

4 Diskussion

4.1 Das metabolische Syndrom

Treten wenigstens 3 der Kardinalfaktoren Adipositas, Dyslipoproteinämie, Typ 2-Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie bei einem Patienten gleichzeitig auf, spricht man von einem metabolischen Syndrom [zur Übersicht Hauner 2001]. So waren in dieser Studie beim Vergleich klinischer und anthropometrischer Parameter zwischen den Probanden mit und ohne metabolisches Syndrom der systolische und diastolische Blutdruck, der Body-Mass-Index, die Waist-to-Hip-Ratio, der Gesamtkörperfettanteil, der Taillenumfang, die Nüchterninsulin- und Nüchternblutzuckerkonzentration, der Langzeitblutzuckerwert HbA1c und die Triglyzeridkonzentration bei Probanden mit metabolischem Syndrom erwartungsgemäß signifikant erhöht, die HDL-Konzentration dagegen verringert. Bei den klinischen Parametern waren in dieser Gruppe außerdem die Harnsäurekonzentration und die Leukozytenzahl erhöht.

Die signifikant unterschiedlichen Parameter fließen zum größten Teil in die Definitionen des metabolischen Syndroms ein [National Institutes of Health 2001], [WHO 1999], [Balkau 1999], [IDF 2003]. Sie waren daher erwartungsgemäß zwischen den Probanden mit und ohne Syndrom unterschiedlich und sollen im Weiteren nicht diskutiert werden.

Die *erhöhte Leukozytenzahl* als Entzündungsmarker bei den Patienten mit metabolischem Syndrom deutet auf einen Zusammenhang zwischen Entzündungsreaktionen und Insulinresistenz bzw. Diabetes mellitus hin, der in seinem ursächlichen Mechanismus bisher jedoch noch nicht abschließend geklärt ist [zur Übersicht Spranger 2003]. So konnte im Rahmen von experimentellen Entzündungsreaktionen eine für das metabolische Syndrom typische Dyslipidämie mit hohen Triglyzeridkonzentrationen, hohen VLDL- und niedrigen HDL-Cholesterinwerten aufgezeigt werden [zur Übersicht Spranger 2003].

Die bei den Probanden mit metabolischem Syndrom *erhöhten Harnsäurespiegel*, die häufig zusammen mit ebenfalls erhöhten Triglyzeridwerten aufzufinden sind, können als Indikator für eine eventuelle Insulinresistenz dienen. Als mögliche Ursache werden hierfür eine unter dem Einfluss erhöhter Insulinspiegel gesteigerte Synthese von Triglyzeriden (bei gleichzeitig reduziertem Abbau) und eine gesteigerte Purinbiosynthese bei reduzierter renaler Harnsäureausscheidung diskutiert [Fox 1985], [Modan 1987].

Beim Vergleich der beiden Gruppen war in der vorliegenden Arbeit zudem das *Alter der Probanden* mit dem metabolischen Syndrom signifikant erhöht. Die Prävalenz des Syndroms in der Gesamtbevölkerung liegt bei ca. 22% und steigt mit zunehmendem Alter [Ford 2002]. So konnte das metabolische Syndrom bei über 40% der älter als 60-Jährigen diagnostiziert werden [Ford 2002].

Zudem ist das Alter bekanntermaßen mit einer verringerten Insulinsensitivität assoziiert [DeFronzo 1997]. Probanden mit dem metabolischen Syndrom waren daher in dieser Studie erwartungsgemäß älter als die metabolisch gesunden Probanden.

Tendenziell konnte in der vorliegenden Arbeit bei mehr Männern als Frauen (26,8% vs. 21,4%) das metabolische Syndrom diagnostiziert werden, obgleich die Verteilung zwischen den Geschlechtern nicht signifikant unterschiedlich war ($p=0,088$). Dieser Trend zeigte sich auch in anderen großen Studien. So werteten Ford und Mitarbeiter [Ford 2002] Daten von 8814 Männern und Frauen unterschiedlicher ethnischer Populationen aus und dokumentierten bei 23,8% der weißen Probanden das metabolische Syndrom. In der gesamten Studie hatten mehr Männer als Frauen das metabolische Syndrom. Auch Meigs und Kollegen [Meigs 2003] diagnostizierten bei Probanden der „San-Antonio-Herz-Studie“ und der „Framingham-Offspring-Studie“ bei mehr Männern als Frauen das metabolische Syndrom.

