

# Apolipoprotein E and the progression of renal nephropathy in patients with diabetes

Apolipoproteina E și progresia nefropatiei la pacienții diabetici

Silviu Daniel Moldovan<sup>1,2</sup>, Romana Olivia Popetișu<sup>1,2</sup>, Oana Lucia Amza<sup>1,2</sup>, Maria Pușchiță<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Facultatea de Medicină Universitatea de Vest „Vasile Goldiș”, Arad, România

<sup>2</sup>Spitalul Clinic Județean de Urgență, Arad, România

## ABSTRACT

Apolipoprotein (Apo) E plasma is a key factor of lipid metabolism. It is a surface component of triglyceride-rich lipoproteins, low-density lipoproteins (VLDL), chylomicron remnants and high-density lipoproteins (HDL). Most of the circulating ApoE is of hepatic origin, but can also be synthesized in the spleen, kidneys, lungs, muscle and central nervous system (6). The biological activity of ApoE depends on the polymorphism of the gene. ApoE is located on the long arm of chromosome 19, described as 3 alleles ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  and  $\epsilon 4$ ), which codifies 3 isoforms of ApoE:  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  and  $\epsilon 4$  respectively. The clear, detailed definition of ApoE function in the 3 target locations – the hypothalamus, adipose tissue and plasma – can lead to an effective screening method based on the determination of the plasma lipid profile, ApoE becoming a readily detectable marker of metabolic disorder (11,12).

**Keywords:** apolipoprotein E, metabolic disorder, type II diabetes mellitus, lipid metabolism, genetic polymorphism

## REZUMAT

Apolipoproteina E (ApoE) plasmatică este un factor cheie al metabolismului lipidic. Ea reprezintă o componentă de suprafață a lipoproteinelor bogate în trigliceride, a lipoproteinelor cu densitate joasă (VLDL), a resturilor de chilomicroni și a lipoproteinelor cu densitate înaltă (HDL). Cea mai mare parte a ApoE circulante este de proveniență hepatică, dar poate fi sintetizată și în splină, rinichi, plămân, mușchi și sistem nervos central (6). Activitatea biologică a ApoE depinde de polimorfismul genei. ApoE este situată pe brațul lung al cromozomului 19, fiind descrise 3 alele ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  și  $\epsilon 4$ ), care codifică 3 izoforme ale ApoE:  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  și respectiv  $\epsilon 4$ . Definirea clară, detaliată a funcției ApoE în cele 3 locații țintă – hipotalamus, țesut adipos și plasmă – poate conduce la elaborearea unei metode de screening eficace bazat pe determinarea profilului lipidic plasmatic, ApoE devenind un marker ușor detectabil al dereglării metabolice (1,11).

**Cuvinte cheie:** apolipoproteina E, dereglare metabolică, diabet zaharat, metabolism lipidic, polimorfism genetic

## INTRODUCERE

Din datele estimate de către Organizația Mondială a Sănătății, la nivel global, numărul bolnavilor de diabet zaharat a crescut de la 108 milioane în 1980 la 422 milioane în 2014. Prevalența în rândul populației cu vârsta de peste 18 ani a crescut de la 4,7 % în 1980 la 8,5% în 2014. Diabetul zaharat este un factor favorizant major pentru orbire, insuficiență renală, infarct miocardic, accident vascular cerebral și amputare de membre inferioare (13,14).

Nefropatia este o boală renală cronică, progresivă, care apare la 1/3 dintre pacienții cu diabet zaharat. Substratul histologic caracteristic este glomeruloscleroza diabetică. Clinic, se manifestă prin proteinurie, hipertensiune arterială și reducerea progresivă a funcției renale.

Nefropatia diabetică este prima cauză de insuficiență renală cronică terminală în țările occidentale, constituind 30-40% dintre cazurile incluse în programele de terapie de suplere renală, iar dintre acestea, 70-90% dintre cazuri au diabet zaharat de tip 2 (17,18).

Corresponding author:

Drd. Dr. Silviu Daniel Moldovan

E-mail: silviu602@gmail.com

Article History:

Received: 10 August 2019

Accepted: 30 August 2019

În ultimii ani, se constată o creștere rapidă, ca număr absolut și ca procent, a pacienților diabetici în centrele de dializă (cu cca. 10-15% pe an), ceea ce se explică prin: creșterea globală a prevalenței diabetului zaharat de tip 2, ca urmare a îmbătrânirii populației globului și a creșterii prevalenței obezității, creșterea duratei de supraviețuire a pacienților cu diabet zaharat tip 2, datorită progreselor medicinei, și creșterea capacității de dializă în țările dezvoltate (19).

