
MASTER THESIS

Präventionsmedizin M. Sc.

Integrierte Auswertung klinischer Parameter, Blutbiomarker und Polymorphismen Lebensstil- assoziierter Gene

Eine Nutrigenomik-Studie an 102 Personen mit Adipositas und schlanken
Kontrollen am Universitätsklinikum der Rheinischen-Friedrich Wilhelms-
Universität Bonn

Vorgelegt von: Dr. med. Markus Peter Look
Geb. am 09.07.1964, in Neuwied
Matrikelnummer: 16100703

Erstprüfer: Univ.-Prof. Mag. Dr. Christian Schneeberger, Medizinische Universität
Wien

Zweitprüfer: Prof. Dr. med. Alfred Wolf,
Medizinische Universität Ulm,
Wissenschaftlicher Leiter des Studiengangs Präventivmedizin, Dresden
International University

Bonn, den 05.10.2009

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	II	
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III-IV	
TABELLENVERZEICHNIS	V	
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VI	
1	EINLEITUNG	1
2	THEORETISCHER TEIL	6
2.1	Nutrigenomforschung	6
2.2	Lebensstil und Erkrankungen	9
2.3	Re-Klassifizierung von Krankheiten durch Genetik	10
2.4	Der Begriff des Risiko-Allels	10
2.5	Kritischer Review-Artikel über Direktmarketing Genetischer Dienstleistungen	12
2.6	Übergewicht und Adipositas	14
2.6.1	BMI als Morbiditäts- und Mortalitätsindikator	15
2.6.2	Adipositas, multifaktoriell	16
2.6.3	Adipositas, Thrifty Genes oder Drifty Genes?	18
2.6.4	Adipositas, als genetischer Summationseffekt	20
2.6.5	Das Metabolische Syndrom, Diabetes und Arteriosklerose: Der Einfluss von Gen-Umwelt-Interaktionen	21
3	SUMMENScores AUS RISIKO-ALLELEN BEI KORONARER HERZKRAKHEIT	23
4	PRAKTISCHER TEIL	30
4.1	EUROGENE: Eine Pilotstudie zur Nutrigenomik/Nutrigenetik	30
4.1.1	Beispiele Nutrigenomikbericht	32
4.1.2	Beispiele Nutrigenomikbericht unter Berücksichtigung von Genotypen	33
4.1.3	Studienpopulation und Rekrutierung	35
4.1.4	Material und Methoden	36
4.2	Fragestellungen	37
4.3	Ergebnisse	38
4.3.1	Bewertung des Handhabbarkeit des Verfahrens durch den Studienarzt	38
4.3.2	Bewertung des Verfahrens durch die Studienteilnehmer	39
4.3.3	Vergleich klinischer Daten und Laborparameter zwischen beiden Gruppen	41
4.3.4	Vergleich der Häufigkeiten der Trägerschaft von Risiko-Allelen	46
4.3.5	Genotyp-Phänotyp-Assoziationen	49
4.3.6	Mittelwertvergleiche zwischen Biomarkern und Genotypen	51
4.3.7	Score-Bildung aus mehreren Risiko-Allelen	54
4.3.8	Genotyp-abhängige Präventionshinweise	58
5	DISKUSSION	60
5.1	Diskussion der Ergebnisse	60
5.1.1	Handhabbarkeit des EUROGENE-Verfahrens	61
5.1.2	Nicht-gentische Daten	61
5.1.3	Genetische Daten	63
5.2	Allgemeine Diskussion	69
6	RÜCKBLICK UND AUSBLICK	74
7	LITERATURVERZEICHNIS	77
8	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	85
9	DANKSAGUNG	86

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ANOVA	Analysis of Variance
AP	Alkalische Phosphatase
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse (nicht-invasive Methode zur Erfassung der Körperzusammensetzung)
BMI	Body-Mass-Index,
CHARGE	Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology
CRP	C-reaktives Protein
DGKL	Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
EBM	Evidenzbasierte Medizin
EU	Europäische Union
FTO	Fat mass and obesity-associated
GenDG	Gendiagnostikgesetz
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GWA	Genomweite Assoziationsstudie
HOMA-Index	Homeostasis Model Assessment Der HOMA-Index errechnet sich nach der Formel $\text{Insulin (nüchtern, } \mu\text{U/ml)} \times \text{Glukose (nüchtern, mg/dl)} / 405$. Interpretation: <1 normal 1-2 Grauzone >2 Hinweis auf eine Insulinresistenz >2,5 Insulinresistenz sehr wahrscheinlich >5,0 Durchschnittswert bei Typ 2-Diabetikern
HTA	Health Technology Assessment
HuGE	Human Genome Epidemiology Network
IGF-1	Insulin-like Growth Factor
IGF-BP3	Insulin-like Growth Factor-binding Protein-3
IVDD	In-vitro Medical Devices Directive
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
KHK	Koronare Herzkrankheit
NCEP-ATP-III	National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel-III
NuGO	Europäische Nutrigenomik-Organisation
ns	nicht signifikant
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster Study
PTH	Parathormon
pQT-SNP	Protein Quantitative Trait-SNP
RFLP	Restriction Fragment Length Polymorphism
RKI	Robert-Koch-Institut

RilibÄK	Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmäßiger Untersuchungen
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
SNP	Single Nucleotide Polymorphisms
TA	Technical Annex
eTEN	Trans-European Telecommunications Networks
THROMBO	Thrombogenic Factors and Coronary Events
T2D	Diabetes Typ-2
UKB	Universitätsklinikum Bonn
WHO	World Health Organisation

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1	Gene des EUROGENE-Programms und Verteilung der Allele im Studienkollektiv
Tabelle 2	Diagnostische Kriterien für das Metabolische Syndrom
Tabelle 3	Ablauf der EUROGENE-Studie
Tabelle 4	EUROGENE-Kollektiv Bonn: Klinische- und Laborcharakteristiken
Tabelle 5	Korrelationen der Parameter des Metabolischen Syndroms und des HOMA-Index mit weiteren Biomarkern und BIA-Daten
Tabelle 6	Verteilung der Risiko-Allele zwischen Kontrollen und Adipositas zwischen den Gruppen „Schlank“ „Adipositas“
Tabelle 7	Verteilung der Risiko-Allele zwischen Kontrollen und Adipositas in einer Stichprobe aus achtundsiebzig Teilnehmern
Tabelle 8	Risiko-Allel Score Arteriosklerose
Tabelle 9	Risiko-Allel Score Knochengesundheit/Frakturrisiko
Tabelle 10	Verteilung der Scorewerte für KHK und den Knochenstoffwechsel zwischen den Gruppen „Adipositas mit Metabolischem Syndrom“, „Adipositas ohne Metabolisches Syndrom“ und „Schlanke Kontrolle“
Tabelle 11	Absolute Häufigkeiten für verschiedene Gen-Lebensstil Assoziationen im EUROGENE-Kollektiv

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abbildung 1 Kostenentwicklung per Einzelbasenaustausch
- Abbildung 2 Schematische Darstellung für Gen-Umwelt-Interaktion Originalabbildung *Andreassi*.²²
- Abbildung 3 Prävalenz der Adipositas in der EU-25
- Abbildung 4 Bourchard's vier Faktoren für die Adipositasentwicklung
- Abbildung 5 Mittleres Alter bei erstem Myokardinfarkt nach Anzahl der Trägerschaft von Risiko-Allelen Originalabbildung *Goldenberg et al.*³⁹
- Abbildung 6 Mittleres Alter gruppiert nach Raucherstatus und CETP_B1B2-Genotyp. Originalabbildung *Goldenberg et al.*⁴¹
- Abbildung 7 Effektstärken und Allelfrequenz der Risiko-Allele, Originaltabelle aus *Drenos et al.*⁴⁴
- Abbildung 8 Odds-Ratios für die theoretisch mögliche Trägerschaft von 0 bis 10 Risiko-Allelen, Originaltabelle aus *Drenos et al.*⁴⁴
- Abbildung 9 Ansicht des kommerziellen, englischsprachigen Nutrigenomik Berichtes
- Abbildung 10 Originalbefund Genotypisierung aus dem Labor der Fa. SCIONA Inc.
- Abbildung 11 Verteilung der Häufigkeiten der Genotypen des VDR_+60058T>C Polymorphismus
- Abbildung 12 Verteilung der Häufigkeiten der Genotypen des VDR_+25920T>C Polymorphismus
- Abbildung 13 ACE-Aktivität im Serum gruppiert nach ACE_Ins/Del-Genotypen
- Abbildung 14 HOMA-Index, BMI, prozentualer Körperfettanteil und Bauchumfang gruppiert nach VDR_+60058T>C-Genotypen
- Abbildung 15 HOMA-Index und prozentualer Körperfettanteil gruppiert nach PPARG_33C>G-Genotypen für die gesamte Studienpopulation
- Abbildung 16 HOMA-Index und prozentualer Körperfettanteil gruppiert nach PPARG_33C>G-Genotypen für die Gruppe „Adipositas“
- Abbildung 17 Absolute Häufigkeiten der Summenscores aus Genen, die mit Arteriosklerose/KHK assoziiert sind
- Abbildung 18 Absolute Häufigkeiten der Summenscores aus Genen, die mit Knochengesundheit und Frakturrisiko assoziiert sind
- Abbildung 19 Homocystein Konzentration und Summenscores Homocystein-assoziiierter Gene
- Abbildung 20 Skizze der EUROGENE-Bonn Access-Datenbank

1 EINLEITUNG

Leistungsfähige Analyseverfahren der letzten Jahre haben die Entschlüsselung großer Mengen genetischer Variationen im Humangenom ermöglicht. Gleichzeitig haben sich die Kosten pro analysierten Einzelbasenaustausch in den letzten Jahren signifikant reduziert (Abbildung 1). Das komplett sequenzierte Humangenom für 1.000 US-Dollar ist bald Realität. Es besteht

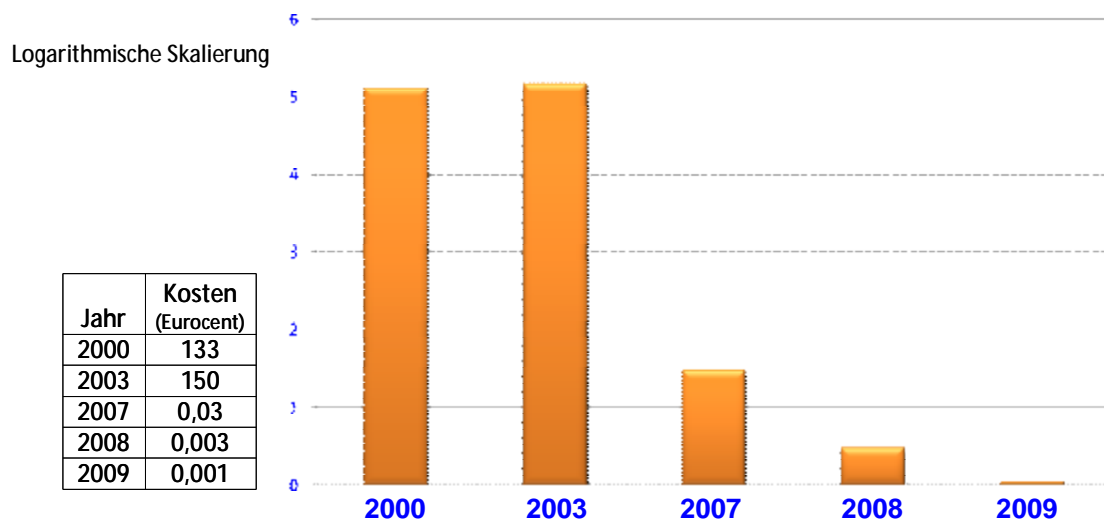


Abbildung 1
Kostenentwicklung per Einzelbasenaustausch, eigene Darstellung

großer Bedarf, genetische Varianz, da wo sie in Kombination mit Lebensstilfaktoren signifikante Effekte auf der Entstehung diverser Phänotypen ausübt, besser zu verstehen. Dies gilt wegen der hohen Prävalenz Adipositas-assoziiertes Gesundheitsstörungen auch für die Phänotypen Übergewicht und Fettleibigkeit. Im Rahmen des allgemeinen Trends zur Individualisierung von Therapie und Prävention wurden bereits erste Überlegungen zu Genotyp-basierten Empfehlungen zu Diät und Sportverhalten für Personen mit Übergewicht und Adipositas angestellt.^{1,2}

Indes, die primäre Sequenzinformation der codierenden Anteile der etwa 25.000 Gene des Menschen wird bereits durch mehr als 100.000 Splicevarianten der Messenger-RNA potenziert. Fünfzehn Millionen Loci im Genom sind suszeptibel für Einzelbasenaustausche. Von diesen sind etwa drei Millionen Varianten identifiziert.

Während man bei genetischen Varianten mit einer populationsbezogenen Frequenz unter 1% von Mutationen spricht, werden häufigere Varianten (sog. common variants) als genetische Polymorphismen bezeichnet. Polymorph ist hier im Sinne der griechischen Übersetzung

„Vielgestaltig“ zu verstehen. Die Rohdaten von DNA-Sequenzanalysen alleine stellen jedoch dekontextualisierte Informationen dar, die es gilt, mit klinischen (Biografie, Lebensstil) und medizintechnischen Daten (z.B. klassische Blutbiomarker) zusammenzuführen. Daher ist es sinnvoll, robuste Verfahren zur Interpretation von Genotyp-Lebensstil-Informationen zu etablieren. Dies betrifft rein prozessuale Aspekte (Probenentnahme, Versand, Aufklärung von Patient/Klient, Befundübermittlung, Datenschutzbelange, Gesetzeskonformität) sowie auch Methoden zur Integrierung genetischer Information in die bestehenden medizinischen Datensätze und ärztliches Handeln. Denn, neben der reinen Handhabbarkeit (Usability) ist der klinische Nutzwert (Utility) so genannter weicher genetischer Information nach den Kriterien der Evidenz-basierten Medizin (EBM) noch nicht ausreichend belegt. Von Kritikerseite wird häufig vorgebracht, dass die Zusatzinformation „genetische Varianz“ bei komplexgenetischen Pathologien, wie Arteriosklerose, Hypertonie, Adipositas/Metabolisches Syndrom, Osteoporose und Krebsformen, gemessen an traditionellen Risikoabschätzungen gering sei.³

Neben der koordinierten wissenschaftlichen Untersuchung häufiger genetischer Polymorphismen und Krankheitsphänotypen durch akademische Arbeitsgruppen hat seit bereits mehreren Jahren auch der Markteintritt von Firmen stattgefunden, die genetische Analysen als Dienstleistung an Mediziner und Privatpersonen anbieten. Die im praktischen Teil dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse einer Nutrigenomik-Studie beruhen auf der Gewährung von Fördermitteln durch die Kommission der Europäischen Union (EU) an ein Konsortium, dem ein solcher Dienstleister (Sciona Inc.) angehörte. Unter dem Projektnamen, EUROGENE wurde an drei Pilotstellen innerhalb der EU (Deutschland, Spanien und Italien) die Handhabbarkeit einer Dienstleistung ermittelt, bei der Informationen über die Präsenz selektierter Risiko-Allele und Daten eines Internet-basierten Lebensstil- und Ernährungsfragebogens zur Erstellung eines Nutrigenomikberichts verwendet wurden. Die Bewertung der Handhabbarkeit des EUROGENE-Verfahrens durch die Pilotstellen inkludierte sämtliche Schritte im Ablauf des Verfahrens, wie Rekrutierung und Aufklärung der Teilnehmer, Probengewinnung, Probenversand, Datenschutzbelange für alle Befunde mit prognostischer Relevanz (incl. genetischer Daten) sowie die Befundinterpretation. Die Beurteilung, ob am Ende bei komplexgenetischen Störungen, wie Übergewicht und Metabolisches Syndrom, ein Nutzen durch die Zusammenführung genetischer- und klinischer Daten erkennbar ist, und wie das bestehende Verfahren verbessert werden kann, waren ebenfalls Teil der Aufgabenstellung. Direkte kommerzielle Gesichtspunkte wurden für die Dauer der Pilotstudie am Uni-Klinikum Bonn

(UKB) jedoch ausgeblendet, da institutionelle Standorte keine Tätigkeiten im Sinne eines Vertriebs verrichten können.

Im Rahmen der EUROGENE-Pilotstudie wurden fünfunddreißig polymorphe Genvarianten in sechszwanzig Genen analysiert, für die Genotyp-Lebensstil-Effekte (Diätverhalten, Sportverhalten, Umwelt) publiziert wurden. Das EUROGENE-Genpolymorphismus-Panel war durch den Technical Annex (TA) des EUROGENE-Projektes vorgegeben. Tabelle 1 zeigt die Gene und die jeweiligen Varianten, die untersucht wurden. In wenigen Fällen konnten einzelne Polymorphismen nicht analysiert werden. (Die unterschiedlichen Fallzahlen, n, ergaben sich durch technische Umstände auf Seiten des Labors der Fa. Sciona, Bolder, USA). Auf die detaillierte Besprechung jedes einzelnen Gens und dessen Polymorphismen wird in dieser Arbeit verzichtet. Auf der Internetseite des EUROGENE-Projekts finden sich weitere Angaben zu den analysierten Genen.⁴

Welchen Einfluss auf die Klienten-/Patientenberatung hat die Kenntnis genetischer Daten? Welche Entscheidung in Therapie und Präventionsberatung würde verändert bzw. wäre ohne Kenntnis über Genvarianten, die als Risiko-Allele für chronische Erkrankungen gelten, nicht getroffen worden? Diese, für Präventionsärzte im klinischen Alltag grundsätzlichen Fragen und möglichen Antworten bilden das Leitmotiv dieser Arbeit, die auf der Analyse eines kombinierten Datensatzes aus Lebensstilinformation, biometrischen Parametern, klassischen Blutbiomarkern und genetischen Daten beruht. Im letzten Teil der Arbeit werden die Ergebnisse der vorliegenden Querschnittsuntersuchung an schlanken und adipösen Teilnehmern diskutiert, aber auch der aktuelle Diskurs zum Direktmarketing genetischer Tests, *Public Health Genetics* und *Personal Genetics* wird aufgegriffen.

1 Einleitung

Tabelle 1
Gene des EUROGENE-Programms und Verteilung der Allele im Studienkollektiv

GEN	POLYMORPHISMUS RS-ANNOTATION	ABK.	% HOMOZYGOT MAJOR ALLEL	% HETEROZYGOT	% HOMOZYGOT VAR. ALLEL	HWE P =
Angiotensin-Converting Enzym n=102	Ins/Del rs4646994	ACE	20,6	53,9	25,5	0,41
Alkohol-dehydrogenase n=78	3169G>A rs1229984	ADH1B	92,3	7,7	0	0,7
Alkohol-dehydrogenase n=78	13471C>T rs2066702	ADH1B	100	0	0	-
Alkohol-dehydrogenase n=101	13044A>G rs698	ADH1C	32,7	52,5	14,8	0,4
Angiotensinogen n=102	803T>C rs699	AGT	14,7	54,9	30,4	0,2
Aldehyd-dehydrogenase-2 N=78	36919G>A Rs671	ALDH2	97,4	2,6	0	0,9
Apolipoprotein C-III n=101	3175C>G rs5128	APOC3	77,2	22,8	0	0,19
Cystathionin-β-Synthetase n=100	699C>T rs234706	CBS	53,0	35,0	12,0	0,11
Cholesterinester Transfer Protein n=102	279G>A rs708272	CETP	32,3	52,0	15,7	0,48
Typ-1 Kollagen n=99	2046G>T rs1800012	COL1A1	62,6	29,3	8,1	0,09
Cytochrom P450-1A1 n=77	2453A>G rs1048943	CYP1A1	89,5	9,2	1,3	0,42
Mikrosomale Epoxid Hydrolase n=78	3200T>C rs1051740	EPHX1	47,4	46,2	6,4	0,33
Glutathion-S-Transferase-M1 n=102	Deletion	GSTM1	34,3	-	65,7	†
Glutathion-S-Transferase-P1 n=102	313A>G rs1695	GSTP1	43,1	44,1	12,7	0,77
Glutathion-S-Transferase-P1 n=101	341C>T rs1138272	GSTP1	78,2	19,8	2,0	0,58
Glutathion-S-Transferase-T1 n=102	Deletion	GSTT1	83,3	-	16,7	†
Interleukin-6 n=101	-174G>C rs1800795	IL-6	34,7	52,5	12,9	0,14
Interleukin-6 n=101	634G>C rs1800796	IL-6	84,2	13,9	2,0	0,3
Hepatische Lipase n=102	293G>A rs2070895	LIPC	60,8	35,3	3,9	0,66

1 Einleitung

Fortsetzung Tabelle 1

GEN	POLYMORPHISMUS RS-ANNOTATION	ABK.	% HOMOZYGOT MAJOR ALLEL	% HETEROZYGOT	% HOMOZYGOT VAR. ALLEL	HWE p=
Hepatische Lipase n=102	557C>T rs2070895	LIPC	61,8	33,3	4,9	0,81
Lipoprotein-Lipase n=102	1595C>G rs328	LPL	80,4	16,7	2,9	0,09
5-Methyl-Tetra- hydrofolat-Reduk- tase n=102	677C>T rs1801133	MTHFR	42,2	52,0	5,9	0,04
5-Methyl-Tetra- hydrofolat-Reduk- tase n=102	1298A>C rs1801131	MTHFR	39,2	51,0	9,8	0,24
Methionin-Synthase n=78	2765A>G rs1805087	MTR	59,0	38,5	2,6	0,25
Methionin- Synthase-Reduktase n=77	66A>G rs1801394	MTRR	18,2	51,9	29,9	0,63
Endotheliale Stick- stoffmonoxid-Syn- thetase n=99	894G>T rs1799983	NOS3	50,5	37,4	12,1	0,21
Paraoxonase-1 n=102	16341A>G rs662	PON1	41,2	46,1	12,7	1,0
Paraoxonase-1 n=102	7703T>A rs854560	PON1	49,0	45,1	5,9	0,27
Peroxisomen-Prolife- rator-akt. Rezeptor- γ n=102	33C>G rs1801282	PPARG	71,6	23,5	4,9	0,12
Superoxid-Dismu- tase-2 mitochondrial n=102	28C>T rs4880	SOD2	23,5	46,1	30,4	0,45
Superoxid-Dis- mustase-3 extrazel- lulär n=78	760C>G rs1799895	SOD3	96,2	2,6	1,3	< 0,01
Tumornekrosefaktor- alpha n=101	308G>A rs1800629	TNFA	70,3	28,7	1,0	0,29
Vitamin D-Rezeptor n=102	+60058T>C rs731236	VDR	25,5	53,9	20,6	0,41
Vitamin D-Rezeptor n=102	+58980A>G rs1544410	VDR	17,6	55,9	26,7	0,2
Vitamin D-Rezeptor n=102	+25920T>C rs10735810	VDR	27,5	43,1	29,4	0,16

HWE = Hardy-Weinberg-Äquilibrium, p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach^{5,6} mit einem Freiheitsgrad;

† HWE-Statistik kann in diesem Fall nicht berechnet werden.

2 THEORETISCHER TEIL

In diesem Teil der Arbeit werden grundlegende Konzepte der Nutrigenomforschung charakterisiert sowie Bezüge zwischen der Trägerschaft von Risiko-Allelen und vaskulären Erkrankungen dargestellt, indem publizierte Arbeiten vorgestellt werden, die einfache Summenscores aus der Trägerschaft von Risiko-Allelen bei Koronarer Herzkrankheit (KHK) und Myokardinfarkt verwendet haben. Zuvor wird die Bedeutung des Faktors *Genetik* bei der Entwicklung der zu beobachtenden Adipositas-Pandemie beurteilt.

2.1 NUTRIGENOMFORSCHUNG

Die Nutrigenomforschung verbindet Ernährungswissenschaften und funktionelle Genomik, indem die Wechselwirkungen zwischen Ernährungsgewohnheiten und dem Lebensstil einer Person mit Sequenzvariationen im Genom analysiert werden. Nutrigenomik leitet sich ab von den Begriffen Nutrimentum (lat.; Ernährung) und Genomik (Genomics, engl. für die Erforschung der Erbanlagen einer Spezies). Zur Förderung dieses Forschungszweiges wurde im Januar 2004 als Exzellenznetz die Europäische Nutrigenomik-Organisation (NuGO) gegründet. Auf dem Internetportal der NuGO finden sich umfangreiche Informationen zu allen Belangen der Nutrigenomforschung.⁷

Während Nutrigenomik die Effekte von Nahrungsbestandteilen auf das Genom, etwa die Modulierung der Genexpression und die nachgeschalteten Prozesse (Proteom & Metabolom) betrachtet, ist die Perspektive der Nutrigenetik jene, die vom Blickwinkel des Individuums und der vorgegebenen genetischen Varianten deren Effekte auf physiologische Prozesse (sportliche Leistung, Wohlbefinden) registriert.⁸ Nutrigenetik untersucht also, wie die genetische Ausstattung eines Individuums dessen Reaktion auf die Ernährung beeinflusst und versucht, Personen zu identifizieren, die aufgrund ihrer Genetik eine Veranlagung haben zu erkranken, *wenn* „ungünstige“ Komponenten in der Ernährung enthalten sind. Sie könnte also zu einer personalisierten Diät hinführen, während Nutrigenomik verstehen will, ob und wie Ernährungsbestandteile das Genom verändern.

Aufgrund der großen Bedeutung, die Umwelt- und Lebensstilfaktoren auf die Effekte genetischer Varianten haben, charakterisieren die Begriffe, Ecogenomik/Ecogenetik⁹ und Public Health Genomics¹⁰, das Feld besser, und Nutrigenomik/Nutrigenetik stellen semantisch betrachtet letztlich Teilmengen von Ecogenomik/Ecogenetik dar. Beispiele für zusätzliche

Einflussgrößen neben nutritiven Faktoren sind Trainingsintensität und Sportverhalten, Raucher-/Nichtraucherstatus, Exposition gegen Umweltchemikalien und Klimaverhältnisse. Gleichzeitig entwickelten sich in den letzten Jahren weitere, so genannte Omics-Disziplinen (Transcriptomics, Pharmacogenomics, Epigenomics, Proteomics etc.), und am Ende zeichnet sich die Konvergenz dieser Teilgebiete zu einer weitgehend personalisierten Präventiv- und Kurativmedizin ab. Dies wird aufgrund der enormen zu verarbeitenden Datenmengen über einen systembiologischen Ansatz erfolgen.¹¹

Etwa zehn Millionen der drei Milliarden DNA-Bausteine des Humangenoms weisen Variationen auf, die vererbt werden, so genannte Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs, Einzelbasenaustausche). SNPs stellen die häufigsten Polymorphismen im Humangenom dar. Polymorphe Variationen in der DNA-Sequenz kommen alle 300-500 Basenpaare vor, die meisten von ihnen in den nicht kodierenden DNA-Teilen sowie in Steuerregionen einzelner Gene, aber auch in kodierenden Abschnitten.

Neben dem Einzelbasenaustausch sind weitere DNA Sequenzvariationen:

- Mikrosatelliten-Variationen,
- Genduplikationen (Tandem Repeats),
- Insertionen und Deletionen.

Biologische Effekte von Genpolymorphismen:

- Funktionseinbuße oder Kompletverlust des codierten Proteins.
- Quantitativer Effekt im Sinne einer gesteigerten oder verminderten Konzentration eines Genprodukts. Polymorphismen mit einem quantitativen Effekt auf das codierte Protein werden auch cis-aktive protein quantitative trait-SNPs (pQT-SNPs) bezeichnet.
- Nulleffekt auf Sequenz, Menge und Funktion des codierten Proteins im Fall sog. synonymen Polymorphismen.

Mit dem Aufkommen der biochemischen Genetik^{12,13} in der Mitte des 20. Jahrhunderts begann das Verständnis über unterschiedliche Reaktionen auf Medikamente, Nahrungsmittelbestandteile und Umweltchemikalien sowie über die unterschiedlichen Rückwirkungen des Lebensstils auf den Phänotyp rasch zu wachsen. Es ist heute lange bekannt, dass diese Unterschiede sowohl innerhalb, als auch zwischen Populationen und Ethnien bestehen. Als Beispiele unter vielen seien hier etwa die unterschiedliche globale

Verteilung von Varianten im Alkoholdehydrogenase-2 (ALDH2)-Gen oder im Laktase-Gen zwischen asiatischen/afrikanischen Populationen einerseits und Kaukasiern andererseits genannt:

- Das wesentlich häufigere Vorkommen der Variante der Aldehyddehydrogenase-2 (ALDH2*2) mit einer niedrigen Michaelis-Menton-Konstante (Allelelfrequenz: bis 50% bei Asiaten und < 1% bei Kaukasiern) steigert beispielsweise das Risiko für Karzinome der Speiseröhre deutlich, insbesondere bei gleichzeitigem Raucherstatus. ALDH2*2-Träger weisen im Vergleich zu Nicht-Anlageträgern trotz gleicher Blutalkohol-Konzentration eine erhöhte Blut-Acetaldehyd-Konzentration auf.¹⁴
- Die Laktoseintoleranz ist eine autosomal rezessiv vererbte Eigenschaft und zu 90% bei Asiaten, zu 70% bei Schwarzen und amerikanischen Ureinwohnern sowie zu 50% bei Hispanics an zu treffen. Dem gegenüber sind nur etwa 15% der Personen nordeuropäischer Abstammung betroffen.

Diese und viele weitere Beispiele unterstreichen die Wichtigkeit, etwa im HapMap-Projekt¹⁵ das Genom möglichst vieler Personen unterschiedlicher Ethnien zu analysieren. Das Ziel des HapMap-Projekts – einem internationalen Verbund akademischer Forscher sowie nicht-kommerziellen biomedizinischen Forschungsgruppen und Unternehmen in Japan, Großbritannien, Kanada, China, Nigeria und den USA – ist die Kartografisierung der Haplotypen des menschlichen Genoms. Die angewendete Strategie, spezielle Markierungs-SNPs, die gemeinsam vererbt werden, bei verschiedenen Personen und Ethnien zu bestimmen, soll es erlauben, genetische Variationsmuster mit einer möglichst geringen Anzahl an Analysen zu extrahieren. Man nimmt an, dass das HapMap eine Schlüsselfunktion bei der Identifikation jener Gene darstellt, die Einfluss auf die menschliche Gesundheit haben und die Reaktion auf Umweltreize und Medikamente bedingen.

Weitere Überlegungen zur Integration der Nutrigenomforschung in die Forschungslandschaft sind seit mehreren Jahren Gegenstand zahlreicher Übersichtsarbeiten. Auf der Datenebene liegen mehrere Querschnitts- und retrospektive Untersuchungen vor, und erste prospektive nutrigenomische Interventionsstudien laufen bzw. sind publiziert. Genom-weite Assoziationsstudien (GWAs), die mit Rückstellproben großer Kohorten durchgeführt werden, stellen ein weiteres wichtiges Instrument zur Erforschung genetischen Einflusses auf die Krankheitsentstehung dar. Das *CHARGE-Consortium* etwa umfasst mit der *Framingham Heart Study*,

der *Atherosclerosis Risk in Communities Study*, der *Cardiovascular Health Study* und der *Rotterdam Studie* einige der bekanntesten Kohorten zur Herz-Kreislauf-Forschung.¹⁶ Der Begriff „genomweit“ mag hier fälschlicherweise suggerieren, das gesamte Genom wäre in diesen Studien sequenziert worden. Bei der Bewertung von GWAs kommt es jedoch darauf an, welche Polymorphismen durch den/die verwendete(n) Chip/Plattform (z.B. Affymetrix SNP-Array 5.0/6.0 bzw. Illumina HumanHap 550k Plattform) detektierbar waren. Für die Nutrigenomforschung und auch für die Pharmakogenetik relevante Varianten, wie die GSTM1/T1-Deletion, ACE_Ins/Del, sowie einige Cytochrom-Polymorphismen, waren beispielsweise auf dem Affymetrix SNP-Array 5.0 nicht vorhanden.¹⁷ Darüber hinaus mangelt es vielen GWAs an der nötigen Kontextualisierung, z.B. der konkreten Berücksichtigung von Gen-Gen-, Gen-Umwelt- und Gen-Lebensstil-Wechselwirkungen. Aufgrund der massiven Mehrfachtestung wurde für GWAs ein Signifikanzniveau von 5×10^{-8} festgelegt, das wegen der geringen Effektstärke einzelner SNPs bei komplexgenetischen Störungen oftmals nicht erreicht wird. Zur Validierung von „Treffern“ sind daher mehrere Iterationen bestätigender Untersuchungen in unabhängigen Stichproben erforderlich sowie Meta-Analysen und systematische Reviews einzelner SNPs, jeweils in Bezug auf eine zugeordnete Erkrankung oder Eigenschaft.

