

Metabolik Sendromda Bir Gen-Diyet Etkileşimi Örneği: *PPAR γ* Pro12Ala Polimorfizmi ve Diyet Yağları

An Example of Gene-Diet Interactions in Metabolic Syndrome: *PPAR γ* Pro12Ala Polymorphism and Dietary Fats: Review

Zehra BÜYÜKTUNCER,^a
Gülden KÖKSAL,^a
Tomris ERBAŞ^b

^aBeslenme ve Diyetetik Bölümü,
Hacettepe Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Fakültesi,

^bEndokrinoloji ve Metabolizma Ünitesi,
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 26.08.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 27.01.2012

Yazışma Adresil/Correspondence:

Zehra BÜYÜKTUNCER
Hacettepe Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
zbtuncer@hacettepe.edu.tr

ÖZET Metabolik sendrom abdominal obezite, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon ile karakterize olan kompleks bir hastalıktır. Sendromun genetik özellikler ile diyet ve fiziksel aktivite gibi çevresel etmenlerin karmaşık etkileşimleri sonucu oluştuğu bilinmektedir. Metabolik sendromun gelişmesine aday genlerden biri, *PPAR γ 1*, *PPAR γ 2*, *PPAR γ 3* ve *PPAR γ 4* olmak üzere dört tane izoformu bulunan peroksizom proliferatör-aktive edici gamma (*PPAR γ*)'dır. Bunlar, temel olarak adipositlerde eksprese edilen *PPAR γ 2* glukoz ve lipid metabolizmalarının düzenlenmesinde yer alan çok sayıda anahtar genin transkripsiyonunu düzenler. *PPAR γ* geninin B ekzonunda yer alan Pro12Ala polimorfizminin daha düşük bir transaktivasyon kapasitesine neden olduğunun bulunmasından sonra, birçok araştırmacı bu polimorfizm ve metabolik sendrom parametreleri arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışmıştır. *PPAR γ* geninin yaygın bir polimorfizmi olan Pro12Ala polimorfizmi Ala allelinin, Pro12 homozigot allele kıyasla, tip 2 diyabet ve obezite başta olmak üzere metabolik sendrom bileşenlerine karşı koruyucu olabileceği önerilmiştir. Bu ilişkiyi araştıran çalışmalardan çelişkili sonuçların elde edilmiş olması, diğer genetik özelliklerin ve çevresel etmenlerin de rollerinin olabileceğini düşündürmüştür. Pro12Ala polimorfizminin gen-diyet etkileşimleri, çalışmaların sonuçlarını etkileyebilecek önemli etmenlerden biri olarak önerilmiştir. Diyet yağ asitleri *PPAR γ* 'nın doğal ligandları oldukları için, bu genetik varyasyonun etkisinin diyet, özellikle de diyetin yağ asidi örüntüsü ile değişebileceği düşünülmüştür. Örneğin; çoklu doymamış yağ asitlerinin, zincir uzunlukları ve doymamışlıklarına bağlı olarak, Pro homozigotlarda Ala taşıyıcılarına kıyasla adipogenezin daha etkili uyarcıları olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak *PPAR γ* Pro12Ala polimorfizmi-diyet yağ asitleri ilişkisini ortaya koymak amacıyla yapılan çalışmalardan da çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Metabolik sendromda *PPAR γ* Pro12Ala polimorfizmi ve diyet yağları etkileşimleri ile ilgili hipotezlerin desteklenebilmesi için farklı toplumlarda yapılacak yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Metabolik sendrom X; çok biçimlilik, tek nükleotid; diyet yağları

ABSTRACT The metabolic syndrome is a complex disorder characterized by abdominal obesity, insulin resistance, dyslipidemia and hypertension with high prevalence. It occurs as a result of the interaction between genetic and environmental factors, in particular diet. One of the candidate genes for metabolic syndrome is a nuclear hormone receptor called the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (*PPAR γ*) which contains four isoforms of *PPAR γ 1*, *PPAR γ 2*, *PPAR γ 3* and *PPAR γ 4* by alternative promoters and differential splicing. *PPAR γ 2* is mainly expressed in adipocytes and regulates the transcription of genes which have roles in glucose and lipid metabolisms. After the Pro12Ala single nucleotide polymorphism in exon B of the gene was found to lower transactivation capacity, numerous studies have examined the relationship between this polymorphism and metabolic syndrome parameters. Compared with the Pro12 homozygote allele, the Ala allele of the common Pro12Ala polymorphism in the isoform *PPAR γ* has been associated with a reduced risk for metabolic syndrome components, especially type 2 diabetes and obesity. The inconsistent results suggest potential roles of other genetic or environmental factors which might influence the possible association. Gene-nutrient interactions of Pro12Ala polymorphism was proposed as one of the factors which caused the inconsistency. Since dietary fatty acids are natural ligands of the *PPAR γ 2* receptor, it was suggested that the effect of Pro12Ala polymorphism may be altered by the character of the diet, particularly dietary fatty acid composition. For instance, polyunsaturated fatty acids were expected to be more effective stimulators of adipogenesis in Pro homozygotes rather than Ala carriers due to their length of the chain and the degree of saturation. However, the results of studies of the *PPAR γ* Pro12Ala polymorphism-dietary fatty acid interaction are also contradictory. It has been suggested that the strength of the association seems to depend on the population and ethnic groups studied. Therefore, the effects of likely interaction with *PPAR γ* Pro12Ala polymorphism and dietary fatty acids on metabolic syndrome components require further studies.

