

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

SIFFERT W

Gesteigerte Aktivierbarkeit von G-Proteinen prädisponiert für Adipositas und Hypertonie - vom experimentellen Befund zum klinisch einsetzbaren Gentest

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2000;
4 (2), 36-48*

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

GESTEIGERTE AKTIVIERBARKEIT VON G-PROTEINEN PRÄDISPONIERT FÜR ADIPOSITAS UND HYPERTONIE – VOM EXPERIMENTELLEN BEFUND ZUM KLINISCH EINSETZBAREN GENTEST

Summary

A group of patients with essential hypertension is characterised by enhanced Na/H exchanger activity. This intermediate phenotype persists in cell culture and is ultimately caused by an increased activation of G proteins. Following a classical candidate gene approach we have detected a C825T polymorphism in the gene GNB3 which encodes the Gβ3 subunit of heterotrimeric G proteins. The 825T allele causes alternative splicing of the gene and the generation of a truncated but functionally active splice variant of Gβ3 which is referred to Gβ3s. Thus, genotyping for the C825T polymorphism is predictive for the activation of certain G proteins in humans. The 825T allele is significantly associated with an increased risk for hypertension in Caucasians, most likely "low renin hypertension" and it accumulates significantly in individuals with a strong family history of hypertension. Highest frequencies of the 825T allele (p to 80 %) are found in old

ethnicities, eg, black Africans, African Americans, bushmen, and Australian aborigines. This suggests that enhanced G protein activation represents a thrifty genotype which might have facilitated survival in our ancestors. Frequencies of the 825T allele are significant lower in Asians (approximately 40–50 %) and Caucasians (30 %). More recent studies show that young 825T allele carriers are predisposed for obesity and this association could be confirmed across different ethnicities including young Germans, as well as Chinese and black African individuals. Thus, genotyping at the GNB3 locus represents an ideal tool for preventive medicine in that individuals at risk for obesity and hypertension can be identified early and counteract their genetic predisposition through changes in lifestyle. In individuals with borderline hypertension genotyping can facilitate the decision for medical treatment as a positive test result confirms an inherited form of hypertension.

keit von G-Proteinen. Das 825T-Allel ist signifikant mit einem erhöhten Risiko für Hypertonie bei Weißen assoziiert, vermutlich mit der sog. Form der „Low-Renin-Hypertonie“, und es akkumuliert besonders stark bei Hypertonikern mit einer starken familiären Belastung. Die höchsten Frequenzen des 825T-Allels (bis zu 80 %) findet man bei entwicklungsgeschichtlich „alten“ Ethnien, z. B. bei Schwarzafrikanern, Afroamerikanern, Buschmännern und bei australischen Ureinwohnern. Dies führt zu der Hypothese, daß eine gesteigerte Aktivierbarkeit von G-Proteinen in Urzeiten ein Überlebensvorteil gewesen sein könnte. Die Frequenzen des 825T-Allels sind dagegen bei Asiaten (ca. 40–50 %) und bei Kaukasiern (30 %) deutlich niedriger. Kürzlich konnte gezeigt werden, daß das 825T-Allel bei jungen Weißen, Chinesen und Schwarzafrikanern mit einem erhöhten Risiko für Adipositas assoziiert ist. Somit ist eine Genotypisierung am GNB3-Locus ideal für die Präventivmedizin geeignet, um Risikopatienten frühzeitig zu identifizieren, die dann durch Lebensstiländerung dieser genetischen Prädisposition gezielt entgegenwirken können. Bei Grenzwerthypertonie kann der Nachweis einer genetischen Prädisposition die Entscheidung für eine medikamentöse antihypertensive Therapie begünstigen.

ZUSAMMENFASSUNG

Eine Gruppe von Patienten mit essentieller Hypertonie weist eine gesteigerte Aktivität des Na/H-Austauschers auf. Dieser intermediäre Phänotyp persistiert in Zellkultur und wird letztendlich durch eine gesteigerte Aktivierbarkeit von G-Proteinen hervorgerufen. Wir konnten kürzlich

einen C825T-Polymorphismus im Gen GNB3 nachweisen, das für die Gβ3-Untereinheit heterotrimerer G-Proteine kodiert. Das 825T-Allel verursacht ein alternatives Spleißen des Gens und die Expression einer funktionell aktiven Deletionsvariante von Gβ3, welche als Gβ3s bezeichnet wird. Somit erlaubt eine Genotypisierung bezüglich des C825T-Polymorphismus eine Vorhersage über die Aktivierbar-

DIE „ESSENTIELLE“ HYPERTONIE ALS MULTIFAKTORIELLE, POLYGENETISCHE ERKRANKUNG

Während sekundäre Formen der Hypertonie nur bei ca. 5 % aller Patienten mit Bluthochdruck nachweisbar sind, ist die Ätiologie der Blutdrucksteigerung bei ca. 95 % aller Patienten unklar. In diesem Falle bezeichnet man die Hypertonie als „primär“ oder „essentiell“. Häufig werden die Faktoren, welche zur Hypertonie führen, etwas willkürlich in „exogene“ und „genetische“ Faktoren unterteilt. Diese Grenzziehung erscheint fraglich, da z. B. der „exogene“ Faktor Übergewicht ebenfalls in hohem Maße genetisch bedingt ist [1]. Klar ist jedoch, daß die „essentielle“ Hypertonie keine monogenetische Erkrankung ist, sondern durch viele unterschiedliche Genvarianten bedingt sein kann [2]. Gerade dieser Umstand macht die Identifikation relevanter Gene schwierig, und es ist zu erwarten, daß der Beitrag eines einzelnen Gens zur Gesamtheit der „essentiellen“ Hypertonie vergleichsweise gering sein muß.

Eine Strategie zum Auffinden relevanter Gene besteht darin, die zu untersuchenden Patienten bezüglich intermediärer Phänotypen bestmöglich zu charakterisieren. Unter dem Begriff „intermediärer Phänotyp“ verstehen wir dabei Eigenschaften, welche vererbt und eng mit der Hypertonie assoziiert sind, ohne diese notwendigerweise hervorzurufen [3]. Als Beispiele können hier „low-renin-hypertension“, Salzsensitivität oder bestimmte

zelluläre Marker genannt werden. Wir haben in unserer Arbeitsgruppe den Phänotyp einer gesteigerten Aktivierbarkeit des Na/H-Austauschers genutzt, um Patienten und Kontrollpersonen bestmöglich zu stratifizieren.

NA/H-AUSTAUSCH UND HYPERTONIE

Eine Vielzahl von Publikationen befaßte sich in der Vergangenheit mit Untersuchungen zur Aktivität dieses Transportsystems bei Patienten mit „essentieller“ Hypertonie [4, 5]. Der Na/H-Austauscher wird ubiquitär exprimiert, ist im proximalen Tubulus der Niere an der Reabsorption von Natrium beteiligt und stand lange in Verdacht, eine bedeutsame Funktion bei der Regulation der Zellproliferation innezuhaben [6–10]. Daraus ergaben sich zwei attraktive Hypothesen bezüglich einer Beteiligung des Na/H-Austauschers an Mechanismen, die zu Bluthochdruck führen können.

1. Eine gesteigerte Aktivität des Na/H-Austauschers im proximalen Tubulus könnte eine Na-Retention bewirken und langfristig einen Volumenhochdruck induzieren.
2. Eine gesteigerte Zellproliferation, bedingt durch einen alkalischen intrazellulären pH-Wert, könnte die Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen begünstigen und somit die Neigung zur Mediahypertrophie verstärken [11].

Eine Vielzahl von Untersuchungen konnte belegen, daß bei ca.

