

Aus dem Institut für Medizinische Biochemie und
Molekularbiologie
Abteilung für Molekulare Zellbiologie
des Universitätsklinikum Hamburg - Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. rer. physiol. Dr. h.c. Ulrike Beisiegel

**Häufigkeit des Thr⁵⁴ Polymorphismus des
Fatty Acid Binding Protein und Einfluß auf die
Pathogenese der morbidem Adipositas**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt

von

Amir Said Alizadeh Naderi
aus Remagen

Hamburg, 2003

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 30.10.2003

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuß, die Vorsitzende:
Prof. Dr. rer. physiol. Dr. h.c. Ulrike Beisiegel

Prüfungsausschuß: 2.Gutachter:
Prof. Dr.med. Frank Ulrich Beil

Prüfungsausschuß: 3.Gutachter:
Prof. Dr.med. Michail Davidoff

Tag der mündlichen Prüfung: 30.10.2003

Meinen Eltern in Liebe und Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1) EINLEITUNG	6
1.1) ADIPOSITAS - EINE VOLKSKRANKHEIT.....	6
1.2) DEFINITION UND KLASSIFIKATION DER ADIPOSITAS.....	7
1.2.1) Body-Mass Index und Broca Index	7
1.2.2) Apparative Methoden der Adipositasdiagnostik.....	8
1.2.3) Waist-to-hip ratio (WHR)	9
1.3) BEGLEIT- UND FOLGEERKRANKUNGEN DER ADIPOSITAS	9
1.3.1) Adipöse Kardiomyopathie und koronare Herzkrankheit (KHK).....	10
1.3.2) Arterielle Hypertonie.....	11
1.3.3) Adipositas und Diabetes Mellitus Typ II	11
1.3.4) Adipositas und Fettstoffwechselveränderungen	12
1.3.5) Adipositas und Neoplasien.....	13
1.3.6) Psychosoziale Komplikationen der Adipositas.....	13
1.3.7) Andere Begleiterkrankungen	14
1.4) PATHOGENESE DER ADIPOSITAS.....	15
1.4.1) Syndrom assoziierte Adipositas	15
1.4.2) Monogene Ursachen der Adipositas	17
1.4.3) Polygene Formen der Adipositas	19
1.5) FETTRESORPTION	20
1.6) LIPOPROTEINMETABOLISMUS	21
1.7) LIPIDTRANSPORT	22
1.7.1) Transport exogener Lipide	22
1.7.2) Transport endogener Lipide	23
1.8) FATTY ACID BINDING PROTEIN (FABP)	25
1.9) IFABP POLYMORPHISMEN	26
1.10) ZIEL DER DISSERTATIONSARBEIT	27
2) METHODEN UND MATERIAL	28
2.1) VERWENDETE CHEMIKALIEN UND GERÄTE.....	28
2.1.1) Substanzen und Chemikalien	28
2.1.2) Material und Geräte.....	29
2.2) PATIENTENKOLLEKTIV	29
2.3) ANALYSE DES FABP2 GENS	30
2.3.1) DNA Isolierung	30
2.3.2) PCR	30
2.3.3) PCR-Reaktionsansatz.....	31
2.3.4) Qualitätskontrolle	32
2.3.5) Primer	33
2.3.6) Thermozykler	33

2.3.7) Restriktionsenzyme und Verdau	34
2.3.8) Herstellung des Polyacrylamid Gels	36
2.3.9) Gelelektrophorese.....	36
2.3.10) Ethidiumbromidlösung.....	37
2.3.11) Ergebnisse des enzymatischen Verdau.....	37
3) ERGEBNISSE	39
3.1) DEMOGRAPHISCHE DATEN	39
3.1.1) Geschlechterverteilung und Altersstruktur	39
3.1.2) BMI	40
3.1.3) Anteil der Patienten mit NIDDM.....	41
3.1.4) Hypercholesterinämie und gemischte Hyperlipoproteinämie.....	41
3.2) FREQUENZ DES THR⁵⁴ POLYMORPHISMUS	42
3.2.1) Frequenz des Thr ⁵⁴ Polymorphismus in der Population	42
3.2.2) Thr ⁵⁴ Polymorphismus und Fettstoffwechselerkrankungen	42
3.2.3) Thr ⁵⁴ Polymorphismus und NIDDM.....	44
3.2.4) Frequenz des Thr ⁵⁴ Allels bei BMI unterschiedlichen Ausmaßes	45
4) DISKUSSION	46
5) ZUSAMMENFASSUNG	49
6) LITERATURVERZEICHNIS	50
7) ANHANG.....	63
7.1) ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	63
7.4) ERKLÄRUNG	66

1) Einleitung

1.1) Adipositas - eine Volkskrankheit

Laut dem Statistischem Bundesamt ist fast jeder zweite erwachsene Bundesbürger übergewichtig ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$), wobei 11 % der Bevölkerung stark übergewichtig sind ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$). Diese Ergebnisse basieren auf einer Mikrozensus-Zusatzbefragung vom April 1999, bei der 0,5 % der Bevölkerung (380 000 Personen) nach ihrem Körpergewicht und ihrer Körpergröße befragt wurden.

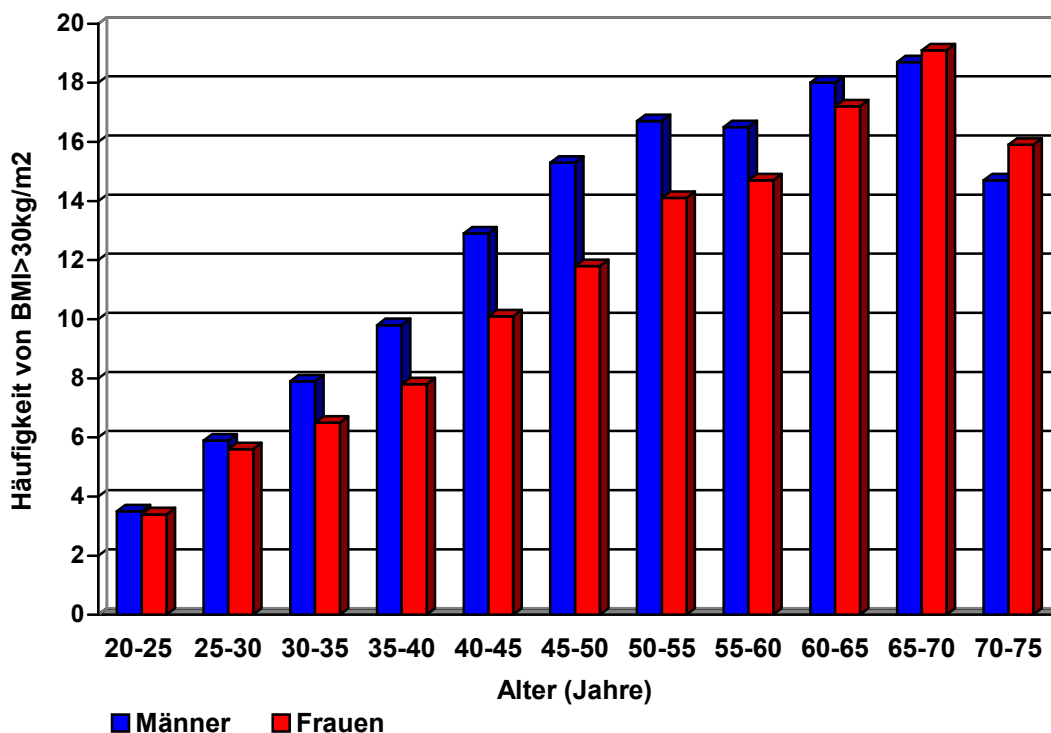


Abbildung 1: Häufigkeit von Adipositas ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) in verschiedenen Altersgruppen
Statistisches Bundesamt Deutschland – Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen

Demnach steigt die Anzahl der Übergewichtigen mit zunehmendem Alter und erreicht bei Männern wie auch bei Frauen im Alter zwischen 65 und 70 Jahren den höchsten Wert.

Die Adipositas wird derzeit als eine chronische Gesundheitsstörung verstanden, die mit einer hohen Begleit- und Folgemorbidität einhergeht, und therapeutisch ein langfristiges Betreuungs- und Behandlungskonzept erfordert.

Ethiologisch liegt der Adipositas ein multifaktorielles Geschehen zugrunde. Adipös wird in der Regel derjenige, der eine genetische Veranlagung in sich trägt und durch sein Verhalten zu einer positiven Energiebilanz beiträgt. Beide Faktoren, Vererbung und Verhalten, müssen in der Regel zusammenwirken, damit sich eine Adipositas entwickelt.

1.2) Definition und Klassifikation der Adipositas

Die Adipositas ist durch eine Vermehrung des Körpergewichtes definiert, die auf ein überdurchschnittlich erhöhter Körperfettanteil zurückzuführen ist. Es stehen verschiedene Methoden zu Verfügung, mit Hilfe derer das Ausmaß der Adipositas geschätzt werden kann, da bislang eine exakte Messung des Gesamtfettgewebes am lebenden Menschen nicht möglich ist. Aufgrund aufwendiger Methoden zur Bestimmung der Körperzusammensetzung wird selten der Körperfettanteil bestimmt. Stattdessen werden Gewicht-Längen-Indices, wie der Body-Mass Index oder der Broca Index, bevorzugt.

1.2.1) Body-Mass Index und Broca Index

International hat sich die Klassifizierung der Adipositas mit Hilfe des Body-Mass Index durchgesetzt. Der Body-Mass Index (BMI) läßt sich aus dem Körpergewicht und der Körpergröße berechnen.

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$$

Es ist sinnvoll die Adipositas graduiert zu klassifizieren, da auf diese Weise diejenigen Personen identifiziert werden können, die ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko haben. Die folgende Tabelle zeigt die Einteilung der Adipositas nach Garrow (*Garrow, 1998*).

Einteilung der Adipositas	BMI in kg/m ²
Normgewicht	20 - 24.9
Übergewicht (Adipositas Grad I)	25 - 29.9
massives Übergewicht (Adipositas Grad II)	30 - 39.9
krankhaftes Übergewicht (Adipositas Grad III)	> 40

Tabelle 1: Einteilung der Adipositas nach Garrow

In der Vergangenheit wurde zur Berechnung des Normalgewichts häufig der Broca Index verwendet. Anhand dieser Formel kann das Sollgewicht leicht berechnet werden.

$$\text{Normalgewicht [kg]} = \text{Körpergröße[cm]} - 100$$

Diese Formel gilt für die Berechnung des Normalgewichts bei Männern. Bei Frauen werden üblicherweise vom berechneten Normalgewicht 10% abgezogen.

Bei besonders großen oder kleinen Menschen (und somit auch bei Kindern) eignet sich die Broca Formel zur Berechnung des Normalgewichts nicht, da diese stark von der Körpergröße abhängig ist. Hingegen korreliert der BMI selbst bei Kindern in den meisten Fällen mit dem Körperfettgewebe (*Goulding, Gold et al. 1996*).

Da in internationalen Veröffentlichungen der BMI sich zur Klassifizierung der Adipositas durchgesetzt hat, und der BMI besser als der Broca Index mit den Parametern der Morbidität und Mortalität korreliert, wird in Deutschland der Broca Index zunehmend durch den BMI ersetzt.

1.2.2) Apparative Methoden der Adipositasdiagnostik

Andere, zum Teil erheblich aufwendigere Methoden zur Bestimmung des Adipositasausmaßes, sind die Dual-Energy X-Ray Absorptionsmetrie, die bioelektrische Impedanzanalyse oder bildgebende Verfahren wie die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie (*Wirth, 1997*).

Bei der Dual-Energy X-Ray Absorptionsmetrie (DEXA) wird mit Hilfe der Absorption schwacher Röntgenstrahlen auf die Größe "Körperfett" geschlossen, wobei die unterschiedlichen Absorptionsraten von der Dichte der Knochenminerale, des fettfreien Gewebes und des Fettgewebes abhängen. Anhand der im Gerät gespeicherten Daten können die Masse der Knochenminerale, deren Dichte, die fettfreie Körpermasse ("lean body mass") und der Anteil des Fettgewebes ermittelt werden.

Kombiniert man die DEXA mit Ergebnissen aus densitometrischen Verfahren, lassen sich genauere Aussagen zur Körperzusammensetzung machen.

Bildgebende Verfahren, wie die Computertomographie, die Kernspintomographie oder Ultraschallverfahren, können ebenfalls zur Bestimmung der Adipositas eingesetzt werden.

Hierbei bieten die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie die Möglichkeit, zwischen intra- und extraabdominalem Fettgewebe zu unterscheiden. Aufgrund der hohen Kosten und der teilweise hohen Strahlenbelastung ist der allgemeine Einsatz in der Adipositas-Therapie jedoch nicht zu vertreten.

Unter den apparativen Methoden findet die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) immer breitere Anwendung in der Medizin. Das Prinzip dieser elektrischen Körperanalyse beruht auf der unterschiedlichen Leitfähigkeit des Fett- und Wasseranteils des Körpers.

Durch diese Analyse lassen sich Körperwasser, die fettfreie Körpermasse und die fetthaltige Körpermasse berechnen.

1.2.3) Waist-to-hip ratio (WHR)

Nicht nur das Ausmaß der Adipositas, sondern auch das Fettverteilungsmuster hat einen Einfluß auf das Morbiditätsrisiko bei adipösen Menschen. Bei abdominaler Fettverteilung ist das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen höher als bei gluto-femorale Fettverteilung. Durch Messungen an Taille und Hüfte kann das Taille-Hüfte Verhältnis berechnet werden, welches unter dem Namen waist-to-hip ratio (WHR) international bekannt ist.

Zur Messung benötigt man ein nicht dehnbares Maßband von mindestens 1.5m Länge, wobei bei der Messung auf 0.1cm genau abgelesen wird. Die Messung erfolgt am entkleideten und stehenden Patienten in leichter Expirationsstellung. Zur Messung der Taille wird das Maßband horizontal zwischen Rippenunterrand und Beckenoberrand gelegt. Der Hüftumfang wird auf der Höhe des Trochanter major gemessen.

Ein erhöhtes Gesundheitsrisiko besteht bei einer $WHR > 0,85$ bei Frauen sowie $WHR > 1,0$ bei Männern (*Ellrott, 1998*).

1.3) Begleit- und Folgeerkrankungen der Adipositas

Die Adipositas ist häufig mit anderen Erkrankungen assoziiert. Nicht nur bei Herzerkrankungen, welche die häufigste Todesursache in den Industrieländern ist, sondern auch bei anderen häufigen Erkrankungen wie Diabetes mellitus (Typ 2), Hypertonie und Gallenblasenerkrankungen kann die Adipositas als Risikofaktor angesehen werden.

Das erhöhte Gewicht kann überdies eine vermehrte Gelenkbelastung darstellen und konsekutiv zu degenerativen Gelenkserkrankungen führen .
Schließlich sei auf die erhöhte Inzidenz von bestimmten Krebserkrankungen hingewiesen, die mit dem Ausmaß der Adipositas korreliert.

1.3.1) Adipöse Kardiomyopathie und koronare Herzkrankheit (KHK)

Der Zusammenhang zwischen Adipositas und kardiovaskulären Erkrankungen ist schon seit langer Zeit bekannt. So beschrieb der Arzt und Philosoph Aviceenna bereits zu Beginn des 11. Jahrhunderts in seinem Werk „Kanon der Medizin“ die Folgen der Adipositas:

„...durch Fettleibigkeit wird Druck auf die Gefäße des Körpers ausgeübt; folglich werden die Gefäße verengt, sodaß der Blutfluß zum Erliegen kommt ... Adipöse haben permanent Angst, daß ihr Blut in der Gefäßenge steckenbleibt, oder daß ein Blutgefäß plötzlich platzt und sie dadurch sterben. Sehr adipöse Menschen sterben im Vergleich zu nichtadipösen Menschen häufiger an einem plötzlichen Tod“ (*Aviceenna*).

Das Risiko einen Herzinfarkt zu erleiden bzw. an einem Herzinfarkt zu sterben, steigt mit zunehmendem BMI. Statistische Daten zeigen, daß das Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit bei einem BMI von $< 22\text{kg/m}^2$ am geringsten ist. Bei einem BMI von $25\text{-}29\text{ kg/m}^2$ verdoppelt sich das Risiko, und bei einem BMI von $>29\text{kg/m}^2$ ist das relative Risiko eine koronare Herzerkrankung zu entwickeln sogar auf das 3.3 fache erhöht (*Manson, Colditz et al. 1990*).

Überdies konnte in der Framingham Studie (*Hubert, Feinleib et al. 1983*) nachgewiesen werden, daß die Adipositas ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor ist.

Die Lipomatosis cordis, die mit einer fettigen Myokardinfiltration und Umwandlung des interstitiellen Bindegewebes in Fettgewebe einhergeht, konnte nur bei weniger als fünf Prozent der Adipösen nachgewiesen werden. Hingegen wird eine Hypertrophie des Herzen mit oder ohne Dilatation der Ventrikel häufiger beobachtet (*Warnes and Roberts 1984*).

Die wichtigste kardiale Adaptation mit klinischer Relevanz ist die linksventrikuläre Hypertrophie. Bei erhöhtem Körpergewicht kommt es infolge der Zunahme an Fettmasse und Muskelmasse zu einem gesteigertem Sauerstoffbedarf, welche durch eine Erhöhung der Erythrozytenmasse und damit des Blutvolumens kompensiert wird. Die linksventrikuläre Hypertrophie kann folglich durch die gesteigerte Herzkraft erklärt werden, die notwendig ist, um bei expandiertem intravaskulärem Volumen und bei gleichbleibender Herzfrequenz das Blut zu befördern.

1.3.2) Arterielle Hypertonie

Der Bluthochdruck ist die häufigste Begleiterkrankung der Adipositas (*Wirth, 1997*). Etwa jeder zweite Adipöse weist nach Kriterien der WHO eine Hypertonie auf. Damit liegt die Inzidenz etwa dreimal höher als bei Normalgewichtigen. In der Framingham Studie konnte bei Adipösen, deren Körpergewicht 20% über dem Gewicht mit der niedrigsten Sterblichkeit liegt, für die Entwicklung einer Hypertonie ein achtfach höheres Risiko nachweisen werden (*Hubert, Feinleib et al. 1983*). Klinische Studien zeigen überdies, daß eine Adipositas bei Kindern 18 mal häufiger mit einer Hypertonie assoziiert ist als bei Normalgewichtigen. Über die Entstehung einer „adipösen Hypertonie“ gibt es derzeit mehrere, teilweise widersprüchliche pathophysiologische Erklärungsmodelle. Hingegen herrschen über die Folgen der Hypertonie, wie linksventrikuläre Hypertrophie und Dilatation, Herzrhythmusstörungen sowie Arteriosklerose, große Einigkeit.