Allerdings scheint es große populationsbedingte Unterschiede in der Prävalenz des metabolischen Syndroms allgemein und zwischen den Geschlechtern zu geben [zur Übersicht Eckel 2005]. So zeigte sich in der Prävalenz z. B. bei den älter als 20-Jährigen eine Variationsbreite von 8% (Indien) bis 24% (USA) bei Männern und eine von 7% (Frankreich) bis 43% (Iran) bei Frauen [zur Übersicht Eckel 2005]. Der Zusammenhang zwischen Alter und Prävalenz (s. oben) scheint jedoch gesichert. Bei älteren Menschen kann ein metabolisches Syndrom häufiger diagnostiziert werden [Ford 2002].

4.2 Pro12Ala und metabolisches Syndrom

Da beim metabolischen Syndrom eine auffällige familiäre Häufung zu beobachten ist, geht man von einer starken genetischen Prädisposition aus, wobei allerdings angenommen wird, dass letztendlich die Lebensweise (Ernährung, körperliche Bewegung, etc.) über die Manifestation des Krankheitsbildes entscheidet [zur Übersicht Hauner 2001]. Eine experimentelle Strategie, welche die genetische Komponente näher ausleuchten soll, ist der Kandidatengenansatz. Gene, die bekanntermaßen in den Lipid- und Glukosemetabolismus involviert sind, werden auf Polymorphismen gescreent und dann auf Assoziationen dieser Polymorphismen mit der Krankheit untersucht.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss des Prolin12Alanin-Polymorphismus im Codon 12 des Exons 2 des humanen Peroxisomen-Proliferator aktivierten Rezeptor $\gamma 2$ auf das Vorliegen eines metabolischen Syndroms, auf Parameter des metabolischen Syndroms und auf die Insulinresistenz zu überprüfen. Zusätzlich wurde untersucht, ob sich die Ernährung und die körperliche Aktivität, zwei wichtige Umweltfaktoren im Zusammenhang mit der Entstehung des metabolischen Syndroms, zwischen den einzelnen PPAR $\gamma 2$ -Genotypen unterschieden.

In der vorliegenden Studie wurden 555 Probanden auf diesen Polymorphismus untersucht. 374 Probanden zeigten den Pro/Pro-Genotyp, 168 Probanden waren heterozygote und 13 homozygote Alanin-Allelträger. Die Frequenz des selteneren Ala-Allels betrug in der Gesamtkohorte 18% und entsprach damit etwa der Häufigkeit bisher untersuchter kaukasischer Studienpopulationen [Yen 1997], [Pihlajamäki 2000], [Malecki 2003].

Der Pro12Ala-SNP war in dieser Studie zwischen den Probanden mit und ohne metabolischem Syndrom nicht signifikant unterschiedlich verteilt ($p=0,390$). Beim Vergleich der Parameter des metabolischen Syndroms zwischen den einzelnen PPAR γ -Genotypen war nur die WHR signifikant unterschiedlich ($p=0,001$). Probanden mit dem Pro12Ala-SNP hatten einen kleineren Quotienten aus Taillen- und Hüftumfang und damit eine günstigere Körperfettverteilung als die Probanden ohne den Polymorphismus. Auch nach Adjustierung für die unterschiedliche WHR zeigte sich in einer logistischen Regressionsanalyse kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem PPAR γ 2-Pro12Ala-Polymorphismus und dem metabolischen Syndrom ($p=0,428$ für Pro/Ala; $p=0,431$ für Ala/Ala).

