

Received: 2004.09.13
 Accepted: 2004.11.15
 Published: 2004.12.14

Mutacje genu receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów γ (PPAR γ) – implikacje kliniczne

Mutations of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ): Clinical implications

Małgorzata Gacka, Rajmund Adamiec

Katedra i Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii AM we Wrocławiu

Streszczenie

Powikłania sercowo-naczyniowe w przebiegu zespołu metabolicznego pozostają następstwem niekorzystnego oddziaływania na organizm zarówno czynników środowiskowych, jak i genetycznych. Wśród tych ostatnich bierze się pod uwagę gen, kodujący receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów γ (PPAR γ), spełniający podstawową rolę regulacyjną wielu przemian metabolicznych ustroju. Aktywacja PPAR γ reguluje glikemię, lipidemię, adipogenezę, funkcję śródbłonna i obniża insulinooporność. W artykule przedstawiono implikacje kliniczne najczęściej spotykanych mutacji ppar γ w przebiegu zespołu metabolicznego. Ciężka insulinooporność może wynikać z Pro467Leu i Val290Met; otyłość olbrzymia z Pro115Gln, natomiast rozwój cukrzycy czy nadciśnienia tętniczego może być zależny od Pro12Ala.

Słowa kluczowe:

zespół metaboliczny • PPAR γ • polimorfizm • mutacja

Summary

The cardiovascular complications of metabolic syndrome are induced by unfavorable environmental and genetic factors. One of the most important genes under consideration codes peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ), a nuclear transcription factor which has wide influence on metabolism. The activation of PPAR γ controls glycemia, lipidemia, adipogenesis, and endothelium function and diminishes insulin resistance. This review discusses the role of the most frequent mutations of the ppar γ gene in metabolic syndrome: Pro467Leu and Val290Met, which are connected with severe insulin resistance, Pro115Gln, which is connected with obesity, and Pro12Ala, which can influence the development of diabetes or hypertension.

Key words:

metabolic syndrome • PPAR γ • polymorphism • mutation

Full-text PDF:

http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_58/6598.pdf

Word count:

2559

Tables:

–

Figures:

2

References:

35

Adres autora:

lek. med. Małgorzata Gacka, Katedra i Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii AM, ul. Poniatowskiego 2, 50-326 Wrocław, e-mail: magacka@poczta.onet.pl

Choroby sercowo-naczyniowe są najczęstszą przyczyną zgonów i ciężkiego kalectwa. Grupą osób narażonych na szybką progresję miażdżycy są pacjenci spełniający kryteria zespołu choroby metabolicznego [33]. Szczególnego znaczenia nabierają choroby aterogenne, m.in. cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, otyłość, dyslipidemie. Ich etiologia zależy w dużej mierze od czynników środowiskowych, których modyfikacja należy do pierwszoplanowych zaleceń terapeutycznych. Jednak brak lub ograniczona normalizacja przemian metabolicznych po wyeliminowaniu czynników zewnętrznych sugeruje istotny udział informacji genetycznej w ich rozwoju.

Podstawowym genem, którego mutacja może powodować wieloetapowe zaburzenia prowadzące do rozwoju zespołu metabolicznego wraz z miażdżycowym uszkodzeniem ściany naczynia, jest gen receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów γ (*Ppar γ*). Praca przedstawia związek poznanych polimorfizmów genu *Ppar γ* z zespołem metabolicznym i wynikające stąd implikacje kliniczne.

Charakterystyka receptora PPAR γ i jego genu

Gen receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów jest umiejscowiony na chromosomie 3p25. Zawiera 9 eksonów o długości >100kb. Jego ekspresja może się rozpocząć od różnych promotorów, w zależności od miejsca pochodzenia. Zatem istnieją warunki do powstania trzech izoform mRNA i białka tego receptora: PPAR γ -1 (tkanka tłuszczowa, mięśniowa, serce, wątroba), PPAR γ -2 (głównie tkanka tłuszczowa), PPAR γ -3 (tkanka tłuszczowa i jelito grube). Ekspresja genu *Ppar γ* zależy m.in. od insuliny oraz dostępności pokarmu, a zwłaszcza wolnych kwasów tłuszczowych. U zwierząt pod wpływem głodzenia stwierdzono znaczącą redukcję ekspresji wyłącznie *Ppar γ -2*, co świadczy o decydującym wpływie tej izoformy na metabolizm tkanki tłuszczowej. Przeciwnie, zwiększoną ekspresję *Ppar γ -2* obserwowano u osób otyłych [3,14].