2.2 LEBENSSTIL UND ERKRANKUNGEN

Seit Jahrzehnten ist eine Pandemie Ernährungs- und Lebensstilbedingter Erkrankungen zu beobachten. Vaskulopathien (endotheliale Dysfunktion und Arteriosklerose mit den klinischen Endpunkten Myokardinfarkt, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit), Diabetes Typ-2 (T2D), verschiedene Krebsformen, Demenzsyndrome, Osteoporose und weitere degenerative Erkrankungen bilden den größten Teil dieser chronischen Erkrankungen und stellen letztlich auch den Hauptteil der globalen Krankheitslast nach WHO dar.¹⁸ Sie alle haben innerhalb der Lebenswelten des Einzelnen Bezüge zum individuellen Lebensstil (Genussmittel, Umweltfaktoren, Ernährungs- und Bewegungsverhalten) und sind daher prinzipiell präventiven Maßnahmen zugänglich. Das akute Eintreten fataler klinischer Ereignisse, wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall, suggerieren dem Laien mitunter, dass diese Erkrankungen eine relativ kurze Vorlaufphase haben. Dies ist indes nicht der Fall. Letzten Endes stellen Pathologien, wie Arteriosklerose, Osteoporose, Krebs und Neurodegeneration, Kontinua dar, die schon im Kindes- und dem jungem Erwachsenenalter beginnen, und die individuelle Suszeptibilität, vorgegeben durch Genetik und Epigenetik, in Wechselwirkung

mit Umwelt- und Lebensstilfaktoren, bestimmt am Ende die gesundheitliche Biografie des Einzelnen.

2.3 RE-KLASSIFIZIERUNG VON KRANKHEITEN DURCH GENETIK?

Ungeachtet vieler Erfolge kommt das klassische, pharmazeutisch orientierte und eher akut reagierende Modell der modernen Medizin bei der Behandlung chronischer Erkrankungen an die Grenzen seiner Effizienz. *Ruth DeBusk*, Genetikerin und klinische Ernährungswissenschaftlerin an der Universität New Jersey, USA,¹⁹ und andere²⁰ favorisieren die Hinwendung zu einer stärker auf die Ätiologie einer Erkrankung basierenden Medizin, in der die molekularen Ursachen einer Gesundheitsstörung aufgeklärt werden, um möglichst frühzeitig, mitunter bereits am gesunden Menschen, gezielt zu intervenieren. Das gegenwärtige Modell wird in Zukunft nach Meinung von *DeBusk* durch das ätiologisch orientierte Vorgehen abgelöst, oder zumindest maßgeblich verändert, ohne jedoch im Widerspruch zur Evidenzbasierung durch randomisierte kontrollierte Interventionsstudien zu stehen. Vielmehr ist das Ziel dieses Ansatzes, nach Aufklärung der molekularen Basis von Störungen, wie endothelialer Dysfunktion/Arteriosklerose, Osteoporose, Demenz, wesentlich früher in die gesundheitliche Biografie eines Menschen eingreifen zu können, als es bisher der Fall ist. Es werden sicher auch andere Typen von Studien konzipiert werden, in denen genetisch ähnliche Individuen in Gruppen zusammengefasst- und untersucht werden. Man spricht bereits von einer Re-Klassifizierung des gesamten Krankheitsspektrums in distinkte definierte Subgruppen anhand von Genetik/Epigenetik.²¹ Da belastbare Resultate dieser Forschungsrichtung erst sukzessive eintreffen werden, profitieren nachfolgende Generationen von diesen in zunehmendem Maße.

2.4 DER BEGRIFF DES RISIKO-ALLELS

Die ursprüngliche Vorstellung, Vorherbestimmung durch *Genetik*, wurde in den letzten Jahren weiter entwickelt zum Konzept der *Veranlagung*. Ein bestimmter Grad der Veranlagung für komplexgenetische Störungen ist zweifellos bereits durch die reine Verteilung genetischer Varianten in Kombination mit der epigenetischen Prägung vorgegeben. Er kann jedoch vom Individuum oftmals durch dynamisches Verhalten und Anpassung beeinflusst werden. Die Neigung bzw. das Risiko zu erkranken, ist bei komplexgenetischen Störungen daher meist so lange abstrakt, wie keine bestimmte Kontextualisierung erfolgt. Erst in der Kombi-

nation mit auslösenden Verhaltensmustern der bereits erwähnten Kontextualisierung werden abstrakte (epi-)genetische Veranlagungen konkret(er). Dies wird in Abbildung 2 illustriert, die mit Erlaubnis der Autorin, *Maria G. Andreassi* aus einer aktuellen Arbeit entnommen wurde.²²

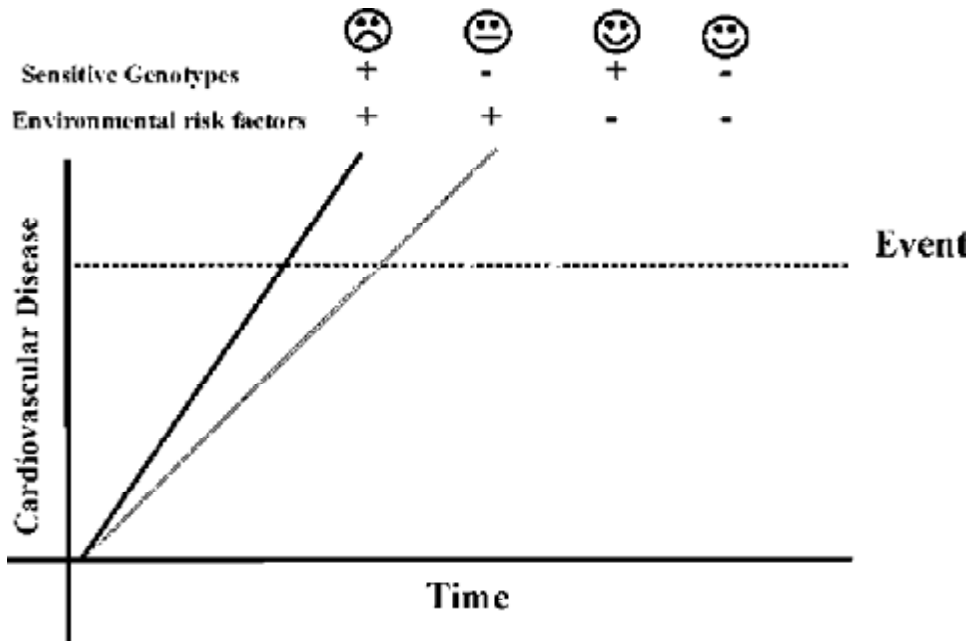


Abbildung 2
Schematische Darstellung für Gen-Umwelt-Interaktion. Gene und Umweltfaktoren für sich allein triggern keine kardiovaskulären Ereignisse. Dies geschieht nur, wenn eine Person die eine kritische Zahl Risiko-Allele trägt in risikobehaftete Lebensumstände gerät. Originalabbildung *Andreassi*.²²

Veranlagungen genetischer und epigenetischer Natur können jedoch auch derart stark ausgeprägt sein, dass sie nicht mehr komplett durch Lebensstilmodifikationen kompensiert werden können, und ganze Generationen werden so durch äußere Umstände (Hungersnot, Exposition zu Toxinen) und (Fehl-)Verhalten ihrer Vorläufergenerationen beeinflusst. Während in der klassischen Vererbungslehre die Effekte von Mutationen mit hoher Penetranz gut vorhersagbar sind, ist die Situation bei der Abschätzung der Auswirkungen mehrerer Genvarianten mit geringer Effektstärke ungleich komplexer. Bei monogenetischen Störungen muss lediglich zwischen autosomal-/heterosomal-dominanten oder -rezessiven Erbgängen unterschieden werden, um Risiken für die Weitergabe von Merkmalen oder Krankheiten an die Nachkommen zu ermitteln. Durch die definitionsgemäß komplette Penetranz eines mutierten Gens, etwa bei autosomal-dominanten Störungen, ist in diesem Fall das mutierte Allel letztlich ein Risiko-Allel mit 100%iger Effektstärke für die betreffende Störung.

In Bezug auf komplexgenetische Störungen bedeutet der Begriff Risiko-Allel, dass bestimmte Varianten eines Gens im Hinblick auf eine zugeordnete Erkrankung, z.B. endotheliale Dysfunktion/KHK, Osteoporose/Frakturen, Demenzsyndrome, *risikobehaftet* sind, und das relative Risiko, verglichen mit Trägern der komplementären Varianten, an der betreffenden Störung zu erkranken, steigern können. Die Effektgrößen (Odds-Ratio, Relatives Risiko) bekannter Risiko-Allele wurden in Fall-Kontroll-Studien und Genomweiten Assoziationsstudien ermittelt und in Meta-Analysen und systematischen Reviews auf ihre Validität überprüft. Im Falle so genannter protektiver Allele wird das relative Risiko zu erkranken durch die Trägerschaft des Allels reduziert. Zuweilen wird auch die Abwesenheit eines oder beider protektiver Allele als Risiko-Allel-Szenario angesehen. Diese Interpretation wird auch in dieser Arbeit übernommen. Die Bezeichnung Risiko-Allel sollte also immer in Beziehung zu einer zugehörigen Gesundheitsstörung stehen bzw. verwendet werden, zumal Risiko-Allele für eine Erkrankung protektive Effekte in Bezug auf eine andere Störung haben können. Beim IL-6_174G>C-Polymorphismus ist beispielsweise die Risiko-Variante für die Stoffwechselzuordnung „Endothelfunktion“ mit einem günstigen Effekt auf die Zuordnung „Knochenstoffwechsel“ und „Insulinempfindlichkeit“ verbunden. IL-6_174CC-Träger weisen höhere IL-6-Serumwerte auf als -174GG-Träger. Die Bezeichnung Risiko-Allel wird häufig auch unabhängig davon verwendet, ob die Variante ein funktioneller SNP ist und eine direkte Auswirkung auf Funktionalität und Konzentration des codierten Genprodukts hat, oder lediglich in Linkage Disequilibrium (LD) mit weiteren, ggf. noch unbekanntem krankheitsmodifizierenden Genen steht, also gemeinsam vererbt wird.

2.5 KRITISCHER REVIEW-ARTIKEL ÜBER DIREKTMARKETING GENETISCHER DIENSTLEISTUNGEN

Im März 2008 erschien im *American Journal of Human Genetics* eine Arbeit, in der die wissenschaftliche Basis genetischer Profile, die von Internet-basiert operierenden Anbietern im Direktmarketing (sog. direct-to-the-consumer Modell) vertrieben wurden, kritisch untersucht wurde.³ *Janssens et al.* identifizierten darin sieben kommerzielle Anbieter für prädiktive Gentests, darunter auch die Fa. Sciona, die bis Dezember 2008 Mitglied des EUROGENE-Konsortiums war. In einer Datenbankanalyse, die den Zeitraum von 2000 bis 2007 umfasste, suchten die Autoren nach Meta-Analysen, in der PubMed Datenbank und systematischen Reviews innerhalb des Human Genome Epidemiology Network (HuGE). Die Voraussetzung

zur Inkludierung war, dass in diesen Meta-Analysen die Genotypen erkrankter Personen mit einer als „gesund“ definierten Kontrollgruppe oder mit der Allgemeinbevölkerung verglichen wurden. Die Definition „erkrankt“ umfasste dabei ein weites Spektrum, z.B. von Krebserkrankungen über Osteoporose bis hin zu Herz-Kreislaufkrankungen. Den Autoren zufolge testeten die sieben Anbieter insgesamt auf mehr als neunundsechzig verschiedene Polymorphismen in sechsfünfzig Genen. Von diesen waren zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vierundzwanzig Varianten (43%) nicht in Meta-Analysen untersucht bzw. validiert. Für die verbleibenden zweiunddreißig Gene wurden 260 Meta-Analysen identifiziert, in denen 160 einzelne Polymorphismus-Erkrankungsbeziehungen untersucht wurden, von denen sich lediglich sechzig (38%) in Meta-Analysen und systematischen Reviews als signifikant erwiesen. Diese signifikanten Krankheits-Genotyp-Assoziationen umfassten neunundzwanzig Polymorphismen bei achtundzwanzig verschiedenen Erkrankungen. Dabei lagen die Odds-Ratios für protektive Varianten zwischen 0,54-0,88 und zwischen 1,04-3,2 für Risiko-Allele. Folgende Gene, die in diesem Review signifikante Assoziationen mit Erkrankungen in Meta-Analysen aufwiesen, waren im EUROGENE-Panel inkludiert: ACE, AGT, APOC3, CYP1A1, NOS3, GSTM1, GSTP1, GSTT1, IL-6, MTHFR, PON1, PPARG und TNFA (genauere Angaben zu den Polymorphismen in Tabelle 1).

In der kritischen Diskussion ihrer Arbeit merken *Janssens et al.*³ unter anderem an, dass Gene, die von den kommerziellen Anbietern in so genannten kardiovaskulären Profilen angeboten wurden, häufig auch signifikant mit nicht-kardiologischen Erkrankungen assoziiert waren. Zwei der fünf Gene, die in osteogenomischen Profilen enthalten waren, zeigten darüber hinaus in Meta-Analysen signifikante Assoziationen mit nicht-ossären Erkrankungen.

Am Ende erklären die Autoren:

„There is insufficient scientific evidence to conclude that genomic profiles are useful in measuring genetic risk for common diseases or in developing personalized diet and lifestyle recommendations for disease prevention.“³

Ungeachtet dieser kritischen Bewertung lassen sich in der neueren Literatur mehrere Studien auffinden, die etwa am Beispiel von Arteriosklerose-assoziierten Erkrankungen einen Nutzen der kombinierten Verwendung von Risiko-Allelen und klinischen Risikofaktoren erkennen lassen. Dabei wurden einfache Summenscores verwendet, die aus der homozygoten oder heterozygoten Trägerschaft von Risiko-Allelen gebildet wurden (siehe Kapitel 3).

2.6 ÜBERGEWICHT UND ADIPOSITAS

Das Phänomen „ungewollte Gewichtszunahme“, erkennbar an der hohen Prävalenz der Adipositas (Body-Mass-Index, BMI ≥ 30 kg/m²), ist lange in den entwickelten Ländern angekommen, und die Gesundheitsbudgets der wohlhabenden Länder werden in zunehmendem Maße von gewichtsassoziierten Gesundheitsstörungen belastet. Die Prävalenz der Adipositas steigt aktuell weiter an. Dies gilt auch für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene. Zwischen 50% und 85% der adipösen Kinder bleiben auch im Erwachsenenalter adipös und tragen damit im Vergleich zu altersgleichen, normalgewichtigen Personen ein erhöhtes vorzeitiges Sterberisiko.

Dennoch gilt Adipositas bei einigen immer noch nicht als eigenständige Erkrankung, obwohl Überernährung und Übergewicht das Risiko für die Akquirierung einer Reihe chronischer Erkrankungen, wie Endotheliale Dysfunktion (mit den Endpunkten Schlaganfall, KHK, periphere Gefäßpathologien), T2D, Lungenerkrankungen und bestimmte Krebsformen (Endometrium-, Brust- und Kolorektales Karzinom), steigern. Hinzu kommen Belastungen des Bewegungsapparats, die zu hohen Prävalenzen von Wirbelsäulen- und Gelenkerkrankungen führen. Nach Auffassung der Deutschen Adipositas-Gesellschaft handelt es sich bei der Adipositas um eine Krankheit im üblichen Sinne und auch die WHO schätzt die Adipositas als eine chronische Krankheit mit eingeschränkter Lebensqualität und hohem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko ein.

Unter den vorherrschenden Bedingungen des Nahrungsmittelüberangebots werden jedoch nicht alle Menschen zwangsläufig übergewichtig, und nicht alle übergewichtigen Personen akquirieren Übergewichts-bedingte Krankheiten. Die Daten zeigen zudem, dass körperlich fitte Übergewichtige, erkennbar an einer hohen maximalen Sauerstoffausnutzung (VO_{2max}) ihr Erkrankungsrisiko für Herz-Kreislaufkrankungen den normalgewichtigen Personen angleichen können. Man spricht auch vom „gesunden übergewichtigen Phänotyp“, bei dem etwa Blutfette und Parameter der Insulin-/Glukosehomöostase kaum oder gar nicht verändert sind.^{23,24} In einer neuen Analyse von *Lenz et al.*, die im Oktober 2009 im *Deutschen Ärzteblatt* publiziert wurde und auf 27 Meta-Analysen und 15 Kohortenstudien basierte, war die Gesamtmortalität bei Übergewicht nicht erhöht, wobei die Mortalitätsrisiken für einige Erkrankungen erhöht, für andere vermindert oder unverändert waren. Bei Adipositas hingegen war die Gesamtmortalität etwa 20 % höher als bei Normalgewicht und bei hochgradiger Adipositas mitunter um mehr als 200 % erhöht.²⁵

Europa weist weltweit die höchste Anzahl übergewichtiger und adipöser Menschen auf. WHO-Daten zufolge hat sich im EU-Raum ihre Zahl in den letzten zwanzig Jahren verdreifacht. Heute, 2009, sind in Europa über 130 Millionen Personen (10-20% der Männer und 15-25% der Frauen) adipös, und vierhundert Millionen Menschen sind übergewichtig (BMI ≥ 25 kg/m²). Abbildung 3 zeigt die Prävalenz der Adipositas in der EU-25. In Deutschland hat jeder fünfte zwischen 14 und 80 Jahren einen BMI von über 30 kg/m², ist also fettleibig. Übergewicht hatten 66% der Männer und 51% der Frauen.²⁶

2.6.1 BMI als Morbiditäts- und Mortalitätsindikator

Herz-Kreislauferkrankungen, mehrheitlich manifestiert als KHK und Schlaganfall, führen die Liste der Todesursachen mit weltweit 17 Millionen Fällen pro Jahr an, und die WHO schätzt, dass Diabetes-assoziierte Todesfälle in den nächsten zehn Jahren um 50% ansteigen werden. Die *Prospective Studies Collaboration* veröffentlichte im Juni 2009 umfangreiche Daten zur Sterblichkeit in Abhängigkeit des Body-Mass Index (BMI).²⁷ Das Studienkollektiv umfasste 900.000 Personen, überwiegend aus Westeuropa und Nordamerika, die seit 1979 in insgesamt 57 prospektive Studien einbezogen waren. Um die Effekte akuter Störungen auszuschließen, wurden Todesfälle während der ersten fünf Jahre nach Einschluss in die jeweilige Studie bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Im Laufe des medianen Follow-up von acht

Jahren kam es zu 66.552 Todesfällen mit bekannter Todesursache. Davon entfielen 30.416 auf vaskuläre Ursachen, 2.070 auf diabetische, renale- oder hepatische Komplikationen,

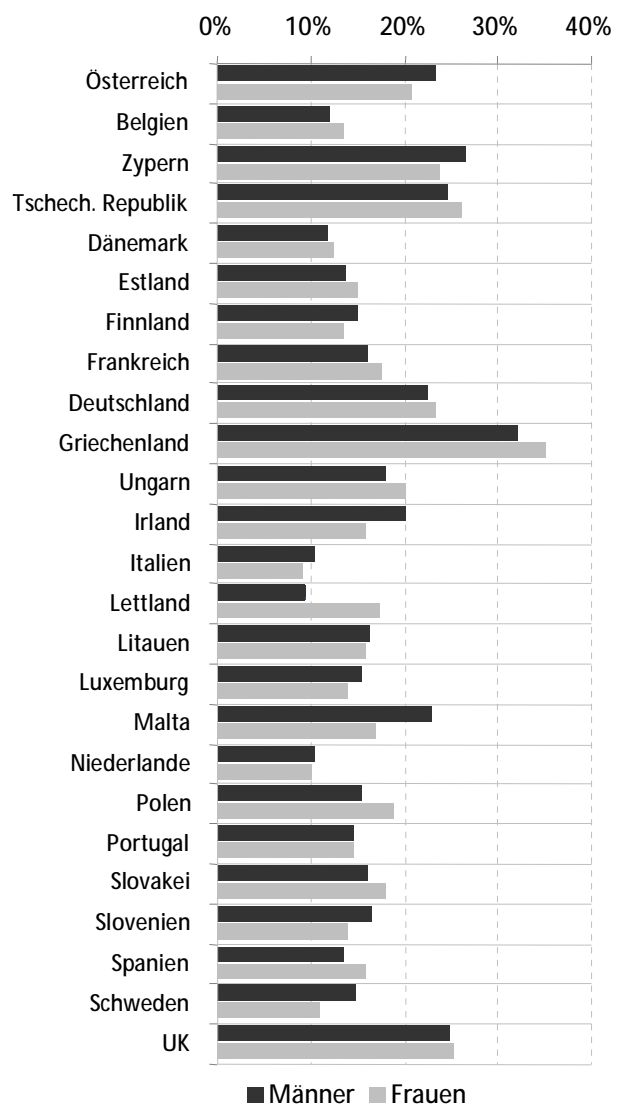


Abbildung 3
Prävalenz der Adipositas in der EU-25, eigene Darstellung

22.592 auf Malignome, 3.770 auf pulmonale Ereignisse, und 7.704 Todesfälle ereigneten sich aus anderen Gründen. In beiden Geschlechtern wiesen Personen mit einem BMI von 22,5-25 kg/m² die niedrigste Mortalität auf. Pro 5 kg/m² angestiegenem BMI wurde eine ca. 30%ige Zunahme der Gesamtmortalität registriert. Bei den Herz-Kreislaufkrankungen betrug diese Zunahme 40%, bei diabetischen Folgeerkrankungen 120% und bei den respiratorischen Erkrankungen 20%. Bei den Malignomen stieg die Mortalität um lediglich 10%. Die ebenfalls zu beobachtende Exzessmortalität unterhalb eines BMI von 22,5 kg/m² war Atemwegserkrankungen und Bronchialkarzinomen zu zuschreiben. Bei einem BMI zwischen 30-35 kg/m² war die mediane Überlebenszeit um zwei bis vier Jahre und bei einem BMI von 40-45 kg/m² um acht bis zehn Jahre reduziert.

Eine weitere aktuelle Untersuchung, die aus dem *Vorarlberg Health Monitoring & Promotion Programme* stammt, bestätigte Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen als die beiden häufigsten BMI-assoziierten Todesursachen.²⁸ Untergewicht war ebenfalls mit einer höheren Gesamtmortalität vergesellschaftet, wobei hier auch die Atemwegserkrankungen den Hauptanteil an den Todesursachen in der niedrigen BMI-Gruppe hatten.

2.6.2 Adipositas, multifaktoriell

Trivial ausgedrückt, ist jede Gewichtszunahme das Resultat einer mehr oder weniger lange andauernden positiven Energiebilanz des Betreffenden. Der Faktor Bewegungsmangel könnte hier der sprichwörtliche Tropfen sein, der das Fass zum Überlaufen bringt, können doch kalorische Sünden relativ lange durch ein intensives Sportprogramm egalisiert werden. Die Ursachen für den heutigen adiposogenen Lebensstil liegen jedoch nicht ausschließlich in einer primären Abneigung gegen Sport und Bewegung; geänderte Lebens- und Arbeitswelten mit überwiegend sitzender Tätigkeit und die enge Vernetzung durch Nahverkehrsmittel in den urbanen Zentren sowie gesteigerter Konsum von TV und PC-Spielen in jüngeren Alterskohorten sind vom modernen Menschen selbst herbei geführte Umstände. Er muss sich daher im Gegensatz zu seinen Vorfahren proaktiv um das Präventivelement *Bewegung* kümmern.

Claude Bouchard ordnete die zur Adipositas führenden Faktoren in einem Kommentar in vier Gruppen ein:²⁹

- I. Die vom Menschen gebaute Umwelt („*built environment*“):

Abhängigkeit und Einfluss von Automobilnutzung und Nahverkehrsmitteln, Aufzügen, Rolltreppen, Vernetzung mit PCs, Verfügbarkeit von TV-Technik und Abgleiten in Bewegungsarmut.

II. Die soziale Umwelt („*social environment*“):

Massive Werbung für und hohe Verfügbarkeit hochkalorischer Nahrungsmittel.

Diese beiden Faktoren, (I.) und (II.), begünstigen dann die Globalisierung adiposogener Lebenswelten und provozieren den folgenden dritten Faktor: adiposogenes Verhalten.

III. Verhalten („*behavior*“):

Verzehr immer größerer Essensportionen, hoher Fett- und Zuckergehalt der Nahrung, Anstieg der täglich für TV-Konsum und PC-Nutzung verwendeten Zeit.

Bouchard's vierter Faktor, die Biologie, beschreibt schließlich die Wechselwirkung der ersten drei Faktoren mit der Genetik des einzelnen.

IV. Biologie („*biology*“):

Damit sind Genetik und Epigenetik, also die *Veranlagung* gemeint.

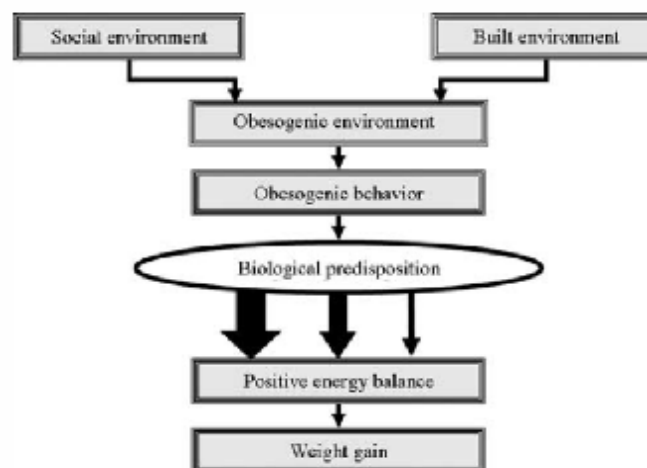


Abbildung 4
Bouchard's vier Faktoren für die Adipositasentwicklung,
Originalabbildung *Bouchard*²⁹

Die Mehrzahl der Adipositasfälle ist polygenetischer Natur. Für sie kann allgemein formuliert werden, dass die Veranlagung zur Gewichtszunahme aus der Gesamtwirkung zahlreicher Genvarianten auf Energiezufuhr, -aufnahme und -verbrauch resultiert. Der quantitative Einfluss der einzelnen Varianten auf das Körpergewicht kann hierbei sehr unterschiedlich ausfallen. Offensichtlich ist keines der an den seltenen syndromalen Adipositasformen beteiligten Gene (Leptin, Leptinrezeptor, Prohormon-Convertase-1 und Proopiomelanocortin) für die hohe Prävalenz von Adipositas in der Allgemeinbevölkerung von Bedeutung. Das Fat mass and obesity-associated (FTO)-Gen nimmt hier eine Mittelstellung ein.³⁰

Es ist lange bekannt, dass Übergewicht, ebenso wie dessen häufigste Komplikation, der T2D erblich sind. Verwandte ersten Grades von Personen mit der Diagnose T2D haben ein 3-fach höheres Risiko diese Erkrankung zu entwickeln, als Individuen ohne positive Familienanamnese,³¹ und die Konkordanzraten eineiiger Zwillinge liegen mit 60-90% signifikant höher als bei dizygoten Zwillingen. Diese Daten aus Zwillingsstudien sind das stärkste Argument für einen genetischen Faktor bei der Adipositasentwicklung sowie der Entstehung des T2D.

2.6.3 Adipositas, Thrifty Genes oder Drifty Genes?

Ein lange favorisiertes Konzept zur Erklärung der hohen Prävalenz von Übergewicht und Adipositas interpretiert diese als Resultat einer an die bestehenden Verhältnisse – kalorisches Überangebot und gleichzeitiger Bewegungsmangel – maladaptierten Genetik großer Teile der Bevölkerung. In der internationalen Literatur findet sich dazu der Begriff der *Thrifty Genes*, was sich mit „sparsame -“ oder „haushalterische Gene“ übersetzen lässt. Die *Thrifty Genotype*-Hypothese, wurde vor mehr als fünfundvierzig Jahren vom Genetiker *James V. Neel*, University of Michigan Medical School, vorgestellt.³² Sie besagt im Wesentlichen, dass genetische Varianten, die in Zeiten von Nahrungsmittelknappheit eine bestmögliche Ausnutzung der aufgenommenen Kalorien gewährleisten, bis zur Gegenwart positiv selektiert wurden und sich in einer Überflusgesellschaft bei gleichzeitiger Bewegungsarmut negativ auf den Organismus auswirken; es resultiert der Phänotyp Adipositas.

In jüngster Zeit ist die *Thrifty Genotype*-Hypothese in Frage gestellt worden. Offensichtlich ist die angenommene Selektion dieser haushalterischen Gene nicht die endgültige Erklärung für die gegenwärtige Übergewichtsepidemie. Im Jahr 2007 wurde auf einem Treffen der *Obesity Society* in New Orleans das alternative Konzept der *Drifty Genes* vorgestellt.³³ *Speakman*, Befürworter dieser Hypothese, gab darin zu Bedenken, dass, wenn die Menschheit während

der letzten sechs Millionen Jahre aufgrund von Nahrungsmittelknappheit unter strenger Selektion für die Thrifty Genes gestanden hätte, nahezu alle Menschen heute übergewichtig oder Diabetiker wären, und sofern diese Selektion erst über die letzten 15.000 Jahre hinweg bestanden hätte, wäre dies ein zu kurzer Zeitraum für die weite Verbreitung dieser Suszeptibilitätsgene. Auch fänden sich keine Belege dafür, dass Populationen in Perioden zwischen Hungersnöten sehr stark an Fett zugenommen hätten. Vielmehr, so *Speakman* weiter, seien Varianten jener Gene, die das obere Limit der Körperfettstorage kontrollieren, im Laufe der Zeit insofern „selektiert“ worden, als dass ein zunehmend höherer Körperfettanteil „zugelassen“ wurde. Diese Gendrift habe vor über zwei Millionen Jahren gestartet, und der Hauptgrund dafür sei, dass die Vorfahren des heutigen Menschen zu dieser Zeit begannen, der Gefahr, Opfer von Raubtieren zu werden, zu entkommen. Dadurch nahm die Notwendigkeit ab, die Obergrenze der Fettspeicherung streng zu regulieren. Die Vertreter der *Thrifty Genotype*-Hypothese erwiderten auf *Speakman*, er habe bei seiner Betrachtung den Effekt von Hungersnöten auf die Fertilität unterschätzt. Der Zeitraum von 15.000 Jahren würde dann, wenn die negativen Effekte von Hungersnöten auf die Fertilität mit in die Theorie einbezogen würden, durchaus ausreichen, jene Thrifty Genes zu selektieren.

Die Kenntnis validierter Suszeptibilitätsloci für T2D und Adipositas kann jedoch in Kombination mit empirischen Daten zur Überprüfung der beiden Hypothesen genutzt werden, und der Titel einer aktuellen Arbeit³⁴ ist hier Programm: „*Is the thrifty genotype hypothesis supported by evidence based on confirmed type 2 diabetes- and obesity-susceptibility variants?*“ Man fand in dieser Studie zwar einige Hinweise für die Selektion spezifischer Loci, aber keine konsistenten Muster, die die *Thrifty Genotype*-Hypothese eindeutig belegten. Der wissenschaftliche Diskurs ist hier also noch nicht beendet.

2.6.4 Adipositas als genetischer Summationseffekt

Claude Bouchard hatte bereits zuvor im Jahr 2007 geäußert,²⁹ dass die weitere Entschlüsselung von DNA-Sequenzvariationen und deren Abgleich mit adipösen Phänotypen bessere Erklärungen liefern würden und produktiver seien, als die kontroverse Diskussion zwischen den Proponenten der beiden genannten Hypothesen. Er schreibt:

“In my view, a more productive approach is to consider the body of data accumulated to date on genes and sequence variants associated with obesity phenotypes.”²⁹

Bouchard wies darauf hin, dass das Genom des heutigen Menschen letztlich alle Faktoren, die seit dem Auftreten der ersten Hominiden einen irgendwie gearteten Selektionsdruck auf das Humangenom ausgeübt hatten, integriert hat. Auf der Basis der 2005er Version der *Human Obesity Gene Map*³⁵ identifizierte er 127 Gene mit mindestens einer positiven Assoziation zu adipösen Phänotypen. Davon war (nota bene in 2005) die Bedeutung von zweiundzwanzig Genen durch mindestens fünf positive Studien gestützt: ACE, ADIPOQ, ADRB2, ADRB3, DRD2, GNB3, HTR2C, IL-6, INS, LDLR, LEP, LEPR, LIPE, MC4R, NR3C1, PPARG, RETN, TNFA, UCP1, UCP2, UCP3 und VDR (fett hervorgehobene Gene sind im EUROGENE-Programm inkludiert). Diese Adipositas-assoziierten Varianten können anhand ihrer Funktionen in fünf Subgruppen eingeteilt werden:

- Klassischer Thrifty-Genotyp (niedrige metabolische Rate, ungenügende Thermogenese),
- Hyperphager Genotyp (verminderte Appetitkontrolle),
- Bewegungsarmer Genotyp (Veranlagung zur Bewegungsarmut),
- Langsamer Fettoxidierer-Genotyp (Veranlagung zu langsamer Utilisation von Lipiden),
- Adipogener Genotyp (Veranlagung zu vermehrter Fettspeicherung der Adipozyten).

