





## Inhaltsverzeichnis

Einführung .....	3
1. Morphologische Genetik bei der Prädisposition für Übergewicht .....	4
2. Verhaltensgenetik bei der Nahrungsaufnahme .....	7
3. Wirksamkeit von Sport .....	10
4. Fettstoffwechsel .....	12
5. Kohlenhydratstoffwechsel .....	14
6. Lipidstoffwechsel .....	15
7. Glucosestoffwechsel .....	20
8. Geschmackssensibilität .....	24
9. Entgiftungsfähigkeit .....	25
10. Nahrungsergänzung .....	28
11. Unverträglichkeiten .....	32
12. Risiko für Vitaminmangel .....	35
13. Anpassung des Diättyps .....	38
14. Entzündung .....	42
15. Hormone .....	44



## Einführung

Die Literaturübersicht von myFagron NutriGen™ ist eine Zusammenstellung von Abstracts relevanter wissenschaftlicher Artikel, in denen die Informationen untermauert werden, die durch die mit NutriGen™ durchgeführte Genanalyse bereitgestellt werden. Einige der API (active pharmaceutical ingredients – pharmazeutische Wirkstoffe) und DCI (dermaceutical ingredients – dermazeutische Inhaltsstoffe) stehen zwar nicht im direkten Zusammenhang mit Genvariationen, spielen aber eine wichtige Rolle bei den analysierten Stoffwechselwegen.

Solltest Du Fragen oder Anmerkungen haben, kontaktiere uns gerne unter [info@myfagrongenomics.de](mailto:info@myfagrongenomics.de).



# 1. Morphologische Genetik bei der Prädisposition für Übergewicht

## 1.1. Häufige Varianten nahe MC4R gehen mit einem genetischen Risiko für Adipositas und einem erhöhten BMI einher

**Loos, R., Lindgren, C., Li, S. et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. Nat Genet 40, 768-775 (2008). doi: 10.1038/ng.140**

Um häufige Varianten zu identifizieren, die den Body-Mass-Index (BMI) beeinflussen, haben wir genomweite Assoziationsdaten von 16.876 Personen europäischer Abstammung analysiert. Nach zuvor berichteten Varianten von FTO wurde das stärkste Assoziationssignal (rs17782313,  $P = 2,9 \times 10^{-6}$ ) 188 kb unterhalb von MC4R (Melanocortin-4-Rezeptor) kartiert. Mutationen hiervon sind die führende Ursache für schwere monogene Adipositas mit Beginn im Kindesalter. Wir haben den Zusammenhang mit dem BMI bei 60.352 Erwachsenen (Per-Allel-Effekt = 0,05 Z-Score Units;  $P = 2,8 \times 10^{-15}$ ) und 5.988 Kindern von 7 bis 11 Jahren (0,13 Z-Score Units;  $P = 1,5 \times 10^{-8}$ ) bestätigt. Bei Fall-Kontroll-Analysen ( $n = 10.583$ ) erreichten die Wahrscheinlichkeiten für schwere kindliche Adipositas 1,30 ( $P = 8,0 \times 10^{-11}$ ). Außerdem beobachteten wir eine Over-Transmission (erhöhte Übertragungswahrscheinlichkeit) des Risikoallels an adipöse Nachkommen in 660 Familien ( $P$  (Stammbaum-Kongruenztest/pedigree disequilibrium test average; PDT-avg) =  $2,4 \times 10^{-4}$ ). Die SNP-Lokalisierung und das Muster der phänotypischen Assoziationen entsprechen den durch eine veränderte MC4R-Funktion vermittelten Effekten. Unsere Feststellungen legen dar, dass häufige Varianten in der Nähe von MC4R Fettmasse, Gewicht und Adipositasrisiko auf Populationslevel beeinflussen und bekräftigen den Bedarf nach großangelegter Datenintegration zur Identifikation von Varianten, die kontinuierliche biomedizinische Eigenschaften beeinflussen.

**Chambers JC, et al. Common genetic variation near MC4R is associated with waist circumference and insulin resistance. Nat Genet. Jun. 2008;40(6):716-8. doi: 10.1038/ng.156.**

Wir haben eine genomweite Assoziationsstudie (318.237 SNPs) zur Insulinresistenz und den zugehörigen Phänotypen mit 2.684 indisch-asiatischen Probanden durchgeführt, mit einer weiterführenden Untersuchung von 11.955 Personen indisch-asiatischer oder europäischer Abstammung. Dabei fanden wir nahe MC4R Assoziationen von rs12970134 mit dem Taillenumfang ( $P = 1,7 \times 10^{-9}$ ) und, unabhängig davon, mit der Insulinresistenz. Homozygoten für das Risikoallel von rs12970134 haben einen um  $\sim 2$  cm größeren Taillenumfang. Häufige genetische Variationen nahe MC4R gehen mit einem Risiko für Adipositas und Insulinresistenz einher.

## 1.2. Der SH2B1-Genlocus ist signifikant mit komplexer Adipositas assoziiert

**Thorleifsson, G., Walters, G., Gudbjartsson, D. et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. Nat Genet 41, 18-24 (2009). doi: 10.1038/ng.274**

Adipositas resultiert aus dem Zusammenwirken von genetischen Faktoren und Umweltfaktoren. Um nach Sequenzvarianten zu suchen, die Variationen bei zwei häufigen Maßstäben für Adipositas beeinflussen, Gewicht und Body Mass Index (BMI), die beide stark vererbbar sind, führten wir eine genomweite Assoziationsstudie (GWA) durch, in die 305.846 SNPs, typisiert in 25.344 isländische, 2.998 niederländische, 1.890 europäisch-amerikanische und 1.160 afro-amerikanische Personen, einbezogen wurden und kombinierten die Ergebnisse mit zuvor veröffentlichten Ergebnissen der Diabetes Genetics Initiative (DGI) zu 3.024 Personen aus Skandinavien. Wir wählten 43 Varianten in 19 Regionen zum Follow-Up mit 5.586 dänischen Probanden aus und verglichen die Ergebnisse mit einer genomweiten Studie zu mit Adipositas verbundenen Merkmalen aus dem GIANT-Konsortium. Insgesamt erreichten 29 Varianten, einige davon korrelierten, in 11 Chromosomenregionen eine genomweite Signifikanzschwelle von  $P < 1,6 \times 10^{-7}$ . Dazu gehören zuvor identifizierte Varianten, die nahe am oder im Gen FTO liegen, die Gene MC4R, BDNF und SH2B1, neben den Varianten an sieben Loci, die bislang nicht mit Adipositas in Verbindung gebracht wurden.

## 1.3. Häufige Genvarianten im FTO-Gen sind mit wesentlichen Veränderungen von BMI, Hüftumfang und Körpergewicht assoziiert.

**Scuteri A, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with**



#### **obesity-related traits. PLoS Genet. Jul. 2007;3(7):e115. doi: 10.1371/journal.pgen.0030115**

Die epidemische Verbreitung von Adipositas ist für eine erhebliche wirtschaftliche Belastung in Industrienationen verantwortlich und ein Hauptrisikofaktor für Diabetes Typ 2 und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die Krankheit ist nicht nur die Folge mehrerer umweltbedingter Risikofaktoren, sondern auch der genetischen Veranlagung. Um aktuelle Fortschritte in der Technik der Genkartierung zu nutzen, haben wir einen genomweiten Assoziationsscan durchgeführt, um genetische Varianten zu erkennen, die mit adipositasbedingten quantitativen Merkmalen in der genetisch isolierten Bevölkerung von Sardinien assoziiert sind. Eine Erstanalyse wies darauf hin, dass mehrere SNPs in den Genen FTO und PFKP mit erhöhtem BMI, Hüftumfang und Gewicht einhergingen. Innerhalb des FTO-Gens zeigte rs9930506 die stärkste Assoziation mit BMI ( $p = 8,6 \times 10^{-7}$ ), Hüftumfang ( $p = 3,4 \times 10^{-8}$ ) und Gewicht ( $p = 9,1 \times 10^{-7}$ ). Auf Sardinien waren Homozygoten für das seltene „G“-Allel dieses SNP (geringe Allelfrequenz = 0,46) um 1,3 BMI-Einheiten schwerer als Homozygoten für das häufige „A“-Allel. Innerhalb des PFKP-Gens zeigte rs6602024 einen sehr starken Zusammenhang mit dem BMI ( $p = 4,9 \times 10^{-6}$ ). Homozygoten für das seltene „A“-Allel dieses SNP (geringe Allelfrequenz = 0,12) waren um 1,8 BMI-Einheiten schwerer als Homozygoten für das häufige „G“-Allel. Um unsere Ergebnisse zu replizieren, genotypisierten wir diese beiden SNPs in der GenNet-Studie. Bei Amerikanern europäischer Abstammung ( $N = 1496$ ) und hispanischer Abstammung ( $N = 839$ ) replizierten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen rs9930506 im FTO-Gen und dem BMI ( $p$ -Wert für Meta-Analyse europäisch- und hispanisch-amerikanischer Follow-up-Proben,  $p = 0,001$ ), Gewicht ( $p = 0,001$ ) und Hüftumfang ( $p = 0,0005$ ). Auch wenn wir feststellten, dass bei Amerikanern europäischer, hispanischer oder afrikanischer Abstammung Homozygoten für das seltene „A“-Allel im Durchschnitt 1,0–3,0 BMI-Einheiten schwerer waren als Homozygoten für das häufigere „G“-Allel, konnten wir den Zusammenhang zwischen rs6602024 und adipositasbedingten Merkmalen in der GenNet-Auswahl nicht replizieren. Zusammengefasst haben wir einen vollständigen Genomassoziations-Scan für drei adipositasbedingte quantitative Merkmale durchgeführt und berichten, dass häufige Genvarianten im FTO-Gen mit wesentlichen Veränderungen von BMI, Hüftumfang und Körpergewicht assoziiert sind. Diese Veränderungen könnten einen signifikanten Einfluss auf das Risiko für die adipositaspezifische Erkrankungsrate in der Allgemeinbevölkerung haben.

#### **1.4. Eine Variante des ADIPOQ-Gen-Promotors ist mit erneuter Gewichtszunahme nach diätetischer Intervention assoziiert.**

##### **Goyenechea E, Collins LJ, Parra D, et al. The -11391 G/A polymorphism of the adiponectin gene promoter is associated with metabolic syndrome traits and the outcome of an energy-restricted diet in obese subjects. Horm Metab Res. 2009;41(1):55-61. doi:10.1055/s-0028-1087204**

Adiponectin ist ein fettgewebespezifisches Hormon, das bei adipösen Personen häufig vermindert vorkommt. Darüber hinaus wurden Einzelnukleotid-Polymorphismen (single-nucleotide polymorphisms; SNPs) des Adiponectin-Gens mit metabolischen Phänotypen assoziiert. Die vorliegende Studie untersuchte, ob die Adiponectin-Gen-Promotorvariante -11391 G/A (rs17300539) das Risiko für die Entwicklung von Merkmalen prognostizieren könnte, die das metabolische Syndrom (MetS) und den Einfluss von Gewichtskontrolle kennzeichnen. Das SNP -11391 G/A wurde bei 180 spanischen Freiwilligen genotypisiert (BMI:  $31,4 \pm 3,2$  kg/m<sup>2</sup>; Alter:  $35 \pm 5$  Jahre). Klinische Messungen erfolgten zur Baseline, nach einer 8-wöchigen Diät mit niedrigem Kaloriengehalt und nach 32 und nach 60 Wochen. Zur Baseline ging der GG-Genotyp mit höheren HOMA-IR-, Insulin- und Triacylglycerid-Konzentrationen einher als bei anderen Genotypen ( $p < 0,05$ ) und er stand zudem im Zusammenhang mit einem höheren Risiko für Insulinresistenz (OR: 2,437,  $p = 0,025$ ) und klinischen Manifestationen von MetS (OR: 3,236,  $p = 0,003$ ). Nach der LCD verschwand das erhöhte Risiko bei den GG-Probanden im Vergleich zu den anderen Probanden ( $p > 0,05$ ). In Woche 32 nach diätetischer Behandlung ( $n = 84$ ) war bei den GG-Trägern das Risiko für metabolische Begleiterkrankungen wieder zurückgegangen (OR: 2,420,  $p = 0,043$ ). Dieses Risiko war nach 60 Wochen sogar noch deutlicher (OR: 2,875,  $p = 0,014$ ). Diese Daten zeigen ein erhöhtes Risiko für Insulinresistenz und MetS-Komplikationen bei adipösen Personen des -11391-GG-Genotyps. Das Risiko war während einer Diät mit niedrigem Kaloriengehalt deutlich reduziert, jedoch war der Effekt nicht von Dauer. Das A-Allel zu tragen, verleiht dementsprechend Schutz vor erneuter Gewichtszunahme und dieser Effekt wird insbesondere 32–60 Wochen nach diätetischer Intervention deutlich, wenn bei den GG-Personen die Verbesserung wegfiel.

#### **1.5. Eine Leptinrezeptorvariante ist mit dem Basalenergiebedarf assoziiert und führt zu Veränderungen beim BMI**

##### **Traurig MT, Perez JM, Ma L, et al. Variants in the LEPR gene are nominally associated with higher BMI and lower 24-h energy expenditure in Pima Indians. Obesity (Silver Spring). 2012;20(12):2426-2430. doi:10.1038/oby.2012.159**



Es wurden genomweite Assoziationsstudien (GWASs) durchgeführt, um nach Suszeptibilitätsgenen für Diabetes Typ 2 und Adipositas bei Pima-Indianern zu suchen, einer Bevölkerungsgruppe mit einer hohen Prävalenz dieser Krankheiten. In diesen Studien wurde eine Variante (rs2025804) im LEPR-Gen nominal mit dem BMI bei 1.082 Personen assoziiert ( $P = 0,03$ ; bereinigt für Alter, Geschlecht, Geburtsjahr und Familienangehörigkeit). Daher wurden die LEPR- und Leptin-überlappenden Transkript- (LEPROT) Gene zur weiteren Sequenzierung und Genotypisierung in größeren populationsbasierten Stichproben für Assoziationsanalysen mit adipositasbedingten Phänotypen ausgewählt. Ausgewählte Varianten ( $n = 80$ ), die diese Gene umfassen, wurden genotypisiert in einer Stichprobe von Pima-Indianern ohne Fremdadstammung ( $n = 2.842$ ) und mehrere häufige Varianten einschließlich rs2025804 wurden nominal mit dem BMI assoziiert ( $P = 0,05-0,003$ , bereinigt für Alter, Geschlecht, Geburtsjahr und Familienangehörigkeit). Vier häufige Tag-Varianten, die in der Stichprobe der Pima-Indianer ohne Fremdadstammung mit dem BMI assoziiert waren, wurden in einer zweiten Probe von amerikanischen Ureinwohnern gemischter Abstammung genotypisiert ( $n = 2.969$ ) und drei der Varianten zeigten eine nominale Replikation ( $P = 0,03-0,006$ , bereinigt wie oben und zusätzlich für indianische Abstammung). Die Kombination beider Stichproben ergab die stärkste Evidenz für die Assoziation ( $P$ , bereinigt =  $0,0003-0,0001$ ). Eine Untergruppe dieser Personen ( $n = 403$ ) war dem Stoffwechsel nach für Adipositasprädiktoren eingestuft worden und die BMI-Risikoallele für die von rs2025804 gekennzeichneten Varianten waren ebenfalls mit geringerem 24-Std.-Energiebedarf (24hEE) assoziiert, was in Inhalationsräumen geprüft wurde ( $P = 0,0007$ , bereinigt nach Alter, Geschlecht, Fettmasse, fettfreie Masse, Aktivität und Familienangehörigkeit). Wir schließen daraus, dass die häufige nicht-kodierende Variation im LEPR-Gen bei amerikanischen Ureinwohnern mit einem höheren BMI und niedrigerem Energiebedarf einhergeht.

## 1.6. Eine Missense-Mutation des FABP2-Gens beeinflusst den Basalumsatz

**Takakura Y, Yoshioka K, Umekawa T, et al. Thr54 allele of the FABP2 gene affects resting metabolic rate and visceral obesity. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;67(1):36-42. doi:10.1016/j.diabres.2004.05.002** Wir untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Allel der Ala54Thr-Variante des Gens (Ala54Thr) des fettsäurebindenden Proteins 2 (FABP2) und der Entwicklung von Adipositas bei japanischen Frauen. FABP2-Genotypen wurden mit einem fluoreszierendem allelspezifischen DNA-Primer-Assay-System bestimmt. Bei 80 adipösen Japanerinnen wurden Körpergewicht, Taillen- und Hüftumfang, der Anteil von Viszeralfettgewebe und weißem Unterhautfettgewebe, der per Computertomografie (CT) gemessen wurde, zwischen den Probandinnen mit Thr-Allel und ohne Thr-Allel verglichen, und zwar vor und nach der Behandlung mit Diät und Sport. Die Häufigkeit des Allels Thr54 unterschied sich nicht zwischen den adipösen Probandinnen und der Kontrollgruppe (0,388 bzw. 0,329). Bei Personen der Genotypen Ala/Thr und Thr/Thr war der bereinigte Basalumsatz (RMR) signifikant niedriger als bei Personen des Ala/Ala-Genotyps. Personen mit dem Allel Thr54 hatten einen signifikant größeren Taillenumfang nach der Diät- und Sportbehandlung als Personen des Genotyps Ala/Ala. Zudem war ihr Körpergewicht im Alter von 20 Jahren höher als das der Personen des Ala/Ala-Genotyps. Abschließend lässt sich sagen, dass bei adipösen japanischen Frauen das Allel Thr54 des Gens FABP2 mit einem niedrigeren bereinigten Basalumsatz, Resistenz gegen Reduktion des weißen Viszeralfettgewebes (WAT) und frühzeitig einsetzender Adipositas assoziiert ist.

## 1.7. ACSL5 rs2419621(T) ist mit schnellerer diätbedingter Gewichtsabnahme assoziiert.

**Teng AC, et al. Functional characterization of a promoter polymorphism that drives ACSL5 gene expression in skeletal muscle and associates with diet-induced weight loss. *FASEB J.* 2009 Jun;23(6):1705-9. doi: 10.1096/fj.08-120998.**

Die diätbedingte Gewichtsabnahme wird von zahlreichen Faktoren beeinflusst, darunter auch genetische Variationen. Die Identifikation funktionaler Polymorphismen trägt dazu bei, die Mechanismen aufzuzeigen, die für Variationen des Ernährungsstoffwechsels verantwortlich sind. Zuvor berichteten wir über einen starken Zusammenhang zwischen einem häufigen Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP) rs2419621 (C>T) im Promotor der Long-Chain-Acyl-CoA-Synthetase (ACSL5), schneller Gewichtsabnahme bei Frauen kaukasischer Herkunft und erhöhten ACSL5-mRNA-Werten in Skelettmuskelbiopsien. Hier zeigten wir durch einen Electrophoretic Mobility Shift Assay (EMSA), dass das T-Allel ein funktionales cis-regulatorisches E-Box-Element (CANNTG) schafft, dass durch den myogenen Regulatorfaktor MyoD erkannt wird. Das T-Allel förderte die MyoD-abhängige Aktivierung des ACSL5-Promotor-Fragments des 1089-Basenpaars in nicht-muskulären CV1-Zellen. Die Differenzierung von Skelettmuskelzellen erhöhte signifikant die Expression des ACSL5-Promotors. Das T-Allel erhielt die Promotor-Aktivität 48 Stunden nach der Differenzierung aufrecht, während das C-Allel einen signifikanten Rückgang zeigte. Diese Ergebnisse zeigen einen Mechanismus für erhöhte Transkription von ACSL5 in der Skelettmuskulatur von Trägern des Allels rs2419621(T), was mit einem schnelleren diätbedingten Gewichtsverlust einhergeht. Die natürliche Selektion bevorzugt Promotor-Polymorphismen, die die Expression von katabolen





Genen in der Skelettmuskulatur reduzieren, was wahrscheinlich für die Resistenz adipöser Personen gegenüber Diätmaßnahmen verantwortlich ist.

## 1.8. Eine Variation des Gens PLIN1 ist mit Gewichtsabnahme bei diätetischen Interventionen assoziiert

**Aller EEJG, Mariman ECM, Bouwman FG, van Baak MA. Genetic Predictors of >5% Weight Loss by Multidisciplinary Advice to Severely Obese Subjects. J Nutrigenet Nutrigenomics. 2017;10(1-2):32-42. doi:10.1159/000469662**

Hintergrund: Eine erfolgreiche Gewichtsabnahme wird durch genetische Faktoren bestimmt, die je nach Behandlungsstrategie verschieden sein können.

Methodik: Aus einem multidisziplinären Programm zur Adipositasbehandlung mit Ernährungsberatung, psychologischer Beratung und erhöhter körperlicher Aktivität wurden 587 Personen (68 % weiblich,  $46,1 \pm 12,4$  Jahre; BMI  $39,9 \pm 6,3$ ) rekrutiert. Zur Baseline wurde zur DNA-Isolierung eine Blutprobe genommen. Es wurden Genotypen für 30 Polymorphismen bei 25 Kandidatengenen bestimmt. Der Zusammenhang zwischen den Genotypen und der Gewichtsabnahme wurde nach 3 Monaten (kurzfristig) und nach 12 Monaten (langfristig) untersucht. Die Gewichtsabnahme wurde als  $>5\%$  bzw.  $<5\%$  des Ausgangsgewichts kategorisiert.

Ergebnisse: Der Genotyp G/G von PLIN1 (rs2289487) und PLIN1 (rs2304795), der Genotyp T/T von PLIN1 (rs1052700) und der Genotyp C/C von MMP2 prognostizierten eine Gewichtsabnahme von  $>5\%$  in den ersten drei Monaten. Der Genotyp C/G-G/G von PPAR $\gamma$  (rs1801282) und der Genotyp T/C von TIMP4 (rs3755724) prognostizierten eine Gewichtsabnahme von  $>5\%$  nach zwölf Monaten. Probanden mit einer Kombination von PPAR $\gamma$  (rs1801282) C/G-G/G und TIMP4 (rs3755724) T/C verloren sogar noch mehr Gewicht.

Schlussfolgerung: Genetische Polymorphismen, die mit der Regulierung der Fettspeicherung und der strukturellen Anpassung der Adipozyten zusammenhängen, sind Prädiktoren für den Erfolg der Gewichtsabnahme, wobei für den kurz- und den langfristigen Erfolg der Gewichtsabnahme unterschiedliche Gene relevant sind.

## 2. Verhaltensgenetik bei der Nahrungsaufnahme

### 2.1. Der Genotyp NMB rs1051168 TT geht einher mit einem erhöhten Maß an Enthemmung und Anfälligkeit für Hunger sowie einem erhöhten Körpergewicht.

**Bouchard L, et al. Neuromedin beta: a strong candidate gene linking eating behaviors and susceptibility to obesity. Am J Clin Nutr. 2004 Dec;80(6):1478-86. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1478**

Hintergrund: Fettleibigkeit ist häufig mit Essstörungen assoziiert und es gibt Hinweise darauf, dass beide Erkrankungen durch genetische Faktoren beeinflusst werden. Über die Gene, die das Essverhalten beeinflussen, ist jedoch wenig bekannt. Ziel: Ziel war die Identifizierung von Genen, die im Zusammenhang mit dem Essverhalten stehen.

Aufbau: Es wurden unter Verwendung des „Three-Factor Eating Questionnaire“ (Drei-Faktor-Fragebogen zum Essverhalten) an 660 Erwachsenen aus der Quebec Family Study drei Essverhaltensweisen untersucht. Es wurde ein genomweiter Scan mit insgesamt 471 genetischen Markern auf den 22 Autosomen durchgeführt, um Quantitative Trait Loci für das Essverhalten zu identifizieren. Darüber hinaus wurden die Körperzusammensetzung sowie die Makronährstoff- und Energiezufuhr gemessen.

Ergebnisse: Es wurden stündliche Quantitative Trait Loci für Enthemmung und Anfälligkeit für Hunger identifiziert. Von diesen wurde die beste Verbindung zwischen dem Locus auf Chromosom 15q24-q25 und Enthemmung ( $P<0,0058$ ) und Anfälligkeit für Hunger ( $P<0,0001$ ) ermittelt. Nach der Feinkartierung wurde die höchste Kopplung zwischen den Markern D15S206 und D15S201 ermittelt, die das Neuromedin B-Gen (NMB) umgeben. Eine Missense-Mutation (p.P73T) im NMB-Gen zeigte signifikante Assoziationen mit dem Essverhalten und Adipositas-Phänotypen. Bei den T73T-Homozygoten war die Wahrscheinlichkeit, ein hohes Maß an Enthemmung (Odds Ratio: 1,8; 95 % CI: 1,07; 2,89;  $P=0,03$ ) und Hungeranfälligkeit (Odds Ratio: 1,9; 95 % CI: 1,15; 3,06;  $P=0,01$ ) zu zeigen, doppelt so hoch wie bei den Trägern des P73-Allels. Die Nachbeobachtungsdaten zeigten nach sechs Jahren, dass die Zunahme des Körperfetts bei den T73T-Probanden mit der Zeit mehr als doppelt so hoch war wie bei den P73P-Homozygoten (3,6 im Vergleich zu 1,5 kg;  $P<0,05$ ).

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass das NMB ein sehr starkes Kandidatengen für das Essverhalten und die Veranlagung zu Fettleibigkeit ist.



