

Metabolik Sendromda Peroksizom Proliferator-Aktive Edici Gamma (PPAR γ) Pro12Ala Genotipinin Sendrom Bileşenlerine Etkisi ve Diyet ile Etkileşimi

Association Between Pro12Ala Polymorphism of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR γ) and Components of Metabolic Syndrome

Zehra Büyüktuncer, Gülden Köksal, Selçuk Dağdelen*, Pınar Özdemir Geyik**, Mehlika Işıldak*, Tomris Erbaş*

Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

*Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Metabolik sendrom abdominal obezite, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon ile karakterize olan kompleks bir hastalıktır. Sendromun, genetik özellikler ile diyet başta olmak üzere çeşitli çevresel etmenlerin etkileşimi sonucu oluştuğu bilinmektedir. Genetik bir farklılık oluşturan peroksizom proliferator-aktive edici gamma (PPAR γ) genindeki Pro12Ala polimorfizminin metabolik sendrom patogenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Bu çalışmanın amacı, metabolik sendromlu bireylerde PPAR γ Pro12Ala genotipine göre sendrom bileşenlerinin dağılımı ve bu dağılımın diyet ile ilişkini incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Uluslararası Diyabet Federasyonu (UDF) kriterlerine göre metabolik sendromlu olarak tanımlanan 18-65 yaş arasında, 150 birey katılmıştır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Ünitesi ve Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümlerinde, katılımcıların fizik muayeneleri yapılmış, antropometrik ölçümleri alınmış, beslenme durumları değerlendirilmiş, biyokimyasal ve genetik analizleri yapılmıştır.

Bulgular: Polimorfizmin örneklerde görülme sıklığı %14 (%1,3 AlaAla homozigot and %12,7 AlaPro heterozigot) olarak saptanmıştır. UDF' in metabolik sendrom bileşeni olarak kabul ettiği abdominal obezite, bozulmuş glukoz toleransı, plazma yüksek trigliserid düzeyi, plazma düşük HDL kolesterol düzeyi ve yüksek kan basıncının görülme sıklıklarının PPAR γ genotipine göre dağılımları incelendiğinde, bu bileşenlerin dağılımlarının PPAR γ genotipine göre farklılık göstermediği saptanmıştır. Ayrıca PPAR γ genotipinin diyet enerji ve makro besin öğelerine karşı oluşturulan cevabı etkilemediği gösterilmiştir.

Sonuç: Bu çalışmada elde edilen sonuçlar PPAR γ Pro12Ala polimorfizmi ile metabolik sendromun ilişki olduğunu ve polimorfizmin diyete karşı oluşturulan cevabı etkilediğini ileri süren hipotezleri desteklememektedir. *Türk Jem 2010; 14: 54-9*

Anahtar kelimeler: Metabolik sendrom, PPAR γ Pro12Ala polimorfizmi, diyet

Abstract

Objective: Metabolic syndrome is a highly prevalent complex disorder characterized by abdominal obesity, insulin resistance, dyslipidemia and hypertension. It occurs as a result of the interaction between genetic susceptibility and environmental factors, in particular, diet. The pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ), which generates a genetic diversity has been proposed to act in the pathogenesis of metabolic syndrome. The objectives of this study were to verify whether PPAR γ Pro12Ala polymorphism modulates the prevalence of the components of metabolic syndrome and whether dietary intake interacts with the polymorphism to modulate the features of syndrome.

Materials and Methods: A total of 150 subjects (aged 18-65) diagnosed as having metabolic syndrome according to the International Diabetes Federation (IDF) criteria participated in the study. All subjects underwent a clinical, anthropometrical, biochemical and nutritional assessment and analysis of Pro12Ala polymorphism of PPAR γ at the Department of Nutrition and Dietetics and Department of Endocrinology - Metabolism, Hacettepe University.

Results: The polymorphism was detected in 14% of the study population (1.3% - AlaAla homozygote and 12.7% - AlaPro heterozygote). The prevalence of any of the syndrome components defined by IDF did not differ significantly with PPAR γ genotype. In addition, no association was found between dietary intake and prevalence of metabolic syndrome components modified by PPAR γ Pro12Ala genotype.

Conclusion: Our results suggest that PPAR γ Pro12Ala polymorphism is not associated with the metabolic syndrome components and cannot modulate the association between dietary intake and components of the metabolic syndrome. *Türk Jem 2010; 14: 54-9*

Key words: Metabolic syndrome, PPAR γ Pro12Ala polymorphism, diet

Giriş

Metabolik sendrom merkezinde insülin direnci ve abdominal obezitenin yer aldığı, tip 2 diabetes mellitus (tip 2 DM), dislipidemi, hipertansiyon (HT), mikroalbuminüri gibi bir çok kronik metabolik bozukluğu içeren, kompleks bir hastalıktır. Son yıllarda hem metabolik sendromun, hem de sendrom bileşenlerinin görülme sıklığının tüm dünyada artmakta olduğu bilinmektedir (1-3).