Von den fünf in EUROGENE untersuchten Genen gehören vier dem adipogenen Typ (IL-6, PPARG, TNFA und VDR) und eines (ACE) der Gruppe der langsamen Fettoxidierer an.

Der heutige adipöse Phänotyp wäre demzufolge mehrheitlich das Resultat unterschiedlicher Kombinationen der oben genannten genetischen Subgruppen und epigenetischer Prägung, die in Wechselwirkung mit Lebensstilfaktoren und Umweltbedingungen stehen. Die Virus-theorie der Adipositas (Adenoviren mit Einfluss auf die Fettspeicherung im Fettgewebe) sowie der Einfluss der Darmflora auf die Gewichtsregulation stellen weitere interessante Hypothesen für die Adipositasentwicklung dar.³⁶

2.6.5 Das Metabolische Syndrom, Diabetes und Arteriosklerose: Der Einfluss von Gen-Umwelt-Interaktionen

Die Überschrift dieses Kapitels war gleichzeitig der Titel einer aktuellen Übersichtsarbeit von *Maria G. Andreassi*, die 2009 in *Mutation Research* erschien.²² Das Metabolische Syndrom ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für T2D, akzelerierter Arteriosklerose und kardiovaskulären Ereignissen. Letztere manifestieren sich trotz ähnlichem Risikoprofil bei verschiedenen Personen oftmals in sehr unterschiedlichen Altersstufen. Diese Varianz ist das Resultat unterschiedlicher genetischer Ausstattung der Betroffenen in Wechselwirkung mit Lebensstil- und Umweltfaktoren (Lipide, Tabak, Alkohol).

Die diagnostischen Kriterien für das Metabolische Syndrom nach dem *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel-III (NCEP-ATP-III)* finden sich in Tabelle 2. Die Diagnose „Metabolisches Syndrom“ ist zu stellen, wenn 3 der 5 Kriterien gegeben sind.

Tabelle 2
Diagnostische Kriterien für das Metabolische Syndrom

Triglyzeride:	≥ 150 mg/dl
HDL-Cholesterin (Männer)	< 40 mg/dl
(Frauen)	< 50 mg/dl
Blutdruck	> 130/> 85 mmHg
Bauchumfang (Männer)	> 102 cm
(Frauen)	> 88 cm
Nüchtern Glukose	> 100 mg/dl

Andreassi adressiert in ihrer Arbeit unter anderem den PPARG2_Pro12Ala (33C>G) Polymorphismus. Das häufigere C-Allel wurde unlängst als robustes Risiko-Allel für die Entwicklung des T2D bezeichnet.³⁷ Die Effektstärke ist zwar gering (gepoolte Odds-Ratio: 1,2), angesichts der bei Kaukasiern weiten Verbreitung (Allelfrequenz ca. 90%) ergibt sich jedoch ein hohes attributives Risiko für die Gesamtpopulation. Aber auch übergewichtige Träger des selteneren G-Allels (12Ala+) können in besonderer Weise beraten werden. Für sie gilt, dass sich die Präventionsmaßnahmen, körperliche Aktivität und qualitative/quantitative Optimierung der Fettaufnahme, besonders gut auf die Reduktion des Körpergewichts und das T2D-Risiko auswirken. Bezüglich des Aspekts Insulinsensitivität hat sich das 12Ala-Allel (Allelfrequenz: ca. 10%) daher als protektives Allel erwiesen (siehe auch Abbildung 16 im Ergebnisteil dieser Arbeit), dessen günstige Wirkung in dem Maße stärker hervor tritt, wie

die genannten Schutzfaktoren, Bewegung und Fettmodifikation, aktiviert wurden. Umgekehrt wiesen in einer griechischen Studie normalgewichtige 12Ala-Trägerinnen mit dem Syndrom polyzystischer Ovarien eine verminderte basale metabolische Rate auf und hatten damit ein erhöhtes Risiko für ungewollte Gewichtszunahme.

Insgesamt scheinen PPARG_12Ala-Träger „verurteilt“ zu sein, stets auf ausreichende Bewegung und die Begrenzung der Aufnahme schädlicher Fette zu achten. *Wenn* sie dies jedoch beherzigen, profitieren sie gegenüber 12Pro-Trägern überproportional. Insgesamt sind die Daten zum PPARG und dem Komplex T2D/Metabolisches Syndrom jedoch noch uneinheitlich und die Effekte des PPARG_Pro12Ala-Polymorphismus sind auch nicht homogen. *Ludovico et al.* schreiben in ihrer Meta-Analyse³⁸, die 43 Studien und 42.910 Personen umfasste, dazu:

*“In conclusion, in our meta-analysis, the reduced risk of T2D in Ala12 carriers is not homogeneous. It is greater in Asia than in Europe and, among Europeans, it is higher in Northern Europe, barely significant in Central Europe, and nonexistent in Southern Europe.”*³⁸

3 SUMMENScores AUS RISIKO-ALLELEN BEI KORONARER HERZKRANKHEIT

Personen mit Adipositas und in gesteigertem Maße jene mit Metabolischem Syndrom haben ein erhöhtes Risiko, Herz-Kreislaufkrankungen zu entwickeln und an deren Komplikationen zu versterben. Aus diesem Grund ist aus dem Blickwinkel der Präventionsmedizin die Kenntnis der Trägerschaft von Risiko-Allelen für vaskuläre Erkrankungen auch bei jungen Personen mit Übergewicht und Adipositas eine wichtige Information für Arzt und Patient. Aber auch unabhängig vom BMI gilt, dass genetische Information zur präziseren Risikoabschätzung vaskulärer Erkrankungen von Nutzen sein kann. Am Beispiel publizierter Studien wird im Folgenden ein Überblick zur Kombination genetischer Information mit traditionellen Risikofaktoren bei Arteriosklerose-assoziierten Störungen gegeben.

Die Arbeitsgruppe um *Ilan Goldenberg*, University of Rochester, USA, veröffentlichte im Juli 2008 eine Analyse, in der die kumulative Belastung durch die Trägerschaft Arteriosklerose-assoziiierter Risiko-Allele mit dem Alter der inkludierten Patienten zum Zeitpunkt des ersten Herzinfarkts verglichen wurde.³⁹ Sie selektierten dazu achtzehn Risiko-SNPs aus Meta-Analysen, die insgesamt 614 publizierte Berichte umfassten. Das Studienkollektiv stammte aus der *Thrombogenic Factors and Coronary Events Study (THROMBO)*⁴⁰ und umfasste 814 Patienten (n=622 mit kaukasischer Abstammung und n=192 anderer Ethnien). Die achtzehn selektierten SNPs waren: APOE_112R>C & _158C>R, APOB_Ins,Del, IL6_174G>C, ITGB_311T>C, ACE_Ins/Del, AGTR1_1166A>C, CETP_277A>G, NOS3_894G>T, APOA_13238C>G, APOC3_3238C>G, F2_20210G>A, SELP_76666C>A, PON1_584A>G, CYBA_242T>C, F13A1_163T>G, AGT_235M>T, LPL_93T>G, PAI1_6754G/5G (fett hervorgehobene Gene sind im EUROGENE-Programm inkludiert). Das Studienziel be-

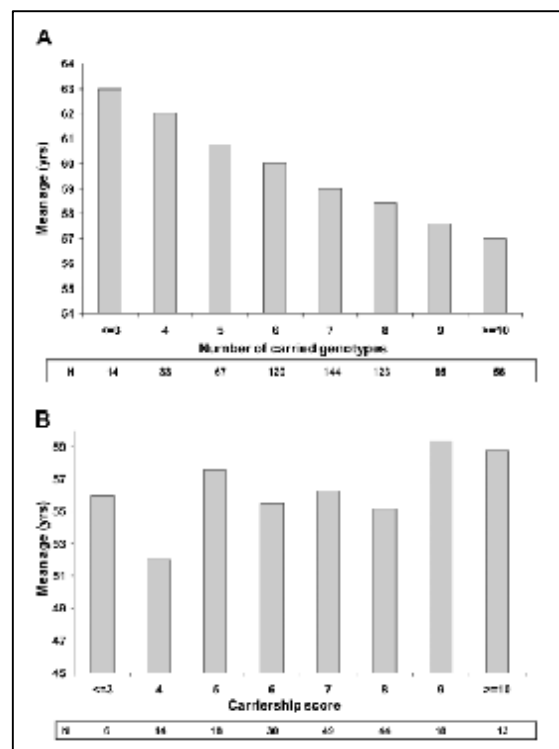


Abbildung 5
Mittleres Alter bei erstem Myokardinfarkt nach Anzahl der Trägerschaft von Risiko-Allelen bei Patienten Europäischer Abstammung (A) und nicht-weißen Patienten (B). Originalabbildung *Goldenberg et al.*³⁹

stand in der Untersuchung der kumulativen Effekte der selektierten Risiko-Allele auf die Variable „Lebensalter bei erstem Myokardinfarkt“.

Die für die klinischen Co-Variablen, behandelte Hypertonie, männliches Geschlecht, aktiver Raucher und Diabetes mellitus, adjustierte multivariate Regressionsanalyse ergab, dass die selektierten Genotypen im Kollektiv der 622 Patienten nordeuropäischer Abstammung signifikant mit frühem Myokardinfarkt assoziiert waren (0,6 Jahre pro Trägerstatus eines Risiko-Allels, $p = 0,027$). Das mittlere Alter für den ersten Myokardinfarkt lag bei Patienten mit ≤ 3 Risiko-Allelen ($n=14$) bei 63 Jahren und verringerte sich kontinuierlich mit steigender Zahl vorhandener Risiko-Allele (Abbildung 6). Es betrug 60 Jahre bei 6 Risiko-Allelen ($n=120$) und 57 Jahre bei ≥ 10 Risiko-Allelen ($n=56$). Beachtenswert ist, dass im Kollektiv der anderen Ethnien kein signifikanter Zusammenhang gefunden wurde (Abbildung 5).

Zitat der Autoren:

„Our findings suggest that currently identified atherosclerotic genetic factors confer an independent additive contribution to the earlier onset of coronary atherothrombotic disease among white patients.“³⁹

Bereits ein Jahr zuvor hatten *Goldenberg et al.* unter Verwendung des gleichen Kollektivs aus der THROMBO-Studie die Beziehung zwischen einem singulären Risiko-Allel im Cholesterin-Ester-Transport-Protein-(CETP)-Gen und einem einzelnen Lebensstil-bedingtem Risikofaktor (aktives Rauchen) im Hinblick auf das klinische Ereignis „Myokardinfarkt“ untersucht.⁴¹ Der primäre Endpunkt „Alter bei erstem Infarkt“ wurde als kontinuierliche Variable definiert und die Verringerung an Jahren zum Zeitpunkt des ersten Myokardinfarkts bei Vorhandensein des Risiko-Allels CETP_277A+ zwischen Rauchern und Nichtrauchern verglichen. Weiterhin wurde die kategorische Variable „Alter bei erstem Infarkt < 50 Jahre“ inkludiert. Sie ergab sich aus dem untersten Altersquartil der Infarktpatienten der Population. Das Hauptergebnis der Studie war der Nachweis einer dosisabhängigen Interaktion zwischen aktivem Zigarettenrauchen und dem TaqB-Polymorphismus (279G>A) im CETP-Gen. Das Risiko für einen frühen Myokardinfarkt war bei Rauchern mit Trägerschaft des TaqB1-Allels (= G-Allel, Allelfrequenz in kaukasischer Population: 55-60%) signifikant erhöht. Als eine der Ursachen für den Schutzeffekt des A-Allels (= B2 nach alter Nomenklatur) werden die mit dieser Variante assoziierten höheren HDL-Cholesterin-Spiegel angesehen.

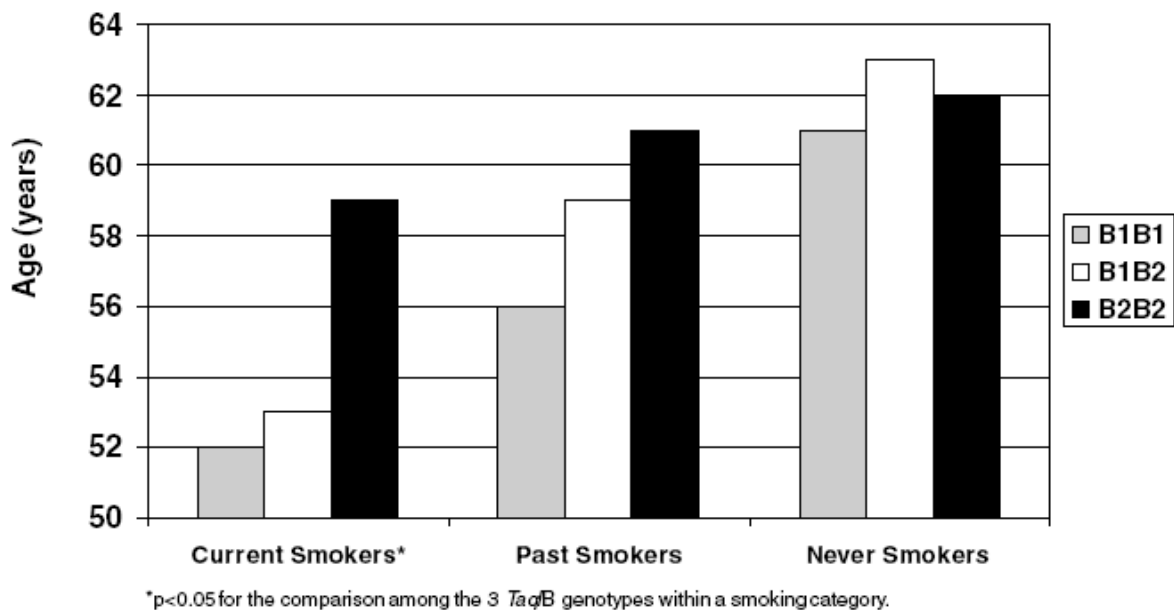


Abbildung 6

Mittleres Alter gruppiert nach Raucherstatus und CETP_B1* Genotyp. Bei aktiven Rauchern (Current Smokers) war die Trägerschaft des B1-Allels signifikant mit einem niedrigeren Alter bei erstem Myokardinfarkt assoziiert, Originalabbildung *Goldenberg et al.*⁴¹

Aktive Raucher mit B1B1- bzw. B1B2-Status und einem Zigarettenkonsum ≥ 20 /Tag wiesen ein mittleres Alter zum Zeitpunkt des Infarkts von 52- bzw. 53 Jahren auf, während gleich starke Raucher mit B2B2-Genotyp zum Infarktzeitpunkt im Mittel 59 Jahre alt waren (Abbildung 6). Für rauchende B1B1- und B1B2-Träger errechnete sich eine Odds-Ratio von 4,91 ($p < 0,001$) und 4,64 ($p < 0,001$), wenn die kategoriale Variable, „Alter bei erstem Infarkt < 50 “ Jahre, zu Grunde gelegt wurde. Rauchende B2B2-Träger wiesen für diesen Endpunkt eine nicht signifikante Odds-Ratio von 0,45 auf ($p = 0,28$).

Eine weitere Studie zur kombinierten Handhabung eines genetischen Risikoscores mit traditionellen Risikofaktoren wurde von *Trichopoulou et al.* im April 2008 publiziert.⁴² Es handelte sich um eine Fall-Kontrollstudie an 202 Patienten mit Myokardinfarkt und 197 Kontrollpersonen in Griechenland. Die Autoren verwendeten einen einfachen genetischen a-priori-Prädispositionsscore, indem jedem Polymorphismus bei homozygoter Trägerschaft eines Risiko-Allels der Wert „1“ und bei heterozygotem Genotyp der Wert „0,5“ zugewiesen wurde. Bei den elf von den Autoren als „high-risk“-Allele bezeichneten Varianten handelte es sich um: APOA5_1131C, APOC3_3238G, APOE_ε4, IL1β_511C, IL6_174C, LPL_9N, LPL_291S, LPL_447S, MTHFR_677T, NOS3_298D, und TNFA_308A (fett hervorgehobene Gene sind im EUROGENE-Programm inkludiert). Personen konnten demzufolge einen Scorewert zwischen

0 und 11 haben. Da die Effektgrößen für häufige Varianten mit niedriger Penetranz unter 2,0 liegen, wurden Allel-spezifische Effekte (homozygot vs. heterozygot) vernachlässigt, ebenso rezessive und dominante Effekte sowie Gen-Gen-Interaktionen.⁴³ Die in dieser Untersuchung mit analysierten nicht-genetischen Risikofaktoren für KHK umfassten: Raucherstatus, Hypertonie, HDL-Cholesterin, non-HDL-Cholesterin sowie die Diät (quantifiziert als Mediterranean Diet Score). Als Resultat ergab sich eine hochsignifikante Assoziation zwischen dem erreichten genetischem Scorewert und dem Risiko für das Stattfinden eines Myokardinfarkts. Ein Score von $\geq 3,5$ ($\geq 31,8\%$ vom höchsten theoretisch erreichbaren Scorewert) war bei gleichzeitigem Vorliegen eines der nicht-genetischen Risikofaktoren mit einem signifikant höheren Chancenverhältnis für Myokardinfarkt vergesellschaftet, als dies bei Vorliegen des nicht-genetischen Risikofaktors und genetischem von Score $\leq 3,5$ der Fall war. Raucher mit einem Scorewert über 3,5 hatten ein Chancenverhältnis von 2,62, während jene unterhalb von 3,5 eine Odds-Ratio von 1,2 aufwiesen (Hypertonie: 2,88 vs. 1,08; HDL-Cholesterin: 3,50 vs. 1,69; non-HDL-Cholesterin: 3,05 vs. 1,01; Mediterranean Diet Score 3,66 vs. 1,74). Ein Scorewert $\geq 3,5$ identifizierte bei gleichzeitigem Hypertonus und erhöhtem non-HDL-Cholesterin Personen mit hohem Infarktisiko, die von einer frühen medikamentösen Kontrolle dieser beiden nicht-genetischen Risikofaktoren profitieren würden.

Drenos et al. fassten in einer weiteren, ähnlichen Studie ebenfalls häufige Genvarianten zusammen, die in kaukasischen Populationen eine mittlere Allelfrequenz von 29% (10,73-80,0%) aufwiesen und in Meta-Analysen oder systematischen Reviews mit Odds-Ratios zwischen 1,13-1,42 für die Vorhersage einer KHK beschrieben wurden.⁴⁴ Folgende Risiko-Varianten wurden selektiert: APOB_4145Lys/Lys, NOS3_894TT, APOE_ε4+, ACE_Del/Del, SERPINE1_4G4G, MTHFR_677TT, ITGA2B_ A2+, PON1_192R+, LPL_447SS (= LPL_1595CC), CETP_TaqIB1+ (fett hervorgehobene Gene sind im EUROGENE-Programm inkludiert). Die Abbildungen 7 und 8 stammen aus der Arbeit von *Drenos et al.*⁴⁴ Abbildung 7 zeigt die selektierten Risiko-Allele mit Effektstärken und Allelfrequenzen der Risikovarianten.

3 Summenscores aus Risiko-Allelen bei Koronarer Herzkrankheit

Gene/Polymorphism(s)	Risk Genotype	No of studies (No of cases)	Size of effect (95% CI)	Frequency of risk Genotype (%)	Reference
<i>APOB</i> , Gln4154Lys (Q4154L)	A+	15 (1816)	1.32 (1.14–1.54)	26.7	Chiodini et al. 2003
<i>NOS3</i> , Glu298Asp (E298D)	Asp298/Asp298	14 (6036)	1.31 (1.13–1.51)	10.73	Casas et al. 2004
<i>APOE</i> , E2,E3,E4	ϵ 4+	48 (15492)	1.42 (1.26–1.61)	22.6	Song et al. 2004
<i>ACE</i> , Insertion/Deletion	DD	43 (14292)	1.22 (1.11–1.35)	28.4	Morgan et al. 2003
<i>SERPINE1</i> , 5G/4G	4G4G	7 (2813)	1.20 (1.04–1.39)	31.0	Boekholdt et al. 2001
<i>MTHFR</i> , C677T	TT	40 (11162)	1.14 (1.01–1.28)	12.3	Klerk et al. 2002
<i>ITGA2B</i> , P1(A2)	A2+	34 (6173)	1.13 (1.02–1.26)	26.9	Morgan et al. 2003
<i>PON1</i> , Q192R	R192+	44 (10106)	1.15 (1.09–1.22)	21.2	Wheeler et al. 2004
<i>LPL</i> , Ser/Ter (S447X)	CC	4 (2252)	1.25 (1.00–1.43)	80.0	Wittrup et al. 1999
<i>CETP</i> TaqIB	B1+	7 (7681)	1.24 (1.06–1.45)	67.6	Boekholdt et al. 2005

Abbildung 7
Effektstärken und Allelfrequenz der Risiko-Allele, Originaltabelle *Drenos et al.*⁴⁴

Unter der vereinfachten Annahme multiplikativer Effekte der Varianten bei Kumulation simulierten sie die theoretisch mögliche Trägerschaft von 0 bis 10 Risiko-Allelen (Abbildung 8).

Number of Risk Alleles	Frequency	Combinations	Total Mean		Total Mean OR (simulated)		95% CI	
			OR	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI
0	0.008191	1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
1	0.069508	10	1.24	1.15	1.34	1.24	1.04	1.48
2	0.208217	45	1.54	1.35	1.74	1.54	1.20	1.98
3	0.298788	120	1.90	1.60	2.25	1.90	1.40	2.57
4	0.243704	210	2.34	1.92	2.86	2.34	1.65	3.32
5	0.122796	252	2.89	2.32	3.59	2.89	1.97	4.24
6	0.039554	210	3.56	2.85	4.46	3.56	2.39	5.32
7	0.008138	120	4.40	3.54	5.46	4.39	2.89	6.67
8	0.001029	45	5.42	4.47	6.58	5.43	3.55	8.30
9	0.000073	10	6.69	5.76	7.77	6.69	4.35	10.28
10	0.000002	1	8.25	8.25	8.25	8.24	5.48	12.37

Abbildung 8
Odds-Ratios für die theoretisch mögliche Trägerschaft von 0 bis 10 Risiko-Allelen, Originaltabelle *Drenos et al.*⁴⁴

Hier fand sich beispielsweise ab einer Anzahl von vier Risiko-Allelen ($\geq 40\%$ vom höchsten erreichbaren Scorewert) eine Odds-Ratio von 2,34 für die Entwicklung einer KHK innerhalb von 10 Jahren im Vergleich zur Situation: „kein Risiko-Allel vorhanden“ (Odds-Ratio: 1,0). Die Anzahl von vier Risiko-Allelen erlaubte bei den selektierten zehn Risiko-Allelen 210 verschiedene Kombinationen und besaß unter Berücksichtigung der Allel-Frequenzen eine Häufigkeit von 0,244. Im Vergleich dazu war die Häufigkeit, kein Risiko-Allel zu tragen, mit 0,0082 sehr gering. *Drenos et al.* resümieren:

“Although we believe that genetic testing is still not ready for widespread clinical use, we are confident that, in the near future, the use of genetic information by trained

health professionals will lead to better prevention and understanding of cardiovascular disease".⁴⁴

Die Arbeitsgruppe um *José Ordovas, Tufts University, USA*, veröffentlichte in 2009 eine Arbeit, in der ein weiterer Score aus der Trägerschaft von Risiko-Allelen das KHK-Risiko einer Population besser charakterisierte als konventionelle Risikofaktoren allein.⁴⁵ Die Studienpopulation bestand aus der *Boston Puerto Rican Health Study*. Es wurden bei 197 Patienten mit bekannter KHK und 524 Patienten ohne KHK elf SNPs in acht Genloci analysiert. Bei homozygoter Trägerschaft eines Risiko-Allels wurde der Scorewert „1“ und bei heterozygoter Trägerschaft der Wert „0,5“ vergeben. Folgende zehn Varianten wurden als Risiko-Allele definiert: APOB_618A, APOC3_3238G, APOEε4, CDKN2A/B_116191C, CXCL12_111738T, IL6_174C, LPL_9N, LPL_291S, LPL_447S und NOS3_i19342A (fett hervorgehobene Gene sind im EUROGENE-Programm inkludiert). Im untersuchten Kollektiv wiesen KHK-Patienten *per se* einen signifikant höheren mittleren Gen-Score auf als die Kontrollen ($p = 0,015$). Die Odds-Ratio für die Präsenz einer KHK lag bei einem Gen-Score von > 5 ($> 50\%$ des maximal erreichbaren Scorewerts) bei 2,9 ($p < 0,001$). Personen mit einem niedrigen Gen-Score (≤ 5) waren zu einem gewissen Grad gegen KHK „geschützt“, auch wenn sie rauchten (OR: 0,44), hohen Alkoholkonsum (OR: 0,43), ein niedriges körperliches Aktivitätsniveau hatten (OR: 0,35), Hypertoniker waren (OR: 0,52) oder erhöhte Blutfette aufwiesen (OR: 0,34) (p -Werte: 0,023-0,004).

Eine weitere umfangreiche Arbeit aus der Abteilung für Kardiovaskuläre Genetik des Royal University College London, die am 31. März 2009 in *Human Molecular Genetics* erschien, untersuchte die kombinierte Auswertung von Genotypen und Blutbiomarkern (Lipide und Gerinnungsfaktoren) mit Bezug zur KHK. *Drenos et al.* vermuteten darin, dass sich die Konzentrationen von Blutbiomarkern für vaskuläre Pathologien, wie Cholesterin, Fibrinogen, Faktor-V u.v.m., die den Effekt genetischer Varianz auf das Krankheitsrisiko modulieren, je nach Genotyp unterscheiden, sofern es sich um so genannte cis-aktive pQTSNPs handelt. Cis-aktive pQTSNPs sind Varianten, die einen messbaren Einfluss auf Konzentration und Funktionalität des kodierten Proteins (= Biomarker-Phänotyp) haben, und können nach Ansicht der Autoren helfen, die Resultate genetischer Studien besser für Confounder zu kontrollieren.⁴⁶ Das untersuchte Kollektiv bestand aus 3102 initial gesunden Männern, die an der *Norwick Park Heart Study-II (NPHS-II)* teilgenommen hatten und über einen medianen Zeitraum von 13,6 Jahren beobachtet wurden. In dieser Zeit kam es zu 296 fatalen und nicht-fatalen KHK-

Ereignissen. Man genotypisierte 948 SNPs in 122 Genen, für die im Kollektiv der NPHS-II auf Grund von Assoziationsstudien und biologischer Plausibilität eine hohe a-priori-Wahrscheinlichkeit einer Verbindung zum KHK-Phänotyp bestand. Dabei wurden 134 SNP/Merkmal-Beziehungen (Gen/Blutbiomarker) identifiziert.

Die hier vorgestellten Arbeiten zeigen am Beispiel vaskulärer Erkrankungen (KHK, Myokardinfarkt), dass die Kombination genetischer und traditioneller medizinischer Daten bei der Risikoabschätzung nützliche Zusatzinformationen liefert, und es ist wahrscheinlich, dass dies auch für andere komplexgenetische Krankheitsentitäten, wie Osteoporose, Krebsformen, Demenzformen sowie Felder wie Gewichtsmanagement, Trainingsplanung im Leitungs- und Breitensport u.v.m. zutrifft.

Drenos et al. schreiben:

“The addition of genetic markers to the current panel of classical risk factors is an area of potential promise for clinical application.”⁴⁴

Die Kombination konventioneller Risikofaktoren mit Risiko-Allelen wurde auch in einer weiteren Übersichtsarbeit zur Identifizierung von Hochrisiko-Personen positiv erwähnt:

“[...] the risk associated with any one genotype is modest, but, in combination, selected genotypes may be associated with a clinically significant risk. Since the allele frequency for many of these variants is high, many individuals will carry several 'risk alleles'. A small number of selected single nucleotide polymorphisms should complement the conventional risk factors to identify high-risk individuals in whom correction of 'modifiable risk factors' through lifestyle interventions or medication would be most beneficial.”⁴⁷

4 PRAKTISCHER TEIL

Die folgende Querschnittsuntersuchung wurde vom Verfasser dieser Arbeit im Rahmen eines EU-geförderten Projekts (EUROGENE⁴⁸, Contract-No: 046310) zwischen Januar 2008 und August 2009 am Institut für Klinische Chemie und Pharmakologie am Universitätsklinikum Bonn (UKB) durchgeführt. Die darin erhobenen Daten sollen modellhaft Bezüge zur Grundthematik dieser Arbeit herstellen; der kombinierten Berücksichtigung von traditionellen, medizinischen und genetischen Daten und der Identifizierung nützlicher Elemente durch genetische Information. Dazu wird unter anderem die Technik der Bildung von Summenscores aus Risiko-Allelen auf verschiedene Phänotypen/Medizinfelder angewandt, die am Beispiel mehrerer Publikationen in Kapitel 3 beschrieben wurde.

Die vorliegende Untersuchung hatte nicht zum Ziel, die genetischen Ursachen für das Phänomen „Adipositas“ aufzuklären. Es handelt sich um einen datengetriebenen Studienansatz.

4.1 EUROGENE: EINE PILOTSTUDIE ZUR NUTRIGENOMIK/NUTRIGENETIK

In der EUROGENE-Pilotstudie wurde von Januar 2008 bis August 2009 die Handhabbarkeit einer Internet-Plattform zur Analyse und Interpretation polymorpher Genvarianten untersucht. EUROGENE wurde als länderübergreifendes Projekt von der EU-Kommission im Rahmen des eTEN-Programms (Trans-European Telecommunications Networks, „Einführung transeuropäischer elektronischer Dienste für alle“) gefördert und war als Marktforschungsprojekt (Market Validation Study) konzipiert. Eines der Ziele von EUROGENE laut Technical Annex war daher die Ausarbeitung eines Business-Planes, in dessen Zentrum der Vertrieb einer integrierten Dienstleistung bestehend aus Lebensstil-/Ernährungserhebung, genetischer Analyse und Präventionsberatung durch einen Software-generierten Nutrigenomikbericht stand.⁴⁹

Die Aufgabe des Pilotstandorts „Bonn“ bestand darin, mindestens fünfzig Personen mit verschiedenen Krankheitsrisiken, z.B. Hypertonie, Raucher, Fettstoffwechselstörungen, Übergewicht, T2D, durch das in Tabelle 3 beschriebene Verfahren zu leiten.

Tabelle 3

Ablauf der EUROGENE-Studie

- 1 Aufklärung und Informationsvermittlung über Nutrigenetik sowie Einholung des Einverständnisses zur Teilnahme an EUROGENE; Aushändigung von Benutzername und Passwort für Zugang zum EUROGENE-Portal an die Teilnehmer
 - 2 Anamnese/Klinische Untersuchung
 - 3 Akquise klinischer- und anthropometrischer Daten: Körperzusammensetzung mittels Bio-Impedanz (BIA)-Messung, von Blutdruck, Puls und Bauchumfang
 - 4 Erhebung von Lebensstil- und Ernährungsfaktoren mittels eines Internet-basierten Fragebogens (Fragebogen im Anhang)
 - 5 Gewinnung von Buccalzellen zur Genotypisierung; Blutabnahme zur Analyse klassischer Blut-Biomarker für Herz-Kreislauferkrankungen und Metabolisches Syndrom und Aliquotierung von Rückstellproben (Serum, Plasma und zelluläre Blutbestandteile)
 - 6 Übermittlung der Resultate der Blut-Biomarker an die Teilnehmer und ggf. Hausärzte auf dem Postweg oder per Telefon/Telefax
 - 7 Benachrichtigung der Teilnehmer über die Möglichkeit, ihren Nutrigenomikbericht zu kreieren und herunter zu laden per e-Mail, ca. 4-5 Wochen nach Erstbesuch
 - 8 Versendung eines Fragebogens zur Qualitätssicherung
-

Im Rahmen der EUROGENE-Pilotstudie fünfunddreißig polymorphe Genvarianten in sechsundzwanzig Genen analysiert, für die Genotyp-Lebensstil-Effekte (Diätverhalten, Sportverhalten, Umwelt) publiziert wurden. Das EUROGENE-Genpolymorphismus-Panel wurde in Tabelle 1 wider gegeben.

