



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Diabetic nephropathy : from histological findings to clinical features**

Klessens, C.Q.F.

### **Citation**

Klessens, C. Q. F. (2017, November 22). *Diabetic nephropathy : from histological findings to clinical features*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/55808>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/55808>

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

Cover Page



Universiteit Leiden

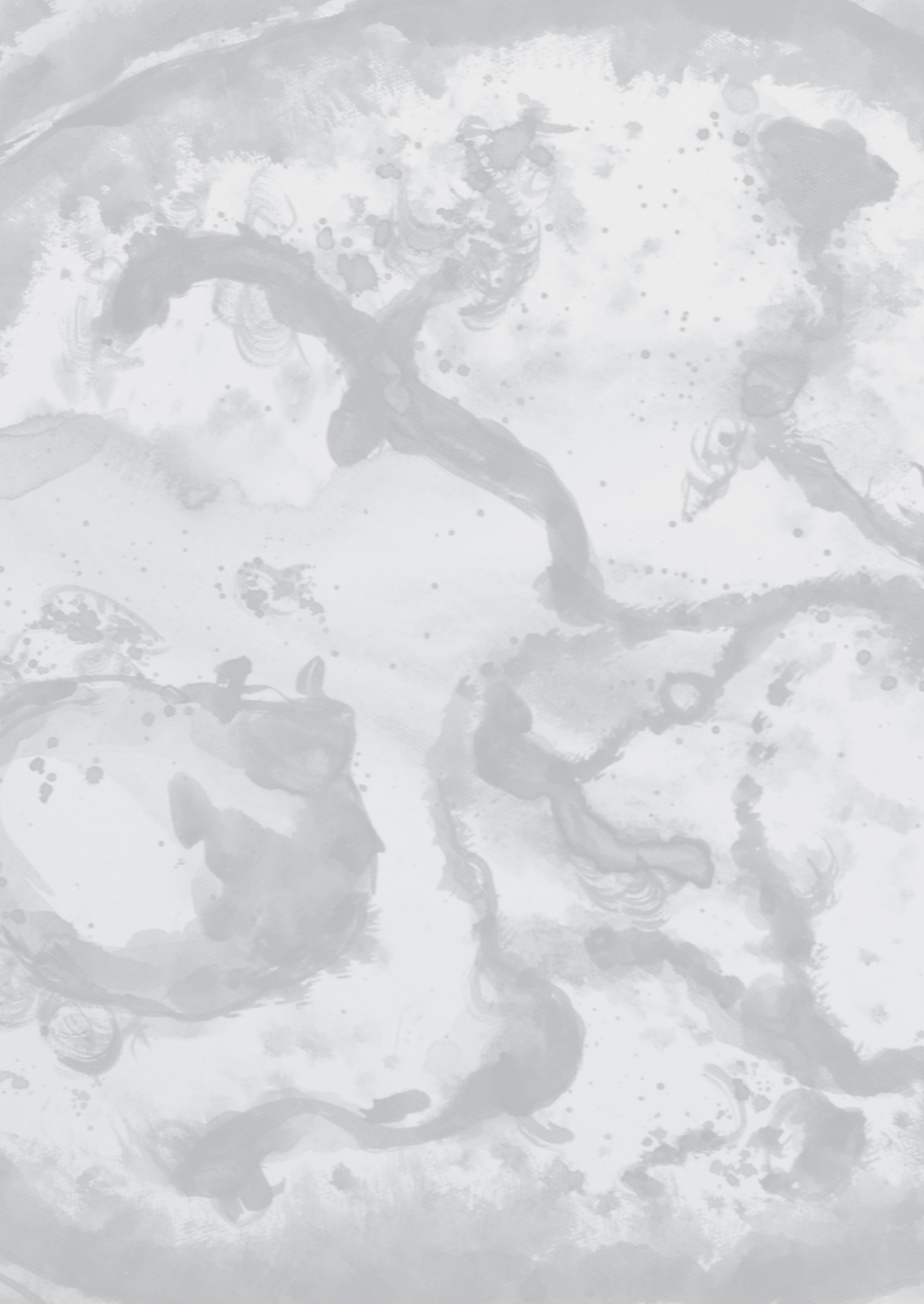


The handle <http://hdl.handle.net/1887/55808> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Klessens, C.Q.F.