W białku PPAR γ , podobnie jak w innych czynnikach transkrypcyjnych, można wyróżnić kilka domen czynnościowych. Przy N-końcu znajduje się regulowana fosforylacja domena, warunkująca niezależną od liganda aktywację transkrypcji (LID). Środkowy odcinek białka odpowiada za wiązanie DNA (DBD), a C-końiec łączy się z ligandem (LBD) oraz kofaktorem. PPAR γ po związaniu liganda tworzy heterodimer z receptorem kwasu retinowego, przyłączający się do sekwencji wzmacniającej genów regulatorowych (PPRE – peroxisome proliferator response element) wielu ważnych białek, biorących udział w różnicowaniu adipocytów, w metabolizmie lipidów oraz w przemianach węglowodanów. Po aktywacji omawianego receptora jednym z końcowych efektów jest obserwowany wzrost insulinowrażliwości. Warto podkreślić, iż wydłużenie o 28–30 aminokwasów przy N-końcu łańcucha białkowego izoformy PPAR γ -2 powoduje 5–6-krotnie większą wrażliwość tkanek na insulinę oraz aktywację niezależną od liganda w porównaniu z izoformą PPAR γ -1. Powstanie syntetycznych, wybiórczych aktywatorów PPAR γ umożliwiło wprowadzenie do terapii cukrzycy nowej klasy leków – tiazolidinedionów, o zupełnie innym punkcie uchwytu działania niż dotychczasowe leki przeciwcukrzycowe [2,3,14,31] (ryc. 1).

Ze względu na szeroki zakres działania biologicznego PPAR γ , mutacja tego receptora może spełniać główną rolę w powstaniu zaburzeń klinicznych znamionujących zespół metaboliczny. Warto nadmienić, iż zupełny brak genu *Ppar γ* u myszy ma charakter letalny [17].

FRAGMENT LBD

Fragment LBD składa się z trzynastu heliksów alfa i czterech arkuszy beta, tworzących w przestrzeni kieszeń, umożliwiającą wiązanie z ligandem. Na podstawie przestrzennych modeli cząsteczki PPAR γ stwierdzono, iż np. tiazolidinediony łączą się wiązaniami wodorowymi z resztami His449, Tyr473, His323, Ser289 i Gln286. Najistotniejsza w zapoczątkowaniu aktywacji transkrypcji jest interakcja z tyrosyną [31, 17].

Opisano dwie mutacje punktowe we fragmencie genu odpowiedzialnego za kodowanie domeny wiążącej ligand. Substytucja cytozyny przez tyminę prowadzi do zapisania w 467 kodonie białka leucyny zamiast proliny (zmiana kodu CCG na CTG – polimorfizm Pro467Leu), natomiast podstawienie adeniny w miejsce guaniny w kodonie 290 zmienia walinę na metioninę (GTG na ATG – polimorfizm Val290Met). Podstawienie aminokwasów o innych właściwościach fizykochemicznych prowadzi do zaburzenia przestrzennej struktury PPAR γ w rejonie 12 heliksu, jednym z bardziej konserwatywnych rejonów odpowiedzialnych za przyłączanie ligandu i koaktywatora. Konsekwencją tych zmian jest upośledzenie transkrypcji białek regulowanych przez PPAR γ . Ze względu na dominujący charakter alleli zmutowanych, powyższe mutacje ujawniają się klinicznie również u heterozygot. U osób z omawianymi mutacjami opisywano ciężką insulinoporność, cukrzycę typu 2, nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie, często ujawniające się w młodym wieku lub wywołujące stan przedzucawkowy u ciężarnych. Warto podkreślić, iż mimo silnego związku PPAR γ z metabolizmem tkanki tłuszczowej, nie obserwowano związku powyższych polimorfizmów z masą ciała [2].

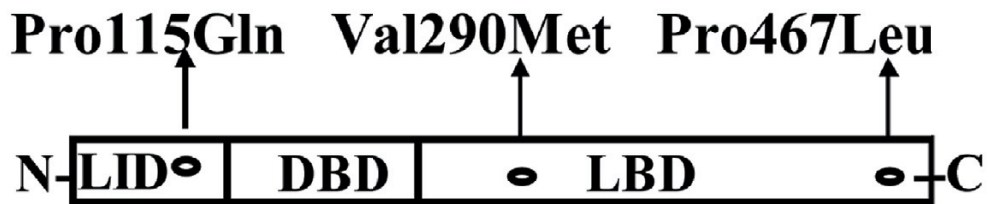
FRAGMENT LID

Jednym z udokumentowanych polimorfizmów we fragmencie odpowiedzialnym za transkrypcję niezależną od liganda, jest występujący bardzo rzadko polimorfizm Pro115Gln, polegający na zmianie cytozyny na tyminę w eksonie 6, co powoduje zapisanie w kodonie 115 glutaminianu zamiast proliny. W grupie 358 osób (121 otyłych oraz 237 zdrowych) wykryto jedynie u 4 osób powyższą mutację. Okazało się, iż były to osoby fenotypowo charakteryzujące się znaczącą nadwagą, podwyższonym stężeniem leptyny, zwiększoną akumulacją lipidów w fibroblastach i skłonnością do cukrzycy typu 2. Tego typu mutacja genu odpowiedzialna jest za intensyfikację różnicowania się fibroblastów w kierunku dojrzałych adipocytów, a tym samym za skłonność do otyłości. Mutacja ta prawdopodobnie powoduje upośledzenie przebiegu szlaków wewnątrzkomórkowych zależnych m.in. od insuliny. Może to wynikać z tego, że reszta glutaminianu hamuje fosforylację seryny przez kinazę MAP [3].

