

Per Magnus Humpert
Dr. med.

Der heterozygote Prothrombin Polymorphismus 20210 G/A und sein Einfluß auf Spätschäden bei Diabetes Mellitus.

Geboren am 27.10.1974 in Münster
Reifeprüfung am 19.05.1994 in Mülheim an der Ruhr
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1994/95 bis SS 2000
Physikum am 10.09.1996 an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Klinisches Studium in Kiel und Heidelberg
Praktisches Jahr in Tübingen und in Cleveland, USA
Staatsexamen am 06.11.2000 an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. P.P. Nawroth

Der Prothrombin Polymorphismus 20210 (PP20210) geht mit erhöhten Prothrombinspiegeln einher und könnte so die prokoagulatorische Situation bei Diabetikern verstärken. Er liegt auf Chromosom 11, wird autosomal rezessiv vererbt und ist Risikofaktor für sowohl thrombotische als auch arterielle Gefäßerkrankungen. Er ist der häufigste genetische Risikofaktor für eine tiefe Beinvenenthrombose. Ein Einfluß auf die Inzidenz des Myokardinfarktes, den ischämischen Hirninfarkt und die Zerebralvenenthrombose ist bei Nicht-Diabetikern gezeigt worden.

Ziel dieser Arbeit war es einen möglichen Zusammenhang zwischen dem PP20210 und den diabetischen Spätschäden Nephropathie, Retinopathie und KHK zu untersuchen. Es wurden 611 Patienten mit Typ 1 oder Typ 2 Diabetes betrachtet.

Die DNA der Patienten wurde aus Vollblut gewonnen. In einer Polymerase - Kettenreaktion konnte der PP20210 mit Hilfe eines mutierten reverse primer hergestellt werden. Bei Vorliegen des A - Allels entstand in der amplifizierten Nukleotidsequenz eine Schnittstelle, die von der Endonuklease HindIII erkannt und geschnitten wurde. Auf einem Agarosegel konnten dann die unterschiedlich langen Oligonukleotide als Doppelbande sichtbar gemacht werden.

Der heterozygote PP20210 trat in dieser Gruppe bei 12 Patienten auf. Dies ergibt einer Prävalenz von ca. 1,9% und entspricht der Prävalenz in Studien bei der Normalbevölkerung in Nordeuropa.

Es konnte kein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem PP20210 und dem Risiko des Auftretens mikrovaskulärer Spätschäden beim Diabetes mellitus gezeigt werden. Der in Studien gezeigte Einfluß auf makrovaskuläre Erkrankungen konnte in dieser Arbeit nichtbestätigt werden. Das Risiko für mikro - und makrovaskuläre Schäden ist wahrscheinlich bei Typ 1 und Typ 2 Diabetikern so hoch, daß der PP20210 keine nachweisbare Rolle bei der Entstehung spielt.