Der unter Punkt 4. erwähnte Lebensstil-/Ernährungsfragebogen wurde von den Probanden eigenständig in Anwesenheit des Studienarztes beantwortet und die Genotypen nach erfolgter Analyse unter Bezug auf eine dem Teilnehmer eindeutig zugeordnete Kennziffer (DNA-Nummer) auf ein Internetportal geladen, das vom *Institute of Communication and Computer Sciences*⁵⁰ an der *National Technical University Athen* (Mitglied des EUROGENE-Konsortiums) unterhalten wird. Über ihre persönlichen Zugangsdaten konnten die Teilnehmer nach erfolgter Genotypisierung virtuell das EUROGENE-Portal betreten und in Echtzeit ihre 40-seitigen Nutrigenomikberichte vom heimischen PC aus erstellen, lesen oder als PDF-Datei herunterladen. Abbildung 9 zeigt eine Darstellung des englischsprachigen Originalberichts, der bis Dezember 2008 im Direktmarketing der Fa. Sciona verwendet wurde.

Bei Verlust der Zugangsdaten und anderen Fragen wurden die Teilnehmer per Telefon und e-Mail beraten. Nach dem Erstbesuch konnte der Fragebogen vom Teilnehmer via Internet beliebig oft modifiziert werden, etwa, wenn signifikante Lebensstiländerungen eingetreten waren, z.B. Wechsel vom Raucher- zum Nichtraucherstatus, Hinwendung zu gesünderer Kost durch reduzierten Kochsalzkonsum und/oder Reduzierung des Kaffeekonsums. Dabei führte jede dieser im Fragebogen vorgenommenen Änderungen zu kleinen Abänderungen im



Abbildung 9
Ansicht des kommerziellen,
englischsprachigen Nutrigenomik
Berichtes

Nutrigenomikbericht, indem darin so genannte variable Textteile mit direktem Bezug zu Lebensstilfeldern oder Genotypen des EUROGENE-Panels modifiziert wurden. Dieses interaktive Moment sollte die Teilnehmer zu positiven Lebensstilmodifikationen motivieren. Zur Verdeutlichung folgen einige Ausschnitte aus dem EUROGENE-Nutrigenomikbericht.

4.1.1 Beispiele Nutrigenomikbericht

Eine rauchende und übergewichtige Person mit hohem Koffeinkonsum wird aufgrund der entsprechenden Angaben im Fragebogen vom EUROGENE-System erkannt, und es wird an entsprechender Stelle im Nutrigenomikbericht auf diesen Faktor verwiesen:

„EUROGENE hat ermittelt, dass Sie Ihre Zielwertgrenzen für den BMI-Wert sowie für den Koffeingenuss überschreiten. Außerdem sollten Sie das Rauchen aufgeben.“

Stellt die betreffende Person das Rauchen ein und hat zusätzlich nach entsprechender Zeit Normalgewicht erreicht, verzehrt aber immer noch große Mengen Koffein-haltiger Genussmittel, erscheint bei der nächsten Erzeugung des Nutrigenomikberichtes an gleicher Stelle ein modifizierter Text:

„EUROGENE hat ermittelt, dass Sie in Bezug auf den BMI-Wert und Tabakgenuss innerhalb Ihrer Zielbereiche liegen, aber zuviel Koffein zu sich nehmen.“

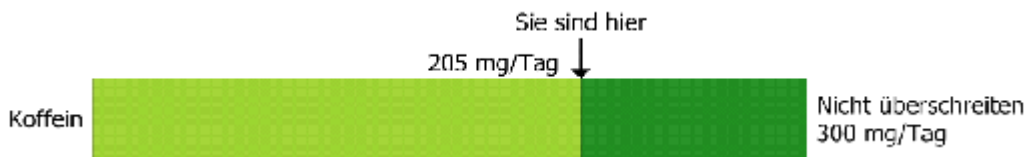
Wird die aufgenommene Koffeinemenge vom Teilnehmer auf unter 300 mg/Tag reduziert, wird auch dies im Text berücksichtigt:

„EUROGENE hat ermittelt, dass Sie in Bezug auf den BMI-Wert, Koffein- und Tabakgenuss innerhalb Ihrer Zielbereiche liegen.“

4.1.2 Beispiele Nutrigenomikbericht unter Berücksichtigung von Genotypen

- Koffein/VDR

Wurde bei der Genotypisierung ein Risiko-Allel im VDR für Knochenmasseverlust ermittelt, wird auch dies berücksichtigt. Im Bericht wurde bereits aufgrund des VDR-Genotyps die obere Zielwertgrenze für Koffein auf max. 300 mg/Tag gesetzt. Dies wird grafisch dargestellt und es wird im Text noch zusätzlich darauf eingegangen:



„Bei Ihnen wurde eine Variation im [VDR]-Gen nachgewiesen, aufgrund derer sich in Verbindung mit übermäßigem Kaffeegenuss der Knochenabbau beschleunigen kann. Ihr Kaffeegenuss überschreitet nicht die Tageshöchstdosis von 300 mg. Behalten Sie Ihren Kaffeegenuss unterhalb dieser Zielwertgrenze bei.“

Der Schwellenwert von 300 mg Koffein/Tag stammt aus einer Arbeit von *Rapuri et al.*, in der bei postmenopausalen Frauen das C-Allel des VDR_+60058T>C Polymorphismus bei einem Koffeinverzehr von > 300 mg/Tag mit vermehrtem Knochenmasseverlust assoziiert war.⁵¹

- Kochsalzsensitivität: AGT/ACE

Im folgenden Fall lag die aus den Angaben im Lebensstilfragebogen geschätzte tägliche Natriumaufnahme unter der kritischen Grenze von 2.300 mg. Beim Probanden wurden jedoch Salz-sensitive Varianten in den Genen AGT und ACE nachgewiesen. Dies wird im Text entsprechend berücksichtigt:



„Der Auswertung Ihres EUROGENE-Profiles zufolge liegt Ihre Natriumaufnahme innerhalb des empfohlenen Zielbereichs. Da bei Ihnen Genvariationen [AGT & ACE] für Salzempfindlichkeit nachgewiesen wurden, sollte Ihre tägliche Natriumaufnahme weiterhin unter 2300 mg liegen.“

Im nächsten Beispiel lag sowohl die Natriumaufnahme über der kritischen Grenze von 2.300 mg/Tag; es wurden zudem ebenfalls für beide Gene, AGT und ACE, die Salz-sensitiven Varianten nachgewiesen. Es besteht also ein erhöhtes Hypertonie Risiko:

„Der Auswertung Ihres Ernährungs- und Lebensstilfragebogens zufolge überschreitet Ihre Natriumaufnahme die empfohlene Zielwertgrenze. Da bei Ihnen Genvariationen [AGT & ACE] für Salzempfindlichkeit nachgewiesen wurden, sollten Sie Ihre tägliche Natriumaufnahme auf weniger als 2300 mg reduzieren. Sie haben angegeben, dass Sie Salz zum Essen geben. Die Salzaufnahme kann einfach reduziert werden, indem Sie keinen Salzstreuer auf den Tisch stellen!“

Im weiteren Verlauf des Nutrigenomikberichts folgt ein für alle Empfänger gleich lautenden Text zum Thema Natriumbelastung und Gesundheit mit Empfehlungen und Informationen zu salzreichen Nahrungsmitteln:

Zitat aus dem Nutrigenomikbericht an die Teilnehmer (die Textpassage ist unabhängig vom Genotyp und für alle Personen identisch):

„WELCHE BEDEUTUNG HAT NATRIUM FÜR IHRE GESUNDHEIT?“

Kochsalz besteht aus Natrium und Chlorid. Von gesundheitlichem Interesse ist hier vor allem der Natriumgehalt, da ein zuviel an Natrium bei Menschen mit entsprechender genetisch bedingten Empfindlichkeit zu hohem Blutdruck führen kann. Seit vielen Jahren empfehlen Gesundheitsbehörden bereits eine Reduzierung der täglichen Natriumaufnahme auf unter 2.300 mg. Dies entspricht einem Teelöffel Salz pro Tag und beinhaltet sowohl jenes Salz, das wir beim Kochen und Essen hinzufügen, wie auch Salz, das bereits in industriell gefertigten Nahrungsmitteln enthalten ist. Generell enthalten die meisten Fertiggerichte zur Geschmacksbildung relativ viel Salz und es ist keine schlechte Idee, den täglichen Salzkonsum im Auge zu behalten. Menschen, die auf Natriumbelastung mit Blutdruckanstiegen reagieren, sollten ihre Salzaufnahme und damit den Natriumanteil in ihrer Diät reduzieren.

Weniger Kochsalz zu sich zu nehmen kann eine ziemliche Herausforderung sein. Sie müssen es jedoch nicht sofort ganz weg lassen. Unser Geschmacksempfinden lässt sich glücklicherweise langsam aber sicher umgewöhnen, wenn man den Salzgehalt Schritt für Schritt reduziert. Nach einiger Zeit werden Sie salzarme Nahrung bevorzugen.

EMPFEHLUNGEN

- § Probieren Sie das Essen, ehe Sie es salzen. Vielleicht brauchen Sie gar kein zusätzliches Salz!
- § Lernen Sie, wo Salz in industriell gefertigten Nahrungsmitteln versteckt ist. Gehen Sie davon aus, dass die meisten Fertiggerichte viel Salz enthalten.
- § Verwenden Sie zur Geschmacksverbesserung Kräuter statt Salz.

SALZREICHE NAHRUNGSMITTEL

Industriell gefertigte Nahrungsmittel wie Konserven, Tiefkühlgerichte, „Fast Food“ und selbst Baby-nahrung können übermäßig viel Salz oder Natrium enthalten.“

Analog zu den Themen Natriumsensitivität und Knochengesundheit enthielt der EUROGENE-Nutrigenomikbericht weitere Kapitel zu Fettstoffwechsel, Insulinsensitivität, Alkoholstoffwechsel, Sauerstoffradikal-Entgiftung sowie der Phase-I und -II der Biotransformation von Umweltchemikalien.

4.1.3 Studienpopulation und Rekrutierung

Für die Pilotstudie des Standorts Bonn wurden zwei Teilnehmergruppen rekrutiert:

Gruppe „Adipositas“

Personen mit Adipositas Grad-I und höher ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ bzw. Personen unter 18 Jahren Überschreiten der 97%-Perzentile). Einschlusskriterien: kaukasisch, Unterzeichnung der Einverständniserklärung, keine maligne oder konsumierende Grunderkrankung. In der Gruppe mit $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ fand auf Wunsch der Teilnehmer eine leitliniengerechte ärztliche Beratung zur Adipositas statt.

Gruppe „Schlanke Kontrolle“

Personen mit einem niedrig normalen Körpergewicht ($\text{BMI} \geq 18,5 \leq 23 \text{ kg/m}^2$). Einschlusskriterien: kaukasisch, Unterzeichnung der Einverständniserklärung, keine maligne oder konsumierende Grunderkrankung.

Rekrutierung der Teilnehmer

Die Teilnehmer beider Gruppen wurden über Anzeigen in der Lokalpresse, Aushänge in Mensen der Universität Bonn sowie durch Anzeigen im Internetportal der Universität Bonn rekrutiert. Die Studie wurde darüber hinaus in einem Kurzvortrag im Mai 2008 vor Studenten/innen der Ernährungswissenschaften vorgestellt und zur Teilnahme eingeladen. Der Studienaufruf wurde zudem an die Koordinationsstelle des interdisziplinären Adipositas Arbeitskreises der Region Bonn geschickt sowie an lokale Arztpraxen und niedergelassene Ökotrophologen.

4.1.4 Material und Methoden

Statistik

- Vergleich klinische- und Laborcharakteristiken sowie von Genscores „Adipositas“ vs. „Schlank“: Ungepaarter t-Test, Mann-Whitney U-Test.
- Korrelation der Biomarker untereinander: Produktkorrelation nach Pearson.
- Vergleich der Anzahl von Personen mit homozygoter und/oder heterozygoter Träger-schaft eines Risiko-Allels, „Adipositas“ vs. „Schlank“: Chi-Quadrat-Test.
- Gen-Biomarker Assoziation (drei Genotypen, ein Biomarker): Varianzanalyse (ANOVA).

Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert $< 0,05$ festgelegt und p-Werte $< 0,1$ als Trends interpretiert. Eine Adjustierung für Mehrfachtestung erfolgte aufgrund des Pilotcharakters der Studie nicht. Statistik-Software: SPSS 17.0, SPSS Inc., Chicago, USA.

Datenbank-Software: Excel- und Access, Microsoft Inc., USA.

Laborwerte, genetische Tests und Parameter der Körperzusammensetzung

- Alle Blut- und Serumparameter wurden am Zentrallabor des Instituts für Klinische Chemie und Pharmakologie am UKB analysiert. Die Blutentnahme erfolgte unter Nüchternbedingungen zwischen 8:30-9:30 Uhr. Aufgrund der unmittelbaren Nähe zum Zentrallabor waren optimale präanalytische Verhältnisse gegeben. Das Zentral-labor am UKB nimmt routinemäßig an Qualitätskontrollen der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) teil und arbeitet nach den Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriums-mäßiger Untersuchungen (RiliBÄK).
- Die Genotypisierung erfolgte im zertifizierten Firmenlabor von Sciona Inc., USA, unter der Verwendung der Illumina Bead Express Plattform und des Taqman (Applied Bio-systems, USA); Darstellung der Befundübermittlung in Abbildung 10.
- Die Probenentnahme (Mundschleimhautabstrich) erfolgte unter Verwendung von SK-004 Abstrichtupfern der Firma ISOHELIX, London, UK.
- Die Parameter Gewicht, Körperfettmasse, Körperwasser, fettfreie Körpermasse und Knochenmasse wurden mittels Bio-Impedanz-Analyse auf einer Körperfett-Analyse-waage, TANITA-BC-420-MA (TANITA-Corporation)⁵² ermittelt.

Hinweis des Sciona-Labors:

"This test was performed in compliance with the requirements for high complexity tests under the Clinical Laboratory Improvement. Limitations: This test will not detect large DNA rearrangements or deletions; however the genetic testing is greater than 99% accurate. Only rare polymorphisms will affect the outcome of this genotyping."

Sciona™ Genetic Test Results Report

PHYSICIAN		SPECIMEN		SUBMITTER	
Name:	Markus P Look MD	Specimen Type:	SWAB	Name:	A763283 EUROGENE - KLINBIO
Address:	Institut für Klinische Chemie und Pharmakologie Universitätsklinikum Bonn,	Date Collected:	08/11/2008	Date of Birth:	06/22/1984
		Date Received:	08/14/2008	ID#:	25283
		Date Reported:	09/09/2008	Gender:	Female

Abbildung 10
Originalbefund einer Genotypisierung aus dem SCIONA-Labor

GENETIC TEST RESULTS:

Gene	Location/Genotype	Results	Gene	Location/Genotype	Results
ACE	Insertion/Deletion	Insertion/Deletion	IL6	Variation -634 G>C	G,G
ADH1B	Variation +3169 G>A	G,G	IL6	Variation -174 G>C	G,G
ADH1B	Variation +13471 C>T	C,C	LIPC	Variation -557 C>T	C,C
ADH1C	Variation +13044 A>G	A,G	LIPC	Variation -293 G>A	G,G
AGT	Variation +803 C>T	T,T	LPL	Variation +1595 C>G	C,C
ALDH2	Variation +36919 G>A	G,G	MTHFR	Variation +677 C>T	C,C
APOC3	Variation +3175 C>G	C,G	MTHFR	Variation +1298 A>C	AA
CBS	Variation +699 C>T	C,C	MTR	Variation +2756 A>G	AA
CETP	Variation +279 G>A	AA	MTRR	Variation +66 A>G	A,G
COL1A1	Variation +2046 G>T	G,G	NOS3	Variation +894 G>T	N/A**
CYP1A1	Variation +2453 A>G	AA	PON1	Variation +7703 T>A	T,T
CYP1A2	Variation -739 T>G	T,T	PON1	Variation +16341 A>G	A,G
CYP1A2	Variation -163 A>C	AA	PPARG	Variation Pro12 Ala	C,C
CYP1A2	Variation +5345 C>T	T,T	SOD2	Variation +47 C>T	C,C
EPHX1	Variation +3202 T>C	T,T	SOD3	Variation +760 C>G	C,C
GSTM1	Present/Deletion	Deletion	TNF	Variation -308 G>A	G,A
GSTP1	Variation +313 A>G	AA	VDR	Variation +25920 T>C	C,C
GSTP1	Variation +341 C>T	C,C	VDR	Variation +58980 A>G	AA
GSTT1	Present/Deletion	Present	VDR	Variation +60058 T>C	T,C

4.2 FRAGESTELLUNGEN

Die Datensätze der EUROGENE-Pilotstudie Bonn erlaubten die Bearbeitung mehrerer Fragen, die für die praktische Anwendung (nutri-)genetischer Verfahren in der Präventionsmedizin von Bedeutung sind. Es handelt sich sowohl um a-priori-Fragestellungen, die im TA des offiziellen EU-Projekts vorformuliert waren, als auch um nachgeschobene (post-hoc) Fragestellungen.

- I. Bewertung der Handhabbarkeit des Verfahrens aus Sicht des Arztes. Dies betrifft die technischen, organisatorischen und rechtlichen Belange.
- II. Bewertung des nutrigenetischen Verfahrens aus Sicht der Studienteilnehmer.

- III. Vergleich der Verteilungen der im EUROGENE-Programm inkludierten Risiko-Allele in beiden Gruppen und Subgruppen, Adipositas mit und ohne Metabolisches Syndrom.
- IV. Vergleich der Verteilungen mehrerer Risiko-Allele anhand von Summenscores für KHK, C1-/Homocystein-Stoffwechsel und Knochengesundheit, die analog zu den Arbeiten in Kapitel 3 gebildet wurden.
- V. Lassen sich aufgrund der Zusatzinformation über die Trägerschaft bestimmter Risiko-Allele relevante Präventionsratschläge an die Teilnehmer erteilen, die durch publizierte Studien untermauert wurden?
- VI. Finden sich weitere, signifikante Genotyp-Phänotyp-Assoziationen?

4.3 ERGEBNISSE

4.3.1 Bewertung der Handhabbarkeit des Verfahrens durch den Studienarzt

Aus Sicht des Studienleiters und Autors dieser Arbeit ist die Handhabbarkeit des Verfahrens mit „gut“ zu bewerten. Dies lässt sich aus den folgenden Feststellungen ableiten, die während der Studie gemacht werden konnten:

- Das Aufklärungsgespräch (15-20 Minuten), Unterzeichnung der Einverständnis-/Datenschutzerklärung, Analyse der Körperzusammensetzung und Ausfüllen des Online-Fragebogens konnten in allen Fällen nach Protokoll durchgeführt werden. Hinzu kamen internistisches Anamnesegespräch, orientierende klinische Untersuchung, Blutdruck- und Pulsmessung sowie eine Blutentnahme. Am Ende des Termins erfolgte die Erläuterung der Funktionen des Onlineportals und die Aushändigung der Zugangsdaten. Unter Studienbedingungen nahm dies im Mittel in der Gruppe „Schlank“ eine Stunde und in der Gruppe „Adipositas“ eine Stunde und dreißig Minuten in Anspruch.
- Für die Studie wurde bei der Ethikkommission der Universität Bonn ein formaler Ethik-Antrag gestellt.
- Der Versand der anonymisierten DNA-Proben, das Aufspielen der genetischen Daten auf das EUROGENE-Portal sowie die Zuordnung der Probe zu den jeweiligen Teilnehmern verlief fehlerfrei. Zur Plausibilitätskontrolle der Blut- und DNA-Proben wurde die Serum-Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Aktivität der Teilnehmer mit ihren ACE_Ins/Del-Genotypen verglichen.

- Die Nutrigenomikberichte konnten von einem Internet-fähigen PC außerhalb des Instituts von den Teilnehmern unter Verwendung ihrer Zugangsdaten erstellt und herunter geladen werden.
- Die Besprechung der Resultate erfolgte anhand der Resultate der Genotypisierung und der Blut-Parameter unter Zuhilfenahme des Nutrigenomikberichtes und wurde an einer Stichprobe von zehn Teilnehmern durchgeführt. Die Dauer dieses Gesprächs betrug im Mittel eine Stunde. Darüber hinaus wurde mit den übrigen Teilnehmer per Telefon und e-Mail kommuniziert. Die Ergebnisse der Labortests wurden, begleitet von einem Arztbrief, allen Teilnehmern in Kopie zugesandt und auch im Einzelfall den Hausärzten übermittelt.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sämtliche organisatorischen- und technischen Details des Verfahrens auf den ärztlichen Alltag übertragbar sind. Der zusätzliche Zeitaufwand dafür beträgt zwischen dreißig Minuten und einer Stunde.

4.3.2 Bewertung des Verfahrens durch die Studienteilnehmer

Die Bewertung des nutrigenetischen Verfahrens aus Sicht der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines Fragebogens, der per e-Mail an die Teilnehmer der Studie versandt wurde. Zum Zeitpunkt der Evaluation der Teilnehmerzufriedenheit hatten achtundsiebzig Teilnehmer/Innen an der Studie teilgenommen. Vierundvierzig davon retournierten einen Evaluationsfragebogen ausgefüllt. Dies entsprach einer Quote von 56,4%. Mehr als 80 % der Teilnehmer waren der Auffassung („trifft sehr zu“ & „trifft zu“), sich nicht in der Lage zu fühlen, den Test ohne ärztliche Begleitung durchführen zu lassen. Lediglich 9,1 % bewerteten das Abrufen der Online-Ergebnisse als kompliziert. Die genaue Auswertung der einzelnen Fragen zum Verfahren an die Teilnehmer findet sich auf Tabelle 4.

4 Praktischer Teil

Tabelle 4

Ergebnisse der Teilnehmerbefragung zu genetischer Diagnostik und Präventionsempfehlungen

NR	FRAGE	TRIFFT SEHR ZU	TRIFFT ZU	UNSICHER	TRIFFT EHER NICHT ZU	TRIFFT GANZ UND GAR NICHT ZU
1	Ärzte können die Gründe für genetische Tests gut erklären	40,9	54,5	4,5	0,0	0,0
2	Mein Arzt konnte meine Bedenken zum genetischen Datenschutz ausreichend zerstreuen	40,9	40,9	18,2	0,0	0,0
3	Die klinischen Mitarbeiter sind im Umgang mit den genetischen Tests sehr effizient und gut ausgebildet	18,2	52,3	29,5	0,0	0,0
4	Manchmal frage ich mich, ob die genetische Beratung der Ärzte korrekt ist	0,0	11,4	15,9	43,2	29,5
5	Ich finde, die Kosten für den Gentest sind angemessen	6,8	31,8	38,6	20,5	2,3
6	Neue Tests wurden mir sorgfältig und ohne Zeitdruck erklärt	34,1	45,5	18,2	2,3	0,0
7	Die Kosten meiner Behandlung übersteigen meine finanziellen Mittel	13,6	22,7	43,2	9,1	11,4
8	Ich kann problemlos Behandlungstermine bei Fachärzten, Genetikern und Ernährungsberatern bekommen	2,3	27,3	56,8	13,6	0,0
9	Ich musste zu lange auf die Ergebnisse meines Gentests warten	0,0	4,5	15,9	59,1	20,5
10	Die Ärzte haben meine Bedenken hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf meine Familie nicht zerstreuen können Sie waren viel zu sachlich und unpersönlich	0,0	2,3	13,6	27,3	56,8
11	Die klinischen Mitarbeiter waren sehr freundlich und konnten mir meine Ergebnisse und wie ich sie abrufen kann gut erklären	52,3	36,4	11,4	0,0	0,0
12	Das Abrufen der Online-Ergebnisse ist sehr kompliziert	0,0	9,1	18,2	52,3	20,5
13	Der Lebensstil-Fragebogen war schwer nachvollziehbar	2,3	18,2	15,9	50	13,6
14	Ich habe Zweifel an den Fähigkeiten der mich behandelnden Ärzte und klinischen Mitarbeiter	0,0	0,0	2,3	27,3	70,5
15	Ich vertraue den Ärzten und klinischen Mitarbeitern und glaube, dass sie mich ohne Zeitdruck behandeln können	27,3	45,5	15,9	11,4	0,0
16	Ich wäre nicht bereit, den genetischen Test ohne einen Arzt auszuführen	40,9	38,6	13,6	6,8	0,0
17	Die Ergebnisse waren leicht nachvollziehbar und haben mich noch mehr motiviert, meine Ernährung und meine Lebensweise zu verändern	4,5	36,4	31,8	20,5	6,8
18	Ich kann dieses Verfahren meinen Freunden und Verwandten empfehlen	18,2	47,7	22,7	9,1	2,3

4.3.3 Vergleich klinischer Daten und Laborparameter zwischen beiden Gruppen

Tabelle 5 zeigt klinische und anthropometrische Charakteristiken sowie Laborparameter für beide Gruppen. Die Blutbiomarker wurden nach Stoffwechselwegen in Subgruppen aufgeteilt. Abweichungen in der Anzahl der Gruppen pro Parameter, die durch technische Umstände zu einzelnen fehlenden Daten führten, sind in der ersten Spalte der Tabelle unter dem jeweiligen Parameter angegeben. Sofern keine Angaben zur Gruppenstärke gemacht werden, handelt es sich um 102 Fälle.

Tabelle 5
EUROGENE-Kollektiv Bonn: Klinische- und Laborcharakteristiken

PARAMETER	SCHLANK	ADIPOSITAS	p-WERT
ANTHROPOMETRISCHE- UND LEBENSSTIL DATEN	MW ± SD (Range)	MW ± SD (Range)	
Weiblich (n)	35	34	ns
Männlich (n)	16	17	ns
Alter (Jahre ± SD)	24,7 ± 4,81 (19-51)	34,8 ± 9,23 (17-68)	< 0,001
Größe (cm)	174,20 ± 9,04 (159-193)	173,82 ± 9,03 (155-191)	ns
Gewicht (kg)	61,68 ± 8,14 (47,7-81,7)	115,38 ± 21,2 (81,2-204,6)	< 0,001
BMI (kg/m ²)	20,26 ± 1,35 (17,4-22,6)	38,08 ± 7,03 (28,8-63,9)	< 0,001
Blutdruck, systolisch (mmHg)	122,35 ± 11,4 (103-146)	139,83 ± 17,47 (106-186)	< 0,001
Blutdruck, diastolisch (mmHg)	74,28 ± 8,02 (58-92)	86,84 ± 11,82 (66-116,5)	< 0,001
Puls (Schläge/min)	68,24 ± 10,94 (52-102)	69,57 ± 9,90 (43,5-92)	ns
Bauchumfang (cm)	74,87 ± 5,74 (64-90)	117,01 ± 16,40 (90-160)	< 0,001
Fettfreie Masse (kg)	49,78 ± 9,24 (38,2-74,0)	64,59 ± 13,19 (45,7-119,9)	< 0,001
Körperfett (%)	19,55 ± 7,12 (7,0-33,1)	43,26 ± 7,92 (21,5-55,9)	< 0,001
Körperwasser (%)	55,76 ± 4,44 (47,3-64,7)	41,84 ± 5,06 (33,9-55,7)	< 0,001
Knochenmasse (kg)	2,51 ± 0,44 (2,0-3,6)	3,23 ± 0,61 (2,3-5,8)	< 0,001
Metabolisches Syndrom (n)	0	31	< 0,001
Antidepressiva (n)	0	3	ns
Multivitamine (n)	2	3	ns
Aktive Raucher (n)	8	8	ns
Blutdruckmedikation (n)	0	10	< 0,001
Alkohol (ml/Tag)	18,0 ± 14,4	14,1 ± 26	ns
Koffein (mg/Tag)	101 ± 95	185,6 ± 124,5	< 0,001
Natriumaufnahme (mg/Tag)	1590,24 ± 770	1790,4 ± 877	0,08

4 Praktischer Teil

Fortsetzung Tabelle 5

LABORWERTE	SCHLANK	ADIPOSITAS	p-WERT
LIPIDE			
Cholesterin (mg/dl)	182,6 ± 35,9 (126-294)	191,5 ± 37 (115-260)	ns
HDL-Cholesterin (mg/dl)	63,5 ± 10,7 (48-92)	46,6 ± 10,9 (29-77)	< 0,001
LDL-Cholesterin (mg/dl)	99,7 ± 31,1 (61-207)	120,9 ± 30 (55-179)	< 0,001
Triglyzeride (mg/dl)	102,76 ± 42,7 (29-239)	150 ± 88 (29-505)	0,001
Apo A1 (g/l)	1,8 ± 0,25 (1,4-2,5)	1,6 ± 0,29 (1,1-2,5)	< 0,001
Apo B (g/l)	0,79 ± 0,21 (0,5-1,4)	0,99 ± 0,24 (0,5-1,5)	< 0,001
Apo B/Apo A	0,44 ± 0,12 (0,3-0,9)	0,65 ± 0,19 (0,3-1,3)	< 0,001
Lipoprotein (a) (mg/l)	116,2 ± 133,4 (<24-547)	155 ± 154,3 (<24-699)	ns
GLUKOSE-INSULIN-STOFFWECHSEL			
Nüchtern-Glukose (mg/dl)	83,1 ± 6,5 (69-97)	98,6 ± 16,7 (80-187)	< 0,001
HbA _{1c} (%)	5,14 ± 0,27 (4,6-5,7)	5,5 ± 0,6 (4,8-6,6)	< 0,001
Nüchtern-Insulin (mU/l)	4,1 ± 2,4 (<2-12,7)	16,6 ± 8,9 (3,7-43,1)	< 0,001
HOMA-Index	0,86 ± 0,51 (0,36-2,73)	4,1 ± 2,6 (0,8-10,8)	< 0,001
C-Peptid (µg/l)	1,44 ± 0,5 (0,7-3,8)	3,1 ± 1,2 (1,4-6,7)	< 0,001
ENTZÜNDUNGSWERTE			
C-reaktives Protein (mg/l)	1,6 ± 2,2 (0,2-9,3)	6,7 ± 5,1 (0,4-19,5)	< 0,001
IL-6 (pg/ml)	<2,0 ± 0,0 (-)	2,6 ± 1,03 (<2,0-7,1)	< 0,001
IL-8 (pg/ml)	5,9 ± 1,42 (<5,0-10,4)	7,3 ± 2,31 (<5,0-13,5)	< 0,001
Leukozyten (10 ³ /l)	5 ± 1,4 (2,7-8,8)	6,6 ± 1,4 (3,7-10,0)	< 0,001
Neutrophile Granulozyten (%)	53,6 ± 8,6 (29,4-69,6)	58,5 ± 9,0 (36,6-76,4)	0,006
C1-STOFFWECHSEL/B-VITAMINE			
Vitamin B ₁ (nmol/l, EDTA-Blut)	156,6 ± 27,58 (117-231)	171,6 ± 29,7 (110-244)	0,01
Vitamin B ₂ (nmol/l, EDTA-Blut) Schlank: n=49, Adipositas: n=49	327,1 ± 50,1 (240-446)	312 ± 52,8 (165-465)	ns
Vitamin B ₆ (µg/l, EDTA-Blut)	23,6 ± 13,4 (11,2-90,0)	26,5 ± 27,1 (13,1-202)	ns
Vitamin B ₁₂ (pg/ml)	476,7 ± 168 (242-959)	558,5 ± 180,1 (342-1355)	0,02
Folsäure (ng/ml)	10,3 ± 4,4 (2,5- >20,0)	8,9 ± 4,1 (3,2- >20,0)	0,1
Homocystein (µmol/l, Plasma)	9,5 ± 1,9 (5,93-14,2)	9,7 ± 2,3 (5,64-17,1)	ns

4 Praktischer Teil

Fortsetzung Tabelle 5

LABORWERTE	SCHLANK	ADIPOSITAS	p-WERT
VITAMIN A UND- E			
Vitamin A (µg/dl)	62,1 ± 14 (37,8-92,7)	62,3 ± 23,6 (27,9-157,1)	ns
Vitamin E (µg/dl)	1168,6 ± 212,8 (811-1801)	1390 ± 398 (774,8-2364)	< 0,001
KNOCHENSTOFFWECHSEL			
25-OH Vitamin D (ng/ml)	27,3 ± 12,1 (6,2-60)	17,7 ± 11,6 (<4,0-49,1)	< 0,001
Osteocalzin (ng/ml) Schlank: n=49, Adipositas: n=50	7,9 ± 3,4 (<2,0-17,0)	5,7 ± 4,2 (<2,0-24,7)	0,005
Knochen-Alkalische Phosphatase (µg/l)	12,2 ± 9,1 (4,9-65)	12,7 ± 4,2 (6,3-24,2)	ns
Parathormon (pg/ml) Schlank: n=47, Adipositas: n=50	23,3 ± 8,2 (5-42)	39,5 ± 2,6 (10-94)	< 0,001
Kalzium (mmol/l)	2,32 ± 0,08 (2,2-2,5)	2,26 ± 0,1 (2,0-2,4)	0,001
Phosphat (mmol/l) Schlank: n=45, Adipositas: n=47	1,12 ± 0,14 (0,8-1,43)	1,04 ± 0,15 (0,78-1,42)	0,01
Magnesium (mmol/l)	0,82 ± 0,08 (0,6-0,94)	0,81 ± 0,06 (0,71-0,97)	ns
LEBER- UND NIERENFUNKTION			
Kreatinin (mg/dl)	0,82 ± 0,13 (0,54-1,1)	0,82 ± 0,17 (0,45-1,4)	ns
Cystatin C (mg/l)	0,66 ± 0,08 (0,47-0,88)	0,74 ± 0,1 (0,6-1,1)	< 0,001
Harnstoff (mg/dl)	24,36 ± 6,5 (113-46)	29 ± 8,5 (13-50)	0,003
GOT (U/l)	19,9 ± 4,4 (11-31)	24,3 ± 15 (10-96)	0,052
GPT (U/l)	18,7 ± 7,4 (6-48)	38,1 ± 31 (6-181)	< 0,001
G-GT (U/l)	21,2 ± 8 (8-56)	38,9 ± 18,9 (18-117)	< 0,001
Bilirubin (mg/dl) Schlank: n=49, Adipositas: n=48	0,62 ± 0,3 (0,24-1,9)	0,49 ± 0,27 (0,2-1,7)	0,045
Alkalische Phosphatase (U/l)	65,9 ± 23,1 (32-168)	75,8 ± 19,1 (45-137)	0,021
ENDOKRINOLOGIE/RAAS-SYSTEM			
TSH (µU/ml)	2,05 ± 1,4 (0-8,5)	1,98 ± 1 (0,4-5,5)	ns
Serotonin (µg/l) Schlank: n=48, Adipositas: n=51	148,3 ± 71,7 (27-377,8)	118,4 ± 55,5 (12,7-234,5)	0,022
IGF-1 (ng/ml)	187,1 ± 54,6 (95-352)	158,18 ± 62,4 (59-345)	0,014
IGF-1BP3 (µg/ml)	5,0 ± 0,76 (3,4-6,8)	4,8 ± 1,1 (2,3-7,4)	ns
Aldosteron (pg/ml) Schlank: n=33, Adipositas: n=42	161,4 ± 122,4 (43-656)	128,6 ± 82,5 (49-442)	ns
Laktat (mg/dl)	1,1 ± 0,34 (0,6-2,2)	1,47 ± 0,9 (0,6-6,6)	0,007

Fortsetzung Tabelle 5

LABORWERTE	SCHLANK	ADIPOSITAS	p-WERT
ENDOKRINOLOGIE/RAAS-SYSTEM (CONT.)			
ACE-Aktivität (U/l) n=100	28,3 ± 12,7 (12-67)	24,4 ± 11,2 (12-59)	ns
Zink im Serum (µg/dl)	88,7 ± 11,3 (67-115)	87,3 ± 10,4 (62-119)	ns

Werte als Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD) sowie min. und max. Werte in Klammern (Range). p nach Student *t*-Test, Mann-Whitney *U*-Test, oder Chi-Quadrat-Test.