Çalışmalar genetik yatkınlığın hastalığa yakalanma olasılığını önemli oranda artırdığını göstermektedir. Metabolik sendrom bileşenleri ile ilgili farklı metabolik yollarda çok sayıda gen, hastalığa genetik yatkınlık oluşturan potansiyel aday gen olarak değerlendirilmektedir (3,4). Bu aday genlerden biri olarak kabul edilen PPAR γ geninin, hem adipogenesis hem de lipid ve glukoz metabolizmalarını düzenleyen transkripsiyon faktörünü kodladığı için, metabolik sendromun patogenezinde ayrı bir öneme sahip olduğu düşünülmektedir (5). PPAR γ genindeki Pro12Ala polimorfizminin adipozite ve insülin direnci aracılığıyla, metabolik sendrom riskini etkileyebileceği ileri sürülmüştür (6-10). Bir meta-analiz çalışmasında Pro12Ala polimorfizminin en yaygın alleli ile diyabet riski (1,25 kat fazla) arasında önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (11). Deeb ve arkadaşları (12), da PPAR α geni Pro12Ala polimorfizmi sonucunda, Ala allelini taşıyan bireylerde, diğer alleli taşıyan bireylere göre, beden kütle indeksinin (BKİ) daha düşük, insülin duyarlılığının daha yüksek ve buna bağlı olarak Tip 2 DM riskinin %75 daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Bu konuda yapılan diğer çalışmaların bir kısmı bu sonuçları desteklerken (11,13), bir kısmı bunlarla çelişen sonuçlar ortaya koymuştur (14-16).

Daha sonra yapılan çalışmalarda ise, PPAR γ geni Pro12Ala polimorfizminin metabolik sendrom ve bileşenlerinin gelişmesinde/önlenmesinde etkili olabilecek bir genetik çeşitlilik sağladığı ancak bu çeşitliliğin çevresel etmenler etkisinde fenotipi şekillendirdiği ileri sürülmüştür. Diyet bu etkileşimde en önemli çevresel etmen olarak dikkat çekmektedir. PPAR γ geni Pro12Ala polimorfizmi sonucu oluşan Ala allelinin metabolik sendroma karşı koruyucu etkisinin, bireylerin diyetleri ile aldıkları besin öğelerinden, özellikle diyet yağlarından, etkilendiği ileri sürülmüştür (17). Pro12 homozigot bireylerde yağ tüketiminin artması BKİ, bel çevresi, adipoz doku, açlık glukoz düzeyi gibi parametrelerin artmasına neden olurken, bu ilişkinin Ala alleli bireylerde gözlenmediği kaydedilmiştir (18). Bazı çalışmalarda ise, PPAR γ geni Pro12Ala polimorfizmindeki bahsedilen gen-diyet etkileşimi gösterilememiştir (19). Oysa ki hastalığın patogenezinde önemli rol oynayabileceği düşünülen bu etkileşimin aydınlatılması hastalığın önlenmesi/tedavisi için büyük önem taşımaktadır. Bu çalışma, PPAR γ Pro12Ala polimorfizmine göre sendrom bileşenlerinin sıklıklarının belirlenmesi ve bu sıklıkların diyet ile ilişkisinin incelenmesini amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmaya, Nisan 2006-Kasım 2007 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi (HÜ) Erişkin Hastanesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Ünitesi Polikliniğine başvuran ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ölçütlerine (20) göre metabolik sendromlu olarak tanımlanan, 150 gönüllü erişkin birey katılmıştır. Kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kanser ve psikiyatrik hastalığı olanlarla alkol bağımlıları çalışmaya alınmadı. Bu çalışma protokolü HÜ Etik Kurulu tarafından incelenmiş ve onaylanmıştır.

Endokrinoloji Ünitesi Polikliniğinde uzman doktor tarafından rutin fizik muayeneleri yapılan ve biyokimyasal bulguları değerlendirilen hastalardan IDF kriterleri çerçevesinde çalışmaya katılması uygun bulunan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan bireyler HÜ Beslenme ve Diyetetik Bölümü'ne yönlendirilmiştir. Burada aynı araştırmacı tarafından hastaların genel özellikleri, beslenme alışkanlıkları ve diyet örüntüleri, sigara ve alkol kullanma durumları, fiziksel aktivite düzeyleri gibi yaşam tarzı alışkanlıkları ile ilgili veriler kaydedilmiş, genetik analiz için örnekler toplanmış ve antropometrik ölçümler alınmıştır.

