

Gen-/Nährstoff-Interaktion – Schlüssel zum Metabolischen Syndrom

Ulf Helwig^{1,2}, Diana Rubin^{1,2}, Frank Döring³, Jürgen Schrezenmeir¹

¹ Institut für Physiologie und Biochemie der Ernährung,
Bundesforschungsanstalt für Ernährung und Lebensmittel, Standort Kiel

² Allgemeine Innere Medizin,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

³ Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde,
Abtl. Molekulare Ernährung, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Das Metabolische Syndrom, auch tödliches Quartett genannt, ist gekennzeichnet durch eine Kombination von vier Parametern: 1. Fettstoffwechsel-Störung; 2. Übergewicht ; 3. Bluthochdruck 4. Blutzucker-Stoffwechselstörung. Im Mittelpunkt dieser Konstellation steht die Insulinresistenz, aus der sich die Entwicklung des Typ-2-Diabetes mellitus und die vorzeitige Entstehung der Atherosklerose ableitet (Abb. 1).

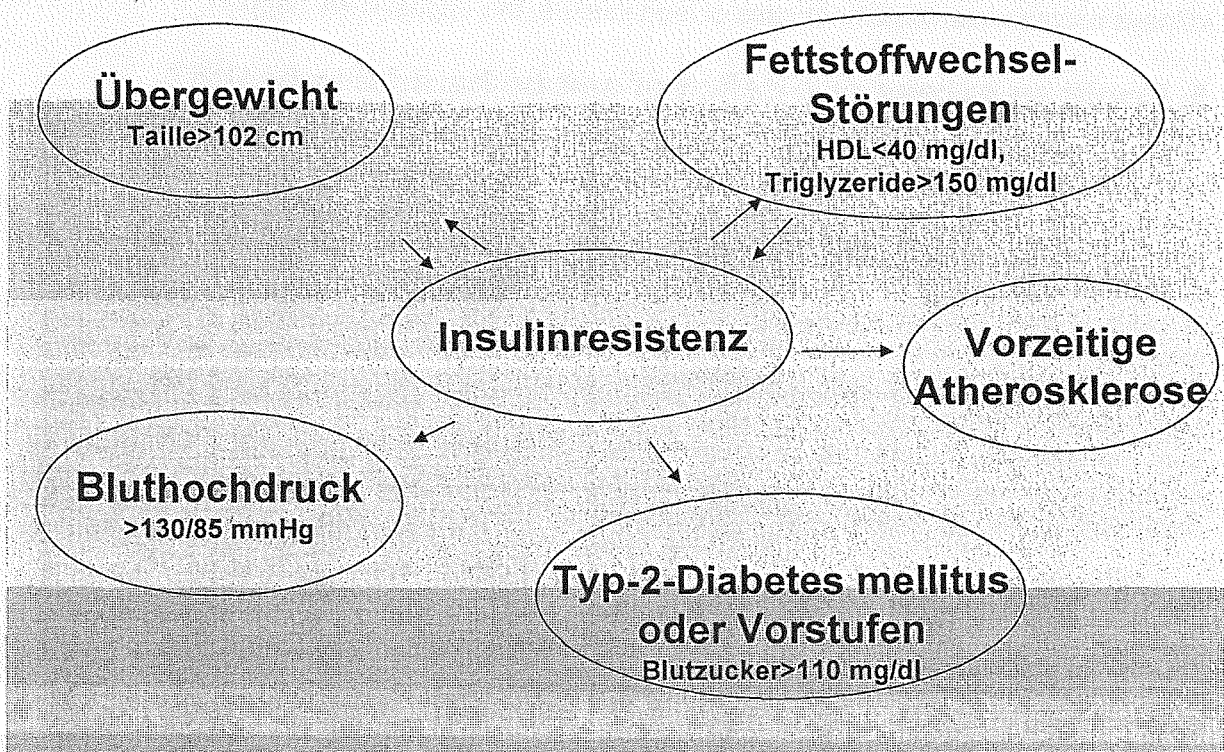
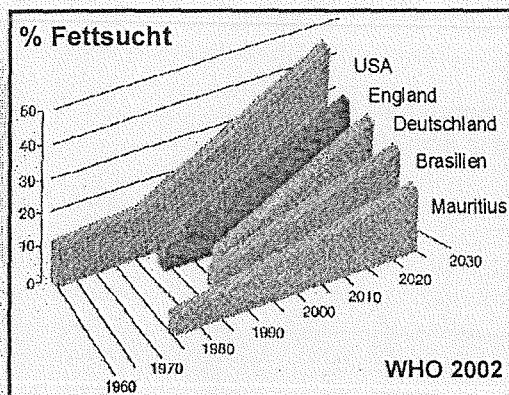