## 2.2. DRD2 rs1800497 und rs6277 sind mit einem erhöhten zwanghaften Essverhalten assoziiert.

**Davis C, et al. Binge eating disorder and the dopamine D2 receptor: genotypes and sub-phenotypes. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2012 Aug 7;38(2):328-35. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.05.002.** Ziel: Die Erforschung der Binge-Eating-Disorder (BED) wurde in den letzten zehn Jahren stark vorangetrieben. Das Verständnis ihrer neurobiologischen Grundlagen befindet sich jedoch noch im Anfangsstadium. Frühere Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass es sich bei der BED um ein Syndrom des übermäßigen Essens handeln könnte, das sich durch eine Überempfindlichkeit für Belohnungen und eine starke Dopamin-Signalisierung in den neuronalen Schaltkreisen auszeichnet, die das Genußempfinden und Appetitverhalten regulieren. Wir haben die D2-Rezeptorgene (DRD2/ANKK1) sowie ihren Zusammenhang mit dem BED-Phänotyp und vier Subphänotypen von BED untersucht, die eine erhöhte Reaktion auf positive Nahrungsmittelreize widerspiegeln. Methodik: In einer Stichprobe von 230 fettleibigen Erwachsenen mit und ohne BED haben wir fünf funktionelle Marker des D2-Rezeptors genotypisiert: rs1800497, rs1799732, rs2283265, rs12364283 und rs6277. Darüber hinaus haben wir anhand von Fragebögen zur dimensionalen Diagnostik und Selbsteinschätzung das Binge Eating, emotionales Essen, hedonistisches Essen und die Esssucht bewertet. Ergebnisse: Im Vergleich zu gewichtsgleichen Kontrollpersonen stand BED signifikant in Verbindung mit den Genotypen rs1800497 und rs6277, die eine erhöhte Neurotransmission von Dopamin aufweisen. Die BED-Teilnehmer trugen zudem seltener das Minor Allel T von rs2283265. Die gleichen Marker zeigten einen Zusammenhang mit den Subphänotypen der BED, wobei rs1800497 die stärksten Auswirkungen in der vorhergesagten Richtung zeigte. Schlussfolgerungen: Diese Studie stützt die Ansicht, dass die BED eine Erkrankung sein könnte, deren Ursache in einer Hypersensibilität für Belohnung liegt – einer Veranlagung, die in unserem heutigen Lebensumfeld mit der reichlichen Verfügbarkeit von sehr wohlschmeckenden und kalorienreichen verarbeiteten Lebensmitteln wahrscheinlich zu übermäßigem Essen führt.

## 2.3. Eine genetische Variation des FTO-Gens ist mit einer verminderten postprandialen Sättigung assoziiert

**Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Farooqi IS, O'Rahilly S, Plomin R. Obesity associated genetic variation in FTO is associated with diminished satiety. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(9):3640-3643. doi:10.1210/jc.2008-0472**

Hintergrund: Polymorphismen innerhalb des FTO-Gens wurden über unterschiedliche Populationen hinweg immer wieder mit Fettleibigkeit in Verbindung gebracht. Bislang ist jedoch nicht bekannt, ob der Zusammenhang zwischen FTO-Genvariationen und Fettleibigkeit durch Auswirkungen auf die Energieaufnahme oder den Energieverbrauch bedingt ist.

Ziel: Unser Ziel war es, den Zusammenhang zwischen FTO-Allelen, von denen bekannt ist, dass sie das Adipositasrisiko erhöhen, und Messungen des gewohnheitsmäßigen Appetitverhaltens zu untersuchen.

Methodik: Der intronische FTO-Einzelnukleotid-Polymorphismus (rs9939609) wurde bei 3.337 Kindern aus dem Vereinigten Königreich genotypisiert, bei denen mit Hilfe von zwei Skalen (Sättigungsempfinden und Essensgenuss) aus dem Child Eating Behaviour Questionnaire (Fragebogen zum Essverhalten von Kindern), einem psychometrischen Testinstrument, das anhand objektiver Messwerte zur Nahrungsaufnahme validiert wurde, das gewohnheitsmäßige Appetitverhalten gemessen wurde. Die Zusammenhänge zwischen dem FTO-Genotyp und den Indizes für Adipositas und Appetit wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA) untersucht.

Ergebnisse: Wie erwartet war das A-Allel in dieser Kohorte und in einer unabhängigen Fall-Kontroll-Replikationsstudie mit Kindern ähnlichen Alters im Vereinigten Königreich mit erhöhter Adipositas assoziiert. Die AA-Homozygoten wiesen für das Sättigungsempfinden signifikant niedrigere Werte auf ( $P = 0,008$ , ANOVA). Eine Mediationsanalyse zeigte, dass die Assoziation des AA-Genotyps mit erhöhter Adipositas zum Teil durch die Auswirkungen auf das Sättigungsempfinden erklärt wurde. Schlussfolgerungen: Wir haben zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen einer validierten Messung des gewohnheitsmäßigen Appetitverhaltens von Kindern und dem FTO-Genotyp für ein erhöhtes Adipositasrisiko einen eindeutigen Datenbestand verwendet und wir sind zu dem Schluss gekommen, dass es wahrscheinlich ist, dass das häufigste bekannte Risikoallel für Fettleibigkeit wahrscheinlich zumindest einen Teil seiner Auswirkungen ausübt, indem es den Appetit beeinflusst.

## 2.4. Polymorphismus des Leptin-Gens reguliert den postprandialen Appetit

**Dougkas A, Yaqoob P, Givens DI, Reynolds CK, Miniñane AM. The impact of obesity-related SNP on**





**appetite and energy intake. Am J Clin Nutr. 2013;110(6):1151-1156. doi:10.1017/S0007114513000147** Eine zunehmende Zahl von Studien berichtet von einer vererbaren Komponente bei der Regulierung der Energieaufnahme und des Essverhaltens. Deren einzelne Polymorphismen und „Effektstärke“ können jedoch noch nicht vollständig erklärt werden. Ziel der vorliegenden Studie war es, den Zusammenhang zwischen spezifischen SNPs und Appetitverhalten und Energieaufnahme bei übergewichtigen Männern zu untersuchen. Im Rahmen einer randomisierten Cross-over-Studie nahmen vierzig übergewichtige Männer (Alter 32 (SD 09) Jahre; BMI 27 (SD 2) kg/m<sup>2</sup>) im Abstand von einer Woche an vier Sitzungen teil. Sie erhielten in zufälliger Reihenfolge drei isoenergetische und isovolumetrische Portionen von einem Milchsack oder Wasser (Kontrollgruppe). Der Appetit wurde mit Hilfe von visuellen Analogskalen ermittelt und die Energieaufnahme wurde 90 Minuten nach den Milchsacks bei einem Mittagessen ad libitum bewertet. Die Probanden wurden auf SNPs in den mit Fettmasse und Adipositas-assoziierten Genen (FTO), Leptin (LEP) und Leptinrezeptor (LEPR) sowie auf eine Variante nahe des Melanocortin-4-Rezeptor-Lokus (MC4R) genotypisiert. Die postprandiale Sättigung war während des gesamten Experiments nach dem Verzehr der verschiedenen Snacks bei den A-Trägern im Vergleich zu TT-Homozygoten für rs9939609 (FTO, dominant) um 17,2 % (P = 0,026) und bei den G-Trägern im Vergleich zu AA-Homozygoten für rs7799039 (LEP, dominant) um 18,6 % (P = 0,020) niedriger. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass die Polymorphismen FTO und LEP mit den Schwankungen des Sättigungsgefühls zusammenhängen und eine Rolle bei der Regulierung der Nahrungsaufnahme spielen könnten. Es sind weitere Studien erforderlich, um diese ersten Beobachtungen zu bestätigen und die „Penetranz“ dieser Genotypen in zusätzlichen Bevölkerungsuntergruppen zu untersuchen.

## 2.5. Eine Variation des Gens SH2B1 wird mit erhöhtem Snackverhalten in Verbindung gebracht.

**Robiou-du-Pont S, Yengo L, Vaillant E, et al. Common variants near BDNF and SH2B1 show nominal evidence of association with snacking behavior in European populations. J Mol Med (Berl). 2013;91(9):1109-1115. doi:10.1007/s00109-013-1027-z**

Wir haben, einzeln und in Kombination, in drei europäischen Populationen die Auswirkungen von 24 für Fettleibigkeit prädisponierenden Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) auf das Snackverhalten untersucht. Die 24 SNPs wurden bei 7.502 Probanden (1.868 Snacker und 5.634 Nicht-Snacker) genotypisiert. Wir haben die These untersucht, dass die Risikovarianten für Adipositas oder ein genetischer Risikoscore das Snackverhalten erhöhen, indem wir eine logistische Regression durchgeführt haben, die für Geschlecht, Alter und Body-Mass-Index angepasst wurde. Der genetische Risikoscore für Adipositas ist nicht mit dem Snacken assoziiert (Odds Ratio (OR) = 1,00 [0,98-1,02], p-Wert = 0,48). Die Risikovarianten für Adipositas von zwei SNPs (rs925946 und rs7498665) nahe der Gene BDNF und SH2B1 zeigten nominelle Nachweise für einen Zusammenhang mit erhöhtem Snackverhalten (OR = 1,09 [1,01-1,17], p-Wert = 0,0348 bzw. OR = 1,11 [1,04-1,19], p-Wert = 0,00703), hielten jedoch der Bonferroni-Korrektur für multiples Testen nicht stand. Die Assoziationen der Risikovarianten für Adipositas rs925946 und rs7498665 mit erhöhtem BMI ( $\beta = 0,180$  [0,022-0,339], p-Wert = 0,0258 bzw.  $\beta = 0,166$  [0,019-0,313], p-Wert = 0,0271) wurden nach Anpassung für das Snacken ( $\beta = 0,151$  [-0,006 bis 0,309], p-Wert = 0,0591 und  $\beta = 0,152$  [0,006-0,297], p-Wert = 0,0413) leicht abgeschwächt. Unsere Daten deuten darauf hin, dass die genetische Veranlagung zu Adipositas nicht signifikant zum Snackverhalten beiträgt. Die nominellen Assoziationen der Risikovarianten für Adipositas rs925946 und rs7498665 nahe der Gene BDNF und SH2B1 mit vermehrtem Snacken bedürfen weiterer Untersuchungen.

## 2.6. Variationen des COMT-Gens werden mit differentiellem Verhalten, Impulsivität und Entscheidungsfindung in Verbindung gebracht.

**Stein DJ, Newman TK, Savitz J, Ramesar R. Warriors versus worriers: the role of COMT gene variants. CNS Spectr. 2006;11(10):745-748. doi:10.1017/s1092852900014863**

Verhaltensphänotypen sind in der Regel sehr komplex und sie spiegeln die Wirkung mehrerer unterschiedlicher Gene wider. Dennoch verdichten sich die Hinweise darauf, dass wichtige Genvarianten die Aktivität in verschiedenen neuronalen Schaltkreisen verändern und somit bestimmte kognitiv-affektive Phänomene beeinflussen können. Ein Beispiel hierfür ist das Gen Catechol-O-Methyltransferase (COMT-Gen), das eine häufige Variante im Codon 158 aufweist. Personen mit Valin-Allelen (Val158) weisen eine höhere COMT-Aktivität und ein niedrigeres präfrontales extrazelluläres Dopamin auf als Personen mit der Methionin-Substitution (Met158). Val158-Allele können mit einem Vorteil bei der Verarbeitung aversiver Reize (Warrior-Strategie) assoziiert sein, während Met158-Allele mit einem Vorteil bei Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsaufgaben (Worrier-Strategie) assoziiert sein können. Bei erhöhter Dopaminausschüttung (z. B. bei Stress) können Personen mit Val158-Allelen eine verbesserte dopaminerge Übertragung und eine bessere Leistung aufweisen, während Personen mit Met158-



Allelen eine weniger effiziente Neurotransmission und eine schlechtere Leistung haben können. Es gibt Hinweise darauf, dass Val158-Allele mit Schizophrenie assoziiert sind, während Met158-Allele mit Ängsten in Verbindung gebracht werden.

### 3. Wirksamkeit von Sport

#### 3.1. Der PPAR $\delta$ -Polymorphismus ist mit der kardiorespiratorischen Fitness und dem HDL-C-Plasma gesunder Personen assoziiert, die regelmäßig Sport treiben.

**Hautala AJ, Leon AS, Skinner JS, Rao DC, Bouchard C, Rankinen T. Peroxisome proliferator-activated receptor-delta polymorphisms are associated with physical performance and plasma lipids: the HERITAGE Family Study. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007;292(5):H2498-H2505. doi:10.1152/ajpheart.01092.2006**  
Wir untersuchten die These, dass Genpolymorphismen des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Delta-Rezeptors (PPAR $\delta$ ) mit der kardiorespiratorischen Fitness und der Reaktion der Plasmalipide auf Ausdauertraining assoziiert sind. Es wurde an gesunden weißen (n = 477) und schwarzen (n = 264) Probanden der Zusammenhang zwischen den PPAR $\delta$ -Polymorphismen Exon 4 +15 C/T und Exon 7 +65 A/G und der maximalen körperlichen Leistungsfähigkeit sowie der Reaktion der Plasmalipide auf ein 20-wöchiges Ausdauertraining untersucht. Bei den schwarzen Probanden zeigten die Homozygoten Exon 4 +15 C/C einen geringeren trainingsinduzierten Anstieg des maximalen Sauerstoffverbrauchs (P = 0,028) als die Genotypen C/T und T/T. Gleichmaßen wurde bei den Homozygoten Exon 4 +15 C/C (P = 0,005) im Vergleich zu den Heterozygoten und den Homozygoten T/T bei den schwarzen Probanden bei maximaler Leistungsabgabe eine geringere Trainingsreaktion beobachtet und ein ähnlicher Trend zeigte sich bei den weißen Probanden (P = 0,087). Bei den weißen Probanden waren die Ausgangswerte des Apolipoproteins A-1-Spiegels (Apo A-1) bei den Genotypen Exon 4 +15 C/C (P = 0,011) und Exon 7 +65 G/G (P = 0,05) höher als in den anderen Genotypen. Bei den weißen Probanden zeigten die Genotypen Exon 4 +15 C/C (P = 0,0025) und Exon 7 +65 G/G (P = 0,011) bei Ausdauertraining einen signifikant stärkeren Anstieg des High-Density-Lipoprotein-Cholesterinspiegels (HDL-C) im Plasma als in den anderen Genotypen, während die Homozygoten von Exon 4 +15 CC (P = 0,057) bei den schwarzen Probanden dazu neigten, ihre Apo A-1-Spiegel stärker zu erhöhen als die Träger des T-Allels. DNA-Sequenzvariationen im PPAR $\delta$ -Locus sind ein potenzieller Einflussfaktor für Veränderungen der kardiorespiratorischen Fitness und des HDL C-Plasmas bei gesunden Personen als Reaktion auf regelmäßige körperliche Betätigung.

#### 3.2. Die FTO-Varianten werden bei körperlich aktiven Personen mit Gewichts- und Fettabnahme assoziiert.

**Vimalleswaran KS, Li S, Zhao JH, et al. Physical activity attenuates the body mass index-increasing influence of genetic variation in the FTO gene. Am J Clin Nutr. 2009;90(2):425-428. doi:10.3945/ajcn.2009.27652**

Hintergrund: Intronsche Variationen im FTO-Gen (Fettmasse und Adipositas-assoziiert) wurden in Bevölkerungsgruppen unterschiedlicher ethnischer Zugehörigkeit eindeutig mit einem erhöhten Body-Mass-Index (BMI, in kg/m<sup>2</sup>) und einem Adipositasrisiko assoziiert.

Ziel: Wir haben untersucht, ob diese robuste genetische Prädisposition für Adipositas durch eine erhöhte körperliche Aktivität abgeschwächt werden kann.

Aufbau: Die FTO-Variante rs1121980 wurde bei 20.374 Teilnehmern (Alter: 39-79 Jahre), einer ethnisch homogenen populationsbasierten Kohorte, aus der European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Norfolk Study, genotypisiert. Die körperliche Aktivität (PA) wurde anhand eines validierten Selbsteinschätzungsfragebogens bewertet. Die Interaktion zwischen rs1121980 und PA auf den BMI und den Taillenumfang (waist circumference, WC) wurde unter Einbeziehung des Interaktionsterms mit Mixed-Effect-Modellen untersucht.

Ergebnisse: Es konnte bestätigt werden, dass das Risikoallel (T) von rs1121980 signifikant mit dem BMI (Anstieg um 0,31 Einheiten pro Allel; P < 0,001) und dem Taillenumfang (Anstieg um 0,77 Einheiten pro Allel; P < 0,001) assoziiert war. Der PA-Wert schwächte den Effekt von rs1121980 auf BMI und Taillenumfang ab, d. h. während bei aktiven Personen das Risikoallel den BMI um 0,25 pro Allel steigerte, war der BMI-Anstieg bei inaktiven



Personen signifikant ( $P$  für Interaktion = 0,004) stärker ausgeprägt (76 %; 0,44 pro Risikoallel). Wir beobachteten ähnliche Effekte beim Taillenumfang ( $P$  für Interaktion = 0,02): Das Risikoallel steigerte den Taillenumfang um 1,04 cm pro Allel bei inaktiven Personen, aber nur um 0,64 cm bei aktiven Personen.

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse zeigten, dass PA den Effekt des FTO-Genotyps rs1121980 auf BMI und Taillenumfang abmildert. Die Beobachtung hat wichtige Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit, da wir nachgewiesen haben, dass eine genetische Suszeptibilität für Adipositas, die durch eine FTO-Variation ausgelöst wird, zumindest teilweise durch einen körperlich aktiven Lebensstil überwunden werden kann.

**Kilpelainen TO, Qi L, Brage S, et al. Physical activity attenuates the influence of FTO variants on obesity risk: a meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children. PLoS Med. 2011;8(11):e1001116.**

**doi:10.1371/journal.pmed.1001116**

Hintergrund: Das FTO-Gen beherbergt den stärksten bekannten Suszeptibilitätslocus für Adipositas. Während viele Einzelstudien darauf hinwiesen, dass körperliche Aktivität den Effekt von FTO auf das Adipositasrisiko abschwächen könnte, konnten andere Studien diesen Einfluss nicht bestätigen. Um eindeutig zu bestätigen oder zu widerlegen, ob körperliche Aktivität den Zusammenhang von FTO mit dem Adipositasrisiko abschwächt, führten wir eine Meta-Analyse von Daten aus 45 Studien mit Erwachsenen ( $n = 218.166$ ) und neun Studien mit Kindern und Jugendlichen ( $n = 19.268$ ) durch.

Methodik und Ergebnisse: Es wurden alle Studien zur Teilnahme gebeten, dieangaben, Daten zur FTO-Variante rs9939609 (oder jeglicher Proxy [ $r(2) > 0,8$ ]) und körperlicher Aktivität zu haben, unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit oder dem Alter der Teilnehmenden. Die körperliche Aktivität wurde standardisiert, indem sie in jeder Studie in eine zweigeteilte Variable (körperlich inaktiv gegenüber körperlichaktiv) kategorisiert wurde. Insgesamt wurden 25 % der Erwachsenen und 13 % der Kinder als inaktiv kategorisiert. Im Rahmen aller Studien wurden Interaktionsanalysen durchgeführt, indem der FTOxPA (PA = physical activity/körperliche Aktivität)-Interaktionsterm, bereinigt nach Alter und Geschlecht, in einem additiven Modell einbezogen wurde. Anschließend wurde eine Meta-Analyse der Zufallseffekte angewendet, um die Interaktionsbegriffe zu bündeln. Bei Erwachsenen steigerte das Minor (A-)-Allel von rs9939609 die Wahrscheinlichkeit für Adipositas um das 1,23-fache/Allel (95 % CI 1,20-1,26), doch körperliche Aktivität schwächte diesen Effekt ab ( $p(\text{Interaktion}) = 0,001$ ). Genauer gesagt steigerte das Minor-Allel von rs9939609 die Adipositaswahrscheinlichkeit in der körperlich aktiven Gruppe weniger stark (Odds Ratio = 1,22/Allel, 95 % CI 1,19-1,25) als in der inaktiven Gruppe (Odds Ratio = 1,30/Allel, 95 % CI 1,24-1,36). Bei Kindern und Jugendlichen wurde keine solche Wechselwirkung festgestellt.

Schlussfolgerungen: Die Assoziation des FTO-Risikoallels mit der Adipositaswahrscheinlichkeit wird bei körperlich aktiven Erwachsenen um 27 % abgeschwächt, was die Bedeutung von körperlicher Aktivität insbesondere bei genetischer Veranlagung zu Adipositas hervorhebt.

### 3.3. Die Auswirkungen der LIPC-Varianten auf HDL-Cholesterinwerte werden durch körperliche Aktivität modifiziert.

**Ahmad T, et al. Physical activity modifies the effect of LPL, LIPC, and CETP polymorphisms on HDL-C levels and the risk of myocardial infarction in women of European ancestry. Circ Cardiovasc Genet. 2011 Feb;4(1):74-80. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.110.957290.**

Hintergrund: Aktuelle genomweite Assoziationsstudien haben häufige Varianten identifiziert, die mit HDL-Cholesterin (HDL-C) assoziiert sind. Ob diese Assoziationen durch körperliche Aktivität modifiziert werden, was die HDL-C-Werte erhöht und das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen reduziert, ist unklar.

Methodik und Ergebnisse: In einer prospektiven Kohortenstudie mit 22.939 augenscheinlich gesunden Amerikanerinnen europäischer Abstammung wählten wir 58 Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) in 9 Genen aus, die eine genomweite Assoziation ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ) mit dem HDL-C-Spiegel aufwiesen und suchten nach Hinweisen auf eine Wirkungsänderung in Abhängigkeit des Grads der körperlichen Aktivität. Körperliche Aktivität veränderte die Auswirkungen von 7 SNPs an 3 Loci auf den HDL-C-Wert und der stärkste Wirkungsnachweis wurde für rs10096633 bei der Lipoproteinlipase (LPL), rs1800588 bei der hepatischen Lipase (LIPC) und rs1532624 beim Cholesterinester-Transferprotein (CETP) beobachtet (alle Interaktionseffekte  $P < 0,05$ ). Der Anstieg des HDL-C-Werts pro Minor-Allel für rs1800588 bei der LIPC und rs1532624 bei dem CETP war bei aktiven Frauen größer als bei inaktiven Frauen, wohingegen das Gegenteil für rs10096633 bei der LPL beobachtet wurde. Der Trägerstatus des Minor-Allels war bei dem LPL-SNP bei aktiven Frauen mit einem geringeren Myokardinfarktrisiko assoziiert (Hazard Ratio 0,51; 95 %-Konfidenzintervall 0,30-0,86), jedoch nicht bei den inaktiven Frauen (Hazard Ratio 1,13; 95 %-Konfidenzintervall 0,79 bis 1,61; Interaktionseffekt  $P = 0,007$ ). Im Gegensatz dazu war der Trägerstatus bei dem CETP-SNP unabhängig vom Aktivitätsniveau mit einem geringeren Myokardinfarktrisiko assoziiert (Hazard Ratio 0,72; 95 %-Konfidenzintervall 0,57 bis 0,92; Interaktionseffekt  $P = 0,71$ ). Es wurde kein Zusammenhang zwischen dem LIPC-SNP-Trägerstatus und dem Myokardinfarktrisiko festgestellt.



Schlussfolgerungen: Die Auswirkungen von häufigen Varianten in den Genen LPL, LIPC und CETP auf den HDL-C-Spiegel werden durch körperliche Aktivität modifiziert. Bei einer häufigen Variante der LPL variierte die Wirkung auf den Myokardinfarkt mit dem Aktivitätsniveau, die Wirkungen einer häufigen Variante des CETP auf das Myokardinfarktrisiko variierten hingegen nicht.

### 3.4. Eine Genvariation des Leptinpromotors hat Einfluss auf durch körperliches Training induzierte Veränderungen der Körperzusammensetzung.

**Huuskonen A. et al., Genetic variations of leptin and leptin receptor are associated with body composition changes in response to physical training. Cell Biochem Funct. 2010 Jun;28(4):306-12. doi: 10.1002/cbf.1658.** Leptin wirkt sich regulierend auf das Körpergewicht, den Stoffwechsel und die Anpassung des Gewebes an Umweltstressoren aus. Wir haben den Zusammenhang zwischen dem Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP) des Leptinpromotors G-2548A (rs7799039) und des Leptinrezeptors Gln223Arg (rs1137101) mit der Körperzusammensetzung, den Leptinspiegeln im Plasma und der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>peak) als Reaktion auf ein 8-wöchiges körperliches Training bei 48 männlichen Wehrdienstleistenden untersucht. Die AA-Homozygoten des Leptinpromotors SNP-2548 wiesen höhere Körperfett- und BMI-Werte auf als Träger des G-Allels. Sehr starke körperliche Anstrengung verringerte den Leptinspiegel bei Trägern des G-Allels, erhöhte ihn jedoch bei AA-Homozygoten. Körperliches Training führte zu einer signifikanten Senkung des BMI-Werts und zudem wurde bei allen Probanden eine Tendenz zur Senkung des Leptin-Plasmaleptinspiegels beobachtet. Bei den Trägern des G-Allels war die BMI-Senkung hauptsächlich auf die Abnahme der Fettmasse zurückzuführen, während er bei den AA-Homozygoten auf den Verlust der fettfreien Masse zurückzuführen war. Training steigerte VO<sub>2</sub>peak bei allen Probanden, wobei die Auswirkungen bei den Trägern des G-Allels am auffälligsten waren. Hinsichtlich des Leptinrezeptors SNP gab es bei den BMI-Werten zwischen den Genotyp-Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede, weder zu Beginn der Studie noch nach dem körperlichen Training. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass trainingsinduzierte Veränderungen der Körperzusammensetzung und des Leptin-Plasmaleptinspiegels durch eine Genvariation des Leptinpromotors, nicht jedoch des Leptinrezeptors, beeinflusst werden können.