Bireylerin Genel Özelliklerinin Kaydedilmesi: Çalışmaya katılan bireylere ilişkin bilgiler (yaş, cinsiyet, medeni durum, öğrenim durumu, meslek, bireysel ve ailesel hastalık ve ilaç kullanma gibi genel özellikleri ile beslenme ve diğer yaşam tarzı alışkanlıkları) anket formundaki soruların bireylerin doğrudan kendilerine yüz yüze sorularak elde edilmiştir.

Besin Tüketim Durumu ve Diyet Örüntüsünün Saptanması: Bireylerin, diyetleri ile aldıkları enerji, makro ve mikro besin öğeleri miktarları araştırmacı tarafından 24 saatlik besin tüketim kaydı yöntemi kullanılarak saptanmıştır. Besinlerin miktarlarının saptanmasında fotoğraflı besin porsiyon ölçü atlası kullanılmış (21), alımlar BeBis (Beslenme Bilgi Sistemi) Besin Tüketim Analizi Bilgisayar Programı (22) ile hesaplanmıştır.

Biyokimyasal Analizler: Katılımcılardan 10 saatlik açlık kan örnekleri alınmıştır. Kan total kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, apolipoprotein A, apolipoprotein B, glukoz, transaminazlar (ALT, AST, GGT, ALP), CRP, ürik asit ve lipoprotein (a) düzeyleri analizleri H.Ü. Erişkin Hastanesi Biyokimya laboratuvarında rutin yöntemlerle yapılmıştır. Plazma insülin düzeyi H. Ü. Erişkin Hastanesi Nükleer Tıp Laboratuvarında analiz edilmiştir. İnsülin direnci göstergesi olan HOMA (Homeostatis Model Assessment) değeri, $[HOMA = \text{Açlık insülin } (\mu\text{u/ml}) \times \text{Açlık plazma glukozu } (\text{mg/dl}) / 405]$ formülü ile hesaplanmış ve $> 2,7$ ise insülin direnci olarak kabul edilmiştir (23).

Kan Basıncı: Sistolik ve diyastolik kan basınçları fiziksel muayene sırasında, poliklinik koşullarında 10 dk'lık dinlenmeden sonra

oturur pozisyonda sağ koldan 5 dk aralıkla iki defa ölçülmüş ve iki ölçümün ortalaması alınmıştır.

Antropometrik Ölçümler: Bireylerin bel çevresi için, en alt kaburga kemiği ile kristaliyak arası bulunarak orta noktadan geçen çevre esnemeyen mezür ile ölçülmüştür (24).

Genetik Analiz: Bu çalışmada PPAR γ genindeki Pro12Ala polimorfizmi MassArray platformunda analiz edilmiştir. Genetik analizler Hacettepe Üniversitesi Teknoloji Geliştirme Bölgesi'nde yer alan İleri Tıp Teknolojileri Ltd. Şti. Genar Laboratuvarında rutin yöntemlerle yapılmıştır.

Metabolik Sendrom Bileşenleri: Bu çalışmada Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ölçütlerinde tanımlanan abdominal obezite, bozulmuş glukoz toleransı, yüksek trigliserid düzeyi, düşük HDL kolesterol düzeyi ve yüksek kan basıncı metabolik sendrom bileşenleri olarak değerlendirilmiş ve yine federasyon tarafından belirlenen sınır değerleri bileşenlerin varlığı için esas alınmıştır (20).

İstatistiksel Değerlendirmeler: Elde edilen veriler SPSS 15.0 istatistik paket programı ile değerlendirilmiştir (25). Gen varyantlarının Hardy-Weinberg dengeliği ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Diğer sıklık türünden verilerin allel veya cinsiyete göre farklarının karşılaştırılması ki-kare testi ile yapılmıştır. P değeri <0,05 (iki yönlü) ise fark istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir. Bütün sürekli verilerin öncelikle normal dağılımları test edilmiş, normal dağılmayan verilere logaritmik dönüşüm uygulanmıştır. Sürekli verilerde alleller arasında farkın önemliliği normal dağılanlarda student's t-testi, normal dağılmayan verilerde ise Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiş. Bu testlerde önemlilik düzeyi p<0,05 olarak belirlenmiştir. Analiz edilen değişkenin, etkilendiği diğer bileşenlerin etkisinden arındırılarak düzeltme yapılan analizlerde doğrusal regresyon ve lojistik regresyon kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya 125 kadın ve 25 erkek katılmıştır. Bireylerin yaşları ortalama 53,3±6,98 yıl (kadın ve erkeklerde sırasıyla 53,6±6,47 ve 51,4±9,07 yıl) olarak saptanmıştır. Eğitim durumu açısından örneklem en büyük kısmı (%57,9) ilköğretim, ortaokul veya lise mezunlarından oluşmuştur. Hiçbir eğitim kurumundan mezun olmayanlar örneklem %26'sını, lisans veya lisansüstü eğitim almış olanlar ise sadece %16'sını oluşturmaktadır. Bireylerin %64,6'sı ev hanımı, % 21,3'ü emekli, %8'i memur, %2,7'si işçi, %2,7'si serbest meslek sahibi ve %0,7'si öğrencidir.