1.3.3) Adipositas und Diabetes Mellitus Typ II

Zahlreiche epidemiologische Studien zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Prävalenz, der Genese und Therapie der Adipositas und dem NIDDM (*Müller-Wieland, 1990*). Untersuchungen zeigen, daß etwa 80% aller Typ II Diabetiker adipös sind (*Mehnert, 1984*), und daß bei Adipösen jeder zweite Mann und jede dritte Frau über dem 50. Lebensjahr im Laufe des Lebens einen NIDDM entwickelt (*Gries, 1976*). In einer großen Studie, an der mehr als 113 000 amerikanische Frauen im Alter von 30 bis 55 Jahren teilnahmen, zeigte sich, daß im Vergleich zu schlanken Frauen (BMI von $< 22 \text{ kg/m}^2$) bei adipösen Frauen (BMI 30-35 kg/m^2) das relative Risiko einen NIDDM zu entwickeln 30 fach erhöht war.

Bei Frauen mit einem BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$ war das relative Risiko ein NIDDM zu entwickeln sogar 60 fach erhöht (*Colditz, Willett et al. 1990*).

Interessanterweise korreliert im Erwachsenenalter eine Zunahme und Abnahme des Körpergewichts mit einem entsprechenden Anstieg oder Rückgang des Diabetesrisikos (*Chan, Rimm et al. 1994*). Der pathophysiologische Zusammenhang zwischen Adipositas und der Entwicklung eines Typ II Diabetes liegt in der verminderten Glukoseverwertung und der Insulinresistenz (*Gries, 1976; Haupt, 1981*). Hierbei ist bei deutlich verminderter Glukoseverwertung eine deutlich erhöhte Plasmainsulinkonzentration messbar, wobei bei

adipösen Patienten nach erfolgter Gewichtsabnahme eine deutliche Besserung der Insulinresistenz nachgewiesen werden konnte (*Albu, 1998*).

In anderen Studien konnte eindrucksvoll nachgewiesen werden, daß Patienten, die an einer Glukoseverwertungsstörung leiden, sechs bis achtmal häufiger als gesunde Probanden einen Typ II Diabetes entwickeln (*Sasaki, Suzuki et al. 1982; Felber 1992*).

1.3.4) Adipositas und Fettstoffwechselveränderungen

Zahlreiche Studien belegen, daß die Adipositas mit Veränderungen im Fettstoffwechsel einhergeht. Jahrelang galt das klinische Interesse dem LDL Cholesterin und dem Gesamtcholesterin in der Adipositasforschung, da die atherogene Potenz des LDL zu diesem Zeitpunkt bereits bekannt war. Jedoch korrelierte das Gesamtcholesterin und das LDL Cholesterin nur bedingt mit dem BMI (*Assmann, 1992*). Das Interesse an Triglyceriden und HDL in der Adipositasforschung erfuhr erst vermehrte Aufmerksamkeit, als diesen ebenfalls eine atherogene Wirkung zugeschrieben wurde (*Assmann, 1992; Manninen, Tenkanen et al. 1992*). Eine Korrelation zwischen BMI und Hypertriglyceridämie wurde unter anderem in der Heidelberg Studie (*Arab, Schellenberg et al. 1982*) festgestellt. Im Vergleich zu Schlanken fand sich eine Hypertriglyceridämie (>200 mg/dl) vermehrt bei Personen mit einem Broca Index von > 1,1. Demnach war das relative Risiko von adipösen Frauen eine Hypertriglyceridämie zu entwickeln dreifach und bei adipösen Männern sogar 13 fach erhöht. Auch in der PROCAM Studie (*Assmann, 1992*) konnte dieser Zusammenhang eindrucksvoll belegt werden. Die Triglyceridkonzentration bei Adipösen mit einem BMI von >30 kg/m² liegt laut dieser Studie durchschnittlich 30 mg/dl höher als bei Normalgewichtigen. Zugleich wurde gezeigt, daß bei Adipösen (BMI >30 kg/m²), im Vergleich zu Normalgewichtigen, ein erniedrigtes HDL dreimal häufiger vorkam. Schließlich konnte in einer weiteren Studie gezeigt werden, daß die Adipositas assoziierte Hypertriglyceridämie nach Gewichtsreduktion reversibel ist (*Olefsky, Reaven et al. 1974*).

1.3.5) Adipositas und Neoplasien

In mehreren Studien wurde eine Korrelation zwischen Adipositas und der Entstehung von Krebserkrankungen festgestellt. Obwohl vor bereits 20 Jahren die American Cancer Society in einer großen Studie mit 750 000 Teilnehmern auf diesen Zusammenhang aufmerksam machte (*Lew and Garfinkel 1979*), wurde anschließend dieser Thematik wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Auffällig war, daß die erhöhte Inzidenz der verschiedenen Karzinome geschlechtsspezifisch war. Bei Frauen mit > 40% Übergewicht waren vor allem die Entstehungsraten von Mamma-, Endometrium-, Zervix-, Ovar- und Gallenblasekarzinome erhöht. Männer mit mehr als 40% Übergewicht hatten laut dieser Studie ein erhöhtes relatives Risiko an Prostata- und Kolonkarzinomen zu erkranken.

Die Tatsache, daß einige Krebsarten bei Adipösen eine Geschlechtspräferenz zeigen, könnte auf den veränderten Hormonhaushalt bei Übergewichtigen zurückzuführen sein (*Wirth, 1997*). Laut einer europaweiten Studie entstehen etwa 5% aller Neoplasien in der Europäischen Union aufgrund einer Adipositas, wobei der Anteil Adipositas assoziierter Neoplasien bei Frauen mit einem Anteil von 6% zweimal häufiger ist als bei adipösen Männern (3%) (*Bergstrom, Pisani et al. 2001*).

1.3.6) Psychosoziale Komplikationen der Adipositas

Die Adipositas ist eine chronische Erkrankung, die nicht nur mit einer Vielzahl von somatischen Beschwerden assoziiert ist. Viele adipöse Menschen leiden zudem unter den psychischen und sozialen Folgen ihres Übergewichtes. In den letzten Jahrzehnten ist das gesellschaftliche Ansehen von Adipösen erheblich gesunken, wobei gleichzeitig die soziale Diskriminierung ihnen gegenüber angestiegen ist.

Die Diskriminierung Adipöser beginnt bereits im Kindesalter. So assoziieren Sechsjährige mit der Silhouette eines dickleibigen Kindes Adjektive wie „dumm, dreckig und faul“ (*Staffieri, 1967*). In der Adoleszenz machen sich die sozialen Folgen der Adipositas vor allem in den zwischenmenschlichen Beziehungen sowie im Beruf und in der Karriere bemerkbar.

In einer Studie wurden adipöse Menschen als weniger attraktiv eingeschätzt und sie kamen für ein Rendezvous weniger in Frage (*Harris, 1990*). Daher ist es nicht verwunderlich, daß übergewichtige Frauen in ihrer Partnerwahl im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen eingeschränkt sind und in der Eheschließung benachteiligt werden. Es zeigte sich, daß adipöse

Frauen bei der Eheschließung häufiger in eine niedrigere soziale Schicht heiraten als Normalgewichtige (*Gortmaker, Must et al. 1993*).

Eine weitere Studie zeigte, daß übergewichtige High School Absolventen bei gleichen schulischen Leistungen in geringerer Zahl an renommierten Colleges akzeptiert wurden als Normalgewichtige, und daß sie später seltener in attraktive berufliche Stellungen aufstiegen (*Brownell, 1995*).

Auch aus finanzieller Sicht zeigte sich in verschiedenen Studien eine Benachteiligung von Adipösen. So verdienen in England und in den USA junge übergewichtige Frauen wesentlich weniger Geld als schlanke Frauen oder Frauen mit anderen chronischen körperlichen Beschwerden (*Gortmaker, Must et al. 1993*). Überdies würden 16 % der befragten Arbeitsgeber übergewichtige Frauen wahrscheinlich nicht und weitere 44 % adipöse Frauen unter keinen Umständen in ihrem Betrieb einstellen (*Brownell, 1995*).

Bedauerlicherweise wird auch in der Ärzteschaft eine Diskriminierung von Adipösen beobachtet. So werden adipöse Patienten von ihren behandelnden Ärzten als „willensschwach“ bezeichnet und 78% der befragten adipösen Patienten berichten, daß sie aufgrund ihres Übergewichtes manchmal bzw. immer von der Ärzteschaft respektlos behandelt wurden (*Rand and Macgregor 1990*).

1.3.7) Andere Begleiterkrankungen

Neben den bereits erwähnten Begleiterkrankungen korreliert die Adipositas auch mit Schlaganfällen (*Walker, Rimm et al. 1996; Rexrode, Hennekens et al. 1997*), Hyperurikämie, Gicht (*Cigolini, Targher et al. 1995*), Gallenblasenerkrankungen (*Maclure, Hayes et al. 1989; Everhart 1993; Moerman, Berns et al. 1994*), Lungenfunktionsveränderungen, dem obstruktiven Schlafapnoe Syndrom (*Young, Palta et al. 1993; Strobel and Rosen 1996*) sowie mit orthopädischen Erkrankungen (*Felson, Anderson et al. 1988; Felson, Zhang et al. 1992; Han, Schouten et al. 1997*). Überdies konnte bei Adipösen eine erhöhte Mortalität (*Troiano, Frongillo et al. 1996*) festgestellt werden.

1.4) Pathogenese der Adipositas

Pathogenetisch liegt bei der Adipositas eine chronische Störung des Gleichgewichts zwischen Energie- und Fettzufuhr einerseits und Energieverbrauch bzw. Fettoxidation andererseits vor. Adipositas entwickelt sich folglich, wenn dem Körper mehr Energie zugeführt wird als er verbraucht.

Andererseits liefern Familienstudien sowie große Zwillingsstudien Hinweise dafür, daß es eine genetische Prädisposition für die Adipositas gibt. Demnach wird in Familienstudien ein erblicher Anteil von 30-50 % und in Zwillingsstudien sogar ein erblicher Anteil von 50-80 % angegeben (*Chagnon, Perusse et al. 1997; Bouchard and L. 1998*). Andere Studien sprechen ebenfalls für das Vorhandensein einer genetischen Prädisposition bei der Adipositas (*Farag and Teebi 1989; Bouchard and Perusse 1993; Carmelli, Cardon et al. 1994*).

Die verschiedenen Studien befürworten das Vorhandensein eines genetisch determinierten „Setpoints“. So würden bei Abweichungen von diesem theoretischen Setpoint nach oben oder unten metabolische oder verhaltensgesteuerte Kompensationsmechanismen in Gang gesetzt werden, um der jeweiligen Abweichung von dem Sollwert entgegenzuwirken.

Die genetischen Ursachen der Adipositas können in drei Gruppen gegliedert werden (*Evans und Beisiegel*), die im Folgenden ausführlich dargestellt werden.

1.4.1) Syndrom assoziierte Adipositas

Zu dieser Gruppe gehören das Prader-Willi-Syndrom, das Bardet-Biedel-Syndrom, das Ahlström-Hallgren Syndrom, das Ahlström-Oslon Syndrom sowie das Cohen Syndrom.

Im Folgendem wird eine Übersicht über das Prader-Willi-Syndrom und das Bardet-Biedel-Syndrom gegeben.

Das Prader-Willi-Syndrom wurde 1956 von Prader erstmalig beschrieben (*Prader, Labhard et al. 1956*). Bei diesem Krankheitsbild handelt es sich um die häufigste Form des Syndrom assoziierten Übergewichts. Klinisch liegen im Neugeborenenalter Gedeihstörungen vor, die auf erheblicher Trinkschwäche zurückzuführen sind. Dennoch ist bereits bei diesen Neugeborenen die Relation von Fett zu fettfreier Masse zugunsten der Fettmasse verschoben (*Eiholzer, Blum et al. 1999*). Erst ab dem 2. Lebensjahr entwickelt sich eine Hyperphagie, welche die Ursache der sich allmählich ausbildenden morbidem Adipositas ist.

Die Prävalenz des Prader-Willi Syndroms wird auf 1:10 000 (*Carmelli, Cardon et al. 1994*) geschätzt, ohne daß dabei ein Geschlecht bevorzugt wird.

Pathogenetisch liegt dieser Erkrankung eine Mikrodeletion auf dem Chromosom 15 zugrunde, die nur in den paternal vererbten Chromosomen nachweisbar ist (*Butler and Palmer 1983*).

Beim Prader-Willi-Syndrom funktioniert das väterlich vererbte Gen nicht adäquat, und kann durch das intakte mütterliche Gen in seiner Funktion nicht ersetzt werden, da der mütterliche Genabschnitt stets inaktiv und somit funktionslos ist (*Rittinger 2001*).

Beim Prader-Willi-Syndrom werden verschiedene Genotypvarianten unterschieden, wobei diejenige mit der Mikrodeletion 15q11.2 mit einer Häufigkeit von etwa 75% klinisch am wichtigsten ist (*Ledbetter, Riccardi et al. 1981*). Bei diesem Syndrom sind bei beiden Geschlechtern die sekundären Geschlechtsmerkmale nur rudimentär angelegt. Überdies findet man bei den Betroffenen eine intellektuelle Entwicklungsstörung, Strabismus, mandelförmige Augen und orthopädische Mitbeteiligung in Form einer Skoliose. Sehr auffällig ist überdies das Eßverhalten, das oft durch Aufnahme von riesigen Mengen an Nahrungsmittel gekennzeichnet ist. Es wird angenommen, daß die Hyperphagie auf eine Dysfunktion des Hypothalamus zurückzuführen ist, wodurch es zu einem vermindertem Sättigungsgefühl kommt (*Lindgren, Barkeling et al. 2000*). Die morbid Adipositas ist eine wesentliche pathogenetische Ursache für die sich später ausbildenden kardiopulmonalen und diabetischen Sekundärerkrankungen, welche sich auf die Lebenserwartung limitierend auswirken.

Das Bardet-Biedel Syndrom ist eine autosomal rezessive Erkrankung, die mit konnataler renaler Funktionseinschränkung, altersabhängig zunehmender Adipositas, mentale Retardierung, Retinopathia pigmentosa, Polydaktylie und Hypogenitalismus einhergeht. Das Syndrom wurde erstmalig durch Bardet (*Bardet, 1920*) und Biedel (*Biedel, 1922*) in den zwanziger Jahren des letzten Jahrhunderts unabhängig voneinander beschrieben. Zu der Häufigkeit dieser Erkrankung werden in der Literatur unterschiedliche Angaben gemacht. In Gebieten mit sehr hoher Blutsverwandschaft (87%) wird von einer Rate von etwa 1:15000 ausgegangen (*Farag and Teebi 1989; Green, Parfrey et al. 1989*), wobei die Prävalenz in Europa für die Schweiz mit 1:160 000 und für Norwegen mit 1:128 000 angegeben werden (*Borgstrom, Riise et al. 1996*).

Es werden verschiedene Typen des Bardet-Biedel Syndroms voneinander unterschieden, wobei bisher Veränderungen in fünf verschiedenen Genloci mit diesem Syndrom in Verbindung gebracht werden können (*Sheffield, Carmi et al. 1994; Bruford, Riise et al. 1997; Young, Penney et al. 1999*). Differentialdiagnostisch ist das ähnliche Laurence-Moon Syndrom (*Laurence, 1866*) abzugrenzen, bei welchem zusätzlich neurologische Störungen auftreten (*Beales, Elcioglu et al. 1999*).

1.4.2) Monogene Ursachen der Adipositas

Bis heute wurden sechs verschiedene Formen der monogenen Adipositas beschrieben. Hierzu gehören Leptin Mutationen, Leptinrezeptormutationen, Melanocortin Rezeptor (MC4-R) Mutationen, Pro-Opiomelanocortin (POMC) Gen Mutationen, Prohormon Konvertase 1 (PC1) Mutationen, sowie Mutationen des Peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 (PPAR γ 2) (*Evans et Beisiegel*). Solche monogenen Formen der Adipositas sind extrem selten und manifestieren sich bereits im Kindesalter .

1.4.2.1) Leptin Mutationen

Leptin ist ein Hormon, welches im Fettgewebe von Adipozyten synthetisiert wird. Nach Passieren der Blut-Hirn Schranke bindet Leptin an seinen hypothalamischen Rezeptor und bewirkt über die nachgeschalteten Neuropeptide NPY und α MSH durch Reduktion des Hungergefühls eine Hemmung der Nahrungsaufnahme (*Pelleymounter, Cullen et al. 1995*). Überdies werden dem Leptin zahlreiche andere regulatorische Funktionen im Metabolismus zugeschrieben (*Joost and Becker 2000*).

In verschiedenen Studien konnte eine positive Korrelation zwischen der Genexpression und Serumkonzentration von Leptin einerseits und der Fettgewebsmasse andererseits festgestellt werden (*Considine, Sinha et al. 1996; Igel, Kainulainen et al. 1996*).

Montague et al. (*Montague, Farooqi et al. 1997*) haben eine monogene, autosomal rezessive Erkrankung beschrieben, bei der stark verminderte Leptinkonzentrationen nachgewiesen wurden. Die untersuchten Kinder hatten ein normales Geburtsgewicht, entwickelten aber bereits nach etwa 4 Monaten wegen ihres unersättlichen Hungers und die resultierende Polyphagie eine progressiv morbide Adipositas. Pathogenetisch konnte bei diesen Kindern eine Basendeletion im Codon 133 des Leptin Gens nachgewiesen werden. Weitere klinische Merkmale dieser frühkindlichen Adipositas sind endokrin bedingte Entwicklungsstörungen, die sich besonders während und nach der Pubertät manifestieren (*Strobel, Issad et al. 1998*).