Key Words: Metabolic syndrome X; polymorphism, single nucleotide; dietary fats

Metabolik sendrom (MS), merkezinde insülin direnci ve abdominal obezitenin yer aldığı, Tip 2 diabetes mellitus (Tip 2 DM), dislipidemi, hipertansiyon, mikroalbuminüri gibi birçok metabolik bozukluğun iç içe geçtiği kompleks bir tablo olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda hem metabolik sendrom, hem de obezite başta olmak üzere, sendrom bileşenlerinin görülme sıklıklarının tüm dünyada artmakta olduğu iyi bilinmektedir.¹⁻⁴ MS'nin önlenmesi ve/veya tedavi edilebilmesi için etiolojisinde rol oynayan etmenlerin aydınlatılması büyük önem taşımaktadır. Bugüne kadar yapılan çalışmalar, MS'nin patogenezinin tek bir genetik, enfeksiyöz veya çevresel etmen ile açıklanamayacağını, sendromun genetik özellikler ile diyet ve fiziksel aktivite gibi çevresel etmenlerin karmaşık etkileşimleri sonucu oluştuğunu göstermektedir. Bu nedenle, MS gen-diyet etkileşimlerinin etkin rol oynadığı kronik hastalıkların en iyi örneği olarak gösterilmektedir.^{3,5}

METABOLİK SENDROMDA GENETİK YATKINLIĞIN ROLÜ

MS ve bileşenlerinin genetik özelliklerden büyük oranda etkilendiğini gösteren güçlü kanıtlar bulunmaktadır.^{2,6,7} Örneğin; Groop ve ark., Tip 2 diyabetli hastaların birinci derece akrabalarının %45'inde insülin direnci saptamış ve bu oranın, ailesinde diyabet öyküsü olmayan bireylerde %20 olduğunu belirlemişlerdir.⁸ Kalıtsal özelliklerin hipertansiyon riskini %40-50; abdominal obezite riskini ise %40-60 oranında etkileyebildiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^{9,10}

MS gelişiminde rol oynayan genetik etmenler, temeli tek bir genin mutasyonuna dayanan monogenik hastalıklardan farklı şekilde kendini göstermektedir. Temelinde fenotipi farklı şiddetlerde etkileyen birçok gen rol oynadığı için bu hastalıklar poligenik hastalıklar olarak kabul edilirler ve hastalığın gelişimi, hastalıklı allellerden çok duyarlı alleller ile ilişkilendirilir. Bu nedenle duyarlı allelleri taşıyan bireylerin, hastalığın gelişmesi için gerekli olan diğer alleli taşıyor olması veya çevresel bir etmene maruz kalmaması durumunda hastalık gelişmeyebilir.⁷ Çalışmalar, tek nükleotid polimor-

fizmleri [Single nucleotide polymorphism (SNP)] sonucu oluşan belirli genetik varyasyonların çeşitli metabolik süreçlerde önemli rol oynadığını göstermektedir.⁶ MS'nin ayrı ayrı tüm bileşenlerini etkileyen SNP'lerin her biri sendrom için yatkınlık oluşturabilmektedir. Bu nedenle, sendromun genetik yatkınlığının açıklanmasında belki de sayısız gen ve bu genlerdeki sayısız polimorfizmin etkinliği söz konusudur.