Un studiu de caz și cohortă care a examinat relația dintre ApoE și progresia bolii renale la pacienții diabetici a dat rezultate neconcludente (2), în timp ce alte studii (3,4,5,6,7) sugerează o corelație între ApoE și progresia bolii renale la pacienții diabetici și, totodată, cu o implicare cardiovasculară și a sistemului nervos central. O explicație ar fi că ajustările au variat printre studiile incluse, în special pentru factorii de risc cum ar fi: vârsta, sexul, rasa și gradul de obezitate.

Variațiile genetice ale ApoE au fost implicate în nefropatia diabetică cu alele  $\epsilon 2$  care cresc riscul și alele  $\epsilon 4$  care scad riscul afectării renale. Asocierea genotipurilor ApoE cu afectarea cronică renală în afară nefropatiei diabetice nu este cunoscută. Hiperlipemia este o complicație des întâlnită în sindromul nefrotic și insuficiența renală. Pacienții cu sindrom nefrotic au indirect valori crescute ale lipoproteinei LDL colesterol. Adesea, valorile trigliceridelor sunt, de asemenea, crescute, iar valorile plasmatice ale lipoproteinei HDL colesterol sunt uneori scăzute. Pacienții cu insuficiență renală progresivă, dar fără proteinurie semnificativă, prezintă adesea tulburări în metabolismul lipoproteinelor. Hipertrigliceridemia, de exemplu, este evidentă când rata de filtrare glomerulară este mai mică de 30 ml/min (20,21,22).

### **CARACTERISTICILE GENOTIPURILOR ApoE (ALELE $\epsilon 2$ , $\epsilon 3$ , $\epsilon 4$ )**

ApoE are un rol dincolo de metabolismul lipoproteic. Este cunoscută corelația alelei Apo  $\epsilon 4$  în bolile cardiovasculare, neurologice și infecțioase comparativ cu Apo  $\epsilon 2$  și Apo  $\epsilon 3$ . Studiile asupra structurii Apo  $\epsilon 2$  ne arată că prezintă o deficiență majoră în receptorii de legare a LDL, din cauza structurii ce alterează acești receptori, ceea ce ne ajută să descoperim mecanismul hiperlipoproteinemiei de gradul III. Apo  $\epsilon 4$  este factorul genetic major pentru boala Alzheimer și stabilește stadiul tulburărilor neuropatologice date de factori stresori genetici, metabolici și de mediu. ApoE influențează,

de asemenea, susceptibilitatea la infecții parazitare, bacteriene și virale. La pacienții HIV pozitiv, homozigozitatea Apo  $\epsilon 4$  ne arată progresia spre SIDA și creșterea susceptibilității la infecții oportuniste. ApoE plasmatică apare în principal prin sinteză hepatică; la nivel cerebral, astrocitele produc o cantitate mare de lichid cefalorahidian ce conține ApoE (23,24,25).

### **ASOCIEREA ApoE CU UNELE AFECȚIUNI**

Apo  $\epsilon 4$  este asociată cu boala Alzheimer familială cu debut tardiv. Există o afinitate crescută și o legare specifică între peptidul beta-amiloid și ApoE. Un studiu sugerează că legăturile nonlipidice, cum ar fi mecanismele celulare de remodelare a rinichilor, pot fi implicate în asocierea alelelor ApoE și progresia bolii renale cronice. Genotipurile ApoE modelează diferit metabolismul lipoproteic, sunt exprimate în rinichi și diferă ca frecvență în funcție de rasă. De asemenea, izoformele ApoE pot avea efecte specifice asupra musculaturii netede a vaselor și în proliferarea celulelor mezangiale, care pot afecta progresia bolilor renale cronice. ApoE prezice progresia bolii renale cronice, independent de diabet, rasă, valori plasmatice ale lipidelor și factori de risc nonlipidici (26,27,28).

### **POLIMORFISMUL GENETIC AL APOLIPOPROTEINEI E ÎN AFECTAREA CRONICĂ RENALĂ**

Polimorfismul genetic al ApoE a fost intens studiat datorită efectelor lui asupra profilului lipidic și a riscului de boli cardiovasculare. O serie de studii au examinat frecvența genotipurilor ApoE și bolile fatale cardiovasculare. Un proiect internațional – The MONICA (Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease), sponsorizat de Organizația Mondială a Sănătății, sugerează că creșterea de 0,01 în frecvența relativă a Apo  $\epsilon 4$  crește rata mortalității din cauza bolilor cardiovasculare cu 24,5% la 100.000 persoane. Aceiași autori ai studiului sugerează că și distribuția geografică a genotipurilor ApoE poate fi folosită pentru a prezice rata mortalității cardiovasculare în cadrul populației. Numeroase studii au arătat interacțiuni între ApoE și factori ce pot modifica valorile izoformelor, cum ar fi vârsta, sexul și obiceiurile alimentare ale pacienților.