1.4.2.2) Leptinrezeptormutation

Leptinrezeptoren lassen sich im Hypothalamus nachweisen. Bei einer Aktivierung dieser Rezeptoren kommt es über nachgeschaltete Neuropeptide zu einer Hemmung der Nahrungsaufnahme durch Verminderung des Hungergefühls.

Clément et al. konnten bei mehreren Patienten als Ursache einer frühkindlichen morbid Adipositas eine Mutation im Leptinrezeptor Gen feststellen (*Clement, Vaisse et al. 1998*). Überdies war das klinische Bild durch eine endokrinologisch bedingte pubertäre Entwicklungsstörung geprägt. In allen Fällen lag ein autosomal rezessiver Erbgang vor.

1.4.2.3) Melanocortin Rezeptor (MC4R) Mutation

Ein autosomal dominanter Erbgang für die Adipositas konnte erstmalig bei einer Mutation des MC4R Gens nachgewiesen werden. Das MC4R ist ein transmembranöser G-Protein gekoppelter Rezeptor, welcher vor allem im Hypothalamus exprimiert wird, also in einem Teil des Gehirns, welcher mit der Regulation des Appetit vertraut ist. Der Melanocortin-4 Rezeptor hat eine hohe Affinität für α MSH, welches ein Produkt des Pro-Opiomelanocortin (POMC) Gens ist. Hypothalamische POMC Neurone werden ihrerseits durch Leptin, einem fettgewebespezifischem Hormon, stimuliert. In einer Studie (*Smith and Funder 1988*) wurde bei einem morbid adipösem Kind eine Deletion von 4 Basenpaaren im Kodon 211 des MC4R Gens festgestellt, welche eine Rasterverschiebung und einen konsekutiven Funktionsverlust des MC4R Rezeptors zur Folge hatte. Die Neugeborenen mit der Kodon 211 Mutation im MC4R Gen haben ein normales Geburtsgewicht (fünfundzigste Perzentile) und nehmen erst nach wenigen Monaten progredient an Gewicht zu, und entwickeln dadurch bereits im Kleinkindesalter eine morbid Adipositas (> 99 Perzentile).

1.4.2.4) Pro-Opiomelanocortin (POMC) Gen Mutationen

Durch sequenzielle Spaltung des Vorläuferproteins Pro-Opiomelanocortin entstehen die Peptide ACTH, MSH α , β und γ sowie β -Endorphin (*Smith and Funder 1988*).

Dadurch, daß das Melanozyten stimulierende Hormon (MSH) nicht nur durch Bindung an den Melanocortin 4 Rezeptor (MC4R) die Nahrungsaufnahme reguliert, sondern auch die Pigmentierung der Haare beeinflusst, ist es nicht verwunderlich, daß bei einem Defekt des POMC Gens es zu Adipositas, veränderter Haarfarbe und ACTH Mangel kommt. Mit der Entdeckung der Pro-Opiomelanocortin Gen Mutation wurde erstmalig eine monogene endokrine Erkrankung beschrieben, die mit einer frühkindlichen Adipositas einherging (*Krude, Biebermann et al. 1998*).

1.4.2.5) Peroxisome proliferator-activated receptor γ -2 (PPAR γ 2)

PPAR γ 2 ist Mitglied einer Unterfamilie der Hormonrezeptor Superfamilie von Ligand aktivierten Transkriptionsfaktoren (*Evans et Beisiegel*), welche im Fettgewebe exprimiert wird und einen wichtigen Einfluß auf die Differenzierung von Adipozyten hat (*Latruffe and Vamecq 1997*). In einer Studie konnte eindrucksvoll gezeigt werden, daß Fibroblasten sich durch Expression von PPAR γ 2 zu Fettzellen differenzieren können (*Tontonoz, Hu et al. 1994*).

1.4.3) Polygene Formen der Adipositas

Eine große Zahl von Genen wurden als mögliche Kandidatengene für die Adipositas vorgeschlagen. In diesem Zusammenhang seien die Polymorphismen des Uncoupling protein 1, Uncoupling protein 2, des beta 2-adrenergen Rezeptors sowie des beta 3-adrenergen Rezeptors genannt (*Evans et Beisiegel*).

Die Entwicklung der Adipositas ist in den meisten Fällen auf eine genetische Prädisposition zurückzuführen. Dabei handelt es sich in den wenigsten Fällen um einen monogenen Erbgang. Die Adipositas dürfte demnach als ein polygenetisches Geschehen aufzufassen sein, welches durch die Interaktion verschiedener genetischer Polymorphismen und Umweltfaktoren ausgelöst wird.

1.5) Fettresorption

Aufgrund der außerordentlich geringen Wasserlöslichkeit von Fetten ist deren Resorption nicht ohne weiteres möglich. Daher müssen im intestinalen Lumen die mit der Nahrung aufgenommenen Fette (Triacylglycerine und Cholesterin) durch teilweisen Abbau sowie feinste Emulgierung resorptionsfähig gemacht werden.

Die Lipasen katalysieren die partielle Spaltung, wobei etwa 15% der Esterbindungen bereits durch die Magenzipase gespalten werden. Der Hauptteil der Nahrungsfette wird jedoch im Duodenum von der Pankreaslipase gespalten. Die durch die Pankreaslipase katalysierte Triacylglycerinverdauung führt im wesentlichen zur Bildung von β -Monoacylglycerine und Fettsäuren. Die vollständige Aufspaltung in Glycerin und Fettsäuren findet nur in geringem Umfang statt, ebenso treten nur kleine Mengen von Diacylglycerinen als Reaktionsprodukte auf. Die Monoacylglycerine ermöglichen die Bildung von Micellen, falls im intestinalen Lumen in relativ hoher Konzentration Gallensäuren vorkommen. In den Micellen können zusätzlich weitere Lipide wie Fettsäuren, Cholesterin und fettlösliche Vitamine eingeschlossen werden.

Es wird angenommen, daß die gesammte Micelle in Kontakt mit dem Bürstensaum der Mukosa gerät, dort zerfällt und die verschiedenen Bestandteile der Micelle einzeln aufgenommen werden. Die Aufnahme von Fettsäuren, Monoacylglycerinen, Cholesterin und fettlöslichen Vitaminen in die Mukosazelle erfolgt durch einfache Diffusion.

In diesem Zusammenhang sei schließlich das „Fatty Acid Binding Protein“ erwähnt.

Es handelt sich hierbei um ein cytoplasmatisches Protein, welches Fettsäuren bindet, und womöglich die zelluläre Aufnahme von Fettsäuren beschleunigt (*Sweetser, Heuckeroth et al. 1987*). In der Mukosazelle kommt es zu einer Reveresterung der aufgenommen Fettsäuren und somit zur Bildung von Triacylglycerinen. Anschließend assoziieren Triacylglycerin- und Cholesterinester mit dem Apolipoprotein B-48, wobei Chylomikronen entstehen (*Löffler and Petrides 1998*), die über die Lymphe in den Blutkreislauf gelangen.

1.6) Lipoproteinmetabolismus

Lipoproteine sind sphärische Partikel, die aus Lipid- und Proteinmolekülen bestehen. Ihre Aufgabe ist es, die hydrophoben Plasmalipide, insbesondere Triglyceride und Cholesterin, im Plasma zu transportieren. Lipoproteine wurden erstmalig in den 20er Jahren des letzten Jahrhunderts beschrieben (*Macheboeuf, 1929*). Zwei Jahrzehnte später konnten die verschiedenen Lipoproteine aufgrund ihrer unterschiedlichen Dichte erstmalig durch Ultrazentrifugation separiert werden (*Fredrickson, Levy et al. 1967*). Bis zum heutigen Tag ist diese auf Dichteklassen beruhenden Einteilung der Lipoproteine die gebräuchlichste Einteilung. Die Methode der selektiven Präzipitation von Lipoproteinfraktionen war ein weiterer Fortschritt in der Lipoproteinforschung, da diese im Vergleich zur Ultrazentrifugation leichter und ohne größeren Zeitaufwand durchführbar ist. Überdies konnte sich die Lipidelektrophorese in Agarose behaupten, die sich Fredrikson, zusammen mit den Präzipitationstechniken, für die Klassifikation von Lipidstoffwechselstörungen zu Nutze machte (*Fredrickson, Levy et al. 1967*).

Lipoproteine bestehen aus einem hydrophoben Kern und enthalten, je nach Dichteklasse, einen unterschiedlichen Anteil an Cholesterinestern und Triglyceriden (*Patch, 1994*). Dieser hydrophobe Kern ist von einer einschichtigen Phospholipidschicht umgeben, die das Bindeglied zur hydrophilen Oberfläche der Lipoproteine bildet. Die Oberfläche der Lipoproteine besteht zu überwiegendem Anteil aus hydrophilem, nicht verestertem Cholesterin und aus Proteinen.

Die Apoproteine, die sich ebenfalls an der Oberfläche der Lipoproteine befinden, sind nicht nur für die Strukturstabilität der Lipoproteine verantwortlich, sondern spielen auch bei der Regulation des Lipidtransportes und des Lipoproteinstoffwechsels eine außerordentlich wichtige Rolle.

Entsprechend ihrer Dichte werden die Lipoproteine in fünf Hauptgruppen eingeteilt: Chylomikrone, VLDL (very low density lipoproteins), IDL (intermediate density lipoproteins), LDL (low density lipoproteins) und HDL (high density lipoproteins). Die physikalisch-chemischen Eigenschaften der einzelnen Lipoproteine sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Lipoprotein	Dichte g/dl	Molekulgewicht kDa	Durchmesser nm	Triglyceride *	Cholesterin (freies und verestertes) *	Phospholipide *
Chylomikrone	0.95	400 x 10 ³	75-1200	80-95	2-7	3-9
VLDL	0.95 -1.006	10-80 x 10 ³	30-80	55-80	5-15	10-20
IDL	1,006-1,019	5-10 x 10 ³	25-35	20-50	20-40	15-25
LDL	1,019-1,063	2.3 x 10 ³	18-25	5-15	40-50	20-25
HDL	1,063-1,210	1,7-3,6 x 10 ²	5-12	5-10	15-25	20-30

Tabelle 2: Physikochemische Daten zu den Hauptvertretern der Lipoproteine
(Fauci, Braunwald et al. 1999)

* = prozentualer Lipidanteil; die verbleibenden Prozente entsprechen den Apoproteinen

1.7) Lipidtransport

An dem Lipidtransport im Körper sind stets Proteine als Vehikel beteiligt. Das Albumin, welches im Serum eine Vielzahl von Substanzen binden und transportieren kann, ist zu einem gewissen Grad auch am Transport von freien Fettsäuren beteiligt. Abgesehen vom Albumin und einigen spezifischen Lipidtransportproteinen, wie dem Retinol-bindenden Proteinen, erfolgt der Transport von Lipiden hauptsächlich in Form von Lipoproteinen.

Prinzipiell lassen sich ein exogener und endogener Lipidtransport voneinander unterscheiden. Der exogene Lipidtransport beschreibt das Schicksal der durch die Nahrung zugeführten Lipide, wohingegen der Begriff des endogenen Lipidtransports die metabolischen Stoffwechselfvorgänge der endogen synthetisierten Lipide beschreibt.

1.7.1) Transport exogener Lipide

Die im Intestinum resorbierten Triglyceride und Cholesterinmoleküle stammen aus der Nahrung. Überdies wird Cholesterin in geringem Maße von Enterocyten de novo synthetisiert (Sviridov, Safonova et al. 1986), oder stammt aus der Sekretion gastrointestinaler Organe (Patsch, Prasad et al. 1984). In den Enterocyten werden die über die Nahrung zugeführten Triglyceride und Cholesterinester in die Kerne entstehender Chylomikrone verpackt.

Der umgebende Mantel setzt sich unter anderem aus Phospholipiden, freiem Cholesterin, ApoB-48, ApoA I und ApoA IV zusammen.

Das Chylomikron, das einem Fetttropfen mit 80 bis 95 % Triglyceriden entspricht, wird dann über die Lymphgefäße weitertransportiert und gelangt über den Ductus thoracicus in die Blutzirkulation. Der Triglyceridkern wird größtenteils durch die Lipoproteinlipase im Muskel- und im Fettgewebe mit Hilfe von ApoC II hydrolysiert. Dieses Enzym ist überwiegend am Kapillarendothel gebunden. Die freien Fettsäuren und Monoacylglyceride, die während der Lipolyse entstehen, werden anschließend von Muskelzellen und Adipocytan aufgenommen. Nur ein geringer Teil der freien Fettsäuren wird in der Leber metabolisiert. Die zusätzliche Übertragung von ApoE macht es den Chylomikronen Remnants nach Hydrolyse ihres Triglyceridkerns möglich, an hepatische LDL Rezeptoren und den „LDL receptor related proteins“ zu binden (*Beisiegel, Weber et al. 1991*).

Die durch die Nahrung aufgenommenen Triglyceride werden an das Fett- und Muskelgewebe geliefert und dort zu Fettsäuren umgewandelt. Das ebenfalls durch die Nahrung aufgenommene Cholesterin wird der Leber zugeführt, wo es entweder für die Gallensäurebiosynthese verwendet, in Biomembranen eingebaut oder aber als Lipoprotein gebundenes Cholesterin (VLDL) wieder zurück in den Blutkreislauf sezerniert wird. Alternativ dazu kann das von der Leber aufgenommene Cholesterin auch als freies Cholesterin über die Galle ausgeschieden werden, wobei ein Teil im enterohepatischen Kreislauf verbleibt.

1.7.2) Transport endogener Lipide

Die in der Leber synthetisierten Triglyceride und Cholesterinmoleküle werden zusammen mit Phospholipiden als VLDL sezerniert. Triglyceride machen dabei den Hauptteil der VLDL Partikel aus (55-80 % des Gesamtgewichts), wobei die Größe der VLDL Partikel durch die Menge der verfügbaren Triglyceride bestimmt wird. Das charakteristische Apoprotein der VLDL ist das Apo B-100. Neben der strukturstabilisierenden Funktion des Apo B-100 ist das C-terminale Ende dieses Proteins Ligand des LDL Rezeptors (*Yang, Chen et al. 1986*). Im Plasma interagieren VLDL Partikel mit der Lipoproteinlipase (LPL), wobei im Zuge der Lipolyse die VLDL Partikel dann kleiner und dichter und zu sogenannten VLDL Remnants (IDL) umgewandelt werden. Im Gegensatz zu den Chylomikronen Remnants können diese VLDL Remnants entweder wieder von der Leber aufgenommen oder durch weitere Lipolyse zu LDL Partikel katabolisiert werden. Die Halbwertszeit der LDL Partikel im Plasma ist von

der Verfügbarkeit (oder Aktivität) der LDL- Rezeptoren abhängig, wobei die zelluläre LDL Aufnahme durch eine Rezeptor vermittelte Endozytose erfolgt (*Brown and Goldstein 1986*). Die LDL Partikel haben die physiologische Funktion, Zellen mit Cholesterin zu versorgen. Intrazellulär wird das aufgenommene Cholesterin unter anderem zur Synthese von Zellmembranen verwendet. In anderen Organen kann das Cholesterin der Grundbaustein von zellspezifischen Produkten sein. So werden in den Gonaden und in den Nebennierenrinden das Cholesterin zur Synthese von Steroidhormonen verwendet. In den Hepatozyten wird überdies das Cholesterin zur Gallensäuresynthese benötigt.

Die Vehikel des reversen Cholesterintransportes, die Cholesterin von peripheren Geweben zurück zur Leber transportieren, sind die HDL.

Im Gegensatz zu den ApoB enthaltenden Lipoproteinen erscheinen die ApoAI enthaltenden HDL Partikel eine anti-atherogene Wirkung zu haben. Im Plasma werden HDL Partikel durch Zusammenlagerung einzelner Phospholipid Apolipoprotein Komplexe gebildet.

Elektronenmikroskopisch haben diese HDL Vorläufer eine diskoidale Morphologie. Durch zunehmende Beladung mit zunächst unverestertem Cholesterin nehmen diese Lipoproteine allmählich ihre sphärische Gestalt an.

Der Subtyp HDL3 entzieht Zellmembranen freies Cholesterin. Diese werden mit Hilfe des Enzyms LCAT verestert und in den Kern der Partikel verfrachtet. Durch Aufnahme von Cholesterinestern entstehen die leichteren HDL2. Diese HDL2 können Cholesterinester auf ApoB Lipoproteine transferieren. Dabei werden Triglyceride auf HDL übertragen, welche Substrate für die LPL und HTGL (hepatische Triglyceridlipase) vermittelte Lipolyse sind (*Patsch 1987*). Infolgedessen wird HDL2 wieder zu HDL3 umgewandelt.

Der über HDL vermittelte reverse Cholesterintransport wird als wesentlicher Mechanismus für die anti-atherogene Wirkung des HDL angesehen (*Wilson, Abbott et al. 1988*).

1.8) Fatty Acid Binding Protein (FABP)

FABP sind Proteine mit einem Molekulargewicht von 14-15 kDa, welche im Cytosol verschiedener Zellen vorkommen und zur Familie der intrazellulären lipidbindenden Proteine gehören. Die Funktion dieser Proteine im Stoffwechsel ist bislang nicht vollständig geklärt. Es wird jedoch angenommen, daß die FABP zahlreiche Funktionen im Lipidstoffwechsel wahrnehmen, wobei Ihnen eine Rolle in der zellulären Fettsäureaufnahme (*Vance 1985*), im Transport und „Targetting“ von Fettsäuren an intrazelluläre Organellen (*Catala and Avanzati 1983; Brecher, Saouaf et al. 1984*), sowie beim Einschleusen von Fettsäuren in unterschiedliche metabolische Stoffwechselwege (*Sweetser, Heuckeroth et al. 1987*) zugeschrieben wird.