METABOLİK SENDROMDA ÇEVRESEL ETMENLERİN ROLÜ

MS'nin gelişmesinde önemli rol oynayan diğer etmenler, diyet ve fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı alışkanlıklarını da kapsayan çevresel etmenlerdir.¹¹ Sendromun görülme sıklığının önemli oranda arttığı son 20-30 yılda, insan genomunda önemli bir değişiklik olmaması, buna karşın enerji ve yağ içeriği zengin diyet ve sedanter yaşam tarzının yaygınlaşmış olması, hastalığın patogenezinde rol oynayan çevresel etmenlerin önemini daha anlaşılır kılmaktadır.²

METABOLİK SENDROMDA GENETİK ÖZELLİKLER İLE DİYETİN ETKİLEŞİMİ

Son yıllarda nutrigenomik biliminin de gelişmesiyle, çalışmalar genetik yatkınlıklar ile diyet başta olmak üzere çevresel etmenler arasındaki etkileşimleri açıklamaya odaklanmıştır.^{12,13} Bu anlayışa göre, MS'nin gelişmesinde primer etiyojik rolü olmayan, ancak şüpheli olan genler, diyet, fiziksel aktivite, stres, ilaç kullanımı gibi çok çeşitli ekzojen etmene maruz kalındığında oluşturulan yanıtı etkileyebilmektedir. Bu nedenle genetik ve çevresel etmenler arasındaki etkileşimlerin tanımlanması, MS patogenezinin anlaşılması ve bu bilginin hastalıktan korunma ve/veya tedavisinde diyet, fiziksel aktivite gibi davranışsal değişikliklerin veya farmakolojik yaklaşımların geliştirilebilmesi için büyük önem taşımaktadır.⁵

MS'nin etiolojisinde rol oynadığı düşünülen gen-diyet etkileşimlerinin en önemlilerinden biri, peroksizom proliferatör aktive reseptör-gama (PPAR γ) genindeki Pro12Ala tek nükleotid poli-

morfizmi ile diyet-yağ asidi örüntüsü arasındaki etkileşimdir.

PEROKSİZOM PROLİFERATÖR RESEPTÖR-GAMA

PPAR, nükleer reseptörler ailesinin üyesi olan transkripsiyon etmenleri olarak tanımlanmaktadır. Bugüne kadar α , β/δ ve γ olmak üzere farklı PPAR izoformları saptanmıştır. Bunlar arasında, *PPAR γ* adiposit farklılaşması, insülin duyarlılığı, kan basıncı ve inflamasyondaki etkinlikleri nedeni ile, MS açısından farklı bir öneme sahiptir.

PPAR γ biyolojik etkilerinin çoğunu, liganda bağlı olarak hedef genin transkripsiyonunu düzenleyerek oluşturmaktadır. Bir ligand tarafından aktive edildikten sonra, adipozit işlevi ve farklılaşması, glikoneojenez, yağ alımı, sentezi, depolaması ve lipoliz gibi farklı metabolik süreçlerde yer alan çok sayıda anahtar genin işlevlerini kontrol edebilmektedir.^{14,15} *PPAR γ* 'nin etkinlik gösterebilme süreci, reseptörün yine bir nükleer reseptör olan Retinoid X Reseptör (RXR) ile dimerizasyonu ile başlamaktadır. İkinci aşamada, oluşan heterodimer yapı endojen veya ekzojen bir ligand ile bağlanarak gen transkripsiyonunun aktivasyonuna destek olmaktadır. Zaten hedef genin promotör bölgesindeki spesifik Deoksiribonükleik asit (DNA) dizinini tanıyabilecek hâle gelebilmesi için mutlaka RXR ile heterodimer yapı oluşturması ve liganda bağlanması gerekmektedir. Sonraki aşama ise heterodimer yapının bir DNA spesifik peroksizom proliferatör yanıt element (PPRE)'ine bağlanmasıdır. PPRE'ler genellikle promotör bölgede altı nükleotidin (AGGTCA) bir boşluk nükleotidi (DR-1) ile ayrılarak tekrarlanmasından oluşur ve lipid ve karbonhidrat metabolizmalarında önemli rol oynayan proteinleri kodlayan çok sayıda gende yer alırlar. Bu süreçte, ortamdaki kofaktörler ve bunların *PPAR γ* ile etkileşimi transkripsiyonel düzenlenmeyi önemli oranda etkilemektedir.¹⁴⁻¹⁷ Yağ asitleri, eikosanoitler, prostaglandinler ve onların türevleri bu reseptörlerin endojen ligandları; tia-zolidinedion ve fibratlar gibi sentetik ajanlar ise ekzojen ligandlarıdır.¹⁶ *PPAR α* ve *PPAR β/δ* izotoplarının hem doymuş hem de doymamış uzun zincirli yağ asitleri ile etkileşim içinde olduğu

ancak *PPAR γ* 'nin daha sınırlı bir yağ asidi bağlama profilinin olduğu gösterilmiştir.¹⁴

