/IIIa op bloedplaatjes gedurende percutane coronaire interventies meer effectief is bij patiënten met diabetes dan bij individuen zonder diabetes. De volgende zin moet je verduidelijken, snap ik niet. Theoretisch zou interventie in combinatie met GPIIb/IIIa remmers meer effectief zijn dan met aspirine alleen, maar alle trials tot op heden met GPIIb/IIIa remmers zijn zonder resultaat, en er worden dan ook op dit moment geen medicijnen ontwikkeld met dit target.

Met betrekking tot de stolling en de fibrinolyse zijn er geen specifieke medicijnen die hun effectiviteit hebben bewezen in de preventie van cardiovasculaire complicaties in diabetes. Gegeven het ontbreken van een duidelijke rol van verstoorde bloedstolling of fibrinolyse op de atherothrombose in diabetes, zal de focus van medicamenteuze interventies vooral gericht blijven op bloedplaatjes.

Wel zullen er in de toekomst nieuwe mogelijkheden komen om ontsteking- en angiogenese afhankelijke orgaanpathologie te beïnvloeden met gebruik van selectieve remmers van het factor VIIa/TF complex, of trombine-PAR interacties. De ontwikkeling van specifieke antilichamen tegen de extracellulaire domeinen van TF die betrokken zijn in de switch tussen stolling en signaaltransductie opent ook een weg naar zeer selectieve beïnvloeding van het imuumsysteem.

Complicaties veroorzaakt door overmatige angiogenese bij patiënten met DM-2, zoals retinopathie, zouden verminderd kunnen worden door (locale?) blokkade van factor VIIa/TF. Nefropathie is, zoals we hebben laten zien, niet eenvoudig te verminderen door toediening van een reversibele trombineremmer, maar de waargenomen positieve effecten van PAR-1/- in experimentele glomerulonefritis laten zien dat sommige vormen van nefropathie wel gunstig beïnvloed kunnen worden door modificatie van trombine-PAR-1 interacties.

Terwijl de kennis met betrekking tot de interacties tussen bloedstollingseiwitten richting niet-stollings gerelateerde processen in complexe ziekten nog steeds toeneemt, zou men kunnen verwachten dat verder onderzoek naar de rol van de bloedstolling een belangrijke plaats zal innemen in diabetes onderzoek.