PPAR γ genetik varyasyonunun dağılımına bakıldığında, bireylerin %86'sının ProPro homozigot, %1,3'ünün AlaAla homozigot ve % 12,7'sinin ProAla heterozigot olduğu görülmektedir. Prolin ve alanin için allel sıklıkları sırasıyla 0,86 ve 0,14 olarak saptanmış ve dağılım Hardy-Weinberg dengesinde bulunmuştur (p=0,755). Cinsiyetler arasında genotiplerin dağılımı açısından önemli bir fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0,713) (Tablo 1).

Bel çevresinin kadınlarda 80 cm, erkeklerde 94 cm'den daha geniş olması ile tanımlanan abdominal obezite, bu çalışmada kullanılan IDF tanımlamasının temelinde yer aldığı için, çalışmaya katılan bireylerin tamamı abdominal obezidir. Bu nedenle abdominal obezitenin görülme sıklığının alleller arasında farklılık gösterip göstermediği değerlendirilmemiştir. Diğer metabolik sendrom bileşenlerinin PPAR γ Pro12Ala allellerine göre görülme sıklıkları arasındaki fark değerlendirildiğinde ise, bu bileşenlerin görülme sıklığının alleller arasında önemli bir fark göstermediği saptanmıştır (yüksek açlık kan glukoz düzeyi, yüksek kan trigliserid düzeyi, düşük kan HDL kolesterol düzeyi ve yüksek kan basıncı için sırasıyla, p=0,209, p=1,000, p=0,574 ve p=0,739) (Tablo 2). Bu analiz PPAR γ

Tablo 1. Bireylerin cinsiyet ve PPAR γ 2 polimorfizmi genotiplerine göre dağılımları

Genotip	Kadın (n=125)		Erkek (n=25)		Toplam (n=150)		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Pro12Pro (CC)	108	86,4	21	84,0	129	86	0,713
Ala12Ala (GG)	2	1,6	-	-	2	1,3	
Pro12Ala (CG)	15	12,0	4	16,0	19	12,7	

Tablo 2. Bireylerin PPAR γ genotipine göre metabolik sendrom bileşenlerinin dağılımı

Metabolik sendrom bileşeni	Pro Allel (n=129)		Ala Allel (n=21)		p
	n	(%)	n	(%)	
Abdominal obezite	129	100,0	21	100,0	-
Yüksek açlık kan glukoz düzeyi	109	84,5	15	71,4	0,209
Yüksek kan trigliserid düzeyi	96	74,4	16	76,2	1,000
Düşük kan HDL-kolesterol düzeyi	101	78,3	15	71,4	0,574
Yüksek kan basıncı	110	85,3	19	90,5	0,739

Tablo 3. Bireylerin PPAR γ genotipine göre MS şiddetinin değerlendirilmesi

Toplam MS bileşen sayısı	Pro Allel (n=129)		Ala Allel (n=21)		p
	n	(%)	n	(%)	
3	26	20,2	6	28,6	0,698
4	48	37,2	7	33,3	
5	55	42,6	8	38,1	
Toplam	129	100,0	21	100,0	

Pro12Ala genotipine ek olarak, cinsiyet de dikkate alınarak tekrarlanmış ancak benzer şekilde her iki cinsiyette de bileşenlerin görülme sıklıklarının Pro12Ala genotipine bağlı olarak istatistiksel düzeyde önemli bir farklılık göstermediği saptanmıştır (Veri gösterilmemiştir).

IDF ölçütlerine göre, metabolik sendrom abdominal obeziteye eşlik eden 2 farklı metabolik sendrom bileşeni ile tanımlanmaktadır. Bu bileşenler arasında daha önce de ifade edildiği gibi plazma glukoz düzeyinin yüksek olması, plazma trigliserit düzeyinin yüksek olması, plazma HDL kolesterol düzeyinin düşük olması ve yüksek kan basıncı yer almaktadır. Bu durumda metabolik sendromlu bir birey bu bileşenlerin en az üç tanesini, en fazla 5 tanesini taşıyor olabilir. Hastaların sahip oldukları toplam metabolik sendrom bileşen sayısı ile sendromun şiddeti hakkında fikir edinilebilir. Tablo 3'de bu düşünceden yola çıkarak PPAR γ genotipinin metabolik sendromun şiddetine etkisi değerlendirilmiş ve sendromun şiddetinin PPAR γ genotipinden etkilenmediği gösterilmiştir (p=0,698). Bu analiz cinsiyet farkı göz önüne alınarak tekrarlandığında da benzer şekilde sendromun şiddetinin ne kadınlarda, ne de erkeklerde PPAR γ genotipinden etkilenmediği saptanmıştır (erkekler ve kadınlar için sırasıyla, p=0,989 ve p=0,657) (Veri gösterilmemiştir).