Abb. 1: Das Metabolische Syndrom

In der Abb. 2 ist die Zunahme der Adipositas in den Industrienationen dargestellt, sowie die Prävalenz des Typ 2 Diabetes mellitus. In Deutschland war die Diabetesprävalenz 1945 unter 1% und liegt 2003 bei 5-10%. Das Risiko an Typ 2 Diabetes mellitus zu erkranken steigt mit dem Übergewicht: Bei einem BMI von 28kg/m² ist das Risiko bereits 15-fach erhöht. Bei einem BMI von 34 kg/m² steigt das Risiko 53-fach.



Prävalenz von Typ-2-Dm %	
Deutschland 1945	< 1
Deutschland 2003	5-10
gesamte USA	> 10
Mauritius	> 15
Rußland	< 2
Papua-Neuguinea	< 0.1

Risiko an Typ-2-Dm zu erkranken	
BMI 23 (1.75m-70kg)	1x
BMI 28 (1.75m-86kg)	15x
BMI 34 (1.75m-104kg)	53x

Jahr	Personen mit Typ-2-Dm
1997	119.300.000
2003	194.000.000
2023	330.000.000

Abb.2 Entwicklung der Adipositas und das Verhältnis zum Typ-2-Diabetes mellitus

Umweltfaktoren scheinen auf die Entstehung des Typ-2- Diabetes mellitus und des Metabolischen Syndroms Einfluss zu haben. Epidemiologische Studien lassen zudem eine Herkunftsbeziehung vermuten: Die Gesamtprävalenz des Typ-2-Diabetes-mellitus lag in den USA 1994 bei Personen im Alter von 60-74 Jahren bei 12,6%, bei Menschen mit heller Hautfarbe und nicht spanischem Ursprungs bei 11,3%, bei Menschen mit dunkler Hautfarbe und nicht spanischer Herkunft bei 20,9% und bei Mexiko-Amerikanern bei 24,4%. 50% die Ureinwohner Amerikas, die Pima-Indianer, erkranken im Laufe des Lebens an Typ-2-Diabetes-mellitus. Weiterhin stützen Zwillingstudien die genetische Prädisposition zur Entwicklung des Typ-2-Diabetes, denn bei eineiigen Zwillingen liegt die Übereinstimmung der Prävalenz bei 60-100% und bei zweieiigen Zwillingen bei 25-30%. Wie kann man sich nun die Zunahme des Metabolischen Syndroms und des Typ-2-Diabetes mellitus in den Industrienationen seit den 50er Jahren und die Daten zur genetischen Prädisposition erklären?

Markante Veränderungen haben sich in der Nahrungsbilanz während der Menschheitsentwicklung vollzogen. Im Verlauf der Evolution hat ein deutlicher Ausgleich zwischen Energieverbrauch und Energieaufnahme bei geringer Fettzufuhr bestanden und hat sich in den letzten Generationen deutlich geändert (Abb. 4). Die Energieaufnahme hat leicht zugenommen, während der Energieverbrauch deutlich abnahm. Der Fettanteil der Nahrung hat deutlich zugenommen. Bei unseren Vorfahren war weder eine kontinuierlich konstante Energiezufuhr verfügbar noch konnte die Energiezufuhr ohne körperlichen Arbeitsaufwand sicher gestellt werden. So ist von einem selektiven Vorteil für Genträger mit einer ökonomisierten Energiespeicherung auszugehen. Erst seit wenigen Generationen ist die Energieaufnahme in ausreichendem Mass und in Überschuss verfügbar und nicht mehr verbunden mit dem Energieverbrauch von körperlicher Arbeit. Genvarianten von Genen, die der besseren Energieaufnahme und -speicherung dienen, waren während der Menschheitsentwicklung von Vorteil und stellen erst in der heutigen Zeit des Energieüberschusses ein Risiko dar.