Mögliche Assoziationen des Pro12Ala-Polymorphismus mit Parametern des metabolischen Syndroms bzw. mit dem Risiko, ein metabolisches Syndrom oder einen Typ-2 Diabetes mellitus zu entwickeln, werden in der Literatur bisher widersprüchlich beschrieben. Beamer und Kollegen [Beamer 1998] fanden einen höheren Body-Mass-Index und eine niedrigere Plasma-HDL-Konzentration bei Kaukasiern mit der Pro12Ala-Mutation. Assoziationen zwischen dem Ala-Allel und einem höheren BMI bzw. zwischen Pro12Ala und einem höheren Taillenumfang wurden zudem von Cole und Mitarbeitern bei mexikanischstämmigen Amerikanern beobachtet [Cole 2000]. Im Einklang mit diesen Ergebnissen stehen auch die Beobachtungen der Studie von Robitaille [Robitaille 2003]. 720 erwachsene Kaukasier wurden im Rahmen der „Québec Family Study“ untersucht. Die Pro12Ala-Substitution war innerhalb dieser Studie mit einem höheren BMI, einem höheren Taillenumfang und einem höheren Fettanteil assoziiert. Masud und Kollegen [Masud 2003] untersuchten 1170 Kaukasier mit dokumentierter koronarer Herzerkrankung und führten zudem eine Metaanalyse mit über 19.000 Probanden durch. In beiden Fällen konnte eine Assoziation des Ala-Allels mit einem erhöhten BMI aufgezeigt werden. Das Ala-Allel schien auch in der Arbeit von Rosmond und Mitarbeitern [Rosmond 2003] auf einige Parameter des metabolischen Syndroms einen verschlechternden Einfluss zu besitzen. So waren bei homozygoten Polymorphismusträgern BMI, Nüchternglukosekonzentration und HOMA-Insulinresistenz signifikant erhöht, die HDL-Konzentration dagegen signifikant verringert.

Andere Studien wiederum wiesen einen protektiven Einfluss des Pro12Ala-SNP auf das metabolische Syndrom bzw. Diabetes nach. Es konnte gezeigt werden, dass dieser Polymorphismus

mit einem niedrigeren BMI [Deeb 1998] und einem geringeren Risiko, einen Typ-2 Diabetes mellitus zu entwickeln [Hara 2000], [Ghoussaini 2005], [Memisoglu 2003], assoziiert war. Frederiksen und Kollegen [Frederiksen 2002] untersuchten in einer großen dänischen Kohorte den Einfluss der Pro12Ala-Substitution auf das Risiko, am Insulinresistenz-Syndrom (Syn. metabolisches Syndrom) zu erkranken, und zudem mögliche Interaktionen des Ala-Allels auf einzelne Parameter des metabolischen Syndroms. Homozygote Ala-Allelträger zeigten in dieser Studie niedrigere Serumtriglyzeridkonzentrationen, einen niedrigeren diastolischen Blutdruck und ein reduziertes Risiko, am metabolischen Syndrom zu erkranken.

Die folgende Gruppe von Studien konnte weder einen protektiven noch einen begünstigenden Einfluss des Pro12Ala-Polymorphismus auf das metabolische Syndrom bzw. einen Diabetes nachweisen. Ringel und Kollegen fanden keine Assoziationen des Ala-Allels mit Typ-2 Diabetes mellitus, Übergewicht oder Fettstoffwechselstörungen innerhalb einer kaukasischen Studienpopulation [Ringel 1999]. Swarbrick und Mitarbeiter untersuchten übergewichtige und schlanke westaustralische Kaukasier und fanden in beiden Gruppen keine Interaktionen des Pro12Ala-Polymorphismus mit Übergewicht, Blutdruck und Diabetes [Swarbrick 2001]. Mori und Kollegen untersuchten 215 japanische nichtdiabetische Probanden und fanden in dieser Studienpopulation keine signifikanten Assoziationen zwischen dem Ala-Allel und dem BMI bzw. dem Ala-Allel und der Körperfettverteilung [Mori 1998].