**Title:** Diabetic nephropathy : from histological findings to clinical features

**Issue Date:** 2017-11-22



Nederlandse samenvatting





Diabetes mellitus - in de volksmond bekend als suikerziekte - is een ziekte waarbij er een (relatief) tekort is aan het hormoon insuline in het lichaam. Patiënten met diabetes hebben door dit tekort te hoge suiker (glucose) in hun bloed en urine. Insuline zorgt ervoor dat glucose in de cel wordt opgenomen alwaar het gebruikt wordt als brandstofbron.

De twee bekendste vormen van diabetes mellitus zijn type 1 en type 2 diabetes. Bij patiënten met type 1 diabetes zijn de cellen in de alveesklier die insuline produceren door toedoen van een auto immuunreactie door het lichaam zelf vernietigd. Door de afwezigheid van insuline moeten deze patiënten zichzelf levenslang insuline toedienen om glucose op te kunnen nemen. Bij patiënten met type 2 diabetes produceert de alveesklier nog wel insuline, hoewel vaak in een verminderde hoeveelheid. Bij deze patiënten is het probleem dat het weefsel de glucose, die in de bloedbaan circuleert, niet of in verminderde mate opneemt. Er is sprake van insulineresistentie, een verminderde gevoeligheid voor insuline. De behandeling van type 2 diabetes is gericht op het verlagen van de insulineresistentie enerzijds door de weefsels te stimuleren om glucose op te nemen en anderzijds door het stimuleren van de alveesklier om meer insuline te produceren. Uiteindelijk kunnen patiënten met type 2 diabetes ook insuline behoeftig worden. Door middel van verschillende behandelopties wordt geprobeerd om goede, stabiele bloedsuikerspiegels in type 1 en type 2 diabetes te behouden. Hoge glucose- en insulinewaardes kunnen na verloop van tijd resulteren in schade aan de vaten en zenuwen van de ogen, voeten, hart en nieren. Dit proefschrift richt zich op de afwijkingen aangericht door diabetes mellitus in de nieren, het onderliggende mechanisme daarvan en het reactiepatroon van het lichaam hierop; wat in medisch jargon diabetische nefropathie wordt genoemd.

De diagnose diabetische nefropathie wordt gesteld aan de hand van aanwezigheid van teveel eiwitten in de urine (microalbuminurie) en verminderde nierfunctie gemeten in het bloed. Deze klinische diagnose kan worden bevestigd door middel van een nierbiopt. Na het nemen van het biopt wordt het verkregen nierweefsel onder de microscoop onderzocht. Hierbij wordt door middel van histologie (weefselleer) gekeken naar afwijkingen in de nier (pathologie). Deze nierschade aangericht door diabetes mellitus kan in verschillende structuren van de nier voorkomen, waaronder de zeeflichaampjes - structuren met zeer kleine bloedvaatjes die stoffen uit het bloed filteren (glomeruli), het omliggende bindweefsel (interstitium), het buizensysteem (tubuli) en de bloedvaten. In één nier zijn ongeveer één miljoen nefronen aanwezig. Een nefron is een glomerulus met bijbehorende tubuli.

Bij patiënten met diabetische nefropathie worden weinig nierbiopten afgenomen, zeker als er geen sprake is van een afwijkend klinisch beloop. De behandeling van diabetische nefropathie is gebaseerd op bevindingen in de kliniek en niet zozeer op de bevindingen in het nierbiopt.

Wanneer er wel een biopt wordt genomen, kan door middel van een histologisch classificatiesysteem voor diabetische nefropathie de nierschade aangericht door diabetes worden geclassificeerd. Een dergelijke classificatie is nuttig om de mate van de nierschade in kaart te brengen en eenduidig hierover te kunnen communiceren. Binnen de classificatie zijn de afwijkingen onderverdeeld in vier klassen. In eerste instantie worden afwijkingen ingedeeld aan de hand van de afwijkingen in de glomeruli. Daarnaast worden ook afwijkingen in de andere compartimenten van de nier, het interstitium en de bloedvaten, gescoord.

In klasse I is er sprake van een verdikking van de basaalmembraan in de glomerulus, het filtermembraan waarover stoffen passeren van het bloed naar de voorloper van urine. Klasse II wordt gescoord wanneer er toename is van het mesangium. Mesangium ondersteunt het vaatbed in de glomerulus. Deze klasse kan worden onderverdeeld in klasse IIa en IIb naar mate er sprake is van milde of ernstige toename van het mesangiale weefsel. Bij klasse III is er een nodulaire laesie (bolvormige afwijking) aanwezig in tenminste één glomerulus. Een dergelijk nodule staat bekend als een Kimmelstiel-Wilson laesie en wordt vaak gezien bij diabetische nefropathie. Klasse IV diabetische nefropathie is het laatste stadium met glomerulosclerose, verbindweefseling van de gehele glomerulus, in meer dan 50% van de glomeruli in het nierbiopt.