50 % aller Patienten mit Hypertonie eine gesteigerte Aktivität des Na/H-Austauschers vorliegt. Die meisten dieser Befunde wurden an unterschiedlichen Blutzellen (Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten) erhoben [4, 5, 12, 13], konnten jedoch auch am Skelettmuskel *in vivo* bestätigt werden [14]. Allerdings war bei den genannten Untersuchungen nicht klar, welche Ursachen der gesteigerten Aktivierbarkeit des Na/H-Austauschers zugrunde lagen. Hierzu gab es drei Hauptthesen:

1. Es liegt eine Mutation im Na/H-Austauscher vor.
2. Die gesteigerte Aktivierbarkeit ist die Folge von hormonellen Veränderungen bei Hypertonie und wird damit sekundär durch die Hypertonie bedingt.
3. Der Na/H-Austauscher unterliegt bei Hypertonikern einer veränderten intrazellulären Regulation.

Wir haben einen neuen experimentellen Weg beschritten, um diese Hypothesen systematisch zu überprüfen (Abb. 1). Hierzu selektierten wir zunächst Normotoniker mit niedriger Aktivität des Na/H-Austauschers und negativer Familienanamnese sowie Patienten mit hoher Aktivität des Na/H-Austauschers und positiver Familienanamnese. Die Lymphozyten dieser Patienten wurden mit Epstein-Barr-Virus immortalisiert und über zahlreiche Passagen kultiviert. Auf diese Weise entstanden Zelllinien von Hypertonikern, die niemals zuvor dem hypertensiven *in vivo*-Milieu ausgesetzt waren. Solche Zellen sind in idealer Weise geeignet, genetisch fixierte Abnormalitäten von durch exogenen Faktoren

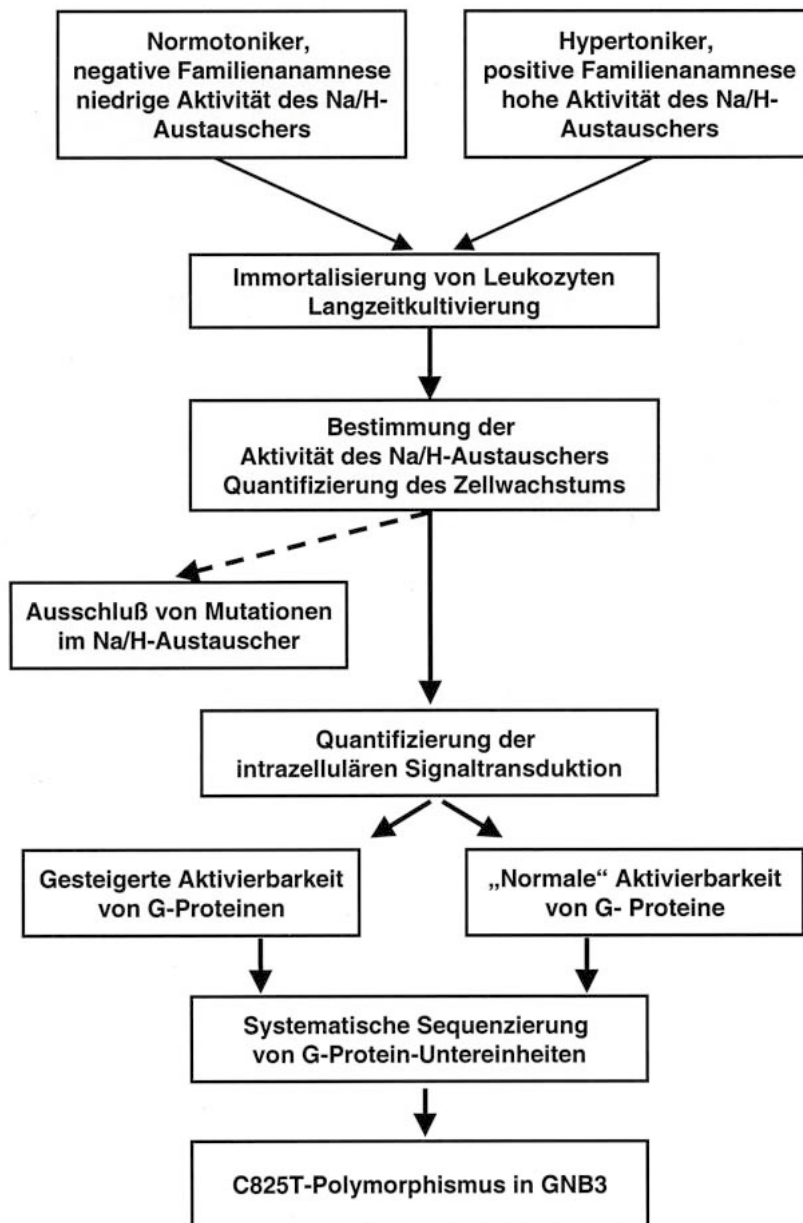
bedingten Eigenheiten zu differenzieren.

Tatsächlich konnte gezeigt werden, daß die unterschiedlichen Eigenschaften des Na/H-Austauschers in Zellkultur per-

sistierten, also möglicherweise genetisch bedingt waren [15]. Zudem proliferierten die Zellen von Hypertonikern mit hoher Aktivität des Na/H-Austauschers deutlich schneller als die Zellen von Normotonikern mit niedriger

Aktivität des Na/H-Austauschers [15]. Daher sequenzierten wir die cDNAs des NHE-1-Gens, welches für die ubiquitär exprimierte Isoform NHE-1 des Na/H-Austauschers kodiert. Danach konnte ausgeschlossen werden, daß Mutationen im NHE-1 oder eine Überexpression des Proteins für die gesteigerte Aktivität in den Zellen von Hypertonikern verantwortlich sind [15].

Abbildung 1: Vom Phänotyp zum Genotyp: Dargestellt ist die experimentelle Strategie, die letztendlich zur Auffinden des C825T-Polymorphismus in GNB3 geführt hat. Einzelheiten im Text.



GESTEIGERTE SIGNALTRANSDUKTION IN ZELLEN VON HYPERTONIKERN

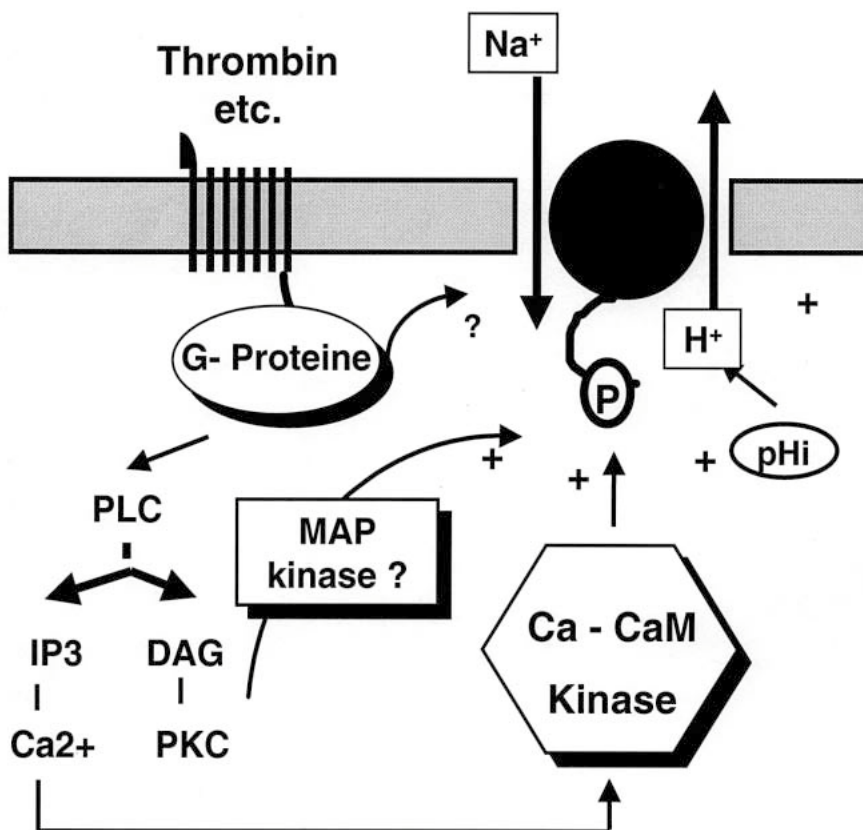
Die Aktivität des Na/H-Austauschers unterliegt vielfältigen Regulationsmechanismen (Abb. 2). Ein wesentlicher „Regulator“ der Aktivität ist der intrazelluläre pH-Wert. Fällt dieser ab, d. h. steigt die Protonenkonzentration in der Zelle an, so kommt es zu einer Aktivierung des Na/H-Austauschers mit dem Ziel, den ursprünglichen pH-Wert wieder einzustellen. Daneben kann die Na/H-Austauscheraktivität nach Zellstimulation stark erhöht werden (Abb. 2). Weitere Befunde zeigten zudem eine gesteigerte Phosphorylierung des NHE-1 in immortalisierten Zellen von Patienten mit Hypertonie, was für eine Veränderung der intrazellulären Signaltransduktion als Ursache der gesteigerten Aktivität sprach [16]. Konsequenterweise untersuchten wir daher die Signaltransduktion in Zellen von Hypertonikern mit hoher Aktivität des Na/H-Austauschers. Sowohl in den immortalisierten Lymphoblasten als auch in primären Hautfibroblasten dieser Patienten