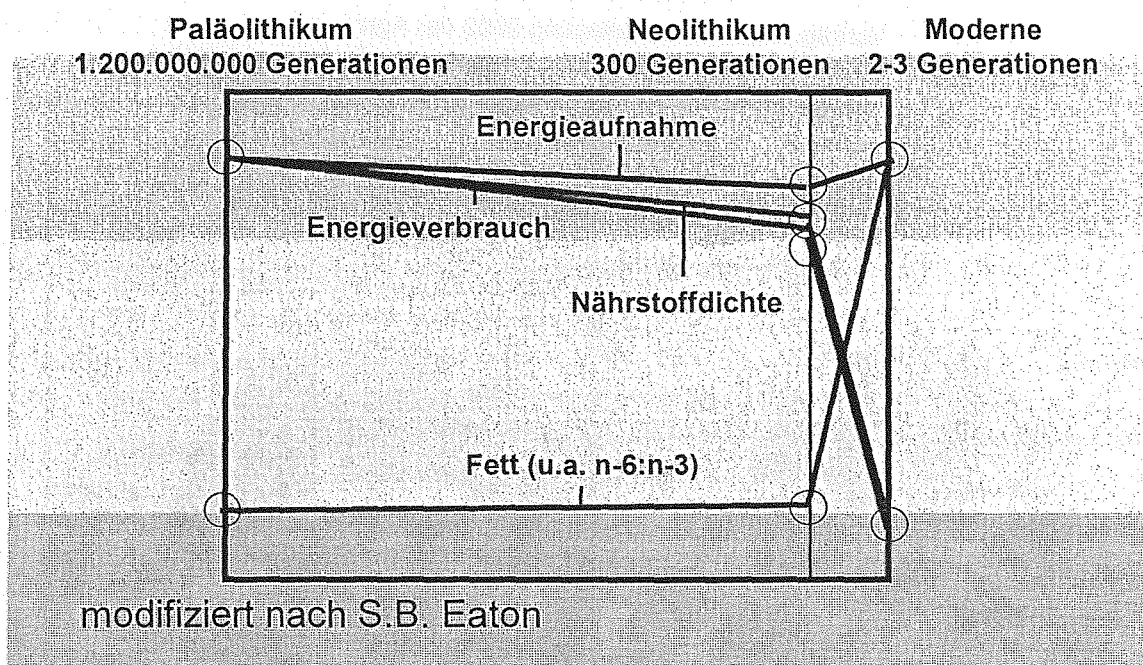


Abb. 4: markante Veränderungen der Nahrungsbilanz während der Evolution

Unsere Arbeitshypothese ist daher, dass eine genetische Prädisposition in Kombination mit Umweltfaktoren zu erhöhten postprandialem Fettstoffwechsel führt, welcher die Insulinresistenz und den Typ-2-Diabetes mellitus induziert.

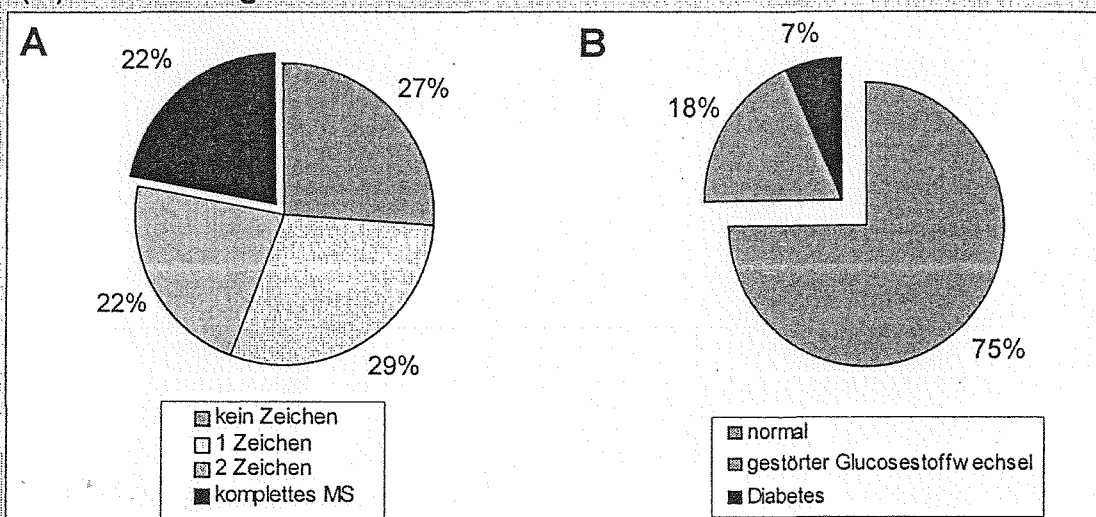
Im Rahmen des BMBF-Projektes „Nahrungsfette und Stoffwechsel, Genvariabilität, -regulation, -funktion und funktionelle Lebensmittelinhaltsstoffe“ wurde eine populationsbasierte Kohorte mit 750 Teilnehmern erstellt. 45-65-jährige Männer wurden per Datenabfrage des Einwohnermeldeamtes angeschrieben.

