

Athanasia Ziagaki

Dr. med.

Association of copy number variations in the Glyoxalase 1 gene with type 2 diabetes mellitus and diabetic complications

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.Doiz. Dr. med. Lars Kihm

Die Entwicklung des Diabetes mellitus und seiner Folgeschäden ist weiterhin unzureichend verstanden. Es scheint, dass die Pathogenese der diabetischen Folgeschäden nicht alleine durch die Hyperglykämie erklärt werden kann. Aktuell steht die Rolle der reaktiven Metabolite des Stoffwechsels (z.B. Methylglyoxal) und deren Abbau (Glyoxalase 1) bei der Entstehung diabetischer Spätschäden im Fokus des wissenschaftlichen Interesses. Im Rahmen dieser Dissertation wurde untersucht, ob genetische Faktoren eine Rolle spielen beim Abbau reaktiver Metabolite und somit der Entstehung diabetischer Spät komplikationen. Die sogenannten Kopienzahlvariationen bezeichnen eine Form struktureller Variationen in der Anzahl von Wiederholungen oder Deletionen gewisser Sequenzabschnitte an bestimmten Orten im Genom. Das Glyoxalase 1 Gen ist ein Hotspot für Kopienzahlvariationen, welche zu einer erhöhten Glyoxalase 1 Aktivität führen können. Das Ziel dieser Arbeit war, die Kopienzahlvarianten des Glyoxalase 1 Gens in Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 und ihre Assoziation mit diabetischen Spätschäden zu untersuchen.

Es wurden 108 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und 26 gesunden Probanden untersucht. Nach klinischer Charakterisierung der Patienten erfolgte die Messung der Advanced-glycation-end-products im Plasma und in der Haut. Zur Kopienzahlvarianten-Identifizierung im Glyoxalase 1 Gen wurde die DNA-Sequenzierung des Glyoxalase-1 Gens durch quantitative Polymerase-Kettenreaktion durchgeführt. Anschließend wurde die Glyoxalase 1 Aktivität mittels Ultraviolette-Absorptions-Messung bestimmt.

Advanced-glycation-endproducts im Plasma, mit Ausnahme von N ϵ -Fructosyl-lysine zeigten keine Korrelation mit Typ 2 Diabetes mellitus. Andererseits waren Advanced-glycation-end-products in der Haut signifikant erhöht in der Diabetes Gruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Hinsichtlich mikro- und makrovaskulärer Komplikationen korrelierte Plasma N ϵ -Fructosyl-lysine signifikant mit der Albuminurie und der diabetischen Retinopathie. Methylglyoxal-abgeleitete Hydroimidazolone and N ϵ -carboxymethyl-lysine im

Plasma zeigten keine Korrelation mit den Komplikationen des Diabetes mellitus. Darüber hinaus wurde keine Korrelation zwischen Advanced-glycation-end-products in der Haut und diabetischen Komplikationen gefunden. In der untersuchten Population konnten keine Kopienzahlvarianten im Glyoxalase 1 Gen detektiert werden. Somit zeigte sich keine Korrelation der Kopienzahlvarianten mit der Aktivität der Glyoxalase 1 und daraufhin mit der Pathogenese des Diabetes mellitus.

Diese ist die erste Studie, welche einen Zusammenhang zwischen den diabetischen Spätschaden und den reaktiven Metaboliten und deren Detoxifikation (Glyoxalase 1) mit der Präsenz von Kopienzahlvarianten im Glyoxalase 1 Gen untersucht. Kopienzahlvarianten im Glyoxalase 1 Gen scheinen keine Rolle bei der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2 zu spielen.