fanden sich deutlich gesteigerte Anstiege der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration und eine erhöhte DNA-Synthese nach Stimulation mit geeigneten Agonisten [17, 18]. Somit konnte die gesteigerte

Aktivität des Na/H-Austauschers in diesen Zellen durch eine verstärkte Aktivierbarkeit vorgeschalteter Regulationsmechanismen erklärt werden.

GESTEIGERTE AKTIVIERBARKEIT VON G-PROTEINEN IN ZELLEN VON HYPERTONIKERN

Abbildung 2: Regulation des Na/H-Austauschers: Die Aktivität des Na/H-Austauschers wird über vielfältige Mechanismen reguliert. Ein Abfall des intrazellulären pH-Wertes (pHi) stellt einen der physiologischen Stimuli dar. Daneben wird die Aktivität nach Stimulation heptahelikaler, G-Protein-gekoppelter Rezeptoren erhöht. Dabei kommt es zu einer Aktivierung einer Phospholipase C (PLC) mit nachfolgender Bildung von Inositoltrisphosphat (IP_3) und 1,2-Diacylglycerol (DAG). Der durch IP_3 vermittelte Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration aktiviert Calmodulin (CaM), welches nach Aktivierung einer Kinase die Aktivität des Na/H-Austauschers steigert. Daneben aktiviert DAG eine Proteinkinase C (PKC), welche, möglicherweise unter Beteiligung der MAP-Kinase, den Na/H-Austauscher phosphoryliert. Daneben könnten G-Protein-Untereinheiten die Aktivität des Na/H-Austauschers direkt regulieren.



Alle Hormone, die heptahelikale Zellrezeptoren aktivieren, aber auch Rezeptoren für Wachstumsfaktoren und Insulin, vermitteln ihre zellulären Effekte über sog. heterotrimere G-Proteine (Abb. 3). Solche G-Proteine bestehen jeweils aus einer α -, einer β - und einer γ -Untereinheit, wobei $\beta\gamma$ -Dimere eine feste chemische Bindung eingehen und funktionell als Monomere zu betrachten sind [19]. Es gibt eine große Vielzahl unterschiedlicher α -Untereinheiten, 5 unterschiedliche β -Isoformen und mindestens 12 unterschiedliche γ -Isoformen [20]. Hierdurch entsteht eine außerordentlich große Vielzahl unterschiedlich zusammengesetzter G-Protein-Heterotrimerer, die in bislang kaum voraussagbarer Weise an unterschiedliche Rezeptoren koppeln, wobei die Zusammensetzung des G-Proteins die Rezeptorspezifität bestimmt [21–25]. Nach hormoneller Aktivierung des Rezeptors dissoziieren α - und $\beta\gamma$ -Untereinheiten, und sowohl die α -Untereinheiten als auch die $\beta\gamma$ -Dimere können die Aktivität einer Vielzahl von zellulären Effektoren regulieren [26]. So können $\beta\gamma$ -Untereinheiten Ionenkanäle steuern, die Aktivität von Adenylatzyklen regulieren [27], Phospholipase C-Isoformen aktivieren [28] und damit letztendlich eine zelluläre Antwort auslösen [29–32]. Es ist damit unmittelbar einsichtig, daß molekulare Veränderungen von G-Protein-Untereinheiten, z. B. Mutationen, Zellfunktionen

äußerst nachhaltig beeinflussen [33].

An den Zellen von Hypertonikern konnte gezeigt werden, daß die wesentliche Veränderung auf einer gesteigerten Aktivierbarkeit von G-Proteinen beruht, die nicht durch eine Überexpression von G-Proteinen erklärt werden kann.

C825T POLYMORPHISMUS IM GEN GNB3

Nach systematischer Sequenzierung von Genen, die für G-Protein α -, β - und γ -Untereinheiten kodieren, konnten zunächst

Mutationen in den Untereinheiten $G\alpha_i2$, $G\alpha_i3$, β_1 und β_2 ausgeschlossen werden [17]. Im Gen $GNB3$, welches für die $G\beta_3$ -Untereinheit kodiert, fand sich jedoch ein C825T-Polymorphismus, und alle Zellen mit gesteigerter Aktivierbarkeit von G-Proteinen stammten von 825T-Allelträgern [34]. Das Vorhandensein eines 825T-Allels führt zum alternativen Spleißen des Gens, wodurch eine neuartige Variante der β_3 -Untereinheit entsteht (Abb. 4). Die β -Untereinheiten heterotrimerer G-Proteine gehören zur Familie der sog. „WD-Repeat-Proteine“, welche eine propellerähnliche Struktur ausbilden [35–37]. Diese „ β - Propellerstruktur“ ist in der Evolution hoch

konserviert und besteht bei allen bekannten Isoformen aus jeweils sieben „Rotorblättern“. Die Deletion in der neuen Spleißvariante der $G\beta_3$ -Untereinheit, die als $G\beta_3s$ bezeichnet wird, weist die Deletion eines „Rotorblattes“ auf [38, 39], so daß der „Propeller“ nunmehr aus sechs anstatt sieben Rotorblättern zusammengesetzt ist (Abb. 4). Trotz dieser Deletion ist dieses neue $G\beta_3s$ -Protein funktionell aktiv und kann in heterotrimeren G-Proteine eingebaut werden. Bekanntlich wird die stimulierte Chemotaxis von Zellen vorwiegend über die Freisetzung von $\beta\gamma$ -Untereinheiten aus heterotrimeren G-Proteinen gesteuert [40]. Nach Überexpression der Spleißvariante $G\beta_3s$ in geeigneten Zellen weisen diese Zellen tatsächlich eine signifikant gesteigerte Chemotaxis auf [41].