Bu çalışmada bireylerin diyetleri ile aldıkları toplam enerji ve makro besin öğelerinin (enerjinin yüzdesi olarak) metabolik sendrom bileşenleri için, ne derece risk oluşturduğu her iki allel için ayrı ayrı ele alınmıştır (Tablo 4). Hem Pro hem de Ala allel taşıyıcılarında, enerji ve karbonhidrat, protein ve yağ alımının MS bileşenleri üzerindeki etkileri istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır (Tüm değerlendirmeler için p>0,05).

Tartışma

Pro12Ala polimorfizmine bağlı genetik varyasyonun PPAR α genin en sık rastlanan genetik çeşitliliği olduğu ve bu varyasyonun görülme sıklığının toplumdan topluma değiştiği bilinmektedir. Çalışmalar Ala varyantlarının allel sıklığının beyaz ırkta %12, Amerikan Yerlilerinde %10, İspanyollar'da %23, Japonlar'da %4, Çinlilerde %1 olduğunu göstermiştir (6). Türklerle aynı genetik kökenden geldiği bilinen Uygur, Kazak ve Hunlarda sağlıklı bireylerde Ala allel sıklığının sırasıyla %23, %17 ve %10 olduğu gösterilmiştir (26). Türk toplumunda bu genetik polimorfizm sonucu oluşan allel sıklıkları ile ilgili büyük bir örneklemde yapılmış epidemiyolojik çalışma sonucuna ulaşılamamıştır. Ancak polikistik over, tip 2 DM ve

gestasyonel diyabetli Türk bireylerde yapılan küçük örneklemli çalışmalarda Ala allel sıklığı için %10-22 arasında değişen değerler saptanmıştır (27-30). Bu çalışmada bulunan Ala allel sıklığı (%14) da bu aralıkta yer almaktadır.

PPAR γ geni Pro12Ala polimorfizminin diyabete karşı koruyucu olabileceği ileri sürülmüş olmasına karşın, bu konuda farklı çalışmalardan çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. İlk olarak, Deeb ve arkadaşları (12) tarafından tip 2 DM'lu Japon Amerikalılar arasında Ala allel sıklığının (%2) bozulmuş glikoz intoleransı (%4) ve diyabetik olmayan (%9) bireylerden daha düşük olduğu gösterilmiş ve Ala allelinin tip 2 DM'a karşı koruyucu olabileceği (OR=0,23) önerilmiştir. Daha sonra Altshuler ve arkadaşları (11) yaptıkları bir meta-analiz ile Ala allelinin diyabet riskini yaklaşık %20 oranında (OR=0,80) azaltabildiğini göstermişlerdir. Farklı toplumlarda yapılan çalışmalardan bunu destekleyen sonuçlar elde edildiği gibi (31-33); bazı çalışmalarda bu koruyucu etki gösterilememiştir (19,34). Bazı çalışmalarda ise Pro12Ala polimorfizminin tip 2 DM'dan riskini etkilemediği ancak plazma açlık insülin düzeyinin düşük, insülin duyarlılığının ise yüksek olmasını sağlayabildiği gösterilmiştir (8). Bu çalışmada bireylerin diyabetik olma durumları, plazma glukoz düzeyleri veya HOMA ile değerlendirilen insülin dirençlerinde Pro12Ala genotipine göre alleller arasında önemli bir farklılık olmadığı için, Ala allelinin koruyucu etkisini savunan hipotezler bu çalışma ile desteklenememektedir.

PPAR γ geni Pro12Ala polimorfizminin etkileyebileceği diğer bir metabolik sendrom bileşeninin hiperlipidemi olabileceği ileri sürülmüş, hiperlipidemik tabloda bu polimorfizmin total kolesterol veya LDL kolesterolden daha çok, HDL kolesterol ve trigliserid düzeylerini etkileyebileceği ileri sürülmüştür (8,19). Deeb ve arkadaşları (12), Ala/Ala genotipine sahip bireylerin plazma HDL kolesterol düzeylerinin Pro/Pro ve Pro/Ala genotiplerine sahip bireylerden daha yüksek; plazma TG düzeylerinin ise daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Sanchez ve arkadaşlarının (8) çalışmasında da Ala allel taşıyıcılarının plazma TG düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Tai ve arkadaşları (19), ise Ala allel taşıyıcılarında HDL kolesterol düzeyinin ProPro genotipine sahip bireylerin HDL kolesterol düzeylerinden yaklaşık %3,5 oranında daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuçlara karşın, Swarbrick ve arkadaşlarının (35) yaptıkları çalışmada, obez bireylerde Ala allelinin düşük HDL kolesterol ve yüksek TG düzeyi ile karakterize

