



Bild: Alexander Rath

Molekulargenetik und Gewichtsreduktion

40

Der Einsatz der individualisierten Medizin in der modernen Trainings- und Ernährungsberatung

Übergewicht ist mittlerweile in der gesamten Welt eines der größten Probleme der Menschheit geworden. Obwohl viele Menschen den Wunsch nach einer gesunden Gewichtsreduktion hegen, fällt es ihnen sehr schwer, erfolgreich und vor allem nachhaltig abzunehmen. Der Einsatz von individualisierter Medizin bzw. Präzisionsmedizin in der Gewichtsreduktion soll nun mithilfe von molekulargenetischen Untersuchungen eine neue Chance zur Bewältigung dieses Problems eröffnen.

Bei der Behandlung von Übergewicht ist eine völlig individuelle Betreuung des Abnehmwilligen und Erkennung der Ursachen bei jedem Einzelnen äußerst wichtig. Denn bei Übergewicht handelt es sich um ein komplexes Phänomen, dessen Entstehung von vielen verschiedenen Faktoren direkt und indirekt abhängig ist.¹ Neben indirekten Einflussfaktoren wie beispielsweise dem sozioökonomischen Status und dem Essverhalten spielen vor allem direkte Faktoren eine wichtige Rolle. Eine positive Energiebilanz, Alter, Geschlecht, Hormonstatus und vor allem die Genetik sind die

Faktoren, die die Entwicklung von Übergewicht direkt beeinflussen können. Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien zeigten, dass Adipositas zu etwa 40 bis 70 % auf erbliche Faktoren zurückzuführen ist.²

Warum und wie können molekulargenetische Untersuchungen nun zur Aufschlüsselung des Zusammenhangs von Genetik und Übergewicht führen und eine Möglichkeit zum schnellen und gesunden Abnehmen eröffnen? In diesem Artikel werden einige Beispiele und wissenschaftliche Studien zu dieser Fragestellung behandelt.

Proteine erfüllen viele verschiedene Funktionen (Transport, Gewebebaustein, Enzym etc.) in unserem Körper. Unter anderem fungieren sie aber als Rezeptoren, die biologische Prozesse im Körper steuern. Rezeptorproteine können also Signalmoleküle binden, die dadurch Signalprozesse im Zellinneren auslösen. Genexpression (das Auslesen der genetischen Information) kann die Folge dieser Signalprozesse sein. Die Struktur eines Proteins ist

für seine Funktion entscheidend und diese wird von der DNA bzw. den Genen vorgegeben.

Der „Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor Gamma“ (PPAR γ) ist ein solches Rezeptorprotein. Das PPAR γ -Protein selber agiert als Transkriptionsfaktor (Molekül, das für die Initiation einer Expression von Bedeutung ist) und kann bei Vorhandensein und Bindung bestimmter Signalmoleküle – u. a. Fettsäuren – andere Gene aktivieren bzw. zur Expression bringen. Die mit der Nahrung aufgenommenen Fettsäuren (HFD in Abb. 1) können an PPAR γ -Rezeptoren binden und so zur Aktivierung anderer Gene wie LPL und Glut4 führen. Die Expression dieser Gene bewirkt wiederum die Bildung neuer Fettzellen, die Aufnahme von Fett in Fettzellen (Lipogenese) und die Regulation der Glukosehomöostase.³

Unterschiedliche Varianten des zuständigen PPAR γ -Gens können beispielsweise eine abweichende Proteinstruktur des Rezeptors zur Folge haben. Strukturänderungen des Proteins können dessen Affinität bzw. Bindefähigkeit zu den Fettsäuremolekülen verändern. In diesem Fall wird bei Aufnahme von Fettmolekülen durch die Nahrung keine oder eine sehr verminderte Lipogenese und Regulation der Glukosehomöostase stattfinden. Eine Aufnahme von Nahrungsfetten bewirkt also beim Vorhandensein einer solchen genetischen Variation bei einzelnen Personen nicht so schnell eine Einlagerung ins Fettgewebe bzw. eine Gewichtszunahme.⁴ Bei anderen PPAR γ -Genvarianten ist das Gegenteil der Fall. Träger einer bestimmten Genvariante reagieren empfindlicher auf die Zufuhr von Nahrungsfetten. Eine gesteigerte Fettzufuhr begünstigt bei ihnen die durch PPAR γ aktivierte Genexpression.⁵ Somit kann der Konsum von Nahrungsfetten bei Trägern dieser Genvariante eher zu einer Gewichtszunahme führen.