## 4. Fettstoffwechsel

### 4.1. Eine Variante des Gens PPAR<sub>γ</sub> führt bei PUFA-armer Ernährung zu einem Anstieg des BMI

**Luan J., Browne P.O., Harding A.H. et al., Evidence for gene-nutrient interaction at the PPARgamma locus. Diabetes. 2001;50(3):686-689. doi:10.2337/diabetes.50.3.686**

Es wurde die Bedeutung des nukleären Rezeptors Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor gamma (PPAR- $\gamma$ ) bei der Regulierung der Insulinresistenz und des Blutdrucks anhand von Familien mit Loss-of-Function-Mutationen nachgewiesen. Gain-of-Function-Mutationen wurden mit schwerer Fettleibigkeit assoziiert. Frühere Populationsstudien zu der häufig vorkommenden Variante Pro12Ala haben jedoch widersprüchliche Ergebnisse hervorgebracht. Da es wahrscheinlich ist, dass zu den natürlichen Liganden für diesen Rezeptor auch Fettsäuren gehören, stellten wir die These auf, dass die Wirkung dieser häufigen Variante durch die Ernährungsweise, insbesondere durch das Verhältnis von mehrfach ungesättigten Fetten zu gesättigten Fetten (P/S-Quotient), verändert werden kann. Wir haben 592 nicht diabetische Teilnehmer einer laufenden populationsbasierten Kohortenstudie untersucht, die auf den Pro12Ala-Polymorphismus in der Isoform PPAR- $\gamma$  2 genotypisiert wurden. Da die Ala-Homozygoten selten waren (2,0 %), wurde bei allen Analysen ein Vergleich zwischen Pro-Homozygoten (79,1 %) und Ala-Allel-Trägern durchgeführt. Zwischen den Trägern des Ala-Allels und den Pro-Homozygoten gab es weder in der Nüchterninsulinkonzentration noch im BMI Unterschiede. Die Nüchterninsulinkonzentration war nach Bereinigung um Alter und Geschlecht negativ mit dem P/S-Quotienten assoziiert ( $P = 0,0119$ ) und es zeigte sich sowohl für den BMI ( $P = 0,0038$ ) als auch für das Nüchterninsulin ( $P = 0,0097$ ) eine starke Wechselwirkung zwischen dem P/S-Quotienten und dem Pro12Ala-Polymorphismus. Die Daten deuten darauf hin, dass der BMI von Ala-Trägern bei einem niedrigen P/S-Quotienten höher ist als derjenige der Pro-Homozygoten. Bei einem hohen diätetischen Quotienten ist jedoch das Gegenteil zu beobachten. Diese Gen-Nährstoff-Wechselwirkung verdeutlicht die aufgrund mangelnder Datenlage über nichtgenetische Expositionen bestehenden Schwierigkeiten





bei der Untersuchung der Wirkungen allgemeiner Polymorphismen und sie könnte die Heterogenität der Ergebnisse früherer Studien erklären.

#### 4.2. Die FADS1-Variante rs174547 ist mit der Zusammensetzung von Phospholipiden im Plasma bei einer PUFA-reichen Ernährung assoziiert.

**Guan W., Steffen B.T., Lemaitre R.N. et al., Genome-wide association study of plasma N6 polyunsaturated fatty acids within the cohorts for heart and aging research in genomic epidemiology consortium. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014;7(3):321-331. doi:10.1161/CIRCGENETICS.113.000208**

Hintergrund: Mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFAs) Omega-6 (n-6) und ihre Metaboliten sind an der Zellsignalisierung, Entzündung, Blutgerinnelbildung sowie an weiteren wichtigen biologischen Prozessen beteiligt. Genetische Komponenten, wie zum Beispiel Varianten von Fettsäure-Desaturase-Genen (FADS), bestimmen die Zusammensetzung der n-6-PUFAs.

Methodik und Ergebnisse: Um bislang unentdeckte biologische Wege aufzuklären, die die Zusammensetzung der n-6-PUFAs beeinflussen könnten, haben wir im Rahmen von fünf prospektiven Studien genomweite Assoziationsstudien und Metaanalysen der Assoziationen von gemeinsamen genetischen Varianten mit sechs n-6-PUFAs des Plasmas von 8.631 weißen Erwachsenen (55 % Frauen) durchgeführt. Die Plasma-Phospholipide und die Fettsäuren im Gesamtplasma wurden mit ähnlichen Gaschromatographie-Analysetechniken analysiert. Die n-6-Fettsäuren Linolsäure (LA), Gamma-Linolensäure (GLA), Dihomogammalinolensäure, Arachidonsäure und Adreninsäure wurden als Prozentanteil der Gesamtfettsäuren ausgedrückt. Wir haben eine lineare Regression mit robusten SEs durchgeführt, um die Assoziationen zwischen Einzelnukleotid-Polymorphismus und Fettsäuren zu testen, wobei das Pooling mittels einer inversen Varianz-gewichteten Metaanalyse erfolgte. Auf Chromosom 10 wurden neue Regionen identifiziert, die mit der LA assoziiert sind (rs10740118;  $P=8,1 \times 10^{-9}$ ); nahe NRBF2), auf Chromosom 16 neue Regionen, die mit LA, GLA, Dihomo-GLA und Arachidonsäure assoziiert sind (rs16966952;  $P=1,2 \times 10^{-15}$ ),  $5,0 \times 10^{-11}$ ),  $7,6 \times 10^{-65}$  bzw.  $2,4 \times 10^{-10}$ ); NTAN1) und auf Chromosom 6 neue Regionen, die nach Bereinigung um Arachidonsäure (rs3134950;  $P=2,1 \times 10^{-10}$ ); AGPAT1) mit Adreninsäure assoziiert sind. Wir konnten frühere Befunde bezüglich des FADS-Clusters auf Chromosom 11 mit LA und Arachidonsäure bestätigen und beobachteten darüber hinaus eine neue signifikante genomweite Assoziation dieses Clusters mit GLA, Dihomogammalinolensäure und Adreninsäure (jeweils  $P=2,3 \times 10^{-72}$ ),  $2,6 \times 10^{-151}$  bzw.  $6,3 \times 10^{-140}$ )).

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass neben dem FADS-Gencluster noch weitere Gene die n-6-PUFA-Zusammensetzung beeinflussen können.

#### 4.3. Ein LIPC-Polymorphismus ist mit einem hohem HDL-C-Plasmawert assoziiert

**Guerra R, Wang J, Grundy SM, Cohen JC. A hepatic lipase (LIPC) allele associated with high plasma concentrations of high density lipoprotein cholesterol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(9):4532-4537. doi:10.1073/pnas.94.9.4532**

Genetische Faktoren haben einen starken Einfluss auf die interindividuellen Schwankungen des High Density Lipoprotein-Cholesterinspiegels (HDL-C-Spiegel) im Plasma. Die spezifischen genetischen Polymorphismen, die vererbte Schwankungen des HDL-C-Spiegels bewirken, wurden bislang jedoch nicht identifiziert. In dieser Studie haben wir mit Hilfe einer sequenziellen Vorgehensweise, die Verknüpfungsanalysen, DNA-Sequenzierung und Assoziationsstudien beinhaltet, den Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus in LIPC, dem Gen, das für die hepatische Lipase kodiert, und den HDL-C-Konzentrationen im Plasma untersucht. Linkage-Studien an 1.465 weißen amerikanischen Probanden aus 218 Kernfamilien zeigten, dass allelische Varianten am oder in engem Zusammenhang mit dem hepatischen Lipase-Gen einen signifikanten Anteil (ca. 25 %) an der Variante der HDL-C-Konzentrationen im Plasma ausmachen. Das hepatische Lipase-Gen wurde anschließend bei ausgewählten Personen sequenziert und es wurden in der 5'-flankierenden Region des Gens vier neue Polymorphismen identifiziert. Diese Polymorphismen befanden sich in einem vollständigen Kopplungsungleichgewicht und identifizierten somit ein einziges neues Allel. Assoziationsstudien zeigten, dass Heterozygotie für das seltene Allel bei Männern mit leicht erhöhten Konzentrationen von HDL-C ( $41 \pm 11$  vs.  $37 \pm 10$  mg/dl,  $P < 0,05$ ) und Apolipoprotein AI ( $131 \pm 23$  vs.  $122 \pm 21$  mg/dl,  $P < 0,05$ ) im Plasma assoziiert ist. Dies war bei den Frauen jedoch nicht der Fall. Homozygotie für das seltene Allel war bei Männern mit deutlich höheren HDL-C-Konzentrationen ( $63 \pm 3$  mg/dl) und Apolipoprotein AI-Konzentrationen ( $153 \pm 9$  mg/dl) im Plasma assoziiert. Die Ergebnisse der Assoziationsstudie wurden in einer zweiten, unabhängig ermittelten Stichprobe repliziert. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Ergebnisse der Linkage- und Assoziationsstudien deutliche Hinweise darauf liefern, dass die Genvariation der hepatischen Lipaseaktivität eine maßgebliche Determinante des HDL-C-Plasmaspiegels ist.



## 5. Kohlenhydratstoffwechsel

### 5.1. Genetische Variationen an den AMY1/2-Loci beeinflussen die Anzahl der Amylase-Kopien und die anschließende Fähigkeit zur Stärkeverdauung

**Usher C. L., Handsaker R. E., Esko T. et al., Structural forms of the human amylase locus and their relationships to SNPs, haplotypes and obesity. Nat Genet. 2015;47(8):921-925. doi:10.1038/ng.3340** Es befinden sich hunderte von Genen in strukturell komplexen, nur unzureichend erforschten Regionen des menschlichen Genoms. Eine dieser Regionen enthält die drei Amylase-Gene (AMY2B, AMY2A und AMY1), die für die Umwandlung von Stärke in Zucker verantwortlich sind. Die AMY1-Kopienzahl hat Berichten zufolge den größten genomischen Einfluss auf die Fettleibigkeit, obgleich genomweite Assoziationsstudien zur Fettleibigkeit diesen Locus als unauffällig eingestuft haben. Mittels Ganzgenomsequenzierung, digitaler Tröpfchen-PCR und Genomkartierung haben wir acht gemeinsame strukturelle Haplotypen des Amylase-Locus identifiziert, die Rückschlüsse auf seine Mutationsgeschichte zulassen. Wir fanden heraus, dass die AMY1-Kopienzahl im menschlichen Genom im Allgemeinen gerade (und nicht ungerade) ist und teilweise mit nahen SNPs korreliert, die nicht mit dem Body-Mass-Index (BMI) assoziiert sind. Wir haben die Kopienzahl des Amylase-Gens bei 1.000 fettleibigen bzw. schlanken Esten und bei zwei weiteren Kohorten mit insgesamt ~3.500 Personen gemessen. Wir hatten eine 99%-ige Power, um die untere Grenze der berichteten Auswirkungen auf den BMI aufzudecken, fanden jedoch dennoch keinen Zusammenhang.

### 5.2. Eine Mutation in FABP2 moduliert die Reaktion auf niedrig glykämische Lebensmittel

**Liu PJ, Liu YP, Qin HK, Xing T, Li SS, Bao YY. Effects of polymorphism in FABP2 Ala54Thr on serum lipids and glycemic control in low glycemic index diets are associated with gender among Han Chinese with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Syndr Obes. 2019;12:413-421. Veröffentlicht am 27. März 2019. doi:10.2147/DMSO.S196738**

Hintergrund/Ziele: Diäten mit niedrigem glykämischen Index (GI) können sich bei Patienten mit Typ-2-Diabetes positiv auf die Regulation des Blutzuckers und der Serumlipidwerte auswirken. Es bleibt jedoch unklar, ob ihre Wirkung durch Polymorphismen von Genen beeinflusst wird, die mit dem Fettstoffwechsel in Verbindung stehen. In dieser Studie wurde untersucht, ob die Auswirkungen einer Diät mit niedrigem GI auf die Serumlipide und die glykämische Kontrolle bei Patienten mit Diabetes in einem Zusammenhang stehen mit Polymorphismen von FABP2 Ala54Thr (rs1799883).

Methodik: Es wurde eine retrospektive Studie mit 165 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) durchgeführt, die an zwei abgeschlossenen Untersuchungen teilgenommen hatten. Es wurden Parameter gemessen, die die glykämische Kontrolle, Entzündungsfaktoren und Nüchternplasmalipide vor und nach der Intervention widerspiegeln, und es wurde für jeden Teilnehmer mit einem Mas-sARRAY der Polymorphismus von rs1799883 genotypisiert. Die Unterschiede zwischen den Genotypen von rs1799883 wurden vor und nach der Intervention miteinander verglichen und die Veränderungen in den Lipidprofilen, der glykämischen Kontrolle, den Entzündungsprofilen und der Nahrungsaufnahme gegenüber dem Ausgangswert wurden mithilfe einer Kovarianzanalyse (verallgemeinertes lineares Modell) untersucht. Ergebnisse: Bei der Analyse des Gesamtdatensatzes, nach 4-5 Wochen ähnlicher Low-GI-Diät-Intervention, stellten wir fest, dass die Abnahme der Triglyceride (TG), nach Bereinigung um potenzielle Störfaktoren, bei den homozygoten Ala54-Trägern signifikanter war als bei den Trägern des Thr54-Allels  $[-0,58 \pm 1,24]$  vs  $[-0,14 \pm 1,08]$ ,  $P=0,015$ ). Darüber hinaus gab es im Vergleich zu den Thr54-Trägern bei den homozygoten Ala54-Trägern einen signifikanten Trend hin zu einer Abnahme des Gesamtcholesterins (TC) ( $P=0,057$ ). Eine Subgruppenanalyse ergab, dass bei den Frauen die homozygoten Ala54-Träger einen signifikanten Rückgang von Serum-TG, TC, Nüchternblutzucker und glykiertem Albumin aufwiesen. Dies wurde bei den Männern jedoch nicht beobachtet.

Schlussfolgerung: Die Wirkung des FABP2 Ala54Thr-Polymorphismus auf die Blutfettwerte und die glykämische Kontrolle bei Diäten mit niedrigem GI ist bei Han-chinesischen Patienten mit T2DM mit dem Geschlecht assoziiert.





### 5.3. KCTD10- und MMAB-Varianten regulieren den Cholesterinspiegel als Reaktion auf den Kohlenhydratkonsum

**Junyent M, Parnell LD, Lai CQ, et al. Novel variants at KCTD10, MVK, and MMAB genes interact with dietary carbohydrates to modulate HDL-cholesterol concentrations in the Genetics of Lipid Lowering Drugs and Diet Network Study. Am J Clin Nutr. 2009;90(3):686-694. doi:10.3945/ajcn.2009.27738** Hintergrund: In mehreren genomweiten Assoziationsstudien wurden neue Loci (KCTD10, MVK und MMAB) identifiziert, die mit der HDL-Cholesterin-Konzentration assoziiert sind. Zu den Umweltfaktoren mit Einfluss auf das HDL-Cholesterin gehört eine kohlenhydratreiche Ernährung. Sie wird nachweislich mit niedrigen Konzentrationen assoziiert.

Ziel: Ziel war es, die Assoziationen von acht Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs), die sich innerhalb der Loci KCTD10, MVK und MMAB befinden, mit Lipiden sowie ihre potenziellen Wechselwirkungen mit diätetischen Kohlenhydraten zu bewerten. Aufbau: Die SNPs KCTD10, MVK und MMAB wurden bei 920 Personen (441 Männer und 479 Frauen) genotypisiert, die an der Genetics of Lipid Lowering Drugs and Diet Network Study (GOLDN) teilgenommen hatten. Die biochemischen Messungen wurden unter Verwendung von Standardverfahren durchgeführt. Die Nahrungsaufnahme wurde mit Hilfe eines validierten Fragebogens eingeschätzt.

Ergebnisse: Für die SNPs KCTD10\_i5642G-->C und MVK\_S52NG-->A wiesen die Homozygoten für die Major-Allele (G) niedrigere HDL-Cholesterin-Konzentrationen auf als die Träger der Minor-Allele (P = 0,005 bzw. P = 0,019). Beim SNP 12inter\_108466061A-->G hatten Homozygoten für das Minor-Allel (G) höhere Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterinkonzentrationen als die AG-Probandinnen (P = 0,030 bzw. P = 0,034). Umgekehrt hatten Homozygoten für das Major-Allel (G) bei MMAB\_3U3527G-->C höhere LDL-Cholesterinkonzentrationen als die Trägerinnen des Minor-Allels (P = 0,034). Es wurden signifikante Gendiät-Interaktionen bei HDL-Cholesterin gefunden (P < 0,001-0,038), bei denen GG-Probanden bei SNPs KCTD10\_i5642G-->C und MMAB\_3U3527G-->C und C-Allel-Träger bei SNP KCTD10\_V206VT-->C nur dann niedrigere Konzentrationen aufwiesen, wenn sie sich besonders kohlenhydratreich ernährten (P < 0,001-0,011).

Schlussfolgerung: Diese Befunde suggerieren, dass die Varianten KCTD10 (V206VT-->C und i5642G-->C) und MMAB\_3U3527G-->C zur Abweichung der HDL-Cholesterinkonzentrationen beitragen können, vor allem bei Personen mit hoher Kohlenhydratzufuhr.

## 6. Lipidstoffwechsel

### 6.1. Der APOA5-Polymorphismus geht mit niedrigeren HDL-Cholesterinwerten einher.

**Yamada Y, Matsuo H, Warita S, et al. Prediction of genetic risk for dyslipidemia. Genomics. 2007;90(5):551-558. doi:10.1016/j.ygeno.2007.08.001**

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, genetische Varianten zu identifizieren, die zur Suszeptibilität für Fettstoffwechselstörungen beitragen. Insgesamt wurden 5.213 Personen aus zwei voneinander unabhängigen Populationen untersucht: Untergruppe A umfasste 3.794 Personen, die teilnehmende Krankenhäuser aufsuchten. Untergruppe B umfasste 1.419 ältere Personen, die in der Gemeinde wohnten. Es wurden Genotypen für 100 Polymorphismen von 65 Kandidatengenen bestimmt. Der chi(2)-Test und die multivariable logistische Regressionsanalyse ergaben, dass sieben Polymorphismen von APOA5, APOC3, APOA1, ACAT2 und LPL signifikant mit Hypertriglyzeridämie assoziiert waren, sechs Polymorphismen von APOA5, LIPC und CYP3A4 mit einem niedrigen HDL-Cholesterinwert und drei Polymorphismen von APOE und CCR2 in Untergruppe A mit einem hohen LDL-Cholesterinwert. Zur Validierung dieser Assoziationen wurden in Untergruppe B dieselben Polymorphismen untersucht. Erneut waren sechs Polymorphismen von APOA5, APOC3, APOA1 und LPL signifikant mit Hypertriglyzeridämie assoziiert, drei Polymorphismen von APOA5 mit einem niedrigen HDL-Cholesterinwert und zwei Polymorphismen von APOE mit einem hohen LDL-Cholesterinwert. Die Konzentrationen der Serum-Triglyzeride sowie HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin unterschieden sich in den Genotypen dieser entsprechenden Polymorphismen in beiden Untergruppen signifikant. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Polymorphismen von APOA5, APOC3, APOA1 und LPL Bestimmungsfaktoren für Hypertriglyzeridämie sind, und dass die von APOA5 und APOE Bestimmungsfaktoren von niedrigen HDL-Cholesterin- und hohen LDL-Cholesterinkonzentrationen bei Personen aus Japan sind.



## 6.2. Polymorphismen auf dem CETP-Gen wurden mit HDL-Spiegeln assoziiert.

**Ridker PM, Pare G, Parker AN, Zee RY, Miletich JP, Chasman DI. Polymorphism in the CETP gene region, HDL cholesterol, and risk of future myocardial infarction: Genomewide analysis among 18 245 initially healthy women from the Women's Genome Health Study. Circ Cardiovasc Genet. 2009;2(1):26-33. doi:10.1161/CIRCGENETICS.108.817304**

Hintergrund: Jüngste Studiendaten haben die Hypothese in Frage gestellt, dass Cholesterinester-Transferprotein (CETP) und High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C) eine kausale Rolle bei der Atherothrombose spielen. Eine Methode zur Bewertung dieser Frage besteht darin, zu untersuchen, ob Polymorphismen im CETP-Gen, die sich auf den HDL-C-Spiegel auswirken, auch einen Einfluss auf die künftige Entwicklung eines Herzinfarkts haben. Methodik und Ergebnisse: In einer prospektiven Kohorte von 18.245 anfangs gesunden amerikanischen Frauen untersuchten wir mehr als 350.000 Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs), um zunächst Loci zu identifizieren, die mit dem HDL-C-Spiegel assoziiert sind, um dann zu bewerten, ob signifikante SNPs innerhalb dieser Loci auch Auswirkungen auf die Häufigkeit von Myokardinfarkten während einer durchschnittlichen 10-jährigen Nachbeobachtungszeit haben. Neun Loci auf 9 Chromosomen wiesen einen oder mehrere SNPs auf, die mit HDL-C assoziiert waren und eine genomweite statistische Signifikanz ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ) erreichten. Es waren jedoch nur SNPs nahe und auf 16q13 im CETP-Gen sowohl mit HDL-C als auch mit dem Risiko eines Myokardinfarkts (198 Ereignisse) assoziiert. So war beispielsweise der SNP rs708272 im CETP-Gen pro Allel mit einer Erhöhung des HDL-C-Spiegels um 3,1 mg/dL und einem damit einhergehenden, um 24 % niedrigeren Risiko für einen künftigen Myokardinfarkt assoziiert (altersbereinigte Hazard Ratio, 0,76; 95 % CI, 0,62 bis 0,94), was mit einer kürzlich durchgeführten Meta-Analyse übereinstimmt. Unabhängige und wiederum übereinstimmende Wirkungen auf das HDL-C und Myokardinfarkt-Ereignisse wurden an dem Locus CETP auch für rs4329913 und rs7202364 beobachtet. Die Bereinigung um HDL-C schwächte diese Wirkungen ab, beseitigte sie jedoch nicht.

Schlussfolgerungen: In dieser prospektiven Kohorte ursprünglich gesunder Frauen beeinflussten SNPs am CETP-Locus das künftige Myokardinfarktrisiko, was für eine, möglicherweise über einen HDL-C-vermittelten Weg verlaufende, kausale Rolle des CETP bei der Atherothrombose spricht.

## 6.3. PPAR $\gamma$ -POLYMORPHISMUS interagiert bei der Bestimmung der Plasmalipidkonzentration mit der diätetischen Fettaufnahme

**Beamer BA, Yen CJ, Andersen RE, et al. Association of the Pro12Ala variant in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene with obesity in two Caucasian populations. Diabetes. 1998;47(11):1806-1808. doi:10.2337/diabetes.47.11.1806**

[Keine Zusammenfassung verfügbar]

**Alsaleh A. et al., PPAR $\gamma$ 2 gene Pro12Ala and PPAR $\alpha$  gene Leu162Val single nucleotide polymorphisms interact with dietary intake of fat in determination of plasma lipid concentrations. J Nutrigenet Nutrigenomics. 2011;4(6):354-66. doi: 10.1159/000336362.**

Hintergrund: Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPARs) sind Transkriptionsregulatoren des Lipidstoffwechsels, die durch ungesättigte Fettsäuren aktiviert werden. Wir haben die unabhängigen und interaktiven Auswirkungen untersucht, die die Genotypen des PPAR $\gamma$ 2-Gens PPAR $\gamma$  Pro12Ala (rs1801282) und des PPAR $\alpha$ -Gens PPAR $\alpha$  Leu162Val (rs1800206) in Verbindung mit der diätetischen Fettaufnahme auf die Konzentrationen der Plasmalipide der Probanden haben, von denen 47,5 % das metabolische Syndrom aufwiesen.

Methodik: Die RISCK-Studie ist eine randomisierte, kontrollierte Parallelstudie. Die Plasmalipide wurden zu Beginn der Studie nach einer 4-wöchigen Diät mit hohem Anteil an gesättigten Fettsäuren und nach drei parallelen 24-wöchigen Interventionen mit einer Referenzdiät (mit hohem Anteil an gesättigten Fettsäuren) sowie einer Diät mit hohem Anteil an einfach ungesättigten Fettsäuren und einer fettarmen Diät quantifiziert. Bei 466 Probanden wurde eine Genotypisierung der Einzelnukleotid-Polymorphismen vorgenommen.

Ergebnisse: Zu Untersuchungsbeginn war das PPAR $\gamma$ -Ala12-Allel, nach Bereinigung um Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit, mit erhöhten Plasmawerten des Gesamtcholesterins ( $n = 378$ ;  $p = 0,04$ ), des LDL-Cholesterins ( $p = 0,05$ ) und des ApoB ( $p = 0,05$ ) assoziiert. Zu Untersuchungsbeginn hatte die Interaktion zwischen dem Genotyp PPAR $\alpha$  Leu162Val und PPAR $\gamma$  Pro12Ala keinen signifikanten Einfluss auf die Plasmalipidkonzentrationen. Nach der diätetischen Intervention beeinflusste die Gen-Gen-Interaktion das LDL-Cholesterin ( $p = 0,0002$ ) und den Anteil der kleinen dichten LDL an der LDL-Menge ( $p = 0,005$ ) nach Bereinigung signifikant.

Schlussfolgerungen: Es ist möglich, dass die Interaktion zwischen den Genotypen PPAR $\gamma$  Pro12Ala und PPAR $\alpha$  Leu162Val die LDL-Cholesterin-Konzentration im Plasma und den Anteil an kleinen dichten LDL nach einer Diät



mit hohem Anteil an einfach ungesättigten Fettsäuren beeinflusst.

#### 6.4. Eine Variante im Locus CDKN2A/B führt zu einer Veranlagung für hohe Triglyceridwerte

**Mehramiz M, Ghasemi F, Esmaily H, et al. Interaction between a variant of CDKN2A/B-gene with lifestyle factors in determining dyslipidemia and estimated cardiovascular risk: A step toward personalized nutrition. *Clin Nutr.* 2018;37(1):254-261. doi:10.1016/j.clnu.2016.12.018**

Hintergrund und Ziele: In mehreren genomweiten Assoziationsstudien wurden in einer Region auf Chromosom 9p21 genetische Varianten identifiziert, die mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (CVD) und Diabetes assoziiert werden. Hier haben wir an 1.165 Personen, die aus der Mashhad-Stroke and Heart-Atherosclerotic-Disorders-Kohorte rekrutiert wurden, die Interaktion einer genetischen Variante des Genlocus CDKN2A/B-rs10811661 mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Umwelteinflüssen (z. B. Ernährung und körperliche Aktivität) untersucht.

