



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Diabetic nephropathy : pathology, genetics and carnosine metabolism

Mooyaart, A.L.

Citation

Mooyaart, A. L. (2011, January 27). *Diabetic nephropathy : pathology, genetics and carnosine metabolism*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/16393>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/16393>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

9

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Diabetes mellitus, ook wel suikerziekte genoemd, is een ziekte waarbij de patiënt een tekort of relatief tekort heeft aan het hormoon insuline. Insuline zorgt ervoor dat suiker vanuit het bloed wordt opgenomen in het lichaam. Het woord diabetes mellitus is afgeleid van zowel Grieks als Latijn, 'dia' (=δια) betekent 'door' en bainein (=βαίνειν) betekent 'stromen/gaan'. Het woord mellitus komt uit het Latijn en betekent honingzoet. Diabetes mellitus betekent dus 'honing zoete doorstroom', wat duidt op het verhoogde suikergehalte in bloed en urine.

Er zijn verschillende vormen van diabetes mellitus, waarbij de meest voorkomende type 1 diabetes mellitus (ook wel jeugddiabetes of insuline afhankelijke diabetes genoemd) en type 2 diabetes mellitus (ook wel ouderdomsdiabetes of insuline onafhankelijke diabetes genoemd) zijn. Bij type 1 diabetes mellitus worden de insuline-producerende cellen in de alveesklier door het lichaam afgebroken en is de patiënt levenslang afhankelijk van insuline toediening. Bij type 2 diabetes mellitus is sprake van een combinatie van insuline resistentie, een fysiologische conditie waarbij insuline minder effectief wordt in het verlagen van het bloedsuikergehalte, en verminderde insuline aanmaak. Type 2 diabetes mellitus is geassocieerd met overgewicht en afvallen is dan ook de beste therapie. Verder zijn er middelen om de insuline resistentie of de suiker opname te verlagen. Mocht dit niet voldoende werken, dan worden deze patiënten ook met insuline behandeld.

Alle vormen van therapie zijn er op gericht om hoge bloedsuikerspiegels te normaliseren. Als de suikerspiegels in het bloed langdurig te hoog zijn, leidt dit tot schade aan de bloedvaten. Deze schade is de oorzaak van latere complicaties die kunnen optreden bij diabetes mellitus. De complicaties zijn grofweg in te delen in aantasting van de kleine vaten (diabetische nier- en oogziekte en diabetische voet), grote vaten (hartziekte) en zenuwen (verminderd gevoel in handen en voeten, verminderde maaglediging). Dit promotieonderzoek richt zich op diabetische nierziekte.

Diabetische nierziekte is de belangrijkste oorzaak van terminaal nierfalen, waarbij een transplantatie of dialyse noodzakelijk is. Diabetische nierziekte begint met een compensatoire hyperfiltratie van de zeeflichaampjes van de nier, de glomeruli, die het bloed filteren. Onder de microscoop is dan een verdikking van de basaalmembraan van glomeruli te zien. Later treedt eiwitverlies in de urine op. Naar mate de ziekte vordert zal aanzienlijk eiwitverlies optreden, ook wel proteïnurie genoemd. Als laatste neemt de functie van de nier af tot het punt waarop deze onvoldoende functioneert en dialyse of transplantatie noodzakelijk is. Histologisch treedt na verdikking van de

basaalmembraan toename van het mesangium op. Het mesangium is onderdeel van de glomerulus en zorgt voor onder andere de stevigheid en beweeglijkheid van het vaatbed in de glomerulus. In een later stadium treden ook de zogenaamde Kimmelstiel-Wilson laesies op. Dit zijn nodulaire ophopingen waarvan men nog niet precies de ontstaanswijze weet. Als laatste treedt verbindweefseling van de hele glomerulus op, zogenaamde glomerulosclerose.

In **hoofdstuk 2** wordt een histopathologische classificatie van diabetische nierziekte voorgesteld, gebaseerd op het bovengenoemde ziektebeloop. Klasse I is gedefinieerd als basaalmembraan verdikking van de glomeruli en een verder normale histologie. Een biopsie wordt in klasse IIa of b geclassificeerd bij respectievelijk milde of ernstige mesangiale toename. Een biopsie wordt als klasse III gescoord als het minimaal één overtuigende Kimmelstiel-Wilson laesie bevat. Klasse IV bevat het laatste stadium met glomerulosclerose in meer dan 50% van de glomeruli in het biopsie. Deze classificatie is opgesteld door een internationale groep van experts en is de eerste pathologische classificatie voor diabetische nierziekte die bruikbaar is voor klinische doeleinden. Deze classificatie geldt voor zowel diabetische nierziekte door type 1 als door type 2 diabetes mellitus. De classificatie zal nog moeten worden getest op reproduceerbaarheid en klinische relevantie.