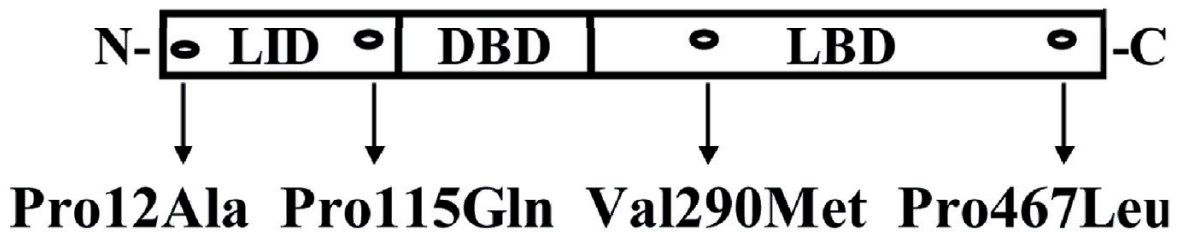
Kolejną mutacją genu receptora PPAR γ jest substytucja w kodonie 161 cytozyny przez tyminę. Fenotypowo po-



PPAR γ -1(477aa)



PPAR γ -2(505aa)



Ryc. 1. Polimorfizm PPAR- γ

wyższe osoby charakteryzują się mniejszym ryzykiem choroby wieńcowej niezależnie od otyłości, mniejszym stężeniem apoB w surowicy krwi, a ponadto korzystnym stosunkiem cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL [35]. Takiej zależności nie obserwuje się w populacji osób chorych na cukrzycę [7]. Może to wynikać z przewagi niekorzystnych zaburzeń metabolicznych u tych pacjentów nad ochronnym działaniem zmutowanego allelu. Warto zauważyć jednak, iż genotyp dziki C161C wiąże się z mniejszym ryzykiem zachorowania na cukrzycę typu 2, jeżeli współistnieje z polimorfizmem genu UCP2 (uncoupling protein 2) – Ala55Val [9].

Polimorfizm Pro12Ala izoformy PPAR γ -2

Ze względu na sporadycznie występujące wcześniej polimorfizmy receptora PPAR γ , wydaje się, że w kontekście całej populacji, ich znaczenie w rozwoju zespołu metabolicznego jest marginalne. Zupełnie odmiennego stanowiska wymaga ocena roli częściej występującego, zwłaszcza w Europie, polimorfizmu Pro12Ala. Dotyczy on izoformy PPAR γ -2, ściśle związanej z tkanką tłuszczową. Przykładowo w populacji dolnośląskiej częstość polimorfizmu Pro12Ala oszacowano aż na 28% (genotyp „dziki” Pro12Pro 56% badanych, Pro12Ala 32% oraz Ala12Ala u 12%) [11].

Polimorfizm Pro12Ala jest związany z mutacją punktową, podstawiającą guaninę zamiast cytozyny w kodonie 12 (34 nukleotydy) eksonu B izoformy PPAR γ -2. Skutkiem jest zmiana

na kodu aminokwasu proliny na alaninę (CCA→GCA). Klinicznie u osób ze zmutowanym allelem obserwuje się mniejszą aktywność biologiczną receptora, co wiąże się z obniżonym powinowactwem receptora do DNA i mniej efektywną transkrypcją białek zależnych od PPAR γ . U osób z allelem Ala stwierdzono mniejszą o 20–30% aktywność lipazy lipoproteinowej, a także oksydazy acyl-CoA w tkance tłuszczowej [3,4,26]. Co ciekawsze, polimorfizm Pro12Ala bardziej wpływał na aktywność lipazy lipoproteinowej niż polimorfizmy dotyczące samej lipazy (HindIII i 447Stop) [26].

Rodzi się zatem pytanie, jakie implikacje kliniczne wynikają z obecności polimorfizmu Pro12Ala.

Otyłość i insulinooporność a polimorfizm Pro12Ala

Niewątpliwie aktywacja receptora PPAR γ wpływa na różnicowanie się adipocytów na małe, bardziej dojrzałe i wrażliwsze na insulinę komórki. Ponadto obserwowany podczas stymulacji receptora PPAR γ przyrost tkanki tłuszczowej dotyczy głównie tkanki podskórnej, a nie trzewnej [17]. Warto nadmienić, że sama ekspresja ppar γ jest większa u osób otyłych, natomiast maleje podczas stosowania diety niskokalorycznej [17]. Z tego względu ocena przyrostu masy ciała jest trudna i wiele obserwacji klinicznych dostarcza sprzecznych wniosków. Przykładowo Cole i wsp. [10] wykazali związek Pro12Ala z podwyższonym BMI, obwodem bioder, stężeniem leptyny, większym przyrostem