Methodik: Die Genotypisierung wurde mit Hilfe einer auf einer TaqMan-Echtzeit-PCR basierenden Methode durchgeführt. Die Assoziation des Locus CDKN2A/B-rs10811661 und seine Wechselwirkung mit der Nahrungsaufnahme in Verbindung mit den wichtigsten Determinanten der Dyslipidämie und kardiovaskulären Risikofaktoren wurden mittels zweier Kohorten untersucht.

Ergebnisse: Unsere Daten zeigten, dass adipöse Personen mit einem TT-Genotyp einen höheren TG-Wert, ein höheres TG/HDL-Verhältnis und ein höheres hs-CRP aufwiesen als Personen mit einem Wildtyp-Genotyp und Personen mit normalem BMI. Darüber hinaus war das Vorhandensein eines TT-Genotyps mit einem erhöhten Risiko für Hypercholesterinämie, Insulinresistenz und Herz-Kreislauf-Erkrankungen assoziiert. Diese Wirkungen waren in der Untergruppe mit geringer körperlicher Aktivität und hoher Nahrungsenergiezufuhr ausgeprägter (u. a. war die Wechselwirkung zwischen dem Genotyp TT und der Gesamtenergiezufuhr auf das Serumcholesterin positiv (Relative Excess Risk of Interaction (RERI): 0,2; 95 % CI (-0,96-1,3); AP: 0,1; 95 % CI (-0,5-0,7) und SI: 1,2; 95 % CI (0,3-5,1))).

Schlussfolgerungen: Wir haben in einer nicht-diabetischen Population einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus CDKN2A-rs10811661 mit kardiovaskulären Risikofaktoren und mit Dyslipidämie gefunden. Es besteht die Möglichkeit, dass eine energiereduzierte Ernährung und hohe körperliche Aktivität die ungünstigen Auswirkungen des T-Allels des Locus CDKN2A/B abmildern können. Es ist eine Funktionsanalyse gerechtfertigt, anhand derer der Wert dieses genetischen Biomarkers für das CVD-Risiko bei adipösen Menschen untersucht werden kann.

#### 6.5. Eine ApoB-Variante wird mit einer erhöhten LDL-Oxidation assoziiert

**Makela KM, Seppala I, Hernesniemi JA, et al. Genome-wide association study pinpoints a new functional apolipoprotein B variant influencing oxidized low-density lipoprotein levels but not cardiovascular events: AtheroRemo Consortium. *Circ Cardiovasc Genet.* 2013;6(1):73-81. doi:10.1161/CIRCGENETICS.112.964965**

Hintergrund: Oxidiertes Low-Density-Lipoprotein kann ein zentraler Faktor bei der Entstehung von Atherosklerose sein. Wir haben eine genomweite Assoziationsstudie zu oxidiertem Low-Density-Lipoprotein durchgeführt und die Auswirkungen der damit in Verbindung stehenden Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) auf die Risikofaktoren für Atherosklerose und kardiovaskuläre Ereignisse untersucht.

Methodik und Ergebnisse: Es wurde eine genomweite Assoziationsstudie an einer Population junger gesunder weißer Personen (N = 2080) durchgeführt und die SNPs, die mit einem  $P < 5 \times 10^{-8}$  assoziiert waren, wurden in zwei unabhängigen Stichproben repliziert (A: N = 2912; B: N = 1326). Assoziationen mit kardiovaskulären Endpunkten wurden darüber hinaus an zwei weiteren klinischen Kohorten untersucht (C: N = 1118 und D: N = 808). Wir fanden 328 SNPs, die mit dem oxidierten Low-Density-Lipoprotein assoziiert sind. Die genetische Variante rs676210 (Pro2739Leu) im Apolipoprotein B war der Proxy-SNP hinter allen Assoziationen ( $P = 4,3 \times 10^{-136}$ ), Effektgröße = 13,2 U/L pro Allel). Dieser Zusammenhang wurde in den zwei unabhängigen Stichproben wiederholt (A und B,  $P = 2,5 \times 10^{-47}$  bzw.  $1,1 \times 10^{-11}$ ), Effektgröße = 10,3 U/L bzw. 7,8 U/L). In den Metaanalysen der Kohorten A, C und D (ohne Kohorte B, ohne angiografische Daten) assoziierte der Top-SNP nicht signifikant mit dem Alter bei Beginn des Auftretens von angiografisch verifizierten koronaren Herzkrankheiten (Hazard Ratio = 1,00 [0,94-1,06] pro Allel), Dreifäßerkrankungen (Hazard Ratio = 1,03 [0,94-1,13]) und Myokardinfarkten (Hazard Ratio = 1,04 [0,96-1,12]).

Schlussfolgerungen: Dieser neue genetische Marker ist ein wichtiger Faktor für die Regulierung des Spiegels des oxidierten Low-Density-Lipoproteins. Er ist jedoch kein wesentlicher genetischer Faktor für die untersuchten kardiovaskulären Endpunkte.



## 6.6. Ein Polymorphismus in dem CELSR2 beeinflusst den Plasmaspiegel des LDL-Cholesterins.

**Sandhu MS, Waterworth DM, Debenham SL, et al. LDL-cholesterol concentrations: a genome-wide association study. Lancet. 2008;371(9611):483-491. doi:10.1016/S0140-6736(08)60208-1**

Hintergrund: LDL-Cholesterin spielt eine kausale Rolle bei der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Ein besseres Verständnis der biologischen Mechanismen, die dem Stoffwechsel und der Regulierung von LDL-Cholesterin zugrunde liegen, könnte zur Identifizierung neuer therapeutischer Ziele beitragen. Aus diesem Grund haben wir eine genomweite Assoziationsstudie zur LDL-Cholesterinkonzentration durchgeführt.

Methodik: Wir haben aus fünf Studien genomweite Assoziationsdaten von bis zu 11.685 Teilnehmern mit Messungen der Konzentrationen des zirkulierenden LDL-Cholesterins verwendet, einschließlich Daten für 293.461 autosomale Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) mit einer Minor-Allel-Häufigkeit von 5 % oder mehr, die unsere Qualitätskontrollkriterien erfüllt haben. Darüber hinaus haben wir aus drei dieser fünf Studien die Daten eines zweiten genomweiten Arrays von bis zu 4.337 Teilnehmern verwendet, die Daten für 290.140 SNPs enthielten. Wir haben in zwei unabhängigen Populationen mit bis zu 4.979 Teilnehmern Replikationsstudien durchgeführt. Zur Verfeinerung von Assoziationssignalen wurden, einschließlich Metaanalyse und Kopplungsungleichgewichtsdiagrammen, statistische Verfahren verwendet; zur Bestimmung der Auswirkungen der einzelnen SNPs auf die Veränderungen der Konzentrationen des zirkulierenden LDL-Cholesterins haben wir gepoolte Daten aus allen sieben Populationen analysiert.

Untersuchungsergebnisse: Bei unserem ersten Scan fanden wir zwei SNPs (rs599839 [ $p=1,7 \times 10^{-15}$ ] und rs4970834 [ $p=3,0 \times 10^{-11}$ ]), die an dem chromosomalen Locus 1p13.3 eine genomweite statistische Assoziation mit dem LDL-Cholesterin zeigten. Das zweite Genom-Screening ergab einen dritten statistisch assoziierten SNP an demselben Locus (rs646776 [ $p=4,3 \times 10^{-9}$ ]). Die Metaanalyse der Daten aus allen Studien zeigte einen Zusammenhang zwischen den SNPs rs599839 (kombinierter  $p=1,2 \times 10^{-33}$ ) und rs646776 ( $p=4,8 \times 10^{-20}$ ) mit den LDL-Cholesterinkonzentrationen. Die SNPs rs599839 und rs646776 erklärten beide etwa 1 % der Veränderungen der Konzentrationen des zirkulierenden LDL-Cholesterins und waren pro Allel, unter Annahme einer SD von 1 mmol/L, mit einer SD-Änderung des LDL-Cholesterins von etwa 15 % verbunden.

Interpretation: Wir fanden auf Chromosom 1p13.3 Hinweise auf einen neuen Locus für LDL-Cholesterin. Diese Ergebnisse könnten Aufschluss über die biologischen Mechanismen geben, die der Regulierung des LDL-Cholesterins zugrunde liegen, und sie könnten zur Entdeckung neuer therapeutischer Ziele für Herz-Kreislauf-Erkrankungen beitragen.

## 6.7. Die Polymorphismen, die in den Loci HMGCR, HFN1A und ABCG8 gefunden wurden, sind mit dem Spiegel des LDL-Cholesterins assoziiert.

**Kathiresan S, Willer CJ, Peloso GM, et al. Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia. Nat Genet. 2009;41(1):56-65. doi:10.1038/ng.291**

Die Blutwerte von Low-Density-Lipoprotein-(LDL)-Cholesterin, High-Density-Lipoprotein-(HDL)-Cholesterin und Triglyceriden stellen Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen dar. Zur Aufschlüsselung der polygenen Basis dieser Merkmale haben wir an 19.840 Individuen genomweite Assoziationsscreens und an bis zu 20.623 Individuen Replikationen durchgeführt. Wir haben 30 verschiedene Loci identifiziert, die mit den Lipoproteinkonzentrationen assoziiert sind (alle mit  $P < 5 \times 10^{-8}$ ), darunter 11 Loci, die zum ersten Mal eine genomweite Signifikanz erreicht haben. Zu den 11 neu definierten Loci gehören häufige Varianten, die mit LDL-Cholesterin in der Nähe von ABCG8, MAFB, HNF1A und TIMD4, mit HDL-Cholesterin in der Nähe von ANGPTL4, FADS1-FADS2-FADS3, HNF4A, LCAT, PLTP und TTC39B und mit Triglyceriden in der Nähe von AMAC1L2, FADS1-FADS2-FADS3 und PLTP assoziiert sind. Der Anteil der Personen, die die klinischen Grenzwerte für hohes LDL-Cholesterin, niedriges HDL-Cholesterin und hohe Triglyceride überschritten, variierte je nach allelischem Dosierungs-Score ( $P < 10^{-15}$  für jeden Trend). Diese Ergebnisse legen nahe, dass die kumulative Wirkung mehrerer gemeinsamer Varianten zur polygenen Fettstoffwechselstörung beiträgt.

## 6.8. Eine APOB-Variante hat Einfluss auf den LDL-Cholesterinspiegel

**Willer CJ, Sanna S, Jackson AU, et al. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. Nat Genet. 2008;40(2):161-169. doi:10.1038/ng.76**

Um genetische Varianten zu identifizieren, die die Plasmalipidkonzentrationen beeinflussen, haben wir zunächst eine Genotyp-Imputation und eine Metaanalyse durchgeführt, um drei genomweite Scans mit insgesamt 8.816 Personen zu kombinieren, die 6.068 für unsere Studie spezifische Personen (1.874 Personen aus der FUSION-Studie über Diabetes Typ 2 und 4.184 Individuen aus der SardiNIA-Studie über altersassoziierte Variablen) und





2.758 Personen aus der Diabetes Genetics Initiative umfassen, über die in einer Begleitstudie in dieser Ausgabe berichtet wird. Anschließend untersuchten wir vielversprechende Signale bei 11.569 weiteren Personen. Insgesamt wurden stark assoziierte Varianten an elf Loci identifiziert, die zuvor mit dem Fettstoffwechsel in Verbindung gebracht wurden (ABCA1, die APOA5-APOA4-APOC3-APOA1- und APOE-APOC-Cluster, APOB, CETP, GCKR, LDLR, LPL, LIPC, LIPG und PCSK9), sowie an mehreren neu identifizierten Loci (in der Nähe von MVK-MMAB und GALNT2, mit Varianten, die in erster Linie mit High-Density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterin assoziiert sind; in der Nähe von SORT1, mit Varianten, die in erster Linie mit Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterin assoziiert sind; in der Nähe von TRIB1, MLXIPL und ANGPTL3, mit Varianten, die in erster Linie mit Triglyceriden assoziiert sind; und ein Locus, der mehrere Gene in der Nähe von NCAN umfasst, mit Varianten, die sowohl mit Triglyceriden als auch mit LDL-Cholesterin stark assoziiert sind). Bemerkenswert ist, dass die 11 unabhängigen Varianten, die in unserer Studie mit erhöhten LDL-Cholesterinkonzentrationen assoziiert waren, auch in einer Stichprobe von Patienten mit koronarer Herzkrankheit häufiger auftraten als in den Kontrollen.

## 6.9. Ein Polymorphismus im LDL-Rezeptorgen ist mit niedrigeren Werten von zirkulierendem LDL-Cholesterin assoziiert

**Calandra S, Tarugi P, Speedy HE, Dean AF, Bertolini S, Shoulders CC. Mechanisms and genetic determinants regulating sterol absorption, circulating LDL levels, and sterol elimination: implications for classification and disease risk. J Lipid Res. 2011;52(11):1885-1926. doi:10.1194/jlr.R017855**

Diese Review vereint historische Befunde der Biochemie und der modernen Genetik, die unser Verständnis der LDL-Fettstoffwechselstörungen unterstützen, die im Zusammenhang mit Erkrankungen beim Menschen stehen. Diese reichen von lebensbedrohlichen Erkrankungen in der Kindheit über schwere koronare Herzerkrankung bei jungen Erwachsenen bis hin zu schmerzlosen Störungen bei Erwachsenen mittleren und höheren Alters. Wir konzentrieren uns insbesondere auf die biologischen Aspekte derjenigen Genmutationen und -varianten, die sich auf die Sterolabsorption und die hepatobiliäre Ausscheidung über spezifische Membrantransportersysteme (NPC1L1, ABCG5/8) auswirken, den Einbau von Sterolen aus der Nahrung (MTP) und von de-novo-synthetisierten Lipiden (HMGCR, TRIB1) in apoB-haltige Lipoproteine (APOB) und deren Freisetzung in den Blutkreislauf (ANGPTL3, SARA2, SORT1) sowie die rezeptorvermittelte Aufnahme von LDL und von Lipoproteinresten aus dem Darm und der Leber (LDLR, APOB, APOE, LDLRAP1, PCSK9, IDOL). Die Erkenntnisse, die aus der Integration der Vielzahl genetischer Daten mit biologischen Prozessen gewonnen wurden, haben wichtige Auswirkungen auf die Klassifizierung klinischer und präsymptomatischer Diagnosen bekannter LDL-Dyslipidämien, Sitosterolämie und neu auftretender Phänotypen sowie auf deren Behandlung sowohl durch Ernährung als auch Arzneimittel.

## 7. Glucosestoffwechsel

### 7.1. Träger einer PLIN-Genvariante haben ein höheres Risiko für Diabetes Typ 2

**Qi L., Zhang C., Greenberg A., Hu F.B., Common variations in perilipin gene, central obesity, and risk of type 2 diabetes in US women. Obesity (Silver Spring). 2008;16(5):1061-1065. doi:10.1038/oby.2008.26** Ziel: Die Variationen im Perilipin-Gen (PLIN) wurden bisher mit Adipositas und Insulinempfindlichkeit in Verbindung gebracht. Wir untersuchten, ob die PLIN-Variabilität mit dem Diabetesrisiko zusammenhängt und ob der Adipositasstatus derartige Zusammenhänge ändert.

Methodik und Verfahren: Wir haben eine verschachtelte Fall-Kontroll-Studie mit 431 Fällen von Typ-2-Diabetes und 791 gesunden Frauen als Kontrollgruppe aus der Nurses' Health Study durchgeführt. Adipositas wurde nach BMI oder Taillenumfang definiert (Körperstammfettsucht).

Ergebnisse: In der Stichprobe aller Teilnehmer waren die PLIN-Variationen nicht signifikant mit der Diabetesinzidenz assoziiert. Der Stammfettsuchtzustand (nach der Definition des National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III von einem Taillenumfang von > 89 cm) interagiert signifikant mit den PLIN-Polymorphismen in Relation zum Diabetesrisiko (P für Interaktion=0,027; 0,009 und 0,02 für rs2289487, rs8179043 bzw. rs894160). Bei nicht-adipösen Frauen (Körperstamm) hatten Trägerinnen von rs2289487, rs8179043 und rs894160 ein signifikant erhöhtes Risiko für Diabetes Typ 2 bei Bereinigung der Diabetesrisikofaktoren (Chancenverhältnis (Odds Ratio/OR)=1,52; 1,03-2,25; 1,54; 1,07-2,23 bzw. 1,57 und 1,09-2,27). Auch die Haplotypen, die alle drei Polymorphismen aufwiesen, waren signifikant mit einem Diabetesrisiko assoziiert (globaler



Test,  $P=0,01$ ). Im Vergleich zu dem am häufigsten vorkommenden Haplotyp 111 waren die Haplotypen 222 und 211 (1 kodiert die häufigen und 2 die weniger häufigen Allele) mit einem um 44 % ( $OR=1,44$ , 95 % Konfidenzintervall (CI) 1,09-1,91;  $P=0,01$ ) bzw. um 70 % ( $OR=1,70$ , 95 % CI 1,04-2,77;  $P=0,03$ ) höheren Risiko assoziiert. Unter den Frauen mit Körperstammfettsucht waren die PLIN-Variationen nicht signifikant mit dem Erkrankungsrisiko assoziiert. Diskussion: Unsere Daten weisen darauf hin, dass Körperstammfettsucht die Zusammenhänge zwischen PLIN-Variationen und dem Diabetesrisiko bei Frauen verändern kann.

## 7.2. GHSR-Polymorphismus steht in Zusammenhang mit erhöhtem Nüchternblutzuckerspiegel und bestimmt den Gewichtsverlust bei fettarmer Ernährung

**Mager U, Degenhardt T, Pulkkinen L, et al. Variations in the ghrelin receptor gene associate with obesity and glucose metabolism in individuals with impaired glucose tolerance. PLoS One. 2008;3(8):e2941. Veröffentlicht am 13. August 2008. doi:10.1371/journal.pone.0002941**

Hintergrund: Ghrelin könnte die Entwicklung von Adipositas über seine Rolle bei der Steuerung der Energiebilanz, Nahrungsaufnahme und Regulierung des Körpergewichts beeinflussen. Die Auswirkungen von Ghrelin werden über den Wachstumshormon-Secretagogue-Rezeptor (GHSR) vermittelt.

Methodik/wesentliche Ergebnisse: Wir haben im GHSR-Gen 7 Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) genotypisiert und den Zusammenhang zwischen diesen SNPs und Adipositas und Diabetes Typ 2 bei 507 übergewichtigen Personen mittleren Alters bewertet, die eine gestörte Glukosetoleranz hatten und an der Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) teilnahmen. Zusätzlich führten wir ein in silico-Screening der 5'-regulatorischen Region von GHSR durch und bewerteten SNPs, die mutmaßliche Transkriptionsfaktor (TF)-Bindungsstellen stören, in vitro mit Gel-Shift-Assays, um Unterschiede in der Proteinbindung zwischen verschiedenen Allelen der SNPs zu bestimmen. Rs9819506 in der Promotorregion von GHSR war mit dem Körpergewicht assoziiert ( $p = 0,036$ ). Personen mit dem Genotyp rs9819506-AA wiesen das niedrigste Körpergewicht auf. Personen mit dem rs490683-CC-Genotyp erreichten die größte Gewichtsabnahme in der gesamten Studienpopulation ( $p = 0,032$ ). Die Falschentdeckungsrate lag für diese Ergebnisse bei  $<10\%$ . Rs490683 und rs509035 waren während der Nachbeobachtung mit verschiedenen Messungen des Glukose- und Insulinstoffwechsels assoziiert. Rs490683 könnte ein funktionelles SNP sein, da Gel-Shift-Experimente zwischen den Allelen unterschiedliche Proteinbindungen aufzeigten, bei denen die Bindung an das G-Allel höher war. Es ist möglich, dass rs490683-C eine vermeintliche Bindungsstelle für den TF-Nuklearfaktor 1 (NF-1) unterbricht, so dass der Genotyp rs490683-CG, bei dem die NF-1-Stelle intakt ist, zu einer höheren Genexpression von GHSR führen kann.

Schlussfolgerung/Bedeutung: Polymorphismen im Promotor GHSR können im Verlauf langfristiger Lebensstilinterventionen Veränderungen des Körpergewichts bewirken und durch Modulation der Genexpression von GHSR die Rezeptor-Signalübertragung von Ghrelin beeinflussen.

## 7.3. Eine häufige Variante im PPAR $\gamma$ -Gen erhöht bei adipösen Patienten das Risiko für Typ-2-Diabetes

**Tonjes A, Scholz M, Loeffler M, Stumvoll M. Association of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor gamma with Pre-diabetic phenotypes: meta-analysis of 57 studies on nondiabetic individuals. Diabetes Care. 2006;29(11):2489-2497. doi:10.2337/dc06-0513**

Ziel: Die Pro-Variante des Pro12Ala-Polymorphismus in dem Peroxisom Proliferator-aktivierten Rezeptor PPAR- $\gamma$  wurde als Risikoallel für Typ-2-Diabetes identifiziert. Ziel der vorliegenden Studie war es, auf der Grundlage einer systematischen Metaanalyse aller verfügbaren veröffentlichten Daten, bei Nicht-Diabetikern einen signifikanten Zusammenhang mit prädiabetischen Phänotypen aufzuzeigen.

Versuchsaufbau und Methodik: Wir haben eine klassische Metaanalyse der Daten aus 57 Studien von etwa 32.000 nicht-diabetischen Probanden durchgeführt, um die Auswirkungen des Pro12Ala-Polymorphismus auf prädiabetische Merkmale zu bewerten. Ergebnisse: Im globalen Vergleich gab es hinsichtlich BMI, Glukose, Insulin und die Homöostase-Modellbewertung der Insulinresistenz keine Unterschiede zwischen dem Pro/Pro- und dem X/Ala-Genotyp. In der kaukasischen Untergruppe war der X/Ala-Genotyp jedoch mit einem signifikant erhöhten BMI verbunden. In der adipösen Untergruppe ( $BMI >30\text{ kg/m}^2$ ) waren die Nüchternglukose ( $P = 0,041$ ) und die Insulinresistenz (nach Homöostase-Modellanalyse) ( $P = 0,020$ ) in der Pro/Pro-Gruppe signifikant höher. Bei Probanden mit dem homozygoten Ala/Ala-Genotyp war das Nüchterninsulin signifikant niedriger als beim Pro/Pro-Genotyp ( $P = 0,040$ ,  $N(\text{Ala/Ala}) = 154$ ).

Schlussfolgerungen: Über alle Studien hinweg hatte der Pro12Ala-Polymorphismus keinen signifikanten Effekt auf diabetesspezifische Merkmale. Nur in ausgewählten Untergruppen, wie kaukasischen und adipösen Probanden, stellten wir einen Zusammenhang zwischen dem Ala-Allel und höherem BMI und größerer Insulinsensitivität fest.





Dies zeigt die Bedeutung einer angemessenen Stratifizierung von Analysen durch umweltbedingte oder andere genetische Faktoren. Meta-Analysen von Ala/Ala-Homozygoten zeigten noch deutlicher den Zusammenhang mit der größeren Insulinsensitivität bei Trägern des Ala-Allels.

#### 7.4. Ein ADIPOQ-Polymorphismus verursacht durch einen Rückgang der Serum-Adiponectinwerte eine Insulinresistenz.

**Gao H, Fall T, van Dam RM, et al. Evidence of a causal relationship between adiponectin levels and insulin sensitivity: a Mendelian randomization study. *Diabetes*. 2013;62(4):1338-1344. doi:10.2337/db12-0935**

Das von Fettzellen sekretierte Protein Adiponectin wurde in Beobachtungsstudien mit Insulinsensitivität assoziiert. Wir versuchten zu beurteilen, ob dieser Zusammenhang kausal ist, indem wir einen Mendelschen Randomisierungsansatz verwendeten. In einer Probandengruppe von schwedischen Männern im Alter von 71 Jahren (n = 942) von der Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM) wurde die Insulinsensitivität (M/I-Verhältnis) anhand euglykämischer Insulin-Clamps gemessen. Wir verwendeten drei genetische Varianten im ADIPOQ-Locus als instrumentelle Variablen (IV), um den potenziellen Kausaleffekt von Adiponectin auf die Insulinsensitivität einzuschätzen und verglichen diese mit Ergebnissen aus der konventionellen linearen Regression. Die drei ADIPOQ-Varianten, rs17300539, rs3774261 und rs6444175, standen in starkem Zusammenhang mit den Serum-Adiponectinwerten (alle  $P \leq 5,3 \times 10(-9)$ ) und waren auch signifikant mit dem M/I-Verhältnis in der erwarteten Richtung assoziiert (alle  $P \leq 0,022$ ). Die IV-Analyse bestätigte, dass genetisch bestimmtes Adiponectin die Insulinsensitivität erhöhte ( $\beta = 0,47-0,81$ ; alle  $P \leq 0,014$ ), was mit Beobachtungsschätzungen vergleichbar war ( $\beta = 0,50$ , alle  $P$  (Differenz)  $\geq 0,136$ ). Die Bereinigung für BMI und Taillenumfang erklärte teilweise den Zusammenhang sowohl zwischen den genetisch bedingten als auch den beobachteten Adiponectinwerten und der Insulinsensitivität. Der beobachtete Zusammenhang zwischen höheren Adiponectinwerten und erhöhter Insulinsensitivität repräsentiert wahrscheinlich einen Kausalzusammenhang, der teilweise durch geringere Adipositas vermittelt wird.

