

5 Zusammenfassung

Weltweit ist eine Zunahme chronischer Erkrankungen, wie z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes, zu beobachten. Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes stehen in engem Zusammenhang mit Ernährung und Lebensstil. Dennoch scheint auch der genetische Hintergrund bei der Pathogenese dieser Erkrankungen von Bedeutung zu sein. Aufgrund dieses komplexen Zusammenspiels nennt man diese Erkrankungen auch multifaktorielle Erkrankungen.

Eine bekannte Risikokonstellation bei der Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist das sogenannte metabolische Syndrom. Vor allem Übergewicht und Insulinresistenz werden in das Zentrum dieses Syndroms gestellt. Man schätzt, dass innerhalb der deutschen Bevölkerung etwa jeder Vierte im Laufe seines Lebens ein metabolisches Syndrom entwickelt. Die Zusammenhänge zwischen Umweltfaktoren und genetischen Faktoren bei der Pathogenese multifaktorieller Erkrankungen sind derzeit sehr schwierig zu untersuchen. Eine experimentelle Strategie, welche die Bedeutung des genetischen Hintergrundes näher ausleuchten soll, ist der Kandidatengenansatz.

So wurde in der vorliegenden Arbeit der Pro12Ala-Polymorphismus im Codon 12 des Exons 2 des humanen PPAR γ 2-Gens untersucht. Dieses Protein gehört zur Familie der nukleären Hormonrezeptoren. PPAR γ spielt bei der Regulierung der Genexpression und Differenzierung der Adipozyten eine zentrale Rolle. Es greift außerdem regulierend in die Zellproliferation und -differenzierung anderer Gewebe, wie z. B. der Brust, des Kolons, der Prostata und der Makrophagen, ein und ist an der Regulation des Lipid- und Lipoproteinstoffwechsels beteiligt. Der Pro12Ala-Polymorphismus beruht auf einer CCA-GCA-Mutation, welche einen Aminosäureaustausch von Prolin zu Alanin bedingt und mit einer reduzierten Rezeptoraktivität einherzugehen scheint.

Es gibt in der Literatur Hinweise auf Assoziationen dieses Polymorphismus mit Parametern des metabolischen Syndroms und mit der Insulinresistenz. Die Datenlage hierzu ist jedoch nicht einheitlich. Die vorliegende Arbeit untersuchte den Zusammenhang zwischen dem Pro12Ala-Polymorphismus und dem metabolischen Syndrom bzw. der Insulinresistenz. Vor dem Hintergrund der in der Literatur beschriebenen Interaktionen mit körperlicher Aktivität und Nahrungsfetten wurden in der vorliegenden Arbeit auch solche Gen-Umweltfaktoren-Interaktionen geprüft. 555 Probanden wurden aus der Studie „Metabolisches Syndrom Berlin Potsdam“ („MeSyBePo“-Studie) rekrutiert. Für die Diagnose des metabolischen Syndroms wurden die ATP-III-Kriterien des National Cholesterol Education Program verwendet. 130 Probanden mit metabolischem Syndrom und 425 Probanden ohne metabolisches Syndrom konnten in die Untersuchungen eingeschlossen werden. Der Pro12Ala-SNP wurde mittels *single nucleotide primer-extension* dargestellt.

Die Frequenz des selteneren Ala-Allels betrug in der Gesamtkohorte 18%. Lediglich die Waist-to-Hip-Ratio, jedoch kein weiterer Parameter des metabolischen Syndroms, war zwischen den PPAR γ -Genotypen signifikant unterschiedlich. Die hier vorgelegte Arbeit fand keinen Zusammenhang zwischen dem PPAR γ 2-Pro12Ala-Polymorphismus und dem metabolischen Syndrom bzw. der Insulinresistenz. Anschließend wurden die Umweltfaktoren Makronährstoffaufnahme und körperliche Aktivität zwischen den PPAR γ -Pro12Ala-Genotypen verglichen. Beide Umweltfaktoren wurden mittels valider Fragebögen erfasst. Außerdem wurden mögliche Interaktionen zwischen der Fettaufnahme und dem Pro12Ala-Polymorphismus bzw. zwischen der körperlichen Aktivität und dem Pro12Ala-SNP in Hinblick auf das metabolische Syndrom und die Insulinresistenz geprüft.

In der hier vorgelegten Arbeit zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Makronährstoff- und Gesamtenergieaufnahme und ebenfalls kein Unterschied in der individuellen körperlichen Aktivität zwischen den Probanden mit dem Pro/Pro-Genotyp und den Trägern des Alanin-Allels. Hinsichtlich des metabolischen Syndroms und der Insulinresistenz fanden sich keine Interaktionen zwischen dem Pro12Ala-Polymorphismus einerseits und der Gesamtfettaufnahme, dem Quotienten aus mehrfach ungesättigten und gesättigten Fettsäuren (PUFA/SFA; polyunsaturated fatty acids/saturated fatty acids) oder der körperlichen Aktivität andererseits.