masy ciała oraz wcześniejszym ujawnianiem się otyłości u kobiet. W innych badaniach wręcz przeciwnie nie obserwowano wpływu tej mutacji na BMI. Swarbrick i wsp. [32] nie znaleźli bezpośredniego związku zmutowanego allelu z otyłością, a także z nadciśnieniem, cukrzycą i płcią. Jednak u osób otyłych, posiadających zmutowany allel, istotnie statystycznie częściej obserwowano niekorzystne zaburzenia gospodarki lipidowej (hiperlipidemia, obniżony HDL, podwyższone trójglicerydy). Autorzy tego badania sugerują, że wykazane zaburzenia są następstwem ograniczonej aktywacji genu lipazy lipoproteinowej u osób otyłych, u których relatywnie przystosowaniu tkanki tłuszczowej towarzyszy wzrost zmutowanej izoformy PPAR γ .

W populacji dolnośląskiej stwierdzono rzadsze występowanie zmutowanego wariantu genu u kobiet z otyłością, a u mężczyzn przeciwnie, częściej allel Ala występował u otyłych. Natomiast niezależnie od płci, u osób homozygotycznych Ala12Ala notowano najwyższe BMI, najwyższy wskaźnik insulinooporności Quicka, wzrost HDL oraz najmniejsze stężenie trójglicerydów w porównaniu z osobami posiadającymi allel dziki. Genotypowi Pro12Pro towarzyszyło wyższe stężenie leptyny i niższe stężenie adiponektyny w surowicy krwi [5]. Różnice zależne od płci podają również Sanchez i wsp. [26]. Autorzy stwierdzili częstsze występowanie allelu Ala u osób otyłych i ze zwiększonym obwodem strzałkowym brzucha, lecz wyłącznie u mężczyzn.

Powyższe rozbieżności próbuje się wyjaśnić istotnym wpływem czynników zewnętrznych na ekspresję Ppar γ , m.in. nawykami dietetycznymi w różnych rejonach świata. Luan i wsp. [20] zwrócili uwagę na swoisty dla różnych krajów stosunek zawartości w diecie kwasów wielonienasyconych do nasyconych. W regionach, w których przeważają kwasy nasycone, u osób z wariantem Ala częściej występuje otyłość. Oceny wpływu czynników środowiskowych na analizowany proces dokonano również w badaniu Nicklas i wsp. [23]. U kobiet w wieku pomenopauzalnym, po zastosowaniu diety niskokalorycznej i zwiększonej aktywności fizycznej, w obu genotypach obserwowano podobny spadek masy ciała oraz zbliżoną zawartość i rozmieszczenie tkanki tłuszczowej w organizmie. Jednak w przemianach metabolicznych zanotowano istotne różnice. Kobiety z obecnym przynajmniej jednym allelem Ala (Ala12X) przy podobnym BMI zamianowała zdecydowana supresja oksydacji kwasów tłuszczowych, co znalazło odzwierciedlenie we wzroście wskaźnika insulinooporności u tych badanych w porównaniu do kobiet z genotypem Pro12Pro. Insulina, w wyniku ograniczenia procesu uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych (FFA), zwiększa zużycie glukozy w mięśniach, a w wątrobie hamuje glukoneogenezę. Powyższe dane zdają się przemawiać za ochronnym wpływem zmutowanego allelu na rozwój cukrzycy typu 2. Zastanawiające jest jednak to, że po zaprzestaniu programu dietetycznego i ćwiczeń fizycznych zwiększenie masy ciała obserwowano właśnie u osób z Ala12X. (Ala12X 5,4 \pm 0,9 vs. Pro12Pro 2,8 \pm 0,4 kg, P<0,01). Być może u tych pacjentów wysoki indeks insulinooporności tkanek sprzyja wzrostowi i różnicowaniu się adipocytów, a tym samym predysponuje do szybszego przyrostu masy ciała. Należy również uwzględnić, podobnie jak po terapii tiazolidinedionami, zatrzymanie wody w organizmie tych chorych w okresie „lepszego” działania insuliny. W wytłumaczeniu tego zjawiska nie można pominąć sugerowanej teorii przystosowania genu Ppar γ do „oszczędzania” pokarmu w czasach głodu.

W zależności od ligandu jest możliwa zróżnicowana odpowiedź tkanki tłuszczowej na aktywację receptora. Silny ligand, np. tiazolidinedion stymuluje różnicowanie adipocytów w kierunku małych adipocytów, wrażliwych na insulinę. Z kolei dieta bogatotałuszczowa sprzyja przerostowi adipocytów i rozwojowi insulinooporności. W chwili pojawienia się allelu Ala, aktywacja PPAR γ pod wpływem diety bogatotałuszczowej jest o wiele mniejsza, niż allelu dzikiego. Stąd u tych osób stwierdza się mniejszą insulinooporność. [5]. Powyższą zależność potwierdzają badania eksperymentalne. Heterozygotyczne myszy z niedoborem jednego allelu PPAR γ wykazują mniejszą insulinooporność, pomimo diety bogatotałuszczowej i hipertrofii adipocytów w zestawieniu ze zwierzętami kontrolnymi [11].