Die hier vorgelegte Arbeit findet ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen dem PPAR γ 2-Pro12Ala-Polymorphismus und dem Vorliegen eines metabolischen Syndroms. Lediglich die Waist-to-Hip-Ratio, jedoch kein weiterer Parameter des metabolischen Syndroms, war zwischen den PPAR γ -Genotypen signifikant unterschiedlich. Die WHR eignet sich, um die Verteilung des Körperfetts zu beschreiben, wobei eine große WHR für einen hohen Anteil an abdominellem Fett steht. Insbesondere die abdominelle Fettsucht („Apfelformfigur“) wird als eng korreliert mit der Ausbildung des metabolischen Syndroms angesehen [Stern 1986], [zur Übersicht Blüher 2003]. Probanden mit geringerer oberkörperbetonter Adipositas – in der vorliegenden Arbeit waren das die Pro12Ala-Polymorphismusträger – sollten daher ein geringeres Risiko besitzen, an einem metabolischen Syndrom zu erkranken bzw. eine Insulinresistenz zu entwickeln. Einen signifikanten Effekt auf den Endpunkt metabolisches Syndrom konnte diese Studie jedoch nicht aufzeigen.

4.3 Pro12Ala und Insulinsensitivität

Da im Mittelpunkt der Pathophysiologie des metabolischen Syndroms die Insulinresistenz zu stehen scheint [zur Übersicht Hauner 2001], wurde in dieser Arbeit zudem der Einfluss des Pro12Ala-SNP auf die Insulinresistenz überprüft. Hierzu wurde zuerst der M-Wert aus dem euglykämisch-

hyperinsulinämischen Clamptest [DeFronzo 1979] und anschließend aufgrund der geringen Fallzahl zudem der Insulinsensitivitätsindex ISI₂ nach Stumvoll [Stumvoll 2000], [Stumvoll 2001] zwischen den einzelnen PPAR γ -Genotypen verglichen. Es zeigte sich jedoch bei beiden Vergleichen kein Zusammenhang zwischen dem Pro12Ala-Polymorphismus und der Insulinresistenz.

Ein möglicher Einfluss des Ala-Allels auf die Insulinresistenz wird, wie auch auf das metabolische Syndrom selbst (s. oben), in der Literatur widersprüchlich diskutiert. So zeigten Studien von Ek [Ek 2001], Deeb [Deeb 1998] und Fritsche [Fritsche 2001] eine verbesserte Insulinsensitivität bei Polymorphismusträgern, d. h. das Ala-Allel könnte einen protektiven Einfluss bei der Entwicklung einer Insulinresistenz ausüben. Im Einklang mit diesen Ergebnissen stehen die Daten der Verlaufsstudie von Li und Kollegen, die aufzeigen konnten, dass das Ala-Allel die ungünstige Beziehung zwischen Übergewicht und Insulinresistenz abzuschwächen schien [Li 2003].

Rosmond und Kollegen [Rosmond 2003] dagegen fanden in ihrer Studie mit 284 mittelalten Schweden einen ungünstigen Einfluss des Ala-Allels. So schien der Pro12Ala-Polymorphismus in dieser Studie die Ausbildung von Übergewicht und Insulinresistenz eher zu verstärken.

Keinen Einfluss auf die Insulinresistenz bzw. Insulinsensitivität zeigten z. B. die Studien von Vaccaro [Vaccaro 2002], Hasstedt [Hasstedt 2001] und Mori [Mori 1998]. Ebenso konnte die hier vorliegende Arbeit keine unterschiedliche Insulinresistenz abhängig vom PPAR γ 2-Pro12Ala-Genotyp zeigen.

4.4 Pro12Ala und Umweltfaktoren

Bei der Erforschung der Ursache von Erkrankungen wie dem metabolischen Syndrom oder Typ-2 Diabetes mellitus und bei der Interpretation der dazugehörigen Ergebnisse ist die Tatsache schwierig, dass es sich um *multifaktorielle Erkrankungen* handelt. Das Zusammenspiel zwischen genetischer Prädisposition und dem Lebensstil des Individuums beeinflusst letztendlich die Manifestation dieser Erkrankungen. Genetische Prädisposition und Lebensstil variieren zwischen den einzelnen ethnischen Populationen. Zudem greifen in dieses Zusammenspiel wiederum andere Risikofaktoren ein, was die Suche nach der Ursache dieser Erkrankungen bzw. nach einem geeigneten Kandidatengen erschwert und komplex gestaltet. Unter dem Aspekt, dass der Pro12Ala-Polymorphismus im PPAR γ 2-Gen mit einer reduzierten Rezeptoraktivität einhergeht [Deeb 1998] und dass Fettsäuren Liganden des PPAR γ -Rezeptors sind [Krey 1997], [Forman 1995], lag die Vermutung nahe, dass der Umweltfaktor Nahrung (vor allem der Anteil gesättigter und ungesättigter Fettsäuren) eine wichtige Rolle spielen könnte.

