

Isabel Branscheid
Dr. med.

Kandidatengene für Störungen des Energieverbrauchs: Untersuchungen zur Assoziation mit Adipositas im Kindes- und Jugendalter

Geboren am 01.05.1975 in Neuss
Reifeprüfung am 12.06.1995 in Neuss
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1995 bis SS 2003
Physikum am 19.08.1998 an der Humboldt Universität Berlin
Klinisches Studium in Berlin und Heidelberg
Praktisches Jahr in Gent (Belgien), Bern (Schweiz) und Bruchsal
Staatsexamen am 06.05.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hamann

Die Aufrechterhaltung des Körpergewichts hängt von der Balance zwischen Energieaufnahme und Energieverbrauch ab. Ist diese Balance positiv (mehr Kalorien werden aufgenommen als verbraucht) führt dies zu Übergewicht und/oder Adipositas; umgekehrt führt eine negative Balance zu Gewichtsverlust. Während die Energieaufnahme ausschließlich von der Nahrungsaufnahme abhängig ist, sind verschiedene Faktoren am Energieverbrauch beteiligt. Diese Faktoren sind verantwortlich für Gewichtsunterschiede zwischen Individuen trotz gleicher Nahrungsaufnahme.

Bei der multifaktoriell bedingten Adipositas hat man durch zahlreiche Studien eine wichtige genetische Komponente festgestellt und bei der Suche nach möglichen Kandidatengenen für Adipositas konzentriert man sich immer mehr auf die Gene, die am Energiestoffwechsel beteiligt sind.

Hierbei scheint besonders der Energieverbrauch interessant zu sein, der neben der körperlichen Belastung auch durch den Grundumsatz und die Thermogenese mitbestimmt wird. Bei der Thermogenese unterscheidet man zwischen obligatorischer und fakultativer. Die fakultative Thermogenese besteht aus der Stimulation von Substratzyklen und des sympathischen Nervensystems, sie kommt nicht in allen Körperbereichen vor, sondern hauptsächlich im Skelettmuskel und im braunen Fettgewebe. In beiden Geweben hat man Entkopplungsproteine (UCP1, UCP3) entdeckt, die in der Lage sind im Mitochondrium Energie in Form von Wärme freizusetzen und nicht in Form von ATP zu konservieren. UCP1 kommt im braunen Fettgewebe vor, welches beim Erwachsenen nur noch in sehr geringer Menge vorhanden ist. UCP3 wird im Skelettmuskel und zum Teil im braunen und weißen Fettgewebe nachgewiesen. Da der Skelettmuskel den wichtigsten Wärmeproduzenten im menschlichen Körper darstellt, nimmt man an, dass UCP3 von entscheidender Bedeutung für die Thermogenese im Menschen ist. Die Thermogenese im braunen, zum Teil im weißen Fettgewebe und im Skelettmuskel wird durch das autonome Nervensystem über die Bindung von Adrenalin/Noradrenalin an β -adrenergen Rezeptoren in Gang gesetzt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Kandidatengene des UCP3, β_1 -adrenergen Rezeptors, G-Protein-3 und der Dopamin- β -Hydroxylase untersucht. Die Varianten wurden aus Publikationen entnommen: untersucht wurde das β_1 -adrenerge-Rezeptor-Gen an der Position 389 sowie an der Position 49, das G-Protein- β_3 Gen am C825T Polymorphismus, das UCP3 Gen am -55 C \rightarrow T Polymorphismus und das Dopamin- β -Hydroxylase Gen am 1021 C \rightarrow T Polymorphismus. Die von diesen Genen codierten Proteine nehmen Einfluss auf die Thermogenese oder Lipolyse und tragen so zur Regulation des Körpergewichts bei.

Die Kandidatengene wurden einer systematischen Genotypisierung an einem untergewichtigen und übergewichtigen Kollektiv unterzogen. Dabei zeigten sich bei den Polymorphismen des β_1 -adrenergen-Rezeptor-Gens an der Position 389 und 49 sowie des G-Protein- β_3 Gens am C825T Polymorphismus und des Dopamin- β -Hydroxylase-Gens am 1021 C \rightarrow T Polymorphismus keine Assoziationen mit unterschiedlichen Kategorien des Körpergewichtes.

Der -55 C \rightarrow T Polymorphismus des UCP3 Gens zeigte eine signifikante Assoziation mit dem Körpergewicht. Dabei waren homozygote C-Allelträger signifikant häufiger im adipösen Kollektiv anzufinden als im untergewichtigen.

Inwieweit diese Mutationen tatsächlich an der Adipositasgenese beteiligt sind, bleibt noch zu klären, da Adipositas eine polygenetische Erkrankung darstellt, die durch zahlreiche Gene und andere Faktoren beeinflusst wird.