#### 7.5. Zwei TCF7L2-Varianten steigern das Risiko für Diabetes Typ 2.

**Mayans S, Lackovic K, Lindgren P, et al. TCF7L2 polymorphisms are associated with type 2 diabetes in northern Sweden. *Eur J Hum Genet*. 2007;15(3):342-346. doi:10.1038/sj.ejhg.5201773**

In einer kürzlich durchgeführten Studie wurde ein Zusammenhang zwischen einem Mikrosatelliten und fünf Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) im Intron 3 des TCF7L2-Gens und Diabetes Typ 2 (T2D) in der isländischen, dänischen und amerikanischen Bevölkerung festgestellt. Das Ziel dieser Studie bestand darin, zu ermitteln, ob diese SNPs mit T2D in zwei (familien- und populationsbasierten) Kohorten aus Nordschweden assoziiert waren. Wir haben vier der assoziierten SNPs in einer Fall-Kontroll-Kohorte genotypisiert, die aus 872 T2D-Fällen und 857 Kontrollen bestand, die hinsichtlich Alter, Geschlecht und geografischer Herkunft aufeinander abgestimmt waren, sowie in einer Stichprobe von 59 Großfamilien (148 betroffene und 83 nicht betroffene Personen). Hier berichten wir über die Replikation der Assoziation zwischen T2D und drei SNPs in den Fall-Kontroll-Stichproben (rs7901695,  $P=0,003$ ; rs7901346,  $P=0,00002$ ; und rs12255372,  $P=0,000004$ ) und zwei SNPs in den familienbasierten Stichproben (rs7901695,  $P=0,01$  und rs7901346,  $P=0,04$ ) aus Nordschweden. Diese Replizierung untermauert die Evidenz einer TCF7L2-Beteiligung bei T2D.

#### 7.6. Eine Variante in CDKAL1 ist mit einem erhöhten Risiko für Insulinresistenz assoziiert.

**Steinthorsdottir V, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2007;39(6):770-775. doi:10.1038/ng2043**

Wir führten eine genomweite Assoziationsstudie für Diabetes Typ 2 (T2D) in isländischen Fällen und Kontrollen durch und fanden heraus, dass eine zuvor beschriebene Variante im Transcription Factor 7-like 2 Gen (TCF7L2) zum signifikantesten Risiko beitrug. Neben der Bestätigung zweier kürzlich identifizierter Risikovarianten identifizierten wir eine Variante im CDKAL1-Gen, die mit T2D bei Personen europäischer Abstammung (allelspezifische Odds Ratio (OR) = 1,20 (95 % Konfidenzintervall; 1,13-1,27),  $P = 7,7 \times 10(-9)$ ) und bei Personen aus Hongkong mit Han-chinesischer Abstammung (OR = 1,25 (1,11-1,40);  $P = 0,00018$ ) in Verbindung gebracht wurde. Die Genotyp-OR dieser Variante legte nahe, dass der Effekt bei homozygoten Trägern wesentlich stärker war als bei heterozygoten Trägern. Die ORs für Homozygoten lagen in der europäischen und der Hongkonger Gruppe bei 1,50 (1,31-1,72) bzw. 1,55 (1,23-1,95). Die Insulinreaktion bei Homozygoten war etwa 20 % geringer als bei Heterozygoten oder Nicht-Trägern, was vermuten lässt, dass diese Variante durch eine verringerte



Insulinausschüttung zum T2D-Risiko beiträgt.

### 7.7. Zwei FTO-Varianten sind mit dem Risiko für Insulinresistenz und Diabetes Typ 2 assoziiert.

**Legry V, Cottel D, Ferrieres J, et al. Effect of an FTO polymorphism on fat mass, obesity, and type 2 diabetes mellitus in the French MONICA Study. *Metabolism*. 2009;58(7):971-975. doi:10.1016/j.metabol.2009.02.019**

Wir untersuchten den Zusammenhang zwischen dem rs9939609 (T>A)-Polymorphismus im FTO-Gen (fettmassen- und adipositasassoziiert) und Phänotypen, die mit Adipositas und Diabetes Typ 2 assoziiert waren und in die French Multinational MONItoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (MONICA) Studie (n = 3367) einbezogen wurden. In der Studie hatten TA- oder AA-Probanden auf A-Allel-Dosis-abhängige Weise einen höheren Body-Mass-Index (BMI) (P = 0,017), Taillenumfang (P = 0,017) und Hüftumfang (P = 0,01). Das A-Allel war außerdem signifikant mit höheren Plasmainsulinwerten (P = 0,05), einem höheren Insulinresistenzindex (Homöostase-Modell-Assessment) (P = 0,02) und höherem systolischen Blutdruck (P = 0,003) assoziiert, allerdings verschwanden diese Assoziationen nach der BMI-Bereinigung. 598 Personen in dieser Studie waren adipös (BMI > oder = 30 kg/m<sup>2</sup>) und 2.769 Personen waren nicht adipös (BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>). Probanden, die das A-Allel von rs9939609 tragen, hatten im Vergleich zu den TT-Probanden ein höheres Risiko für Adipositas (bereinigtes Odds Ratio [95 % Konfidenzintervall] = 1,29 [1,06-1,58], P = 0,01). Darüber hinaus war der homozygote AA-Genotyp von rs9939609, unabhängig vom BMI, mit einem höheren Risiko für Typ-2-Diabetes mellitus assoziiert (Odds Ratio = 1,45 [1,05-1,99], P = 0,02, 283 Probanden mit und 2.601 Probanden ohne Typ-2-Diabetes mellitus). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Bedeutung des A-Allels des FTO Polymorphismus FTO rs9939609 für das Risiko von Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 in der französischen MONICA-Studie bestätigt wurde.

**Shimaoka I, Kamide K, Ohishi M, et al. Association of gene polymorphism of the fat-mass and obesity-associated gene with insulin resistance in Japanese. *Hypertens Res*. 2010;33(3):214-218. doi:10.1038/hr.2009.215**

In mehreren genomweiten Assoziationsstudien wurde berichtet, dass Genpolymorphismen in dem Fettmasse- und Adipositas-assoziierten Gen (FTO) mit Adipositas und Diabetes in Verbindung stehen. Ein aktueller Bericht hat gezeigt, dass die FTO-Mäuse eines Knockout-Modells eine schlanke Körperform und normale Stoffwechselprofile aufwiesen. Das FTO-Gen könnte somit bei Stoffwechselstörungen eine wichtige Rolle spielen. Ziel dieser Studie war es, die Bedeutung von FTO-Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) bei Stoffwechselstörungen wie Hypertonie, Adipositas, Diabetes, Dyslipidämie, Insulinresistenz und metabolischem Syndrom in der japanischen Allgemeinbevölkerung, anhand von Daten aus einer Kohortenstudie in Hokkaido, der Tanno-Sobetsu-Studie, zu erklären. Es wurde für die genetische Analyse von jedem Probanden, der an der Studie teilnahm, eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Insgesamt wurde von 1.514 Probanden mittels TaqMan-PCR-Methoden eine Genotypisierung in die drei FTO-SNPs rs9939609, rs1121980 und rs1558902 vorgenommen. Es wurden Assoziationsanalysen zwischen den SNPs und Stoffwechselparametern durchgeführt. Obgleich zwei SNPs, rs9939609 and rs1558902, nicht signifikant mit Hypertonie, Adipositas, metabolischem Syndrom und anderen metabolischen Parametern assoziiert wurden, waren additive und rezessive Modelle von rs1121980, gemäß Homöostase-Modellbewertung (HOMA-IR), auch nach Bereinigung um Störfaktoren wie Alter, Geschlecht und Body Mass Index, stark mit dem immunreaktiven Insulinspiegel im Plasma (IRI) und der Insulinresistenz assoziiert. Ein Haplotyp von drei SNPs war ebenfalls signifikant mit IRI und HOMA-IR assoziiert. Ein SNP, rs1121980, und ein Haplotyp von drei SNPs in FTO, der diesen SNP enthält, könnten für das Fortschreiten der Insulinresistenz bei japanischen Probanden von Bedeutung sein.

### 7.8. Eine häufige Variante nahe MC4R wird mit einem Risiko für Insulinempfindlichkeit assoziiert.

**Kring SI, Holst C, Toubro S, et al. Common variants near MC4R in relation to body fat, body fat distribution, metabolic traits and energy expenditure. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(1):182-189. doi:10.1038/ijo.2009.215**

Ziel: Häufige Varianten nahe des Melanocortin-Rezeptors 4 (MC4R) wurden mit Fettleibigkeit und Typ-2-Diabetes in Verbindung gebracht. Wir haben die Zusammenhänge zwischen rs17782313 und rs17700633 mit dem Körperfett, der Körperfettverteilung, Stoffwechselmerkmalen, Gewichtsentwicklung und Energieverbrauch untersucht.

Methodik: Es wurden adipöse junge Männer (n = 753, BMI > oder = 31,0 kg m(-2)) und eine zufällig ausgewählte Gruppe (n = 874) aus einer Population von 174.800 Männern in drei Erhebungen im Durchschnittsalter von 35, 46 und 49 Jahren (S-35, S-46 und S-49) erneut untersucht. Die Messungen waren bis zu achtmal von Geburt an bis ins Erwachsenenalter verfügbar. Mit Hilfe der logistischen Regressionsanalyse wurde die Odds Ratio (OR) für das Vorhandensein des Trägerallels für einen vorgegebenen Unterschied in den phänotypischen Werten ermittelt.



Ergebnisse: Das Rs17782313-Minor-C-Allel war bei allen drei Erhebungen mit der allgemeinen, abdominalen und peripheren Fettleibigkeit assoziiert (OR-Bereich = 1,06-1,14 pro Z-Score-Einheit), wenn auch nur bei S-35 und S-46 durchgehend signifikant. Das Minor-A-Allel Rs17700633 war ebenfalls mit den Maßen für Fettleibigkeit assoziiert, allerdings signifikant nur bei S-49 für die Gesamt- und Bauchfettleibigkeit (OR-Bereich = 1,03-1,15 pro Z-Score-Einheit) und die periphere Fettleibigkeit (OR = 1,15-1,20 pro Z-Score-Einheit). Es gab nur wenige signifikante Assoziationen mit Stoffwechselmerkmalen. Das rs17782313-C-Allel und das rs17700633-A-Allel waren beide mit niedrigeren HDL-Cholesterinwerten assoziiert (OR-Bereich = 0,64-0,84 per mol l(-1)), signifikant war dies bei S-46. Das rs17700633-A-Allel war signifikant mit Insulin (OR = 1,25 pro 50 pmol l(-1)), Leptin (OR = 1,42 pro 10 ng Microl(-1)) und Insulinsensitivität (OR = 0,81 pro Modell-Einheit) assoziiert. Das rs17782313-C-Allel und das rs17700633-A-Allel waren beide mit dem BMI im Kindes- und Jugendalter assoziiert (OR = 1,04-1,17 pro Z-Score-Einheit), signifikant für das rs17782313-C-Allel im Alter von 13–19 Jahren und für das rs17700633 A-Allel im Alter von 7, 10, 13 und 19 Jahren. Es wurden keine signifikanten Assoziationen zum Energieverbrauch festgestellt. Schlussfolgerung: MC4R-nahe Varianten scheinen zum Körperfettgehalt, zur Körperfettverteilung, einigen Stoffwechselmerkmalen und zur Gewichtsentwicklung in der Kindheit, nicht aber zum Energiebedarf beizutragen.

### 7.9. Zwei Polymorphismen in der Nähe des CDKN2A/B-Locus sind mit dem Risiko für Diabetes Typ 2 assoziiert.

**Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes [veröffentlichte Korrektur erscheint in Science. 24. Aug. 2007;317(5841):1035-6]. Science. 2007;316(5829):1336-1341. doi:10.1126/science.1142364**

Die molekularen Mechanismen, die an der Entwicklung von Diabetes Typ 2 beteiligt sind, sind kaum bekannt. Ausgehend von genomweiten Genotypdaten für 1.924 Diabetesfälle und 2.938 Kontrollpersonen, die vom Wellcome Trust Case Control Consortium generiert wurden, haben wir uns vorgenommen, replizierte Diabetes-Assoziationssignale durch die Analyse von 3.757 zusätzlichen Fällen und 5.346 Kontrollpersonen und durch die Integration unserer Ergebnisse in äquivalente Daten aus anderen internationalen Konsortien nachzuweisen. Wir fanden Loci für die Diabetesanfälligkeit in den Genen CDKAL1, CDKN2A/CDKN2B und IGF2BP2 und in deren Nähe und konnten die kürzlich beschriebenen Assoziationen bei HHEX/IDE und SLC30A8 bestätigen. Unsere Erkenntnisse bieten Einblick in die genetische Architektur von Diabetes Typ 2 und unterstreichen, welchen Beitrag mehrere Varianten mit mäßigem Effekt zusammen haben. Die identifizierten Regionen unterstreichen die Bedeutung von Signalwegen, die die Entwicklung und Funktion der Betazellen der Bauchspeicheldrüse in der Ätiologie des Diabetes Typ 2 beeinflussen.

### 7.10. Varianten in KCNQ1 gehen mit einer Anfälligkeit für Diabetes Typ 2 einher.

**Yasuda K, Miyake K, Horikawa Y, et al. Variants in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. Nat Genet. 2008;40(9):1092-1097. doi:10.1038/ng.207**

Wir führten eine mehrstufige genomweite Assoziationsstudie über Diabetes Typ 2 mellitus bei japanischen Personen durch, mit insgesamt 1.612 Fällen und 1.424 Kontrollen sowie 100.000 SNPs. Die signifikanteste Assoziation gab es mit SNPs in KCNQ1 und eine dichte Kartierung innerhalb des Gens ergab, dass rs2237892 in Intron 15 den niedrigsten P-Wert aufwies ( $6,7 \times 10^{-13}$ ), Odds Ratio (OR) = 1,49). Die Assoziation von KCNQ1 mit Diabetes Typ 2 wurde in Populationen koreanischer, chinesischer und europäischer Abstammung sowie in zwei unabhängigen japanischen Populationen wiederholt und eine Meta-Analyse mit insgesamt 19.930 Personen (9.569 Fälle und 10.361 Kontrollen) ergab einen P-Wert von  $1,7 \times 10^{-42}$  (OR = 1,40; 95% CI = 1,34-1,47) für rs2237892. Unter den Kontrollpersonen war das Risikoallel dieses Polymorphismus mit einer beeinträchtigten Insulinausschüttung nach Bewertung des Homöostase-Modells der Betazellfunktion oder der korrigierten Insulinreaktion assoziiert. Demnach implizieren unsere Daten, dass KCNQ1 ein Anfälligkeitsgen für Diabetes in Gruppen unterschiedlicher Abstammung ist.



## 8. Geschmackssensibilität

### 8.1. Zwei Varianten von TAS2R38 verändern die Wahrnehmung von bitteren Geschmacksrichtungen.

**Kim UK, et al. Positional cloning of the human quantitative trait locus underlying taste sensitivity to phenylthiocarbamide. Science. 21. Feb. 2003;299(5610):1221-5. doi: 10.1126/science.1080190** Die Fähigkeit, den Stoff Phenylthiocarbamid (PTC) zu schmecken, wurde umfangreich in genetischen und anthropologischen Studien eingesetzt, doch genetische Untersuchungen ergaben widersprüchliche Ergebnisse und zeigten eine komplexe Vererbung dieses Merkmals. Wir haben eine kleine Region auf dem Chromosom 7q ausgemacht, die ein starkes Kopplungsungleichgewicht zwischen Einzelnukleotid-Polymorphismus-Markern (SNP) und der PTC-Geschmacksempfindlichkeit bei nicht verwandten Personen aufzeigt. Diese Region enthält ein einzelnes Gen, das ein Mitglied der TAS2R-Rezeptorfamilie für bitteren Geschmack kodiert. Wir erkannten drei Kodierungs-SNPs, die weltweit fünf Haplotypen in diesem Gen verursachen. Diese Haplotypen erklären vollständig die bimodale Verteilung der PTC-Geschmacksempfindlichkeit und sind damit für die Vererbung der klassisch definierten Geschmacksempfindlichkeit und für 55 bis 85 % der PTC-Empfindlichkeitsvarianz verantwortlich. Mit bestimmten Haplotypen wurden verschiedene Phänotypen assoziiert, was zeigt, dass dieses Gen direkten Einfluss auf die PTC-Geschmacksempfindlichkeit hat und Sequenzvarianten an verschiedenen Stellen innerhalb des kodierten Genprodukts miteinander interagieren.

### 8.2. Eine Variante im Angiotensin-konvertierenden Enzym ist mit Salzsensitivität assoziiert und beeinflusst den Blutdruck.

**Poch E., Gonzalez D., Giner V., Bragulat E., Coca A., de La Sierra A., Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension. Evaluation of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms. Hypertension. 2001;38(5):1204-1209. doi:10.1161/hy1101.099479**

Wir analysierten den Zusammenhang zwischen Salzempfindlichkeit bei essenzieller Hypertonie und 8 genetischen Polymorphismen in 6 Genen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. 71 Patienten mit essenzieller Hypertonie wurden durch die Veränderung bei einer ambulanten Blutdruckkontrolle über 24 Stunden als salzsensitiv oder salzresistent klassifiziert. Die bewerteten Polymorphismen stimmen mit folgenden Genen überein: ACE (I/D), Angiotensinogen (M235T), Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor (A1166C), 11beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 (11betaHSD2) (G534A), Aldosteron-Synthase (C-344T und Intron-2-Umwandlung) und der Mineralocorticoid-Rezeptor (G3514C und A4582C). Alle wurden mit Standard-Polymerase-Kettenreaktionsmethoden bestimmt. 35 Patienten (49 %) wurden als salzsensitiv klassifiziert. Wir analysierten das Ansprechen des Blutdrucks auf eine hohe Salzzufuhr bei den verschiedenen Genotypen und fanden eine signifikante Assoziation für die Polymorphismen ACE I/D und 11betaHSD2 G534A. Patienten, die homozygot für das Insertionsallel des ACE-Gens (II) sind, hatten einen signifikant höheren Blutdruckanstieg bei hoher Salzaufnahme als Patienten, die homozygot für das Deletionsallel (DD) sind. Heterozygote Patienten (ID) zeigten eine mittlere Reaktion. Die Prävalenz des salzsensitiven Bluthochdrucks war ebenfalls signifikant erhöht ( $P=0,003$ ) bei den Patienten der Gruppen II (68 %) und DI (59 %), verglichen mit denen, die zur Gruppe DD-Hypertonie gehörten (19 %). In Hinblick auf 11betaHSD2 G534A hatten Patienten mit dem GG-Genotyp einen signifikant höheren Anstieg des systolischen Blutdrucks bei hoher Salzaufnahme als die GA-Patienten. Darüber hinaus war die Unterdrückung der Plasma-Renin-Aktivität als Reaktion auf hohen Salzgehalt bei GA-Patienten signifikant größer als bei GG-Patienten. Die Prävalenz der salzsensitiven Hypertonie betrug 14,3 % bei GA-Patienten und 50,8 % bei GG-Patienten

( $P = 0,067$ ). Daraus lässt sich folgern, dass das I-Allel des Polymorphismus ACE I/D signifikant mit salzsensitiver Hypertonie zusammenhängt. Die Blutdruckreaktion auf eine hohe Salzzufuhr unterschied sich zwischen den verschiedenen Genotypen von ACE I/D und 11betaHSD G534A, was nahelegt, dass diese Polymorphismen möglicherweise hilfreiche Marker für Salzsensitivität sein könnten.

### 8.3. Eine genetische Variation in GLUT2, auch als SLC2A2 bekannt, ist mit dem regelmäßigen Verzehr von Zuckerarten assoziiert, was auf einen zugrundeliegenden Glukoseerkennungsmechanismus hinweist, der die Nahrungsaufnahme reguliert.

**Eny KM, et al. Genetic variant in the glucose transporter type 2 is associated with higher intakes of sugars in two distinct populations. Physiol Genomics. 13. Mai 2008;33(3):355-60. doi:**





### 10.1152/physiolgenomics.00148.2007.

Die Glukosewahrnehmung im Gehirn gilt als beteiligter Faktor zur Regulierung der Nahrungszufuhr, der Mechanismus ist jedoch unbekannt. Mäuse ohne Glukose-Transporter Typ 2 (GLUT2) können ihre Nahrungsaufnahme in einer Reaktion auf Glukose nicht steuern, was auf eine potenzielle Rolle dieses Transporters als Glukosesensor im Gehirn hindeutet. Wir zeigen hier, dass Personen aus zwei verschiedenen Populationen mit einer genetischen Variation in GLUT2 (Thr110Ile) eine höhere Tageszufuhr von Zuckerarten haben. In der ersten Population wiesen Träger des Ile-Allels im Vergleich zu Personen mit dem Thr/Thr-Genotyp eine signifikant höhere Aufnahme von Zuckern auf, was anhand eines 3-tägigen Ernährungsprotokolls beurteilt wurde, das bei zwei verschiedenen Visiten ausgegeben wurde (1. Visite: 112 +/- 9 ggü. 86 +/- 4 g/Tag, P = 0,01; 2. Visite: 111 +/- 8 ggü. 82 +/- 4 g/Tag, P = 0,003), was eine Reproduzierbarkeit innerhalb der Population belegt. In einer zweiten Population gaben Träger des Ile-Allels ebenfalls an, einen signifikant größeren Zuckerkonsum (131 +/- 5 ggü. 115 +/- 3 g/Tag, P = 0,007) über einen Zeitraum von 1 Monat zu haben, was mithilfe eines Fragebogens zur Verzehrhäufigkeit von Lebensmitteln erfasst wurde. GLUT2-Genotypen waren in keiner der Populationen mit Fett-, Protein- oder Alkoholkonsum assoziiert. Diese Beobachtungen deckten sich bei älteren und jüngeren Erwachsenen sowie bei Personen mit Diabetes Typ 2 im Anfangsstadium und gesunden Personen. Insgesamt zeigen unsere Ergebnisse, dass eine genetische Variation in GLUT2 mit dem regelmäßigen Verzehr von Zuckerarten assoziiert ist, was auf einen zugrundeliegenden Glukoseerkennungsmechanismus hinweist, der die Nahrungsaufnahme reguliert.

## 9. Entgiftungsfähigkeit

### 9.1 Der Genotyp GPx1 rs1050450 TT ist mit einer geringeren Fähigkeit zur Entgiftung in Hinblick auf Wasserstoffperoxid verbunden.

**Tang TS, et al. Association between the rs1050450 glutathione peroxidase-1 (C > T) gene variant and peripheral neuropathy in two independent samples of subjects with diabetes mellitus. Nutr Metab Cardiovasc Dis. Mai 2012;22(5):417-25. doi: 10.1016/j.numecd.2010.08.001.**

Glutathionperoxidase-1 (GPx-1) ist ein endogenes antioxidatives Enzym. Das T-Allel der Genvariante GPx-1 rs1050450 (C > T) ist mit einer verringerten Enzymaktivität assoziiert. Unser Ziel war es, den Zusammenhang zwischen dieser Genvariante und peripherer Neuropathie in zwei Querschnittsproben von Diabetikern zu untersuchen: (i) 773 Personen kaukasischer Abstammung wurden über die UCL Diabetes and Cardiovascular disease Study (UDACS) genotypisiert und (ii) 382 Personen kaukasischer Abstammung über die Ealing Diabetes Study (EDS). Der Status der peripheren Neuropathie (und oxidiertes LDL [Ox-LDL:LDL] und der Gesamt-Antioxidations-Status [TAOS] im Plasma bei UDACS) wurden in Abhängigkeit vom Genotyp analysiert. Wir beobachteten Folgendes: (i) In der UDACS betrug die OR für periphere Neuropathie unter den Trägern des T-Allels im Vergleich zum CC-Genotyp 1,61 [1,10-2,28], p = 0,01. Dies blieb auch nach der Bereinigung um andere Risikofaktoren signifikant. Das Ox-LDL:LDL-Verhältnis war bei Trägern des T-Allels signifikant erhöht (CC ggü. CT/TT: 16,3 ± 2,4 ggü. 18,0 ± 2,9 U/mmol LDL, p = 0,02). (ii) In der EDS betrug die OR für periphere Neuropathie unter den Trägern des T-Allels im Vergleich zum CC-Genotyp 1,95 [1,11-3,42], p = 0,02. Dies blieb auch nach der Bereinigung um andere Risikofaktoren signifikant. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem T-Allel und peripherer Neuropathie und LDL-Oxidation besteht. Dies ist die erste Arbeit, die die rs1050450-Variante in zwei Stichproben von kaukasischen Personen mit Diabetes untersucht. Eine prospektive Analyse der Genvariante ist in diabetischen und gesunden Kohorten mit gemessenen Plasmamarkern für oxidativen Stress erforderlich, um die beschriebene Assoziation weiter zu untersuchen.