Derzeit ist noch unbekannt, auf welche Weise das 825T-Allel den Vorgang des Spleißens beeinflusst. Dennoch ergibt sich nun zum ersten Mal die Möglichkeit, die Effizienz der intrazellulären Signaltransduktion mittels eines einfachen Gentests vorherzusagen. Im Gegensatz zu vielen anderen, zum Teil nur unzureichend verstandenen genetischen Markern verbindet sich also mit der Genotypisierung bezüglich des C825T-Polymorphismus eine recht genaue Vorstellung darüber, was in den Zellen der Allelträger stattfindet: Das 825T-Allel verursacht das Entstehen einer Spleißvariante, und dies führt zu einer gesteigerten Aktivierbarkeit von G-Proteinen [34, 41, 42]. Damit läßt sich beispielsweise die Stärke der Kontraktion von Koronargefäßen nach Stimulation α_2 -adrenerger Rezeptoren individuell

Abbildung 3: Bedeutung von G-Proteinen: Die meisten Rezeptoren in der Zellmembran vermitteln ihre intrazellulären Wirkungen über heterotrimeren G-Proteine. Diese bestehen aus unterschiedlichen α -, β - und γ -Untereinheiten. Nach Aktivierung von G-Proteinen trennen sich die α -Untereinheiten von den $\beta\gamma$ -Dimeren und sowohl α - als auch $\beta\gamma$ -Untereinheiten modulieren die Aktivität vielfältiger Effektorsysteme. Einzelheiten im Text.

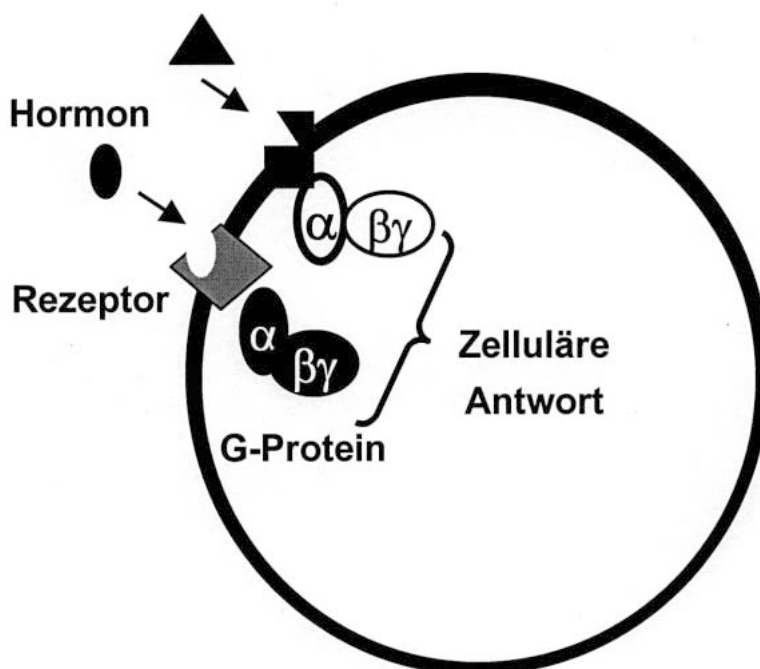
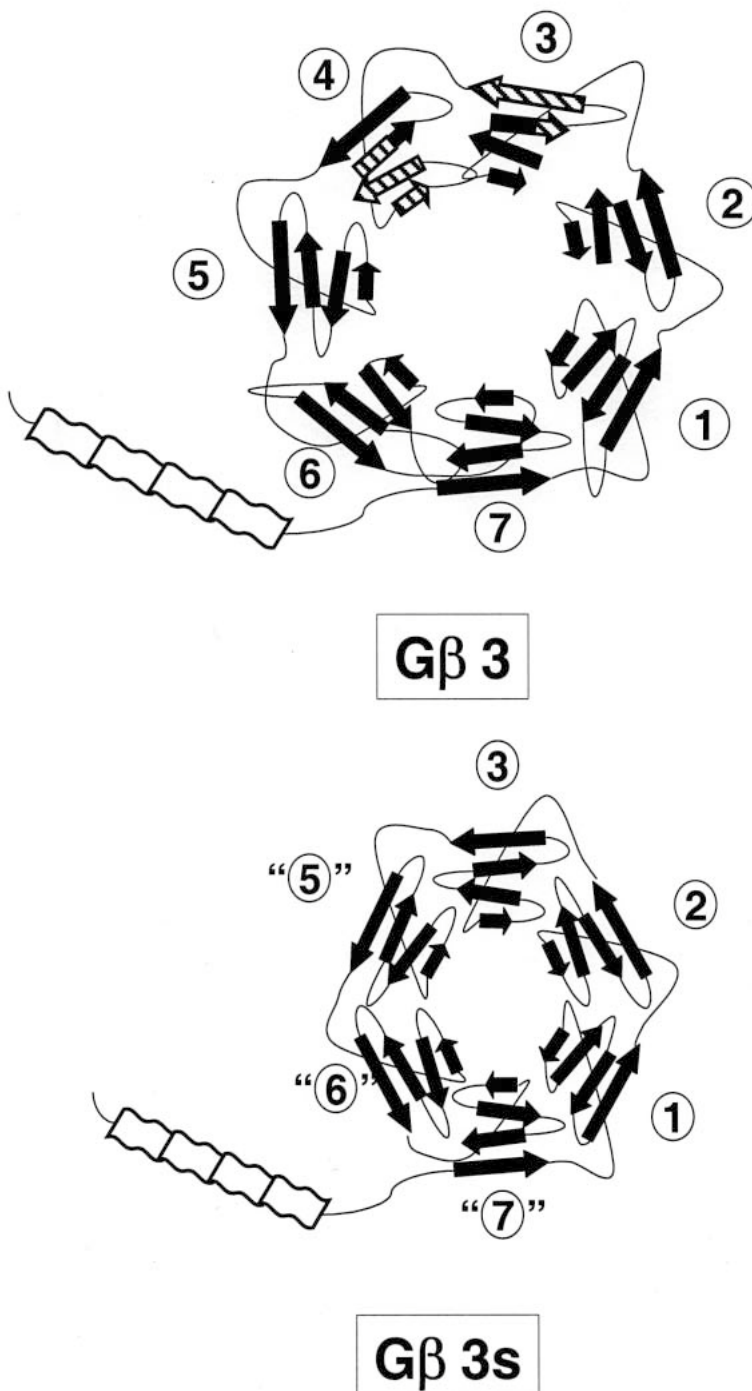


Abbildung 4: Strukturen von G β 3 und G β 3s: Der obere Teil der Abbildung zeigt die typische Propellerstruktur einer G-Protein β -Untereinheit mit 7 „Propellerblättern“. Der bei 825T-Allelträgern durch alternatives Spleißen deletierte Bereich ist schraffiert. Der untere Teil der Abbildung zeigt die vermutete Struktur der Spleißvariante G β 3s, deren Propeller aus nur 6 „Propellerblättern“ besteht. Einzelheiten im Text.



vorhersagen: 825T-Allelträger weisen gegenüber C825-Allelträgern eine hochsignifikant gesteigerte Reduktion des koronaren Blutflusses auf [43].