Neben Nüchternparametern und anthropometrischen Parametern wurden ein oraler Glukosetoleranztest (75g Glukose) und ein oraler metabolischer Toleranztest (standardisierte Mahlzeit) durchgeführt und postprandiale Stoffwechselfparameter bestimmt. Ausschlusskriterien waren manifester Diabetes mellitus, Hyperthyreose / Hypothyreose, nephrotisches Syndrom, Cholestase / Hepatitis, Einschränkung von Nährstoff-resorption und Verdauungsfunktion, Operation des Intestinaltraktes in den letzten 3 Monaten, Kortikosteroidbehandlung in den vorangegangenen 3 Monaten, Medikamente, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, Hormontherapie und Alkoholabhängigkeit.

In Abb. 5 sind die Ergebnisse zur Prävalenz des metabolischen Syndroms und Prävalenz von gestörter Glukosetoleranz in der MICK-Kohorte beschrieben. 27% der Teilnehmer hatten kein Zeichen des metabolischen Syndroms, 29% hatten ein Zeichen des metabolischen Syndroms, 22% hatten zwei Zeichen des metabolischen Syndroms und 22% hatten das komplette metabolische Syndrom (nach ATP III). 75% der Teilnehmer hatten einen normalen Glukosestoffwechsel, 18% hatten einen gestörten Glukosestoffwechsel (gestörte Glukosetoleranz und/oder erhöhte Nüchternglukosespiegel) und bei 7% konnte ein Diabetes mellitus neu diagnostiziert werden.

(A) Prävalenz des Metabolischen Syndroms

(B) Prävalenz gestörte Glukosetoleranz



ATP III: waist > 102 cm / fast. TG: > 150 mg/dl / HDL < 40 mg/dl / RR > 130/85 / fast. Gl: > 110 mg/dl

Abb. 5: Ergebnisse der Metabolic-Interventions-Cohort Kiel

Basierend auf oben beschriebene Arbeitshypothese wurden Genvariabilitäten von Proteinen der Fettresorption und Verdauung detektiert. Das intestinale Ver-

bindungsprotein (Fatty Acids Binding Protein 2; FABP2) ist eines dieser Kandidaten. Vorbeschrieben ist ein Single-Nuclear-Polymorphismus (SNP) im Exon 2, der mit erhöhten postprandialen Fetten assoziiert ist. Dies konnte in der MICK-Kohorte bestätigt werden. Promotoranalysen zeigten, dass eine Variabilität im Bereich des Promotors besteht und zu zwei verschiedenen Genotypen führt. Dieser ist mit verändertem Fettstoffwechsel (HDL/LDL-Verhältnis) assoziiert. Kopplungsanalysen zeigen, dass zwischen dem Exon-2-Polymorphismus und der Promotervariante B ein häufiges gemeinsames Auftreten besteht. Postprandiale Triglyceridspiegel sind lediglich bei den Probanden mit der Kombination des Promotors B und des Exon-2-Polymorphismus erhöht während die Probanden mit dem Promotor A-Allel und dem Exon-2-Polymorphismus niedrigere postprandiale Triglyceridspiegel aufweisen. Der FABP2 Exon-2-Polymorphismus und damit verbundene Assoziationen der postprandialen Triglyceridspiegel scheint somit abhängig zu sein von dem Promotor B Polymorphismus.

Ein weiteres Protein ist das mikrosomale Triglyceridtransferprotein. Ein Polymorphismus (I 128 T) zeigt in der MICK-Kohorte eine Assoziation zum Typ-2-Diabetes mellitus, zum postprandialen Insulinstoffwechsel und zur gestörten Glukosetoleranz.

Der Polymorphismus L 513 S in der Medium-Acyl-Coa-Synthetase 2 (MACS 2) zeigt eine Assoziation des postprandialen Glukosestoffwechsels und Insulinstoffwechsels, jedoch nur noch oral metabolischem Toleranztest, nicht nach oralem Glukosetoleranztest.