Es bestand eine hochsignifikante Altersdifferenz zwischen den Gruppen. Die Gruppe „Adipositas“ war im Mittel um ca. 10 Jahre älter als die Gruppe „Schlank“. Darüber hinaus fanden sich signifikante Unterschiede in den Parametern der Körperzusammensetzung, den Blutfettparametern – mit Ausnahme des Gesamt-Cholesterins und dem Lipoprotein (a) –, den Parametern des Glukose-Insulin-Stoffwechsels sowie den Entzündungsmarkern CRP, IL-6, IL-8, Leukozytenzahl und den neutrophilen Granulozyten (absolute Zahl sowie % der Leukozyten). Die mittleren Vitamin B₁- und Vitamin B₁₂-Spiegel lagen in der Adipositasgruppe signifikant höher, während sich das Plasma-Homocystein zwischen beiden Gruppen nicht unterschied.

Mit Ausnahme der Serum-Magnesiumspiegel und der Aktivität der Knochen-Alkalischen Phosphatase unterschieden sich alle Parameter des Knochenstoffwechsels zwischen beiden Gruppen. Das Serum Kreatinin unterschied sich nicht signifikant, während sich beim Cystatin-C und beim Harnstoff signifikante Unterschiede ergaben. Für alle getesteten Parameter der Leberfunktion bestanden signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, mit Ausnahme der GOT-Aktivität. Weitere signifikante Differenzen fanden sich für die Serum-Serotonin-Spiegel, die IGF-1-Konzentrationen sowie für die Plasma-Laktatwerte.

Tabelle 6 zeigt Korrelationen zwischen den Parametern des Metabolischen Syndroms und dem HOMA-Index mit Blutbiomarkern über das gesamte Studienkollektiv von 102 Teilnehmern. Im Falle einzelner fehlender Werte ergibt sich die Gruppenstärke aus den Angaben in Tabelle 5.

4 Praktischer Teil

Tabelle 6

Korrelationen der Parameter des Metabolischen Syndroms und des HOMA-Index mit weiteren Biomarkern und BIA-Daten für die gesamte Studienpopulation

Met Syndr/HOMA vs. Lipide	Triglyzeride	HDL-Ch.	Glukose	Bauchumfang	Blutdruck syst.	HOMA-Index
Cholesterin	0,45**	0,2*	0,06	0,01	0,1	0,07
LDL-C	0,37**	-0,18	0,2*	0,2*	0,31**	0,22*
Lipoprotein (a)	0,1	-0,04	-0,04	0,04	0,05	0,04
Apo B/A	0,43**	-0,65**	0,34**	0,4**	0,3**	0,36**
Triglyzeride	-	-0,24*	0,32**	0,26*	0,23*	0,29**
vs. Bio-Impedanz Analyse	Triglyzeride	HDL-Ch.	Glukose	Bauchumfang	Blutdruck syst.	HOMA-Index
BMI	0,21*	-0,58**	0,46**	0,92**	0,56**	0,66**
Körperfett (%)	0,21*	-0,47**	0,41**	0,82**	0,39**	0,63**
Fettfreie Masse (kg)	0,14	-0,52**	0,43**	0,72**	0,5**	0,41**
Körperwasser (%)	-0,19	0,39**	-0,37**	-0,8**	-0,38**	-0,69**
Knochenmasse (kg)	0,13	-0,53**	0,37**	0,72**	0,38**	0,39**
-vs. Inflammationsmarker	Triglyzeride	HDL-Ch.	Glukose	Bauchumfang	Blutdruck syst.	HOMA-Index
CRP	0,13	-0,33**	0,32**	0,67**	0,26**	0,51**
IL-6	0,05	-0,33**	0,28**	0,5**	0,14	0,5**
IL-8	0,07	-0,24*	0,33**	0,3**	0,23**	0,28**
Leukozyten (absolut)	0,22*	-0,22*	0,32*	0,41**	0,18	0,52**
Lymphozyten (%)	0,16	0,1	-0,27**	-0,3**	-0,2*	-0,3**
-vs. Knochenstoffwechsel	Triglyzeride	HDL-Ch.	Glukose	Bauchumfang	Blutdruck syst.	HOMA-Index
Vitamin D	-0,3**	0,24*	-0,25*	-0,34**	-0,26*	-0,34**
Osteocalzin	-0,02	-0,08	-0,25*	-0,26**	-0,01	-0,36**
Knochen-AP	0,07	-0,13	0,09	0,08	0,04	0,15
Parathormon	0,21*	-0,39**	0,19	0,48**	0,41**	0,35**
Kalzium	-0,01	0,31**	-0,23*	-0,41**	-0,32**	-0,12
Phosphat	-0,1	0,24*	-0,3**	-0,28**	-0,38**	-0,12
-vs. B-Vit/Homocystein	Triglyzeride	HDL-Ch.	Glukose	Bauchumfang	Blutdruck syst.	HOMA-Index
Homocystein	0,03	-0,15	0,19	0,07	0,04	0,15
Vitamin B2	0,09	0,03	-0,04	0,13*	-0,01	-0,14
Vitamin B6	0,1	0,05	0,16	0,08	0,03	0,15
Vitamin B12	0,01	-0,1	0,21*	0,19	0,07	0,23*
Folsäure	-0,1	0,28**	-0,17	-0,29**	-0,19	-0,27*
-vs. weitere Parameter	Triglyzeride	HDL-Ch.	Glukose	Bauchumfang	Blutdruck syst.	HOMA-Index
Laktat	0,29**	-0,15	0,35**	0,29**	0,45	0,55*
Serotonin	0,02	0,16	-0,15	-0,25*	-0,24*	-0,13
IGF-1	-0,32**	0,18	-0,32**	-0,31**	-0,26**	-0,21*
IGF-BP3	0,14	0,1	0,1	-0,15	-0,22*	0,01
HbA1C	0,12	-0,38**	0,71**	0,41**	0,25*	0,53**

*p < 0,05, **p < 0,01, nach Pearson

Innerhalb der Gruppe „Schlank“ (Männer und Frauen) war die prozentuale Fettmasse hochsignifikant ($p < 0,01$) korreliert mit dem systolischer Blutdruck ($r = -0,42$), dem Harnstoff ($r = -0,41$), dem HDL-Cholesterin ($r = 0,44$), dem Ferritin ($r = -0,42$), und dem CRP ($r = 0,37$).

4.3.4 Vergleich der Häufigkeiten der Trägerschaft von Risiko-Allelen

Tabelle 7 zeigt die Häufigkeiten der Trägerschaft eines oder zweier Risiko-Allele in beiden Gruppen für die in EUROGENE getestete Gene.

Tabelle 7

Verteilung der Risiko-Allele zwischen den Gruppen „Schlank“ (n=51) und „Adipositas“ (n=51); (n/n): „Schlank“/„Adipositas“)

GEN	RISIKO-GENOTYPEN (STOFFWECHSELZUORDNUNG)	SCHLANK	ADIPOSITAS
		n (%)	n (%)
ACE ^u _Ins/Del	I/D + D/D Vaskulär/Endothelfunktion	41 (80,4%)	40 (78,4%)
ACE ^u _Ins/Del	I/I + I/D Natrium-Sensitivität/Hypertonie	36 (70,6%)	40 (78,4%)
ADH1C_13044A>G n=101 (51/50)	AA Geringere Kardioprotektion bei mod. Alkoholkonsum	17 (33,3%)	16 (31,4%)
AGT ^u _803T>C	CC + CT Natrium-Sensitivität/Hypertonie	33 (64,7%)	38 (74,5%)
APOC3_3175C>G n=101 (51/50)	CG + GG Lipidstoffwechsel	13 (25,5%)	10 (20%)
CBS_699_C>T n=100 (49/51)	CC Vaskulär/Endothelfunktion	26 (53,1%)	27 (52,9%)
CETP_279G>A	GG Vaskulär/Endothelfunktion/Lipide	17 33,3%	16 (31,4%)
COL1A1_2046_G>T n=99 (51/48)	GT + TT Knochenintegrität/Frakturen	21 (41,2%)	16 (33,3%)
GSTM1 ^u _Pres/Del	Deletion Detoxifikation via Phase-II Metabolismus	34 (66,7%)	33 (64,7%)
GSTP1_313A>G	AG + GG Detoxifikation via Phase-II Metabolismus	31 (60,8%)	27 (52,9%)
GSTP1 ^u _341C>T n=101 (50/51)	CT + TT Detoxifikation via Phase-II Metabolismus	9 (18%)	13 (25,5%)
GSTT1 Pres/Del	Deletion Detoxifikation via Phase-II Metabolismus	7 (13,7%)	10 (19,6%)
IL6 ^u _174G>C n= 101 (51/50)	GC + CC Inflammation/Endothelfunktion/Insulinempfindlichkeit	35 (68,6%)	31 (62%)
IL6 ^u _174 G>C n=101 (51/50)	GG + GC Knochenumsatz	41 (80,4%)	47 (94%)
IL6_634G>C n=101, (50/51)	GC + CC Inflammation/Endothelfunktion	7 (14%)	9 (17,6%)
LIPC_293G>A	GA + AA Endothelfunktion/Insulinempfindlichkeit	20 (39,2%)	20 (39,2%)
LIPC_557C>T	CT + TT Endothelfunktion/Insulinempfindlichkeit	20 (39,2%)	19 (37,3%)
LPL_1595C>G	CC Lipidstoffwechsel	44 (86,3%)	38 (74,5%)
MTHFR ^u _677C>T	CT + TT Endothelfunktion/Homocystein	31 (60,8%)	28 (54,9%)
MTHFR ^u _1298A>C	AC + CC Endothelfunktion/Homocystein	30 (58,8%)	30 (58,8%)
NOS3_894G>T n=99 (50/49)	GT + TT Endothelfunktion	24 (48%)	25 (51%)

4 Praktischer Teil

Fortsetzung Tabelle 7

GEN	RISIKO-GENOTYPEN (STOFFWECHSELZUORDNUNG)	SCHLANK	ADIPOSITAS
		n (%)	n (%)
PON1 ^u _16341A>G	AG + GG	27	25
	Kardiovaskulär	(52,9%)	(49,0%)
PON1 ^u _7703T>A	TT	22	20
	Kardiovaskulär	(43,1%)	(39,2%)
†PPARG ^u _33C>G	CC	43	30
	Insulinempfindlichkeit/T2D	(84,3%)	(58,8%)
SOD2 ^u _28C>T	CC	13	11
	Höhere intermediäre H ₂ O ₂ -Produktion, intrazellulär	(25,5%)	(21,6%)
TNFα ^u _308G>A n=101 (50/51)	GA + AA	17	13
	Kardiovaskulär/Inflammation/Knochenintegrität/Insulinempfindlichkeit	(34%)	(25,5%)
††VDR_+60058T>C	TC + CC	44	32
	Knochenintegrität	(86,3%)	(62,7%)
VDR_+58980A>G	AA + AG	41	34
	Knochenintegrität/Insulinempfindlichkeit	(80,4%)	(66,7%)
VDR_+25920T>C	TC + CC	34	40
	Knochenintegrität	(66,7%)	(78,4%)

^uGene, für die in der Übersichtsarbeit von Janssens et al.³ signifikante Assoziationen zu diversen Erkrankungen ermittelt wurden. †p = 0,005; ††p = 0,003 (Chi-Quadrat-Test).

Durch fehlende Daten bedingte Änderungen der Gruppenstärken sind beim jeweiligen Gen angegeben. Die Prozentwerte in Klammern beziehen sich auf die jeweilige Gruppenstärke.

Tabelle 8 zeigt die Häufigkeiten der Trägerschaft eines oder zweier Risiko-Allele in beiden Gruppen in einer Subgruppe von 78 Teilnehmern für die Resultate der Genotypisierung dieser Varianten vorlagen

Tabelle 8

Verteilung der Risiko-Allele zwischen den Gruppen „Schlank“ (n=40) und „Adipositas“ (n=38) in einer Stichprobe aus 78 Teilnehmern

GEN	RISIKO-GENOTYPEN (STOFFWECHSELZUORDNUNG)	SCHLANK	ADIPOSITAS
		n (%)	n (%)
ADH1B_3169G>A	GA + AA	3	3
	Vermehrte Acetaldehyd-Bildung bei Alkoholkonsum	(7,5%)	(7,9%)
ADH1B_13471 C>T	CT + TT	0	0
	Vermehrte Acetaldehyd-Bildung bei Alkoholkonsum		
ALDH2_36919 G>A	GA + AA	0	0
	Vermehrte Acetaldehyd-Bildung bei Alkoholkonsum		
CYP1A1 ^u _2453 A>G n=77 (40/37)	AG + GG	5	3
	Karzinogen-Aktivierung im Phase-I Metabolismus	(10%)	(8,1%)
†EPHX1_3200 T>C	TT	15	22
	Karzinogen-Aktivierung	(37,5%)	(57,9%)
MTR_2765 A>G	AA	24	22
	Endothelfunktion/Homocystein	(60%)	(57,9%)
MTRR_66 A>G n=77 (39/38)	AG + GG	31	32
	Endothelfunktion/Homocystein	(79,5%)	(84,2%)
SOD3 ^u _760 C>G	CG + GG	2	1
	Kardiovaskulär/Inflammation	(5,1 %)	(2,6 %)

^uGene, für die in der Übersichtsarbeit von Janssens et al.³ signifikante Assoziationen zu diversen Erkrankungen ermittelt wurden †p = 0,07 (Chi-Quadrat-Test). Die Prozentwerte in Klammern beziehen sich auf die jeweilige Gruppenstärke.

Diese Stichprobe lag auch der Befragung zur Bewertung des Verfahrens durch die Teilnehmer (Tabelle 4) zugrunde.

In der Gegenüberstellung der Trägerschaft „ein- oder zwei Risiko-Allele“ vs. „kein Risiko-Allel“ zeigte sich mit Ausnahme des PPARG_33C>G und des VDR_+60058T>C für keines der in EUROGENE inkludierten Gene eine signifikante Differenz zwischen den Gruppen „Schlank“ und Adipositas (Tabelle 7). Die systematische Analyse zwischen den Gruppen „Schlank“ und „Adipositas“ ergab im mehr-faktoriellen Chi-Quadrat-Test nach Pearson, für die Verteilung von drei möglichen Genotypen signifikante Differenzen für den VDR_+60058T>C- ($p=0,008$) und den PPARG_33C>G-Polymorphismus ($p=0,016$); für den VDR_+25920T>C lag ein Trend vor ($p=0,083$). In der nach Geschlecht getrennten Analyse fanden sich für die weiblichen Teilnehmerinnen („Schlank“: $n=35$, „Adipositas“ $n=34$) signifikante Unterschiede für: den VDR_+60058T>C- ($p=0,01$), VDR_+25920T>C- ($p=0,023$) und den PPARG_33C>G-Polymorphismus ($p=0,007$), während bei diesen Polymorphismen für die männlichen Teilnehmer keine signifikanten Unterschiede zwischen Gruppen bestanden (Abbildungen 11 und 12).

4.3.5 Genotyp-Phänotyp-Assoziationen

Abbildung 11 zeigt die Verteilung der Häufigkeiten der Genotypen des VDR_+60058T>C-Polymorphismus in der gesamten Population sowie in der separaten Analyse für weibliche Teilnehmerinnen.

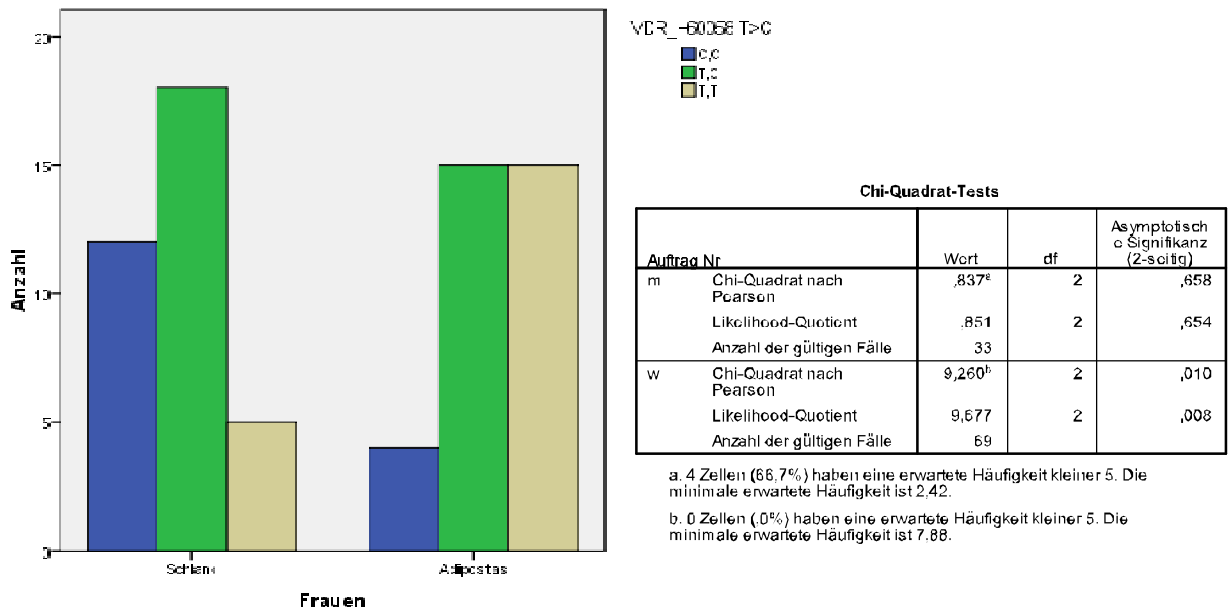
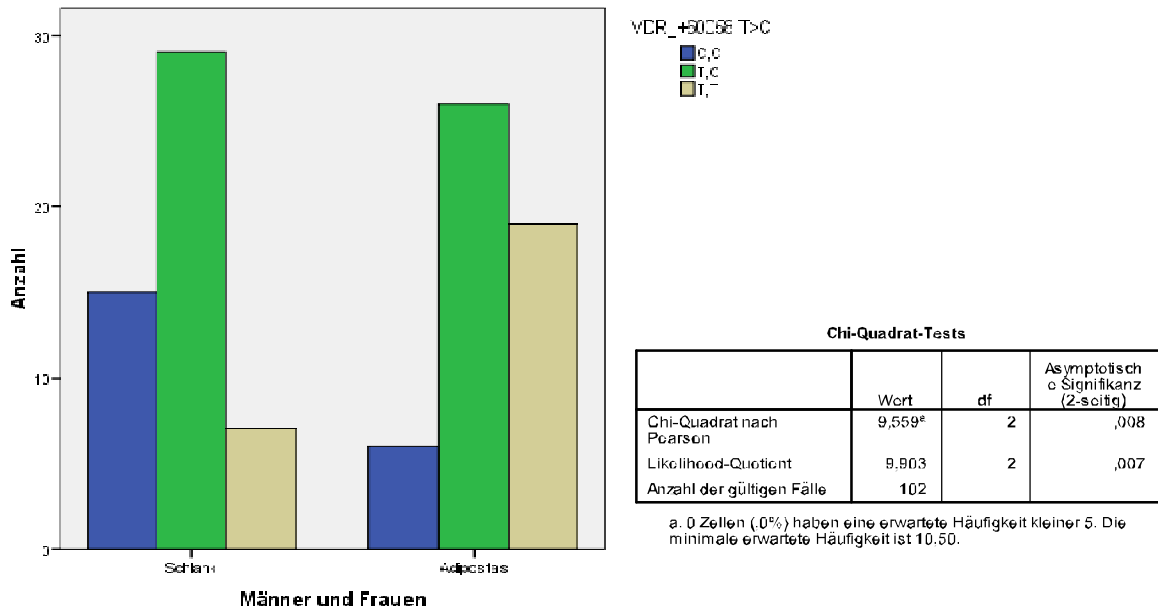


Abbildung 11 Verteilung der Häufigkeiten der Genotypen des VDR_+60058T>C-Polymorphismus; In der nach Geschlechtern getrennten Analyse findet sich nur für Frauen eine signifikante Differenz zwischen den Gruppen „Schlank“ und „Adipositas“, p=0,010; eigene Darstellung mit SPSS

Abbildung 12 zeigt die Verteilung der Häufigkeiten der Genotypen des VDR_+25920T>C-Polymorphismus in der gesamten Population sowie in der separaten Analyse für weibliche Teilnehmerinnen.

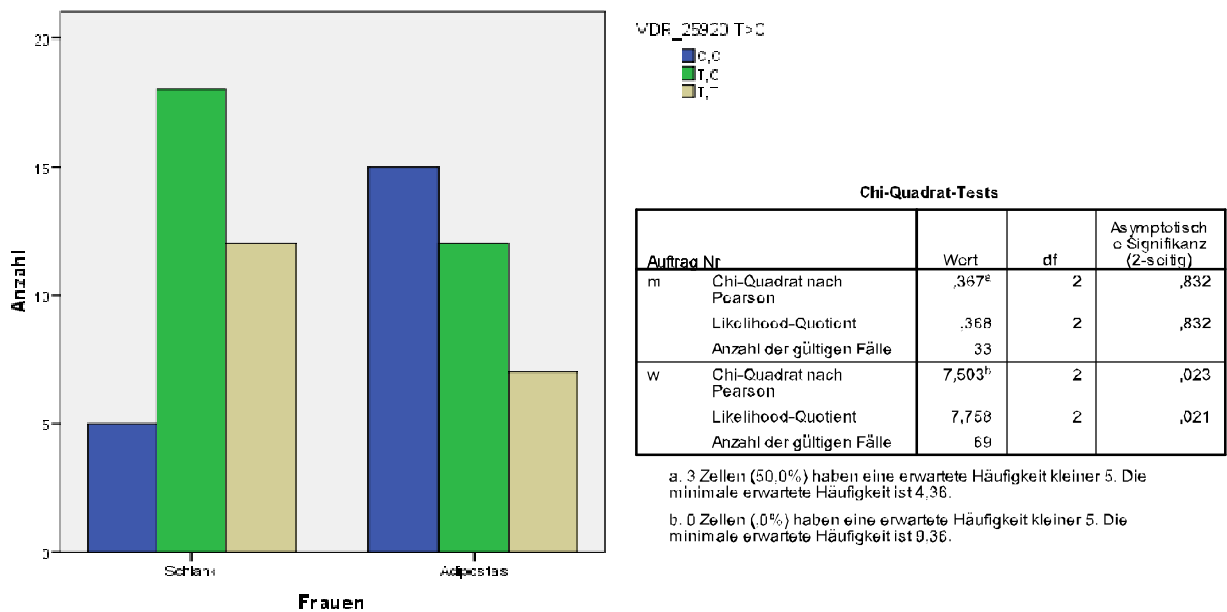
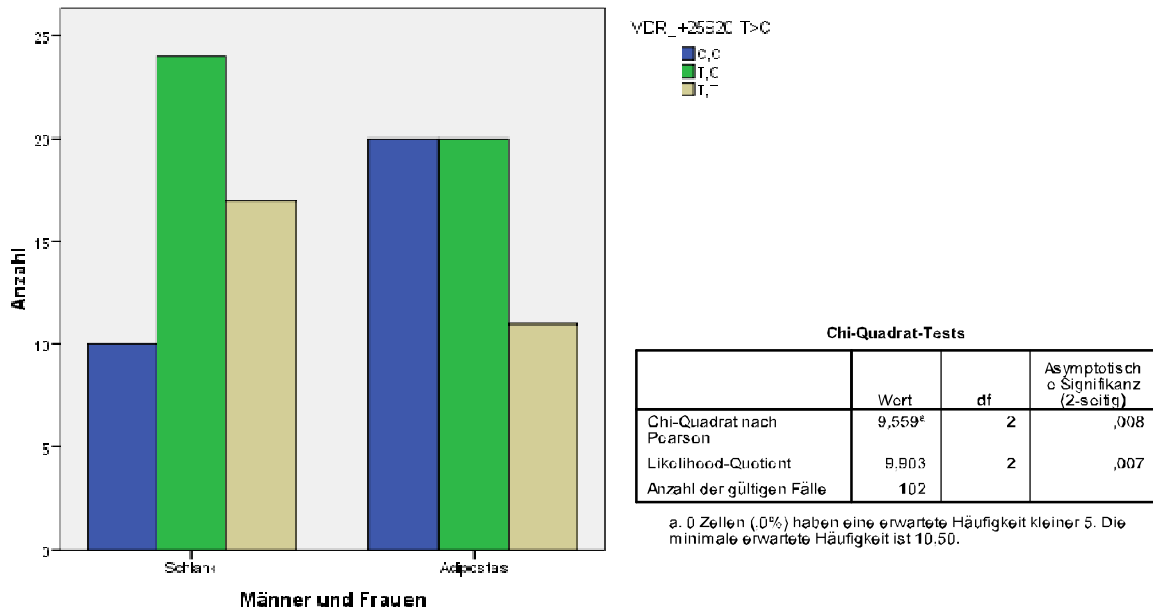


Abbildung 12 Verteilung der Häufigkeiten der Genotypen des VDR_+25920T>C-Polymorphismus; In der nach Geschlechtern getrennten Analyse findet sich nur für Frauen eine signifikante Differenz zwischen den Gruppen „Schlank“ und „Adipositas“, $p=0,023$); eigene Darstellung mit SPSS

4.3.6 Mittelwertvergleiche zwischen Biomarkern und Genotypen

Die Abbildung 13 zeigt die Serum ACE-Aktivität gruppiert nach ACE-Genotypen für die gesamte Studienpopulation (n=100). Die hoch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Genotypen ergaben sich auch bei getrennter Betrachtung der Gruppen „Schlank“ und „Adipositas“ (jeweils $p < 0,001$).

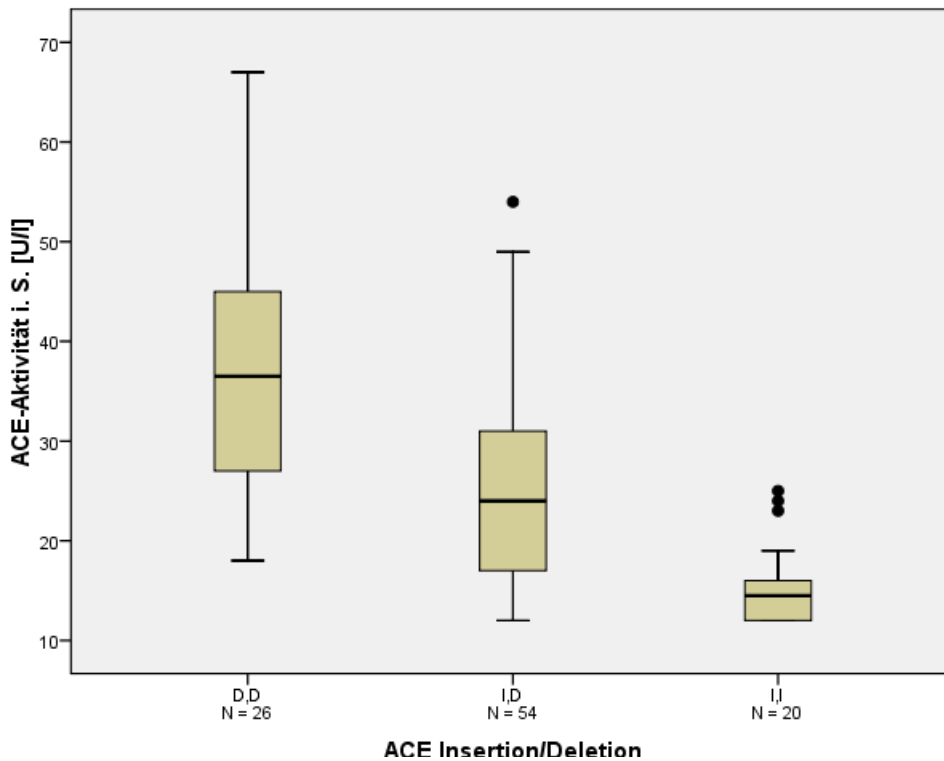


Abbildung 13
ACE-Aktivität im Serum gruppiert nach ACE_Ins/Del-Genotypen für die gesamte Studienpopulation (n=100; $p < 0,001$); eigene Darstellung mit SPSS

Für den VDR_+60058T>C-Polymorphismus fanden sich in der Betrachtung aller Teilnehmer signifikante Genotyp-Phänotyp-Assoziationen für den prozentualen Fettanteil am Körpergewicht, den BMI und den Bauchumfang, während sich für den HOMA-Index in der Multivarianzanalyse ein Trend ergab (Abbildung 14).