825T-ALLEL UND HYPERTONIE

Zahlreiche Studien belegen mittlerweile eine signifikante Assoziation des 825T-Allels mit essentieller Hypertonie (Tabelle 1). In unserer ersten Fall-Kontrollstudie konnten wir bereits belegen, daß bei Vorliegen des TT-Genotyps gegenüber dem CC-Genotyp das Risiko für eine Hypertonie etwa verdoppelt ist [34]. Dabei wurde auch postuliert, daß die mit dem 825T-Allel assoziierte Hypertonie erst im späteren Lebensalter auftritt und nicht durch eine vermehrte Vasokonstriktion bedingt ist. Die Assoziation zwischen 825T-Allel und Hypertonie wurde in einer unabhängigen Studie von Beige et al. eindeutig bestätigt [44]. Eine australische Forschergruppe untersuchte Hypertoniker mit zwei hypertensiven Eltern und verglich diese mit Normotonikern mit zwei normotensiven Eltern. Hier ergab sich für homozygote 825T-Allelträger ein fast achtfach erhöhtes Hypertonierisiko [45]. Besonders aufschlußreich sind die Untersuchungen, die von Schunkert et al. durchgeführt wurden. Sie untersuchten mehr als 600 Personen aus einem Bevölkerungsquerschnitt (deutsches WHO-MONICA-Kollektiv). Hier ergab sich, daß 825T-Allelträger reduzierte Plasmaspiegel von Renin und einen erhöhten Quotienten von Aldosteron/Renin aufweisen [46]. Somit scheint das

Tabelle 1: GNB3 825T-Allel und Hypertonierisiko bei Kaukasiern

Design	n (HT/NT)	OR TT/CC (95 % KI)	p-Wert	Bemerkung	Zitat No.
Fall-Kontroll	426/427	1,8 (1,1–3,1)	0,03	-	34
Fall-Kontroll	479/1000	1,7 (1,2–2,6)	0,008	-	44
Bevölkerungs- querschnitt	608	1,8 (1,03–3,3)	< 0,05	MONICA WHO-Kohorte	46
Fall-Kontroll	110/189	7,5 (2,6–21,8)	0,0002	Pos./neg. Familienanamnese	45

n = Fallzahl; HT = Hypertoniker; NT = Normotoniker; OR = odds ratio; KI = Konfidenzintervall

825T-Allel prädiktiv für die sog. „low-renin-hypertension“ zu sein. Dieser Befund könnte darauf hinweisen, daß 825T-Allelträger wegen bereits erniedrigter Reninkonzentrationen nicht gut auf die Monotherapie mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker ansprechen.

Brand et al. fanden keinen Zusammenhang zwischen dem 825T-Allel und Hypertonie in einer Fall-Kontrollstudie [47]. Dieser negative Befund kann aber offenbar damit erklärt werden, daß in der betreffenden Studie eine Misklassifikation der normotensiven Kontrollen erfolgte. So wurden in dieser Studie alle Personen mit einem diastolischen Blutdruck < 95 mmHg als normotensiv klassifiziert [47], was gegen internationale Standards verstößt. Wir definieren Normotonie in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der WHO als einen diastolischen Blutdruck von < 90 oder < 85 mmHg [48].

Zukünftig wird es zudem gar nicht so sehr darauf ankommen, weitere Fall-Kontrollstudien durchzuführen. Als viel wichtiger erachten wir es, daß die mit dem

825T-Allel assoziierte Hypertonieform bestens charakterisiert wird und daß optimale Behandlungskonzepte entwickelt werden.

EVOLUTIONÄRER URSPRUNG DES 825T-ALLELS

Nach Auffinden eines häufig vorkommenden Polymorphismus, der für sog. Zivilisationskrankheiten wie Hypertonie prädisponiert, stellt sich die Frage nach dem Entstehungsmechanismus eines solchen Nukleotidaustausches und seiner möglichen Bedeutung für die Evolution des Menschen. Dieser Frage kann man nachgehen, in dem man große Populationen unterschiedlicher Ethnien genotypisiert, um eine Vorstellung über die weltweite Verteilung und Ausbreitung zu erhalten. Folgerichtig haben wir, verteilt über die ganze Erde, unterschiedliche Ethnien genotypisiert und haben dabei einen hochinteressanten Befund erheben können (Abb. 5). Eine hohe Frequenz des 825T-Allels findet man bereits bei Buschmännern und Pygmäen und bei anderen „alten“ Ethnien (australische Aborigines, Urein-

wohner von Papua-Neuguinea). Die höchsten 825T-Allelfrequenzen (ca. 80 %) lassen sich bei Schwarzafrikanern und Afroamerikanern nachweisen, mittlere Allelfrequenzen (40–50%) finden sich bei Asiaten (Chinesen, Japaner, Koreaner) und die niedrigsten Allelfrequenzen (ca. 30 %) sind bei Kaukasiern nachweisbar. Bei Menschenaffen (Gorilla, Orang Utan und Schimpanse) findet man diesen Polymorphismus noch nicht. Dies erlaubt zunächst die Schlußfolgerung, daß der Austausch C → T an Position 825 im Zeitraum von vor 2,5 Millionen bis 150.000 Jahre erfolgt sein muß [49]. Ferner ist die geographische Ausbreitung des 825T-Allels mit der sog. „Out-of-Africa“-Hypothese der Entstehung des modernen Menschen kompatibel, dessen „Wiege“ in Ostafrika vermutet wird. Bei manchen Ethnien ist bekannt, daß sie bei Aufgabe ihres ursprünglichen „Jäger und Sammler-Daseins“ und Übergang zu einem Lebensstil, wie er für industrialisierte Gesellschaften üblich ist, in besonderem Maße für Hypertonie, Übergewicht und Diabetes prädisponiert sind. Dies ist bekannt für Afroamerikaner, bei denen die Hypertonie deutlich früher auftritt als bei Weißen [50], aber auch für australische Aborigines [51–53]. Ferner steigt bei Afrikanern die Prävalenz von Adipositas und Hypertonie signifikant an, wenn sie aus ländlichen Gebieten in Großstädte ziehen [54–57]. Interessanterweise zeigen diese Ethnien auch die höchsten 825T-Allelfrequenzen. Somit stellt sich die Frage, ob dem 825T-Allel, d. h. einer gesteigerten Aktivierbarkeit von G-Proteinen, in der Evolution des Menschen eine besondere Bedeutung zukam.

Abbildung 5: Weltweite Verteilung des GNB3 825T-Allels: Dargestellt sind die Allelfrequenzen des 825T-Allels in unterschiedlichen Regionen der Erde und in unterschiedlichen Ethnien. Einzelheiten im Text.



Hierbei denken wir zunächst an Mechanismen, die für unsere Vorfahren vorteilhaft gewesen sein mögen, z. B. Salzsparsmechanismen oder ein verlangsamter Abbau von Körperfett bei Nahrungsmangel. Solche, durch bestimmte Erbanlagen geförderte Mechanismen waren zu Urzeiten ein Überlebensvorteil, während die gleichen Erbanlagen in Überflußgesellschaften mit kochsalzreicher, hochkalorischer und fettreicher Nahrung in Zusammenhang mit Bewegungsmangel zu den Zivilisationskrankheiten Adipositas, Diabetes und Hypertonie prädisponieren könnten [58–62].

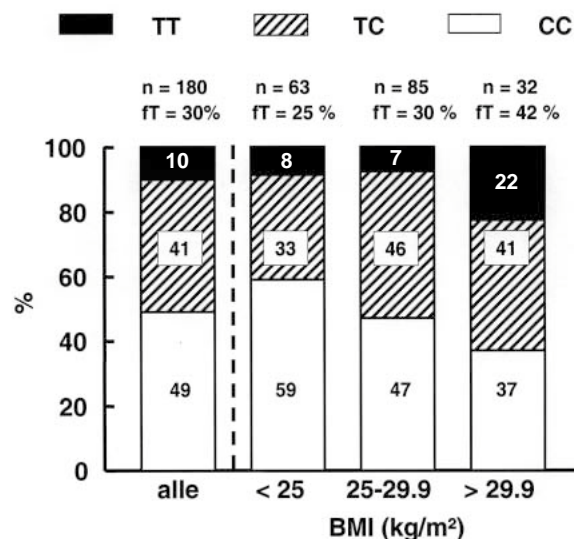
825T-ALLEL UND ADIPOSITAS

Aus zellbiologischen und tierexperimentellen Untersuchungen ist bekannt, daß heterotrimeren G-Proteinen eine Schlüsselrolle bei der Adipogenese zukommt. Die Überexpression bestimmter G-Proteine oder die Expression

konstitutiv aktiver α -Untereinheiten in embryonalen Stammzellen führt zu einer verstärkten Umwandlung zu Adipozyten [63]. Im