### 9.2. Eine Einzelnukleotid-Variante im Gen NQO1 reduziert die Enzymsynthese und -aktivität.

**Siegel D, McGuinness SM, Winski SL, Ross D. Genotype-phenotype relationships in studies of a polymorphism in NAD(P)H:quinone oxidoreductase. Pharmacogenetics. 1999;9(1):113-121. doi:10.1097/00008571-199902000-00015**

Bei Personen mit einem Polymorphismus in NQO1 wurde die Genotyp-Phänotyp-Beziehung von NAD(P)H:Chinon-Oxidoreduktase 1 (NQO1) untersucht. Der Polymorphismus beinhaltet einen Basenwechsel von C zu T an Position



609 der menschlichen NQO1-cDNA (C609T) und kodiert für eine Prolin-Serin-Substitution in der Aminosäurenstruktur des NQO1-Proteins. Die Genotypisierung erfolgte durch Polymerase-Kettenreaktion-Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus-Analyse der genomischen DNA. Die Phänotypisierung wurde mit Enzymaktivitäts-Assays und/oder Immunoblot-Assays menschlicher Tumorzelllinien und Speichel- und Knochenmarkspalten von gesunden Spendern durchgeführt. Die Phänotypisierung nicht beteiligter Lungen und Lungentumore aus archiviertem Biopsiematerial erfolgte durch immunohistochemische Verfahren. NQO1-Aktivität und -Protein konnten in menschlichen Wildtyp-Tumorzellen (HT-29) unter Bedingungen nachgewiesen werden, unter denen NQO1-Protein in Zellen (BE), die homozygot für die Veränderung C609T (T/T) sind, nicht nachgewiesen werden konnte. In BE-Zellen konnten Spuren des NQO1-Proteins nachgewiesen werden. Wurden die Immunoblots jedoch über einen längeren Zeitraum einer Chemilumineszenz-Detektion unterzogen, konnte das Protein nicht mehr nachgewiesen werden. In Speichelproben von 11 Trägern der homozygoten C609T-Veränderung (T/T) konnte auch nach längerem Chemilumineszenz-Nachweis kein NQO1-Protein nachgewiesen werden. Die Menge des im Speichel vorhandenen NQO1-Proteins wurde quantifiziert und es wurde festgestellt, dass sie bei heterozygoten Personen (C/T) signifikant geringer ist als bei Wildtyp-Probanden (C/C). In den Stromakulturen des Knochenmarks konnten sowohl eine NQO1-Aktivität als auch das Protein bei Proben von Heterozygoten (C/T) und Wildtyp (C/C) nachgewiesen werden. In einer Stromakultur des Knochenmarks einer Person mit dem Genotyp T/T an Position 609 konnte kein NQO1-Protein und keine Aktivität nachgewiesen werden. NQO1 ist in nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen erhöht und konnte als intensive Immunfärbung in allen Lungenadenokarzinomen, die als C/C genotypisiert wurden, leicht beobachtet werden, während in Adenokarzinomen, die als T/T an Position 609 genotypisiert wurden, keine Immunfärbung nachgewiesen werden konnte. NQO1 ist in der normalen menschlichen Lunge exprimiert, ist aber im respiratorischen Epithel und Vaskulärepithel lokalisiert. In normalem Lungengewebe von als T/T genotypisierten Personen konnte keine oder nur eine blasse Immunfärbung für NQO1 im respiratorischen Epithel oder Vaskulärepithel festgestellt werden. Diese Ergebnisse zeigen, dass Gewebe von für die C609T-Veränderung homozygoten Personen keine oder höchsten Spuren des NQO1-Proteins aufweisen und keinerlei NQO1-Aktivität haben.

### 9.3. Die Methioninsubstitution-kodierende COMT-Variante führt zu einem Verlust der Enzymaktivität.

**Creveling CR. The role of catechol-O-methyltransferase in the inactivation of catecholestrogen. Cell Mol Neurobiol. 2003;23(3):289-291. doi:10.1023/a:1023680302975**

Es wurde nachgewiesen, dass die zelluläre Lokalisierung von Catechol-O-Methyltransferase (COMT) deutlich mit der physiologischen Funktion dieses Enzyms bei der Kontrolle der Catecholkonzentration und -verteilung zusammenhängt (Creveling und Hartman, 1983). Seit der Entdeckung von COMT durch Julius Axelrod (Axelrod und Tomchick, 1958) wurde umfangreich nachgewiesen, dass mit wenigen Ausnahmen Moleküle, die eine aromatische Catecholstruktur tragen, als COMT-Substrate dienen. Catechol nimmt eine Methylgruppe vom Co-Substrat S-Adenosyl-L-Methionin auf, wodurch ein Gemisch aus Meta- und Para-O-Methylethern und eine stöchiometrische Menge S-Adenosylhomocystein gebildet wird. COMT wurde geklont, sein genetischer Locus auf Chromosom 22, Bandq11.2 bestimmt, die Art des aktiven Zentrums beschrieben, die molekulare Struktur der wichtigsten Isoformen bestimmt, wirksame Inhibitoren synthetisiert und seine Lokalisierung sowohl in zentralen als auch in peripheren Zentren beschrieben (für eine aktuelle Übersicht siehe Mannisto und Kaakkola, 1999). COMT liegt in membrangebundener Form (M-COMT) und löslicher Form (SCOMT) vor. Dasselbe Gen kodiert beide Formen. M-COMT enthält 50 zusätzliche Aminosäuren zu den 221 in S-COMT vorliegenden. Die in M-COMT zusätzlich vorhandenen Aminosäuren bieten einen hydrophoben Anker. Im peripheren Gewebe kommt vorwiegend S-COMT vor, während es sich bei der COMT im Gehirn zu 70 % um M-COMT handelt. COMT wird genetisch polymorph durch autosomal codominante Allele verursacht, was zu einem nahezu vierfachen Unterschied in der Enzymaktivität führt (Weinshilboum und Raymond, 1977). Die Substitution von Val118 durch Met108 in S-COMT wird durch den Übergang von Guanin zu Adenin an Codon 158 von S-COMT verursacht (Grossman et al., 1991). Die Methioninsubstitution führt zu einem Protein mit geringer Enzymaktivität.

### 9.4 SOD2 rs4880 ist mit erhöhter/verminderter Aktivität von SOD2 assoziiert.

**Bastaki M, et al. Genotype-activity relationship for Mn-superoxide dismutase, glutathione peroxidase 1 and catalase in humans. Pharmacogenet Genomics. Apr. 2006;16(4):279-86.**

Ziele: In dieser Studie wurde der Zusammenhang zwischen genetischen Polymorphismen und der Enzymaktivität von antioxidativen Enzymen untersucht, die einen gemeinsamen Entgiftungsweg haben: Mangan-Superoxiddismutase (MnSOD), Glutathionperoxidase-1 (GPX1) und Katalase.

Methodik: Die Aktivität von MnSOD, GPX1 und Katalase wurden in isolierten Erythrozyten von 231 gesunden





studentischen Freiwilligen gemessen, die Nichtraucher waren (55 % Frauen im Alter von 17 bis 21, überwiegend asiatischer oder kaukasischer Herkunft). Die DNA aus Blutgerinnseln wurde per Taqman-PCR (C47T : MnSOD und C593T : GPX1) und Standard-PCF (-262C>T : Katalase) genotypisiert. Assoziationen zwischen Genotyp und Enzymaktivität wurden durch multiple lineare Regression analysiert, bereinigt hinsichtlich Baseline-Faktoren wie Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit.

Ergebnisse: Die Häufigkeit kleinerer Allele reichte von 13 % für Katalase (T) bis 18 % für GPX1 (T) und 33 % für MnSOD(C), wobei es signifikante Unterschiede zwischen den Ethnien gab. Die mittlere GPX1-Aktivität betrug 13,2 U/g Hb, wobei sich die niedrigsten und höchsten Werte um das sechsfache unterschieden. Die Katalase-Aktivität schwankte um das Achtfache (im Mittel: 86,3 k/g Hb), während die mittlere MnSOD-Aktivität bei 2,8 U/mg Hb lag, mit einer 56-fachen Bandbreite an Werten. Die MnSOD-Enzymaktivität war bei Frauen um 15 % höher als bei Männern (95 % CI: -1 %, 32 %) und bei CT- oder TT-Personen (C47T) 33 % höher als bei CC-Personen (95 % CI: 7-59 %). Im Durchschnitt war die Katalase-Aktivität bei TT-Personen (-262C>T) um 18,1 k/g Hb niedriger als bei CC-Personen (95 % CI: -32,3; -4,0). Alle Enzymaktivitäten waren miteinander korreliert ( $r = 0,3-0,4$ ,  $P < 0,001$ ). Schlussfolgerungen: Die interindividuelle Variabilität der antioxidativen Enzymaktivität gesunder junger Erwachsener wurde zum Teil durch signifikante Assoziationen mit drei bekannten genetischen Polymorphismen erklärt und durch das Geschlecht und die ethnische Zugehörigkeit weiter modifiziert. Ein wesentlicher Teil dieser Variabilität kann auf Unterschiede in der Ernährung, auf Umwelteinflüsse und zusätzliche genetische Faktoren zurückzuführen sein.

### 9.5. Der GG-Genotyp CYP1B1 rs1056836 ist mit einer erhöhten Enzymaktivität von CYP1B1 assoziiert, die mit höheren ROS-Werten und höheren Zellschäden einhergeht.

**Gold LS, et al. Associations of common variants in genes involved in metabolism and response to exogenous chemicals with risk of multiple myeloma. Cancer Epidemiol. 2009 Oct;33(3-4):276-80. doi: 10.1016/j.canep.2009.08.005.**

Hintergrund: Wir haben untersucht, wie das Risiko für das Multiple Myelom (MM) mit Varianten in Genen assoziiert ist, die am Stoffwechsel und der Reaktion auf exogene Chemikalien beteiligt sind [Cytochrom-P450-Enzyme (CYP1B1, CYP2C9), Epoxidhydrolase (EPHX1), Paraoxonase 1 (PON1), Aryl-Hydrocarbon-Hydroxylase-Rezeptor (AHR) und NAD(P)H:Chinonoxidoreduktase (NQO1)].

Methodik: Diese Studie umfasste im Rahmen einer gepoolten Analyse von zwei populationsbasierten Fall-Kontroll-Studien insgesamt 279 MM-Fälle und 782 Kontrollen. Es wurde für jedes Kandidatengen, anhand von DNA aus Blut oder Wangenzellen, eine häufige Variante genotypisiert. Wir haben, unter Berücksichtigung von Rasse, Geschlecht, Studienort und Alter, anhand von Odds Ratios (OR) und 95 % Konfidenzintervallen (confidence interval, CI) das mit den einzelnen Genotypen verbundene MM-Risiko geschätzt.

Ergebnisse: Die Auswertungen der CYP1B1 V432L-Variante (rs1056836) deuteten darauf hin, dass Personen mit den Genotypen CG und GG im Vergleich zum CC-Genotyp ein erhöhtes MM-Risiko aufweisen [OR (95 % CI)=1,4 (1,0-2,0)]. Ähnliche Ergebnisse ergaben Analysen, die nach Rasse und Geschlecht geschichtet waren. Wir haben keine Assoziationen zwischen MM und den CYP2C9, EPHX1, NQO1 und PON1 gefunden.

Schlussfolgerungen: CYP1B1 aktiviert Chemikalien wie Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe und Dioxine, um oxidierte, reaktive Zwischenprodukte zu bilden, und für das G-Allel wurde eine höhere Genaktivität nachgewiesen. Wir haben die bis dato umfangreichste Analyse zu MM und diesen genetischen Varianten durchgeführt und unsere Ergebnisse liefern erste Hinweise darauf, dass Variationen in CYP1B1 einen Einfluss auf die Anfälligkeit für MM ausüben können.

### 9.6. Der rs4646903-CC-Genotyp CYP1A1 wird mit einer beschleunigten Aktivität des Enzyms CYP1A1, einer verringerten Kapazität des Xenobiotika-Metabolismus, einer erhöhten Akkumulation karzinogener Produkte sowie zellulären DNA-Schäden assoziiert.

**Wright CM, et al. Genetic association study of CYP1A1 polymorphisms identifies risk haplotypes in nonsmall cell lung cancer. Eur Respir J. 2010 Jan;35(1):152-9. doi: 10.1183/09031936.00120808.**

Lungenkrebs gehört weltweit nach wie vor zu den häufigsten Krankheitsursachen, deren wichtigste Einzelursache das Rauchen ist. Enzyme der Phase I, darunter das Cytochrom P450, Familie 1, Unterfamilie A, Polypeptid 1 (CYP1A1), sind an der Aktivierung von Karzinogenen, wie Polyzyklischen Aromatischen Kohlenwasserstoffen, zu reaktiven Zwischenprodukten beteiligt, die in der Lage sind, sich kovalent an die DNA zu binden und DNA-Addukte zu bilden, die potenziell einen karzinogenen Prozess einleiten können. Ziel der vorliegenden Studie war es, den Zusammenhang zwischen CYP1A1-Genpolymorphismen und Haplotypen mit dem Lungenkrebsrisiko zu untersuchen. Es wurde an 1.040 Fällen von nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) und 784 Kontrollpersonen



eine Fall-Kontroll-Studie durchgeführt, anhand derer drei CYP1A1-Varianten untersucht wurden: CYP1A1\*2A (rs4646903; Substitution von Thymin zu Cytosin am Nukleotid 3801 (3801T>C)), CYP1A1\*2C (rs1048943; 2455A>G; Substitution von Isoleucin 462 durch Valin (Exon 7)) und CYP1A1\*4 (rs1799814; 2453C>A; Substitution von Threonin 461 durch Asparagin (Exon 7)) unter Verwendung von PCR-Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus-Methoden. Die Varianten CYP1A1\*2A und CYP1A1\*2C waren signifikant überrepräsentiert in den NSCLC-Fällen im Vergleich zu den Kontrollfällen, wohingegen die Variante CYP1A1\*4 unterrepräsentiert war. Die CYP1A1-Haplotypen (in der Allelanordnung CYP1A1\*4, CYP1A1\*2C, CYP1A1\*2A) CGC und CGT waren mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko assoziiert, während AAT in dieser Population mit einem niedrigeren Risiko für Lungenkrebs assoziiert war. Die vorliegende Studie hat in NSCLC Risiko-Haplotypen für CYP1A1 identifiziert und bestätigt, dass CYP1A1-Polymorphismen ein geringerer Risikofaktor für NSCLC sind.

### 9.7. Der GG-Genotyp ist mit reduzierter GSTP1-Aktivität assoziiert.

**Moyer AM, et al. Glutathione s-transferase p1: gene sequence variation and functional genomic studies. *Cancer Res.* 15. Jun. 2008;68(12):4791-801. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6724.**

Die Glutathion-S-Transferase P1 (GSTP1) ist aufgrund ihrer Rolle bei der Karzinogenentgiftung, Aktivierung antineoplastischer Prodrugs, der Metabolisierung chemotherapeutischer Wirkstoffe und ihrer Beteiligung an der Zellzyklus- und Apoptoseregulierung von Bedeutung. Zwei verbreitete genetische GSTP1-Polymorphismen wurden umfangreich untersucht. Die gesamte genetische Variationsbreite von GSTP1 wurde jedoch bei fehlender Krankheitspathologie nicht systematisch beschrieben. Wir wollten häufige Polymorphismen von GSTP1 ausmachen, die in vier ethnischen Gruppen vorkommen, und daraufhin funktionale genomische Untersuchungen durchführen. Alle Exons, Splice-Verbindungen und die 5'-flankierende Region von GSTP1 wurden mit jeweils 60 DNA-Proben aus vier ethnischen Gruppen neu sequenziert. Die 35 identifizierten Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) beinhalteten sechs nichtsynonyme SNPs und 17 bislang undokumentierte Polymorphismen. Die GSTP1-Allozymvarianten wurden dann in CPS-1-Zellen exprimiert und fünf davon zeigten eine signifikant erhöhte Enzymaktivität. Eine zeigte eine Aktivitätsreduzierung um 22 % gegenüber dem Wildtyp (WT). Vier Varianten von Allozymen wiesen K(m)-Werte auf, die sich signifikant von denen des WT unterschieden, und fünf zeigten im Vergleich zum WT veränderte Konzentrationen von immunreaktivem Protein, wobei eine signifikante Korrelation ( $r = 0,79$ ,  $P < 0,007$ ) zwischen den Mengen an immunreaktivem Protein und der Enzymaktivität in diesen Proben bestand. In der mexikanisch-amerikanischen Population wurden fünf verknüpfte SNPs signifikant mit der GSTP1-mRNA-Expression assoziiert, für eines davon stellte sich bei einem elektrophoretischen Mobilitätsverschiebungstest heraus, dass es die Proteinbindung verändert. In diesen Studien wurden neben den beiden häufig untersuchten nicht-synonymen SNPs von GSTP1 auch funktionell bedeutsame genetische Variationen identifiziert, die möglicherweise den Beitrag von GSTP1 zum Karzinogen- und Arzneimittelstoffwechsel und möglicherweise die Krankheitspathogenese und/oder das Ansprechen auf Arzneimittel beeinflussen.

## 10. Nahrungsergänzung

### 10.1. Ein Polymorphismus im GC-Gen ist mit einem Risiko für Kalziummalabsorption assoziiert, bedingt durch niedrige Konzentrationen von zirkulierendem Vitamin D

**Wang T. J., Zhang F., Richards J. B. et al., Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet.* 2010;376(9736):180-188. doi:10.1016/S0140-6736(10)60588-0**

Hintergrund: Vitamin D ist entscheidend für die Gesundheit des Bewegungsapparats und könnte auch für extraskeletale Gewebearten eine Rolle spielen. Zu den bestimmenden Faktoren der zirkulierenden 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration gehören Sonnenexposition und Ernährung, aber die hohe Erblichkeit lässt vermuten, dass auch genetische Faktoren eine Rolle spielen könnten. Unser Ziel war es, häufige genetische Varianten zu identifizieren, die die Vitamin-D-Konzentration und das Risiko einer Insuffizienz beeinflussen.

Methodik: Wir führten eine genomweite Assoziationsstudie zur 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration bei 33.996 Personen europäischer Abstammung aus 15 Kohorten durch. Fünf epidemiologische Kohorten wurden als Entdeckungskohorten ( $n=16.125$ ), fünf als In-silico-Replikationskohorten ( $n=9367$ ) und fünf als De-novo-Replikationskohorten ( $n=8504$ ) bezeichnet. Die Konzentrationen von 25-Hydroxyvitamin-D wurde mittels



Radioimmunoassay, Chemilumineszenz-Assay, ELISA oder Massenspektrometrie gemessen. Eine Vitamin-D-Insuffizienz war definiert als Konzentration unter 75 nmol/L oder 50 nmol/L. Wir kombinierten die Ergebnisse der genomweiten Analysen über die Kohorten hinweg mithilfe einer Z-Score-gewichteten Metaanalyse. Für bestätigte Varianten wurden Genotyp-Scores erstellt.

Untersuchungsergebnisse: An drei Loci in den Entdeckungskohorten erreichten Varianten genomweite Signifikanz für die Assoziation mit 25-Hydroxyvitamin-D, was in den Replikationskohorten bestätigt wurde: 4p12 ( $p$  insgesamt =  $1,9 \times 10^{-109}$ ) für rs2282679 in GC); 11q12 ( $p = 2,1 \times 10^{-27}$ ) für rs12785878 in der Nähe von DHCR7); und 11p15 ( $p = 3,3 \times 10^{-20}$ ) für rs10741657 in der Nähe von CYP2R1). Varianten an einem weiteren Locus (20q13, CYP24A1) waren in der gepoolten Stichprobe genomweit signifikant ( $p = 6,0 \times 10^{-10}$ ) für rs6013897). Teilnehmer mit einem Genotyp-Score (Kombination der drei bestätigten Varianten) im höchsten Quartil wiesen verglichen mit denen im niedrigsten Quartil ein erhöhtes Risiko, 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentrationen unter 75 nmol/L (OR 2,47; 95 % CI 2,20-2,78;  $p = 2,3 \times 10^{-48}$ ) oder unter 50 nmol/L (1,92; 1,70-2,16;  $p = 1,0 \times 10^{-26}$ ) auf.

Interpretation: Varianten in der Nähe von Genen, die an der Cholesterinsynthese, Hydroxylierung und dem Vitamin-D-Transport beteiligt sind, beeinflussen den Vitamin-D-Status. Genetische Variationen an diesen Loci weisen Personen aus, die ein erheblich gesteigertes Risiko für eine Vitamin-D-Insuffizienz haben.

## 10.2. Varianten in den Loci für DGKD, GCKR, CARS, CASR und CYP24A1 sind mit der Serumkalziumkonzentration assoziiert

**O'Seaghdha CM, Wu H, Yang Q, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies six new Loci for serum calcium concentrations. PLoS Genet. 2013;9(9):e1003796. doi:10.1371/journal.pgen.1003796**

Kalzium ist für die normale Funktionsweise vieler Organsysteme entscheidend und seine Serumkonzentration wird genau reguliert. Abgesehen von CASR sind die mit dem Serumkalzium assoziierten Gene weitgehend unbekannt. Wir führten eine genomweite Assoziations-Meta-Analyse mit 39.400 Personen aus 17 populationsbasierten Kohorten durch und untersuchten die 14 am stärksten assoziierten Loci bei  $\leq 21.679$  weiteren Personen. Sieben mit dem Serumkalzium assoziierte Loci (sechs neue Regionen) wurden gefunden und repliziert. Rs1570669 in der Nähe von CYP24A1 ( $P = 9,1E-12$ ), rs10491003 oberhalb von GATA3 ( $P = 4,8E-09$ ) und rs7481584 in CARS ( $P = 1,2E-10$ ) weisen auf Regionen hin, die an Mendelschen Kalzämiestörungen beteiligt sind: Rs1550532 in DGKD ( $P = 8,2E-11$ ), ebenfalls mit der Knochendichte assoziiert, und rs7336933 in der Nähe von DGKH/KIAA0564 ( $P = 9,1E-10$ ) sind nahegelegene Gene, die verschiedene Isoformen von Diacylglycerolkinase kodieren. Rs780094 befindet sich in GCKR. Wir haben die Expression dieser Gene in Darm, Nieren und Knochen beschrieben und eine Modulation der Genexpression im Knochen als Reaktion auf Kalzium in der Nahrung bei Mäusen nachgewiesen. Unsere Ergebnisse werfen neues Licht auf die Genetik der Kalziumhomöostase.

**Kapur K, Johnson T, Beckmann ND, et al. Genome-wide meta-analysis for serum calcium identifies significantly associated SNPs near the calcium-sensing receptor (CASR) gene. PLoS Genet. 2010;6(7):e1001035. Veröffentlicht am 22. Juli 2010. doi:10.1371/journal.pgen.1001035**

Kalzium spielt eine grundlegende Rolle bei biologischen Funktionen und der Serumkalziumspiegel wurde mit zahlreichen Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels sowie mit kardiovaskulärer Mortalität in Verbindung gebracht. Wir stellen hier die Ergebnisse einer genomweiten Assoziationsstudie zu Serumkalzium vor, wobei Daten aus vier unabhängigen Kohorten mit insgesamt 12.865 Personen europäischer und indisch-asiatischer Abstammung miteingebunden wurden. Unsere Meta-Analyse zeigt, dass Serumkalzium mit SNPs in oder nahe dem kalziumsensitiven Rezeptorgen (CASR) auf 3q13 assoziiert ist. Der Top-Treffer mit einem  $p$ -Wert von  $6,3 \times 10^{-37}$  ist rs1801725, eine Missense-Variante, die 1,26 % der Varianz im Serumkalzium erklärt. Dieser SNP wies die stärkste Assoziation bei Personen europäischer Abstammung auf, während bei Personen indisch-asiatischer Abstammung rs17251221 ( $p = 1,1 \times 10^{-21}$ ), ein SNP, der sich in einem starken Kopplungsungleichgewicht mit rs1801725 befindet, der stärkste Treffer war. Der stärkste Locus in CASR replizierte sich in einer unabhängigen isländischen Kohorte aus 4.126 Personen ( $p = 1,02 \times 10^{-4}$ ). Diese genomweite Meta-Analyse zeigt, dass häufige CASR-Varianten die Serumkalziumwerte in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung modulieren, was frühere Ergebnisse aus einigen Kandidatengenstudien zum CASR-Locus bestätigt. Diese Studie zeigt, welche entscheidende Rolle CASR bei der Kalziumregulierung spielt.

## 10.3. Eine bekannte Mutante im HFE-Gen verursacht Hämochromatose und Eisenüberladung

**Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. N Engl J Med. 2005;352(17):1769-1778. doi:10.1056/NEJMoa041534**

Hintergrund: Eisenüberladung und Hämochromatose sind häufige, behandelbare Störungen. HFE-Genotypen, Konzentrationen von Serumferritin, Transferrinsättigungswerte und der von den Teilnehmenden angegebene



medizinische Verlauf wurden in einer multiethnischen Erstversorgungspopulation untersucht.

Methodik: Die Teilnehmenden wurden aus Allgemeinpraxen und Laboren zur Blutabnahme rekrutiert. Die Blutproben wurden auf Transferrinsättigung, Serumferritin und C282Y- und H63D-Mutationen des HFE-Gens untersucht. Vor dem genetischen Screening wurden die Teilnehmenden gefragt, ob in der Vorgeschichte bei ihnen mit Eisenüberladung zusammenhängende Erkrankungen aufgetreten waren.

Ergebnisse: Von den 99.711 Teilnehmenden waren 299 homozygot für die C282Y-Mutation. Die geschätzte Prävalenz von C282Y-Homozygoten war bei nicht-hispanischen Weißen (0,44 Prozent) höher als bei amerikanischen Ureinwohnern (0,11 Prozent), Hispanoamerikanern (0,027 Prozent), Afroamerikanern (0,014 Prozent), Pazifikinsulanern (0,012 Prozent) oder Asiaten (0,000039 Prozent). Unter den Teilnehmern, die homozygot für die C282Y-Mutation waren, bei denen aber keine Eisenüberladung diagnostiziert worden war (227 Teilnehmer), lagen die Serumferritinwerte bei 78 von 89 Männern (88 Prozent) bei über 300 Mikrogramm pro Liter und bei 79 von 138 Frauen (57 Prozent) über 200 Mikrogramm pro Liter. Pazifikinsulaner und Asiaten hatten die höchsten geometrischen Mittelwerte von Serumferritin und die höchste mittlere Transferrinsättigung, obwohl die Prävalenz von C282Y-Homozygoten unter ihnen am geringsten war. Es gab 364 Teilnehmer ohne diagnostizierte Eisenüberladung (29 C282Y-Homozygote), die einen Serumferritinwert von mehr als 1000 Mikrogramm pro Liter aufwiesen. Bei den Männern gaben C282Y-Homozygote und Compound-Heterozygote mit größerer Wahrscheinlichkeit eine Lebererkrankung in der Vorgeschichte an als Teilnehmer ohne HFE-Mutationen.

Schlussfolgerungen: Die C282Y-Mutation ist bei Weißen am häufigsten und die meisten C282Y-Homozygoten weisen erhöhte Serumferritinwerte und eine erhöhte Transferrinsättigung auf. Die C282Y-Mutation ist nicht für die hohen mittleren Serumferritinwerte und Transferrinsättigungswerte bei Nicht-Weißen verantwortlich.