Asocierea genotipurilor ApoE cu alte forme de hiperlipidemie sunt descrise într-un studiu din Noua Zeelandă. Frecvența crescută a alelei  $\epsilon 2$  a

fost asociată cu hipertrigliceridemia, dar și o prevalență crescută pentru celelalte alele, respectiv  $\epsilon 3$  și  $\epsilon 4$ . Această frecvență a fost observată atât la pacienții cu hipertrigliceridemie, hiperlipemie mixtă (valori crescute ale colesterolului și trigliceridelor), cât și la cei cu hipelipidemie asociată diabetului zaharat. Câteva studii au raportat o legătură între polimorfismul ApoE și apariția hemoragiei cerebrale, dar concluziile rămân controversate. Numeroase metaanalize au concluzionat că există o strânsă legătură între etnicitate și polimorfismul ApoE. S-au comparat alele  $\epsilon 3$  și  $\epsilon 4$  și s-a găsit o creștere semnificativă a genotipului  $\epsilon 4$  la pacienții cu hemoragie cerebrală. Acestea indică că alela  $\epsilon 4$  este un factor de risc pentru apariția hemoragiei cerebrale, pentru populația albă, dar nu și pentru cea neagră. ApoE a fost raportată ca fiind asociată cu nenumărate boli ale sistemului nervos. Pe lângă bolile cerebrovasculare, dozarea  $\epsilon 4$  este un factor de risc pentru instalarea precoce a bolii Alzheimer și, în aceste familii,  $\epsilon 4$  este suficient pentru a cauza această boală până la vârstă de 80 ani; totodată, s-a raportat și că alelele  $\epsilon 2$  au un efect protector în boala Alzheimer sporadică. ApoE are un impact asupra funcției cog-

nitive umane,  $\epsilon 4$  având o frecvență semnificativ crescută la pacienții cu accident vascular ischemic și este un factor de risc independent pentru accidentele vasculare ischemice și bolile cardiovasculare (29,30).

## CONCLUZII

Studiile efectuate până în acest moment prezintă rezultate controversate, care sugerează că atât nivelurile scăzute, cât și cele crescute ale ApoE și genotipurile ei, respectiv alelele  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ , și  $\epsilon 4$ , influențează progresia nefropatiei renale la pacienții diabetici, dar și cu interesarea sistemului nervos și cardiovascular.

În ceea ce privește polimorfismul genetic, majoritatea alelelor studiate au fost cele de tip  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ , acestea fiind și cel mai frecvent prezente la loturile studiate. Sunt necesare, de asemenea, studii în cazul pacienților adulți cu diagnostic de diabet zaharat, deoarece majoritatea pacienților ajung la stadiul de insuficiență renală gradul IV și dializă din cauza progresiei nefropatiei diabetice.

