



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Die Rolle des Carnosinase-Systems bei der Entstehung der
diabetischen Nephropathie**

Autor: Samira Claßen
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. B. Yard

Die führende Ursache einer terminalen Niereninsuffizienz in der westlichen Welt ist weiterhin die diabetische Nephropathie (DN). Kürzlich konnte gezeigt werden, dass die Suszeptibilität einer DN stark mit einem Polymorphismus im Carnosinase Dipeptidase 1 Gen (CNDP1) auf Chromosom 18 assoziiert ist. Es handelt sich dabei um eine „gain of function“ Mutation, welche die Sekretion des Enzyms Carnosinase 1 (CN1) entscheidend beeinflusst. Obwohl die Assoziation für CNDP1 und DN in mehreren Studien bestätigt wurde, gibt es ebenso andere Studien, welche die Bedeutung von CNDP1 in Frage stellen. Dies weist darauf hin, dass CN1-Aktivität oder –Sekretion nicht nur von genetischen Faktoren determiniert ist.

Mit der vorliegenden Arbeit sollte überprüft werden, ob sich der Carnosin-/Carnosinasestoffwechsel zwischen Nicht-Diabetikern und Diabetikern unterscheidet. Desweiteren sollte untersucht werden, ob im Diabetischen Kollektiv metabolische Kontrolle und CN1-Aktivität und –Konzentration korrelieren. Schließlich wurde überprüft, in welchen Faktoren sich Patienten mit protektivem Genotyp und einer DN von denen unterscheiden, die mit protektivem Genotyp keine DN entwickelt haben, um mögliche Einflussfaktoren des CN1-Metabolismus besser verstehen zu können.

Die Hypothese, dass Träger des protektiven Genotyps in der Gruppe mit und ohne DN sich durch die metabolische Kontrolle signifikant unterscheiden, konnte nicht bestätigt werden. Es zeigte sich im Gegenteil, dass Diabetiker mit normaler Nierenfunktion im Vergleich zu Diabetikern mit DN sogar eine signifikant höhere CN1-Aktivität und –Konzentration aufwiesen. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu unseren Vordaten und unserer initialen Hypothese.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Diabetikern mit DN und Diabetikern desselben Genotyps (homozygot 5 Leucine) ohne DN durch schlechte metabolische Einstellung festgestellt werden, jedoch ließ sich der Einfluss der Nierenfunktion auf die CN1-Aktivität und -Konzentration nachweisen. Letztendlich kann in dieser Studie nicht völlig geklärt werden, welchen Einfluss die Niereninsuffizienz per se auf den CN1-Stoffwechsel hat. Um dies näher zu untersuchen, sollten Patienten derselben Stufe einer Nierenfunktionseinschränkung verglichen werden.

Ein zentraler Befund der vorliegenden Studie ist, dass die Frequenz des protektiven Genotyps deutlich davon beeinflusst wird, wie stringent die Kriterien für die Diagnose „diabetische Nephropathie“ gewählt werden, was darauf hindeutet, dass die Diagnose einer DN mit rein klinischen Kriterien möglicherweise nicht immer korrekt erfolgt.

Unsere Daten zeigen insbesondere bei dialysepflichtigen Diabetikern eine geringere Mortalität, wenn sie Träger des protektiven Genotyps sind. Auch ein Einfluss des Genotyps auf die CN1-Konzentration und -Aktivität konnte gezeigt werden.

Zusammenfassend könnte dies bedeuten, dass der protektive Genotyp nicht nur vor der Entstehung einer DN schützen kann, sondern auch bei Patienten, die dennoch eine DN entwickeln, durch noch unbekannte Einflüsse die Mortalität verringert.