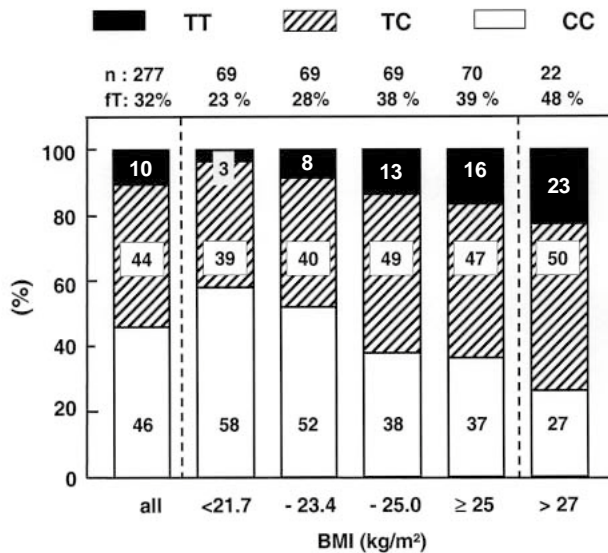
Gegensatz dazu zeigen Mäuse, bei denen nach der Geburt mittels transgener Techniken G-Proteine ausgeschaltet werden, ein vermindertes Wachstum und vermindertes Körperfett [64–66]. Da das 825T-Allel für eine gesteigerte Aktivierbarkeit von G-Proteinen prädiktiv ist, lag die Vermutung nahe, daß das 825T-Allel mit einem erhöhten Body-Mass-Index (BMI) beim Menschen assoziiert sein könnte. Zunächst untersuchten wir Hypertoniker [67] und fanden tatsächlich eine starke Akkumulation von 825T-Allelträgern bei adipösen Hypertonikern mit einem BMI von $> 29,9 \text{ kg/m}^2$ (Abb. 6). In ähnlicher Weise fanden wir einen signifikant erhöhten BMI bei jungen, normotensiven 825T-Allelträgern (Abb. 7). Das Adipositasrisiko für

Abbildung 6: GNB3-Genotypen und Body Mass Index bei Patienten mit Hypertonie: Dargestellt ist die Genotypverteilung in der Gesamtgruppe und nach Auftrennung der Patienten in unterschiedliche Gruppen gemäß Body-Mass-Index (BMI). Oberhalb der Säulen ist die Gesamtzahl (n) der Patienten in jeder BMI-Klasse angegeben und die Frequenz des 825T-Allels (fT). Schwarze Flächen: TT-Genotyp, schraffierte Flächen, TC-Genotyp, weiße Flächen, CC-Genotyp. Die Zahlenangaben innerhalb der einzelnen Säulen sind %-Werte. OR = odds ratio; Angabe mit 95 %-Konfidenzintervall in Klammern.



BMI > 29.9 versus < 25 : OR TT/CC = 4.3 (1.2-16); $p = 0.02$

Abbildung 7: GNB3-Genotypen und Body Mass Index bei normotensiven, jungen Männern: Dargestellt ist die Genotypverteilung in der Gesamtgruppe und nach Auftrennung der Probanden in unterschiedliche Gruppen gemäß Body-Mass-Index (BMI) nach Quartilen. Zudem ist die Genotypverteilung bei Männern mit einem BMI > 27 kg/m² dargestellt. Oberhalb der Säulen ist die Gesamtzahl (n) der Probanden in jeder BMI-Klasse angegeben und die Frequenz des 825T-Allels (fT). Schwarze Flächen: TT-Genotyp, schraffierte Flächen, TC-Genotyp, weiße Flächen, CC-Genotyp. Die Zahlenangaben innerhalb der einzelnen Säulen sind %-Werte.



den TT-Genotyp gegenüber dem CC-Genotyp ist dabei zwei- bis dreifach erhöht [49].

In weiterführenden Untersuchungen genotypisierten wir junge Chinesen und Schwarzafrikaner aus Simbabwe bzw. Südafrika. Auch in diesen Ethnien fand sich ein erhöhter BMI bei 825T-Allelträgern [49]. Besonders aufschlußreich waren dabei Untersuchungen, die im ländlichen Simbabwe und in der Hauptstadt Harare durchgeführt wurden. Beide Kollektive wiesen eine vergleichbar hohe Frequenz des 825T-Allels auf. Allerdings war nur im Kollektiv aus der Stadt Harare, nicht aber im ländlichen Simbabwe ein deutlicher Zusammenhang zwischen erhöhtem BMI und dem TT-Genotyp fest-

stellbar [49]. Dafür gibt es eine einleuchtende Erklärung: Während der Lebensstil in Harare zunehmend „verwestlicht“ wird, ist das Leben auf dem Land viel „einfacher“, die Nahrung besteht vorwiegend aus Maismehl und Gemüse, und die Einwohner müssen mangels öffentlicher Verkehrsmittel große Strecken zu Fuß zurücklegen. Das genannte Beispiel illustriert eine klassische Gen-Umwelt-Interaktion, bei der dem 825T-Allel nur im Zusammenspiel mit einem „bewegungsarmen“ Lebensstil ein Risiko zugeordnet werden kann.

DERZEITIGE KLINISCHE BEDEUTUNG UND EINSATZMÖGLICHKEIT DES GENTESTS

Das Humangenomprojekt verfolgt mehrere Ziele: Einerseits sollen neue, für Erkrankungen prädisponierende Gene und Genprodukte identifiziert werden, die als Targets für die Entwicklung neuer Pharmaka dienen können. Daneben sollen diese Untersuchungen die Identifikation von Risikogruppen ermöglichen, die durch bestimmte Verhaltensweisen ihrer genetischen Prädisposition entgegenwirken können. Letztendlich können nach Genotypisierung die für jeden Genotyp optimal geeigneten Pharmaka ausgewählt werden und gezielt zum Einsatz kommen (Pharmakogenetik). Für die letztgenannten Indikationen läßt sich eine Genotypisierung bezüglich des C825T-Polymorphismus optimal einsetzen. Bei gesunden Individuen mit familiärer Belastung in bezug auf Hypertonie und/oder Adipositas kann eine Genotypisierung zur Stratifizierung des persönlichen Risikos beitragen. Die individuelle Beratung nach Genotypisierung kann dem Patienten in besonderer Weise sein Risiko verdeutlichen und zu einer Verhaltensänderung führen. Dem Patienten wird dabei klar, warum er in besonderem Maße zu Übergewicht/Adipositas neigt. Gleichzeitig kann dem Patienten verdeutlicht werden, daß es sich hierbei nicht um eine „klassische“ Erbkrankheit handelt, der er sozusagen machtlos ausgeliefert ist. Vielmehr kann man ihm verdeutlichen, daß er ein „Ur-Gen“ in sich trägt, welches ihm

auch heute noch in vielfältiger Hinsicht nützlich sein kann, z. B. wegen einer optimalen Aktivierbarkeit von Immunzellen [41, 42]. Bei einer entsprechenden Gestaltung des Lebensstils kommen die nachteiligen Folgen der Veranlagung offensichtlich nicht zum Tragen [49]. Bei diesem Beratungsgespräch muß nicht auf komplizierte, zellbiologische Details eingegangen werden, da nach unserer Erfahrung das sog. „Ur-Gen-Konzept“ den meisten Menschen unmittelbar einleuchtet. Zwar könnte man einwenden, daß eine Beratung zur gesunden Lebensführung bei vielen Menschen fruchtlos ist. Dem spricht allerdings unsere Beratungserfahrung entgegen, die zeigt, daß der positive Nachweis der Genvariante viele Menschen zum Nach- und Umdenken motiviert. Eine weitere Indikation für den Gentest ergibt sich bei Patienten mit sog. „Grenzwerthypertonie“. Hier gilt allgemein die Regel, daß eine antihypertensive Therapie dann erwogen werden soll, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen, zu denen auch eine familiäre Belastung gehört [48]. Häufig fehlt jedoch bei vielen Patienten das Wissen darüber, ob ihre Eltern eine Hypertonie haben. Hier kann ein positives Testergebnis die Entscheidung für den Beginn einer medikamentösen Therapie unterstützen. Letztendlich erleben wir es immer wieder, daß hypertensive Patienten wissen wollen, warum gerade sie einen Bluthochdruck entwickeln und daher um die Durchführung eines Gentests ansuchen. Dieser Erklärungsbedarf ist im Rahmen der fortschreitenden Verwissenschaftlichung der Medizin durchaus verständlich, und es erscheint

uns nicht unethisch, diesem Wunsch zu entsprechen.