In der Literatur wird der Einfluss der Umweltfaktoren auf den Effekt des Pro12Ala-Polymorphismus kontrovers diskutiert. Zudem liegen zu diesem Thema noch nicht sehr viele Daten

vor. Luan und Mitarbeiter [Luan 2001] untersuchten 592 nichtdiabetische Kaukasier und fanden eine starke Interaktion zwischen dem Pro12Ala-SNP und der Ratio aus ungesättigten und gesättigten Fettsäuren (PUFA/SFA; polyunsaturated fatty acids/ saturated fatty acids) hinsichtlich des BMI und der Nüchtern glukosekonzentration. Ala-Allelträger zeigten bei niedriger Ratio einen höheren BMI als Probanden mit dem Pro/Pro-Genotyp, waren bei höherer Ratio allerdings schlanker als die Vergleichsgruppe Pro/Pro. Memisoglu und Kollegen [Memisoglu 2003] bestätigten in ihrer Studie mit 2141 Probanden eine Gen-Nahrungs-Interaktion des Pro12Ala-Polymorphismus mit dem Body-Mass-Index. Eine hohe Gesamtnahrungsfettaufnahme war bei polymorphismusfreien Probanden assoziiert mit einem hohen BMI. Diese Assoziation zeigte sich jedoch nicht bei Ala-Allelträgern. Eine hohe Aufnahme einfach ungesättigter Fettsäuren war in dieser Studie bei Ala-Allelträgern assoziiert mit einem verringerten BMI. Robitaille [Robitaille 2003] untersuchte im Rahmen der „Quebec Family Study“ 720 Probanden auf eine mögliche Interaktion des Pro12Ala-SNP und der Nahrungsfettaufnahme. Er stellte dar, dass eine Zunahme der Gesamtfettaufnahme bei Probanden mit dem Pro/Pro-Genotyp – nicht jedoch bei Ala-Allelträgern – mit einem größeren Taillenumfang assoziiert ist. Das Ala-Allel schien auch in dieser Studie die Assoziation zwischen der Nahrungsfettaufnahme und den Parametern des metabolischen Syndroms zu modulieren. Eine vierte Studie, die den Einfluss der Nahrung auf den Effekt des Pro12Ala-Polymorphismus auf Parameter des metabolischen Syndroms untersuchte, ist die Arbeit von Lindi und Mitarbeitern [Lindi 2002]. In dieser Arbeit wurden 522 Probanden mit gestörter Glukosetoleranz über die Dauer von 3 Jahren untersucht. Das Ala-Allel schien in dieser Studie mit einem höheren Risiko, an Typ-2 Diabetes mellitus zu erkranken, einherzugehen. Sport und Diät waren hierbei jedoch bei den homozygoten Ala-Allelträgern mit einem größeren Gewichtsverlust und einem geringeren Risiko, an Typ-2 Diabetes mellitus zu erkranken, assoziiert. Sport und Diät schienen in dieser Studie den diabetesfördernden Effekt des Ala-Allels umzukehren und zu einem begünstigenden Faktor zu machen.