FABP konnten in verschiedenen Säugetieren nachgewiesen werden. Eine strukturelle Analyse dieser Proteine zeigte, daß bestimmte Proteinbereiche im Laufe der Evolution hoch konserviert geblieben sind, wohingegen andere Proteinbereiche sich grundlegend verändert haben (*Sweetser, Heuckeroth et al. 1987*). Dies mag die Tatsache erklären, warum FABP eine ähnliche Tertiärstruktur besitzen, auch wenn sie sich hinsichtlich ihrer Bindungseigenschaften voneinander unterscheiden (*Glatz, van Nieuwenhoven et al. 1997*). Die FABP bilden eine heterogene Gruppe von Proteine (*Said and Schulz 1984; Glatz, Janssen et al. 1985*), wobei bislang mindestens acht verschiedene FABP identifiziert werden konnten (*Kaikaus, Bass et al. 1990*). Diese Proteine kommen in verschiedenen Organen und Geweben vor, wobei ihre Nomenklatur sich nach dem Organ richtet, in welchem sie als erstes nachgewiesen wurden.

Eines der FABP, die beim Menschen isoliert werden konnte, ist das Intestinal Fatty Acid Binding Protein (IFABP). Dieses intrazelluläre Protein, welches bislang ausschließlich in den Enterocyten des Dünndarms nachgewiesen wurde (*Bass 1985; Glatz and Veerkamp 1985*), ist das Produkt des FABP2 Gens. Das FABP2 Gen besteht aus 4 Exons (*Baier, Sacchettini et al. 1995*) und ist auf dem langen Arm des Chromosom 4 lokalisiert. IFABP verfügt lediglich über eine Liganden-Bindungsstelle, welche in vitro eine hohe Affinität sowohl für gesättigte als auch für ungesättigte langkettige Fettsäuren (C 16 – C 18) hat (*Lowe, Sacchettini et al. 1987*).

1.9) IFABP Polymorphismen

Baier et al. konnte mit Hilfe der SSCP Analyse (single stranded conformational polymorphism) drei häufige Nucleotid Substitutionen im FABP2 Gen nachweisen (*Baier, Sacchettini et al. 1995*). Bei zwei von diesen Nukleotid-Substitutionen handelt es sich um stumme Polymorphismen (C zu T Substitution im Codon 71 sowie G zu A Substitution im Codon 118). Lediglich die Nukleotid Substitution im Codon 54 des FABP2 Gens (G zu A Substitution im Exon 2) hat eine veränderte Aminosäuresequenz im IFABP zur Folge, sodaß an Position 54 die Aminosäuren Alanin (Ala⁵⁴) durch Threonin (Thr⁵⁴) ersetzt wird. In vitro Versuche zeigen, daß der Thr⁵⁴ Polymorphismus, im Vergleich zum Ala⁵⁴ Polymorphismus, eine zweifach höhere Bindungsaffinität für langkettige Fettsäuren hat (*Baier, Sacchettini et al. 1995*). Überdies konnte bei Thr⁵⁴ Polymorphismus exprimierende Caco-2 Zellen ein vermehrter transzellulärer Transport langkettiger Fettsäuren nachgewiesen werden (*Baier, Sacchettini et al. 1995*).

Um festzustellen, ob der Thr⁵⁴ Polymorphismus Auswirkungen auf den Lipidstoffwechsel in vivo hat, wurden mehrere Studien durchgeführt. So konnte Agren et al. bei Probanden mit dem Thr⁵⁴ Polymorphismus postprandial im Serum eine vermehrte Konzentration an Chylomikronen und VLDL (*Agren, Valve et al. 1998*) sowie eine erhöhte Konzentration an 14–18 kettigen Fettsäuren (*Agren, Vidgren et al. 2001*) im Vergleich zu Probanden mit Ala⁵⁴ Polymorphismus nachweisen. Diese vermehrte postprandiale Lipidresorption bei Probanden mit Thr⁵⁴ Polymorphismus erhöhte ihrerseits die Serum-Triglyceridkonzentration.

Randle (*Randle, Hales et al. 1963*) postulierte, daß eine erhöhte Fettsäurekonzentration eine erhöhte Fettoxidationsrate zur Folge hat. Überdies kommt es, laut Randle, durch die erhöhte Fettsäurekonzentration zu einer Hemmung des Enzyms Pyruvat Dehydrogenase, wodurch die Glukoseaufnahme vermindert wird und eine Insulinresistenz sich entwickelt.

Randles Theorie wurde 3 Jahrzehnte später durch experimentelle Arbeiten von Kelly untermauert. Kelly bestätigt, daß erhöhte Fettsäurekonzentrationen im Stoffwechsel eine vermehrte Fettoxidationrate zur Folge haben. Hierbei wird im Skelettmuskel die Glukoseaufnahme um 25% supprimiert, wobei es gleichzeitig zu einer 50 prozentigen Aktivitätsminderung des Enzyms Pyruvat Dehydrogenase kommt (*Kelley, Mogan et al. 1993*).

1.10) Ziel der Dissertationsarbeit

Ziel dieser Dissertationsarbeit ist es festzustellen, ob der Thr⁵⁴ Polymorphismus des IFABP einen Einfluß auf das Ausmaß der morbid Adipositas hat.

Ausgehend von den Beobachtungen, daß der Thr⁵⁴ Polymorphismus in vitro den transzellulären Transportes für langkettige Fettsäuren (*Baier, Sacchettini et al. 1995; Baier, Bogardus et al. 1996*) erhöht, soll überprüft werden, ob bei Trägern des Thr⁵⁴ Polymorphismus der Fettstoffwechsel verändert ist.

Laut Rendle (*Randle, Hales et al. 1963*) steigert eine Erhöhung der Fettsäurekonzentration die Fettoxidationsrate, was wiederum über eine Hemmung der Pyruvat Dehydrogenase eine verminderte Glukoseaufnahme, eine Insulinresistenz und konsekutiv die Entwicklung eines NIDDM zu Folge hat. Daher wird in dieser Studie ebenfalls überprüft, ob der Thr⁵⁴ Polymorphismus vermehrt mit einem NIDDM einhergeht.

In der Studie wurden 335 Patienten untersucht, bei denen aufgrund einer Adipositas per magna eine magenverkleinernde, chirurgische Operation (horizontale oder vertikale Magensegmentation) durchgeführt wurde. Der durchschnittliche BMI dieses morbid adipösen Patientenkollektivs beträgt 51.4 kg/m². Preoperativ sowie postoperativ wurden Parameter des Lipid- und Glucosestoffwechsels bei diesem Patientenkollektiv bestimmt.

Die Genotypisierung des FABP2 Gens erfolgte mittels PCR unter Verwendung geeigneter Primer. Die auf dieser Weise gewonnenen Daten wurden anschließend mit klinischen sowie labor-chemischen Daten in Verbindung gebracht und interpretiert.

In der vorliegenden Studie wurde erstmalig die Häufigkeit des Thr⁵⁴ Polymorphismus in einer morbid adipösen deutschen Bevölkerung ermittelt.

2) Methoden und Material

2.1) verwendete Chemikalien und Geräte

2.1.1) Substanzen und Chemikalien

PCR Reaktionsansatz

zu amplifizierende DNA

10 mM dNTP (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) (Pharmazia)

Forward primer (siehe 2.3.5)

Reverse Primer (siehe 2.3.5)

Taq DNA Polymerase (Boehringer Mannheim)

10 x Reaktionspuffer Puffer (100mM Tris/HCL pH 8.3 bei 20°C ; 500mM KCL) mit 15mM

MgCl₂(Boehringer Mannheim)

Mineralöl (Sigma)

H₂O HPLC Qualität (Merck)

Herstellung des Polyacrylamidgels:

H₂O

TEMED (Serva)

10% Ammoniumpersulfat (Serva)

40% Acrylamid/Bisacrylamid 29:1 (Appligene)

1x Tris-borate (TBE): 0.09M Tris-borate (Gibco); 0.002M EDTA (Sigma)

Elektrophorese:

Laufpuffer: 1x Tris-borate (TBE): 0.09M Tris-borate; 0.002M EDTA

Größenmarker : 1kb DNA Leiter (1µg/µl) (Gibco)

Färbungen:

Ethidiumbromidfärbung: 10mg/ml Ethidiumbromid (Sigma)

Restriktionsenzym:

CFO 1 (Rosch)

2.1.2) Material und Geräte

Elektrophoresesystem : Minigel Biometra
Spannungsgerät: Biometra Power Pack P25
UV Lampe
Polaroidkamera

2.2) Patientenkollektiv

Das Untersuchungsmaterial in der vorliegenden Studie stammt von Patienten aus der chirurgischen Klinik des Evangelischen und Johanniter Klinikum in Dinslaken in NRW, bei denen aufgrund einer Adipositas per magna eine magenverkleinernde Operation (horizontale oder vertikale Magensegmentation) durchgeführt wurde. Das von der chirurgischen Klinik zur Verfügung gestellte Patientenblut wurde im Labor der Medizinischen Kernklinik und Poliklinik des Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf zur DNA Isolierung sowie zur Ermittlung von Laborparametern verwendet, welches die Grundlage dieser experimentellen Arbeit bildet.

In der Studie wurde die DNA von insgesamt 369 Patienten analysiert, jedoch konnte nur bei 335 Patienten der Genotyp des FABP2 Gens ermittelt werden. In der folgenden Tabelle sind wichtige paraklinische Daten der untersuchten Population zusammengestellt.

	Anzahl N	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standardabweichung
Alter (Jahre)	333	38.5	17.0	64.0	9.5
Gewicht (kg)	332	146.2	82.0	246.0	27.8
BMI (kg/m ²)	332	51.4	35.0	82.0	7.9
Glucose (mg/dl)	321	116.3	52.0	356.0	39.5
Insulin (µU/ml)	319	17.4	1.0	115.0	11.5
Cholesterin (mg/dl)	329	205.2	124.0	359.0	38.4
Triglyceride (mg/dl)	329	175.6	29.0	966.0	112.7
LDL (mg/dl)	312	128.7	57.0	236.0	31.8
HDL (mg/dl)	328	41.5	15.0	98.0	10.7
VLDL (mg/dl)	312	31.2	6.0	96.0	13.7
Leptin (ng/ml)	185	64.0	4.0	199.0	34.3

Tabelle 3: paraklinische Daten der Studiengruppe

2.3) Analyse des FABP2 Gens

Bei 335 Patienten wurde eine strukturelle Analyse des FABP2 Gens durchgeführt. Dabei wurde zunächst aus Blutzellen Patienten DNA isoliert und anschließend der zu untersuchende spezifische Sequenzabschnitt durch PCR amplifiziert. Schließlich erfolgte eine Genotypisierung mit Hilfe von Restriktionsenzymen.

2.3.1) DNA Isolierung

Es werden 10 ml Patientenblut mit einer EDTA Monovette abgenommen. Nach zehnminütiger Zentrifugation wird 2 ml der Phase, welche sich zwischen dem Serum und dem korpuskulärem Anteil befindet, abpipettiert. Diese Interphase, auch „Buffycoat“ genannt, enthält Leukozyten, aus denen die notwendige DNA nach mindestens zweistündiger Lagerung bei Raumtemperatur isoliert werden kann. Durch eine Temperaturreduktion auf minus 20° Celsius hämolysieren Erythrozyten, so daß anschließend die DNA haltigen Zellen von den Erythrozyten getrennt werden können. Schließlich werden die DNA haltigen Zellen durch Proteinase K und Lysis-Puffer aufgeschlossen, wobei Proteine abgebaut werden. Die genomische DNA bleibt hierbei intakt und kann durch Salz und Ethanol gefällt werden.

2.3.2) PCR

Die PCR (polymerase chain reaction) stellt ein in vitro Verfahren zur gezielten Vermehrung von DNA mit Hilfe von synthetischen Oligonukleotiden und dem Enzym DNA-Polymerase dar. Durch wiederholte thermische Zyklen wird aus einer DNA Lösung ein spezifischer DNA Abschnitt vermehrt. Hierbei definieren synthetische Oligonukleotide den DNA Abschnitt, der amplifiziert werden soll. Sie werden PCR Primer genannt, da nach ihrer Anlagerung an einen DNA Einzelstrang von ihrem Ende ausgehend das Enzym DNA-Polymerase den komplementären Strang neu synthetisieren kann. Damit die DNA Neusynthese stattfinden kann, müssen neben den bereits erwähnten Primern und der Polymerase auch die vier verschiedenen reaktiven DNA-Bausteine, die sogenannten Nukleotide, im Reaktionsgemisch vorhanden sein.

Die eigentliche PCR-Reaktion findet in kleinen Reaktionsgefäßen in einem sogenannten Thermocycler statt. Am Beginn jedes PCR Zyklus steht eine Denaturierung der Doppelstrang DNA durch Erwärmung auf eine Temperatur über 90°C, wodurch die beiden komplementären

DNA Stränge voneinander getrennt werden. Anschließend binden Primer an den zu amplifizierenden DNA Einzelstrang. Damit dieses „annealing“ stattfinden kann, muß zuvor der Reaktionsansatz auf eine durch den Primer festgelegte Temperatur abgekühlt werden. Anschließend lagern sich an den Einzelstrang korrespondierende Desoxynucleotid-triphosphate an, die dem Reaktionsgemisch ebenfalls in ausreichender Menge zugefügt worden sind. Damit die Taq DNA Polymerase, welche die Verlängerung der Primer gewährleistet, optimal katalysieren kann, wird die Temperatur des Reaktionsgemisches auf 72° C erhöht.

Verwendet man in einem PCR-Ansatz einen Primer, welcher am sense Strang bindet (=forward primer) und einen, der am antisense Strang bindet (=reverse primer), so erhält man nach jedem PCR Zyklus eine Verdoppelung des zwischen diesen Primern befindlichen DNA Abschnitts. Denaturiert man anschließend die neu synthetisierte doppelsträngige DNA durch eine Temperaturerhöhung in ihre Einzelstränge, so können erneut die Primer binden und der Prozeß wiederholt sich. In jedem Folgezyklus findet nunmehr erneut eine Verdopplung dieses DNA Abschnittes statt, wodurch es zu einer exponentiellen Vermehrung der Zielsequenz kommt. Theoretisch errechnet sich daraus, ausgehend von einer einzelnen Kopie zu Beginn der PCR, daß bereits nach 32 Zyklen 2 Milliarden Kopien des zu untersuchenden DNA-Abschnittes vorliegen.

2.3.3) PCR-Reaktionsansatz

Der verwendete Thermocycler ermöglicht die gleichzeitige Amplifizierung von bis zu 19 DNA Proben.

Hierzu wird zunächst ein Mastermix hergestellt, welcher ein Reaktionsansatz für mehrere PCR Proben ist. Um einen Mastermix herzustellen, wird entsprechend der Anzahl der zu untersuchenden DNA Proben ein quantitativ Vielfaches der Einzelmengen verwendet. Folgende Tabelle veranschaulicht diesen Sachverhalt.

Substanz	Konzentration	Menge für eine DNA Probe	Mastermix für 10 DNA Proben
H ₂ O		18.6 µl	186 µl
Puffer	10x	2,5 µl	25 µl
dNTP	10mM	0.7 µl	7 µl
Forward primer	1 pmol/ul	1 µl	10 µl
Reverse Primer	1 pmol/ul	1 µl	10 µl
Taq DNA Polymerase	1U/ul	0.2 µl	2 µl
Summe		24 µl	240 µl

Tabelle 4: Herstellung der Mastermixlösung

Nach Herstellung des Mastermix, wird in jedes der 0.5 ml Eppendorf Reaktionsgefäße zunächst 24 µl des hergestellten Reaktionsansatzes und anschließend 1µl Patienten DNA pipetiert.

Während der PCR wird die Reaktionslösung auf Temperaturen bis zu 95°C erhitzt. Um bei diesen hohen Temperaturen ein Verdampfen der Reaktionsansatzes zu verhindern, welche durch Veränderung der Konzentration der einzelnen Substanzen den Ablauf der PCR stören könnte, wird vor Beginn der PCR das Reaktionsgemisch mit Mineralöl überschichtet.

2.3.4) Qualitätskontrolle

Der verwendete Thermozykler besteht aus drei Blöcken, wobei in jedem Block maximal 19 Proben amplifiziert werden können. Der Mastermix wird stets für maximal 19 DNA Proben angelegt. Da während der gesamten PCR Vorbereitungsphase eine Kontamination des Reaktionsansatzes mit fremder DNA stattfinden kann, wird zur Qualitätssicherung bei der Herstellung jedes Mastermixes stets eine Kontrolle durchgeführt. Hierzu wird eines der Eppendorf Reaktionsgefäße lediglich mit Mastermix und anstelle von Patienten DNA mit Wasser gefüllt. Im Falle einer Kontamination der Mastermixlösung oder des verwendeten Wassers mit fremder DNA würde nach Ablauf der PCR in der Kontrollprobe replizierte DNA nachweisbar sein.

2.3.5) Primer

Um den gewünschten DNA Abschnitt zu amplifizieren, werden Primer eingesetzt, welche auf beiden Seiten der gewünschten Sequenz binden und somit diesen DNA Abschnitt flankieren. Beide Bindungsstellen der Primer befinden sich an nicht kodierenden Abschnitte des Exons. Die verwendeten Primersequenzen sind in der folgenden Abbildung dargestellt.

FEX-2S (sense Primer):	5' - CCACTTCCTATGGGATTTGACT-3'
FEX-2A (antisense Primer):	5' - TTGGGTAGAAAAATCAAGAA-3'

Abbildung 2: Sequenzen des sense und antisense Primers

2.3.6) Thermozykler

Der Thermozykler steuert durch automatische Thermoregulation den Ablauf der PCR. Die folgende Tabelle stellt den Zyklus dar, welche zur Amplifizierung der DNA verwendet wurde.

Anzahl der Zyklen	Vorgang	Zeitdauer	Temperatur
1	DNA Denaturierung	5 min	95° C
	Annealing	1 min	60° C
	Elongation	1 min	72° C
33	DNA Denaturierung	1 min	95° C
	Annealing	1 min	60° C
	Elongation	1 min	72° C
1	DNA Denaturierung	1 min	95° C
	Annealing	1 min	60° C
	Elongation	10 min	72° C
anschließend Abkühlung auf Raumtemperatur			

Tabelle 5: thermische Zyklen zur Amplifizierung der DNA

Nach Ablauf von 35 PCR Zyklen steht die amplifizierte DNA Sequenz in ausreichender Menge für die weitere Analyse zu Verfügung. Um festzustellen, ob die PCR erfolgreich verlaufen ist, und um eine Kontamination der Proben mit fremder DNA auszuschließen, werden die Kontrollprobe sowie die übrigen PCR Produkte elektrophoretisch aufgetrennt.