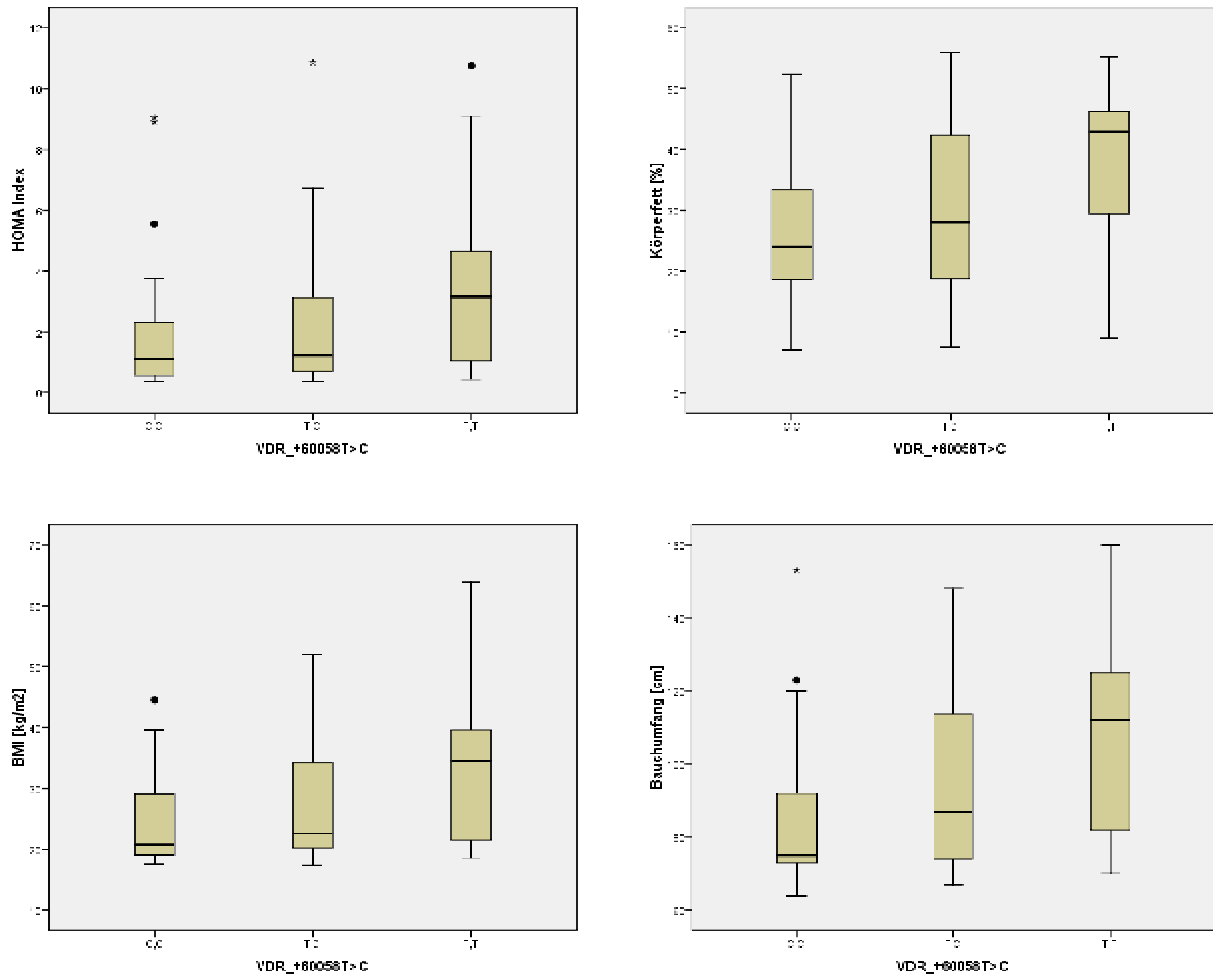


Abbildung 14

HOMA-Index ($p=0,09$), prozentualer Körperfettanteil ($p=0,015$); BMI ($p=0,003$) und Bauchumfang ($p=0,005$) gruppiert nach VDR_+60058T>C-Genotypen (C,C: $n=21$; T,C: $n=55$; T,T: $n=26$); eigene Darstellung mit SPSS

Weitere signifikante Unterschiede fanden sich beim VDR_+60058T>C-Polymorphismus für die Parameter: Körpergewicht ($p=0,014$), Fettmasse ($p=0,008$), fettfreie Masse ($p=0,038$), Muskelmasse ($p=0,038$), Knochenmasse ($p=0,036$), diastolischer Blutdruck ($p=0,028$), Serum Kreatinin ($p=0,024$), und CRP ($p=0,01$).

Beim Vergleich der VDR_+58980A>G-Genotypen fanden sich signifikante Unterschiede für: den systolischen Blutdruck ($p=0,042$), und das Kreatinin ($p=0,024$) und beim VDR_+25920T>C-Polymorphismus für die Gamma-GT ($p=0,027$), das HDL-Cholesterin ($p=0,001$), den Apo-B/Apo-A-Lipoprotein-Quotient ($p=0,002$), das PTH ($p=0,03$), den Nüchtern-Blutzucker ($p=0,041$), und zum 25-OH-Vitamin-D ($p=0,02$).

Beim PPARG_33C>G-Polymorphismus fanden sich signifikante Unterschiede bei den Parametern Körperwasser ($p=0,041$), BMI ($p=0,038$), systolischer Blutdruck ($p=0,039$), Chlorid ($p=0,017$), anorganisches Phosphat ($p=0,014$), und IGF1-BP3 ($p=0,041$).

Die Abbildungen 15 (gesamte Studienpopulation) und 16 (Gruppe „Adipositas“) zeigen HOMA-Index und den prozentualen Körperfettanteil gruppiert nach den drei PPARG_33C>G-Genotypen.

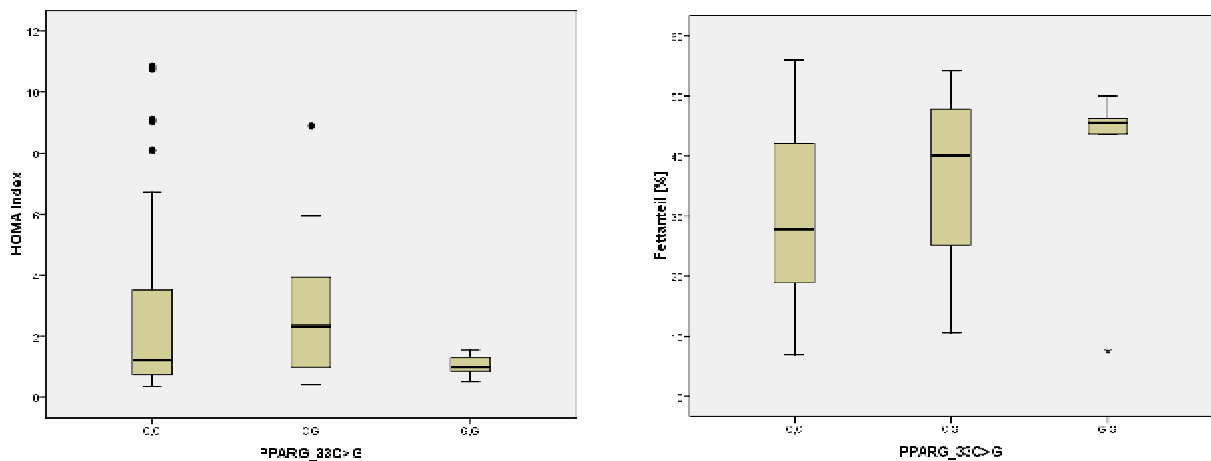


Abbildung 15
HOMA-Index (ns, $p=0,34$) und prozentualer Körperfettanteil ($p=0,036$) gruppiert nach PPARG_33C>G-Genotypen; für die gesamte Population (C,C: $n=73$; C,G: $n=24$; G,G: $n=5$); eigene Darstellung mit SPSS

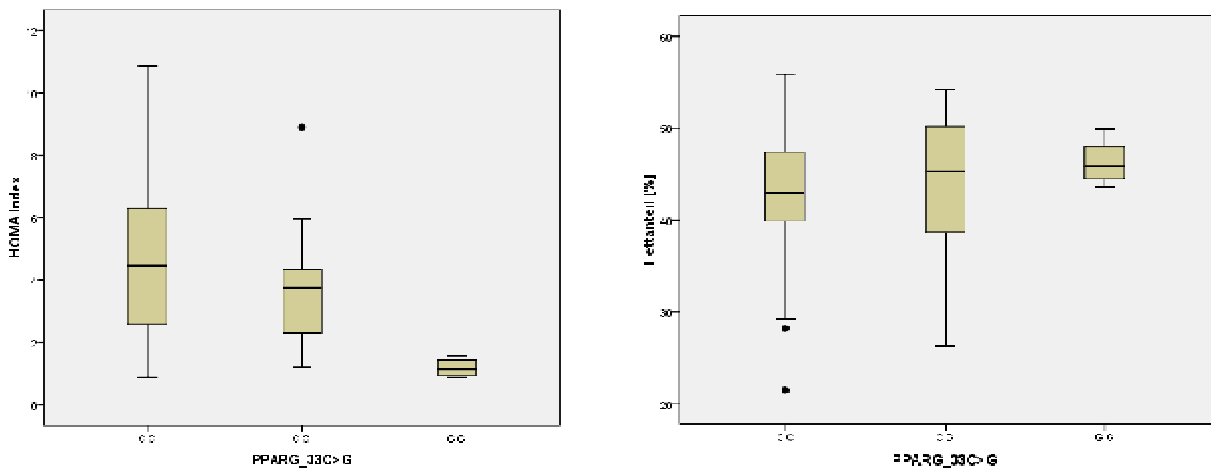


Abbildung 16
HOMA-Index ($p=0,017$) und prozentualer Körperfettanteil ($p=0,48$) gruppiert nach PPARG_33C>G-Genotypen für Gruppe „Adipositas“ (Männer und Frauen: $n=51$; C,C: $n=30$; C,G: $n=17$; G,G: $n=4$); eigene Darstellung mit SPSS

4.3.7 Score-Bildung aus mehreren Risiko-Allelen

Im Folgenden wird die Verteilung von Risiko-Allelen anhand von Scores beschrieben, die analog zu den in Kapitel 3 vorgestellten Arbeiten ermittelt wurden. Bei homozygoter Trägerschaft des betreffenden Risiko-Allels wurde der Wert „1“ und bei heterozygoter Trägerschaft der Wert „0,5“ vergeben und die Werte aufsummiert. Die entsprechenden Risiko-Allele und deren Zuordnung zu Stoffwechselgebieten wurden bereits in Tabelle 5 vorgestellt. Sofern die Variation einen protektiven Effekt vermittelt (Beispiel: CETP), wurde bei komplettem Fehlen der protektiven Variante der Wert „1“ vergeben und ansonsten der Wert „0“. Tabelle 9 zeigt die genaue Zuordnung der Genotypen zu den Punktwerten für den Arteriosklerose-Score und Tabelle 10 den Score und die Zuordnung für den Knochenstoffwechsel.

Tabelle 9
Risiko-Allel-Score für endotheliale Dysfunktion/Arteriosklerose

GENE	ALLELE	SCOREWERT
ACE_Ins/Del	II	0
	ID	0,5
	DD	1
AGT_803T>C	TT	0
	TC	0,5
	CC	1
APOC3_3175C>G	CC	0
	CG	0,5
	GG	1
CETP_279G>A	AA, GA	0
	GG	1
IL6_174G>C	GG	0
	GC	0,5
	CC	1
LPL_1595C>G	GG, CG	0
	CC	1
MTHFR_677C>T	CC	0
	CT	0,5
	TT	1
NOS3_894G>T	GG	0
	GT	0,5
	TT	1
PON1_16342 A>G	AA	0
	AG	0,5
	GG	1
TNFA_308G>A	GG	0
	GA	0,5
	AA	1

4 Praktischer Teil

Tabelle 10
Risiko-Allel-Score für Knochengesundheit/Frakturrisiko

GENE	ALLELE	SCOREWERT
IL6_174G>C	CC	0
	GC	0,5
	GG	1
COL1A1_2046G>T	GG	0
	GT	0,5
	TT	1
VDR_+60058T>C	TT	0
	TC	0,5
	CC	1
VDR_+58980A>G	GG	0
	AG	0,5
	AA	1
VDR_+25920T>C	TT	0
	TC	0,5
	CC	1

Tabelle 11 zeigt die Summenscores für KHK- und Knochenstoffwechsel-assoziierte Gene für beide Gruppen. Die Gruppe „Adipositas“ wurde in zwei Subgruppen (mit- oder ohne etabliertes Metabolisches Syndrom) aufgeteilt. Die Zuordnung der Punkte basierte auf den in den Tabellen 9 und -10 gezeigten Regeln. In der multivariaten Analyse aller drei Gruppen unterscheiden sich die Summenscores nicht signifikant zwischen den einzelnen Gruppen, während bei direkter Gegenüberstellung die Gruppe „Schlank“ einen signifikant höheren KHK-Score aufwies als die Gruppe „Adipositas“.

Tabelle 11
Verteilung der Scorewerte für KHK und den Knochenstoffwechsel zwischen den Gruppen „Adipositas mit Metabolischem Syndrom“, „Adipositas ohne Metabolisches Syndrom“ und „Schlanke Kontrolle“

GEN-KOMBINATIONEN ZUR BILDUNG EINES SUMMENSORES	ADIPOSITAS		SCHLANK
	Ohne Metabolisches Syndrom (n=31)	Mit Metabolischem Syndrom (n=20)	n=51
Risiko-Allel-Score für endotheliale dysfunction/Arteriosklerose (10 Gene)	3,5 ± 1 (1-6)	3,5 ± 1 (1-5,5)	[†] 4,0 ± 1,2 (1,5-6,5)
Risiko-Allel-Score für Knochengesundheit/Frakturrisiko (5 Gene)	2,2 ± 0,8 (1-4)	2,1 ± 0,92 (1-4,5)	2,4 ± 0,91 (0,5-4)

[†]p=0,024 vs. „Adipositas“

Die folgenden Abbildungen 17 und -18 zeigen Histogramme der Summenscores für Arteriosklerose/KHK-assoziierte Gene sowie für Gene mit Bezug zum Knochenstoffwechsel.

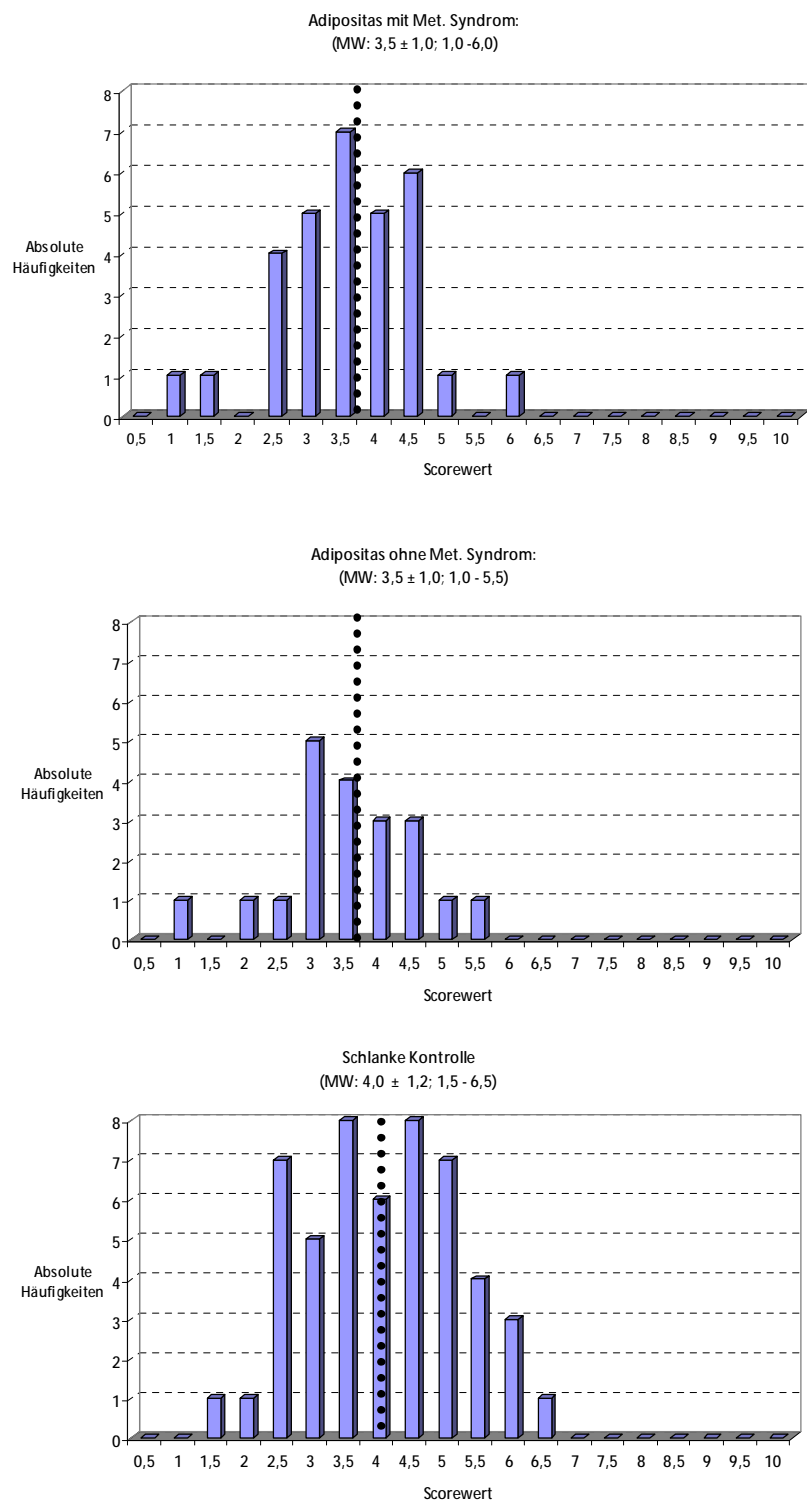


Abbildung 17
Absolute Häufigkeiten der Summenscores aus Genen, die mit Arteriosklerose/KHK assoziiert sind. Häufigkeiten rechts der senkrechten gepunkteten Linie liegen über dem Mittelwert der jeweiligen Subgruppe; eigene Darstellung mit Excel.

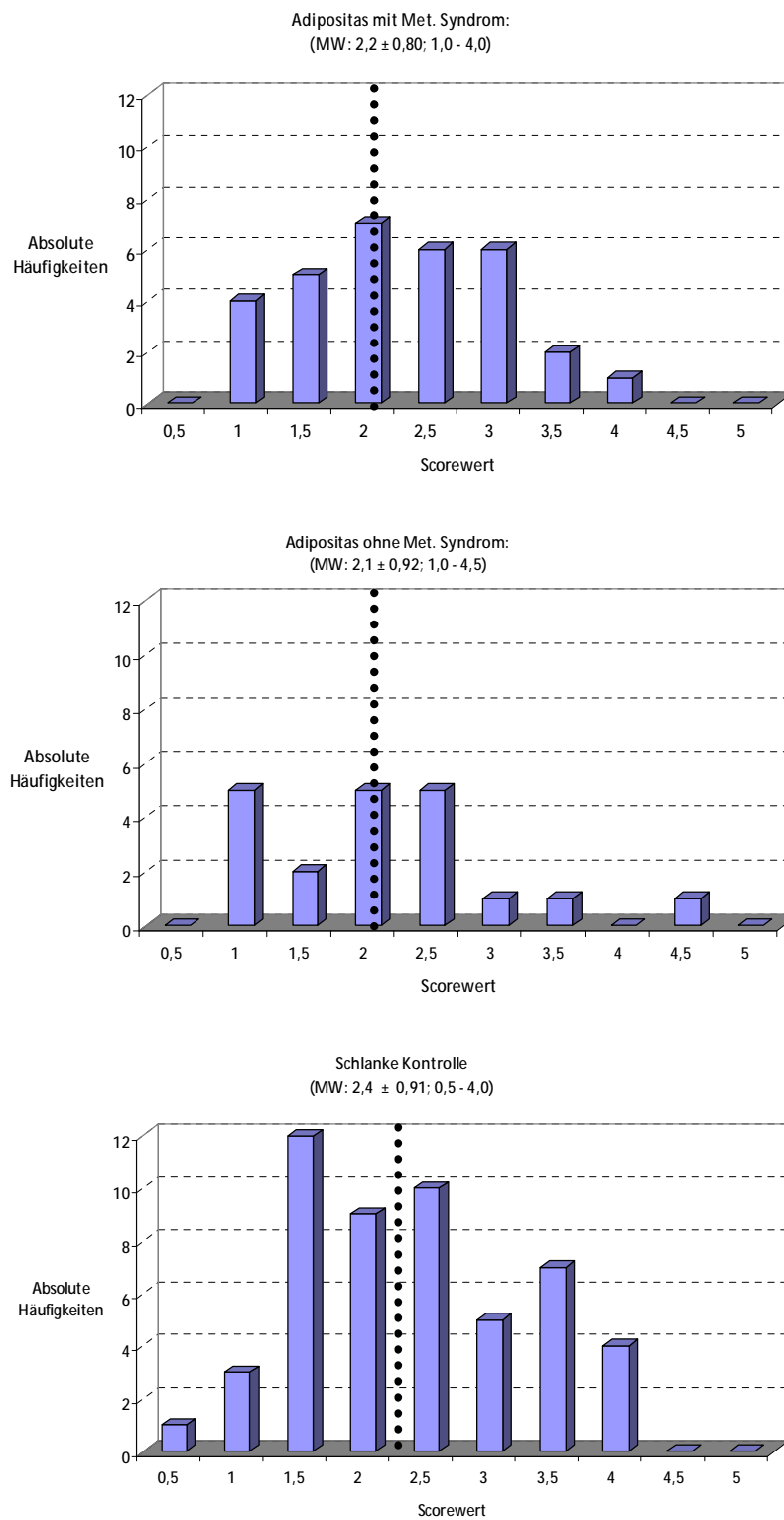


Abbildung 18
Absolute Häufigkeiten der Summenscores aus Genen, die mit Knochengesundheit und Frakturrisiko assoziiert sind. Häufigkeiten rechts der senkrechten gepunkteten Linie liegen über dem Mittelwert der jeweiligen Subgruppe; eigene Darstellung mit Excel.

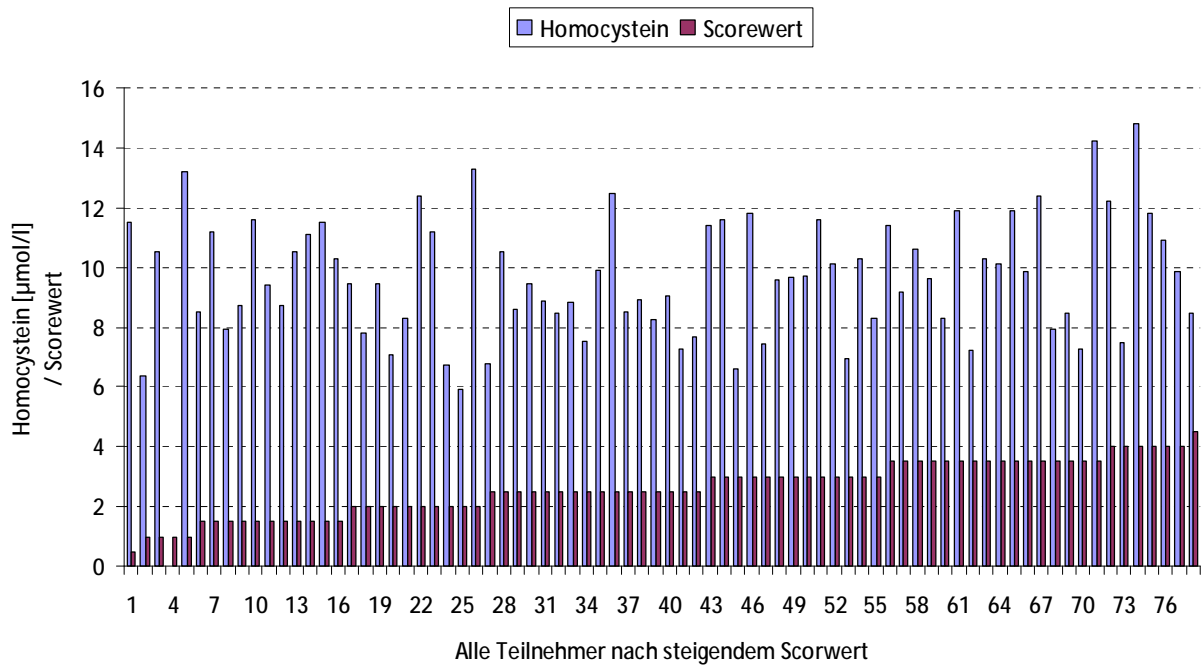


Abbildung 19
Homocystein Konzentration und Summenscores Homocystein-assoziierter Gene CBS, MTHFR_677, MTHFR_1298, MTR, MTRR, PON1_16341 (max. erreichbarer Scorewert:6) in der Stichprobe von 78 Teilnehmern; eigene Darstellung mit Excel.

Es besteht kein erkennbarer Zusammenhang zwischen dem Scorewert Homocystein-assoziierter Gene und der nüchtern Homocystein Konzentration im Plasma.

4.3.8 Genotyp-abhängige Präventionshinweise

Zur Übertragung Genotyp-abhängiger Präventionshinweise in die Praxis, wurden mittels einer Datenbank die absoluten Häufigkeiten für einige publizierte Genotyp-Lebensstil Assoziationen Bedingungen im EUROGENE Kollektiv ermittelt. Dies wird in der Tabelle 12 für die Gruppen „Schlank“, „Adipositas mit Metabolischem Syndrom“ und „Adipositas ohne Metabolisches Syndrom“ dargestellt.

4 Praktischer Teil

Tabelle 12

Absolute Häufigkeiten für verschiedene Gen-Lebensstil -Assoziationen im EUROGENE-Kollektiv

GENOTYP- LEBENSSTILFAKTOR	SCHLANK (n=51)	ADIPOSITAS MIT METAB. SYNDROM (n=31)	ADIPOSITAS OHNE METAB. SYNDROM (n=20)	BEDEUTUNG	REF.
ACD_D ^x + Hypertonie (Männer)	9	7	2	Erhöhtes Risiko für KHK	53
ACE_DD + Rauchen	1	1	0	Erhöhte Sterblichkeit (Raucher-assoziiert und all-cause)	54
ACE_II, ID + hoher Salzkonsum	15	16	8	Erhöhte Natrium-Sensitivität, Hypertonie	55
ACE_DD + MTHFR_1289AA	3	0	3	Erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt	56
ACE_DD + PON1_16341G ^x	6	3	3	Erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt	57
CETP_2046G ^x + Rauchen	7	4	3	Erhöhtes Risiko für frühen Myokardinfarkt	41
COL1A1_T ^x + VDR-Risiko-Haplotyp + BMI < 22 (Frauen)	6	-	-	Frakturen	58
GST_M1/T1-Doppeldeletion	5	4	3	Hypertriglyceridämie, niedriges HDL-Cholesterin	59
GST_M1/T1-Doppeldeletion + Rauchen	1	0	1	Erhöhtes KHK-Risiko	60
IL6_174CC + Rauchen + Männer	0	1	0	Negativer Effekt auf Endothelfunktion	61
IL6_174C ^x + Übergewicht	-	20	11	Erhöhtes Risiko für Adipositas-assoziierte metabolische Störungen	62
IL6_174C ^x + PPARG_33G ^x	6†	7	8	Reduziertes Risiko für Gewichtszunahme nach erfolgreicher Diät OR: 0,19	63
MTHFR_677TT + Raucher	2	0	0	Neigung zu erhöhten Homocystein-Spiegeln	64
MTHFR_677 T ^x + NOS3_T ^x	16	10	7	Deutliche Verschlechterung der Endothelfunktion	65
NOS3_T ^x + Raucher + Männer	1	0	2	Omega3-Fette mildern Vasokonstriktion durch Rauchen	66
PON1_16341G + NOS3_T	12	6	5	Risiko für frühen Infarkt	67
PPARG_G ^x + Metabolisches Syndrom	0	9	-	Träger profitieren stark von Sport, um ein Metabolisches Syndrom zu vermeiden oder es zu verbessern, wenn es schon etabliert ist	68, 69
TNFA_A ^x + BMI > 30	0	8	5	Erhöhtes Risiko für Met Syndrom	70
TNFA_A ^x + Metabolisches Syndrom	0	8	-	Erhöhtes Risiko für Hypertonie	71

†p=0,028, vs. adipös, Chi-Quadrat-Test

5 DISKUSSION

Die vorliegende Studie zeigt, dass es prinzipiell möglich ist, die Trägerschaft von Risiko-Allelen als zusätzliche Information in der Präventionsmedizin zu berücksichtigen. Üblicherweise werden dabei ein oder mehrere Risiko-Allel(e) einem oder mehreren konkreten Themenkomplexen zugeordnet. Im vorliegenden Fall waren dies: Arteriosklerose/Endothelfunktion, C1-Stoffwechsel/Homocystein/B-Vitamine, Salzsensitivität/Hypertonie, Knochengesundheit sowie Phase-I und -II der Biotransformation von Xenobiotika.

Am Beispiel Arteriosklerose/KHK wurden im theoretischen Teil dieser Arbeit Resultate publizierter Studien referiert, in denen Summenscores aus Risiko-Allelen mit dem Risiko für KHK und Myokardinfarkte korrelierten. Adipositas steigert das Risiko eines akuten Koronarsyndroms. Dies war in einer rezenten Studie unabhängig davon, ob die adipösen Personen einen gesunden oder ungesunden Lebensstil aufwiesen.⁷² Die Anwendung dieser Scores ist daher für Personen mit Adipositas von besonderem Interesse.

Eine weitere Möglichkeit genomisches Wissen in der Prävention zu berücksichtigen, ist der Abgleich der Resultate der Klienten mit *einzelnen* Lebensstil-/Risiko-Allel-Kombinationen, die in Studien signifikante Krankheitsassoziationen aufwiesen.

Über den Nutzwert prädiktiver genetischer Tests wird gegenwärtig kontrovers diskutiert. Dieser Diskurs wird im zweiten Teil der Diskussion aufgegriffen und vom Autor dieser Arbeit analysiert.

5.1 DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Im zur Verfügung stehenden Datensatz der EUROGENE-Pilotstudie Bonn bestand ein signifikanter Altersunterschied zwischen den Gruppen „Adipositas“ und „Schlank“. Der überwiegende Teil der älteren Teilnehmer in der Gruppe „Adipositas“ gab zwar an, mit Mitte Zwanzig bereits adipös gewesen zu sein; andererseits kann nicht vorhergesagt werden, dass alle jungen Personen in der schlanken Kontrollgruppe in zehn Jahren immer noch unterhalb eines BMI von 23,0 kg/m² liegen werden. Die beiden Kollektive sind daher bezüglich der Häufigkeitsverteilung von Allelen und dem Phänotyp „Körpergewicht“ sowie allen altersabhängiger Variablen untereinander nur bedingt vergleichbar. Die Zahl der individuell – auf der

Basis der Trägerschaft eines oder mehrerer Risiko-Allele in Kombination mit Risikoverhalten – möglichen Präventionsratschläge sind jedoch von dieser Altersdifferenz unabhängig.

5.1.1 Handhabbarkeit des EUROGENE-Verfahrens

Der zeitliche Aufwand, genomisches Wissen zu erläutern und die stochastische Natur nicht linearer Daten den Teilnehmern verständlich zu machen, war insgesamt sehr hoch. Es war darauf zu achten, dass keine unangemessene Risikoperzeption durch die Teilnehmer erfolgt, und auch zu erklären, dass Wissenschaft im Fluss ist und Empfehlungen, die auf aktuellem Wissen zu Genvarianten beruhen, in Zukunft durch neue Forschungsergebnisse modifiziert werden können. Zum Zeitpunkt der Evaluation der Teilnehmerzufriedenheit waren achtund-siebzig Probanden inkludiert. Der Rücklauf des Fragebogens zur Qualitätssicherung war mit 56,4% (44 von 78) befriedigend, jedoch nicht gut. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass, um dem e-Health-Aspekt des Projekts Rechnung zu tragen, die Versendung des Fragebogens sowie die erste Erinnerung zur Rücksendung ausschließlich über e-Mail erfolgten. Weitere Details zur Handhabbarkeit wurden als Erfahrungswerte in den Kapiteln 4.3.1 und 4.3.2 des Ergebnisteils dargestellt.

5.1.2 Nicht-genetische Daten

Erwartungsgemäß zeigten sich bei den einschlägigen Adipositas-assoziierten Parametern: Blutfetten, den Werten des Glukose-Insulin-Stoffwechsels, Entzündungsparametern sowie den klinischen und antropometrischen Größen, wie Blutdruck und Körperzusammensetzung signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen „Adipositas“ und „Schlank“. Lediglich der Ruhepuls, das Gesamt-Cholesterin und das Lipoprotein (a) unterschieden sich nicht signifikant. Bei den Lebensstilfaktoren fanden sich aufgrund der großen Streubreite keine signifikanten Unterschiede im Rauchverhalten, der Natriumaufnahme und dem Alkoholkonsum. Der Koffeinkonsum war in der Adipositasgruppe signifikant höher.