Według Stefana i wsp. [29] allel Ala może również odpowiadać za spadek wydzielania insuliny, głównie jej drugiej fazy, w odpowiedzi na wlew wolnych kwasów tłuszczowych czy argininy. Może to wynikać ze zmiany metabolizmu kwasów tłuszczowych w komórkach β wysp trzustkowych, zależnej od PPAR γ lub też być wyrazem wzrostu PPAR γ w tkance tłuszczowej. U osób z Pro12Pro podczas infuzji wolnych kwasów tłuszczowych hipersekrecja insuliny odbywa się w drugiej fazie wydzielania insuliny, podobnie jak w warunkach przewlekłej hiperglikemii.

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej

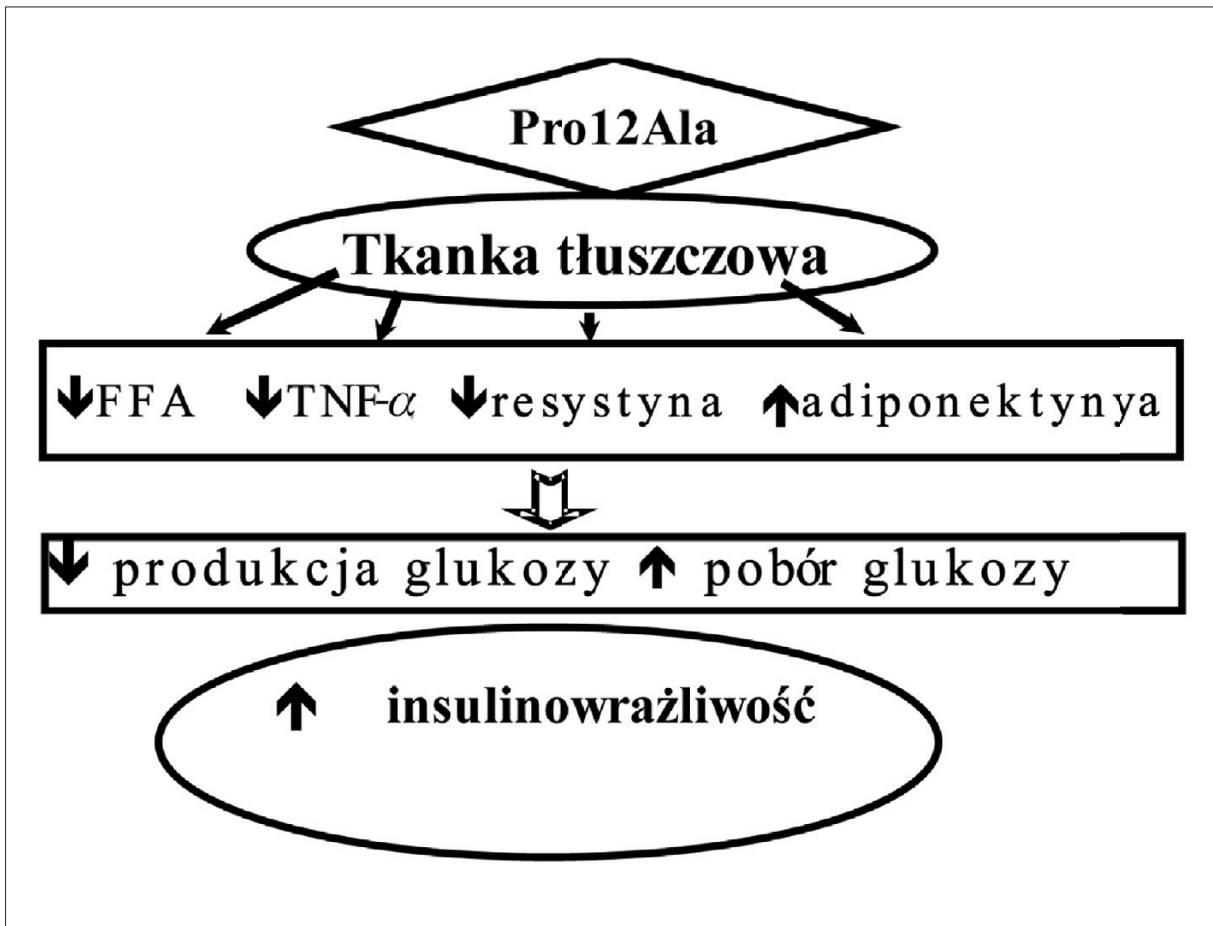
Allel Ala, poprzez wpływ na substancje wytwarzane w tkance tłuszczowej, stymuluje insulinooporność tkanek, a tym samym chroni przed rozwojem cukrzycy [3,13,15,31] (ryc 2).