In **hoofdstuk 2** werd gebruik gemaakt van nierweefsel verkregen bij obductie van een cohort van patiënten met diabetes die overleden zijn aan een willekeurige doodsoorzaak. Het voordeel van obductiemateriaal is dat een relatief groot oppervlakte, tenminste 100 glomeruli, van de nier bekeken kan worden onder de microscoop in vergelijking met een nier biopt, wat gemiddeld 10 glomeruli bevat.

In deze studie, zijn de geobserveerde afwijkingen in het nier obductie materiaal geclassificeerd volgens het histologische classificatiesysteem van diabetische nefropathie. Met deze studie hebben we geprobeerd meer inzicht te verkrijgen in de relatie tussen de histologische veranderingen en klinische gegevens van patiënten met diabetes met en zonder klinisch vastgestelde diabetische nefropathie. We vonden dat een substantieel deel (20%) van de patiënten met histologische nierschade geen eiwitverlies in de urine had tijdens hun leven. Dit suggereert dat er al afwijkingen door diabetes in de

nier aanwezig kunnen zijn voordat dit zichtbaar is in de urine van de patiënt. Het is niet bekend of het relevant is om deze patiënten eerder op te sporen en te behandelen, hiervoor is meer onderzoek nodig.

De meerderheid van de patiënten die niervervangende therapie, zoals dialyse of niertransplantatie, nodig hebben zijn diabetespatiënten. Dit komt mede doordat er op dit moment geen therapie is die diabetische nefropathie kan tegengaan, terugdringen, danwel genezen. Er is op dit moment veel onderzoek gaande naar potentiële behandelingen die kunnen bijdragen om de nierschade te verminderen. Een van de potentieel nieuwe behandelingen berust op een anti-inflammatoire therapie, een therapie die zich richt tegen ontstekingscellen.

Het is de afgelopen decennia duidelijk geworden dat er een ontstekingsreactie optreedt bij patiënten met type 2 diabetes; deze reactie lijkt ook invloed te hebben op de ontwikkeling van de nierschade. Er zijn in de literatuur weinig studies die gekeken hebben naar de aanwezigheid van ontstekingscellen in de nieren van patiënten met diabetes en diabetische nefropathie. Daarom hebben wij in **hoofdstuk 3** de aantallen en bepaalde typen ontstekingscellen in de glomeruli en het omliggende bindweefsel in patiënten met type 2 diabetes uit de onderzochte groep van hoofdstuk 2, het autopsie cohort, onderzocht. Deze resultaten zijn gerelateerd aan de histologische classificatie. Tevens is er gekeken of er een correlatie bestaat met klinische parameters. De hoeveelheid ontstekingscellen kon niet gerelateerd worden aan de verschillende histologische klassen. Het zou kunnen zijn dat het type van de ontstekingscellen van grotere invloed is op de nierschade dan de exacte hoeveelheid. Het is niet mogelijk in deze studie het exacte werkingsmechanisme van deze verschillende ontstekingscellen in diabetische nefropathie te onderzoeken. De aanwezigheid van de ontstekingscellen bij de patiënten met diabetische nefropathie in deze studie geeft wel aanwijzing voor de mogelijkheid om behandelingen te ontwikkelen die zich kunnen richten tegen ontstekingsprocessen in de nieren van patiënten met diabetische nefropathie.

In **hoofdstuk 4** hebben we de hierboven beschreven histologische classificatie van diabetische nefropathie onder de loep genomen en gekeken naar de reproduceerbaarheid en validiteit van het classificatiesysteem. In het eerste deel werden professionals gevraagd om biopten te scoren volgens het classificatiesysteem en daarnaast hun oordeel te geven over onduidelijkheden binnen de classificatie. In het tweede gedeelte zijn de validatiestudies, die beschreven zijn in de literatuur, in kaart gebracht en geanalyseerd. Er werden vier validatie studies gevonden, deze studies maakten alle vier gebruik van Aziatische populaties uit Japan, China en Korea. Via een meta-analyse is er gekeken naar de relatie tussen de verschillende klassen gerelateerd aan de overlevingsduur van



de nier. Een meta-analyse is een onderzoek dat resultaten uit eerder beschreven studies samen neemt om een preciezer uitspraak te doen over een bepaald fenomeen of theorie. Door de classificatie op deze twee manieren te onderzoeken, zijn er voorstellen gedaan om de histologische classificatie van diabetische nefropathie te verbeteren.