PPAR γ 'nin farklı işlevsel bölgeleri olan izoformları bulunmaktadır. Bugüne kadar *PPAR γ 1*, *PPAR γ 2*, *PPAR γ 3* ve *PPAR γ 4* olmak üzere dört tane *PPAR γ* izoformu tanımlanmıştır. *PPAR γ 1* adipoz doku, pankreas, iskelet sistemi, kalp, karaciğer, vasküler endotelyum ve makrofajlar gibi birçok dokuda, *PPAR γ 2* baskın olarak beyaz ve kahverengi adipoz dokuda, *PPAR γ -3* ise makrofajlar, adipoz doku ve kolonda eksprese edilmektedir. *PPAR γ 4*'ün hangi dokularda eksprese edildiği henüz tanımlanmamıştır.¹⁷ *PPAR γ 1* ve *PPAR γ 2*'nin yapıları arasındaki temel farklılık *PPAR γ 2*'nin N-terminal ucunda 28 aminoasitten oluşan ek bir kısmın bulunmasıdır. Her iki izoformun da adipogenez düzenleyebileceği, ancak *PPAR γ 2*'nin bu konudaki potansiyelinin daha güçlü olduğu düşünülmektedir.¹⁵

PPAR'lar arasında, *PPAR γ* adiposit farklılaşması, insülin duyarlılığı, kan basıncı ve inflamasyondaki etkinlikleri nedeni ile, MS açısından farklı bir öneme sahiptir.^{16,17} Zaten insan *PPAR γ* geni, birçok genom taramasında Tip 2 DM ve obezite için önemli bir bölge olarak tanımlanan kromozom 3p24'te yer almaktadır. *PPAR γ* genindeki mutasyon veya polimorfizme dayalı varyasyonlar, bireylerde diyabet, obezite ve MS gelişme riskini etkileyebilmektedir.¹⁸ Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, insan *PPAR γ* geninde yaygın olarak tanımlanan genetik varyasyonların C161T, C1431T, L162V ve Pro12Ala olduğu gösterilmiştir.⁵ Pro12Ala polimorfizmi, *PPAR γ 2*'nin B ekzonunda (amino-terminal alanda) 12 kodonda prolin (C) aminoasidinin alanin (G) aminoasidi ile yer değiştirmesi sonucu oluşmaktadır. Ala varyantının PPRE'ye bağlanma afinitesinin Pro varyantına göre yaklaşık iki kat daha düşük olduğu, bu nedenle hedef genlerin aktivasyonunda kapasitesinin daha sınırlı olduğu düşünülmektedir.¹⁹⁻²¹

Pro12Ala polimorfizmine bağlı genetik varyasyonun *PPAR γ* geninin en sık rastlanan genetik çeşitliliği olduğu ve bu varyasyonun görülme sıklığının toplumdan topluma değiştiği bilinmektedir. Çeşitli çalışmalar, Ala varyantlarının allel sıklığının beyaz ırkta %12, Amerikan Yerlilerinde %10, İspanyollarda %23, Japonlarda %4, Çinlilerde %1

olduğunu göstermiştir.¹⁹ Türklerle aynı genetik kökenden geldiği bilinen Uygur, Kazak ve Hunlarda sağlıklı bireylerde Ala allel sıklığının sırasıyla %23, %17 ve %10 olduğu gösterilmiştir.²² Türk toplumunda bu genetik polimorfizm sonucu oluşan allel sıklıkları ile ilgili büyük bir örnekleme yapılmış çalışmaya ulaşılamamıştır. Ancak MS, polikistik over, tip 2 DM ve gestasyonel diyabetli Türk bireylerde yapılan küçük örneklemler çalışmalarda Ala allel sıklığı için %10-22 arasında değişen değerler saptanmıştır.²³⁻²⁵

■ *PPAR* γ PRO12ALA POLİMORFİZMİ VE METABOLİK SENDROM BİLEŞENLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Pro12Ala polimorfizmine bağlı olarak, *PPAR* γ aktivitesindeki azalmanın çeşitli MS bileşenlerini etkileyebileceği ileri sürülmüştür. İlk olarak Deeb ve ark., Tip 2 DM'li Japon Amerikalılar arasında Ala allel sıklığının (%2), bozulmuş glikoz intoleransı (%4) ve diyabetik olmayan (%9) bireylerden daha düşük olduğunu göstermiş ve Ala allelinin Tip 2 DM'ye karşı koruyucu olabileceğini (OR=0,23) önermişlerdir.¹⁹ Daha sonra Altshuler ve ark., yaptıkları bir meta-analiz ile Ala allelinin diyabet riskini yaklaşık %20 oranında (OR=0,80) azaltabildiğini göstermişlerdir.²⁶ Gouda ve ark.'nın yaptıkları meta-analiz sonuçları da benzer şekilde Pro12Ala polimorfizminin koruyucu etkisini desteklemiştir (OR=0,86).²⁷ Buna karşın, Sanchez ve ark. Pro12Ala polimorfizminin Tip 2 DM riskini etkilemediğini, ancak plazma açlık insülin düzeyinin düşük, insülin duyarlılığının ise yüksek olmasını sağlayabildiğini göstermişlerdir.²⁸