Anschließend wird das Gel mit einem speziellen Farbstoff (Ethidiumbromid) behandelt, wodurch die einzelnen DNA-Banden bei erfolgreich durchgeführter PCR unter UV-Licht sichtbar werden. Da zu der Kontrollprobe keine DNA hinzugefügt wurde, wird eine Kontamination des Mastermixes durch Nachweis von amplifizierter DNA auffallen. Im Falle einer Kontamination der Kontrollprobe werden alle DNA Proben, welche mit dem selben Mastermix hergestellt worden sind, als kontaminiert angesehen und verworfen.

2.3.7) Restriktionsenzyme und Verdau

Dem Thr⁵⁴ Polymorphismus des FABP2 Gens liegt eine G→A Basensubstitution im Codon 54 des FABP2 Gens zugrunde. Die veränderte Basenfolge führt bei der Translation dieses Genabschnitts zu einer Substitution der Aminosäure Alanin durch die Aminosäure Threonin. Die folgende Abbildung veranschaulicht diesen Sachverhalt.

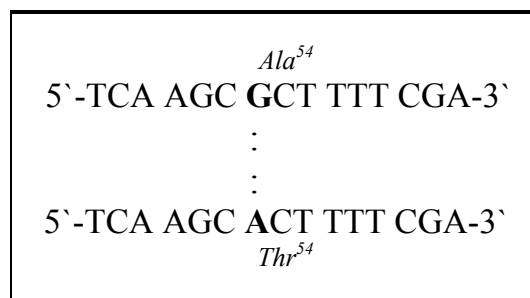


Abbildung 3 : Codon 54 des FABP2 Gens: Wildtyp (Ala⁵⁴) und Polymorphismus (Thr⁵⁴)

Die Genotypisierung der Probanden erfolgt mittels enzymatischen Verdau der amplifizierten DNA. Das verwendete Restriktionsenzym CFO1 hat die Eigenschaft, die DNA nach der Basenfolge GCGC zu schneiden. Infolge der Basensubstitution im Codon 54 des FABP2 Gens geht die Bindungsstelle des Restriktionsenzym verloren.

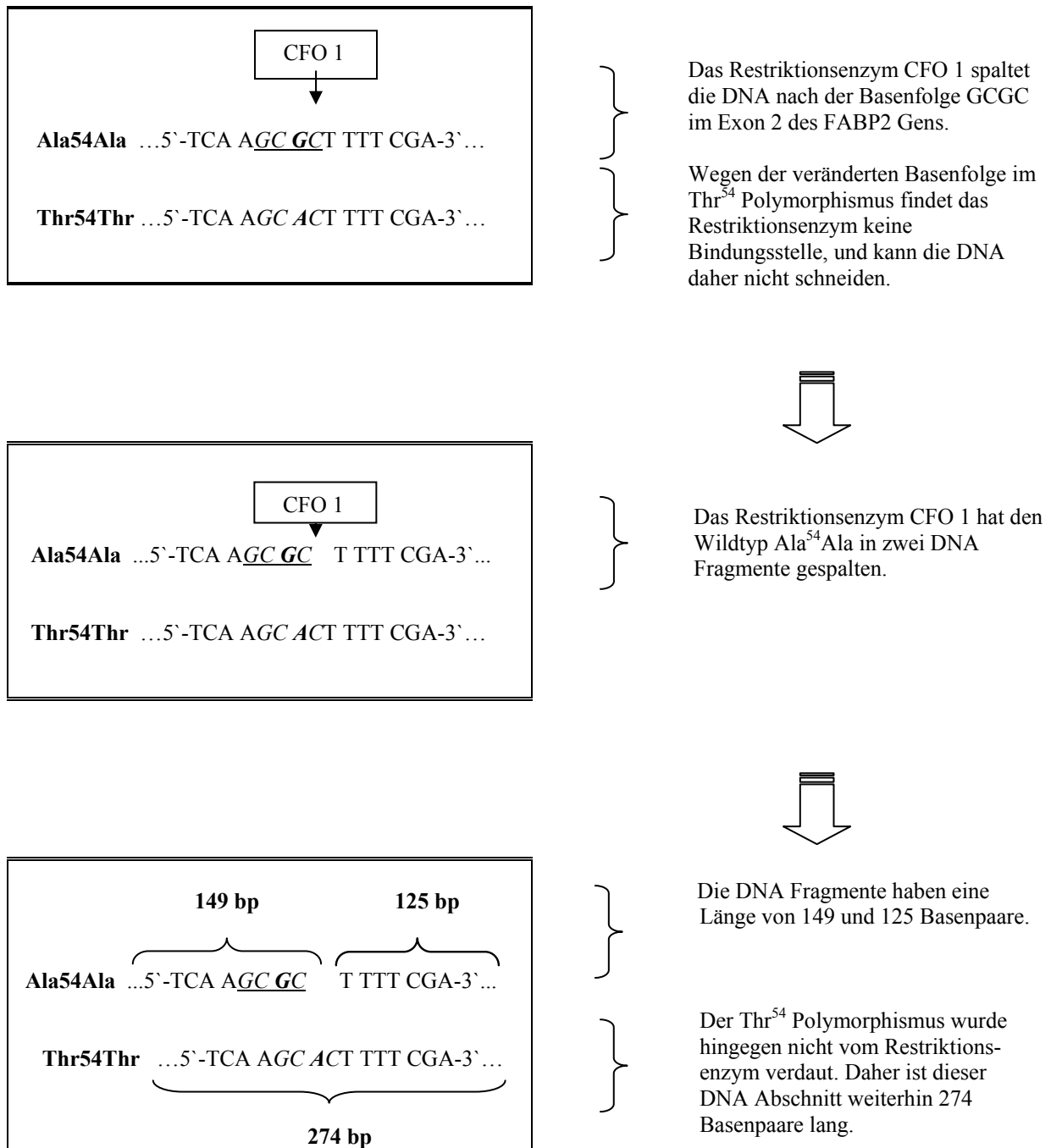


Abbildung 4: enzymatischer Verdau des FABP2 Gens mit dem Restriktionsenzym CFO1

Das Restriktionsenzym hat eine Ausgangskonzentration von 10U/µl. Nach einer 1:10 Verdünnung werden 2 µl dieser Lösung 20 µl des Reaktionsgemisches beigegeben. Da das CFO1 Restriktionsenzym sein Aktivitätsmaximum bei 37°C hat, wird die Lösung für 12 bis 24 Stunden bei dieser Temperatur in den Brutschrank gelagert. Anschließend erfolgt die elektrophoretische Auftrennung der Nucleinsäuren unter Verwendung eines Polyacrylamid Gels.

2.3.8) Herstellung des Polyacrylamid Gels

Zwei Glasplatten (19 cm x 16 cm) werden zunächst mit Wasser und Spülmittel und anschließend mit Ethanol gereinigt und getrocknet. Die Gummidichtung wird zwischen die beiden Glasplatten mit Klammern geklemmt. In einem Kolben werden H₂O, 1xTBE und 10% Acrylamid/Bisacrylamid gemischt (siehe Tabelle 6: Herstellung des Polyacrylamidgels). Nachdem Ammoniumpersulfat und TEMED hinzugefügt worden sind, wird der Kolben vorsichtig geschüttelt und das Gemisch zwischen die Glasplatten gegossen, bis etwa 2 cm unterhalb des anschliessend einzusetzenden Kammes (Taschenformer). Nach wenigen Minuten polymerisiert das Gel, und der Kamm wird vorsichtig herausgezogen, um die entstandenen Taschen nicht zu verletzen. Anschließend werden die Taschen behutsam unter Zuhilfenahme einer Spritze mit 1x TBE ausgewaschen. Bevor die Glasplatten samt Gel in das Elektrophoresegerät eingespannt werden, wird die Gummidichtung entfernt.

verwendete Substanzen	Menge
H ₂ O	4880 µl
1x Tris-borate(TBE): 0.09M Tris-borate; 0.002M EDTA	750 µl
40% Acrylamid/Bisacrylamid 29:1 (Appligene)	1880 µl
TEMED (Serva)	15 µl
10% Ammoniumpersulfat (Serva)	100 µl

Tabelle 6: Herstellung des 10% Polyacrylamidgels

2.3.9) Gelelektrophorese

Zur Auftrennung des PCR Produktes wurde die Gelelektrophorese verwendet. Es handelt sich hierbei um ein biochemisches Analyseverfahren, bei dem aufgrund unterschiedlicher Wanderungsgeschwindigkeiten von DNA Fragmenten in einem elektrischen Feld eine Auftrennung der PCR Produkte möglich ist. Die Wanderungsgeschwindigkeit ist einerseits von der Größe und Ladung der doppelsträngigen DNA Fragmente und andererseits von der Porengröße des aus vernetzten Molekülen bestehenden Trägergels abhängig, wobei letzteres durch eine Veränderung der verwendeten Substanzen Acrylamid und Bisacrylamid variiert werden kann. Acrylamid bildet in Anwesenheit freier Radikale in einer Kettenreaktion lange Polymere. Das Bisacrylamid hat hierbei die Aufgabe, diese Polymere miteinander zu vernetzen und das Gel zu verfestigen. Als Katalysator wird TEMED (N, N, N',N'-Tetramethylethylendiamin), als Radikalbildner Ammoniumpersulfat eingesetzt.

2.3.10) Ethidiumbromidlösung

Die Ethidiumbromidlösung wird zur Färbung des PCR Produktes eingesetzt, welches zuvor mit Restriktionsenzymen inkubiert wurde. Hierzu wird das Gel für wenige Minuten in eine Ethidiumbromidlösung gelegt. Das Ethidiumbromid interkaliert zwischen Basenpaaren doppelsträngiger DNA, wobei die anschließende Detektion der DNA Banden auf einem UV Transluminator erfolgt. Die unter UV Licht fluoreszierenden Banden wurden anschließend zur Dokumentation photographiert.

2.3.11) Ergebnisse des enzymatischen Verdaus

Das Bandenmuster des verwendeten DNA Markers ist in der Abbildung 5 (A) dargestellt. Überdies ist in der Abbildung 5 das elektrophoretische Bandenmuster der Genotypen Ala⁵⁴Ala, Ala⁵⁴Thr und Thr⁵⁴Thr abgebildet, wie sie nach erfolgreicher Amplifikation und enzymatischen Verdau anzutreffen wären.

Abbildung 5 (B) entspricht dem elektrophoretischem Bild des Thr⁵⁴Thr Genotyps. Wegen der veränderten Basenfolge im Thr⁵⁴ Polymorphismus findet das Restriktionsenzym CF0 1 keine Bindungsstelle, und kann daher die DNA nicht schneiden. Dieser DNA Abschnitt ist 274 Basenpaare groß.

Abbildung 5 (C) entspricht dem elektrophoretischem Bild des Ala⁵⁴Ala Genotyps. Das Restriktionsenzym spaltet die DNA nach der Basenfolge GCGC im Exon 2 des FABP2 Gens in zwei Fragmente, welche 149 und 125 Basenpaare lang sind.

Abbildung 5 (D) entspricht dem elektrophoretischem Bild des Ala⁵⁴Thr Genotyps. Es sind 3 Banden zu erkennen, wobei die Bande mit der Größe von 274 Basenpaare dem Thr⁵⁴ Allel entspricht. Die Banden mit den Größen 149bp und 125bp entsprechen dem Restriktionsprodukt des Ala⁵⁴ Allels.

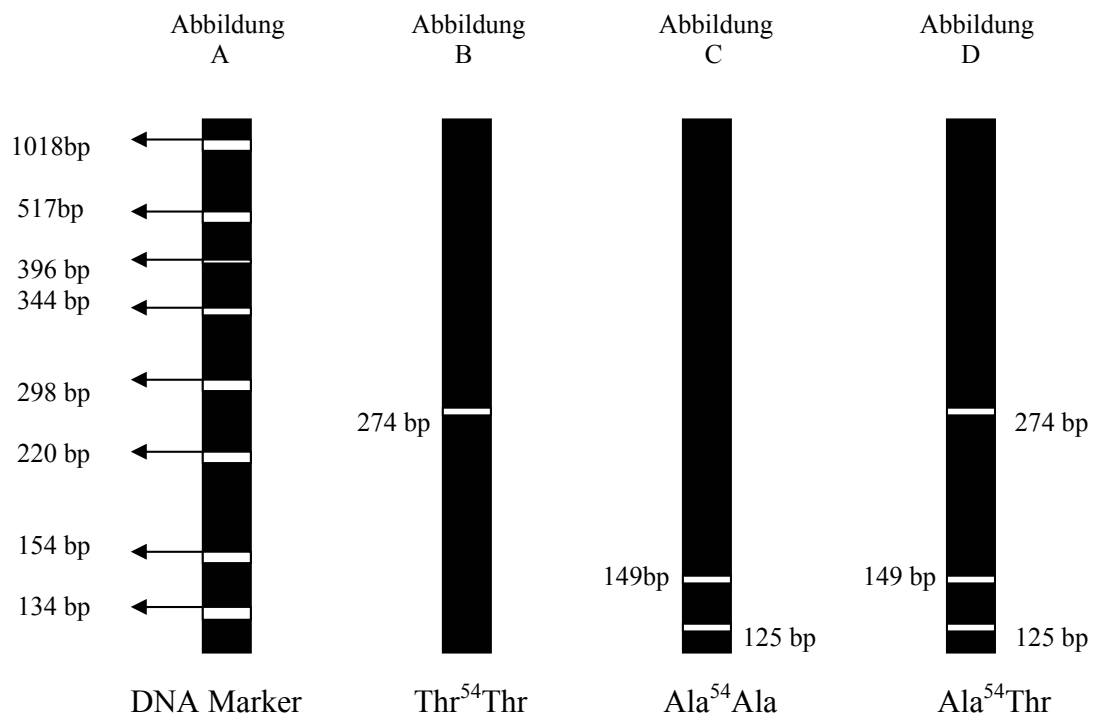


Abbildung 5 : DNA Bandenmuster der Thr⁵⁴Thr, Ala⁵⁴Ala und Ala⁵⁴Thr Polymorphismen

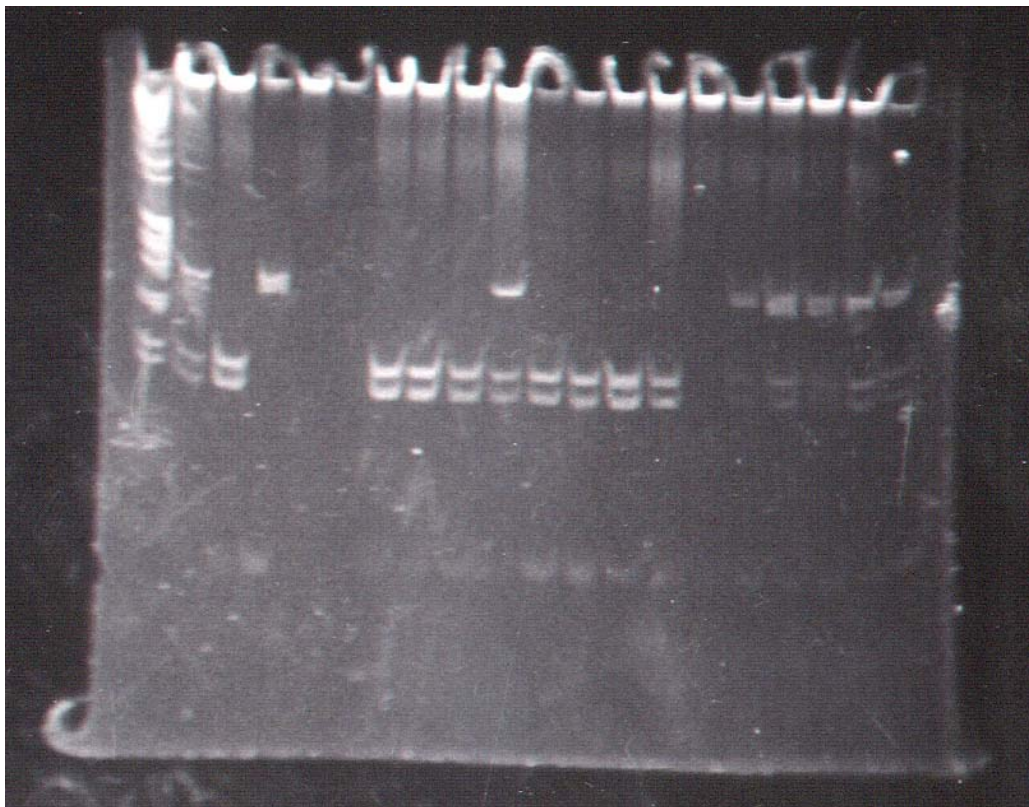


Abbildung 6 : DNA Bandenmuster Experiment

3) Ergebnisse

3.1) Demographische Daten

3.1.1) Geschlechterverteilung und Altersstruktur

An der Studie nahmen insgesamt 335 Patienten teil, wobei Frauen (n=271) gegenüber Männern (n= 61) häufiger vertreten waren. Bei 3 Patienten liegen keine Angaben zum Geschlecht vor. Das durchschnittliche Alter der männlichen und weiblichen Studienteilnehmer ist annähernd identisch (Frauen: 38.4 ± 9.8 Jahre, Männer: 39.2 ± 7.8 Jahre). Die folgende Abbildung veranschaulicht die Altersverteilung der weiblichen und männlichen Probanden.