#### 10.4. Varianten der Transferrin- und TMPRSS6-Gene sind mit niedrigen Eisenplasmawerten assoziiert

**Pichler I, Minelli C, Sanna S, et al. Identification of a common variant in the TFR2 gene implicated in the physiological regulation of serum iron levels. Hum Mol Genet. 2011;20(6):1232-1240. doi:10.1093/hmg/ddq552**

Es wird aktiv nach genetischen Determinanten der Variation im Eisenstatus gesucht, jedoch bleibt das Verständnis lückenhaft. Es wurde eine Metaanalyse von zwei genomweiten Assoziationsstudien (GWA) und eine Replikation in drei unabhängigen Kohorten durchgeführt, um genetische Loci zu identifizieren, die in der Allgemeinbevölkerung mit Serum-Eisenspiegeln und Markern des Eisenstatus assoziiert sind, darunter Transferrin, Ferritin, löslicher Transferrinrezeptor (sTfR) und sTfR-Ferritin-Index. Wir identifizierten und replizierten einen neuen Zusammenhang einer häufigen Variante des Typ-2-Transferrinrezeptor-Gens (TFR2) mit den Eisenwerten, wobei die Effektgrößen in verschiedenen Proben sehr konsistent waren. Außerdem erkannten und replizierten wir einen Zusammenhang zwischen dem HFE-Locus und Ferritin und bestätigten früher gemeldete Assoziationen zwischen dem TF und den Genen TMPRSS6 und HFE. Die fünf replizierten Varianten wurden auf einen Zusammenhang mit den Expressionsniveaus der entsprechenden Gene in einem öffentlich zugänglichen Datensatz menschlicher Leberproben getestet und für alle Gene wurden nominell statistisch signifikante Expressionsunterschiede nach Genotyp beobachtet, obwohl nur rs3811647 im TF-Gen die Bonferroni-Korrektur für Mehrfachtests überstand. Zudem maßen wir erstmalig die Auswirkungen von rs4820268, einer häufigen Variante in TMPRSS6, auf die Hepcidin-mRNA im peripheren Blut (n = 83 Personen) und auf die Hepcidinwerte im Urin (n = 529) und beobachteten eine Assoziation in derselben Richtung, wenn auch nur grenzwertig signifikant. Diese funktionellen Befunde müssen in weiteren Studien mit größeren Stichproben bestätigt werden, aber sie deuten darauf hin, dass häufige Varianten in TMPRSS6 die Hepcidin-Eisen-Rückkopplungsschleife bei klinisch nicht betroffenen Personen verändern könnten, wodurch sie anfälliger für Störungen der Eisenhomöostase sein könnten.

#### 10.5. Genomweite Assoziationsstudien identifizieren genetische Polymorphismen, die mit dem Serummagnesiumspiegel in Verbindung stehen.

**Meyer TE, Verwoert GC, Hwang SJ, et al. Genome-wide association studies of serum magnesium, potassium, and sodium concentrations identify six Loci influencing serum magnesium levels. PLoS Genet. 2010;6(8):e1001045. Veröffentlicht am 5. August 2010. doi:10.1371/journal.pgen.1001045**

Magnesium-, Kalium- und Natriumkationen, die häufig im Serum gemessen werden, sind an vielen physiologischen Prozessen beteiligt, u. a. am Energiestoffwechsel, an der Nerven- und Muskelfunktion, an der Signalübertragung sowie an der Flüssigkeits- und Blutdruckregulierung. Um den Beitrag häufiger genetischer Variationen zur normalen physiologischen Variation der Serumkonzentrationen dieser Kationen zu bewerten, haben wir genomweite Assoziationsstudien der Serummagnesium-, Kalium- und Natriumkonzentrationen unter Verwendung von etwa 2,5 Millionen genotypisierten und imputierten häufigen Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) bei





15.366 Teilnehmern europäischer Abstammung aus dem internationalen CHARGE-Konsortium durchgeführt. Studienspezifische Ergebnisse wurden mit einer Meta-Analyse der festen Effekte mit gewichteter Inverse der Varianz kombiniert. Bei weiteren 8.463 Personen europäischer Abstammung wurden zur Replikation SNPs untersucht, die genomweit signifikante ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ) bzw. suggestive ( $p < 4 \times 10^{-7}$ ) Assoziationen aufwiesen. Die Assoziation von in sechs genomischen Regionen häufig vorkommenden Varianten (in bzw. nahe MUC1, ATP2B1, DCDC5, TRPM6, SHROOM3 und MDS1) mit Serummagnesiumspiegel war bei der Metaanalyse mit dem Datensatz der Replikation genomweit signifikant. Alle ursprünglich signifikanten SNPs aus dem CHARGE-Konsortium zeigten eine nominale Assoziation mit klinisch definierter Hypomagnesiämie, zwei zeigten eine Assoziation mit der Nierenfunktion, zwei mit der Knochenmineraldichte und einer von ihnen auch mit den Nüchternblutzuckerspiegeln. Häufig in CNNM2 vorkommende Varianten, ein Magnesium-Transporter, der bisher nur in Modellsystemen untersucht wurde, sowie häufig in CNNM3 und CNNM4 vorkommende Varianten wurden in dieser Studie ebenfalls mit Magnesiumkonzentrationen assoziiert. Wir konnten keine Assoziationen mit Natrium- oder Kaliumwerten im Serum beobachten, die  $p < 4 \times 10^{-7}$  überstiegen. Folgestudien zu den neuen, involvierten genomischen Loci könnten weitere Erkenntnisse über die Regulierung und die Homöostase des menschlichen Serummagnesiumspiegels liefern.

### 10.6. Varianten in den AGA- und SLC39A11-Genen korrelieren mit niedrigen Selenspiegeln im Serum.

**Gong J, Hsu L, Harrison T, et al. Genome-wide association study of serum selenium concentrations. *Nutrients*. 2013; 5(5): 1706-1718. Veröffentlicht am 21. Mai 2013. doi:10.3390/nu5051706**

Selen ist ein essentielles Spurenelement und die zirkulierenden Selenkonzentrationen werden mit einer Vielzahl von Krankheiten assoziiert. Studien zu Kandidatengenen deuten darauf hin, dass die zirkulierende Selenkonzentration durch Genvariationen beeinflusst werden kann. Diese These wurde jedoch in keiner Studie umfassend untersucht. Zur Identifizierung genetischer Varianten, die mit der Selenkonzentration im Serum assoziiert sind, haben wir daher mit 1.203 Europäern aus zwei Kohorten eine zweistufige genomweite Assoziationsstudie durchgeführt: aus dem Prostata-, Lungen-, Kolorektal- und Eierstockkrebs-Screening (PLCO) und der Women's Health Initiative (WHI). Wir haben unter Verwendung linearer Regressionsmodelle die Assoziation zwischen 2.474.333 Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) und der Selenkonzentration im Serum untersucht. In der ersten Stufe (PLCO) wiesen 41 SNPs, die in 15 Regionen geclustert wurden, einen p-Wert von  $p < 1 \times 10^{-5}$  auf. Keiner dieser 41 SNPs erreichte in der zweiten Stufe (WHI) die Signifikanzschwelle ( $p = 0,05/15$  Regionen = 0,003). Drei SNPs hatten einen p-Wert von  $p < 0,05$  in der zweiten Stufe (rs1395479 und rs1506807 in 4q34.3/AGA-NEIL3 und rs891684 in 17q24.3/SLC39A11) wiesen in der kombinierten Analyse (PLCO + WHI) p-Werte zwischen  $2,62 \times 10^{-7}$  und  $4,04 \times 10^{-7}$  auf. Es sind weitere Studien zur Replikation dieser Ergebnisse erforderlich. Die Identifizierung der Genvariationen, die sich auf die Selenkonzentrationen auswirken, kann zu einem besseren Verständnis der Gene beitragen, die die zirkulierende Selenkonzentration regulieren.

### 10.7. CYP2R1 ist mit einer Reaktion auf die Vitamin-D-Supplementierung assoziiert und beeinflusst somit die Aufnahme von Kalzium

**Waterhouse M., Tran B., Armstrong B. K. et al., Environmental, personal, and genetic determinants of response to vitamin D supplementation in older adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(7):E1332- E1340. doi:10.1210/jc.2013-4101**

Hintergrund und Ziele: Ein unzureichender Vitamin-D-Status kann durch eine Vitamin-D-Supplementierung korrigiert werden; das Ansprechen auf die Supplementierung variiert jedoch individuell. Unser Ziel war es, genetische und nicht-genetische Determinanten der Veränderung des 25-Hydroxy-Vitamin-D (25-OH-Vitamin D) im Serum nach einer Supplementierung zu untersuchen.

Aufbau und Teilnehmer: Wir haben Daten aus einer randomisierten kontrollierten Pilotstudie verwendet, bei der 644 Erwachsenen im Alter von 60 bis 84 Jahren nach dem Zufallsprinzip 12 Monate lang monatliche Placebo-Dosen oder Vitamin D3-Dosen in Höhe von 30.000 IE bzw. 60.000 IE verabreicht wurden. Die Ausgangscharakteristika wurden mithilfe eines selbstständig auszufüllenden Fragebogens ermittelt. Es wurde mittels MassARRAY-Technologie von Sequenom in 41 Kandidatengenen eine Genotypisierung von 88 Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) vorgenommen. Die Serumspiegel des 25-OH-Vitamin Ds wurden vor und nach der Intervention mithilfe des Diasorin Immunoassay-Analysators von Liaison gemessen. Wir haben lineare Regressionsmodelle verwendet, um den Zusammenhang zwischen genetischen und nicht-genetischen Faktoren und der Veränderung des 25-OH-Vitamin D-Serumspiegels zu untersuchen.

Ergebnisse: Die Supplementierungsdosis und die Ausgangswerte des 25-OH-Vitamin D-Spiegels erklärten 24 % der Reaktionsvariabilität auf die Supplementierung. Der Body-Mass-Index, der selbst eingeschätzte





Gesundheitszustand und die UV-Strahlung der Umgebung leisteten einen geringen zusätzlichen Beitrag. Die SNPs in CYP2R1, IRF4, MC1R, CYP27B1, VDR, TYRP1, MCM6 und HERC2 waren mit einer Veränderung des 25-OH-Vitamin D-Spiegels assoziiert, jedoch nur CYP2R1 war nach der Bereinigung um Mehrfachtests signifikant. Modelle, die SNPs einschlossen, erklärten einen ähnlichen Anteil der Reaktionsvariabilität auf die Supplementation wie Modelle, die persönliche und Umweltfaktoren einschlossen.

Schlussfolgerung: Schrittweise Regressionsanalysen deuten darauf hin, dass die genetische Variabilität mit der Reaktion auf die Nahrungsergänzung assoziiert ist, was möglicherweise darauf hindeutet, dass manche Menschen höhere Dosen benötigen, um einen optimalen 25-OH-Vitamin D-Spiegel zu erreichen, oder dass bei dem physiologisch normalen 25-OH-Vitamin D-Spiegel eine Variabilität vorliegt.

## 10.8. Die Genotypen der ACE-Gene ID und DD sind bei einer Ernährung mit hohem Na+-Gehalt mit einem Anstieg des Blutdrucks assoziiert

**Dengel DR, Brown MD, Ferrell RE, Supiano MA. Role of angiotensin converting enzyme genotype in sodium sensitivity in older hypertensives. Am J Hypertens. 2001;14(12):1178-1184. doi:10.1016/s0895-7061(01)02204-x**

Hintergrund: Der Blutdruck reagiert individuell unterschiedlich auf Veränderungen der diätetischen Natriumzufuhr (Na<sup>+</sup>). Es ist möglich, dass Unterschiede im Blutdruck als Reaktion auf Na<sup>+</sup> in der Nahrung von den Genen beeinflusst werden.

Methodik: Bei insgesamt 35 älteren (62,9 +/- 1,2 Jahre) hypertensiven Probanden wurde nach 8 Tagen niedriger (20 mmol/Tag) und hoher (200 mmol/Tag) Na<sup>+</sup>-Aufnahme der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) bestimmt. Der Insertions-/Deletionspolymorphismus des Angiotensin-konvertierenden Enzym-Gens (ACE) wurde mit herkömmlichen Polymerase-Kettenreaktionsmethoden genotypisiert.

Ergebnisse: Von den 35 Probanden wurden 24 als natriumempfindlich (Anstieg des MAD als Reaktion auf den Anstieg von Na<sup>+</sup> in der Nahrung: > oder = 5 mm Hg) und 11 als natriumresistent (Anstieg des MAD um <5 mm Hg) eingestuft. Personen, die homozygot für das Insertionsallel des ACE-Gens sind (Insertion/Insertion [II]; n = 8), wiesen im Vergleich zu den Heterozygoten (Insertion/Deletion [ID]; n = 20) (9 +/- 2 mm Hg; P = 0,0001) und Personen, die homozygot für das Deletionsallel sind (Deletion/Deletion [DD]; n = 7) (9 +/- 3 mm Hg; P = 0,05), eine geringere MAD-Antwort (P = 0,04) auf den Anstieg von Na<sup>+</sup> in der Nahrung (0 +/- 3 mm Hg) auf. Die Prävalenz der Natriumsensitivität war in den Genotypgruppen DD (71%) und ID (83%) höher (P = 0,0083) als in der Gruppe II (25 %).

Schlussfolgerungen: Auf der Grundlage dieser Daten von älteren Bluthochdruckpatienten kommen wir zu dem Schluss, dass die Genotypen des ACE-Gens ID und DD bei einer Ernährung mit hohem Na<sup>+</sup>-Gehalt mit einem Anstieg des Blutdrucks assoziiert sind, was mit dem phänotypischen Merkmal der Natriumsensitivität übereinstimmt.

## 11. Unverträglichkeiten

### 11.1. Zwei bekannte Varianten innerhalb des MCM6-Gens bilden die Hauptursache für Laktoseintoleranz.

**Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Jarvela I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. Nat Genet. 2002;30(2):233-237. doi:10.1038/ng826**

Die adulte Hypolaktasie, auch bekannt als Laktase-Nonpersistenz (Laktoseintoleranz), ist eine häufige autosomal-rezessive Erkrankung, die auf eine nach dem Abstillen auftretende, physiologische Abnahme der Aktivität der Lactase-Phlorizin-Hydrolase (LPH) in den Darmzellen zurückzuführen ist. LPH hydrolysiert Laktose in Glukose und Galaktose. Sequenzanalysen der kodierenden Regionen und der Promotorregion von LCT, dem Gen, das für LPH kodiert, haben keine DNA-Variationen ergeben, die mit der Laktase-Nonpersistenz korrelieren. Ein assoziierter, LCT-umspannender Haplotyp sowie ein deutlicher Unterschied in den Transkriptmengen der „Nonpersistenz“- und der „Persistenz“-Allele bei den Heterozygoten deuten darauf hin, dass ein cis-wirkendes Element zum Phänotyp der Laktase-Nonpersistenz beiträgt. Mithilfe von Kopplungsungleichgewichts-(LD)- und Haplotyp-Analysen von neun finnischen Großfamilien konnten wir den Locus auf 2q21 auf ein 47-kb-Intervall eingrenzen. Die Sequenzanalyse der gesamten Region und die anschließenden Assoziationsanalysen ergaben, dass eine DNA-Variante (C/T-13910), die etwa 14 kb stromaufwärts von dem LCT-Locus liegt, in den finnischen Familien und einer



Stichprobe von 236 Personen aus vier verschiedenen Populationen vollständig mit biochemisch verifizierter Laktase-Nonpersistenz assoziiert war. Eine zweite Variante (G/A-22018), 8 kb telomerisch zu C/T-13910, ist in 229 von 236 Fällen ebenfalls mit dem Merkmal assoziiert. Die Prävalenz der C/T-13910-Variante stimmt in vier verschiedenen Populationen bei 1.047 DNA-Proben mit der gemeldeten Prävalenz für adulte Hypolaktasie überein. Die Tatsache, dass die Variante (C/T-13910) in weit voneinander entfernten Populationen auftritt, deutet darauf hin, dass sie sehr alt ist.

## 11.2. Eine Punktmutation im menschlichen ALDH2-Locus führt zu einer verminderten Fähigkeit zur Verstoffwechslung von Alkohol.

**Yoshida A, Huang IY, Ikawa M. Molecular abnormality of an inactive aldehyde dehydrogenase variant commonly found in Orientals. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1984;81(1):258-261. doi:10.1073/pnas.81.1.258** Die menschliche Leber enthält für gewöhnlich zwei Hauptisozyme der Aldehyddehydrogenase [(ALDH) Aldehyd:NAD<sup>+</sup>-Oxidoreduktase] – und zwar eine zytosolische ALDH1-Komponente und eine mitochondriale ALDH2-Komponente – während annähernd 50 % der asiatischen Lebern hingegen „atypisch“ sind. Sie besitzen nur das Isoenzym ALDH1 und es fehlt ihnen das Isoenzym ALDH2. Wir konnten bereits nachweisen, dass atypische Lebern ein enzymatisch inaktives, jedoch immunologisch kreuzreaktives Material (CRM) enthalten, das der ALDH2-Komponente entspricht. Das aus einer gewöhnlichen Leber gewonnene enzymatisch aktive ALDH2 und das aus einer atypischen Leber gewonnene CRM wurden reduziert, S-carboxymethyliert und durch Trypsin verdaut. Die Auftrennung ihrer Verdauungsprodukte mittels einer hochleistungsfähigen Umkehrphasen-Chromatographie, zweidimensionaler Papierchromatographie und Elektrophorese ergab, dass ALDH2 die Peptidsequenz -Glu-Leu-Gly-Glu-Ala-Gly-Leu-Gln-Ala-Asn-Val-Gln-Val-Lys- enthielt und dass das neben dem Lysin liegende Glutamin im CRM durch Lysin ersetzt war. Alle anderen tryptischen Peptide, einschließlich acht Peptide, die S-Carboxymethyl-Cystein enthalten, waren bei der ALDH2 und dem CRM identisch. Es wird der Schluss gezogen, dass eine Punktmutation im menschlichen ALDH2-Locus das Glutamin erzeugt, das zu einer Substitution des Lysins und zu einer Inaktivierung des Enzyms führt.

## 11.3. Die Loci HLA und IL2/21 beherbergen die SNPs der Haplotypen, die Zöliakie verursachen.

**Monsuur AJ, de Bakker PI, Zhernakova A, et al. Effective detection of human leukocyte antigen risk alleles in celiac disease using tag single nucleotide polymorphisms. *PLoS One.* 2008;3(5):e2270. Veröffentlicht am 28. Mai 2008. doi:10.1371/journal.pone.0002270**

Hintergrund: Die HLA-Gene, die sich in der MHC-Region auf Chromosom 6p21.3 befinden, spielen eine wichtige Rolle bei vielen Autoimmunerkrankungen wie Zöliakie (CD), Typ-1-Diabetes (T1D), rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Psoriasis und anderen. Bekannte HLA-Varianten, die ein CD-Risiko mit sich bringen, sind unter anderem DQA1\*05/DQB1\*02 (DQ2.5) und DQA1\*03/DQB1\*0302 (DQ8). Für die Diagnose der meisten CD-Patienten und für die Untersuchung der Krankheitsanfälligkeit und des Krankheitsverlaufs ist die Typisierung dieser stark assoziierten HLA-Risikofaktoren von größter Bedeutung. Die derzeitigen Genotypisierungsmethoden für HLA-Risikofaktoren beinhalten jedoch viele Reaktionen und sie sind kompliziert und kostspielig. Wir haben unter Verwendung von Tag-SNPs, die die CD-assoziierten HLA-Risikofaktoren vorhersagen, nach einem einfachen experimentellen Ansatz gesucht.

Methodik: Unser Tagging-Ansatz nutzt das Kopplungsungleichgewicht zwischen Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) und den CD-assoziierten HLA-Risikofaktoren DQ2.5 und DQ8, die auf ein direktes Risiko hinweisen, sowie DQA1\*0201/DQB1\*0202 (DQ2.2) und DQA1\*0505/DQB1\*0301 (DQ7), die auf das CD-Risiko von DQ2.5 zurückzuführen sind. Um die Vorhersagekraft dieser Herangehensweise zu bewerten, haben wir einen empirischen Vergleich der vorhergesagten DQ-Typen, die auf diesen sechs Tag-SNPs basieren, mit denen durchgeführt, die in drei großen Kohorten mit aktuellen validierten labortechnischen Typisierungsmethoden der HLA-DQA1- und HLA-DQB1-Gene ermittelt wurden. Die Ergebnisse wurden anhand von drei europäischen Zöliakie-Populationen validiert.

Schlussfolgerung: Mit dieser Methode wurden zur Vorhersage der Risikotypen, die von >95 % der CD-Patienten getragen werden, nur 6 SNPs benötigt. Wir haben festgestellt, dass für diesen Tagging-Ansatz die Sensitivität >0,991, die Spezifität >0,996 und der Vorhersagewert >0,948 betragen. Unsere Ergebnisse zeigen, dass diese SNP-Tagging-Methode sehr genau ist und eine hervorragende Grundlage für das Bevölkerungs-Screening für CD bereitstellt. Diese Methode ist weitgehend anwendbar mit den europäischen Populationen.

**van Heel DA, Franke L, Hunt KA, et al. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21. *Nat Genet.* 2007;39(7):827-829. doi:10.1038/ng2058** Wir haben



bei 778 Personen mit Zöliakie und 1.422 Kontrollpersonen insgesamt 310.605 SNPs auf Assoziation getestet. Außerhalb der HLA-Region lag der signifikanteste Befund (rs13119723;  $P = 2,0 \times 10^{-7}$ ) in dem Block KIAA1109-TENR-IL2-IL21 des Kopplungsungleichgewichts. Wir konnten die Assoziation in zwei weiteren Sammlungen unabhängig voneinander bestätigen (stärkste Assoziation bei rs6822844, 24 kb 5' von IL21; Metaanalyse  $P = 1,3 \times 10^{-14}$ , Odds Ratio = 0,63), was darauf hindeutet, dass in dieser Region Genvariationen für Zöliakie prädisponieren.

#### 11.4. Zwei Mitglieder des Cytochrom-P450-Systems werden mit Kaffeekonsum assoziiert

**Coffee and Caffeine Genetics Consortium, Cornelis MC, Byrne EM, et al. Genome-wide meta-analysis identifies six novel loci associated with habitual coffee consumption. *Mol Psychiatry*. 2015;20(5):647- 656. doi:10.1038/mp.2014.107**

Kaffee, eine der bedeutendsten Koffeinquellen der Nahrung, gehört zu den am meisten konsumierten Getränken der Welt und er hat in Bezug auf seine gesundheitlichen Risiken und Vorteile bereits sehr viel Aufmerksamkeit erfahren. Wir haben anhand von bis zu 91.462 Kaffeekonsumenten europäischer Abstammung eine genomweite (GW) Metaanalyse von überwiegend regelmäßigem Kaffeekonsum (Tassen pro Tag) durchgeführt. Die wichtigsten Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) wurden anhand von ~30.062 bzw. 7.964 Kaffeekonsumenten europäischer bzw. afroamerikanischer Abstammung nachgeprüft. Studien aus beiden Phasen wurden in einer transethnischen Metaanalyse zusammengefasst. Loci, die bestätigt wurden, wurden auf ihre mutmaßlich funktionelle und biologische Relevanz hin untersucht. Acht Loci, darunter sechs neue Loci, erreichten eine genomweite Signifikanz ( $\log_{10}$ -Bayes-Faktor (BF)  $>5,64$ ) mit Effektgrößen pro Allel von 0,03-0,14 Tassen pro Tag. Sechs befinden sich in oder in der Nähe von Genen, die potenziell an der Pharmakokinetik (ABCG2, AHR, POR und CYP1A2) und Pharmakodynamik (BDNF und SLC6A4) von Koffein beteiligt sind. Zwei sind für die Gene GCKR und MLXIPL kartiert, die mit Stoffwechselmerkmalen zusammenhängen, aber deren Rollen beim Kaffeekonsum unbekannt sind. Enhancer- und Promotor-Histonmarkierungen befinden sich an den Regionen vieler bestätigter Loci und mehrere potenzielle regulatorische SNPs sind in hohem Maße mit dem jeweiligen Lead-SNP korreliert. SNP-Allele in der Nähe von GCKR, MLXIPL, BDNF und CYP1A2, die mit höherem Kaffeekonsum assoziiert waren, wurden zuvor mit dem Beginn des Rauchens, stärkerer Adipositas und Nüchterninsulin und -glukose, aber niedrigerem Blutdruck und günstigen Lipid-, Entzündungs- und Leberenzymprofilen in Verbindung gebracht ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ). Die Ergebnisse unserer genetischen Untersuchungen an europäischen und afroamerikanischen Erwachsenen unterstreichen die Rolle von Koffein bei der Vermittlung des gewohnheitsmäßigen Kaffeekonsums und könnten auf molekulare Mechanismen hinweisen, die der interindividuellen Variabilität der pharmakologischen und gesundheitlichen Auswirkungen von Kaffee zugrunde liegen.

**Djordjevic N, Ghotbi R, Jankovic S, Akiillu E. Induction of CYP1A2 by heavy coffee consumption is associated with the CYP1A2 -163C>A polymorphism. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(7):697-703. doi:10.1007/s00228-010-0823-4**

Ziele: Untersuchung der Assoziation des genetischen Polymorphismus von CYP1A2 mit dem Effekt eines starken Kaffeekonsums auf die Auslösung der CYP1A2-Aktivität bei serbischen und schwedischen Versuchspopulationen und Bestimmung der Häufigkeit des genetischen CYP1A2-Polymorphismus bei Serben.