Nieter und Kollegen [Nieters 2002] fanden in ihrer Studie einen interessanten Zusammenhang zwischen der Aufnahme an mehrfach ungesättigten Fettsäuren und dem PPAR γ 2-Genotyp. Ala-Allelträger mit einem hohen Konsum von Arachidonsäure hatten im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikant erhöhtes Risiko, übergewichtig zu werden. Weiss und Mitarbeiter [Weiss 2005] untersuchten 73 Männer und Frauen fortgeschrittenen Alters mit ruhigem, bewegungsärmerem Lebensstil auf eine mögliche Gen-Umweltfaktoren-Interaktion des Pro12Ala-Polymorphismus. Interaktionen dieses SNP zeigten sich jedoch nur bei den männlichen Probanden. Nach 6-monatigem Ausdauertraining verringerten sich die Nüchterninsulinwerte und die durch den oGTT bestimmten Insulinkonzentrationen bei den Pro/Ala-Heterozygoten stärker als beim Pro/Pro-

Wildtyp. Demnach schien die Insulinwirkung nach dem Ausdauertraining bei den heterozygoten Ala-Allelträgern im größeren Maße als bei den homozygoten polymorphismusfreien Probanden verbessert. Homozygote Ala/Ala-Träger lagen in dieser Studie nicht vor. Im Einklang mit den oben beschriebenen Ergebnissen stehen die Untersuchungen von Kahara [Kahara 2003] in einer japanischen Kohorte. Nach sportlichen Übungen zeigte sich bei den Alanin-Allelträgern im Vergleich zur polymorphismusfreien Kontrollgruppe eine signifikant verbesserte Insulinsensitivität. Im Gegensatz zu den oben aufgeführten Studien wurde in der Arbeit von Tai und Mitarbeitern eine mögliche Gen-Nahrungs-Interaktion des Pro12Ala-Polymorphismus in einer großen asiatischen Kohorte nicht bestätigt [Tai 2004].

Ausgehend von den oben beschriebenen Zusammenhängen mit Umweltfaktoren wurde in der vorliegenden Studie untersucht, ob sich die Nahrungszusammensetzung oder die körperliche Aktivität zwischen den einzelnen PPAR γ -Pro12Ala-Genotypen unterscheidet. Es fanden sich jedoch nicht einmal grenzwertig signifikante Unterschiede, weder für die Makronährstoffaufnahme noch für die körperliche Aktivität. Ebenso war das Verhältnis aus mehrfach ungesättigten und gesättigten Fettsäuren (PUFA/SFA) zwischen den Probanden mit dem Pro/Pro-Genotyp und den homo- und heterozygoten Alanin-Allelträgern nicht signifikant unterschiedlich. Mögliche Interaktionen zwischen dem Pro12Ala-Polymorphismus einerseits und der Gesamtfettaufnahme, dem Quotienten PUFA/SFA und dem *self-reported physical activity index* andererseits hinsichtlich des metabolischen Syndroms bzw. der Insulinresistenz wurden in dieser Arbeit zusätzlich überprüft. Eine solche Gen-Umweltfaktoren-Interaktion konnte jedoch hierbei nicht gezeigt werden.

4.5 Mögliche Ursachen für die uneinheitliche Datenlage

Über die Ursachen dieser kontroversen Ergebnisse, einschließlich derer der vorliegenden Arbeit, kann nur spekuliert werden. Zum einen ist ein direkter Vergleich zwischen den einzelnen Studienpopulationen in der Literatur bzw. ein Vergleich dieser Populationen mit der hier untersuchten Studiengruppe aufgrund *genetischer, kultureller und sozioökonomischer Unterschiede* nur eingeschränkt möglich. Hier sind die Pima-Indianer als eine Studienkohorte bekannt, deren Ergebnisse sich nicht ohne weiteres auf andere Kohorten übertragen lassen [zur Übersicht Bloomgarden 1998]. Zudem variiert die *Frequenz des untersuchten Ala-Allels* zwischen den unterschiedlichen ethnischen Populationen [Yen 1997].