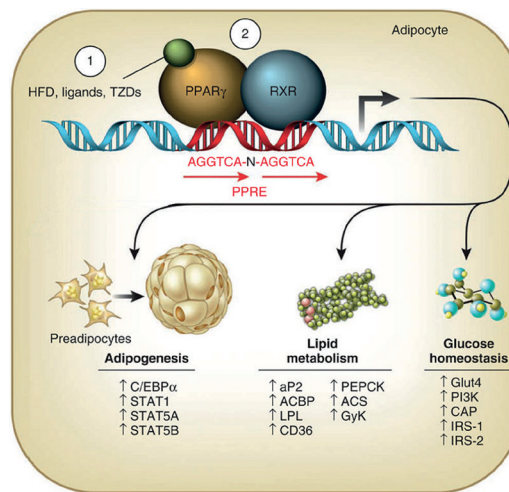


Abb. 1: Schematische Darstellung der durch PPAR γ eingeleiteten Genexpression. (modifiziert nach Ahmadian et al. 2013⁶)

Neben PPAR γ sind noch weitere Gene und deren Varianten bekannt, die zu einer individuellen Verarbeitung von Nahrungsfetten führen. Das Forschungsteam um Dr. Dolores Corella etwa untersuchte mithilfe der Daten drei unterschiedlicher Kohortenstudien (3.462 Probanden) 20 Jahre lang den Zusammenhang zwischen einer bestimmten Variante des APOA2-Gens, erhöhtem Fettkonsum und Übergewicht. Das Gen ist die Vorlage für Apolipoprotein-A-II, einen Bestandteil des Fett-Transportproteins HDL. Die Resultate der Untersuchung zeigen, dass eine hohe Aufnahme von gesättigten Fettsäuren (> 22 g/Tag) bei Trägern dieser Genvariante im Vergleich zu Trägern anderer APOA2-Genvarianten, zu einem signifikant höheren BMI führte (Abb. 2). Die Entwicklung von Übergewicht war in dieser Gruppe ebenfalls deutlich ausgeprägter.⁷ Bei Trägern dieser Genvariante führt ein hoher Fettkonsum also eher zu einer Gewichtszunahme als bei Trägern anderer Genvarianten.



Dr. Hossein Askari

studierte bis 2008 Biologie mit den Schwerpunkten Genetik und Biochemie. Ferner hat er auf dem Gebiet Entrepreneurship promoviert und ist zurzeit als Dozent an der Hochschule Fresenius in Köln tätig. Herr Dr. Askari ist Geschäftsführer der CoGAP GmbH.

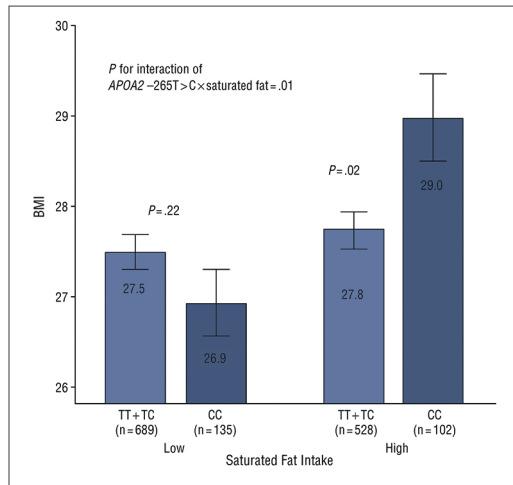


Abb. 2: Mittelwert der gemessenen BMI-Werte nach 20 Jahren bei einer niedrigen und hohen Aufnahme von gesättigten Fettsäuren und den Trägern unterschiedlicher Genvarianten. (modifiziert nach Corella et al. 2009)

Diese Erkenntnis, ob bei einem Menschen aufgrund seiner Genetik Fette aus der Nahrung schnell oder weniger schnell zur Gewichtszunahme führen, können in der Ernährungsberatung genutzt werden. So kann ein individuelles Ernährungsprogramm für ein effektives und nachhaltiges Abnehmen eine entscheidende Rolle spielen. Ähnliche biologische Mechanismen führen ebenfalls zu einem unterschiedlichen Energiestoffwechsel bei unterschiedlichen Arten von Sport und der beiden weiteren Makromoleküle Kohlenhydrate und Proteine.

So untersuchte eine weitere Studie den Effekt einer bestimmten Variante des ADRB2-Gens auf den Energieverbrauch bei Ausdauersport. ADRB2-Rezeptoren (β_2 -adrenerger Rezeptoren) werden im Unterhautfettgewebe exprimiert⁸ und spielen eine wichtige Rolle bei der Lipolyse dieses Fettgewebes⁹. Übergewichtige Probanden der Studie absolvierten 10 Monate lang ein intensives Walkingtraining. Homozygote Träger dieser Genvariante wiesen im Vergleich zu Trägern anderer untersuchter Genvarianten einen signifikant höheren Energieverbrauch bei Ausdauersport und einen höheren Rückgang der Körperfettmasse auf¹⁰. Ausdauertraining führte bei dieser Gruppe also zu einem effektiveren Fettabbau und konnte zu einer erfolgreichen Gewichtsreduktion beitragen (Abb. 3).