Betrachtet man nicht lediglich die Gene des Fettstoffwechsels, sondern auch deren Regulation, so zeigt sich, dass der Peroxysome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) in die Geninduktion von verschiedenen Genen des Fettstoffwechsels der Insulinresistenz, aber auch des Entzündungsstoffwechsels und der Entstehung der Atherosklerose beteiligt sind. PPARs sind Regulatoren, die an den Promotor binden und die Transskription der folgenden Gene positiv oder negativ regulieren. PPAR gehen ein Heterodimär mit einem Retinonid-X-Rezeptor ein und sind von verschiedenen Co-Aktivatoren und Co-Repressoren abhängig. Aus der Nahrung sind hier vor allem mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Prostaglandine und Eicosanoide zu erwähnen. PPAR γ -Liganden werden zur Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus eingesetzt. Ein Polymorphismus in dem PPAR γ 2-Gen, welche zu einem Aminosäureaustausch von Prolin zu Alanin führt, ist in mehreren Kohorten mit dem Diabetes mellitus assoziiert worden. Eine kürzlich publizierte Studie zeigt, dass der Phänotyp, der mit dem beschriebenen Polymorphismus verbunden ist, von Umweltfaktoren abhängig ist. In der Studie von Franks et al. wurden Ernährungsfaktoren wie gesättigte Fettsäuren zu ungesättigten Fettsäuren sowie die Bewegung der Teilnehmer erfragt und der statistischen Auswertung zugeführt. Träger des Wildtyps, die überwiegend gesättigte Fettsäuren zu sich nehmen und sich wenig bewegen, haben einen relativ hohen Insulinspiegel. Träger des Wildtyps, die sich ebenfalls wenig bewegen,

aber ungesättigte Fettsäuren zu sich nehmen, haben ca. 8% geringere Nüchterninsulinspiegel. Die gleiche Nüchterninsulinmenge kann man bei denjenigen Trägern des Wildtyps verzeichnen, die zwar gesättigte Fettsäuren essen, sich dazu aber bewegen. Bei den Teilnehmern, die ungesättigte Fettsäuren zu sich nehmen und sich bewegen, sinkt erneut der Nüchterninsulinspiegel. Träger des Polymorphismus-Gens (sowohl homozygote als auch heterozygote) haben, wenn sie gesättigte Fettsäuren essen und sich wenig bewegen, einen leicht niedrigeren Insulinspiegel als der homozygote Wildtyp. Hat ein Teilnehmer anstatt gesättigter Fettsäuren viel ungesättigte Fettsäuren zu sich genommen, so ist keine Änderung des Insulinprofils zu verzeichnen, solange er sich nicht vermehrt bewegt. Ebenfalls ist keine Änderung zu verzeichnen, wenn der Proband gesättigte Fettsäuren zu sich nimmt und sich viel bewegt. Hingegen kommt es zu einer deutlichen Verringerung (ca. 25%) des Nüchterninsulinspiegels, wenn der Polymorphismusträger sowohl viel Bewegung aufweist als auch ungesättigte Fettsäuren zu sich nimmt

In der MICK-Kohorte konnte dieser PPAR γ -Polymorphismus mit postprandialen Triglyceridwerten assoziiert werden. Hier zeigten sich die Triglyceridwerte der homozygoten Polymorphismusträger deutlich abgegrenzt von den heterozygoten und homozygoten Wildtypträgern. Die postprandiale Triglyceridkurve und die postprandiale Insulinkurve sind signifikant niedriger. Bemerkenswert, die postprandiale Insulinkurve ist nur nach Gabe der gemischten Mahlzeit erniedrigt, nach Gabe des oralen Glukosetoleranztests ist kein Unterschied zwischen diesen Gruppen zu verzeichnen. Hier lässt sich die Beeinflussung der Nahrungsfette auf die Genfunktion der PPAR und konsekutiv auf den Insulinstoffwechsel vermuten.

Zusammenfassend gibt es eine anhaltende Zunahme des Metabolischen Syndroms und des Typ-2-Diabetes mellitus in den Industrienationen. Eine Kombination aus genetischer Prädisposition und Umweltfaktoren ist anzunehmen. Dies konnte bereits an einzelnen Genen gezeigt werden, jedoch bislang nur an Assoziationsstudien. Ziel soll es sein, beschriebene Assoziationen auch durch Intervention zu beweisen.