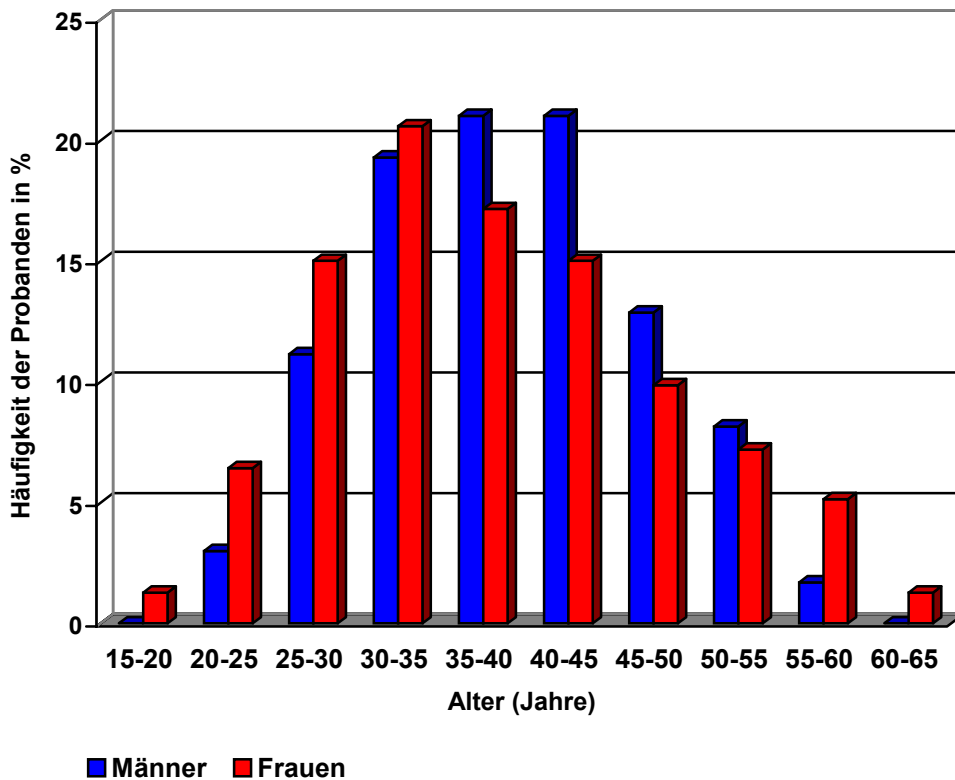


Abbildung 7 : Altersstruktur der männlichen und weiblichen Probanden

	Anzahl	Mittelwert Alter [Jahre]	Minimum Alter [Jahre]	Maximum Alter [Jahre]	Standard- abweichung Alter [Jahre]
Gesamt	333	38.5	17	64	9.5
Frauen	272	38.4	17	64	9.8
Männer	61	39.2	22	56	7.8

Tabelle 7 : Altersverteilung der untersuchten Population

3.1.2) BMI

Bei allen Studienteilnehmern liegt eine morbid Adipositas vor. Der durchschnittliche BMI in der Gesamtpopulation beträgt $51,4 \pm 7,8 \text{ kg/m}^2$, wobei dieser bei den weiblichen (51.4 kg/m^2) und männlichen (51.3 kg/m^2) Probanden annähernd identisch ist.

Mehr als 70% der männlichen und weiblichen Probanden haben einen BMI zwischen 40 und 60 kg/m^2 .

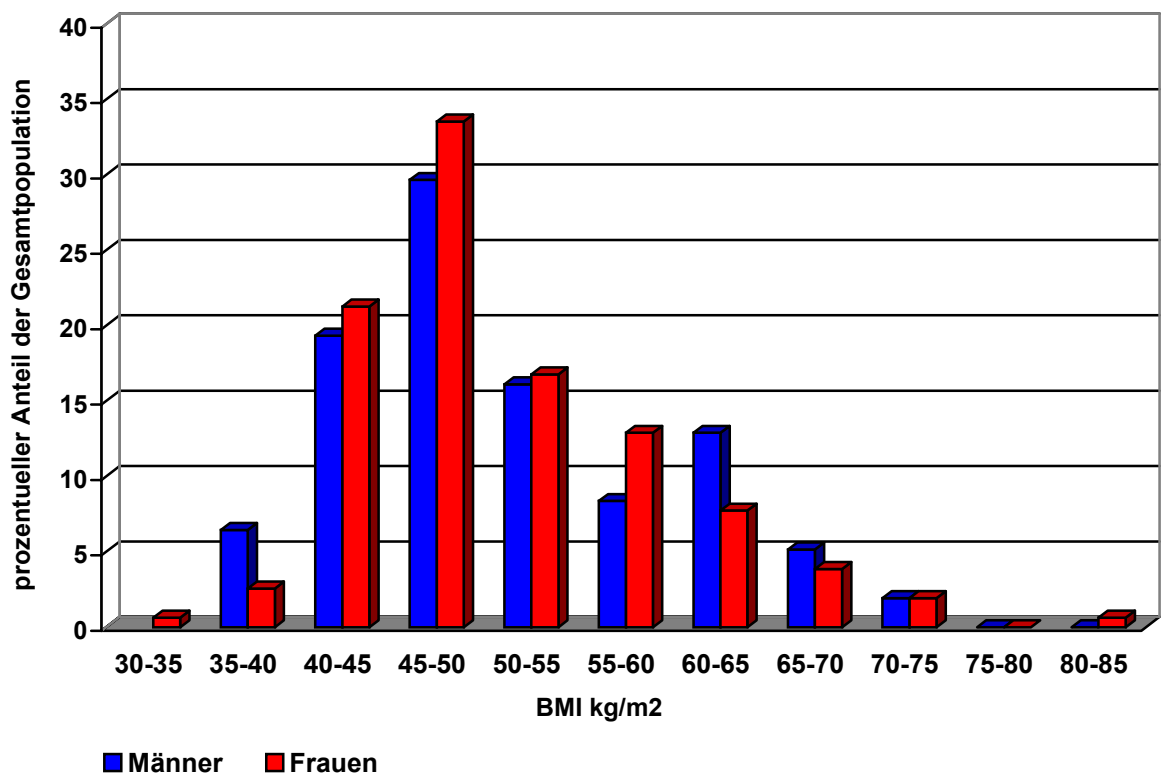


Abbildung 8: Ausmaß des BMI in unterschiedlichen Altersgruppen bei den männlichen und weiblichen Probanden

	Anzahl	Mittelwert BMI [kg/m ²]	Minimum BMI [kg/m ²]	Maximum BMI [kg/m ²]	Standardabweichung BMI [kg/m ²]
Gesamt	332	51.3	35	82	7.85
Frauen	271	51.4	35	82	7.7
Männer	61	51.3	38	71	8.4

Tabelle 8 : BMI Ausmaß der männlichen und weiblichen Probanden

3.1.3) Anteil der Patienten mit NIDDM

Die Anzahl der Diabetiker in dieser Studie beläuft sich auf 78 Patienten. Bei 3 Patienten liegen keine Informationen zum diabetischen Status vor.

	Anzahl der Diabetiker	Anzahl der nicht Diabetiker	keine Angaben zum Diabetikerstatus	Summe
Frauen	57 (21%)	214 (79%)	1	272
Männer	21 (34%)	40 (66%)		61
Geschlecht unbekannt			2	2
Summe	78	254	3	335

Tabelle 9: Anzahl und Häufigkeit von Patienten mit NIDDM

Während etwa ein Drittel (34%) der männlichen Probanden in der Studie Diabetiker sind, beträgt der Anteil der weiblichen Probanden mit NIDDM nur ein Fünftel (21%).

3.1.4) Hypercholesterinämie und gemischte Hyperlipoproteinämie

Bei 167 der 335 Probanden liegen pathologisch veränderte Fettstoffwechselwerte vor. 107 Patienten haben eine Hypercholesterinämie (Cholesterin >200mg/dl und Triglyceridwerte ≤200 mg/dl) und bei 61 Patienten liegt eine gemischte Hyperlipoproteinämie vor (Cholesterin >200 mg/dl sowie Triglyceride >200 mg/dl).

	Anzahl aller Probanden	Hypercholesterinämie (=Cholesterin >200mg/dl und TG ≤200 mg/dl)	gemischte Hyperlipoproteinämie (=Cholesterin >200mg/dl und TG >200mg/dl)
Frauen	272	94 (35%)	34 (13%)
Männer	61	12 (20%)	27 (44%)
Summe	333*	106 (32%)	61 (18%)

Tabelle 10 : Anteil der Patienten mit Fettstoffwechselstörungen

*=bei 2 Probanden liegen keine Daten zur Geschlechtszugehörigkeit vor
Prozentangaben sind auf das jeweilige Geschlecht bezogen

Auffällig ist, daß bei Frauen eine Hypercholesterinämie fast zweimal häufiger vorkommt als bei Männern, und daß bei den untersuchten Männern eine gemischte Hyperlipidämie zweimal häufiger vorkommt als bei den weiblichen Probanden.

3.2) Frequenz des Thr⁵⁴ Polymorphismus

3.2.1) Frequenz des Thr⁵⁴ Polymorphismus in der Population

Die Frequenz des Thr⁵⁴ Polymorphismus des FABP2 Gens läßt sich mit der folgenden Formel berechnen:

$\text{Frequenz T} = \frac{2 \text{ TT} + \text{ AT}}{\text{ AA} + \text{ AT} + \text{ TT}}$	wobei AA, AT ,TT die Anzahl der Genotypenträger sind
--	--

Demzufolge beträgt die Frequenz des Thr⁵⁴ Polymorphismus bei der untersuchten morbid adipösen Population 26.8%, wobei es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Häufigkeit des Thr⁵⁴ Allels zwischen weiblichen Probanden (27.2 %) und männlichen Probanden (25.4%) gibt.

	Alle Probanden	Frauen	Männer
Anzahl der Probanden	335*	271	61
Genotyp Ala 54 Ala	175	140	35
Genotyp Ala 54 Thr	137	116	21
Genotyp Thr 54 Thr	21	16	5
Frequenz Thr	0.268	0.272	0.254

Tabelle 11: Genotypenverteilung der männlichen und weiblichen Probanden
* bei 3 Patienten lagen keine Information zum Geschlecht vor

3.2.2) Thr⁵⁴ Polymorphismus und Fettstoffwechselerkrankungen

Um festzustellen, ob der Thr⁵⁴ Polymorphismus einen Einfluß auf die Entstehung von Fettstoffwechselstörungen hat, kann die Frequenz des Thr⁵⁴ Polymorphismus in einer Population mit Fettstoffwechselstörungen ermittelt werden. Diese Ergebnisse werden anschließend mit der Frequenz des Thr⁵⁴ Polymorphismus in einer fettstoffwechsel-gesunden Population verglichen. Falls in den beiden untersuchten Populationen ein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des untersuchten Allels ermittelt wird, so liegt angesichts der in vitro Ergebnisse der Verdacht nahe, dass der Polymorphismus einen Einfluß auf die veränderte Stoffwechsellage in vivo hat. In den folgenden Tabellen sind Daten von Patienten ohne Fettstoffwechselstörung, mit Hypercholesterinämie sowie mit gemischter Hyperlipidämie gegenübergestellt. Überdies wurde die Häufigkeit des Thr⁵⁴ Polymorphismus in jeder Gruppe ermittelt.

	alle Patienten N = 335	Patienten ohne Lipidstoffwechsel- störung N=142	gemischte Hyperlipidämie Diabetiker N=34	gemischte Hyperlipidämie nicht Diabetiker N=46
Frau/Mann	271/61**	126/15*	19/15	30/16
Alter [Jahre]	39+/-9	36+/- 9	40+/-7	40+/-8
Gewicht[kg]	146+/-28	148 +/- 27	145+/-25	148+/-29
BMI[kg/ m ²]	51+/-8	52 +/- 8	50+/-6	51+/-8
NIDDM	78	23	34	0
Glukose[mg/dl]	116+/-39	107+/-26	185+/-66	108+/-16
Triglyceride[mg/dl]	176+/-113	119+/-37	343+/-147	306+/-136
Cholesterin[mg/dl]	205+/-38	172+/-17	229+/-29	227+/-37
LDL[mg/dl]	129+/-32	107+/-18	134+/-32	132+/-28
HDL[mg/dl]	42+/-11	42+/-9	33+/-9	35+/-8
VLDL[mg/dl]	31+/-14	24+/-7	55+/-14	51+/-10
Insulin[μU/ml]	17+/-12	18+/-11	17+/-8	17+/-9
Leptin[ng/ml]	64 +/-34	73+/-36	45+/-20	56+/-32
AA	175	76	17	22
AT	139	60	15	20
TT	21	6	2	4
Frequenz T	0.27	0.25	0.30	0.30

Patienten ohne Lipidstoffwechselstörung : Cholesterin < 200 mg/dl sowie Triglyceride < 200 mg/dl

Patienten mit gemischter Hyperlipidämie : Cholesterin >200mg/dl sowie Triglyceride > 200mg/dl

* Daten zur Geschlechtszugehörigkeit von einem Patienten fehlen

** Daten zur Geschlechtszugehörigkeit von drei Patienten fehlen

	Patienten ohne Lipidstoffwechsel- Störung* N=142	Patienten mit Hypercholesterin- ämie N = 168	Diabetiker mit Hypercholesterin- ämie N=47	nicht Diabetiker mit Hypercholesterin- ämie N=120
Frau/Mann	126/15*	128/39*	31/16	97/23
Alter [Jahre]	36+/- 9	41+/-10	43+/-8	39+/-10
Gewicht[kg]	148 +/- 27	145+/-28	145+/-28	145+/-28
BMI[kg/ m ²]	52 +/- 8	51+/-8	50+/-7	51+/-8
NIDDM	23	47	47	0
Glukose[mg/dl]	107+/-26	123+/-44	169+/-54	104+/-18
Triglyceride[mg/dl]	119+/-37	213+/-135	275+/-160	189+/-117
Cholesterin[mg/dl]	172+/-17	235+/-28	234+/-20	235+/-31
LDL[mg/dl]	107+/-18	152+/-26	151+/-25	153+/-26
HDL[mg/dl]	42+/-9	42+/-12	36+/-11	45+/-12
VLDL[mg/dl]	24+/-7	36+/-14	43+/-18	33+/-12
Insulin[μU/ml]	18+/-11	17+/-12	18+/-10	17+/-13
Leptin[ng/ml]	73+/-36	60+/-32	54+/-32	63+/-32
AA	76	86	23	63
AT	60	68	20	47
TT	6	14	4	10
Frequenz T	0.25	0.286	0.298	0.279

Tabelle 12: klinische Parameter sowie Allelfrequenzen von diabetischen und nichtdiabetischen Patienten mit und ohne Fettstoffwechselstörung

Wie aus den Tabellen zu entnehmen ist, unterscheiden sich die Allelfrequenzen bei diabetischen und nichtdiabetischen Patienten mit und ohne Lipidstoffwechselstörung nicht signifikant voneinander.

Eine statistische Analyse der Allelfrequenzen widerlegt einen Zusammenhang zwischen dem Thr⁵⁴ Allel und einer Hypercholesterinämie beziehungsweise einer gemischten Hyperlipidämie.

3.2.3) Thr⁵⁴ Polymorphismus und NIDDM

Um festzustellen, ob der Thr⁵⁴ Polymorphismus einen Einfluß auf die Manifestation des NIDDM hat, werden die Frequenzen des Thr⁵⁴ Allels bei Typ 2 Diabetikern und Patienten ohne diabetischer Stoffwechsellaage miteinander verglichen. In der folgenden Tabelle sind klinische Daten der untersuchten Subpopulationen gegenübergestellt.

	alle Patienten N = 335	nicht Diabetiker N = 254	Diabetiker N = 78
Frau/Mann	271 / 61*	40 / 214	21 / 57
Alter [Jahre]	39 +/- 9	37 +/- 9	42 +/- 9
Gewicht[kg]	146 +/- 28	147 +/- 28	145 +/- 26
BMI[kg/ m ²]	51 +/- 8	51 +/- 8	51 +/- 7
NIDDM	78	0	78
Glukose[mg/dl]	116 +/- 39	102 +/- 17	160 +/- 55
Triglyceride[mg/dl]	176 +/- 113	160 +/- 97	229 +/- 143
Cholesterin[mg/dl]	205 +/- 38	203 +/- 40	212 +/- 34
LDL[mg/dl]	129 +/- 32	128 +/- 32	132 +/- 30
HDL[mg/dl]	42 +/- 11	43 +/- 11	36 +/- 10
VLDL[mg/dl]	31 +/- 14	29 +/- 12	38 +/- 17
Insulin[μU/ml]	17 +/- 12	17 +/- 12	18 +/- 11
Leptin[ng/ml]	64 +/- 34	67 +/- 35	55 +/- 29
AA	175	136	38
AT	139	102	35
TT	21	16	5
Frequenz T	0.27	0.264	0.288

Tabelle 13: Klinische Parameter und Genfrequenzen von Patienten mit NIDDM und nicht diabetischer Stoffwechsellaage

*=Daten zur Geschlechtszugehörigkeit von drei Patienten fehlen

Die Frequenz des Threonin Allels in der untersuchten adipösen Population beträgt 27%.
 Es gibt keinen signifikanten Unterschied in der Thr 54 Allelhäufigkeit zwischen Patienten mit NIDDM (26.4%) und Patienten ohne diabetischer Stoffwechsellage (28.8%).
 Diese Ergebnisse lassen die Schlußfolgerung zu, daß bei morbid adipösen Patienten der Thr⁵⁴ Polymorphismus keine wesentliche Rolle in der Pathogenese des NIDDM spielt.

3.2.4) Frequenz des Thr⁵⁴ Allels bei BMI unterschiedlichen Ausmaßes

In der folgenden Darstellung sind die Häufigkeiten des Thr⁵⁴ Polymorphismus bei Patienten mit unterschiedlichem BMI tabellarisch dargestellt.

Um festzustellen, ob der Thr⁵⁴ Polymorphismus des FABP2 Gens einen möglichen Einfluß auf das Ausmaß der Adipositas hat, wird die Häufigkeit des Thr⁵⁴ Polymorphismus bei Patienten mit unterschiedlichem BMI mit einer Referenzpopulation verglichen, deren BMI einen Wert von $\leq 45 \text{ kg/m}^2$ hat.

BMI [kg/m ²] Genotyp	Referenzgruppe	>45 < 50	>50 < 55	>55 < 60	> 60
	≤ 45				
Ala 54 Ala	43	53	30	20	28
Ala 54 Thr	31	46	21	19	20
Thr 54 Thr	6	9	4	1	1
Summe	80	108	55	40	49
Frequenz T	26.9 %	29.6 %	26.4 %	26.3 %	22.4 %

Tabelle 14: die Frequenz des Thr⁵⁴ Allels in verschiedenen BMI Klassen

Aufgrund der Tatsache, daß die Frequenzen des Thr⁵⁴ Polymorphismus in den Gruppen mit unterschiedlichem BMI Ausmaß sich nicht signifikant voneinander unterscheiden, kann angenommen werden, daß der Thr⁵⁴ Polymorphismus bei morbid adipösen Patienten keinen wesentlichen Einfluß auf das Ausmaß der Adipositas hat.