W badaniach obejmujących małe grupy osób, nie wykazano związku polimorfizmu Pro12Ala z ryzykiem powstania cukrzycy [21]. Jednak wyniki metaanalizy, obejmującej 3000 chorych na cukrzycę jednoznacznie potwierdzają rzadsze występowanie zmutowanego allelu u osób z cukrzycą, co potwierdzałoby jego rolę prewencyjną w rozwoju tej choroby [1,13,22]. Znaczące jest również badanie Douglasa i wsp. [13]. W populacji fińskiej, w której częstość zmutowanego allelu jest znaczna (Pro12Ala –0,29; Ala12Ala 0,03), obniżona częstość występowania Pro12Ala w porównaniu z osobami zdrowymi nie tylko dotyczyła chorych na cukrzycę, ale również ich krewnych (cukrzyca 0,15 vs krewni 0,19 vs zdrowi 0,22; p=0,001). Ponadto u osób z nietolerancją glukozy, u których stosowano dietę i przestrzegano zasad optymalnej aktywności fizycznej, uzyskano największy spadek masy ciała, a osoby z genotypem Ala12Ala nie zapadały na cukrzycę. W przypadku już ujawnionej cukrzycy uważa się, iż korzystny wpływ na przemiany metaboliczne allelu Ala słabnie [19].

Obecność allelu Ala może również wpływać na rozwój mikroangiopatii. W badaniu Herrmanna i wsp. [16] wykazano mniejszą mikroalbuminurię u chorych na cukrzycę typu 2, z obecnym przynajmniej jednym zmutowanym allelem (25,8 mg/d vs 17,1 mg/d). W tkance tłuszczowej u nosicieli zmutowanego allelu powstaje mniej dojrzałych adipocytów, wytwarzających substancje odpowiedzialne za uszkodzenie nerek w cukrzycy (PAI-1, angiotensyna II czy kolagen IV).

Wobec obserwowanych różnic odpowiedzi poszczególnych genotypów na leczenie niefarmakologiczne, istotne pozostaje





Ryc. 2. Wpływ Pro12Ala na insulinowrażliwość

staje pytanie, czy analizowany polimorfizm może wpływać na skuteczność terapeutyczną nowej grupy leków – tiazolidinedionów. W dotychczasowych badaniach nie wykazano takiego wpływu zarówno troglitazonu, jak i pioglitazonu [6, 28]. Może to być związane z oddziaływaniem leków przede wszystkim na domenę LIB genu receptora, a nie domenę niewiążącą ligand.

Nadciśnienie tętnicze a Pro12Ala

U osób z nadciśnieniem tętniczym podobnie jak u chorych na cukrzycę, również obserwuje się rzadsze występowanie Ala w porównaniu z osobami zdrowymi (0,10 vs 0,18; $p=0,017$) [25]. Wpływ tego czynnika genetycznego na przebieg nadciśnienia tętniczego jest znaczny jedynie w warunkach normohomocysteinemii. U osób z hiperhomocysteinemią nie obserwuje się związku polimorfizmu z nadciśnieniem tętniczym [25]. Dodatkowo w grupie mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym, niezależnie od wieku czy BMI, wyższe wartości ciśnienia tętniczego wykazano w grupie badanych z obecnym genotypem Pro12Pro [24].

Przeciwnie wyniki otrzymali Douglas i wsp. [12]. Autorzy częstsze występowanie allelu Ala stwierdzili u chorych z wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego krwi. U osób z cukrzycą i znaczną otyłością genotyp Pro12Ala wiązał się z wyższymi wartościami ciśnienia rozkurczowego. Natomiast u osób bez cukrzycy, oceniany genotyp łączył się z większymi stę-

żeniami insuliny w surowicy krwi, a także wyższymi wartościami ciśnienia skurczowego oraz rozkurczowego. Trudno jednak nie zauważyć badań, w których nie wykazano związku polimorfizmu Pro12Ala z nadciśnieniem tętniczym [14]. Przykładowo Swarbrick i wsp. [32] nie stwierdzili u osób otyłych związku allelu Ala z nadciśnieniem tętniczym.

Choroby sercowo-naczyniowe

W badaniu Blühera i wsp. [7] nie wykazano zależności między polimorfizmem Pro12Ala a ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych u 365 pacjentów z cukrzycą typu 2. Aczkolwiek w przyszłości warto byłoby sprawdzić, czy brak wpływu allelu Ala na powstanie chorób sercowo-naczyniowych dotyczy również osób nieobciążonych cukrzycą. Być może, tak jak dla wcześniej omawianego polimorfizmu C161T, u osób bez choroby wybitnie aterosogennej jaką jest cukrzyca, genotyp odgrywałby większą rolę w progresji zmian miażdżycowych. Istnieją również przesłanki, iż polimorfizm Pro12Ala mógłby się przyczyniać do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych pośrednio, poprzez wpływ na masę ciała, ciśnienie tętnicze czy predyspozycje do rozwoju cukrzycy.