Für die Zukunft erwarten wir, daß die Auswahl des optimal geeigneten Antihypertensivums durch den vorliegenden Genotyp maßgeblich bestimmt wird.

Literatur:

1. Comuzzie AG, Allison DB. The search for human obesity genes. *Science* 1998; 280: 1374–7.
2. Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1871–8.
3. Sharma AM, Distler A, Luft FC. Strategien zur Erforschung der Genetik des Bluthochdrucks. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1994; 119: 742–6.
4. Roszkopf D, Düsing R, Siffert W. Membrane sodium-proton exchange and primary hypertension. *Hypertension* 1993; 21: 607–17.
5. Siffert W, Düsing R. Sodium-proton exchange and primary hypertension - an update. *Hypertension* 1995; 26: 649–55.
6. Counillon L, Pouyssegur J. Structure-function studies and molecular regulation of the growth factor activatable sodium-hydrogen exchanger (NHE-1). *Cardiovasc Res* 1995; 29: 147–54.
7. Noël J, Pouyssegur J. Hormonal regulation, pharmacology, and membrane sorting of vertebrate Na⁺/H⁺ exchanger isoforms. *Am J Physiol Cell Physiol* 1995; 268: C283–C296.
8. Shrode LD, Tapper H, Grinstein S. Role of intracellular pH in proliferation, transformation, and apoptosis. *J Bioenerg Biomembr* 1997; 29: 393–9.
9. Mahnensmith RL, Aronson PS. The plasma membrane sodium-hydrogen exchanger and its role in physiological and pathophysiological processes. *Circ Res* 1985; 56: 773–88.
10. Grinstein S, Rotin D, Mason M. Na⁺/H⁺ exchange and growth factor-induced cytosolic pH changes. Role in cellular proliferation. *Biochim Biophys Acta* 1989; 988: 73–97.
11. Düsing R, Göbel B, Weiber B, Dittrich D, Kraemer S, Vetter H. Mechanismus und Bedeutung der arteriellen Media-Hypertrophie/Hyperplasie bei der arteriellen Hypertonie. Rolle des Na⁺/H⁺-Antiports. *Klin Wochenschr* 1988; 66: 1151–9.
12. Canessa M, Morgan K, Goldszer R, Moore TJ, Spalvins A. Kinetic abnormalities of the red blood cell sodium-proton exchange in hypertensive patients. *Hypertension* 1991; 17: 340–8.
13. Livne AA, Aharonovitz O, Paran E. Higher Na⁺-H⁺ exchange rate and more alkaline intracellular pH set-point in essential hypertension: Effects of protein kinase modulation in platelets. *J Hypertens* 1991; 9: 1013–9.
14. Dudley CRK, Taylor DJ, Ng LL, Kemp GJ, Ratcliffe PJ, Radda GK, Ledingham JGG. Evidence for abnormal Na⁺/H⁺ antiport activity detected by phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy in exercising skeletal muscle of patients with essential hypertension. *Clin Sci* 1990; 79: 491–7.
15. Roszkopf D, Frömter E, Siffert W. Hypertensive sodium-proton exchanger phenotype persists in immortalized lymphoblasts from essential hypertensive patients – a cell culture model for human hypertension. *J Clin Invest* 1993; 92: 2553–9.
16. Ng LL, Sweeney FP, Siczkowski M, Davies JE, Quinn PA, Krolewski B, Krolewski AS. Na⁺/H⁺ antiporter phenotype, abundance, and phosphorylation of immortalized lymphoblasts from humans with hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 971–7.
17. Pietruck F, Moritz A, Montemurro M, Sell A, Busch S, Roszkopf D, Virchow S, Esche H, Brockmeyer N, Jakobs KH, Siffert W. Selectively enhanced cellular signalling by G_i proteins in essential hypertension. G_α₁₂, G_α₁₃, G_{β1} and G_{β2} are not mutated. *Circ Res* 1996; 79: 974–83.
18. Siffert W, Roszkopf D, Moritz A, Kettler N, Wieland T, Kaldenberg-Stasch S, Kettler N, Hartung K, Beckmann S, Jakobs KH. Enhanced G protein activation in immortalized lymphoblasts from patients with essential hypertension. *J Clin Invest* 1995; 96: 759–66.
19. Offermanns S, Schultz G. Complex information processing by the transmembrane signaling system involving G proteins. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1994; 350: 329–38.
20. Gudermann T, Nürnberg B, Schultz G. Receptors and G proteins as primary components of transmembrane signal transduction. Part 1. G-protein-coupled

Prof. Dr. med. Winfried Siffert

Geboren 1957 in München. Medizinstudium in Regensburg, München und Essen, ärztliche Approbation 1982. Von 1983 bis 1988 wiss. Mitarbeiter am Physiologischen Institut der Universität Bochum. 1988 Habilitation für das Fach Physiologie. 1989 bis 1993 Heisenberg-Stipendiat und Leiter einer Arbeitsgruppe am Max-Planck-Institut für Biophysik in Frankfurt/Main (Prof. Dr. h.c. K. J. Ullrich). Seit 1993 Professor für Pharmakologie und Toxikologie am Universitätsklinikum Essen. 1995 Facharzt für Physiologie; 1997 Facharzt für Pharmakologie und Toxikologie.

Prof. Dr. Siffert hat für seine Tätigkeit zahlreiche Stipendien und Preise erhalten.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Winfried Siffert
Institut für Pharmakologie, Universitätsklinikum
D-45122 Essen, Hufelandstraße 55
E-mail: winfried.siffert@uni-essen.de



receptors: structure and function. *J Mol Med* 1995; 73: 51–63.

21. Kleuss C, Hescheler J, Ewel C, Rosenthal W, Schultz G, Wittig B. Assignment of G-protein subtypes to specific receptors inducing inhibition of calcium currents. *Nature* 1991; 353: 43–8.

22. Kleuss C, Scherübl H, Hescheler J, Schultz G, Wittig B. Different β -subunits determine G-protein interaction with transmembrane receptors. *Nature* 1992; 358: 424–6.

23. Iniguez-Iluhi J, Kleuss C, Gilman AG. The importance of G-protein $\beta\gamma$ subunits. *Trends Cell Biol* 1993; 3: 230–5.

24. Kleuss C, Scherübl H, Hescheler J, Schultz G, Wittig B. Selectivity in signal transduction determined by γ subunits of heterotrimeric G proteins. *Science* 1993; 259: 832–4.

25. Kleuss C, Schultz G, Wittig B. Microinjection of antisense oligonucleotides to assess G-protein subunit function. *Methods Enzymol* 1994; 237: 345–55.

26. Bourne HR. How receptors talk to trimeric G proteins. *Curr Opin Cell Biol* 1997; 9: 134–42.

27. Federman AD, Conklin BR, Schrader KA, Reed RR, Bourne HR. Hormonal stimulation of adenylyl cyclase through Gi-protein $\beta\gamma$ subunits. *Nature* 1992; 356: 159–61.