4) Diskussion

In experimentellen Studien konnte für den Thr⁵⁴ Polymorphismus des FABP2 Gens eine erhöhte Bindungsaffinität sowie ein erhöhter transzellulärer Transport von langkettigen Fettsäuren nachgewiesen werden (Baier, Bogardus et al. 1996). Aufgrund dieser Ergebnisse und den Beobachtungen, daß es bei Patienten mit dem Thr⁵⁴ Polymorphismus zu einer erhöhten postprandialen Lipidämie (Agren, Valve et al. 1998; Georgopoulos, Aras et al. 2000; Agren, Vidgren et al. 2001) und Insulinresistenz kommt (Baier, Sacchettini et al. 1995; Yamada, Yuan et al. 1997) liegt die Vermutung nahe, daß der Thr⁵⁴ Polymorphismus des FABP2 Gens eine mögliche Rolle in der Pathogenese von Diabetes Mellitus, Fettstoffwechselstörungen sowie der Adipositas spielt.

In der vorliegenden experimentellen Studie wurde bei 335 morbid adipösen Patienten mit einem durchschnittlichen BMI von $51,4 \pm 7,8 \text{ kg/m}^2$ für den Thr⁵⁴ Polymorphismus des FABP2 Gens eine Genfrequenz von 26.8% ermittelt. Da die Genfrequenzen von diabetischen (26.4%) und nichtdiabetischen Patienten (28.8%) sich nicht signifikant voneinander unterschieden, kann angenommen werden, daß der Thr⁵⁴ Polymorphismus bei morbid adipösen Patienten keine wesentliche Rolle in der Pathogenese des NIDDM spielt.

Die Häufigkeiten des Thr⁵⁴ Polymorphismus bei nichtdiabetischen Patienten stimmen in verschiedenen Studien gut miteinander überein. Die folgende Tabelle veranschaulicht diesen Zusammenhang.

	eigene Studie	finnische Population [27]	Pima Indianer [19]	Framingham Offspring Study
Anzahl der Probanden	254	40	137	1684
Männer / Frauen	40 / 214	0 / 40	75/62	762/922
Alter [Jahre]	37 ± 9	43 ± 8	30 ± 7	$56,3 \pm 10 / 55,4 \pm 9,8$
BMI [kg/m^2]	51 ± 8	33.9 ± 3.4	keine Angabe	$28,3 \pm 4,2 / 26,7 \pm 5,5$
Gewicht [kg]	147 ± 28	keine Angabe	98 ± 27	keine Angabe
Frequenz Thr ⁵⁴ Allel	0.264	0.28	0.296	27.8

Tabelle 15: Frequenz des Thr⁵⁴ Allels bei nicht-Diabetiker in verschiedenen Populationen

In einer finnischen Studie wurden bei 40 nichtdiabetischen Probanden (BMI $33.9 \pm 3 \text{ kg/m}^2$) für das Thr⁵⁴ Allel eine Häufigkeit von 28% ermittelt (*Sipilainen, Uusitupa et al. 1997*). Interessanterweise stimmen auch die Allelhäufigkeiten, die von Baier et al. (*Baier, Sacchettini et al. 1995*) in einer Population von Pima Indianer kalkuliert wurden, mit den Allelhäufigkeiten in der deutschen und finnischen Population weitgehend überein. Das FABP2 Gen zeigt somit in verschiedenen, genetisch unterschiedlichen Populationen eine ähnliche Allelhäufigkeit.

Obwohl es in den verschiedenen Studien eine Diskrepanz in der Anzahl der untersuchten Männer und Frauen gibt, und auch der durchschnittliche BMI der Probanden sich in den verschiedenen Populationen voneinander unterscheidet, wirken sich diese unterschiedlichen Parameter nicht auf die Häufigkeit des untersuchten Allels aus.

Innerhalb der deutschen Population kann ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Thr⁵⁴ Allels zwischen den Geschlechtern festgestellt werden, was sich durch den autosomalen Vererbungsmodus des FABP2 Gens erklären läßt. Überdies zeigen die Ergebnisse in der deutschen Population, daß der Thr⁵⁴ Polymorphismus bei morbid adipösen Patienten keinen wesentlichen Einfluß auf das Ausmaß der Adipositas hat.

Die Häufigkeit des Thr⁵⁴ Polymorphismus in einer normalgewichtigen deutschen Population wurde bislang nicht ermittelt. Da die in der vorliegenden Studie ermittelten Daten gut mit den Allelhäufigkeiten aus anderen Studien übereinstimmen, in welchen die Allelfrequenzen des Thr⁵⁴ Polymorphismus von Probanden mit unterschiedlichen Body Mass-Indices bestimmt wurden (*Baier, Sacchettini et al. 1995; Sipilainen, Uusitupa et al. 1997; Vidgren, Sipilainen et al. 1997*), kann angenommen werden, dass der Thr⁵⁴ Polymorphismus auch in der deutschen Bevölkerung keinen wesentlichen Einfluß auf das Ausmaß des BMI und somit auf den Schweregrad der Adipositas hat.

In der vorliegenden Studie konnte durch statistische Analyse der Allelfrequenzen ein Zusammenhang zwischen dem Thr⁵⁴ Allel und Fettstoffwechselstörungen widerlegt werden. Die Ergebnisse sprechen dafür, daß bei morbid adipösen Patienten der Thr⁵⁴ Polymorphismus keine wesentliche Rolle in der Pathogenese der Hypercholesterinämie und der gemischten Hyperlipidämie spielt. Somit hat die in vitro festgestellte höhere Bindungsaffinität für langkettigen Fettsäuren sowie die raschere und vermehrte Nahrungsfettaufnahme dieses Allels beim Thr⁵⁴ Polymorphismus des FABP2 Gens (*Baier, Bogardus et al. 1996*) keine Auswirkungen auf die Serum Konzentration von Triglyzeriden und Cholesterin in vivo.

In einer finnischen Studie (Vidgren, Sipilainen et al. 1997) wurden vergleichbare Ergebnisse erzielt, an der 67 adipöse Probanden mit einem BMI von $35.4 \pm 3,7 \text{ kg/m}^2$ teilnahmen. Hingegen konnte die Forschergruppe von Georgopoulos et al. (Georgopoulos, Aras et al. 2000) bei diabetischen Probanden mit dem Thr⁵⁴ Allel eine erhöhte Konzentration von Triglyceriden im Plasma nachweisen. Möglicherweise sind diese Unterschiede auf den diabetischen Stoffwechsel der Probanden in der Studie von Georgopoulos et al. zurückzuführen.

5) Zusammenfassung

In der vorliegenden experimentellen Studie wurde die Häufigkeit des Thr⁵⁴ Polymorphismus innerhalb einer morbid adipösen Population untersucht. An der Studie nahmen 335 Deutsche mit einem durchschnittlichem BMI von $51,4 \pm 7,8 \text{ kg/m}^2$ teil. Die Häufigkeit des Thr⁵⁴ Polymorphismus in der untersuchten Population beträgt 26,8%, wobei es keinen signifikanten Geschlechterunterschied in der Allelhäufigkeit gibt.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, daß der untersuchte Thr⁵⁴ Polymorphismus keinen Einfluß auf das quantitative Ausmaß des BMI in einer morbid adipösen Population hat. Durch Frequenzanalysen des Thr⁵⁴ Polymorphismus konnte überdies kein Zusammenhang zwischen dem Thr⁵⁴ Polymorphismus und einer Hypercholesterinämie oder einer gemischten Hyperlipidämie festgestellt werden.

Auch eine Korrelation zwischen dem untersuchten Thr⁵⁴ Polymorphismus und einem NIDDM ist aufgrund der ermittelten Daten als unwahrscheinlich anzusehen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß der Thr⁵⁴ Polymorphismus des FABP2 Gens keinen wesentlichen Einfluß auf den Fettstoffwechsel, das Ausmaß des BMI und der Entstehung eines NIDDM bei morbid adipösen Patienten hat.

Die Anzahl und der außergewöhnlich hohe BMI der untersuchten Probanden verleiht den Ergebnissen dieser Studie im Rahmen der Adipositasforschung einen wichtigen Stellenwert.

6) Literaturverzeichnis

Agren, J.J., Valve, R., Vidgren, H., Laakso, M. & Uusitupa, M. (1998) Postprandial lipemic response is modified by the polymorphism at codon 54 of the fatty acid-binding protein 2 gene, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 18(10), pp. 1606-1610.

Agren, J.J., Vidgren, H.M., Valve, R.S., Laakso, M. & Uusitupa, M.I. (2001) Postprandial responses of individual fatty acids in subjects homozygous for the threonine- or alanine-encoding allele in codon 54 of the intestinal fatty acid binding protein 2 gene, *Am J Clin Nutr*, 73(1), pp. 31-35.

Albu, J., Pi Sunyer FX. (1998) Obesity and Diabetes. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT (eds). Handbook of Obesity. M Dekker, New York, p 697.

Arab, L., Schellenberg, B., Schlierf, G., Blum, M., Geiss, R., Heinrich, B., Hemler, W., Holch, A., Kohlmeier, M., Mordasini, R., Muchowski, H., Oster, J., Oster, P., Vogel, G. & Wankmuller, I. (1982) Nutrition and health. A survey of young men and women in Heidelberg, *Ann Nutr Metab*, 26 Suppl, pp. 1-244.

Assmann G., Schulte H. (1992) Obesity and hyperlipidemia: results from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. In : Björntorp P, Brodoff BN (Hrsg) Obesity. Lippincott, Philadelphia, pp 502-511

Avecinna, Kanon der Medizin, Band 5, Kapitel 7.3, persische Ausgabe

Baier, L.J., Bogardus, C. & Sacchettini, J.C. (1996) A polymorphism in the human intestinal fatty acid binding protein alters fatty acid transport across Caco-2 cells, *J Biol Chem*, 271(18), pp. 10892-10896.

Baier, L.J., Sacchettini, J.C., Knowler, W.C., Eads, J., Paolisso, G., Tataranni, P.A., Mochizuki, H., Bennett, P.H., Bogardus, C. & Prochazka, M. (1995) An amino acid substitution in the human intestinal fatty acid binding protein is associated with increased fatty acid binding, increased fat oxidation, and insulin resistance, *J Clin Invest*, 95(3), pp. 1281-1287.

- Bardet, G. (1920) Sur un syndrome d'obésité congénitale avec polydactylie et retinite pigmentaire: contribution a l'étude des formes cliniques de l'obésité hypophysaire. Thèse de Médecine, Paris 170:107
- Bass, N.M. (1985) Function and regulation of hepatic and intestinal fatty acid binding proteins, *Chem Phys Lipids*, 38(1-2), pp. 95-114.
- Beales, P.L., Elcioglu, N., Woolf, A.S., Parker, D. & Flintner, F.A. (1999) New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey, *J Med Genet*, 36(6), pp. 437-446.
- Beisiegel, U., Weber, W. & Bengtsson-Olivecrona, G. (1991) Lipoprotein lipase enhances the binding of chylomicrons to low density lipoprotein receptor-related protein, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88(19), pp. 8342-8346.
- Bergstrom, A., Pisani, P., Tenet, V., Wolk, A. & Adami, H.O. (2001) Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe, *Int J Cancer*, 91(3), pp. 421-430.
- Biedel, A. (1922) Geschwisterpaar mit adiposo-genitaler Dystrophie. Vortrag Verein dtsh Ärzte, Prag, 16.VI.1922. In: Wiener O.Kongr. Ber Dtsch med Wschr 48:1630
- Borgstrom, M.K., Riise, R., Tornqvist, K. & Granath, L. (1996) Anomalies in the permanent dentition and other oral findings in 29 individuals with Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome, *J Oral Pathol Med*, 25(2), pp. 86-89.
- Bouchard, C. & L., P. (1998) The Genomics of Human Obesity, in: B. GA, C. Bouchard & J. WPT (Eds) *Handbook of Obesity* (New York, Marcel Dekker).
- Bouchard, C. & Perusse, L. (1988) Heredity and body fat, *Annu Rev Nutr*, 8, pp. 259-277.
- Bouchard, C. & Perusse, L. (1993) Genetics of obesity, *Annu Rev Nutr*, 13, pp. 337-354.

- Brecher, P., Saouaf, R., Sugarman, J.M., Eisenberg, D. & LaRosa, K. (1984) Fatty acid transfer between multilamellar liposomes and fatty acid-binding proteins, *J Biol Chem*, 259(21), pp. 13395-13401.
- Brown, M.S. & Goldstein, J.L. (1986) A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis, *Science*, 232(4746), pp. 34-47.
- Brownell, K.D., Fairburn C. (1995) Psychosocial consequences of obesity.
in: Stunkard AJ, Sobal JG (Hrsg) Eating disorders and obesity: A comprehensive handbook. Guilford Press, NY 1995; 417
- Brühl, P., Schwanitz, G., Mallmann, R., Müller, SC., Raff R (2001) Bardet-Biedel Syndrom: nephrourologische und humangenetische Aspekte. *Klin Pädiatr*. 213(1):8-12
- Bruford, E.A., Riise, R., Teague, P.W., Porter, K., Thomson, K.L., Moore, A.T., Jay, M., Warburg, M., Schinzel, A., Tommerup, N., Tornqvist, K., Rosenberg, T., Patton, M., Mansfield, D.C. & Wright, A.F. (1997) Linkage mapping in 29 Bardet-Biedl syndrome families confirms loci in chromosomal regions 11q13, 15q22.3-q23, and 16q21, *Genomics*, 41(1), pp. 93-99.
- Butler, M.G. & Palmer, C.G. (1983) Parental origin of chromosome 15 deletion in Prader-Willi syndrome, *Lancet*, 1(8336), pp. 1285-1286.
- Carmelli, D., Cardon, L.R. & Fabsitz, R. (1994) Clustering of hypertension, diabetes, and obesity in adult male twins: same genes or same environments?, *Am J Hum Genet*, 55(3), pp. 566-573.
- Catala, A. & Avanzati, B. (1983) Oleic acid transfer from microsomes to egg lecithin liposomes: participation of fatty acid binding protein, *Lipids*, 18(11), pp. 803-807.
- Chagnon, Y.C., Perusse, L. & Bouchard, C. (1997) Familial aggregation of obesity, candidate genes and quantitative trait loci, *Curr Opin Lipidol*, 8(4), pp. 205-211.

- Chan, J.M., Rimm, E.B., Colditz, G.A., Stampfer, M.J. & Willett, W.C. (1994) Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men, *Diabetes Care*, 17(9), pp. 961-969.
- Cigolini, M., Targher, G., Tonoli, M., Manara, F., Muggeo, M. & De Sandre, G. (1995) Hyperuricaemia: relationships to body fat distribution and other components of the insulin resistance syndrome in 38-year-old healthy men and women, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 19(2), pp. 92-96.
- Clement, K., Vaisse, C., Lahlou, N., Cabrol, S., Pelloux, V., Cassuto, D., Gormelen, M., Dina, C., Chambaz, J., Lacorte, J.M., Basdevant, A., Bougneres, P., Lebouc, Y., Froguel, P. & Guy-Grand, B. (1998) A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction, *Nature*, 392(6674), pp. 398-401.
- Colditz, G.A., Willett, W.C., Stampfer, M.J., Manson, J.E., Hennekens, C.H., Arky, R.A. & Speizer, F.E. (1990) Weight as a risk factor for clinical diabetes in women, *Am J Epidemiol*, 132(3), pp. 501-513.
- Considine, R.V., Sinha, M.K., Heiman, M.L., Kriauciunas, A., Stephens, T.W., Nyce, M.R., Ohannesian, J.P., Marco, C.C., McKee, L.J., Bauer, T.L. & et al. (1996) Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans, *N Engl J Med*, 334(5), pp. 292-295.
- Eiholzer, U., Blum, W.F. & Molinari, L. (1999) Body fat determined by skinfold measurements is elevated despite underweight in infants with Prader-Labhart-Willi syndrome, *J Pediatr*, 134(2), pp. 222-225.
- Ellrott, T (1998) Adipositas:aktuelle Perspektiven, 2. Auflage, Thieme, Stuttgart, New York
- Evans D, Beisiegel U (2000) Adipositas – eine genetische Erkrankung. In: Morbide Adipositas. Ed. E. Hell, Karl Miller. Ecomed Verlag, Landsberg. Pp. 55-62.

- Everhart, J.E. (1993) Contributions of obesity and weight loss to gallstone disease, *Ann Intern Med*, 119(10), pp. 1029-1035.
- Farag, T.I. & Teebi, A.S. (1989) High incidence of Bardet Biedl syndrome among the Bedouin, *Clin Genet*, 36(6), pp. 463-464.
- Fauci, A., Braunwald, E. & Isselbacher, K. (1999) *Harrison's Innere Medizin*, 14. Aufl., Bd. 2 (Milano, McGraw-Hill).
- Felber, J.P. (1992) From obesity to diabetes. Pathophysiological considerations, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 16(12), pp. 937-952.
- Felson, D.T., Anderson, J.J., Naimark, A., Walker, A.M. & Meenan, R.F. (1988) Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study, *Ann Intern Med*, 109(1), pp. 18-24.
- Felson, D.T., Zhang, Y., Anthony, J.M., Naimark, A. & Anderson, J.J. (1992) Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study, *Ann Intern Med*, 116(7), pp. 535-539.
- Fredrickson, D.S., Levy, R.I. & Lees, R.S. (1967) Fat transport in lipoproteins--an integrated approach to mechanisms and disorders, *N Engl J Med*, 276(5), pp. 273-281 concl.
- Garrow, JS (1988) Obesity and related diseases. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp329
- Georgopoulos, A., Aras, O. & Tsai, M.Y. (2000) Codon-54 polymorphism of the fatty acid-binding protein 2 gene is associated with elevation of fasting and postprandial triglyceride in type 2 diabetes, *J Clin Endocrinol Metab*, 85(9), pp. 3155-3160.
- Glatz, J.F., Janssen, A.M., Baerwaldt, C.C. & Veerkamp, J.H. (1985) Purification and characterization of fatty-acid-binding proteins from rat heart and liver, *Biochim Biophys Acta*, 837(1), pp. 57-66.

