

Antonia Schrödter
Dr. med.

Untersuchung zur Assoziation mikrovaskulärer diabetischer Folgeschäden mit Polymorphismen in den regulatorischen Abschnitten der Gene von UCP1, UCP2 und UCP3

Geboren am 28.03.1981 in Düsseldorf
Staatsexamen am 31.10.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Andreas Hamann

Oxidativem Stress kommt bei der Entstehung diabetischer Folgeerkrankungen eine große Bedeutung zu. In der neueren Literatur mehren sich die Hinweise durch *in-vitro*-Experimente, dass *Uncoupling Proteins* (UCPs) eine wichtige Rolle als Schutzmechanismus gegenüber der vermehrten Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) spielen, indem sie durch teilweise Entkopplung der Atmungskette die Entstehung von Sauerstoffradikalen vermindern.

Diese Arbeit beschäftigt sich daher mit einer möglichen Assoziation zwischen Polymorphismen in den UCP-Genen und den mikrovaskulären diabetischen Folgeerkrankungen Nephropathie, Retinopathie und Neuropathie bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes. Die untersuchten Polymorphismen im Promotor von UCP2 und UCP3 sind laut Literaturangaben mit einem erhöhten Vorkommen von UCP2- und UCP3-mRNA in der Zelle verbunden, der Polymorphismus im Promotor von UCP1 mit einem erniedrigten Vorkommen von UCP1-mRNA.

Die DNA von 227 Patienten mit Typ-1-Diabetes und 518 Patienten mit Typ-2-Diabetes wurde mit der Polymerase-Kettenreaktion und folgendem Schnitt durch Restriktionsendonukleasen auf die Promotorvarianten -3826A>G im UCP1-, -866G>A im UCP2- und -55C>T im UCP3-Gen hin untersucht.

Der -3826A>G Polymorphismus des UCP1-Gens zeigte sowohl bei den Typ-1-Diabetikern als auch bei den Typ-2-Diabetikern keine Assoziation mit diabetischen Folgeschäden.

Patienten mit Typ-1-Diabetes, die heterozygot oder homozygot für den -866G>A Polymorphismus des UCP2-Gens oder den -55C>T Polymorphismus des UCP3-Gens waren, hatten eine signifikant reduzierte Prävalenz von diabetischer Neuropathie (UCP2: Odds Ratio 0,44, 95%-Konfidenzintervall (KI) [0,24; 0,79]; p=0,007; UCP3: Odds Ratio 0,48, 95%-KI [0,25; 0,92]; p=0,031), während es keine Assoziation mit anderen diabetischen Komplikationen gab. Dieser Effekt war stärker, wenn die Polymorphismen -866G>A und -55C>T gemeinsam auftraten (UCP2 und UCP3: Odds Ratio 0,28, 95%-KI [0,12; 0,65]; p=0,002). Des Weiteren zeigte die logistische Regression einen von Alter und Diabetesdauer unabhängigen Effekt der beiden kombiniert vorkommenden Polymorphismen auf die Prävalenz der diabetischen Neuropathie (p=0,013).

Bei den Typ-2-Diabetikern zeigte sich im Hinblick auf die Polymorphismen im UCP2- und UCP3-Gen keine Assoziation zu der Prävalenz diabetischer Folgeerkrankungen.

Die hier vorgestellten Daten zeigen, dass sowohl der -866G>A Polymorphismus im UCP2-Gen als auch der -55C>T Polymorphismus im UCP3-Gen mit einem erniedrigten Risiko für diabetische Neuropathie bei Typ-1-Diabetikern assoziiert sind.

So ergaben sich erstmals indirekte Hinweise dafür, dass nicht nur *in vitro*, sondern auch *in vivo* ein protektiver Effekt einer vermehrten UCP2- und UCP3-Expression im Hinblick auf die Entstehung eines neuronalen Schadens bei Typ-1-Diabetes existieren könnte.