Beim Komplex „Homocystein/B-Vitamine“ unterschieden sich die Gruppen nur beim Vitamin B₁ sowie beim Vitamin B₁₂. Die leicht erhöhte Vitamin B₁₂-Konzentration in der Adipositasgruppe hatte offensichtlich keinen Einfluss auf die Plasma-Homocysteinspiegel, zumal sich die Vitamin B₆- und Folsäurewerte nicht signifikant unterschieden. Bei den fettlöslichen Vitaminen fanden sich in der Adipositasgruppe signifikant niedrigere 25-OH-Vitamin-D-Spiegel;

ein bekanntes Phänomen bei Adipositas, dessen Ursache die verminderte UV-vermittelte kutane Bildung von Cholecalciferol aus Steroidvorstufen aufgrund des vermehrten Unterhautfettgewebes ist. Der mittlere Parathormon (PTH)-Spiegel lag in Übereinstimmung mit den niedrigen Vitamin D-Spiegeln in der Adipositasgruppe signifikant höher. Erhöhte PTH-Spiegel bei Adipösen wurden bereits mehrfach beschrieben, und interessanterweise erklärten in einer aktuellen Untersuchung die Parameter 25-OH-Vitamin-D, Osteocalzin, Kalzium, Phosphat und Insulin lediglich 18% der in dieser Studie ebenfalls erhöhten PTH-Spiegel in der Adipositasgruppe.⁷³ Der Kombination aus Vitamin-D-Mangel und erhöhtem PTH wird zudem eine kausale Rolle bei der Entwicklung des Metabolischen Syndroms zugeschrieben.⁷⁴ Konkordant dazu fand sich in der vorliegenden Querschnittsuntersuchung eine signifikante inverse Korrelation der 25-OH-Vitamin-D-Spiegel mit dem PTH sowie eine positive Korrelation zwischen dem HOMA-Index und den PTH-Spiegeln. Der HOMA-Index signalisiert mit steigenden Werten eine schlechtere Insulinempfindlichkeit. Die Korrelationen waren jedoch nicht mehr signifikant, wenn die Gruppen „Adipositas“ und „Schlank“ separat analysiert wurden und waren daher vom Phänotyp Adipositas, getrieben. In einer weiteren Arbeit wurde gezeigt, dass eine Gewichtsreduktion durch Diät bessere Resultate zeigte, je höher der 25-OH-Vitamin-D-Spiegel der adipösen Patienten war.⁷⁵ Diese Resultate weisen darauf hin, dass eine ausgeglichene Vitamin D-, Kalzium- und Magnesium-Versorgung und die dadurch vermeidbare Überstimulation des PTH-Regelkreises für die Adipositasbehandlung wichtig sind. Zudem sind in den letzten Jahren weitere Zusammenhänge zwischen Vitamin D, dem VDR und der Insulinsekretion/-sensitivität deutlicher geworden.⁷⁶

Die erhöhten mittleren Alpha-Tokopherol (Vitamin-E)-Spiegel in der Adipositasgruppe waren am ehesten durch die gleichzeitig erhöhten Blutfette bedingt, da alle vier Vitamin-E-Spezies innerhalb der verschiedenen Lipidfraktionen transportiert werden. Beim Vitamin A fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Da fünf Patienten dieser Studie mit morbidem Adipositas auf eine bariatrische Operation warteten, sind Informationen über deren Mikronährstoffstatus per se wertvoll, zumal nach diesen Eingriffen ohne Supplementierung multiple Mikronährstoffdefizite vorkommen.⁷⁷ Aber auch für die übrigen Teilnehmer in der Adipositasgruppe sowie für die Teilnehmer der schlanken Gruppe waren Informationen zu individuellen Lücken in der Mikronährstoffversorgung aus dem Blickwinkel der Präventivmedizin nützlich. Es fanden sich beispielsweise mehrere Fälle für Eisen-, Magne-

sium- und Zinkmangel bei Frauen in der „schlanken“ Gruppe sowie bei einigen Vegetariern niedrige Vitamin-B₁₂-Spiegel.

Der im Trend signifikante Unterschied mit niedrigeren peripheren Serotonin-Spiegeln in der Adipositasgruppe ist in sofern von Interesse, als dass ein zentraler Mangel an Serotonin nachteilige Effekte auf die Appetitregulation mit Heißhungerattacken („sugar craving“) haben kann. Vier Personen in der Adipositasgruppe wurden mit Antidepressiva behandelt und wiesen erwartungsgemäß sehr niedrige Serotonin-Spiegel unter 40 µg/l auf. Nach Ausklammerung dieser Teilnehmer war der Zusammenhang nicht mehr auf dem Niveau $p < 0,05$ signifikant, wenngleich im Trend noch erkennbar ($p=0,08$).

Die in der Adipositasgruppe erhöhten Entzündungsparameter, Leukozytenzahl, IL-6, IL-8 und CRP, befinden sich ebenfalls in Übereinstimmung mit der Literatur.^{78,79,80} Fettgewebe, insbesondere das viszerale Fett ist schon lange als inflammatorisches Kompartiment identifiziert und beschrieben worden.

Weitere Korrelationen zwischen den Parametern des Metabolischen Syndroms und dem HOMA-Index einerseits mit Blutbiomarkern und Parametern der Körperzusammensetzung sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Mehrere der signifikanten Korrelationen, die hier für die gesamte Studienpopulation vorlagen, sind vom Phänotyp „Adipositas“ und dem Geschlecht der Teilnehmer getrieben und waren in der gesonderten Betrachtung der beiden Gruppen nicht mehr signifikant (Daten nicht gezeigt).

5.1.3 Genetische Daten

In der Betrachtung der Trägerschaft eines oder zweier Risiko-Allele unterschieden sich die Gruppen „Schlank“ und „Adipositas“ in der Gesamtanalyse – mit Ausnahme des VDR_+60058T>C- und des PPARG_33C>G-Polymorphismus – nicht signifikant voneinander. Beide Gene gelten nach *Bouchard* als „Adipositas-assoziiert“. Bei den drei anderen Genen, ACE, IL-6 und TNFA fanden sich keine Unterschiede. Die Stichprobengröße der vorliegenden Studie war jedoch nicht groß genug, um Unterschiede sicher zu detektieren, wenn die Effektstärken relativ gering sind. Es war auch nicht Ziel der Untersuchung, das komplexe Phänomen „Adipositasgenetik“ mit dieser Pilotstudie aufzuklären. Obwohl angesichts der Mehrfachtestungen und des kleinen Stichprobenumfangs die in dieser Studie gefundenen Resultate mit Vorbehalt zu interpretieren sind, wurden interessanterweise darin die

Ergebnisse von *Ye et al.* bestätigt, die in einem Kollektiv von 309 Personen mit T2D und 143 Kontrollen bei homozygoter TT-Trägerschaft des VDR_+60058T>C-Polymorphismus ein erhöhtes Chancenverhältnis für Adipositas fanden (Odds-Ratio: 4,64), und zwar dann, *wenn* das Alter der Personen unter 45 Jahren lag.⁸¹ Das mittlere Alter in der Adipositasgruppe lag in der vorliegenden Arbeit mit $34,8 \pm 9,2$ ebenfalls unter dieser Grenze; insofern liegen hier konkordante Resultate vor. Die Odds-Ratio für die Diagnose „Adipositas“ lag im gesamten EUROGENE-Kollektiv für VDR_+60058TT-homozygote Personen bei 3,7. *Nota bene*, in der Tabelle 7 wurde beim VDR_+60058T>C-Polymorphismus das C-Allel als Risiko-Allel bezeichnet; in diesem Fall galt dies jedoch für den Knochenstoffwechsel. Die in dieser Studie und u.a. von *Ye et al.* gemachte Beobachtung: „T-Allel des VDR_+60058T>C-Polymorphismus indikativ für Adipositas“, und „C-Allel als Risiko-Allel für den Knochenstoffwechsel“ ist ein weiteres Beispiel von vielen für das Phänomen der antagonistischen Pleiotropie bei der Bewertung von Genotypen.⁸²

Beim mehr-faktoriellen Vergleich der Verteilung der jeweils drei möglichen Genotypen zwischen den Gruppen „Adipositas“ und „Schlank“ bestätigten sich die bei der zwei-faktoriellen Analyse (homozygot plus heterozygotes Risiko-Allel vs. homozygot neutrales Allel) signifikanten Unterschiede für den VDR_+60058T>C-Polymorphismus. Auch die Unterschiede beim VDR_+25920T>C-Polymorphismus waren nun signifikant. Bei der geschlechtergetrennten Analyse war dieser Unterschied in beiden Fällen nur noch für weibliche Teilnehmerinnen signifikant (Abbildungen 11 und 12). Dies deutet auf einen Gendereffekt bei der Assoziation zwischen dem Phänotyp „Adipositas“ und den hier untersuchten VDR-Polymorphismen hin.

Der VDR gehört zur Familie der Steroidrezeptoren. Nach erfolgter Phosphorylierung und nukleärem Transport homodimerisiert oder heterodimerisiert er mit einem Retinoid-X-Rezeptor)-genannten Faktor, um mit Vitamin-D-responsive-Elementen in Promotoren bestimmter Gene interagieren zu können. Der bevorzugte Ligand des VDR ist das 1-25-OH-Vitamin-D. Für das VDR-Gen sind verschiedene Polymorphismen bekannt, die durch die Restriktionsenzyme BsmI, TaqI und ApaI charakterisiert werden. Es wurden Zusammenhänge zwischen diesen VDR-Polymorphismen und dem Komplex T2D/Insulinempfindlichkeit beschrieben, wobei die Datenlage noch nicht ausreicht, um das Bild zu komplettieren und der „Cross-Talk“ zwischen Knochen- und Fettgewebe mit den Auswirkungen auf die Glukose-Insulin-Homöostase wird gegenwärtig aktiv beforscht.⁷⁶ Am Ende gilt es die Bedeutung der auch in dieser Arbeit bei Adipositas registrierten niedrigeren Osteokalzin- und 25-OH-Vita-

min-D-Spiegel und der erhöhten PTH-Konzentrationen zusammen mit den VDR-Polymorphismen systematisch an größeren Kollektiven zu untersuchen.

Auch die in dieser Arbeit gefundene im Trend bessere Insulinempfindlichkeit von PPARG_33G-Trägern in der Adipositasgruppe ist in Übereinstimmung mit der Literatur. Insbesondere die vier PPARG_33GG-homozygoten Personen in der Adipositasgruppe wiesen trotz hoher Körperfettanteile einen niedrigeren HOMA-Index auf als die CC-homozygoten Personen (Abbildung 16). In einer Studie von *Marti et al.* hatten Träger des PPARG_33G-Allels (PPARG-12Ala+) ein 5-fach höheres Risiko für Übergewicht, aber nur *wenn* ihr Kohlenhydratanteil in der Nahrung > 49% der Gesamtkalorien ausmachte.⁶³ In einer weiteren aktuellen Studie der *Marti-Gruppe* wurde gezeigt, dass bei Trägerschaft des G-Allels die Teilnehmer signifikant stärker von einer kohlenhydratarmen mediterranen Diät profitierten (Reduktion des Bauchumfangs um 5,53 cm), während sie bei einer isokalorischen konventionellen low-fat-Diät einen Zuwachs des Bauchumfangs verzeichneten. Die Dauer der Intervention betrug 2 Jahre. In einer weiteren Studie an 67 Personen mit Adipositas (Alter $34,7 \pm 7,0$ Jahre; BMI $35,8 \pm 4,8$ kg/m²), die 12 Monate nach einer 10-wöchigen intensiven niedrigkalorischen Phase mit entsprechender Gewichtsreduktion untersucht wurden, war die Trägerschaft des G-Allels des PPARG_33C>G-Polymorphismus in Kombination mit dem C-Allel des IL-6_174G>C-Polymorphismus mit einem reduzierten Risiko verbunden wieder Gewicht zu zunehmen.⁶³ Stellt das IL-6_174C-Allel in Kombination mit dem PPARG_33G-Allel einen relativen Schutz vor erneuter Gewichtszunahme nach erfolgreicher Diät dar? Und, ist für Träger dieser Kombination die Zusatzinformation, die Kohlenhydrataufnahme zu begrenzen und so genannte „gute Fette“ zu bevorzugen bei dieser Konstellation nicht von besonderer Wichtigkeit? Diese publizierten Daten können in der nutrigenetischen Beratung Adipöser durchaus bereits verwendet werden.

In der vorliegenden Querschnittsuntersuchung war jedoch diese Kombination (IL-6_174C- und PPARG_33G-Allel), in der Adipositasgruppe signifikant häufiger vertreten als in der schlanken Kontrolle (15 von 50 vs. 6 von 51; $p=0,028$), und man hätte annehmen können, dass sich diese günstige Konstellation eher im Kollektiv der schlanken Personen häufen würde. Innerhalb der Adipositasgruppe war diese Kombination jedoch eher unterrepräsentiert. Wie bereits im theoretischen Teil erwähnt, scheinen PPARG_33G-Träger zu regelmäßiger sportlicher Betätigung und zur Begrenzung „schlechter Fette“ und von Kohlenhydraten „verdammte“ zu sein. Agieren sie jedoch in diese Richtung, profitieren sie

überproportional. Ihr T2D-Risiko sinkt, und das Gewichtsmanagement gelingt; so ist jedenfalls der aktuelle Kenntnisstand zu interpretieren. Widersprüchliche Studiendaten zum PPAR γ _33C>G müssen daher auf die Berücksichtigung dieser Umweltfaktoren, Bewegung, Kohlenhydrate und Fette überprüft werden, um sie besser einordnen zu können.

Das in der Studie von *Marti et al.* vor Gewichtszunahme schützende IL-6_174C-Allel firmierte beim Phänotyp „endotheliale Dysfunktion/Vaskulopathie“ als Risiko-Allel. Abermals antagonistische Pleiotropie, oder nur ungenügende Qualität der Studien? All dies zeigt, wie wenig griffig oftmals einzelne Informationen zu Risiko-Allelen sind, und wie schwer es heute noch ist, bei komplexgenetischen Störungen aus den genetischen Daten den gesundheitlichen Summenvektor eines zu beratenden Präventionsklienten zu bilden.

Die hoch signifikante Übereinstimmung der Serum-ACE-Aktivität mit den ACE_Ins/Del-Genotypen (Abbildung 13) ist ebenfalls konkordant zur Literatur und kann zudem als nützliche interne Kontrolle für die Plausibilität der Ergebnisse und den Ausschluss von Probenverwechslungen dienen. Es ist lange bekannt, dass die ACE-Aktivität im Serum bei Del/Del-homozygoten Personen doppelt so hoch ist wie bei Ins/Ins-Trägern. Personen mit heterozygotem ACE_Ins/Del-Status liegen mit der ACE-Aktivität entsprechend in der Mitte.

Die vorliegende Arbeit demonstriert, dass die Verwendung von Summenscores, die aus der Trägerschaft von Risiko-Allelen gebildet werden, praktikabel ist und auch als Softwarelösung in eine Internetdienstleistung integriert werden kann. Einfache Summenscores stellen jedoch eine enorme Vereinfachung komplexer pathophysiologischer Prozesse dar, und die statische Vergabe von Punktwerten und deren einfache Aufsummierung, lassen wichtige (Gen x Gen)ⁿ-Interaktionen, die unterschiedlichen Effektstärken der einzelnen Risiko-Allele sowie die gesamte Epigenetik unberücksichtigt. Auch wird in der Regel keine ausreichende Kontextualisierung mit Lebensstil- und Umweltfaktoren vorgenommen. Dennoch haben sich, wie in Kapitel 3 referiert, einfache Genscores in mehreren publizierten Studien zur KHK als anwendbar erwiesen, und erhöhte Scorewerte waren darin stets signifikant mit den jeweiligen Endpunkten assoziiert.^{39,44,42,84} Ob die Vorhersagekraft herkömmlicher Kalkulatoren zur Risikoabschätzung, wie der PROCAM- oder der Framingham-Score, durch die Hinzunahme von Risiko-Allel-Genscores steigt, wurde in einer weiteren Studie untersucht.⁸⁵ Hier zeigte sich, dass sich die ROC-(Receiver-Operating-Characteristics)-Kurven der klassischen Risikofaktoren für Myokardinfarkte bei Inkludierung des in der Studie verwendeten Genscores nicht signifikant verbesserten. Alle neun im Score der Studie⁸⁵ verwendete Gene waren je-

doch mit dem Lipidstoffwechsel assoziiert, und Gene, die ebenfalls mit dem Risiko für Myokardinfarkte in Verbindung stehen, wie jene zur NO-Verfügbarkeit und Inflammation, zum Homocystein-Stoffwechsel sowie zur Sauerstoffradikalentgiftung, waren nicht berücksichtigt. Der von *Kathiresan et al*⁸⁵ angewendete Score aus Lipid-Genen konnte jedoch immerhin 26% jener Personen besser re-klassifizieren, die nach dem *Adult Treatment Panel-III* des *NCE-Programms* in der intermediären Risiko-Gruppe für Myokardinfarkte lagen.

Weiterhin konnte am EUROGENE-Kollektiv demonstriert werden, dass mit Hilfe einer entsprechend konfigurierten Datenbank (Abbildung 20) Personen identifiziert werden können, die beides, eine relativ hohe Zahl an Risiko-Allelen und zusätzlich ungünstige Lebensstil- und Ernährungsfaktoren, aufwiesen. Die konfigurierte Access-Datenbank erlaubte es ferner, diese (Gen x Gen) x (Lebensstil)-Konstellationen mit klassischen Blutbiomarkern zu verknüpfen und so letztlich komplexe Abfragen aus Ketten von Bedingungen vorzunehmen.

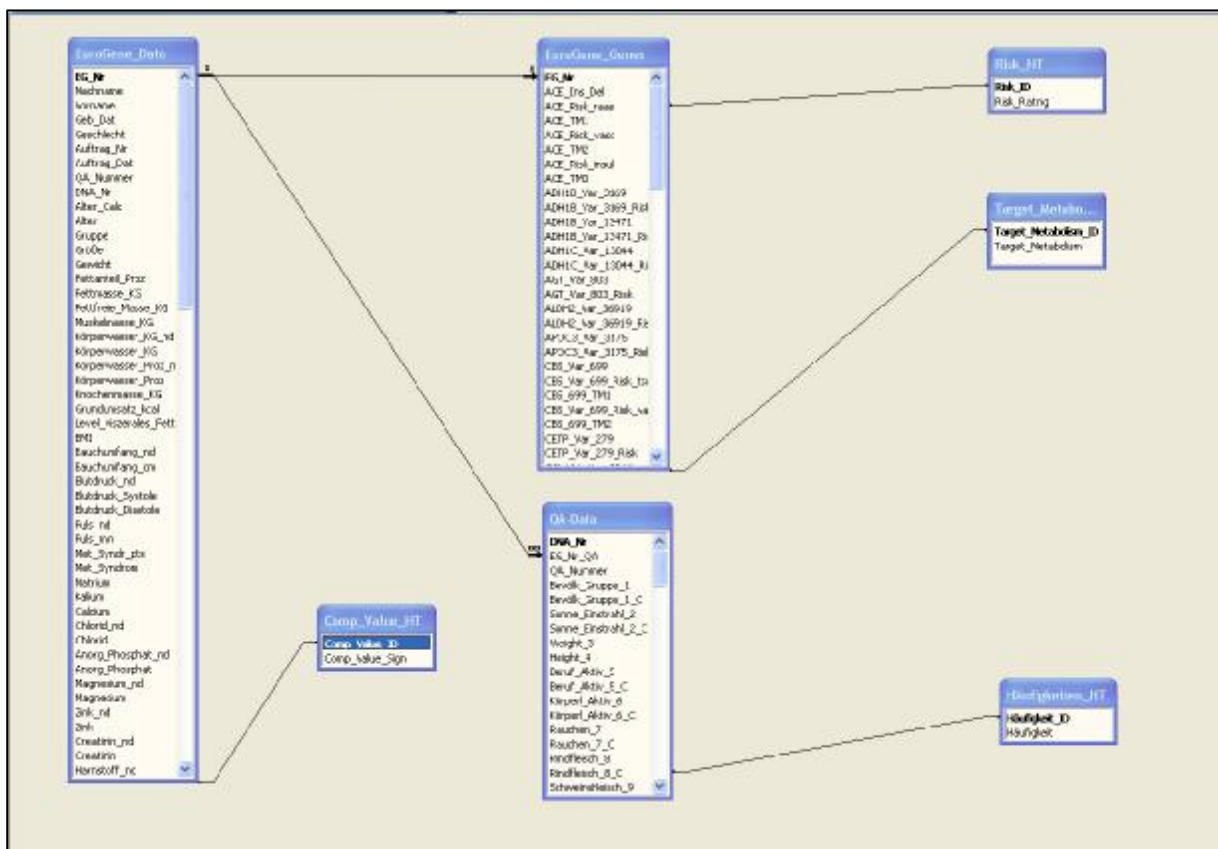


Abbildung 20
Skizze der Access-Datenbankstruktur für EUROGENE Bonn; eigene Darstellung mit Access

Bei Eingabe der Bedingungen „weibliches Geschlecht, Trägerschaft des COL1A1_2046T-Allels, Risiko-Haplotyp des VDR und BMI < 22 Kg/m²“ wurden beispielsweise sechs Teilnehmerinnen im EUROGENE-Kollektiv identifiziert. Bereits der COL1A1_2046G>T-

Polymorphismus alleine war in einer Untersuchung mit zehn Prozent aller osteoporotischen Frakturen bei Europäern und Amerikanern europäischer Abstammung assoziiert. Träger der schnellen Variante des CYP1A1 können etwa darauf hingewiesen werden, dass der häufige Konsum von scharf gebratenem Fleisch das Chancenverhältnis für Kolorektale Karzinome ansteigen lässt⁸⁶, und Personen mit GST_T1/-M1-Doppeldeletion können auf den Nutzen des Konsums von Kreuzblütlergemüse zur Risikoreduktion des Lungenkarzinoms hingewiesen werden, insbesondere wenn sie Raucher sind.⁸⁷ Gegenwärtig ist es also möglich, den Resultaten der einschlägigen Kalkulatoren auf verschiedenen Medizinfeldern einen arbiträren Wert aus genetischer Information an die Seite zu stellen.⁸⁸

In Tabelle 10 wurden weitere Beispiele für publizierte Genotyp-Lebensstil-Assoziationen aufgelistet, wobei diese nur einen sehr kleinen Ausschnitt der vielen veröffentlichten Datensätze unterschiedlichster Qualität darstellen. Zudem hat die explorative Datenanalyse des EUROGENE-Kollektivs gezeigt, dass etwa 40% der Studienteilnehmer in beiden Gruppen Scorewerte über dem Mittelwert des jeweiligen Kollektivs für die Stoffwechselgebiete „Arteriosklerose“, „Knochenstoffwechsel“ und Insulinsensitivität aufwiesen (Abbildungen 17 und 18). Es hängt letztlich vom Grad der Ausbildung des involvierten Ärzteteams sowie auch von der Zeit ab, die alloziert werden kann genomische Informationen optimal zu verwenden.

Die als signifikant berechneten Unterschiede zwischen Genotypen und Biomarkern bzw. Phänotypen, können wegen des geringen Stichprobenumfangs lediglich zur Hypothesengenerierung herangezogen werden soweit sie noch nicht in anderen Untersuchungen bestätigt wurden. Es ist jedoch beabsichtigt, die Daten der beiden weiteren EUROGENE-Pilotstandorte (Italien und Spanien)⁸⁹ mit denen aus Bonn zusammen zu führen. In einer 2007 veröffentlichten randomisierten, unkontrollierten Pilotstudie unter Beteiligung der *Fa. Sciona* wurden adipösen Patienten unter Reduktionsdiät zusätzlich mit einfachen, Genotypbasierten Hinweisen über die Bedeutung von Omega-3 Fetten, B-Vitamin-Bedarf, Nutzen von Kreuzblütlerverzehr u.v.m. beraten. Die Gewichtsreduktion in der genetisch beratenen Gruppe der Studie fiel größer aus als in der Kontrollgruppe.⁹⁰

Die bereits getroffene Feststellung einer gewissen Unübersichtlichkeit und auch Widersprüchlichkeit in der Datenlage, wenn Studien unterschiedlicher Qualität zu einzelnen Risiko-Allelen herangezogen werden, leitet über zur allgemeinen Diskussion.

5.2 ALLGEMEINE DISKUSSION

Ein Ziel der Nutrigenomforschung ist die verbesserte Prävention Ernährungs- und Lebensstilbedingter Erkrankungen durch personalisierte Elemente in der Gesundheitsberatung. Hier besteht in den nächsten Jahren großer Forschungsbedarf, da letztlich komplexe, probabilistische (nicht streng linear kausale) Informationen in ärztliches Handeln zu integrieren sind. Die Interpretation und Nutzung weicher genetischer Information unterscheidet sich zudem von der traditionellen humangenetischen Beratung, bei der überwiegend Mutationen mit hoher, ja ultimativer Effektstärke Gegenstand der Betrachtung sind. Aus diesem Unterschied heraus ergeben sich zahlreiche offene Fragen. Auch die kontroversen Diskussionen zum Thema werden daraus gespeist. Zu etwaigen Risiken genetischer Tests bei polygenetischen Gesundheitsstörungen wurde kritisch angemerkt:

„Der Nachweis einer Dispositionsvariante birgt die Gefahr, von der untersuchten Person als Voraussage eines schicksalhaften, unausweichlichen Ereignisses missverstanden zu werden.“⁹¹

Dem muss jedoch – im Sinne einfacher Dialektik – entgegnet werden, dass etwa Personen mit Adipositas durch Information und Beratung über genetische Varianten, die in ihrem Fall einen adipösen Phänotyp begünstigt haben, ein wesentlich besseres Coping ihrer Gesundheitsstörung erfahren.⁹² Andererseits muss jedoch auch bei „weichen“ genetischen Daten angemessene Sorgfalt bei der Befundinterpretation und Patientenberatung herrschen, und der folgenden Analyse zur Genetik in Public Health ist uneingeschränkt zuzustimmen:

„Von größter Bedeutung und eine zentrale Aufgabe von Public Health ist es, in der Öffentlichkeit durch Sachaufklärung über Genetik Akzeptanz bei gleichzeitiger Kritikfähigkeit zu bewirken. Nur so kann es gelingen, dass weder überzogene Hoffnungen noch pauschale Dämonisierungen aufkommen.“⁹¹

Anhand des EUROGENE-Kollektivs wurde in der vorliegenden Arbeit in einem Daten-getriebenen Ansatz versucht, sich der Frage zu nähern, wie genomisches Wissen als Zusatzinformation sinnvoll genutzt werden kann. Dabei müssen auf jeder Stufe der Präventionskaskade (Primärprävention bis zur Tertiärprävention) andere Bedingungen berücksichtigt werden. Bei gesunden Populationen ist die Integration genomischer Information in die medizinische Beratung derzeit kein etabliertes Verfahren. Die Teilnehmer in der schlanken Kontrollgruppe gehörten einer solchen gesunden Population an, und das Beispiel der sechs

weiblichen Probanden, die mehrere ungünstige Faktoren zur Knochengesundheit noch vor Erreichen ihrer Peak-Bone-Mass aufwiesen, mag hier illustrieren, welche Möglichkeiten zunehmend eröffnet werden können.

Klinische Daten und Laborwerte indes bilden die Grundlage der gängigen Risikokalkulatoren, und es ist angezeigt, auf ein wichtiges Phänomen bei der Betrachtung prädiktiver Gentests einzugehen. Kritiker monieren, dass die Resultate so genannter prädiktiver Gentests häufig irreführend verwendet würden, und es generell zu früh sei, sie in der Praxis einzusetzen. Es ist jedoch nicht sinnvoll, einzelne Risiko-Allele oder aus ihnen gebildete Summenscores in Konkurrenz zu den traditionellen Diagnosekaskaden zu stellen, zumal die Familienanamnese Bestandteil des PROCAM-Scores ist – dieser also bereits ein „genetisches Element“ enthält. Nimmt man jedoch einmal die Situation eines fünfzigjährigen Mannes, der sich nach PROCAM- oder Framingham-Kalkulator in der Kategorie mit hohem Myokardinfarkttrisiko (> 30% innerhalb der nächsten 10 Jahre) wieder findet, so wird diese durch die Resultate eines multiparametrischen Tests auf Risiko-Allele für vaskuläre Prozesse nicht unmittelbar verändert. Lediglich die Vortestwahrscheinlich, dass der Betreffende einen hohen KHK-Risiko-Allelscore aufweist, ist hoch; eine Tautologie also. Hier wird noch einmal deutlich, dass die bereits erwähnte *Kontextualisierung* prädiktiver Gentests von überragender Wichtigkeit ist. Im vorliegenden Beispiel wäre ein einfacher zu berücksichtigender Kontextfaktor schlichtweg das Alter des Mannes, und daraus abgeleitet die Tatsache, dass die Pathologie „Arteriosklerose/KHK“, bei diesem Mann bereits etabliert ist. Die Trägerschaft vieler Risiko-Allele ist lediglich Teil der Erklärung, *warum* sich *dieser* Mann in einer hohen KHK-Risikoklasse befindet. Ein weiterer Teil des Puzzles ist seine zurückliegende Lebensstil-Biografie. Hat er geraucht? Wie waren sein Sport- und Bewegungsverhalten und seine Ernährung in den zurück liegenden Jahren? Denn diese Verhaltensweisen führten letzten Endes in Wechselwirkung mit Genetik und Epigenetik zum Phänotyp „Mann mit endotheliale Dysfunktion und hohem Myokardinfarkt-Risiko“. Dieser mit hohem Risiko behaftete Mann von fünfzig Jahren wird üblicherweise leitliniengerecht behandelt und überwacht. Weitere sinnvolle genetische Diagnostik für ihn ist etwa jene zur Pharmakogenomik, da er mehrere Arzneimittel einnehmen muss. Aber auch die bereits vorliegenden Resultate der KHK-Risiko-Allele sind nicht unnützlich, da sie genetische Information zur Sekundärprävention liefern können. Des Weiteren könnte die Kenntnis der Trägerschaft vieler Risiko-Allele beim betreuenden Arzt dazu führen, Beratung und Kontrolle des Mannes noch weiter zu intensi-

vieren, um bei ihm die Motivation zu erhöhen, ungünstige Lebensstilfaktoren (Rauchen, falsche Ernährung, Bewegungsmangel) zu ändern.

Während im vorher beschriebenen Szenario die Information der Trägerschaft zahlreicher Risiko-Allele am Ende nur die Bestätigung bzw. einen Teil der Erklärung liefern, warum und wie dieser Mann zu seiner Erkrankung gelangt ist, kann die gleiche Information (über KHK-assoziierte Risiko-Allele) für einen jungen Menschen ungleich wertvoller sein. Sie erfordert auch andere Reaktionen auf Seiten des Präventionsmediziners. Es ist zu erwarten, dass immer mehr Daten publiziert werden, die zur Entwicklung intelligenter, auf Risiko-Allel-Kombinationen basierender Präventionsstrategien führen, die sich ein junger Klient proaktiv zu Nutze machen kann, wenn die Resultate seiner multiparametrischen genetischen Analyse vorliegen. Vor der Betrachtung genetischer Resultate aus der Perspektive eines jungen Mannes sei noch auf die Thesen von *Foster & Sharp* vom *Department of Anthropology* der *University of Oklahoma* verwiesen, die in ihrem Perspektivpapier über Direktmarketing genetischer Dienstleistungen vom so genannten „*Contractual Genome*“ sprechen und damit die verantwortungsbewusste Eigentümerschaft des Einzelnen über sein Genom in den Vordergrund stellen.⁹³ Gelänge es, die Klienten genetischer Dienstleister, aber auch Personen, die über ihre Ärzte prädiktive Tests veranlasst haben, für die intelligente Nutzung der eigenen genetischen Information zu sensibilisieren, könnten auch drohende paternalistische Tendenzen in der Regulation abgeschwächt werden, und alle Beteiligten würden profitieren. Dies setzt jedoch voraus, das komplexe Gebiet *Personal Genetics* für Klienten und Patienten verständlich zu vermitteln. *Foster & Sharp* sehen die Herausforderung für Kliniker und Wissenschaftler gegenwärtig weniger darin, als Gatekeeper den Zugang zu personenbezogener Genetik ihnen zu begrenzen, als vielmehr darin, Studienteilnehmer und Klienten immer besser über genetische Befunde zu informieren. Indes sind gerade jene paternalistischen Tendenzen hierzulande im neuen Gendiagnostikgesetz (GenDG) zu finden. Das im April 2009 in Deutschland in Kraft getretene GenDG schreibt in Paragraph 7, Absatz 1 einen so genannten qualifizierten Arztvorbehalt für die Berechtigung zur Veranlassung prädiktiver Gentests vor.