Tablo 4. Bireylerin PPAR γ genotipine göre, diyetin enerji, karbonhidrat, protein ve yağ alımı ile metabolik sendrom bileşenleri arasındaki ilişki¹⁻³

	Yüksek TG düzeyi		Düşük HDL düzeyi		Yüksek KB değeri		Yüksek glukoz düzeyi	
	Pro Allel	Ala Allel	Pro Allel	Ala Allel	Pro Allel	Ala Allel	Pro Allel	Ala Allel
Enerji (kcal)	1,00 (1,00-1,00) ^a	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	0,99 (0,00-)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)
CHO (g)	1,01 (0,96-1,06)	1,15 (0,95-1,40)	1,00(0,95-1,06)	1,15 (0,98-1,36) ^b	0,98 (0,92-1,04)	1,36 (0,00-)	1,03 (0,97-1,09)	1,00 (0,89-1,12)
Protein (g)	1,02 (0,90-1,16)	0,99 (0,77-1,26)	0,93 (0,82-1,05)	1,10 (0,85-1,42)	0,96 (0,82-1,13)	0,70 (0,00-)	1,01 (0,87-1,17)	1,20 (0,90-1,60)
Yağ (g)	0,99 (0,94-1,03)	0,92 (0,81-1,05)	1,01 (0,96-1,06)	0,87 (0,75-1,01) ^c	1,03 (0,96-1,09)	0,76 (0,00-)	0,97 (0,91-1,03)	0,96 (0,86-1,08)

1: Veri OR (%95 CI) olarak verilmiştir.

2: Bütün modellerde yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapılmıştır.

3 : IDF kriterlerine göre abdominal obezite metabolik sendromun temel koşuludur. Tüm bireyler abdominal obez olduğu için bu analiz abdominal obezite için yapılamamıştır.

a : p= 0,095, b : p= 0,096, c: p= 0,068;diğer modeller için p>0,15

atherojenik lipid profili tablosunu ağırlaştırdığı gösterilmiştir. Ancak bu sonuçların zayıf bireylerde görülmediği de kaydedilmiştir. Beamer ve arkadaşları (36) da daha küçük bir obez grupta Ala alleli taşıyan bireylerin HDL kolesterol düzeylerinin daha düşük, TG düzeylerinin ise daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Obez bireylerde polimorfizmin, hiperlipidemi ile sonuçlanmasında PPAR γ aktivitesinin azalmasının etkili olduğu düşünülmektedir. In vitro koşullarda PPAR γ Ala izoformunun hedef genlerin aktivasyonunda daha az etkili olduğu gösterilmiştir (35). Bu çalışmada hem bireylerin hiperlipidemi tanısı almış olma durumları, hem de plazma HDL kolesterol ve trigliserit düzeylerinde PPAR γ Pro12Ala genotipine göre alleller arasında önemli bir farklılık bulunmamış ve bu durum Ala allelinin hiperlipidemi riskini önemli düzeyde etkilemediği şeklinde yorumlanmıştır. Bu sonuç HDL kolesterol ve trigliserit düzeylerinde allel grupları arasında değişiklik olmadığını gösteren diğer sonuçlarla desteklenmektedir (36,37).

PPAR γ geni Pro12Ala polimorfizminin hipertansiyona etkisi obezite, tip 2 DM, hiperlipidemi ile karşılaştırıldığında daha az çalışılmış bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu genetik çeşitlilik ile hipertansiyon arasındaki ilişki de diğer konularda olduğu gibi çelişkilidir. Bazı çalışmalarda polimorfizmin hipertansiyon için bir risk etmeni olduğu gösterilmişken (38); bazı çalışmalarda aralarında doğrudan etkileşim olmadığı gösterilmiştir (35). Bu çalışmada hipertansiyonun görülme sıklığının alleller arasında farklı olmaması, polimorfizmin hipertansiyon riskini doğrudan etkilemediği şeklinde düşünülebilir.