- Glatz, J.F., van Nieuwenhoven, F.A., Luiken, J.J., Schaap, F.G. & van der Vusse, G.J. (1997) Role of membrane-associated and cytoplasmic fatty acid-binding proteins in cellular fatty acid metabolism, *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 57(4-5), pp. 373-378.
- Glatz, J.F. & Veerkamp, J.H. (1985) Intracellular fatty acid-binding proteins, *Int J Biochem*, 17(1), pp. 13-22.
- Gortmaker, S.L., Must, A., Perrin, J.M., Sobol, A.M. & Dietz, W.H. (1993) Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood, *N Engl J Med*, 329(14), pp. 1008-1012.
- Goulding, A., Gold, E., Cannan, R., Taylor, R.W., Williams, S. & Lewis-Barned, N.J. (1996) DEXA supports the use of BMI as a measure of fatness in young girls, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 20(11), pp. 1014-1021.
- Green, J.S., Parfrey, P.S., Harnett, J.D., Farid, N.R., Cramer, B.C., Johnson, G., Heath, O., McManamon, P.J., O'Leary, E. & Pryse-Phillips, W. (1989) The cardinal manifestations of Bardet-Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl syndrome, *N Engl J Med*, 321(15), pp. 1002-1009.
- Gries A., Berchtold P., Berger M. (1976) *Adipositas Pathophysiologie, Klinik und Therapie*. Springer, Berlin Heidelberg New York.
- Han, T.S., Schouten, J.S., Lean, M.E. & Seidell, J.C. (1997) The prevalence of low back pain and associations with body fatness, fat distribution and height, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 21(7), pp. 600-607.
- Harris, M.B. (1990) Is love seen as different for the obese ? *J Appl Soc Psychol* 20:1209.
- Haupt, E., Petzoldt R., Probst S., Schöffling K. (1981) Oraler Glukosetoleranztest-mit oder ohne Seruminsulinbestimmung ? *Dtsch Med Wochenschr* 106(25):798-803.

- Heitmann, J., Schneider H., Grothe L., Peter J.H. (1993) Schlafapnoe und Adipositas. *Adipositas*. 5:12.
- Hubert, H.B., Feinleib, M., McNamara, P.M. & Castelli, W.P. (1983) Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study, *Circulation*, 67(5), pp. 968-977.
- Igel, M., Kainulainen, H., Brauers, A., Becker, W., Herberg, L. & Joost, H.G. (1996) Long-term and rapid regulation of ob mRNA levels in adipose tissue from normal (Sprague Dawley rats) and obese (db/db mice, fa/fa rats) rodents, *Diabetologia*, 39(7), pp. 758-765.
- Joost, H.G. & Becker, W. (2000) [Clinical significance of leptin], *Dtsch Med Wochenschr*, 125(23), pp. 746-748.
- Kaikaus, R.M., Bass, N.M. & Ockner, R.K. (1990) Functions of fatty acid binding proteins, *Experientia*, 46(6), pp. 617-630.
- Kelley, D.E., Mookan, M., Simoneau, J.A. & Mandarino, L.J. (1993) Interaction between glucose and free fatty acid metabolism in human skeletal muscle, *J Clin Invest*, 92(1), pp. 91-98.
- Krude, H., Biebermann, H., Luck, W., Horn, R., Brabant, G. & Gruters, A. (1998) Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans, *Nat Genet*, 19(2), pp. 155-157.
- Latruffe, N. & Vamecq, J. (1997) Peroxisome proliferators and peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) as regulators of lipid metabolism, *Biochimie*, 79(2-3), pp. 81-94.
- Laurence, JZ., Moon, R.C. (1866) Four cases of retinitis pigmentosa. Four cases of "retinitis pigmentosa" occurring in the same family, and accompanied by general imperfections of development. 1866. *Obes Res*. 1995 Jul;3(4):400-3.

- Ledbetter, D.H., Riccardi, V.M., Airhart, S.D., Strobel, R.J., Keenan, B.S. & Crawford, J.D. (1981) Deletions of chromosome 15 as a cause of the Prader-Willi syndrome, *N Engl J Med*, 304(6), pp. 325-329.
- Lew, E.A. & Garfinkel, L. (1979) Variations in mortality by weight among 750,000 men and women, *J Chronic Dis*, 32(8), pp. 563-576.
- Lindgren, A.C., Barkeling, B., Hagg, A., Ritzen, E.M., Marcus, C. & Rossner, S. (2000) Eating behavior in Prader-Willi syndrome, normal weight, and obese control groups, *J Pediatr*, 137(1), pp. 50-55.
- Löffler & Petrides (1998) *Biochemie und Pathobiochemie* (Berlin Heidelberg New York, Springer).
- Lowe, J.B., Sacchettini, J.C., Laposata, M., McQuillan, J.J. & Gordon, J.I. (1987) Expression of rat intestinal fatty acid-binding protein in Escherichia coli. Purification and comparison of ligand binding characteristics with that of Escherichia coli-derived rat liver fatty acid-binding protein, *J Biol Chem*, 262(12), pp. 5931-5937.
- Macheboeuf, M.A. (1929) Recherches sur les phosphoaminolipides et les sterides du serum et du plasma sanguins: entrainement des phospholipides, des sterols et des sterides par les diverses fractions au cours du fractionnement des proteides du serum. *Bull Soc Chim Biol*. 11:268.
- Maclure, K.M., Hayes, K.C., Colditz, G.A., Stampfer, M.J., Speizer, F.E. & Willett, W.C. (1989) Weight, diet, and the risk of symptomatic gallstones in middle-aged women, *N Engl J Med*, 321(9), pp. 563-569.
- Manninen, V., Tenkanen, L., Koskinen, P., Huttunen, J.K., Manttari, M., Heinonen, O.P. & Frick, M.H. (1992) Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment, *Circulation*, 85(1), pp. 37-45.

- Manson, J.E., Colditz, G.A., Stampfer, M.J., Willett, W.C., Rosner, B., Monson, R.R., Speizer, F.E. & Hennekens, C.H. (1990) A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women, *N Engl J Med*, 322(13), pp. 882-889.
- McCormack M, Troxler RF, Brecher P (1986) Role of fatty-acid binding-protein in the movement of fatty-acid between bilayers. *Fed. Proc.* 45:1593 (Abstr.)
- Mehnert, H. (1984) Die diätische Behandlung des Diabetes Mellitus. In: Mehnert H, Schöffling K (Hrsg) *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Thieme, Stuttgart, S 186-219 und pp. 240-250.
- Moerman, C.J., Berns, M.P., Smeets, F.W. & Kromhout, D. (1994) Regional fat distribution as risk factor for clinically diagnosed gallstones in middle-aged men: a 25-year follow-up study (the Zutphen Study), *Int J Obes Relat Metab Disord*, 18(6), pp. 435-439.
- Moller, H., Mellempgaard, A., Lindvig, K. & Olsen, J.H. (1994) Obesity and cancer risk: a Danish record-linkage study, *Eur J Cancer*, 30A(3), pp. 344-350.
- Montague, C.T., Farooqi, I.S., Whitehead, J.P., Soos, M.A., Rau, H., Wareham, N.J., Sewter, C.P., Digby, J.E., Mohammed, S.N., Hurst, J.A., Cheetham, C.H., Earley, A.R., Barnett, A.H., Prins, J.B. & O'Rahilly, S. (1997) Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans, *Nature*, 387(6636), pp. 903-908.
- Müller-Wieland D., Krone W., Wirth A., Lochow, Jürgens G., Greten H. (1990) Regelmechanismen : Hyperlipidämie-Hyperinsulinämie-Hyperglykämie-Hypertonie, eine Hypothese? In: Bretzel RG, Wilk S (Hrsg) *Hypertonie, Nierenfunktionsstörungen, Hypertonie und Diabetes*. Wolf, München S 49-68
- Nicholls, RD. (1998) Prader-Willi and Angelman syndromes. In : Jameson JL (Hrsg) *Principles of Molecular Medicine*. Humana Press Inc., Totawa, NJ.
- Ockner, R.K., Manning, J.A., Poppenhausen, R.B. & Ho, W.K. (1972) A binding protein for fatty acids in cytosol of intestinal mucosa, liver, myocardium, and other tissues, *Science*, 177(43), pp. 56-58.

- Olefsky, J., Reaven, G.M. & Farquhar, J.W. (1974) Effects of weight reduction on obesity. Studies of lipid and carbohydrate metabolism in normal and hyperlipoproteinemic subjects, *J Clin Invest*, 53(1), pp. 64-76.
- Patsch, J.R. (1987) Postprandial lipaemia, *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 1(3), pp. 551-580.
- Patsch, J.R., Prasad, S., Gotto, A.M., Jr. & Bengtsson-Olivecrona, G. (1984) Postprandial lipemia. A key for the conversion of high density lipoprotein2 into high density lipoprotein3 by hepatic lipase, *J Clin Invest*, 74(6), pp. 2017-2023.
- Pelleymounter, M.A., Cullen, M.J., Baker, M.B., Hecht, R., Winters, D., Boone, T. & Collins, F. (1995) Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice, *Science*, 269(5223), pp. 540-543.
- Prader, A., Labhard, A., Willi, H. (1956) Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptochismus und Oligophrenie nach myotonieartigem Zustand im Neugeborenenalter. *Schweiz Med Wochenschr.* 86:1260.
- Rand, C.S. & Macgregor, A.M. (1990) Morbidly obese patients' perceptions of social discrimination before and after surgery for obesity, *South Med J*, 83(12), pp. 1390-1395.
- Randle, P.J., Hales, C.N., Garland, P.B., Newsholme, E.A. (1963) The glucose fatty acid cycle : its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*.i:785-789
- Rexrode, K.M., Hennekens, C.H., Willett, W.C., Colditz, G.A., Stampfer, M.J., Rich-Edwards, J.W., Speizer, F.E. & Manson, J.E. (1997) A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women, *Jama*, 277(19), pp. 1539-1545.
- Ritinger, O. (2001) Clinical aspects and genetics of Prader-Willi syndrome, *Klin Padiatr*, 213(3), pp. 91-98.

- Said, B. & Schulz, H. (1984) Fatty acid binding protein from rat heart. The fatty acid binding proteins from rat heart and liver are different proteins, *J Biol Chem*, 259(2), pp. 1155-1159.
- Sasaki, A., Suzuki, T. & Horiuchi, N. (1982) Development of diabetes in Japanese subjects with impaired glucose tolerance: a seven year follow-up study, *Diabetologia*, 22(3), pp. 154-157.
- Schwandt P., Richter W.O. (1992) Ernährungsstörungen. In : Hornbostel H, Kaufmann W, Siegenthaler W (Hrsg). *Innere Medizin in Praxis und Klinik*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- Sheffield, V.C., Carmi, R., Kwitek-Black, A., Rokhlina, T., Nishimura, D., Duyk, G.M., Elbedour, K., Sunden, S.L. & Stone, E.M. (1994) Identification of a Bardet-Biedl syndrome locus on chromosome 3 and evaluation of an efficient approach to homozygosity mapping, *Hum Mol Genet*, 3(8), pp. 1331-1335.
- Sipilainen, R., Uusitupa, M., Heikkinen, S., Rissanen, A. & Laakso, M. (1997) Variants in the human intestinal fatty acid binding protein 2 gene in obese subjects, *J Clin Endocrinol Metab*, 82(8), pp. 2629-2632.
- Smith, A.I. & Funder, J.W. (1988) Proopiomelanocortin processing in the pituitary, central nervous system, and peripheral tissues, *Endocr Rev*, 9(1), pp. 159-179.
- Staffieri, J.R. (1967) A study of social stereotype of body image in children. *J Pers Soc Psychol*. 7(1):101-104
- Statistisches Bundesamt Deutschland – Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen. Ergebnisse der Mikrozensus-Befragung im April 1999
<http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab8.htm>
- Strobel, A., Issad, T., Camoin, L., Ozata, M. & Strosberg, A.D. (1998) A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity, *Nat Genet*, 18(3), pp. 213-215.

- Strobel, R.J. & Rosen, R.C. (1996) Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review, *Sleep*, 19(2), pp. 104-115.
- Sviridov, D.D., Safonova, I.G., Talalaev, A.G., Repin, V.S. & Smirnov, V.N. (1986) Regulation of cholesterol synthesis in isolated epithelial cells of human small intestine, *Lipids*, 21(12), pp. 759-763.
- Sweetser, D.A., Heuckeroth, R.O. & Gordon, J.I. (1987) The metabolic significance of mammalian fatty-acid-binding proteins: abundant proteins in search of a function, *Annu Rev Nutr*, 7, pp. 337-359.
- Tontonoz, P., Hu, E. & Spiegelman, B.M. (1994) Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor, *Cell*, 79(7), pp. 1147-1156.
- Troiano, R.P., Frongillo, E.A., Jr., Sobal, J. & Levitsky, D.A. (1996) The relationship between body weight and mortality: a quantitative analysis of combined information from existing studies, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 20(1), pp. 63-75.
- Vance DE, Vance JE (1985) In: *Biochemistry of Lipids and Membranes*, ed. P. Elias. Menlo Park :Benjamin Cummings. p 593
- Vidgren, H.M., Sipilainen, R.H., Heikkinen, S., Laakso, M. & Uusitupa, M.I. (1997) Threonine allele in codon 54 of the fatty acid binding protein 2 gene does not modify the fatty acid composition of serum lipids in obese subjects, *Eur J Clin Invest*, 27(5), pp. 405-408.
- Walker, S.P., Rimm, E.B., Ascherio, A., Kawachi, I., Stampfer, M.J. & Willett, W.C. (1996) Body size and fat distribution as predictors of stroke among US men, *Am J Epidemiol*, 144(12), pp. 1143-1150.
- Warnes, C.A. & Roberts, W.C. (1984) The heart in massive (more than 300 pounds or 136 kilograms) obesity: analysis of 12 patients studied at necropsy, *Am J Cardiol*, 54(8), pp. 1087-1091.

Wilson, P.W., Abbott, R.D. & Castelli, W.P. (1988) High density lipoprotein cholesterol and mortality. The Framingham Heart Study, *Arteriosclerosis*, 8(6), pp. 737-741.

Wirth A (1997) *Adipositas: Epidemiologie, Äthiologie, Folgekrankheiten, Therapie*. Springer, Berlin Heidelberg New York

Yamada, K., Yuan, X., Ishiyama, S., Koyama, K., Ichikawa, F., Koyanagi, A., Koyama, W. & Nonaka, K. (1997) Association between Ala54Thr substitution of the fatty acid-binding protein 2 gene with insulin resistance and intra-abdominal fat thickness in Japanese men, *Diabetologia*, 40(6), pp. 706-710.

Yang, C.Y., Chen, S.H., Gianturco, S.H., Bradley, W.A., Sparrow, J.T., Tanimura, M., Li, W.H., Sparrow, D.A., DeLoof, H., Rosseneu, M. & et al. (1986) Sequence, structure, receptor-binding domains and internal repeats of human apolipoprotein B-100, *Nature*, 323(6090), pp. 738-742.

Young, T., Palta, M., Dempsey, J., Skatrud, J., Weber, S. & Badr, S. (1993) The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults, *N Engl J Med*, 328(17), pp. 1230-1235.

Young, T.L., Penney, L., Woods, M.O., Parfrey, P.S., Green, J.S., Hefferton, D. & Davidson, W.S. (1999) A fifth locus for Bardet-Biedl syndrome maps to chromosome 2q31, *Am J Hum Genet*, 64(3), pp. 900-904.

7) Anhang

7.1) Abkürzungsverzeichnis

Ala	Alanin
BMI	Bodymass Index - Körpermassenindex
DEXA	Dual-Energy X-Ray Absorptiometry
HDL	high density lipoprotein
IDL	intermediate density lipoprotein
IFABP	Intestinal Fatty Acid Binding Protein
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	low density lipoprotein
MSH	Melanozyten stimulierendes Hormon
NIDDM	non insulin dependent diabetes mellitus
PPAR γ 2	Peroxisome proliferator-activated receptor γ -2
PCR	polymerase chain reaction
SSCP	single stranded conformational polymorphism
TG	Triglyceride
Thr	Threonin
VLDL	very low density lipoprotein – Lipoprotein sehr niedriger Dichte

D a n k s a g u n g

Mein Dank gilt Frau Prof. Beisiegel für die Überlassung des interessanten Themas und für die Betreuung und fachlichen Beratung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Dr. Evans danke ich für die Betreuung bei der experimentellen Durchführung der Arbeit.

Zudem gilt mein Dank Dorte Wendt und allen anderen Mitarbeitern des biochemischen Stoffwechsellabors für die mir entgegengebrachte Kooperation.

Lebenslauf

Persönliche Daten Amir Said Alizadeh Naderi

geboren am 04. Juni 1976 in Remagen

Schulbildung

1982 – 1986 Grundschule Shahid Fahmideh in Tehran / Iran

1986 – 1993 Gymnasium Hochdahl (Nordrhein-Westfalen)

1993 – 1995 Gymnasium im Schulzentrum Glinde (Schleswig Holstein)

Abschluß mit der Allgemeinen Hochschulreife - Gesamtnote 1,9

Akademischer Werdegang

1995 – 2001 Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg

10/1998 Beginn der experimentellen Dissertationsarbeit in der
Abteilung für Molekulare Zellbiologie
Institut für Medizinische Biochemie und Molekularbiologie
am Universitätsklinikum Hamburg – Eppendorf
Betreuung durch Fr. Prof. Dr. rer.physiol. Dr. h.c. Ulrike Beisiegel

10/00 – 01/01 Chirurgisches Tertial im Rahmen des PJ an der
University of Texas-Houston, USA

02/01 – 06/01 Internistisches Tertial im Rahmen des PJ
Baylor College of Medicine, Texas, USA

11/2001 3. medizinische Staatsexamen – Hochschulabschluß mit der Gesamtnote „gut“

Berufstätigkeit

seit 09/2002 AiP in der internistisch-nephrologischen Abteilung des
Klinikum Berlin – Buch, Lehrkrankenhaus der Charité
Chefarzt : Prof Friedrich C. Luft

7.4) Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Amir Said Alizadeh Naderi