Als diabetische nierziekte optreedt, gebeurt dat meestal ongeveer 10 jaar na het ontstaan van diabetes mellitus. Sommige patiënten zijn gevoeliger voor deze complicatie dan anderen en het blijkt dat patiënten die 15 jaar na het ontstaan van diabetes nog geen diabetische nierziekte hebben ontwikkeld, een grote kans hebben om dit later ook niet meer te ontwikkelen. Dit, tesamen met de bevinding dat diabetische nierziekte clustert in families en de prevalentie van diabetische nierziekte verschilt tussen etnische groepen, heeft tot het idee geleid dat een genetische predispositie bestaat voor het ontwikkelen van diabetische nierziekte.

In het werk beschreven in **hoofdstuk 3** van dit proefschrift werd de medische literatuur onderzocht op zoek naar genetische varianten geassocieerd met diabetische nierziekte. Er zijn veel onderzoeken gepubliceerd over genetische varianten die mogelijk geassocieerd zijn met diabetische nierziekte. Een groot deel hiervan kon tot dusver niet worden gereproduceerd en berust waarschijnlijk op toeval. Zodoende werden in deze meta-analyse alleen de genetische varianten meegenomen waarvoor tenminste in twee onafhankelijke onderzoeken een associatie werd gevonden met diabetische nierziekte. Op het moment dat een genetische variant meermalen geassocieerd was

met diabetische nierziekte werden alle studies met betrekking tot deze genetische variant verzameld en samengenomen in de meta-analyse. Een meta-analyse is een statistische methode om resultaten van verschillende studies te kunnen samennemen. De genetische varianten die in de meta-analyse significant geassocieerd waren met diabetische nierziekte waren gelegen in of dichtbij de volgende genen: *ACE*, *AKR1B1* (2 varianten), *APOC1*, *APOE*, *EPO*, *NOS3* (2 varianten), *HSPG2*, *VEGFA*, *FRMD3* (2 varianten), *CARS* (2 varianten), *UNC13B*, *CPVL/CHN2*, en *GREM1*. Verder waren er nog genetische varianten geassocieerd met diabetische nierziekte in alleen type 2 diabetes en Aziaten. Het betreft genetische varianten in de volgende genen: *CCR5* en *ELMO1* bij Aziaten en *CNDP1* in type 2 diabetes mellitus. Verder onderzoek naar het werkingsmechanisme van deze genen in relatie tot diabetische nierziekte kan leiden tot nieuwe inzichten in de ontstaanswijze en het ziektebeloop van diabetische nierziekte en nieuwe behandelingsmogelijkheden.

Hoofdstukken 4, 5 en 6 gaan over één van de genen die in hoofdstuk 3 beschreven zijn, namelijk het *CNDP1* gen. *CNDP1* codeert voor het enzym carnosinase. Dit is een enzym dat de stof carnosine afbreekt. Carnosine is een dipeptide, met verscheidene beschermende effecten. Het is een antioxidant, maar kan ook werken als een buffer, als een potentiële bloeddrukverlager. Daarnaast helpt het mesangiale matrix-eiwitten expansie voorkomen en het kan producten die ontstaan door te hoog suiker in het bloed helpen afbreken (de zogenaamde advanced glycation end products). Er is een genotype van dit gen, de 5-5 homozygoot, dat leidt tot een verminderde carnosinase secretie uit de cel, hetgeen weer leidt tot verminderde carnosinase activiteit in het bloed. Hierdoor wordt er minder carnosine afgebroken en blijft er meer carnosine over om met name de nier te beschermen tegen complicaties. Uit eerdere studies is gebleken dat type 2 diabetes mellitus patiënten met het 5-5 homozygoot genotype een 2 maal verlaagde kans hebben op het ontwikkelen van diabetische nierziekte. Bij type 1 diabetes mellitus is deze relatie niet gevonden.

In het werk beschreven in **hoofdstuk 4** werd de frequentie van het 5-5 homozygoot *CNDP1* genotype in meerdere etnische groepen onderzocht: Creoolse Surinamers, Hindoestaanse Surinamers en blanke Nederlanders. De Hindoestaanse Surinamers hebben vaker diabetes mellitus en diabetische nierziekte. Het is dan ook met name deze populatie die een lagere frequentie had van het beschermende genotype, de 5-5 homozygoot. Deze bevinding konden wij reproduceren in een onafhankelijke groep van Hindoestaanse Surinamers. Verder is gekeken naar de relatie tussen het *CNDP1*

genotype en de carnosinase activiteit in de Hindoestaanse Surinamers. Net als bij blanke Nederlanders, hebben Hindoestaanse Surinamers met het 5-5 homozygoot genotype een lagere carnosinase activiteit. De lagere frequentie van het beschermende 5-5 homozygoot genotype bij Hindoestaanse Surinamers zou één van de verklaringen kunnen zijn waarom deze populatie een verhoogd risico heeft op het ontwikkelen van diabetische nierziekte.

