



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

**Einfluss erhöhter Glukosekonzentrationen auf die Entwicklung
eines osteoblastären Phänotyps bei porcinen Aortenklappen-
Myofibroblasten**

Autor: Julia Luise Sabine Hardt
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. J. Kaden

Vor dem Hintergrund einer alternden Gesellschaft spielen sowohl die kalzifizierende Aortenklappenstenose als auch der Diabetes mellitus (Typ 2) eine immer größere Rolle. Die Prävalenzen beider Erkrankungen nehmen zu und dies nicht nur bedingt durch den demographischen Wandel. Im Falle des Diabetes mellitus Typ 2 ist der heute weit verbreitete westliche Lebensstil an der Krankheitsentstehung, oft auf dem Boden des Metabolischen Syndroms, maßgeblich beteiligt. Dass das Vorhandensein des Diabetes mellitus einen wichtigen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt, gilt als gesichert. So sind für etwa die Hälfte aller Todesfälle von Diabetikern kardiale Ursachen verantwortlich. Zahlreiche Studien legen nahe, dass die kardiovaskulären Komplikationen beim Diabetiker zumindest teilweise auf die Hyperglykämie zurückzuführen sind. Damit in Einklang stehen die therapeutischen Erfolge einer intensivierten Glukosekontrolle, die in diversen Studien eine deutliche Reduktion sowohl mikro- als auch makrovaskulärer Läsionen zum Ergebnis hatte. Da die Hyperglykämie als ein ätiologischer Faktor der Makroangiopathien und Früharteriosklerose beim Diabetiker angenommen wird, folgerten wir weiter, dass hohe Blutglukosespiegel auch an der Pathogenese der kalzifizierenden Aortenklappenstenose beteiligt sein könnten. Dies erscheint auch deshalb plausibel, weil mehrere Studien eine weitgehende Übereinstimmung der Pathomechanismen von kalzifizierender Aortenklappenstenose und Atherosklerose belegten. Aus diesen Überlegungen ergab sich für die vorliegende Arbeit die Hypothese, dass Hyperglykämie auch die valvuläre Verkalkung induzieren kann und dies einer der pathoätiologischen Aspekte ist, die für Assoziation von Aortenklappenstenose und Diabetes mellitus sprechen. Um dieser Frage auf Ebene eines Zellkulturmodells nachzugehen, wurden Myofibroblasten aus porcinen Aortenklappen isoliert und porcine Primer für die als Verkalkungsmarker geltenden Gene Alkalische Phosphatase, Osteocalcin, Typ I-Collagen sowie Core binding factor alpha-1 (RUNX2) entworfen und etabliert. Zur Verkalkungsinduktion wurden die Myofibroblasten mit High Glucose Medium inkubiert. Die Untersuchung der Genexpressionen, die Bestimmung der Aktivität der Alkalischen Phosphatase sowie die von Kossa-Färbung ergaben zusammengefasst eine signifikante Expressionszunahme der Verkalkungspromotoren und die Annahme eines osteoblastären Phänotyps für die mit High Glucose stimulierten Myofibroblasten verglichen mit den Kontrollen. In der Zusammenschau mit anderen Studienergebnissen deuten die Daten der vorliegenden Arbeit darauf hin, dass erhöhte Glukosekonzentrationen – wie sie zum Beispiel im Rahmen eines schlecht eingestellten Diabetes mellitus auftreten - unter anderem die für die Aortenklappenstenose bereits beschriebene Gewebeverkalkung in Gang setzen können. Dem aktuellen Forschungsstand zufolge handelt es sich dabei um einen aktiven Prozess der Biomineralisierung, der von verschiedenen Knochenassoziierten Genen – darunter ALP, Osteocalcin, Typ I-Collagen und Cbfa-1 – reguliert und unterhalten wird. Neben der Hyperglykämie weist die typische diabetische Stoffwechsellage jedoch noch weitere metabolische Merkmale, wie Hyperinsulinämie und Hypercholesterinämie, auf, die ebenfalls als atherogen gelten und zur Assoziation von Diabetes mellitus und Aortenstenose beitragen könnten. Wenn auch die Glukose-induzierte Verkalkung in Zellkulturstudien recht gut belegt scheint, bedarf es in Zukunft doch weiterer vor allem prospektiver klinischer Studien, um abschließend zu klären, ob der Diabetes mellitus ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung der kalzifizierenden Aortenklappenstenose ist und welches Ausmaß an Bedeutung der Hyperglykämie in diesem Kontext zukommt.