Diyetin metabolik sendrom için ne denli önemli bir risk etmeni olduğunun anlaşılmasından sonra, otoriteler bu riski azaltmaya yönelik sağlıklı beslenme önerileri geliştirmeye çalışmışlardır. Bu önerilerin çoğunda diyetin yağ içeriği metabolik sendrom için önemli bir risk etmen olarak kabul edilmiştir. Oysa ki diyete, özellikle diyetin yağ içeriğine karşı verilen yanıtın her bireyde aynı olmadığı gösterilmiştir. Aynı çevresel etmene karşı farklı bireylerin, farklı yanıtlar oluşturması bireylerin genetik özelliklerindeki farklılıklar ile açıklanmaktadır. Bu genetik özelliklerden birinin PPAR γ Pro12Ala polimorfizmi olduğu gösterilmiştir (39). PPAR γ Pro12Ala genotipinin diyete karşı oluşturulan cevabı düzenleyerek veya düzenlemeyerek, metabolik sendrom bileşenlerinin ortaya çıkmasını kolaylaştırabileceği veya engelleyebileceği ileri sürülmüştür. Bu çalışmada PPAR γ alleleri arasında hem sendrom bileşenlerinin dağılımı hem de hastalığın şiddeti açısından önemli bir fark oluşturmadığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar iddia edilen PPAR γ Pro12Ala genotipi metabolik sendrom ilişkisini gösteremeyen çalışmaların sonuçları ile desteklenmektedir (36,37).

Bu çalışma örneğinde hastaların sahip oldukları PPAR γ Pro12Ala genotipinin metabolik sendrom bileşenlerinin varlığını önemli düzeyde etkilemediği saptanmıştır. Ayrıca hastaların PPAR γ Pro12Ala genotiplerinin, diyetlerinin enerji ve makro besin öğeleri, özellikle yağ, içeriğine karşı oluşturulan yanıtı etkilemediği gözlenmiştir. Pro12Ala polimorfizmi ile metabolik sendrom bileşenleri veya diyet içeriği arasındaki ilişkiler, hem çalışmanın yapıldığı toplumun genetik özellikleri, başka bir deyişle gen-gen etkileşimleri, hem de toplumun yaşam tarzı alışkanlıkları, yani gen-çevresel etmen etkileşimleri ile şekillenmektedir. Bu çalışma gen-diyet etkileşimi konusunda Türkiye’de yapılan ilk çalışmadır ve bu topluma ait gen-gen etkileşimleri veya gen-çevresel etmen etkileşimlerine dair bilinenler çok sınırlıdır. Bu nedenle elde edilen sonuçlar bu konuda yapılacak yeni çalışmalara başlangıç olacaktır.

Kaynaklar

1. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb* 2005;12:295-300.
2. Nugent AP. The Metabolic Syndrome. *British Nutrition Foundation Bulletin* 2004;29:36-43.
3. Roche HM, Phillips C, Gibney MJ. The metabolic syndrome: the crossroads of diet and genetics. *Proc Nutr Soc* 2005;64:371-7.
4. Peeters MW, Thomis MA, Loos RJ, Derom CA, Fagard R, Vlietinck RF, Beunen GP. Clustering of metabolic risk factors in young adults: Genes and environment. *Atherosclerosis* 2008;200:168-76.
5. Meirhaeghe A, Amouyel P. Impact of genetic variation of PPARgamma in humans. *Mol Genet Metab* 2004;83:93-102.
6. Gurnell M. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and the regulation of adipocyte function: lessons from human genetic studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:501-23.
7. Meirhaeghe A, Cottel D, Amouyel P, Dallongeville J. Association Between Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Haplotypes and the Metabolic Syndrome in French Men and Women. *Diabetes* 2005;54:3043-8.
8. Sanchez G, Rios S, Perez F. Effect of the Pro12Ala Polymorphism of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-g-2 Gene on Adiposity, Insulin Sensitivity and Lipid Profile in The Spanish Population. *Eur J Endocrinol* 2002;147:495-501.
9. Frederiksen L, Brodbeck K, Fenger M. Studies of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR. γ Gene in the Danish MONICA Cohort: Homozygosity of the Ala Allele Confers A Decreased Risk of the Insulin Resistance Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3989-92.
10. Lovegrove JA, Gitau R. Nutrigenetics and CVD: what does the future hold? *Proc Nutr Soc* 2008;67:206-13.
11. Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M. The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2000;26:76-80.
12. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamäki J, Mykkänen L, Kuusisto J, Laakso M, Fujimoto W, Auwerx J. A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 1998;20:284-7.
13. Doney AS, Fischer B, Cecil JE, Boylan K, McGuigan FE, Ralston SH. Association of the Pro12Ala and C1431T variants of PPAR γ and their haplotypes with susceptibility to Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004;47:555-8.
14. Mancini FP, Vaccaro O, Sabatino L, Tufano A, Rivelles AA, Riccardi G, Colantuoni V. Pro12Ala substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 is not associated with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:1466-8.
15. Badii R, Bener A, Zirre M, Al-Rikabi A, Simsek M, Al-Hamaq AO. Lack of association between the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma2 gene and type 2 diabetes mellitus in the Qatari consanguineous population. *Acta Diabetol* 2008;45:15-21.
16. Lindi VI, Uusitupa MI, Lindstrom J, Louheranta A, Eriksson JG, Valle TT ve diğerleri. Association of the Pro12Ala polymorphism in the PPAR-gamma2 gene with 3-year incidence of type 2 diabetes and body weight change in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes* 2002;51:2581-6.
17. Luan J, Browne PO, Harding AH, et al. Evidence for gene-nutrient interaction at the PPARgamma locus. *Diabetes* 2001;50:686-9.
18. Robitaille J, Després JP, Pérusse L, Vohl MC. The PPAR-gamma P12A polymorphism modulates the relationship between dietary fat intake and components of the metabolic syndrome: results from the Quebec Family Study. *Clin Genet* 2003;63:109-16.
19. Tai ES, Corella D, Deurenberg-Yap M, Adiconis X, Chew SK, Tan CE, Ordovas JM. Differential effects of the C1431T and Pro12Ala PPARgamma gene variants on plasma lipids and diabetes risk in an Asian population. *J Lipid Res* 2004;45:674-85.
20. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
21. Nelson M, Atkinson M, Meyer J. Food Portion Sizes A User's Guide to the Photographic Atlas. Crown Copyright England 2002.
22. Erhardi J. BeBis: Nutrition Data Base Software. İstanbul 2006.
23. Metabolik Sendrom Çalışma Grubu. Metabolik Sendrom Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2004.
24. Lohman TG, Roche A, Martorell R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Champaign, Human Kinetics Publishers USA 1988.