In het werk beschreven in **hoofdstuk 5** werd onderzocht of de relatie tussen diabetische nierziekte en het *CNDP1* gen verschilt tussen mannen en vrouwen. In deze studie zijn mannen en vrouwen met diabetische nierziekte afzonderlijk vergeleken met respectievelijk mannen en vrouwen met diabetes mellitus gedurende meer dan 15 jaar zonder diabetische nierziekte. Aangezien uit eerdere studies is gebleken dat er alleen een relatie bestaat met type 2 diabetes mellitus, beperkt deze studie zich tot type 2 diabetes mellitus patiënten. Het beschermende effect van het 5-5 homozygoot genotype bleek alleen aanwezig bij vrouwen en niet bij mannen. Dit werd in 3 onafhankelijke groepen gevonden. Verder werden deze 3 groepen met diabetische nierziekte vergeleken met een controlegroep uit de populatie, om een inschatting te kunnen maken over wat de kans is dat iemand met het 5-5 homozygoot genotype diabetische nierziekte ontwikkelt. Vrouwen met het 5-5 homozygoot genotype hebben een 2 keer kleinere kans op het ontwikkelen van diabetische nierziekte, terwijl bij mannen geen relatie met diabetische nierziekte werd gevonden. Deze studie laat zien dat alleen bij vrouwen een relatie tussen het *CNDP1* gen en diabetische nierziekte bestaat, maar de precieze reden voor deze bevinding moet nog nader worden onderzocht.

Aangezien carnosine een antioxidant is en verder veel andere beschermende eigenschappen heeft, zou het goed kunnen dat het 5-5 homozygoot genotype ook beschermend werkt bij andere nierziektes. Uit het onderzoek beschreven in **hoofdstuk 6** is gebleken, dat bij glomerulaire nierziekte (net als diabetische nierziekte) een relatie bestaat met het *CNDP1* gen. Ook werd een relatie met mortaliteit bij dialysepatiënten en het *CNDP1* gen in glomerulonefritis-patiënten gezien.

In het onderzoek beschreven in **hoofdstuk 7** werd gekeken naar welke determinanten de carnosine concentratie in de spier beïnvloeden. Carnosine is in hoge concentraties aanwezig in de spier. Dit onderzoek is uitgevoerd in samenwerking met sportwetenschappers in België en heeft een tweeledig doel. Enerzijds om te kijken welke stoffen carnosine beïnvloeden voor eventuele verbetering van sportprestaties. Anderzijds is deze studie opgezet om meer inzicht te krijgen in het carnosine-metabolisme.

Mogelijk kan dit inzicht ook leiden tot nieuwe behandelingsmogelijkheden om carnosine spiegels te verhogen ter bescherming van diabetische nierziekte. Verschillende factoren die de carnosine-concentratie zouden kunnen beïnvloeden werden onderzocht, waaronder carnosinase activiteit in het bloed, *CNDP1* genotype, leeftijd, vegetarisch dieet en spiervezel type. Er was een verwachte relatie tussen carnosinase activiteit en hoeveelheid carnosine, maar niet met het *CNDP1* genotype. Carnosine in de spier nam af met de leeftijd, wat niet kon worden verklaard door de leeftijd-gerelateerde toename van carnosinase. Een vegetarisch dieet gedurende 8 weken had geen effect op de hoeveelheid carnosine in de spier. Langdurig vegetarisme heeft echter wel een effect op de hoeveelheid carnosine in de spier. Er werd geen relatie gevonden tussen het spiervezel type en carnosine spiegels. Verder is het effect van het geslacht op het carnosine metabolisme onderzocht. Vrouwen hebben een hogere carnosinase activiteit dan mannen en mannen een hogere carnosine concentratie in de spier. Deze bevinding zou de basis kunnen vormen voor het in hoofdstuk 5 gevonden geslachtsspecifieke effect. Aangezien vrouwen een hogere carnosinase activiteit hebben en relatief weinig carnosine, hebben vooral zij baat bij het hebben van een 5-5 homozygoot genotype. De mogelijke toename van carnosine spiegels onder invloed van testosteron kon in onze studie niet worden aangetoond.

Samenvattend heeft de inhoud van dit proefschrift nieuw licht geworpen op de pathologie, genetica en het carnosine metabolisme met betrekking tot diabetische nierziekte.