Polimorfizm Pro12Ala a inne geny

Częściowo rozbieżne wyniki badań mogą wynikać z tego, iż większość przemian metabolicznych jest uwarunkowana ak-

tywnością wielu genów. Ostateczny fenotyp jest często zależny od współdziałania kilku genów, a tym samym ujawnienie niektórych cech jest możliwe w przypadku współwystępowania kilku polimorfizmów. Uważa się na przykład, że wpływ polimorfizmu Pro12Ala na insulinowrażliwość jest istotny tylko wówczas, kiedy jednocześnie uwzględnimy współistniejący polimorfizm Gly972Arg, dotyczący substratu białkowej kinazy tyrozynowej receptora insuliny [1,30]. Hsueh i wsp. [18], badając polimorfizm receptora beta3adrenergicznego Trp64Arg i PPAR γ – Pro12Ala, stwierdzili największy wzrost insuliny na czczo, leptyny, wskaźnika talia/biodro, BMI u osób z obecnymi mutacjami obu receptorów. Według Valve'a i wsp. [34] ciężka otyłość u kobiet może wynikać ze współistnienia genotypu Ala12Ala z CAT478CAT genu *Ppar γ* . W badaniu

Bosse'a i wsp. [8] najwyższą insulinemię i największe stężenie C-peptydu w OGTT wykazano u zdrowych osób z allelem zmutowanym, dotyczącym polimorfizmu L162V PPAR α , ale wyłącznie w nieobecności allelu Ala PPAR γ .

Podsumowując, polimorfizm genu PPAR γ warunkuje wiele przemian związanych z zespołem metabolicznym. O ile bardzo ważny jest wpływ zmutowanych alleli rzadko występujących polimorfizmów na zaburzenia metaboliczne, o tyle wciąż nie jest wyjaśniona rola najczęściej spotykanego polimorfizmu Pro12Ala. Wydaje się, iż w tym procesie obecność allelu Ala ostatecznie łączy się z korzystnym profilem metabolicznym, zwłaszcza u pacjentów przestrzegających zaleceń zdrowego stylu życia.