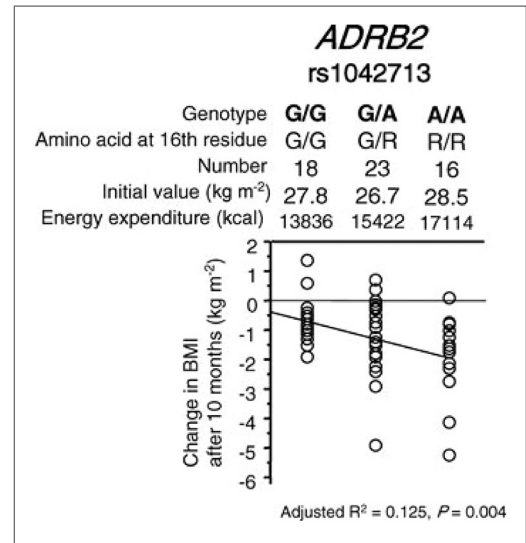


Abb. 3: Assoziation verschiedener ADRB2-Genvarianten und Veränderung des BMI bei übergewichtigen Personen (BMI \geq 25 kg m⁻²; n = 57) nach 10 Monaten intensivem Walkingtraining. (modifiziert nach Mori et al. 2009)

Die Ergebnisse dieser Studien zeigen, dass die individuelle genetische Konstellation jedes Einzelnen zu großen Unterschieden bei der Energieaufnahme aus der Nahrung und Energieverbrauch beim Sport führt.

Das Center of Genetic Analysis and Prognosis (CoGAP) erfasst diese genetische Variabilität und hat auf Basis einer Vielzahl aktueller wissenschaftlicher Studien die genetische Stoffwechselanalyse „MetaCheck“ zum schnellen und nachhaltigen Abnehmen entwickelt. In Zusammenarbeit mit der „for me do GmbH“ wurde die Analyse an die Bedürfnisse der Fitnessbranche angepasst und Fitnesstrainern zur Verfügung gestellt. Da sich die Gene im Laufe des Lebens nicht verändern, genügt eine einmalige Analyse der Abnehmwilligen. Der „MetaCheck fitness®“ ermöglicht nun dem Trainer, seinen Kunden individuelle, an die Gene angepasste Trainings- und Ernährungsempfehlungen für ein schnelles und nachhaltiges Abnehmen zu bieten. Darüber hinaus ist das Ziel des neu entwickelten „MetaCheck fitness® Express“ eine gesunde Gewichtsabnahme von 5 kg in 4 Wochen. Dabei sind die auf den Kunden zugeschnittenen Ernährungspläne ernährungsphysiologisch sinnvoll und einfach im Alltag umsetzbar.

Quellen:

¹ Hummel E, Wittig F, Schneider K, Gebhardt N, Hoffmann I (2013) The complex interaction of causing and resulting factors of overweight/obesity. Increasing the understanding of the problem and deducing requirements for prevention strategies. *Ernaehrungs Umschau international* 60 (1): 2–7

² Locke, Adam E. et al. 2015. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*, 518, p.197–206.

³ Ahmadian, M. et al., 2013. PPAR signaling and metabolism: the good, the bad and the future. *Nature medicine*, 19(5), p.557–66.

⁴ Kahara T, Takamura T, Hayakawa T, Nagai Y, Yamaguchi H, Katsuki T, Katsuki K, Katsuki M, Kobayashi K (2003): PPARgamma gene polymorphism is associated with exercise-mediated changes of insulin resistance in healthy men. *Metabolism* 52(2): S. 209-212

⁵ 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 Québec Family Study.; *Clin Genet*. 2003 Feb;63(2):109-16.

⁶ Ahmadian M., Suh J. M., Hah N., et al. PPARgamma signaling and metabolism: the good, the bad and the future. *Nature Medicine*. 2013;19(5):557–566.

⁷ Corella, D. (2009): APOA2, dietary fat, and body mass index: replication of a gene-diet interaction in 3 independent populations. *Arch Intern Med* 169: 1897-1906.

⁸ Large, V. et al. Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function. *J. Clin. Invest* 100, 3005-3013 (1997).

⁹ Kissebah AH, Krakower GR (1994): Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 74(4): S.761-811.

¹⁰ Mori et al. (2009): Genetic basis of inter-individual variability in the effects of exercise on the alleviation of lifestyle-related diseases