28. Camps M, Carozzi A, Schnabel P, Scheer A, Parker PJ, Gierschik P. Isoenzyme-selective stimulation of phospholipase C- β 2 by G protein $\beta\gamma$ subunits. *Nature* 1992; 360: 684–6.

29. Clapham DE, Neer EJ. New roles for G-protein $\beta\gamma$ -dimers in transmembrane signalling. *Nature* 1993; 365: 403–6.

30. Neer EJ. Heterotrimeric G proteins: organizers of transmembrane signals. *Cell* 1995; 80: 249–57.

31. Rens-Domiano S, Hamm HE. Structural and functional relationships of heterotrimeric G-proteins. *FASEB J* 1995; 9: 1059–66.

32. Gautam N, Downes GB, Yan K, Kisselev O. The G-protein $\beta\gamma$ complex. *Cell Signal* 1998; 10: 447–55.

33. Farfel Z, Bourne HR, Iiri T. The expanding spectrum of G protein diseases. *N Engl J Med* 1999; 340: 1012–20.

34. Siffert W, Roszkopf D, Siffert G, Busch S, Moritz A, Erbel R, Sharma AM, Ritz E, Wichmann HE, Jakobs KH, Horsthemke B. Association of a human G-protein beta3 subunit variant with hypertension. *Nat Genet* 1998; 18: 45–8.

35. Neer EJ, Smith TF. G protein heterodimers: New structures propel new questions. *Cell* 1996; 84: 175–8.

36. Neer EJ, Schmidt CJ, Nambudripad R, Smith TF. The ancient regulatory-protein family of WD-repeat proteins. *Nature* 1994; 371: 297–300.

37. Sondek J, Bohm A, Lambright DG, Hamm HE, Sigler PB. Crystal structure of a G_A protein $\beta\gamma$ dimer at 2.1 Å resolution. *Nature* 1996; 379: 369–74.

38. Iiri T, Bourne HR. G proteins propel surprise. *Nat Genet* 1998; 18: 8–10.

39. Iiri T, Farfel Z, Bourne HR. G-protein diseases furnish a model for the turn-on switch. *Nature* 1998; 394: 35–8.

40. Neptune ER, Bourne HR. Receptors induce chemotaxis by releasing the $\beta\gamma$ subunit of Gi, not by activating Gq or Gs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 14489–94.

41. Virchow S, Ansorge N, Roszkopf D, Rübber H, Siffert W. The G protein β 3 subunit splice variant G β 3-s causes enhanced chemotaxis of human neutrophils in response to interleukin-8. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1999; 360: 27–32.

42. Virchow S, Ansorge N, Rübber H, Siffert G, Siffert W. Enhanced fMLP-stimulated chemotaxis in human neutrophils from individuals carrying the G protein β 3 subunit 825 T-allele. *FEBS Lett* 1998; 436: 155–8.

43. Baumgart D, Naber C, Haude M, Oldenburg O, Erbel R, Heusch G, Siffert W. G protein β 3 subunit 825T-allele and enhanced coronary vasoconstriction upon α 2-adrenoceptor activation. *Circ Res* 1999; 85: 965–9.

44. Beige J, Hohenbleicher H, Distler A, Sharma AM. G-Protein β 3 Subunit C825T variant and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 1049–51.

45. Benjafeld AV, Jeyasingam CL, Nyholt DR, Griffiths LR, Morris BJ. G-Protein β 3 Subunit Gene (GNB3) variant in causation of essential hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 1094–7.

46. Schunkert H, Hense HW, Döring A, Riegger GAJ, Siffert W. Association between a polymorphism in the G protein β 3 subunit gene and lower renin and elevated diastolic blood pressure. *Hypertension* 1998; 32: 510–3.

47. Brand E, Herrmann SM, Nicaud V, Ruidavets JB, Evans A, Arveiler D, Luc G, Plouin PF, Tiret L, Cambien F. The 825C/T polymorphism of the G-protein subunit β 3 is not related to hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 1175–8.

48. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17: 151–83.
49. Siffert W, Forster P, Jöckel KH, Mvere DA, Brinkmann B, Naber C, Crookes R, Du PH, Eppelen JT, Frideric J, Freedman BI, Muller N, Stolke D, Sharma AM, al Moutaery K, Grosse-Wilde H, Buerbaum B, Ehrlich T, Ahmad HR, Horsthemke B, Du Toit ED, Tiilikainen A, Ge J, Wang Y, Yang D. Worldwide ethnic distribution of the G protein β_3 subunit 825T allele and its association with obesity in Caucasian, Chinese, and Black African individuals. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1921–30.
50. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence of hypertension in the US adult population: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. *Hypertension* 1995; 25: 305–13.
51. Gracey M. New world syndrome in Western Australian aborigines. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995; 22: 220–5.
52. O’Dea K. Cardiovascular disease risk factors in Australian aborigines. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1991; 18: 85–8.
53. Rowley KG, Best JD, McDermott R, Green EA, Piers LS, O’Dea K. Insulin resistance syndrome in Australian aboriginal people. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997; 24: 776–81.
54. Kaufman JS, Owoaje EE, James SA, Rotimi CN, Cooper RS. Determinants of hypertension in West Africa: Contribution of anthropometric and dietary factors to urban-rural and socioeconomic gradients. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 1203–18.
55. Cooper R, Rotimi C, Ataman S, McGee D, Osotimehin B, Kadiro S, Muna W, Kingue S, Fraser H, Forrester T, Bennett F, Wilks R. The prevalence of hypertension in seven populations of west African origin. *Am J Public Health* 1997; 87: 160–8.
56. Kaufman JS, Durazo-Arvizu RA, Rotimi CN, McGee DL, Cooper RS. Obesity and hypertension prevalence in populations of African origin. The Investigators of the International Collaborative Study on Hypertension in Blacks. *Epidemiology* 1996; 7: 398–405.
57. Cooper R, Rotimi C. Hypertension in populations of West African origin: is there a genetic predisposition? *J Hypertens* 1994; 12: 215–27.
58. Wendorf M, Goldfine ID. Archaeology of NIDDM. Excavation of the „thrifty“ genotype. *Diabetes* 1991; 40: 161–5.
59. Groop LC, Tuomi T. Non-insulin-dependent diabetes mellitus – a collision between thrifty genes and an affluent society. *Ann Med* 1997; 29: 37–53.
60. Truswell AS. Diet and nutrition of hunter-gatherers. *Ciba Found Symp* 1977; 213–21.
61. Sharma AM. The thrifty-genotype hypothesis and its implications for the study of complex genetic disorders in man. *J Mol Med* 1998; 76: 568–71.
62. Neel JV. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by progress? *Am J Hum Genet* 1962; 14: 353–62.
63. Su HL, Malbon CC, Wang HY. Increased expression of Gi alpha 2 in mouse embryo stem cells promotes terminal differentiation to adipocytes. *Am J Physiol* 1993; 265: C1729–C1735.
64. Moxham CM, Hod Y, Malbon CC. Induction of $G\alpha_{i2}$ -specific antisense RNA in vivo inhibits neonatal growth. *Science* 1993; 260: 991–5.
65. Moxham CM, Malbon CC. Insulin action impaired by deficiency of the G-protein subunit $G_{i\alpha 2}$. *Nature* 1996; 379: 840–4.
66. Wang HY, Malbon CC. The $G_{sa}/G_{i\alpha 2}$ axis controls adipogenesis independently of adenylylcyclase. *Int J Obes* 1996; 20 (Suppl. 3): S26–S31.
67. Siffert W, Naber C, Walla M, Ritz E. G protein β_3 subunit 825T allele and its potential association with obesity in hypertensive subjects. *J Hypertens* 1999; 17: 1095–8.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)