PPAR γ geni Pro12Ala polimorfizminin obeziteye etkilerini araştıran çalışmalardan da çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.¹⁷ Obezitenin göstergesi olarak kullanılan beden kitle indeksi (BKİ)'nin, Ala taşıyıcılarında daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.^{19,27-29} Bazı çalışmalarda ise bu ilişki hiç gösterilememiştir.^{30,31} BKİ'nin yanında vücut ağırlığı, vücut yağ kütlesi, bel çevresi ve bel/kalça değerlerinin de Ala allel taşıyıcılarında Pro allel taşıyıcılarından daha fazla olduğu gösterilmiştir.^{20,32,33} Masud ve ark.'nın yap-

tıkları meta-analizde, BKİ değeri 27 ve üzerinde olan bireylerde Ala allel taşıyıcılığının yüksek BKİ değeri ile ilişkili olduğu, ancak bu ilişkinin zayıf bireylerde görülmediği saptanmıştır.³⁴ BKİ'deki değişimin sadece %1'inin bu polimorfizm ile açıklanabileceğinin ileri sürülmesi polimorfizmin obezitedeki rolünü sınırlamıştır.¹⁷ Bu çelişkili sonuçlar, obez bireylerde yüksek BKİ değerinin Ala alleli ile ilişkili olabileceğini, ancak obez olmayan bireylerde Ala allel taşıyıcılarının BKİ değerlerinin Pro allel taşıyıcılarından daha düşük olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Çalışmalar, *PPAR* γ geni Pro12Ala polimorfizminin etkileyebileceği diğer bir MS bileşeninin hiperlipidemi olabileceğini işaret etmektedir. Hiperlipidemik tabloda bu polimorfizmin total kolesterol veya düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolden daha çok, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol ve trigliserid (TG) düzeylerini etkilediği gösterilmiştir. Ancak bu etkileşimin sonuçları da diğer alanlarda olduğu gibi çelişkilidir.⁵

PPAR γ geni Pro12Ala polimorfizminin hipertansiyona etkisi obezite, Tip 2 DM ve hiperlipidemi ile karşılaştırıldığında daha az çalışılmış bir konudur. Bazı çalışmalarda polimorfizmin hipertansiyon için bir risk etmeni olduğu gösterilmiş iken;³⁵ bazı çalışmalarda ise aralarında doğrudan etkileşim olmadığı ortaya konmuştur.³⁶

Polimorfizmin MS bileşenlerine etkisini araştıran araştırmaların çelişkili sonuçları, bu değerlendirmelere gen-gen ve gen-çevresel koşullar etkileşimlerinin de dâhil edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

■ *PPAR* γ PRO12ALA POLİMORFİZMİ VE DİYET YAĞLARI

Diyetin MS için ne denli önemli bir risk etmeni olduğunun anlaşılmasından sonra geliştirilen tüm beslenme önerilerinde, diyetin toplam yağ ve/veya doymuş yağ asidi içeriğinin azaltılması öncelikli hedef olmuştur.³⁷ Oysa ki toplam ve/veya doymuş yağdan zengin diyete karşı verilen yanıtın her bireyde aynı olmadığı bilinmektedir. Aynı çevresel etmene karşı farklı bireylerin

farklı yanıtlar oluşturması, bireylerin genetik yatkınlıklarındaki farklılıklar ile açıklanmaktadır. Diyet yağlarına karşı oluşturulan yanıtta *PPAR γ* genotipinin olası etkisi de bu çerçevede bir etkileşim olarak ele alınmış ve incelenmiştir.³

Yağ asitlerinin, *PPAR γ* 'nın doğal ligandları olduğu bilinmektedir. Bazı çalışmalarda, yağ asitlerinin *PPAR γ* 'ya bağlanma afinitesinin zincir uzunluğu ve doymamışlığına bağlı olarak değiştiği gösterilmiştir.³⁸ *PPAR γ* 'nın ligand olarak öncelikle çoklu doymamış yağ asitlerini tercih ettiği, doymuş yağ asitlerinin de *PPAR γ* 'yı bağlama kapasitesinin olduğu, ancak bu kapasitenin daha dar kapsamlı olduğu ileri sürülmüştür. *PPAR γ* 'yı aktive etmek için daha çok miktarda doymuş yağ asidine gereksinim duyulmaktadır. Bu nedenle, diyetle toplam yağ ve doymuş yağ asidi alımı *PPAR γ* 'nın lipid ve glukoz metabolizmalarında görevli hedef genlerin *PPER*'lerine bağlanmasına destek olmaktadır. Sonuçta, Ala alleline sahip bireylerde diyetin yağ içeriğinin artması lipid ve glukoz metabolizmalarında ya hiçbir etki oluşturmayacak ya da çok küçük etkiler oluşturacaktır. Çünkü bu bireylerde *PPAR γ* -yağ asidi kompleksinin hedef genlerin *PPRE*'lerine bağlanma afinitesi azalmıştır.²⁰