Des Weiteren bedingen zudem Unterschiede in der *Auswahl der Probanden* (z. B. bezüglich der Stoffwechselsituation oder des Maßes an Übergewicht) bei den einzelnen Studien verschiedene Ergebnisse, welche die Vergleichbarkeit einschränken. In der vorliegenden Arbeit wurden sowohl stoffwechselgesunde als auch Probanden mit gestörter Glukosetoleranz, Typ-2 Diabetes mellitus

oder metabolischem Syndrom untersucht. In der Studie von Lindi und Mitarbeitern [Lindi 2002] wurden im Gegensatz hierzu nur Probanden mit gestörter Glukosetoleranz untersucht. Ek und Mitarbeiter [Ek 1999] zeigten, dass der Effekt des Pro12Ala-Polymorphismus auf den BMI und die Gewichtszunahme bei übergewichtigen und schlanken Probanden ein gegensätzlicher ist. Bei übergewichtigen Probanden war der Polymorphismus bei homozygoten Ala-Allelträgern assoziiert mit einem höheren BMI und einer größeren Gewichtszunahme pro Jahr im Vergleich zum Wildtyp. In der nicht übergewichtigen Kontrollgruppe war der Polymorphismus dagegen bei homozygoten Ala-Allelträgern assoziiert mit einem geringeren BMI und einer verminderten Gewichtszunahme pro Jahr im Vergleich zu den polymorphismusfreien Probanden. Nicklas und Kollegen [Nicklas 2001] untersuchten 70 übergewichtige, ältere Frauen (nach der Menopause) vor und nach 6-monatiger hypokalorischer Diät. Der beobachtete Effekt des Ala-Allels bezüglich der erneuten Gewichtszunahme bei übergewichtigen Ala-Allelträgern steht im Einklang mit den Ergebnissen von Ek und Kollegen. So zeigten nach einer 12-monatigen Kontrolle die Frauen mit dem Ala-Allel eine größere Gewichtszunahme nach der Diät als die homozygote Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse veranschaulichen, dass der Effekt des Pro12Ala-Polymorphismus in Abhängigkeit von der Stoffwechselsituation der Probanden und dem Vorhandensein von Übergewicht variieren kann, was einen direkten Vergleich verschiedener Studienpopulationen erschwert.

Während das Alter als Parameter gut untersucht werden kann, sind Umweltfaktoren wie die individuelle Ernährung oder die körperliche Aktivität in Studien wesentlich schwieriger und deutlich weniger valide zu erfassen. Ein Problem bei der Erfassung der Ernährungsgewohnheiten zeigte sich auch in dieser Arbeit: Ein recht hoher Anteil von Fragebögen sind so genannte *underreporter*. Diese Fragebögen konnten bei der Auswertung nicht berücksichtigt werden, was die Fallzahl und die statistische Aussagekraft (s. unten) deutlich verringerte.

Weiterhin kann nicht ausgeschlossen werden, dass *andere Umweltfaktoren*, die gar nicht berücksichtigt wurden, bei den untersuchten PPAR γ -Pro12Ala-Genotypen unterschiedlich wirken und den beschriebenen Ergebnissen eventuell zugrunde liegen. Die vorliegende Studie versuchte daher zwei als wesentlich angenommene Umweltfaktoren, Makronährstoffaufnahme und körperliche Aktivität, zu berücksichtigen. Damit unterscheidet sich diese Arbeit von den meisten Studien in der Literatur.

Ein weiterer Grund für die widersprüchliche Datenlage liegt sicherlich in der *unterschiedlichen Größe der Studiengruppen*. Die hier untersuchte Studienkohorte ist mit 555 Probanden noch als recht klein zu werten, auch wenn zahlreiche Publikationen viel kleinere Studiengruppen beschreiben. Memisoglu und Kollegen untersuchten demgegenüber mehr als 2000 Probanden und erreichten damit natürlich eine wesentlich größere statistische Aussagekraft [Memisoglu 2003]. Wahrscheinlich können nur Metaanalysen, wie z. B. jene von Masud und Mitarbeitern mit über 19.000 Probanden [Masud 2003],

solche Fallzahlen erreichen, die notwendig sind, um auch kleine Effekte erkennen zu können. Allerdings müssten dann auch die schwierig zu erhebenden Umweltfaktoren in vergleichbarer Anzahl publiziert vorliegen. Gerade hier liegt sicherlich ein Problem von Metaanalysen. Da als Basis für solche Metaanalysen publizierte Studien dienen, ist es daher notwendig, dass auch Studien mit negativem Ergebnis entsprechend publiziert werden.

