

Marco Johannes Battista

Dr. med.

**Assoziation des Stromal-derived-Factor-1 $\alpha$  3'A Genotyps  
mit vaskulären Komplikationen bei Patienten  
mit Diabetes mellitus Typ 2 und Diabetischem Fußssyndrom**

geboren am 8. Juni in Hadamar

Staatsexamen am 12. Mai 2006 in Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktormutter: Frau Priv.-Doz. Dr. sc. hum. A. Bierhaus

Die vaskuläre Dysfunktion ist ein zentraler pathogenetischer Mechanismus für das Auftreten mikro- und makrovaskulärer Komplikationen bei Diabetes mellitus, welche mit einer hohen Mortalität einhergehen. Neben klassischen Risikofaktoren sind verschiedene genetische Alterationen für die Entwicklung des Diabetischen Fußsyndroms (DFS) und der makrovaskulären Komplikationen des Diabetes mellitus identifiziert worden. Eine weitere genetische Einflussgröße könnte der SDF-1 $\alpha$  3'A Genpolymorphismus darstellen. Heterozygote Träger dieses Genpolymorphismus mobilisieren nach optimierter Insulineinstellung vermehrt endotheliale Progenitorzellen (EPC). Der Stromal-derived-Factor-1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ ) reguliert darüber hinaus das Homing zirkulierender EPC in ischämisches Gewebe zur Gefäß- und Geweberegeneration. Ziel dieser Arbeit ist es, diesen hypothetischen protektiven Einfluss des SDF-1 $\alpha$  3'A Genpolymorphismus für das Auftreten des DFS bei Diabetes mellitus Typ 2 in einer Fall-Kontroll-Studie zu untersuchen.

Dazu sind Typ 2 Diabetiker mit DFS und anderen vaskulären Komplikationen in die Studiengruppe und Typ 2 Diabetiker ohne DFS und nahezu frei von vaskulären Komplikationen in die Kontrollgruppe eingeschlossen worden. Gleichzeitig aber unterscheiden sich Studien- und Kontrollgruppe hinsichtlich der klassischen Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Diabetesdauer, Güte der Blutzuckereinstellung, Cholesterolspiegel und BMI nicht. Da sich die Frequenzen heterozygoter Träger des SDF-1 $\alpha$  3'A Genpolymorphismus in der Studien- und Kontrollgruppe nicht signifikant unterscheiden, ist die protektive Hypothese zu verwerfen.

Da SDF-1 $\alpha$  vermehrt im arteriosklerotischen Plaque exprimiert wird und arteriosklerotische Plaques sich durch Transplantation hämatopoetischer Stammzellen vergrößern, haben wir in einer Untergruppenanalyse eine mögliche Assoziation zwischen dem SDF-1 $\alpha$  3'A Genpolymorphismus und dem Auftreten makrovaskulärer Komplikation bei Patienten mit DFS untersucht. Die Untergruppe ist aus Patienten gebildet worden, die an einem DFS und außerdem an einer makrovaskulären Komplikation wie KHK, pAVK oder ischämischem Apoplex leiden. Sie unterscheiden sich in wesentlichen klinischen Größen wie Alter, Geschlechtsverteilung, BMI, Güte der Blutzuckereinstellung und Cholesterolspiegel nicht von der Kontrollgruppe. In der Untergruppenanalyse ist das Vorliegen der SDF-1 $\alpha$  3'A Variante mit einem vermehrten Auftreten von DFS und makrovaskulären Komplikationen statistisch signifikant assoziiert. Da die Patienten der Untergruppe statistisch signifikant länger an Diabetes mellitus erkrankt waren als die Patienten der Kontrollgruppe, wurde die Untergruppenanalyse mit Hilfe einer binär logistischen Regressionsanalyse adjustiert. Auch in dieser kann die Assoziation zwischen SDF-1 $\alpha$  3'A Variante und dem Vorliegen von DFS und makrovaskulären Erkrankungen bestätigt werden. Molekularbiologisch könnte dieser Assoziation eine vermehrte Expression des SDF-1 $\alpha$  in der arteriosklerotischen Plaque zugrunde liegen. Durch die Chemotaxis hämatopoetischer Stammzellen könnte die konsekutive Neointimabildung erklärt werden. Ferner bewirkt SDF-1 $\alpha$  eine gesteigerte Thrombozytenaggregation.

Ob aus der hier gefundenen Assoziation zwischen der 3'A Variante des SDF-1 $\alpha$  3'A Genpolymorphismus und erhöhter Inzidenz des DFS und makrovaskulären Erkrankungen therapeutische Konsequenzen erwachsen, scheint aufgrund der ubiquitären Expression des SDF-1 $\alpha$  fraglich. Letztendlich aber könnte der Genotyp zur Risikostratifizierung für das Auftreten von makrovaskulären Komplikationen des Diabetes mellitus herangezogen werden.