Doymuş yağ asitlerinin *PPAR γ* genotipi-MS bileşeni ilişkisindeki rolü ilk kez Robitaille ve ark. tarafından ele alınmış; *PPAR γ* geni Ala taşıyıcılarının toplam yağ ve doymuş yağdan zengin diyete karşı daha zayıf bir yanıt oluşturdukları ve daha az riskli grupta yer aldıkları gösterilmiştir.²⁰ Toplam yağ ve doymuş yağ asidi alımının Pro allel taşıyıcılarında plazma HDL kolesterol düzeyinin düşmesi ile sonuçlandığı, ancak Ala allel taşıyıcılarında diyet yağı ile HDL kolesterol düzeyi arasında hiçbir ilişki olmadığı saptanmıştır. Memişoğlu ve ark.'nın çalışmasında, Pro allel taşıyıcılarında toplam yağ alımının plazma total ve HDL kolesterol düzeyleri ile ters yönde ilişkili olduğu, ancak Ala allel taşıyıcılarında toplam yağ alımı ile HDL kolesterol arasında doğrusal bir korelasyon olduğu saptanmıştır.³⁹ Bu çalışmada aynı zamanda, diyetin doymuş yağ asidi içeriğinin artmasının her iki allel grubunda da BKİ değerinin artması ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Pisabarro ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, diyet trans ve doymuş yağ asitleri ile

PPAR γ genotipinin etkileşim içinde olduğu gösterilmiştir.⁴⁰ Vaccaro ve ark.'nın çalışmasında ise her iki allel grubunda da diyetin toplam yağ veya doymuş yağ içeriklerinin BKİ değerini etkilemediği gösterilmiştir.⁴¹

Diyetin tekli doymamış yağ asidi (TDYA) içeriğinin Pro12Ala polimorfizmi ile ilişkisi ilk kez Memişoğlu ve ark.'nın çalışmasında ele alınmıştır.³⁹ Bu çalışmada TDYA alımının Ala allel taşıyıcılarında BKİ değeri ile ters yönde ilişkili olduğu, ancak Pro allel taşıyıcılarında etkili olmadığı gösterilmiştir. Soriguer ve ark., da Akdeniz diyeti ile beslenen İspanyol bir grupta diyetle alınan TDYA ile insülin direnci arasında ilişki olduğunu saptamış ve Ala allel taşıyıcılarında TDYA tüketimi az olan bireylerin insülin direnci göstergesi olan HOMA-IR değerinin daha yüksek olduğunu kaydetmişlerdir.³⁸

Çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA) *PPAR γ* 'nın doğal ligandları oldukları için çalışmalarda bu yağ asitlerine özel bir önem verilmiştir. Balık yağından zengin diyetle beslenen toplumlarda insülin direnci ve diyabetin daha az görülmesinin altında yatan nedenin ÇDYA'larının *PPAR γ* 'yı aktive edebilmeleri olduğu düşünülmektedir.⁴² ÇDYA'lar ile insülin duyarlılığı, vücut ağırlığı ve Tip 2 DM riski arasındaki ilişkinin Ala allel taşıyıcılarında Pro allel taşıyıcılarından daha güçlü olduğunu gösteren çalışmalar bu hipotezi desteklemektedir.^{20,43} Diğer taraftan, diyetle ÇDYA alımının bu parametreleri etkilemediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.^{25,39}

Yağ asidi türlerinin tek başlarına değil, birbirlerine oranları şeklinde değerlendirilmesi gerektiği ileri sürülmüş ve bu şekilde incelemeler de yapılmıştır. Luan ve ark., diyet ÇDYA:DYA oranının düşük olduğu diyetlerle beslenen Ala allel taşıyıcılarında obezitenin Pro allel taşıyıcılarından daha yaygın olduğunu göstermişlerdir.⁴³ Franks ve ark., ÇDYA:DYA oranı ile abdominal obezite arasında ters yönde bir etkileşim olduğunu ve bu etkileşimin Ala allel taşıyıcılarında Pro allel taşıyıcılarına göre daha etkili olduğunu saptamışlardır.⁴² Bazı çalışmalarda ise önerilen bu etkileşimler kanıtlanmamıştır.^{20,25,44}

