5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen einer genetischen Variation in einem geeigneten Kandidatengen und pathologischen Veränderungen im Lipid- und Glukosestoffwechsel beim Menschen mit Hilfe einer Assoziationsstudie untersucht. Als Kandidatengen wurde ein Transkriptionsfaktor von zentraler regulatorischer Funktion im Lipid- und Glukosestoffwechsel ausgewählt, der humane Peroxisomen Proliferator-aktivierten Rezeptor γ (PPAR γ). Als Polymorphismus wurde der bisher wenig untersuchte C1431T Polymorphismus gewählt.
Für die Assoziation des C1431T Polymorphismus im PPAR γ mit dem Lipid- und Glukosestoffwechsel wurden 366 C1431T Genotypisierungen mittels PCR und SSCP durchgeführt. 323 C1431T Genotypisierungen (Adipositas-Kollektiv und Diabetiker-Kollektiv) werden zur Analyse aus anderen Projekten hinzugezogen.
Die Ergebnisse der Genotypisierungen wurden statistisch mit den aus den Patientenakten erhobenen Daten ins Verhältnis gesetzt. 674 von 689 dieser Probanden wurden nach Ausschluß von "missing data" in die Analyse einbezogen.
157 Pro12Ala Genotypisierungen mittels PCR und RFLP wurden wesentlich für die Fortsetzung anderer Projekte durchgeführt. 68 dieser Pro12Ala genotypisierten Probanden wurden gemeinsam mit dem C1431T Polymorphismus hinsichtlich einer möglichen Kopplung analysiert.

Der Polymorphismus wird in Hinblick auf NIDDM und Glukose, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie und Syndrom X im Gesamtkollektiv und einzelnen Subgruppen untersucht. Dabei wird eine erhöhte Tendenz des Vorkommens des T-Allels bei NIDDM Probanden beschrieben, die mit einem günstigen Einfluß auf BMI, TG und HDL einhergeht und v.a. bei heterozygoten Probanden auffällt. Es könnte also einen Heterozygotenvorteil bei C1431T geben, wie Wang X et al [136] vorschlug. Aussagen über den TT-Genotyp können wegen Seltenheit der Homozygotie kaum getroffen werden.
In Bezug auf die gekoppelte Analyse der C1431T und Pro12Ala Polymorphismen wird über eine seltene Haplotypen Konstellation berichtet, die mit NIDDM assoziiert scheint.

Die im Rahmen der zur Detektion des C1431T Polymorphismus gewählte Methode SSCP diente ferner zum Screening neuer Polymorphismen im Exon 6. Ein solcher Polymorphismus wurde im Verlaufe dieser Arbeit gefunden und mit einem automatischen Sequenzierer sequenziert. Ein Zusammenhang mit dem MODY wird vorgeschlagen. Nach Untersuchung von Angehörigen handelt es sich vermutlich um eine äußerst seltene spontane Mutation in diesem Individuum, die einen Aminosäureaustausch verursacht, Thr487Met.

Letztendlich ist keine hochsignifikante Assoziation des C1431T Polymorphismus mit dem Syndrom X oder Diabetes beobachtet worden, so daß weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen notwendig sein werden, um Zusammenhänge statistisch sicher zu belegen. Abschließend wird die zukünftige Suche nach weiteren Polymorphismen in diesem Gen notwendig sein.