In der Vergangenheit wurde der Pro12Ala-Polymorphismus häufig auf Zusammenhänge mit Parametern des metabolischen Syndroms bzw. mit Insulinresistenz untersucht. Die Datenlage in der Literatur ist hierbei widersprüchlich. Die vorliegende Arbeit fand keine Assoziation zwischen dem PPAR γ -Pro12Ala-SNP und dem metabolischen Syndrom bzw. der Insulinresistenz. Ebenso konnte keine Gen-Umweltfaktoren-Interaktion bezüglich der Fettaufnahme oder der körperlichen Aktivität gezeigt werden. Der Effekt des Pro12Ala-Polymorphismus auf Parameter des metabolischen Syndroms bzw. auf die Insulinresistenz scheint in der untersuchten deutschen Kohorte daher sehr klein zu sein und ließe sich allenfalls in wesentlich größeren Studienpopulationen aufzeigen.

Summary

The burden of chronic diseases, e. g. coronary heart diseases and diabetes, is rapidly increasing worldwide. Coronary heart diseases and diabetes are connected with lifestyle and dietary patterns. However, the genetic background in the pathogenesis of these diseases is considered to be important too. Because of that complex interplay these diseases are called multifactorial diseases.

A known risk constellation for the coronary heart disease is the metabolic syndrome. Obesity and insulin resistance are considered to play a major role in the pathogenesis of this syndrome. Every fourth German is expected to develop a metabolic syndrome during the course of his life. Today, the interplay between environmental and genetical factors in the pathogenesis of this syndrome is still difficult to analyse. An experimental approach to reveal the influence of genetic markers is the candidate gene approach.

In the present work the Pro12Ala polymorphism in codon 12 of exon 2 of the human PPAR γ 2 gene is investigated. PPAR γ is a member of the nuclear hormone receptor family and plays a central role in the regulation of gene expression and the differentiation of adipocytes. Moreover, it regulates cell proliferation and differentiation of other tissues like breast, colon, prostate, and macrophages; and it is involved in the regulation of the metabolism of lipids and lipoproteins. Pro12Ala is a CCA-GCA polymorphism resulting in a substitution of proline by alanine, presumably decreasing the receptor's activity.

There are data published describing this polymorphism associated with characteristics of the metabolic syndrome and insulin resistance. However, data are not completely consistent. This study is investigating potential associations of the Pro12Ala-polymorphism with the metabolic syndrome and insulin resistance. Because of published studies describing an interaction between this polymorphism and physical activity and dietary fat intake, such gene-environment-interactions were considered in the present study too. 555 participants were recruited for the study „Metabolisches Syndrom Berlin Potsdam“ („MeSyBePo“-Study) so far. 130 were defined as having the metabolic syndrome, defined according to the ATP-III criteria of the National Cholesterol Education Program. The Pro12Ala-polymorphism was detected by the use of the single nucleotide primer extension-method.

The frequency of the Ala allele was 18 percent. Only the waist-to-hip ratio and no other parameter of the metabolic syndrome was found to be significantly different between the Pro12Ala genotypes. There was no association between the polymorphism and the metabolic syndrome or insulin resistance. In addition, individual macronutrients intake and physical activity were compared between the PPAR γ -Pro12Ala genotypes. Corresponding data were obtained by validated

questionnaires. Furthermore, potential interactions between the dietary fat intake and the polymorphism and between the physical activity and the polymorphism with respect to the metabolic syndrome as well as insulin resistance were addressed.

No significant differences between the PPAR γ -Pro12Ala genotypes were found regarding macronutrients and total energy intake and individual physical activity. Concerning insulin resistance or the metabolic syndrome, no interactions between the Pro12Ala genotype on the one hand and total fat consumption, the ratio of polyunsaturated fatty acids and saturated fatty acids (PUFA/SFA), and physical activity on the other hand, were found.

Published studies addressing PPAR γ -Pro12Ala and the metabolic syndrome or insulin resistance show inconsistent results. This work did not find any association between PPAR γ -Pro12Ala and the metabolic syndrome nor insulin resistance, even not by considering putative gene-environment-interactions regarding nutritional fat intake and physical activity. Therefore, the impact of Pro12Ala on characteristics of the metabolic syndrome or insulin resistance in that German cohort seems to be marginal at most. However, definite conclusions might be drawn from studies of substantially larger cohorts.