Uit wetenschappelijk onderzoek is gebleken dat er een genetische component meespeelt in de ontwikkeling van diabetische nefropathie; een van de genen die geassocieerd is met diabetische nefropathie, is het *CNDP1* gen. Het *CNDP1* gen codeert voor het enzym carnosinase. Dit is een enzym dat het eiwit carnosine afbreekt. Er wordt gedacht dat het 5-5 homozygote polymorfisme van het *CNDP1* gen leidt tot verminderde carnosinase uitscheiding en dus meer carnosine in de bloedbaan, vergeleken met de andere polymorfismen van het *CNDP1* gen. Carnosine heeft verschillende beschermende effecten in het lichaam; het is een antioxidant, het kan werken als pH buffer en het werkt potentieel bloeddrukverlagend. Daarnaast kan het zogenaamde 'advanced glycation end products' afbreken, afvalstoffen die ontstaan door te hoge bloedsuikers bij diabetes mellitus. In de nier kan carnosine de uitbreiding van mesangiale matrix-eiwitten voorkomen. De mesangiale matrix is vaak verbreed bij diabetische nierziekte zoals beschreven bij klasse II van de classificatie.

Tot nu toe is het *CNDP1* gen alleen geassocieerd met diabetische nefropathie in type 2 diabetes uitgaande van patiënten waarbij diabetische nefropathie alleen klinisch gediagnosticeerd was, dus zonder histologische bevestiging middels een nierbiopt. In **hoofdstuk 5** hebben wij laten zien dat deze associatie ook aanwezig is bij patiënten met histologisch bewezen diabetische nefropathie. Tevens vonden we dat de nodulaire afwijkingen, de Kimmelstiel-Wilson noduli, die kenmerkend zijn voor diabetische nefropathie, minder voorkomen bij patiënten met het 5-5 homozygote polymorfisme van *CNDP1* ten opzichte van de andere polymorfismen. Op dit moment is er nog weinig bekend over de ontwikkeling van deze noduli en of deze invloed hebben op het beloop van de ziekte. Het zou kunnen zijn dat het *CNDP1* genotype betrokken is bij de ontwikkeling van deze laesies.

In **hoofdstuk 6** hebben we onderzocht of de nier een eigen carnosine metabolisme heeft. Dat wil zeggen dat zowel het eiwit carnosine als de afbrekende en synthetiserende enzymen, carnosinase en carnosine synthase, aanwezig zijn in verschillende compartimenten van de nier. Deze hypothese is met behulp van verschillende onderzoeken bevestigd. Ook vonden we dat deze enzymen verschoven binnen de verschillende compartimenten van de nier bij patiënten met diabetische nefropathie. Dit suggereert dat het carnosine metabolisme betrokken is bij de ontwikkeling danwel het beloop van de nierschade door diabetes mellitus.

Orale carnosine suppletie zou mogelijke een nieuwe therapie voor patiënten met diabetische nefropathie kunnen zijn. Op dit moment wordt carnosine veel gebruikt als voedingssupplement door sporters voor sneller herstel en vanwege het anti-oxidatieve effect. Het gebruik van carnosine lijkt weinig bijwerkingen te hebben. Meerdere dier-experiment studies, die carnosine in het drinkwater van de dieren toevoegden lieten zien dat de toevoeging van carnosine een positief effect had op de glucose en insuline spiegels. Het zou kunnen zijn dat hogere carnosine spiegels gunstig zijn voor patiënten met diabetische nefropathie. Toekomstige studies zouden tevens onderzoek kunnen doen naar de invloed van de verschillende polymorfismen van het *CNDP1* gen en de respons op de suppletie, wanneer patiënten carnosine als voedingssupplement zouden krijgen toegediend. Het is namelijk niet duidelijk of patiënten met het beschermende *CNDP1* polymorfisme minder gebaat zijn bij de orale toediening van carnosine dan patiënten met andere polymorfismen van het *CNDP1* gen.

De resultaten uit dit proefschrift bieden de mogelijkheid om in toekomstige studies te onderzoeken of anti-inflammatoire therapie of carnosine suppletie invloed hebben op de ontwikkeling en progressie van diabetische nefropathie, waarbij naast albuminurie ook naar andere potentiële markers voor diabetische nefropathie gekeken moet worden. Samenvattend biedt dit proefschrift nieuwe inzichten in de onderliggende mechanismes van diabetische nefropathie.