25. SPSS for Windows Release 2007.
26. Li LL, Ma XL, Ran JX, Sun XF, Xu LM, Ren J, Mao XM. Genetic polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 Pro12Ala on ethnic susceptibility to diabetes in Uyur, Kazak and Han subjects. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008;35:187-91.
27. Erdogan M, Karadeniz M, Eroglu Z, Tezcanli B, Selvi N, Yilmaz C. The relationship of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 exon 2 and exon 6 gene polymorphism in Turkish type 2 diabetic patients with and without nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78:355-9.
28. Tok EC, Aktas A, Ertunc D, Erdal EM, Dilek S. Evaluation of glucose metabolism and reproductive hormones in polycystic ovary syndrome on the basis of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-gamma2 Pro12Ala genotype. *Hum Reprod* 2005;20:1590-5.
29. Yilmaz M, Ergun MA, Karakoc A, Yurtcu E, Cakir N, Arslan M. Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:336-42.
30. Tok EC, Ertunc D, Bilgin O, Erdal EM, Kaplanoglu M, Dilek S. PPAR-gamma2 Pro12Ala polymorphism is associated with weight gain in women with gestational diabetes mellitus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;129:25-30.
31. Moon MK, Cho YM, Jung HS, Park YJ, Yoon KH, Sung YA ve diğerleri. Genetic polymorphisms in peroxisome proliferator-activated receptor gamma are associated with Type 2 diabetes mellitus and obesity in the Korean population. *Diabet Med* 2005;22:1161-6.
32. Ghossaini M, Meyre D, Lobbens S, Charpentier G, Clement K, Charles MA ve diğerleri. Implication of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma 2 gene in type 2 diabetes and obesity in the French population. *BMC Med Genet* 2005;6:11.
33. Scacchi R, Pinto A, Rickards O, Pacella A, De Stefano GF, Cannella C ve diğerleri. An analysis of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-gamma 2) Pro12Ala polymorphism distribution and prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in world populations in relation to dietary habits. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:632-41.
34. Masud S, Ye S. Effect of the peroxisome proliferator activated receptor-gamma gene Pro12Ala variant on body mass index: a meta-analysis. *J Med Genet* 2003;40:773-80.
35. Swarbrick MM, Chapman CM, McQuillan BM. A Pro12Ala polymorphism in the human peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 is associated with combined hyperlipidaemia in obesity. *Eur J Endocrinol* 2001;144:277-82.
36. Beamer BA, Yen CJ, Andersen RE, et al. Association of the Pro12Ala variant in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene with obesity in two Caucasian populations. *Diabetes* 1998;47:1806-8.
37. Kim KS, Choi SM, Shin SU, Yang HS, Yoon Y. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 Pro12Ala polymorphism on body fat distribution in female Korean subjects. *Metabolism* 2004;53:1538-43.
38. Kim K, Lee S, Valentine RJ. Association of pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferative-activated receptor gamma2 gene with obesity and hypertension in Korean women. *J Nutr Sci Vitaminol* 2007;53:239-46.
39. Santos JL, Boutin P, Verdich C, Holst C, Larsen LH, Toubro S, Dina C, Saris WH, Blak EE, Hoffstedt J, Taylor MA, Polak J, Clement K, Langin D, Astrup A, Froguel P, Pedersen O, Sorensen TI, Martinez JA; NUGENOB* consortium. Genotype-by-nutrient interactions assessed in European obese women. A case-only study. *Eur J Nutr* 2006;45:454-62.