

## Vorwort

Weltweit ist eine Zunahme chronischer Erkrankungen zu beobachten. Darunter stellen chronische Erkrankungen, die im engen Zusammenhang mit Ernährung und Lebensstil stehen – wie Übergewicht, Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen – einen sehr großen Anteil dar. Durch zunehmende Industrialisierung, Verstädterung und Technisierung und den damit verbundenen Veränderungen in der Nahrung, dem Ernährungsverhalten und dem Maß an körperlicher Bewegung der Menschen bekommt Übergewicht in nahezu jedem Land epidemische Ausmaße. Mit zunehmendem Übergewicht steigt auch die Prävalenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, dem metabolischen Syndrom und Diabetes mellitus [WHO 2003]. Fettleibigkeit scheint auch im Zusammenhang mit parodontalen Erkrankungen zu stehen [Wood 2003].

Nach Zimmet und Mitarbeitern [Zimmet 2001] waren im Jahr 2000 etwa 26,5 Mio. Menschen in Europa und etwa 151 Mio. weltweit an Diabetes mellitus erkrankt. In Deutschland liegt die derzeit angenommene Diabetesprävalenz bei ca. 7-8% [Janka 2001]. Man schätzt, dass ca. 25% der Bevölkerung in Deutschland im Laufe ihres Lebens ein metabolisches Syndrom entwickeln [zur Übersicht Hauner 2001]. Die Prävalenz des metabolischen Syndroms betrug bei Erwachsenen in den USA, die älter als 20 Jahre waren, ca. 24% und erreichte Werte über 40% bei den über 60-jährigen [zur Übersicht Moller 2005].

Übergewicht und Diabetes mellitus stellen mit ihren direkten und indirekten Kosten einen wesentlichen Kostenfaktor im Gesundheitswesen dar. So betragen z. B. in Deutschland die im Jahre 1998 durch Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus verursachten Kosten ca. 31,4 Mrd. DM [Liebl 2001]. In den USA nahmen die im Jahre 1995 durch Übergewicht und seine Folgeerkrankungen verursachten Kosten ca. 6,8% der Gesamtkosten im Gesundheitswesen ein, etwa 70 Milliarden US-Dollar [WHO 2003]. Es wird geschätzt, dass im Jahre 2020 drei Viertel aller Todesursachen chronische Erkrankungen sein werden, vor allem Herzinfarkt, Schlaganfall und Diabetes [WHO 2003]. Diese Zahlen machen deutlich, wie wichtig und aktuell die Themen Übergewicht, metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus in Medizin und Forschung sind.

Übergewicht und Diabetes werden in den seltensten Fällen durch monogenetische Veränderungen bedingt. Weitaus häufiger liegt eine Kombination aus genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen bei der Entstehung dieser Krankheiten zugrunde. Eine experimentelle Strategie, die den genetischen Hintergrund näher ausleuchten soll, ist der Kandidatengenansatz. Hierbei werden Gene, denen eine wichtige Rolle in der Insulinwirkung, Insulinsekretion oder auch bei der Entwicklung einer Adipositas zugeschrieben wird, auf Polymorphismen gescreent, und diese Polymorphismen werden dann auf Assoziationen zur Erkrankung untersucht.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Pro12Ala-Polymorphismus im Codon 12 des Exons 2 des humanen PPAR $\gamma$ 2-Gens untersucht. Es gibt in der Literatur Hinweise darauf, dass diese Pro12Ala-Mutation im PPAR $\gamma$ 2-Gen mit einer reduzierten Rezeptoraktivität einhergeht, und es gibt weiterhin Hinweise auf Assoziationen dieses Polymorphismus mit Parametern des metabolischen Syndroms und mit der Insulinresistenz, teilweise abhängig von körperlicher Aktivität und Ernährung.

Da heute u. a. die Insulinresistenz in den Mittelpunkt des metabolischen Syndroms gestellt wird, untersucht die vorliegende Arbeit eine mögliche Assoziation des Pro12Ala-Polymorphismus sowohl mit dem metabolischen Syndrom als auch mit der Insulinresistenz. Für diese beiden Endpunkte sollen vor dem Hintergrund der in der Literatur beschriebenen Zusammenhänge des Pro12Ala-SNP (Single nucleotide polymorphism) mit körperlicher Aktivität und Nahrungsfetten mögliche Gen-Umweltfaktoren-Interaktionen dieser Art zusätzlich geprüft werden.