„[...] (1) Eine diagnostische genetische Untersuchung darf nur durch Ärztinnen oder Ärzte und eine prädiktive genetische Untersuchung nur durch Fachärztinnen oder Fachärzte für Humangenetik oder andere Ärztinnen oder Ärzte, die sich beim Erwerb einer Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen im Rahmen ihres Fachgebietes qualifiziert haben, vorgenommen werden.“⁹⁴

Was die Qualifizierung durch den „*Erwerb einer Facharzt, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen*“ bedeutet, ist noch unklar. Eine beim Robert-Koch-Institut (RKI) angesiedelte Gendiagnostik-Kommission soll dies weiter erarbeiten. Diese Kommission ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt offensichtlich noch nicht komplett; das RKI hat hier Stellen ausgeschrieben.⁹⁵ Der im Gesetz festgeschriebene, qualifizierte Arztvorbehalt stellt zudem im EU-Vergleich eine Verschärfung des Zugangs für Mediziner zum viel versprechenden Instrument *präventive Genetik* dar, und muss, wegen des Übergriffs in die selbst verwaltete ärztliche Weiterbildung durch den Gesetzgeber, scharf kritisiert werden. Offensichtlich konnten sich im Beratungsverfahren des Gesetzes interessengeleitete Positionen durchsetzen. Die Zahl der Humangenetiker ist indes viel zu gering, um den enormen Bedarf nach Beratungsleistungen bei komplexgenetischen Störungen, wie Arteriosklerose, T2D, Hypertonie, Osteoporose, zu bedienen. Überdies ist anzunehmen, dass Humangenetiker auf diesen Feldern nicht über ausreichende klinische Erfahrung und Routine verfügen. Dem gegenüber müssen Kliniker, die genomisches Wissen in ihre Arbeit integrieren wollen, den zuweilen beschwerlichen Weg der Weiterbildung auf diesem Gebiet gehen. Die Grundlagen genetischer Medizin müssen verstanden worden sein und publizierte Daten über Assoziationen zwischen häufigen Genvarianten, Krankheiten und Umwelt/Lebensstilfaktoren richtig interpretiert werden.

Die Analyse einzelner Genvarianten ergab in einzelnen Studien häufig geringe Effektgrößen oder auch widersprüchliche Resultate, die insbesondere auf unterschiedlichen Effekten bei verschiedenen Ethnien und Geschlechtern beruhten. Die Fluchtpunkte Meta-Analyse bzw. GWA mögen hier den kleinsten gemeinsamen Nenner bilden. Dieser kann jedoch unzuverlässig sein, da die nötige Kontextualisierung in diesen großen Studien nicht in ausreichendem Maße erfolgen kann. Neue Typen wissenschaftlicher Studien sind gefordert, in denen Personen mit ähnlicher Genetik zusammengefasst werden bevor sie randomisiert werden und eine medikamentöse oder anderweitige Intervention erfahren.

Angela Brand und Kollegen von der Universität Maastricht in den Niederlanden haben erst kürzlich im *Bundesgesundheitsblatt* das übergeordnete Thema *Public Health Genomics* umfassend dargestellt und letztlich eine Road-Map zur Integration genomischen Wissens in den Public-Health-Sektor formuliert.¹⁰ Der Untertitel ihrer Arbeit, „*Die Zukunft wird heute gestaltet!*“, illustriert noch einmal die Aktualität des Themas. Im Kapitel über die Kommunikation und Integration aller Akteure im Gesundheitswesen gehen sie auch auf die unterschiedlichen

Rollen privater und kommerzieller Gruppen ein, die im Segment Personalisierte Medizin tätig sind. Lakonisch konstatieren sie:

„Bemühungen, den öffentlichen vom marktbasierten privaten Sektor zu isolieren, sind nicht realistisch [...]. Der kommerzielle Sektor selbst wird damit umgehen müssen, dass er sich in einem Spannungsfeld zwischen dem Wunsch nach einem großen Markt und der Entwicklung individueller Therapien befindet.“¹⁰

Während Überregulierung Innovationen hemmt, gefährdet „Overpromising“ durch manch kommerziellen Anbieter mit den damit verbundenen Enttäuschungen die Akzeptanz genomischen Wissens durch die Bevölkerung. Diagnostische und kurative Gesundheitsdienstleistungen müssen sich dem in der Public Health verwendeten Health Technology Assessment (HTA) unterziehen und ihren klinischen Nutzwert unter Beweis stellen. Auf EU-Ebene werden prädiktive genetische Tests, mit Ausnahme von Tests für Down Syndrom und Phenylketonurie, nach der *in-vitro Medical Devices Directive* (IVDD) als *low-risk*-Tests eingestuft. Frances Flintner, Vorsitzender der *Genetic Services Monitoring Group* der *Human Genetics Commission* der EU, rät jedoch dazu, dies zu verschärfen.⁹⁶

Statt die Aussicht auf eine abstrakte Personalisierung als Marketing-Begriff zu missbrauchen, sollte seitens der Industrie kommuniziert werden, dass man sich im Sinne von *DeBusk* gegenwärtig noch auf Subpopulationsebene befindet und man immerhin eine gewisse Re-Klassifikation von Krankheiten, Erkrankungsrisiken vornehmen und dem Konsumenten sinnvolle Verhaltenskorridore, auch durch genetische Diagnostik, anbieten kann.¹⁹ Je besser indes diese Re-Klassifizierung in „günstige“ und „ungünstige“ Subgruppen von Krankheitseinstäten gelingt, desto wichtiger wird die parallel zu führende Ethikdiskussion über Problemfelder wie, „Stigmatisierung“ (genetischer Exzeptionalismus) und „Missbrauch“ genetischer Informationen. Dazu enthält das aktuelle GenDG durchaus sinnvolle Regeln, wie etwa den Schutz genetischer Information vor dem Zugriff durch Arbeitgeber und Versicherungen.

6 RÜCKBLICK UND AUSBLICK

Eine Anwendung wie EUROGENE, die in ihrer aktuellen Version darauf basiert, aus Kontextdaten (Lebensstilfragebogen) und genomischer Information gesundheitsrelevante Präventionsratschläge in Form eines PDF-Dokumentes an die Teilnehmer zu geben, kann durch die Integration von Blutbiomarkern (klassischen Laborwerten) und Datenbankfunktionen zu einem sehr interessanten Entscheidungshilfe-Instrument für Mediziner weiterentwickelt werden. Die Voraussetzung dafür ist jedoch, dass die große Menge publizierter Daten und insbesondere die noch zu erwartenden Erkenntnisse genomischer Forschung kontinuierlich von einem Stab multidisziplinär ausgebildeter Entwickler gewertet, sortiert und in ein solches System integriert wird. Eine geeignete Software, die alle Studienergebnisse hierarchisch nach dem Grad der Validierung gruppiert und mit den traditionellen medizinischen Daten des Klienten verknüpft, ist das Herz einer solchen Dienstleistung.

Bemühungen, die Flut an genomischer Informationen für die verschiedenen Medizinfelder nutzbar zu machen, sind weltweit zu beobachten. Dabei sind Universitäten⁹⁷ und kommerzielle Dienstleister^{98,99} beteiligt, und auch Partnerschaften¹⁰⁰ zwischen beiden Sphären sind zu beobachten. Weltweit sind mehrere größere und kleinere Konsortien mit der großen Frage *Bioinformatik* befasst, um z.B. prospektiv herauszufinden, welche Effekte genomisches Wissen auf das Konsumverhalten sowie Diät, Sport und mentales Wohlbefinden des Einzelnen eigentlich hat.^{101,102} Neben der wissenschaftlichen Neugierde besteht die Motivation hier auch in der enormen wirtschaftlichen Opportunität.

*"We're going to be studying this question for years [] "If it was so obvious, [if] everybody knew the answer, then we of course wouldn't have to do this work No one has done a study like this prospectively yet"*¹⁰²

Welche Information gibt man als Mediziner nun einem jungen Träger relativ vieler Risiko-Allele, für eine KHK-Entwicklung an die Hand? Vor zehn Jahren (1999) wurde dies bereits von *Francis Collins* im *New England Journal of Medicine* am fiktiven Beispiel eines 23-jährigen Mannes skizziert, das aus der damaligen Perspektive zehn Jahre später, im Jahr 2009 angesiedelt ist.¹⁰³ Darin lässt der junge Mann ein DNA-Profil anfertigen und fragt die Ärzte nach seinem Risiko, verschiedene chronische Erkrankungen zu akquirieren. Beweggründe sind ein Cholesterin-Wert von 255 mg/dl und eine positive Familienanamnese (der Vater starb mit 48 Jahren an einem Myokardinfarkt). *Collins* schreibt 1999 bereits von einem „interaktiven

Computerprogramm“, das bei der „genetischen Konsultation“ des jungen Mannes verwendet wird. Das Programm diene in diesem Fall jedoch dazu, den jungen Mann über Risiken und den potentiellen Nutzen genetischer Tests aufzuklären und nicht als komplexes Analyse-Tool wie EUROGENE es werden kann. Am Ende schreibt *Collins*:

“This vision of genetically based, individualized preventive medicine is exciting, and it could make a profound contribution to human health.”¹⁰³

Mit Bezug auf die Kritiker von *Personal Genetics*³ weist der Verfasser der vorliegenden Arbeit auf den wichtigen Unterschied hin zwischen dem von *Janssens et al*³ in ihrem kritischen Review verwendeten Begriff des „genetischen Risikos“ („*genetic risk*“) und dem vom Verfasser bevorzugten differenzierteren Begriff des „kontextualisierten, individuellen Risikos“, das zu einem bestimmten Zeitpunkt für einen Klienten oder Patienten besteht. Dieses wird vom Arzt zukünftig immer besser mit Hilfe von geeigneten Softwarelösungen für den einzelnen Klienten ermittelt und berücksichtigt neben der genetischen Information, Lebensstil- und Umweltfaktoren. Ist das Genom einmal komplett sequenziert, wird der Präventivmediziner zum genomischen Archivar seiner Patienten, indem er regelmäßig neue Studiendaten auf die konkrete Situation der Klienten überträgt.

Auch die Frage, ob die Gruppe um *Kohoury*³ in ihrer sehr kritischen Bewertung einem Experimentier-Bias unterlagen, ist letztlich legitim, zumal die Gilde der Humangenetiker seit langem bisweilen hyperkritisch auf den Markt genetischer Dienstleistungen blickt, die außerhalb ihre Sphäre angeboten werden. Für Pressevertreter, die oftmals ungenügend informiert sind, eignet sich das Thema sehr gut zur Skandalisierung. Der Einfluss auf die Ausgestaltung des GenDG mag ein Indikator für diese Zusammenhänge sein und u.a. darin begründet sein, dass die Kritiker in der Diskussion das Phänomen der Tautologie zwischen der Präsenz von Risiko-Allelen einerseits und klassischen Risikofaktoren (klinische Daten, Blutbiomarker, Kalkulatoren) andererseits sowie die wichtige Kontextualisierung von Risiko-Allelen und Umweltfaktoren oftmals ausblenden. In naher Zukunft könnte es zur Lagerbildung zwischen Biokonservativen auf der einen Seite, die genetische Diagnostik stark reglementieren wollen, und Techno-Optimisten auf der anderen Seite kommen, die vehement für *Personal Genetics* optieren.

Vielleicht wird Gesundheitskonsument der Zukunft irgendwann in der Lage sein, permanent seine gegenwärtigen Biowerte und Handlungsweisen an eine Instanz zu senden, die über

sein voll sequenziertes Genom und alle epigenetischen Informationen verfügt und dem Betreffenden in einem oszillierenden Echtzeit-Modus, passend zur aktuellen Situation die jeweilige optimale Wahl und Verfahrensweise zur Wahrung der optimalen Gesundheit übermittelt. Wenn dies lakonisch und unaufgeregt stattfindet, hat die Gesellschaft auch die aus heutiger Perspektive zu erwartenden Diskussionen und Verwerfungen durchlaufen. Selbstverständlich ist hier Wahlfreiheit der Schlüssel zum Gelingen und auch eines der obersten Gebote. Denn es gilt beides, das Recht zu *wissen*, und auch jenes *nicht* zu *wissen*, zu schützen.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Adamo KB, Tesson F. Genotype-specific weight loss treatment advice: how close are we? *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007;32(3):351-366.
2. Marti A, Martinez-Gonzalez MA, Martinez J. Interaction between genes and lifestyle factors on obesity. *Proc Nutr Soc.* 2008;67(1):1-8.
3. Janssens AJ, Gwinn M, Bradley LA, u. a. A critical appraisal of the scientific basis of commercial genomic profiles used to assess health risks and personalize health interventions. *Am J Hum Genet.* 2008;82(3):593-599.
4. Eurogene - Eurogene Testing. Available at: <http://eurogene.biomed.ntua.gr/page7.html> [Zugegriffen Oktober 3, 2009].
5. Rodriguez S, Gaunt TR, Day IN. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *Am J Epidemiol.* 2009;169(4):505-514.
6. HWE calculator including analysis for ascertainment bias. Available at: <http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml> [Zugegriffen September 21, 2009].
7. Nutrigenomics. Available at: <http://www.nugo.org/everyone> [Zugegriffen September 9, 2009].
8. Ordovas JM, Mooser V. Nutrigenomics and nutrigenetics. *Curr Opin Lipidol.* 2004;15(2):101-108.
9. Ozdemir V, Motulsky AG, Kolker E, Godard B. Genome-environment interactions and prospective technology assessment: evolution from pharmacogenomics to nutrigenomics and ecogenomics. *OMICS.* 2009;13(1):1-6.
10. Brand A, Rosenkotter N, Schulte in den Baumen T, Schroder-Back P. [Public health genomics. The future is built today!]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2009;52(7):665-675.
11. Auffray C, Chen Z, Hood L. Systems medicine: the future of medical genomics and healthcare. *Genome Med.* 2009;1(1):2.
12. Galton D, Archibald E, Garrod (1857-1936). *J Inherit Metab Dis.* 2008;31(5):561-566.
13. MOTULSKY A. Drug reactions enzymes, and biochemical genetics. *J Am Med Assoc.* 1957;165(7):835-837.
14. Wall T, Peterson C, Peterson K, u. a. Alcohol metabolism in Asian-American men with genetic polymorphisms of aldehyde dehydrogenase. *Ann Intern Med.* 1997;127(5):376-379.

15. HapMap Homepage. Available at: <http://www.hapmap.org/> [Zugegriffen September 4, 2009].
16. Bis J, Glazer N, Psaty B. Genome-wide association studies of cardiovascular risk factors: design, conduct and interpretation. *J Thromb Haemost.* 2009;7 Suppl 1:308-311.
17. Peters EJ, McLeod HL. Ability of whole-genome SNP arrays to capture 'must have' pharmacogenomic variants. *Pharmacogenomics.* 2008;9(11):1573-1577.
18. WHO | Global burden of disease. Available at: http://www.who.int/topics/global_burden_of_disease/en/ [Zugegriffen September 4, 2009].
19. DeBusk R. Diet-related disease, nutritional genomics, and food and nutrition professionals. *J Am Diet Assoc.* 2009;109(3):410-413.
20. Waldman, SA; Terzic, A. The Roadmap to Personalized Medicine. *Clinical and Translational Science.* 2008;1(2):93.
21. Siest G, Marteau J, Visvikis-Siest S. Personalized therapy and pharmacogenomics: future perspective. *Pharmacogenomics.* 2009;10(6):927-930.
22. Andreassi MG. Metabolic syndrome, diabetes and atherosclerosis: Influence of gene-environment interaction. *Mutat Res.* 2009;667(1-2):35-43.
23. Aguilar-Salinas CA, Garcia EG, Robles L, u. a. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):4075-4079.
24. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, u. a. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med.* 2008;168(15):1617-1624.
25. Lenz M, Richter T, Mühlhauser I. Morbidität und Mortalität bei Übergewicht und Adipositas im Erwachsenenalter: Eine systematische Übersicht. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(40):641-8.
26. BMELV - Ernährungsforschung - Verzehrsgewohnheiten der Deutschen. Available at: <http://www.bmelv.de/SharedDocs/Standardartikel/Ernaehrung/GesundeErnaehrung/Ernaehrungsforschung/NationaleVerzehrsstudie/2teAuswertungsrunde.html> [Zugegriffen August 28, 2009].
27. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373(9669):1083-1096.
28. Klenk J, Nagel G, Ulmer H, u. a. Body mass index and mortality: results of a cohort of 184,697 adults in Austria. *Eur J Epidemiol.* 2009;24(2):83-91.

29. Bouchard C. The biological predisposition to obesity: beyond the thrifty genotype scenario. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(9):1337-1339.
30. Loos R, Bouchard C. FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. *Obes Rev*. 2008;9(3):246-250.
31. Gloyn AL. The search for type 2 diabetes genes. *Ageing Res Rev*. 2003;2(2):111-127.
32. NEEL J. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet*. 1962;14:353-362.
33. Speakman J. Thrifty genes for obesity, an attractive but flawed idea, and an alternative perspective: the 'drifty gene' hypothesis. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(11):1611-1617.
34. Southam L, Soranzo N, Montgomery S, u. a. Is the thrifty genotype hypothesis supported by evidence based on confirmed type 2 diabetes- and obesity-susceptibility variants? *Diabetologia*. 2009;52(9):1846-1851.
35. Obesity Gene Map Database. Available at: <http://obesitygene.pbrc.edu/> [Zugegriffen September 4, 2009].
36. Campbell L. The thrifty gene hypothesis: maybe everyone is right? *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(4):723-724.
37. Tonjes A, Stumvoll M. The role of the Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor gamma in diabetes risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10(4):410-414.
38. Ludovico O, Pellegrini F, Di Paola R, u. a. Heterogeneous effect of peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 Ala12 variant on type 2 diabetes risk. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(5):1076-1081.
39. Goldenberg I, Moss AJ, Ryan D, u. a. Cumulative burden of atherosclerotic risk genotypes and the age at onset of a first myocardial infarction: a case-only carriership approach. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2008;13(3):287-294.
40. Moss A, Goldstein R, Marder V, u. a. Thrombogenic factors and recurrent coronary events. *Circulation*. 1999;99(19):2517-2522.
41. Goldenberg I, Moss AJ, Block R, u. a. Polymorphism in the cholesteryl ester transfer protein gene and the risk of early onset myocardial infarction among cigarette smokers. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2007;12(4):364-374.
42. Trichopoulou A, Yiannakouris N, Bamia C, u. a. Genetic predisposition, nongenetic risk factors, and coronary infarct. *Arch Intern Med*. 2008;168(8):891-896.

43. Moore JH, Williams SM. Epistasis and its implications for personal genetics. *Am J Hum Genet.* 2009;85(3):309-320.
44. Drenos F, Whittaker J, Humphries S. The use of meta-analysis risk estimates for candidate genes in combination to predict coronary heart disease risk. *Ann Hum Genet.* 2007;71(Pt 5):611-619.
45. Junyent M, Tucker K, Shen J, u. a. A composite scoring of genotypes discriminates coronary heart disease risk beyond conventional risk factors in the Boston Puerto Rican Health Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009.
46. Drenos F, Talmud PJ, Casas JP, u. a. Integrated associations of genotypes with multiple blood biomarkers linked to coronary heart disease risk. *Hum Mol Genet.* 2009;18(12):2305-2316.
47. Humphries SE, Yiannakouris N, Talmud PJ. Cardiovascular disease risk prediction using genetic information (gene scores): is it really informative? *Curr Opin Lipidol.* 2008;19(2):128-132.
48. Eurogene - Home. Available at: <http://eurogene.biomed.ntua.gr/Default.htm> [Zugegriffen Oktober 1, 2009].
49. eTEN - Deploying Trans-European e-Services for all. Available at: http://ec.europa.eu/information_society/activities/eten/index_en.htm [Zugegriffen September 28, 2009].
50. ICCS. Available at: <http://www.iccs.gr/> [Zugegriffen September 5, 2009].
51. Rapuri P, Gallagher J, Kinyamu H, Ryschon K. Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. *Am J Clin Nutr.* 2001;74(5):694-700.
52. Tanita Corporation. Available at: <http://www.tanita.com/en/> [Zugegriffen September 7, 2009].
53. Muthumala A, Montgomery H, Palmen J, Cooper JA, Humphries SE. Angiotensin-converting enzyme genotype interacts with systolic blood pressure to determine coronary heart disease risk in healthy middle-aged men. *Hypertension.* 2007;50(2):348-353.
54. Arias-Vasquez A, Sayed-Tabatabaei F, Schut A, u. a. Angiotensin converting enzyme gene, smoking and mortality in a population-based study. *Eur J Clin Invest.* 2005;35(7):444-449.
55. Giner V, Poch E, Bragulat E, u. a. Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and salt sensitivity in essential hypertension. *Hypertension.* 2000;35(1 Pt 2):512-517.
56. Mendonca MI, Dos Reis R, Freitas A, u. a. Gene-gene interaction affects coronary artery disease risk. *Rev Port Cardiol.* 2009;28(4):397-415.

57. Mendonca M, Dos Reis R, Freitas AI, u. a. Human paraoxonase gene polymorphisms and coronary artery disease risk. *Rev Port Cardiol.* 2008;27(12):1539-1555.
58. Dachverband Osteologie e.V. (DVO) - DVO Home. Available at: <http://www.dv-osteologie.org/> [Zugegriffen September 12, 2009].
59. Maciel SS, Pereira ADC, Silva GJ, u. a. Association between glutathione S-transferase polymorphisms and triglycerides and HDL-cholesterol. *Atherosclerosis.* 2009.
60. Manfredi S, Federici C, Picano E, u. a. GSTM1, GSTT1 and CYP1A1 detoxification gene polymorphisms and susceptibility to smoking-related coronary artery disease: a case-only study. *Mutat Res.* 2007;621(1-2):106-112.
61. Brull D, Leeson C, Montgomery H, u. a. The effect of the Interleukin-6-174G > C promoter gene polymorphism on endothelial function in healthy volunteers. *Eur J Clin Invest.* 2002;32(3):153-157.
62. Goyenechea E, Parra D, Martinez J. Impact of interleukin 6 -174G>C polymorphism on obesity-related metabolic disorders in people with excess in body weight. *Metabolism.* 2007;56(12):1643-1648.
63. Goyenechea E, Dolores Parra M, Alfredo Martinez J. Weight regain after slimming induced by an energy-restricted diet depends on interleukin-6 and peroxisome-proliferator-activated-receptor-gamma2 gene polymorphisms. *Br J Nutr.* 2006;96(5):965-972.
64. Brown KS, Kluijtmans LA, Young IS, u. a. The 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism interacts with smoking to increase homocysteine. *Atherosclerosis.* 2004;174(2):315-322.
65. Imamura A, Okumura K, Matsui H, u. a. Endothelial nitric oxide synthase and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms are associated with endothelial dysfunction in young, healthy men. *Can J Cardiol.* 2004;20(12):1229-1234.
66. Leeson C, Hingorani A, Mullen M, u. a. Glu298Asp endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism interacts with environmental and dietary factors to influence endothelial function. *Circ Res.* 2002;90(11):1153-1158.
67. Morray B, Goldenberg I, Moss AJ, u. a. Polymorphisms in the paraoxonase and endothelial nitric oxide synthase genes and the risk of early-onset myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2007;99(8):1100-1105.
68. Kilpelainen TO, Lakka TA, Laaksonen DE, u. a. SNPs in PPARG associate with type 2 diabetes and interact with physical activity. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40(1):25-33.
69. Nelson TL, Fingerlin TE, Moss LK, u. a. Association of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene with type 2 diabetes mellitus varies by physical activity among non-Hispanic whites from Colorado. *Metabolism.* 2007;56(3):388-393.

70. Sookoian SC, Gonzalez C, Pirola CJ. Meta-analysis on the G-308A tumor necrosis factor alpha gene variant and phenotypes associated with the metabolic syndrome. *Obes Res.* 2005;13(12):2122-2131.
71. Sookoian S, Garcia SI, Gianotti TF, u. a. The G-308A promoter variant of the tumor necrosis factor-alpha gene is associated with hypertension in adolescents harboring the metabolic syndrome. *Am J Hypertens.* 2005;18(10):1271-1275.
72. Jensen MK, Chiuve SE, Rimm EB, u. a. Obesity, behavioral lifestyle factors, and risk of acute coronary events. *Circulation.* 2008;117(24):3062-3069.
73. Pitroda A, Harris S, Dawson-Hughes B. The association of adiposity with parathyroid hormone in healthy older adults. *Endocrine.* 2009.
74. McCarty MF. Poor vitamin D status may contribute to high risk for insulin resistance, obesity, and cardiovascular disease in Asian Indians. *Med Hypotheses.* 2009;72(6):647-651.
75. Ortega RM, Aparicio A, Rodriguez-Rodriguez E, u. a. Preliminary data about the influence of vitamin D status on the loss of body fat in young overweight/obese women following two types of hypocaloric diet. *Br J Nutr.* 2008;100(2):269-272.
76. Alvarez JA, Ashraf A. Role of Vitamin D in Insulin Secretion and Insulin Sensitivity for Glucose Homeostasis. 2010;Article ID 351385(2010):18 pages.
77. Goldner WS, Stoner JA, Lyden E, u. a. Finding the optimal dose of vitamin D following Roux-en-Y gastric bypass: a prospective, randomized pilot clinical trial. *Obes Surg.* 2009;19(2):173-179.
78. Kraja AT, Province MA, Arnett D, u. a. Do inflammation and procoagulation biomarkers contribute to the metabolic syndrome cluster? *Nutr Metab (Lond).* 2007;4:28.
79. Anty R, Bekri S, Luciani N, u. a. The inflammatory C-reactive protein is increased in both liver and adipose tissue in severely obese patients independently from metabolic syndrome, Type 2 diabetes, and NASH. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1824-1833.
80. Herishanu Y, Rogowski O, Polliack A, Marilus R. Leukocytosis in obese individuals: possible link in patients with unexplained persistent neutrophilia. *Eur J Haematol.* 2006;76(6):516-520.
81. Ye W, Reis A, Dubois-Laforgue D, u. a. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with obesity in type 2 diabetic subjects with early age of onset. *Eur J Endocrinol.* 2001;145(2):181-186.
82. Roff D, Fairbairn D. The evolution of trade-offs: where are we? *J Evol Biol.* 2007;20(2):433-447.

83. Marti A, Corbalan M, Martinez-Gonzalez M, Forga L, Martinez J. CHO intake alters obesity risk associated with Pro12Ala polymorphism of PPARgamma gene. *J Physiol Biochem.* 2002;58(4):219-220.
84. Yamada Y. Identification of genetic factors and development of genetic risk diagnosis systems for cardiovascular diseases and stroke. *Circ J.* 2006;70(10):1240-1248.
85. Kathiresan S, Melander O, Anevski D, u. a. Polymorphisms associated with cholesterol and risk of cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2008;358(12):1240-1249.
86. Le Marchand L, Hankin J, Wilkens L, u. a. Combined effects of well-done red meat, smoking, and rapid N-acetyltransferase 2 and CYP1A2 phenotypes in increasing colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(12):1259-1266.
87. Brennan P, Hsu CC, Moullan N, u. a. Effect of cruciferous vegetables on lung cancer in patients stratified by genetic status: a mendelian randomisation approach. *Lancet.* 2005;366(9496):1558-1560.
88. Efstathiadou Z, Tsatsoulis A, Ioannidis J. Association of collagen Ialpha 1 Sp1 polymorphism with the risk of prevalent fractures: a meta-analysis. *J Bone Miner Res.* 2001;16(9):1586-1592.
89. Eurogene - Consortium. Available at: <http://eurogene.biomed.ntua.gr/page008.html> [Zugegriffen Oktober 3, 2009].
90. Arkadianos I, Valdes AM, Marinos E, u. a. Improved weight management using genetic information to personalize a calorie controlled diet. *Nutr J.* 2007;6:29.
91. wr24-1_genetik-in-ph_grundlagen.pdf (application/pdf-Objekt). Available at: http://www.loegd.de/1pdf_dokumente/1_allgemeine-dienste/wissenschaftliche_reihe/wr24-1_genetik-in-ph_grundlagen.pdf [Zugegriffen September 13, 2009].
92. Conradt M, Dierk J, Schlumberger P, u. a. A consultation with genetic information about obesity decreases self-blame about eating and leads to realistic weight loss goals in obese individuals. *J Psychosom Res.* 2009;66(4):287-295.
93. Foster R & Sharp RR. The contractual genome: how direct-to-consumer genomic services may help patients take ownership of their DNA. *Personalized Medicine.* 2008;5(4):399-404.
94. Gesetz_2404-09.pdf (application/pdf-Objekt). Available at: http://bvdh.de/download/Gesetz_2404-09.pdf [Zugegriffen September 13, 2009].
95. RKI Stellenangebote. Available at: http://www.rki.de/DE/Content/Service/Stellen/Angebote/2009/Ausschreibung_080_09_WM__Gend.html [Zugegriffen September 13, 2009].

96. FF to CB - 22.6.09 Genetic tests IVDD Directive.pdf (application/pdf-Objekt). Available at: <http://www.hgc.gov.uk/UploadDocs/DocPub/Document/FF%20to%20CB%20-%2022.6.09%20Genetic%20tests%20IVDD%20Directive.pdf> [Zugegriffen September 29, 2009].
97. Coriell Personalized Medicine Collaborative (CPMC)[™]. Available at: <http://cpmc.coriell.org/> [Zugegriffen September 13, 2009].
98. Knome, Inc. | Know Thyself. Available at: <http://www.knome.com/home/> [Zugegriffen September 13, 2009].
99. deCODE genetics. Available at: <http://www.decode.com/> [Zugegriffen September 13, 2009].
100. Personalized Medicine Coalition (PMC). Available at: <http://www.personalizedmedicinecoalition.org/> [Zugegriffen September 13, 2009].
101. Landmark Research Study Is Launched to Assess Impact of Personal Genetic Testing: Scripps Translational Science Institute, Navigenics, Affymetrix and Microsoft team on groundbreaking health study. Available at: <http://www.microsoft.com/presspass/press/2008/oct08/10-09PersonalGeneticTestingPR.msp> [Zugegriffen September 13, 2009].
102. The Science Behind DTC Genetic Testing | Genome Technology | DxPGx | GenomeWeb. Available at: <http://www.genomeweb.com/dxpgx/science-behind-dtc-genetic-testing> [Zugegriffen September 13, 2009].
103. Collins F. Shattuck lecture--medical and societal consequences of the Human Genome Project. *N Engl J Med.* 1999;341(1):28-37.

EIDESSTÄTLICHE ERKLÄRUNG

Integrierte Auswertung klinischer Parameter, Blutbiomarker und Polymorphismen Lebensstil-assoziiierter Gene

Eine Nutrigenomik-Studie an 102 Personen mit Adipositas und schlanken Kontrollen am Universitätsklinikum der Rheinischen-Friedrich Wilhelms-Universität Bonn

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Arbeit selbständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt sowie die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken als solche kenntlich gemacht habe. Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner anderen Hoch- bzw. Fachhochschule vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht. Die Weiterreichung der Nutzung an Dritte bedarf der Zustimmung des betreuenden Hochschullehrers bzw. der Prüfungskommission. Ich bin mir bewusst, dass eine unwahre Erklärung rechtliche Folgen haben wird.

Bonn, den 05.10.2009

Dr. med. Markus P. Look

DANKSAGUNG

Mein großer Dank geht an folgende Personen:

Birgit Stoffel-Wagner, die mir als ärztliche Leiterin des Zentrallabors am UKB ermöglicht hat, die Studie in Ihrer Abteilung durchzuführen und insbesondere für die Großzügigkeit, ein breites Programm an Blutbiomarkern im Zentrallabor analysieren zu können. Mein Dank gilt daher auch den Medizinisch-Technischen Assistentinnen und Assistenten des Labors.

Marion Zerlett für die sorgfältige Kompilierung aller Studienunterlagen zur Vorlage bei der Ethikkommission.

Petra Süssmann für die geleistete Entwicklungsarbeit bei der Konfigurierung der Access-Datenbank, die es ermöglichte komplexe Abfragen des EUROGENE-Datensatzes vorzunehmen.