SONUÇ

Henüz tam olarak açıklanamamasına karşın, *PPAR γ* geni Pro12Ala polimorfizminin, MS ve bileşenlerinin gelişmesinde ve/veya önlenmesinde etkili olabilecek bir genetik çeşitlilik sağladığı ve bu çeşitliliğin çevresel etmenler etkisinde fenotipi şekillendirdiği düşünülmektedir. Bu etkileşimde diyetin yağ miktarı ve yağ asidi örüntüsü, özellikle ÇDYA'lar, *PPAR γ* 'nın doğal ligandları oldukları için ilgi çekmiştir. *PPAR γ* geni Pro12Ala polimorfizmi sonucu oluşan Ala allelinin MS'ye karşı koruyucu etkisinin, bu bireylerin diyetleri ile aldıkları yağ türünden etkilendiği ileri sürülmüştür. Pro alleli bireylerde doymuş yağ tüketiminin artması BKİ, bel

çevresi, adipoz doku, açlık glukoz düzeyi gibi parametrelerin artmasına neden olurken, bu ilişkinin Ala alleli bireylerde gözlenmeyebileceği kaydedilmiştir. Bazı çalışmalarda ise *PPAR γ* geni Pro12Ala polimorfizminde bahsedilen gen-diyet etkileşimi gösterilememiştir. Bu çelişkili sonuçlar, insanlarda diyet yağına karşı oluşturulan fizyolojik yanıtta *PPAR γ* Pro12Ala genotipinin önemli bir etmen olabileceğini önermiş, ancak etkinin mekanizması ile açıkça ortaya konulabilmesi için farklı toplumlarda yapılacak yeni çalışmalara gereksinim olduğunu göstermiştir. Eğer genetik özellikler ve diyet bileşenlerinin etkileşimleri aydınlatılabilirse, uzun dönemde bireysel bazda kişiye özel, toplumsal bazda ise topluma özgü diyet önerileri geliştirilebilir.

KAYNAKLAR

- 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(6):295-300.
- Nugent AP. The metabolic syndrome. *British Nutrition Foundation Bulletin* 2004;29:36-43.
- Roche HM, Phillips C, Gibney MJ. The metabolic syndrome: the crossroads of diet and genetics. *Proc Nutr Soc* 2005;64(3):371-7.
- Gören B, Fen T. [Metabolic syndrome: review]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008; 28(5):686-96.
- Ordo vas JM. Genes, diet and plasma lipids: the evidence from observational studies. In: Simopoulos AP, Ordo vas JM, eds. *Nutrigenetics and Nutrigenomics*. 1st ed. Basel: Karger; 2004. p.41-76.
- Moller DE, Kaufman KD. Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective. *Annu Rev Med* 2005;56:45-62.
- Hitman GA, Sudagani J. Searching for genes in diabetes and the metabolic syndrome. *Int J Clin Pract Suppl* 2004;(143):3-8.
- Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M, Tuomi T, Karanko S, Nissén M, et al. Metabolic consequences of a family history of NIDDM (the Botnia study): evidence for sex-specific parental effects. *Diabetes* 1996;45(11):1585-93.
- Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987;317(6):350-7.
- Bouchard C, Rice T, Lemieux S, Després JP, Pérusse L, Rao DC. Major gene for abdominal visceral fat area in the Québec Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20(5): 420-7.
- Erbas T. Management of the metabolic syndrome. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(3):84-8.
- Nugent AP. LIPGENE: an EU project to tackle the metabolic syndrome. *Biochimie* 2005;87(1):129-32.
- Buttriss J, Nugent A. LIPGENE: an integrated approach to tackling the metabolic syndrome. *Proc Nutr Soc* 2005;64(3):345-7.
- Grimaldi PA. Peroxisome proliferator-activated receptors as sensors of fatty acids and derivatives. *Cell Mol Life Sci* 2007;64(19-20): 2459-64.
- Jeninga EH, Gurnell M, Kalkhoven E. Functional implications of genetic variation in human PPARgamma. *Trends Endocrinol Metab* 2009;20(8):380-7.
- Pakala R, Kuchulakanti P, Rha SW, Cheneau E, Baffour R, Waksman R. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma: its role in metabolic syndrome. *Cardiovasc Radiat Med* 2004;5(2):97-103.
- Meirhaeghe A, Amouyel P. Impact of genetic variation of PPARgamma in humans. *Mol Genet Metab* 2004;83(1-2):93-102.
- Groop L. Genetics of the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2000;83(Suppl 1):39-48.
- Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamäki J, Mykkänen L, Kuusisto J, et al. A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 1998;20(3):284-7.
- 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;63(2):109-16.
- 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(4):501-23.
- Li LL, Ma XL, Ran JX, Sun XF, Xu LM, Ren J, et al. Genetic polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 Pro12Ala on ethnic susceptibility to diabetes in Uygur, Kazak and Han subjects. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008;35(2):187-91.
- Erdogan M, Karadeniz M, Eroglu Z, Tezcanli B, Selvi N, Yılmaz 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(3):355-9.
- 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(6):1590-5.
- Büyüktuncer Z, Köksal G, Dağdelen S, Geyik PÖ, Işıldak M, Erbaş T. [Association between Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) and components of metabolic syndrome]. *Türk Jem* 2010;14(3):54-9.

26. Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl MC, Nemesh J, et al. The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2000;26(1):76-80.
27. Gouda HN, Sagoo GS, Harding AH, Yates J, Sandhu MS, Higgins JP. The association between the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 (PPARG2) Pro12Ala gene variant and type 2 diabetes mellitus: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2010;171(6):645-55.
28. González Sánchez JL, Serrano Ríos M, Fernández Pérez C, Laakso M, Martínez Larrad MT. Effect of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 gene on adiposity, insulin sensitivity and lipid profile in the Spanish population. *Eur J Endocrinol* 2002;147(4):495-501.
29. Pihlajamäki J, Miettinen R, Valve R, Karjalainen L, Mykkänen L, Kuusisto J, et al. The Pro12Ala substitution in the peroxisome proliferator activated receptor gamma 2 is associated with an insulin-sensitive phenotype in families with familial combined hyperlipidemia and in nondiabetic elderly subjects with dyslipidemia. *Atherosclerosis* 2000;151(2):567-74.
30. Frederiksen L, Brødbeck K, Fenger M, Jørgensen T, Borch-Johnsen K, Madsbad S, et al. Comment: studies of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma 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(8):3989-92.
31. Tönjes A, Scholz M, Loeffler M, Stumvoll M. Association of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor gamma with Pre-diabetic phenotypes: meta-analysis of 57 studies on nondiabetic individuals. *Diabetes Care* 2006;29(11):2489-97.
32. 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(12):1538-43.
33. Kao WH, Coresh J, Shuldiner AR, Boerwinkle E, Bray MS, Brancati FL; Atherosclerosis Risk in Communities Study. Pro12Ala of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene is associated with lower serum insulin levels in nonobese African Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes* 2003;52(6):1568-72.
34. Masud S, Ye S; SAS Group. Effect of the peroxisome proliferator activated receptor-gamma gene Pro12Ala variant on body mass index: a meta-analysis. *J Med Genet* 2003;40(10):773-80.
35. 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 (Tokyo)* 2007;53(3):239-46.
36. Swarbrick MM, Chapman CM, McQuillan BM, Hung J, Thompson PL, Beilby JP. A Pro12Ala polymorphism in the human peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 is associated with combined hyperlipidaemia in obesity. *Eur J Endocrinol* 2001;144(3):277-82.
37. Altuntaş Y. [The proflaxy and maintenance diets to control metabolic syndrome and its components]. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2010;3(2):19-23.
38. Soriguer F, Morcillo S, Cardona F, Rojo-Martínez G, de la Cruz Almaráz M, Ruiz de Adana Mde L, et al. Pro12Ala polymorphism of the PPARG2 gene is associated with type 2 diabetes mellitus and peripheral insulin sensitivity in a population with a high intake of oleic acid. *J Nutr* 2006;136(9):2325-30.
39. Memisoglu A, Hu FB, Hankinson SE, Manson JE, De Vivo I, Willett WC, et al. Interaction between a peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene polymorphism and dietary fat intake in relation to body mass. *Hum Mol Genet* 2003;12(22):2923-9.
40. Pisabarro RE, Sanguinetti C, Stoll M, Prendez D. High incidence of type 2 diabetes in peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 Pro12Ala carriers exposed to a high chronic intake of trans fatty acids and saturated fatty acids. *Diabetes Care* 2004;27(9):2251-2.
41. Vaccaro O, Lapice E, Monticelli A, Giacchetti M, Castaldo I, Galasso R. Pro12Ala polymorphism of the PPARGgamma2 locus modulates the relationship between energy intake and body weight in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30(5):1156-61.
42. Franks PW, Jablonski KA, Delahanty L, Hanson RL, Kahn SE, Altshuler D, et al. The Pro12Ala variant at the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene and change in obesity-related traits in the Diabetes Prevention Program. *Diabetologia* 2007;50(12):2451-60.
43. Luan J, Browne PO, Harding AH, Halsall DJ, O'Rahilly S, Chatterjee VK, et al. Evidence for gene-nutrient interaction at the PPARGgamma locus. *Diabetes* 2001;50(3):686-9.
44. Tai ES, Corella D, Deurenberg-Yap M, Adiconis X, Chew SK, Tan CE, et al. Differential effects of the C1431T and Pro12Ala PPARGgamma gene variants on plasma lipids and diabetes risk in an Asian population. *J Lipid Res* 2004;45(4):674-85.