## BIBLIOGRAFIE

- 2014 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. United States Renal Data System. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2014:188–210.
- Hsu CC1, Kao WH, Coresh J, Pankow JS, Marsh-Manzi J, Boerwinkle E, Bray MS. Apolipoprotein E and progression of chronic kidney disease. *JAMA*. 2005 Jun 15;293(23):2892-9.
- Tahseen A, Chowdhury, Philip H. Dyer, Sudesh Kumar, Simon P. Gibson, Bethan R. Rowe, Simon J. Davies, Sally M. Marshall et al. Association of Apolipoprotein  $\epsilon 2$  Allele With Diabetic Nephropathy in Caucasian Subjects With IDDM. *Diabetes* 1998 Feb; 47(2): 278-280.
- Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ; Honolulu-Asia Aging Study. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes*. 2002 Apr; 51(4):1256-62.
- Araki S, Koya D, Makiishi T, Sugimoto T, Isono M, Kikkawa R, Kashiwagi A, Haneda M. APOE polymorphism and the progression of diabetic nephropathy in Japanese subjects with type 2 diabetes: Results of a prospective observational follow-up study. *Diabetes Care*. 2003 Aug;26(8):2416-20.
- Chaudhary R, Likidilid A, Peerapatdit T, Tresukosol D, Srisuma S, Ratanamanechat S, Sriratanasathavorn C. Apolipoprotein E gene polymorphism: effects on plasma lipids and risk of type 2 diabetes and coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Apr 23;11:36. doi: 10.1186/1475-2840-11-36.
- Eto M, Watanabe K, Iwashima Y, Morikawa A, Oshima E, Sekiguchi M, Ishii K. Apolipoprotein E polymorphism and hyperlipemia in type II diabetics. *Diabetes*. 1986 Dec;35(12):1374-82.
- Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD et al. Stroke incidence, prevalence, and survival: Secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke*, 1996,27(3):370-390.
- Sturgeon JD, Folsom AR, Longstreth WJ et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study. *Stroke*, 2007,38(10):2700-2750.
- Duzenli S, Pirim I, Gepdiremen A et al. Apolipoprotein E polymorphism and stroke in a population from eastern Turkey. *J Neurogenet*, 2004,18(1):363-376.
- Zhang R, Wang X, Liu J et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of intracerebral hemorrhage in the Chinese population. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2012,16(1):60-69.
- Catto AJ, McCormack LJ, Mansfield MW et al. Apolipoprotein E polymorphism in cerebrovascular disease. *Acta Neurol Scand*, 2000, 101(6):398–405.
- Misra UK, Kalita J, Somarajan BI. Recurrent intracerebral hemorrhage in patients with hypertension is associated with APOE gene polymorphism: A preliminary study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(6):758–763.
- Quinn M, Angelico MC, Warram JH, Krolewski AS: Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. *Diabetologia* 1996, 39:940-945.
- Chen G, Paka L, Kako Y, Singhal P, Duan W, Pillarisetti S. A protective role for kidney apolipoprotein E. Regulation of mesangial cell proliferation and matrix expansion. *J Biol Chem* 2001;276:49142-7.
- Araki S, Koya D, Makiishi T, Sugimoto T, Isono M, Kikkawa R, Kashiwagi A, Haneda M. APOE polymorphism and the progression of diabetic nephropathy in Japanese subjects with type 2 diabetes: Results of a prospective observational follow-up study. *Diabetes Care*. 2003 Aug;26(8):2416-20.
- Bonnet F, Cooper ME. Potential influence of lipids in diabetic nephropathy: Insights from experimental data and clinical studies. *Diabetes Metab* 2000;26:254-64.

18. Choi HY, Hafiane A, Schwertani A, Genest J. High-Density Lipoproteins: Biology, Epidemiology, and Clinical Management. *Can J Cardiol.* 2017 Mar;33(3):325-333.
19. Phillips MC. Apolipoprotein E isoforms and lipoprotein metabolism. *IUBMB Life.* 2014 Sep;66(9):616-23.
20. Natarajan P et al. Multiethnic Exome-Wide Association Study of Subclinical Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Genet* 2016, 9, 510–522.
21. Seripa D et al. The genetics of the human APOE polymorphism. *Rejuvenation Res* 2011, 14, 491–500.
22. Zhao QR, Lei YY, Li J, Jiang N, Shi JP. Association between apolipoprotein E polymorphisms and premature coronary artery disease: A meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2017 Feb 1; 55(2):284-298.
23. Cwiklinska A, Cackowska M, Wieczorek E, Krol E, Kowalski R, Kuchta A et al. Progression of chronic kidney disease affects HDL impact on lipoprotein lipase (LPL)-mediated VLDL lipolysis efficiency. *Kidney Blood Press Res Switzerland*; 2018;43(3):969–981.
24. Mahley RW. Apolipoprotein E: From cardiovascular disease to neurodegenerative disorders. *J Mol med (Berl).* Germany; 2016;94(7):721–751.
25. Morton AM, Koch M, Mendivil CO, Furtado JD, Tjonneland A, Overvad K et al. Apolipoproteins E and CIII interact to regulate HDL metabolism and coronary heart disease risk. *JCI insight. United States*; 2018;3(4).
26. Xue C, Nie W, Tang D, Yi L, Mei C. Apolipoprotein E gene variants on the risk of end stage renal disease. *PLoS One.* United States; 2013;8(12):e83367.
27. Wang Y, Wang N, Lu Y, Yu Q, Zhou L, Xu Q. Detection of apolipoprotein E gene polymorphism and blood lipid level in hemodialysis patients. *J Clin Med Res Canada*; 2017;9(8):690–711.
28. Cho D-S, Woo S, Kim S, Byrne CD, Kong J-H, Sung K-C. Estimation of plasma apolipoprotein B concentration using routinely measured lipid biochemical tests in apparently healthy Asian adults. *Cardiovasc Diabetol.* England; 2012;11:55.
29. Phillips MC. Apolipoprotein E isoforms and lipoprotein metabolism. *IUBMB Life* England; 2014;66(9):615–624.
30. Liberopoulos E, Siamopoulos K, Elisaf M. Apolipoprotein E and renal disease. *Am J Kidney Dis* United States; 2004;43(2):222–235.