PIŚMIENICTWO

- [1] Altshuler D., Hirschhorn J.N., Klannemark M., Lindgren C.M.: The common PPAR γ Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat. Genet.*, 2000; 26: 76–80
- [2] Barroso I., Gurnell M., Crowley V.E.F.: Dominant negative mutations in human PPAR α associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature*, 1999; 402: 880–883
- [3] Berg J.P.: Pluripotent PPAR γ polymorphism. *Eur. J. Endocrinol.*, 1999; 140: 293–295
- [4] Berger J., Leibowitz M., Doebber T.: Novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ and PPAR δ ligands produce distinct biological effects. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 6718–6725
- [5] Bidzińska B., Demissie M., Tworowska U., Milewicz A.: Receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów a gospodarka lipidowa i węglowodanowa – rola fizjologiczna i znaczenie kliniczne. *Diabetologia Polska*, 2000; 7: 258–264
- [6] Blüher M., Lueben G., Paschke R.: Analysis of the relationship between the Pro12Ala variant in the PPAR- γ 2 gene and the response rate to therapy with pioglitazone in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2003; 26: 825–831
- [7] Blüher M., Klemm T., Gericke T., Krankenberg H., Schuler G., Paschke R.: Lack of association between peroxisome proliferator-activated receptor γ -2 gene variants and the occurrence of coronary heart disease in patients with diabetes mellitus. *Eur. J. Endocrinol.*, 2002; 146: 545–551
- [8] Bosse Y., Weisnagel S.J., Bouchard C., Despres J.-P.: Combined effects of PPAR α 2 P12A and PPAR α L162V polymorphisms on glucose and insulin homeostasis: the Quebec Family Study. *J. Hum. Genet.*, 2003; 48: 614–621
- [9] Cho Y.M., Ritchie M.D., Moore J.H., Park J.Y.: Multifactor-dimensionality reduction shows a two-locus interaction associated with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2004; 47: 549–554
- [10] Cole S.A., Mitchell B.D., Hsueh W.C., Pineda P., Beamer B.A.: The Pro12Ala variant of peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 (PPAR- γ 2) is associated with measures of obesity in Mexican Americans. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2000; 24: 522–524
- [11] Demissie M.: Związek polimorfizmu genu receptora aktywowanego proliferatorami peroksyosomów γ 2 z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz profilem hormonalnym u osób z należą masą ciała i otyłych. Praca doktorska. Wrocław 2003
- [12] Douglas J., Erdos M., Watanabe R.: The peroxisome proliferator-activated receptor-2 Pro12Ala variant association with type 2 diabetes and trait differences. *Diabetes*, 2001; 50: 886–890
- [13] Ek J., Andersen G., Urhammer S.A., Hansen L.: Studies of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator activated receptor- γ 2 (PPAR- γ 2) gene in relation to insulin sensitivity among glucose tolerance in Caucasians. *Diabetologia*, 2001; 44: 1170–1176
- [14] Gacka M., Adamiec R. Nacisnienie tętnicze a funkcja receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów g. Nacisnienie tętnicze, 2003; 7: 281–285
- [15] Hara K., Okada T., Tobe K., Yasuda K.: The Pro12Ala polymorphism in PPAR γ 2 may confer resistance to type 2 diabetes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2000; 29: 271: 212–216
- [16] Herrmann S.-M., Ringel J., Wang Ji-G., Staessen, J., Brand E.: Peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 polymorphism Pro12Ala is associated with nephropathy in type 2 diabetes: the Berlin Diabetes Mellitus (BeDiaM) Study. *Diabetes*, 2002; 51: 2653–2657
- [17] Houseknecht K.L., Cole B.M., Steele P.J.: Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) and its ligands: a review. *Domest. Animal Endocrinol.*, 2002; 22: 1–23
- [18] Hsueh W.C., Cole S.A., Shuldiner A.R., Beamer B.A.: Interactions between variants in the beta3-adrenergic receptor and peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 genes and obesity. *Diabetes Care*, 2001; 24: 672–677
- [19] Lindi V., Uusitupa M., Lindström J., Louheranta A.: Association of the Pro12Ala polymorphism in the PPAR- γ 2 (Gene with 3-year incidence of type 2 diabetes). *Diabetes*, 2002, 51: 2581–2586
- [20] Luan J., Browne P., Harding A.-H., Halsall D., O'Rahilly S.: Evidence for gene-nutrient interaction at the PPAR Locus. *Diabetes*, 2001; 50: 686–689
- [21] Mancini F., Vaccaro O., Sabatino L., Tufano A.: Pro12Ala substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 is not associated with type 2 diabetes. *Diabetes*, 1999; 48: 1466–1468
- [22] Mori H., Ikegami H., Kawaguchi Y., Seino S.: The Pro12 \rightarrow Ala substitution in PPAR- γ is associated with resistance to development of diabetes in the general population: possible involvement in impairment of insulin secretion in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2001; 50: 891–894
- [23] Nicklas B., van Rossum E., Berman D., Ryan A., Dennis K., and Shulinder A. Genetic variation in the peroxisome proliferator-activated receptor-2 gene (Pro12Ala) affects metabolic responses to weight loss and subsequent weight regain. *Diabetes*, 2001; 50: 2172–2176
- [24] Östgren C.J., Lindblad U., Melander O., Melander A.: Peroxisome proliferator-activated receptor – γ Pro12Ala polymorphism and the association with blood pressure in type 2 diabetes: Skaraborg Hypertension and Diabetes Project. *J. Hypertens.*, 2003; 21: 1657–1662
- [25] Rodriguez-Esparragon F.J., Rodriguez-Perez J.C., Macias-Reyes A., Alamo-Santana F.: Peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2-Pro12Ala and endothelial nitric oxide synthase-4a/b gene polymorphisms are associated with essential hypertension. *J. Hypertens.*, 2003; 21: 1649–1655
- [26] Sanchez J.L.G., Rios M.S., Perez C.F., Laakso M. i Larrad M.T.M.: Effect of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor γ -2 gene on adiposity, insulin sensitivity and lipid profile in the Spanish population. *Eur. J. Endocrinol.*, 2000; 147: 495–501
- [27] Schneider J., Kreuzer J., Hamann A., Nawroth P., Dugi K. The proline 12 alanine substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor γ -2 Gene is associated with lower lipoprotein lipase activity *in vivo*. *Diabetes*, 2002; 51: 867–870
- [28] Snitker S., Watanabe R., Ani I., Xiang A. Marroquin A.: Subjects with and without the common, functional PPAR- γ 2 Pro12Ala variant are similarly responsive to a thiazolidinedione. *Diabetes*, 2003; 52(Supp.1): A144
- [29] Stefan N., Fritsche A., Häring H., Stumvoll M.: Effect of experimental elevation of free fatty acids on insulin secretion and insulin sensitivity in healthy carriers of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ -2 gene. *Diabetes*, 2001; 50: 1143–1148
- [30] Stumvoll M., Stefan N., Fritsche A., Madaus A.: Interaction effect between common polymorphisms in PPAR2 (Pro12Ala) and insulin receptor substrate 1 (Gly972Arg) on insulin sensitivity. *J. Mol. Med.*, 2002; 80: 33–38
- [31] Stumvoll M., Häring H.: The peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 Pro12Ala Polymorphism. *Diabetes*, 2002; 51: 2341–2347



- [32] Swarbrick M.M., Chapman C.M., McQuillan B.M., Hung J.: Pro12Ala polymorphism in the human peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 is associated with combined hyperlipidaemia in obesity. *Eur. J. Endocrinol.*, 2001; 144: 277–282
- [33] Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program. *JAMA*, 2001; 285: 2486–2497
- [34] Valve R., Sivenius K., Miettinen R., Pihlajamäki J.: Two polymorphisms in the peroxisome proliferator-activated receptor- γ gene are associated with severe overweight among obese women. *J. Clin. Endocrinol.Met.*, 1999; 84: 3708–3712
- [35] Wang X.L., Oosterhof J., Duarte N.: Peroxisome proliferator-activated receptor γ C161-->T polymorphism and coronary artery disease. *Cardiovasc.Res.*, 1999; 44: 588–594