Methodik: Mit der PCR-RFLP- und dem Tag-Array-Minisequenzierungsverfahren wurden 126 gesunde Freiwillige aus Serbien für -3860G>A, -2467delT, -739T>G, -729C>T, -163C>A, 2159G>A und 4795G>A genotypisiert. Für 64 Nichtraucher standen Daten zur CYP1A2-Aktivität (Plasma-Paraxanthin-/Koffein-Verhältnis) und dem Kaffeetrinkverhalten aus unserer früheren Studie zur Verfügung. In die Analysen wurden die Daten zum CYP1A2-Genotyp, zur Enzymaktivität und zum Kaffeekonsum von 114 gesunden schwedischen Nichtrauchern einbezogen. Ergebnisse: Bei Serben wurden die CYP1A2-Polymorphismen -3860G>A, -2467delT, -739T>G, -729C>T, -163C>A und 2159G>A mit einer Häufigkeit von 0,4; 5,0; 3,4; 0,7; 61,1 bzw. 56,0 % gefunden, während 4795G>A nicht entdeckt wurde. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen hohem Kaffeekonsum und starker CYP1A2-Enzymaktivität wurde nur bei Trägern von -163 A/A festgestellt. Ein zunehmender Effekt von -163C>A auf die CYP1A2-Induzierbarkeit wurde sowohl bei serbischen ( $P=0,022$ ) als auch bei schwedischen ( $P=0,016$ ) Nichtrauchern mit starkem Kaffeekonsum festgestellt. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der CAP1A2-Enzymaktivität zwischen den Genotypen mäßiger Kaffeetrinker. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass 22 bzw. 14 % der phänotypischen Variabilität unter serbischen und schwedischen Personen mit hohem Kaffeekonsum durch den -163C>A-Polymorphismus erklärt werden könnten.

Schlussfolgerungen: Der CYP1A2-Polymorphismus -163C>A hat einen wichtigen Steigerungseffekt auf die CYP1A2-Induzierbarkeit durch starken Kaffeekonsum und kann möglicherweise ein beitragender Faktor für interindividuelle Schwankungen der CYP1A2-Enzymaktivität sein.



## 11.5. Mutationen im ALDOB-Gen führen zu Fruktoseintoleranz

**Cross NC, de Franchis R, Sebastio G, et al. Molecular analysis of aldolase B genes in hereditary fructose intolerance. Lancet. 1990;335(8685):306-309. doi:10.1016/0140-6736(90)90603-3**

Die molekulare Grundlage der hereditären Fruktoseintoleranz (HFI) wurde bei 50 Personen (41 Stammbäume, 82 augenscheinlich unabhängige mutierte Allele der Aldolase B) durch direkte Analyse der mittels Polymerase-Kettenreaktion amplifizierten Aldolase-B-Gene untersucht. Die Mutation A149P (ala 149→ pro) wurde in 67 % der Allele gefunden, war aber bei Patienten aus Nordeuropa deutlich häufiger als bei Patienten aus Südeuropa. Es wurden zwei weitere Punktmutationen von Aldolase B entdeckt. A174D (C→A; ala 174→ asp) wurde bei Personen aus Italien, der Schweiz und Jugoslawien gefunden (Gesamthäufigkeit 16 %), aber nicht bei Personen aus dem Vereinigten Königreich, Frankreich oder den USA.

L288AC trug eine Deletion von einem Einzelbasenpaar, die einen Frameshift am Codon 288 verursachte und nur bei sizilianischen Probanden auftrat. Anhand der Untersuchung der amplifizierten DNA auf diese Mutationen mit einem begrenzten Panel allelspezifischer Oligonukleotide kommen über 95 % der HFI-Patienten für die genetische Diagnose in Frage.

## 12. Risiko für Vitaminmangel

### 12.1. Häufige BCMO1-Varianten sind mit dem Risiko für Vitamin-A-Mangel assoziiert

**Leung WC, Hessel S, Meplan C, et al. Two common single nucleotide polymorphisms in the gene encoding beta-carotene 15,15'-monooxygenase alter beta-carotene metabolism in female volunteers.**

**FASEB J. 2009;23(4):1041-1053. doi:10.1096/fj.08-121962**

Das für die Beta-Carotin-Konversion in Retinal verantwortliche Schlüsselenzym ist Beta-Carotin-15,15'-Monooxygenase (BCMO1). Seit darüber berichtet wurde, dass die Konversion von Beta-Carotin in Vitamin A bei bis zu 45 % der gesunden Menschen stark variabel ist, haben wir hypothetisch angenommen, dass genetische Polymorphismen im BCMO1-Gen zum Auftreten des Phänotyps des schlechten Konverters beitragen könnten. Hier beschreiben wir das Screening des komplett offenen Leserasters der BCMO1-Kodierungsregion, das zur Identifikation von zwei häufigen nicht-synonymen Einzelnukleotid-Polymorphismen (R267S: rs12934922; A379V: rs7501331) mit Allelhäufigkeiten der Varianten von 42 bzw. 24 % führte. Eine biochemische in-vitro-Charakterisierung der rekombinanten 267S + 379V Doppelmutante ergab eine reduzierte katalytische Aktivität von BCMO1 um 57 % ( $P < 0,001$ ). Die Bewertung der Reaktionen auf eine pharmakologische Dosis von Beta-Carotin bei weiblichen Probanden bestätigte, dass die Träger der Varianten 379V und 267S + 379V eine verminderte Fähigkeit zur Umwandlung von Betacarotin hatten, was sich in reduzierten Retinylpalmitat-Betacarotin-Verhältnissen in der triglyceridreichen Lipoproteinfraktion [-32 % ( $P = 0,005$ ) bzw. -69 % ( $P = 0,001$ )] und erhöhte Nüchtern-Beta-Carotin-Konzentrationen [+160 % ( $P = 0,025$ ) bzw. +240 % ( $P = 0,041$ )] zeigte. Unsere Daten zeigen, dass es eine genetische Variabilität in dem Betacarotin-Stoffwechsel gibt, und sie können eine Erklärung für die molekulare Grundlage des schwachen Konverter-Phänotyps innerhalb der Population liefern.

### 12.2. Genomweite Assoziationsstudie identifiziert in NBPF3, MTHFR und FUT2 SNPs, die mit dem Vitamin B6-, dem Folat- und dem B12-Spiegel assoziiert sind

**Tanaka T, Scheet P, Giusti B, et al. Genome-wide association study of vitamin B6, vitamin B12, folate, and homocysteine blood concentrations [published correction appears in Am J Hum Genet. 2009 May;84(5):712]. Am J Hum Genet. 2009;84(4):477-482. doi:10.1016/j.ajhg.2009.02.011**

Die B-Vitamine sind Bestandteile des One-Carbon-Metabolismus (OCM) und sie tragen zur DNA-Synthese und -Methylierung bei. Das Homocystein, ein Nebenprodukt des OCM, wird mit koronarer Herzkrankheit, Schlaganfall und neurologischen Erkrankungen assoziiert. Zur Untersuchung der genetischen Faktoren, die die Zirkulation von Vitamin B6, Vitamin B12, Folat und Homocystein beeinflussen, wurde im Rahmen der Studien InCHIANTI (N = 1175), SardinIA (N = 1115), and BLSA (N = 640) eine genomweite Assoziationsanalyse durchgeführt. Die wichtigsten Loci wurden mit einer unabhängigen Stichprobe von 687 Teilnehmern aus der Progetto Nutrizione-Studie repliziert. Polymorphismen im ALPL-Gen (rs4654748,  $p = 8,30 \times 10^{-18}$ ) wurden mit Vitamin B6 und im FUT2-Gen (rs602662, [bereinigt]  $p = 2,83 \times 10^{-20}$ ) mit Vitamin B12-Serumspiegeln assoziiert. Die Assoziation





von MTHFR, einem Gen, das durchweg mit Homocystein assoziiert wird, wurde in dieser Metaanalyse bestätigt. Das ALPL-Gen beeinflusst vermutlich den Katabolismus von Vitamin B6, während FUT2 die Aufnahme von Vitamin B12 beeinträchtigt. Diese Ergebnisse veranschaulichen die Mechanismen, die sich auf die Serumspiegel von Vitamin B6, Vitamin B12 und Homocystein auswirken.

### 12.3. Polymorphismen in den Genen, die für Vitamin-C-Transporter kodieren, sind mit der Vitaminresorption im Darm und mit den Plasmaspiegeln assoziiert

#### **Corpe CP, Tu H, Eck P, et al. Vitamin C transporter Slc23a1 links renal reabsorption, vitamin C tissue accumulation, and perinatal survival in mice. J Clin Invest. 2010;120(4):1069-1083. doi:10.1172/JCI39191**

Der Spiegel des essentiellen Nährstoffs Vitamin C (Ascorbat) wird durch die Darmresorption, die Gewebeakkumulation und die Rückresorption und Ausscheidung über die Nieren streng reguliert. Der Ascorbat Spiegel wird zum Teil durch die Regulierung des Transports durch mindestens zwei natriumabhängige Transporter gesteuert: Slc23a1 und Slc23a2 (auch bekannt als Svct1 bzw. Svct2). Frühere Arbeiten deuten darauf hin, dass Slc23a2 für die Lebensfähigkeit von Mäusen essentiell ist. Die Rolle, die Slc23a1 für die Lebensfähigkeit und die Physiologie von Erwachsenen spielt, ist jedoch noch nicht geklärt. Um die Beiträge von Slc23a1 zu den Ascorbatkonzentrationen in Plasma und Gewebe in vivo untersuchen zu können, haben wir Slc23a1<sup>-/-</sup>-Mäuse generiert. Im Vergleich zu den Wildtyp-Mäusen erhöhte sich bei den Slc23a1<sup>-/-</sup>-Mäusen die fraktionelle Ausscheidung von Ascorbat um das bis zu 18-fache. Während die Darmresorption nur geringfügig beeinträchtigt war, war die hepatische Anreicherung von Ascorbat in der Pfortader hingegen nahezu aufgehoben. Sowohl die heterozygoten als auch die Knockout-Jungtiere, die von Slc23a1<sup>-/-</sup>-Muttertieren geboren wurden, wiesen eine perinatale Sterblichkeit von etwa 45 % auf, was mit niedrigeren Ascorbat-Konzentrationen im Plasma der Muttertiere und der Jungtiere assoziiert war. Der perinatalen Sterblichkeit von Slc23a1<sup>-/-</sup>-Jungtieren, die von Slc23a1<sup>-/-</sup>-Muttertieren geboren wurden, wurde vorgebeugt, indem während der Schwangerschaft Ascorbat supplementiert wurde. Insgesamt zeigen diese Daten, dass das vom Muttertier bereitgestellte Ascorbat einen Einfluss auf das perinatale Überleben hat. Obwohl die Slc23a1<sup>-/-</sup>-Mäuse täglich bis zu 70 % ihrer körpereigenen Ascorbatspeicher über den Urin verloren, konnten wir eine unerwartet hohe kompensatorische Zunahme der Ascorbatsynthese beobachten. Diese Ergebnisse zeigen, dass dem Slc23a1 bei der renalen Resorption von Ascorbat und in Bezug auf das perinatale Überleben eine zentrale Rolle zukommt, und sie geben Aufschluss über die Regulierung der Vitamin-C-Biosynthese bei Mäusen.

#### **Zanon-Moreno V, Ciancotti-Olivares L, Asencio J, et al. Association between a SLC23A2 gene variation, plasma vitamin C levels, and risk of glaucoma in a Mediterranean population. Mol Vis. 2011;17:2997- 3004.**

Ziel: Es gibt mehrere ernährungsbedingte Faktoren, die mit dem Glaukom assoziiert werden. Untersucht wurde unter anderem, ob die Aufnahme von Antioxidantien (d. h. Vitamin C und Vitamin A) mit Glaukom assoziiert ist – allerdings mit unterschiedlichen Ergebnissen. Genetische Faktoren könnten eine Rolle bei der Beeinflussung der Auswirkungen der diätetischen Aufnahme von Antioxidantien auf das Glaukom spielen; es gibt jedoch nur wenige nutrigenetische Studien auf diesem Gebiet. Unser Ziel war es, die Assoziation zwischen ausgewählten Polymorphismen in Schlüsselproteinen, die mit den Vitamin C- und Vitamin A-Konzentrationen zusammenhängen, und dem primären Offenwinkelglaukom (POAG) zu untersuchen.

Methodik: Wir haben eine auf Alter, Geschlecht und Körpergewicht abgestimmte Fall-Kontroll-Studie durchgeführt. Wir haben 300 Probanden (150 POWG-Fälle und 150 Kontrollfälle) aus einer mediterranen Population rekrutiert und bei allen Probanden die Plasmakonzentrationen von Vitamin C und Vitamin A bestimmt. Wir haben die folgenden Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) aus Genen ausgewählt, die mit der Vitamin A- und der Vitamin C-Konzentration im Zusammenhang stehen: rs176990 und rs190910 in dem Retinol-bindenden Protein 1 (RBP1)-Gen sowie rs10063949 und rs1279683 in den Na<sup>+</sup>-abhängigen L-Ascorbinsäure-Transportern 1 bzw. 2 (kodiert durch die Gene SLC23A1 und SLC23A2).

Ergebnisse: Wir fanden einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem SNP rs1279386 (A>G) in SLC23A2 und dem POAG-Risiko. In der Grobanalyse hatten für das G-Allel homozygote Personen (GG-Personen) ein höheres POAG-Risiko als andere Genotypen (OR: 1,67; 95 % CI: 1,03-2,71). Diese Assoziation blieb auch nach einer Multivariatbereinigung für potenzielle Störfaktoren statistisch signifikant (p=0,010). Wir fanden ferner heraus, dass die POAG-Patienten geringere Vitamin-C-Plasmakonzentrationen aufwiesen als die Kontrollpersonen (9,9 ± 1,7 pg/ml versus 11,7 ± 1,8 pg/ml, p < 0,001). Darüber hinaus haben wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem SNP rs1279386 in SLC23A2 und der Vitamin-C-Plasmakonzentration festgestellt: Die GG-Probanden hatten signifikant niedrigere Vitamin-C-Plasmakonzentrationen als die anderen Genotypen (9,0 ± 1,4 pg/ml versus 10,5 ± 1,6 pg/ml, p < 0,001 bei den POAG-Fällen und 10,9 ± 1,6 pg/ml versus 12,1 ± 1,8 pg/ml, p < 0,001 bei den Kontrollfällen). Der SNP rs10063949 in SLC23A1 war weder mit der Vitamin-C-Plasmakonzentration noch mit dem POAG-Risiko assoziiert. Gleichmaßen wurden auch die SNPs in RBP1 nicht mit den Vitamin-A-Konzentrationen und dem POAG-Risiko assoziiert.



Schlussfolgerungen: Der SNP rs1279683 in SLC23A2 war bei den GG-Patienten signifikant mit niedrigeren Vitamin-C-Plasmakonzentrationen und mit einem höheren Risiko für POAG assoziiert.

#### 12.4. Genetische Studien identifizieren häufig vorkommende SNPs in GC, CYP2R1 und NADSYN/DHCR7 als signifikante Risikovarianten für Vitamin-D-Mangel

**Wang T. J., Zhang F., Richards J. B. et al., Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. Lancet. 2010;376(9736):180-188. doi:10.1016/S0140-6736(10)60588-0**

Hintergrund: Vitamin D ist entscheidend für die Gesundheit des Bewegungsapparats und könnte auch für extraskeletale Gewebearten eine Rolle spielen. Zu den bestimmenden Faktoren der zirkulierenden 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration gehören Sonnenexposition und Ernährung,

aber die hohe Erbllichkeit lässt vermuten, dass auch genetische Faktoren eine Rolle spielen könnten. Unser Ziel war es, häufige genetische Varianten zu identifizieren, die die Vitamin-D-Konzentration und das Risiko einer Insuffizienz beeinflussen.

Methodik: Wir führten eine genomweite Assoziationsstudie zur 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration bei 33.996 Personen europäischer Abstammung aus 15 Kohorten durch. Fünf epidemiologische Kohorten wurden als Entdeckungskohorten (n=16.125), fünf als In-silico-Replikationskohorten (n=9367) und fünf als De-novo-Replikationskohorten (n=8504) bezeichnet. Die Konzentrationen von 25-Hydroxyvitamin-D wurde mittels Radioimmunoassay, Chemilumineszenz-Assay, ELISA oder Massenspektrometrie gemessen. Eine Vitamin-D-Insuffizienz war definiert als Konzentration unter 75 nmol/L oder 50 nmol/L. Wir kombinierten die Ergebnisse der genomweiten Analysen über die Kohorten hinweg mithilfe einer Z-Score-gewichteten Metaanalyse. Für bestätigte Varianten wurden Genotyp-Scores erstellt.

Untersuchungsergebnisse: An drei Loci in den Entdeckungskohorten erreichten Varianten genomweite Signifikanz für die Assoziation mit 25-Hydroxyvitamin-D, was in den Replikationskohorten bestätigt wurde: 4p12 (p insgesamt=1,9x10(-109) für rs2282679 in GC); 11q12 (p=2,1x10(-27) für rs12785878 in der Nähe von DHCR7); und 11p15 (p=3,3x10(-20) für rs10741657 in der Nähe von CYP2R1). Varianten an einem weiteren Locus (20q13, CYP24A1) waren in der gepoolten Stichprobe genomweit signifikant (p=6,0x10(-10) für rs6013897). Teilnehmer mit einem Genotyp-Score (Kombination der drei bestätigten Varianten) im höchsten Quartil wiesen verglichen mit denen im niedrigsten Quartil ein erhöhtes Risiko, 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentrationen unter 75 nmol/L (OR 2,47; 95 % CI 2,20-2,78; p=2,3x10(-48)) oder unter 50 nmol/L (1,92; 1,70-2,16; p=1,0x10(-26)) auf.

Interpretation: Varianten in der Nähe von Genen, die an der Cholesterinsynthese, Hydroxylierung und dem Vitamin-D-Transport beteiligt sind, beeinflussen den Vitamin-D-Status. Genetische Variationen an diesen Loci weisen Personen aus, die ein erheblich gesteigertes Risiko für eine Vitamin-D-Insuffizienz haben.

#### 12.5. Zwei intergene SNPs in der Nähe des Locus APOA5 sind mit dem Vitamin-E-Plasmaspiegel assoziiert

**Major JM, Yu K, Wheeler W, et al. Genome-wide association study identifies common variants associated with circulating vitamin E levels. Hum Mol Genet. 2011;20(19):3876-3883. doi:10.1093/hmg/ddr296**

In genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) zu häufigen genetischen Varianten, die mit den zirkulierenden Alpha- und Gamma-Tocopherol-Konzentrationen aus zwei Kohorten von 5.006 erwachsenen Männern europäischer Abstammung assoziiert sind, beobachteten wir drei Loci, die mit Alpha-Tocopherol-Spiegeln assoziiert sind sowie zwei neue Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs), rs2108622 auf 19pter-p13.11 (P = 1,7 x 10(-8)) und rs11057830 auf 12q24.31 (P = 2,0 x 10(-8)) und wir bestätigten einen Locus, über den bereits zuvor berichtet wurde und der durch rs964184 auf 11q23.3 (P = 2,7 x 10(-10)) gekennzeichnet ist. Die drei SNPs sind den Angaben zufolge mit dem Lipidstoffwechsel und/oder der Lipidregulation assoziiert. Wir haben diese Ergebnisse in einer kombinierten Metaanalyse mit zwei unabhängigen Stichproben repliziert: P = 7,8 x 10(-12) (rs964184 auf 11q23.3 nahe BUD13, ZNF259 und APOA1/C3/A4/A5), P = 1,4 x 10(-10) (rs2108622 auf 19pter-p13.11 nahe CYP4F2) und P = 8,2 x 10(-9) (rs11057830 auf 12q24.31 nahe SCARB1). Diese SNPs erklären zusammen 1,7 % der Restvarianz der log alpha-Tocopherolspiegel. In einer der beiden männlichen GWAS-Kohorten (n= 992) waren keine SNPs signifikant mit Gamma-Tocopherol-Konzentrationen assoziiert, nachdem Daten aus der Replikationsstichprobe für 71 unabhängige SNPs mit P < 1 x 10(-4) identifiziert wurden.



## 13. Anpassung des Diättyps

### 13.1. Ein SNP im Adiponectin-Promotor korreliert mit einer Gewichtsabnahme bei kalorienbeschränkten Diäten

**Goyenechea E, Collins LJ, Parra D, et al. The -11391 G/A polymorphism of the adiponectin gene promoter is associated with metabolic syndrome traits and the outcome of an energy-restricted diet in obese subjects. *Horm Metab Res.* 2009;41(1):55-61. doi:10.1055/s-0028-1087204**

Adiponectin ist ein fettgewebespezifisches Hormon, das bei adipösen Personen häufig vermindert vorkommt. Darüber hinaus wurden Einzelnukleotid-Polymorphismen (single-nucleotide polymorphisms; SNPs) des Adiponectin-Gens mit metabolischen Phänotypen assoziiert. Die vorliegende Studie untersuchte, ob die Adiponectin-Gen-Promotorvariante -11391 G/A (rs17300539) das Risiko für die Entwicklung von Merkmalen prognostizieren könnte, die das metabolische Syndrom (MetS) und den Einfluss von Gewichtskontrolle kennzeichnen. Das SNP -11391 G/A wurde bei 180 spanischen Freiwilligen genotypisiert (BMI: 31,4±3,2 kg/m<sup>2</sup>; Alter: 35±5 Jahre). Klinische Messungen erfolgten zur Baseline nach einer 8-wöchigen Diät mit niedrigem Kaloriengehalt und nach 32 und nach 60 Wochen. Zur Baseline ging der GG-Genotyp mit höheren HOMA-IR-, Insulin- und Triacylglycerid-Konzentrationen einher als bei anderen Genotypen (p<0,05) und er stand zudem im Zusammenhang mit einem höheren Risiko für Insulinresistenz (OR: 2,437, p=0,025) und klinischen Manifestationen von MetS (OR: 3,236, p=0,003). Nach der LCD verschwand das erhöhte Risiko bei den GG-Probanden im Vergleich zu den anderen Probanden (p>0,05). In Woche 32 nach diätetischer Behandlung (n=84) war bei den GG-Trägern das Risiko für metabolische Begleiterkrankungen wieder zurückgegangen (OR: 2420, p=0,043). Dieses Risiko war nach 60 Wochen sogar noch deutlicher (OR: 2875, p=0,014). Diese Daten zeigen ein erhöhtes Risiko für Insulinresistenz und MetS-Komplikationen bei adipösen Personen des -11391-GG-Genotyps. Das Risiko war während einer Diät mit niedrigem Kaloriengehalt deutlich reduziert, jedoch war der Effekt nicht von Dauer. Das A-Allel zu tragen, verleiht dementsprechend Schutz vor erneuter Gewichtszunahme und dieser Effekt wird insbesondere 32–60 Wochen nach diätetischer Intervention deutlich, wenn bei den GG-Personen die Verbesserung wegfiel.

### 13.2. Eine genetische Variante in der Genkodierung für den Leptinrezeptor ist mit dem Ansprechen auf eine Diät assoziiert

**Mammes O, Aubert R, Betoulle D, et al. LEPR gene polymorphisms: associations with overweight, fat mass and response to diet in women. *Eur J Clin Invest.* 2001;31(5):398-404. doi:10.1046/j.1365-2362.2001.00843.x**

Hintergrund: Beim Menschen führt eine Mutation des Leptinrezeptorgens (LEPR) zu einem seltenen Adipositasyndrom Mendelscher Vererbung. Allerdings entsteht Adipositas beim Menschen aus der Interaktion von Genen und Umwelt, darunter hauptsächlich ernährungsbedingte Faktoren. Variationen des LEPR-Locus könnten an der Regulierung des Körpergewichts beteiligt sein. Aufbau: Bei einer Auswahl von 30 übergewichtigen Probanden aus Frankreich wurden genetische Variationen am LEPR-Locus mittels SSCP-Analyse (Single Strand Conformation Polymorphism) untersucht. Anschließend wurde bei 179 übergewichtigen französischen Patienten eine Assoziationsstudie zwischen Genotypen und Adipositas-Phänotypen durchgeführt, die aus dem Fachbereich für Ernährung des Krankenhauses Bichat in Paris rekrutiert wurden und denen eine kalorienarme Diät verordnet wurde, sowie bei 387 nicht verwandten Freiwilligen (98 übergewichtig, 289 normalgewichtig) aus der Stanislas Family Study in Nancy.

Ergebnisse: Es wurden zwei neue genetische Varianten gefunden: T + 70→C (Exon 1) und Asp (A) 96 Asp (G) (Exon 4). In Nancy war der T + 70→C-Polymorphismus mit der bezüglich des BMI bereinigten Fettmasse bei Frauen assoziiert (P = 0,025). Die Genotyp- und Allelhäufigkeiten des Polymorphismus Ser (T) 343 Ser (C) (Exon 9) unterschieden sich signifikant zwischen normal- und übergewichtigen Frauen, wobei das T-Allel in der übergewichtigen Gruppe häufiger vorkam (T-Häufigkeit in Nancy: 0,82; in Nancy + Paris: 0,79) als in der normalgewichtigen Gruppe (0,69; P = 0,017 vs. Nancy übergewichtig, P = 0,003 vs. Nancy + Paris übergewichtig). Bei Frauen aus Nancy war die bezüglich des BMI bereinigte Fettmasse signifikant mit diesem Polymorphismus assoziiert (P = 0,01). Die übergewichtigen Trägerinnen des C-Allels dieses Polymorphismus nahmen bei kalorienarmer Diät stärker ab als die Nicht-Trägerinnen (P = 0,006).

Schlussfolgerungen: Bei Frauen sind in einer Querschnittsstudie genetische Variationen auf LEPR-Genlevel mit Übergewicht und Fettmasse assoziiert und in einer Interventionsstudie mit dem Ansprechen auf eine kalorienarme Diät. Diese Ergebnisse deuten an, dass Variationen auf dem Leptinrezeptor-Locus mit häufigen Adipositasphänotypen assoziiert und Teil der polygenen Einflüsse auf die Reaktion auf ernährungsphysiologische Umweltfaktoren sind.



### 13.3. PPAR- $\gamma$ ist während Diätinterventionen mit Gewichtsverlust und Gewichtszunahme assoziiert

**Delahanty LM, Pan Q, Jablonski KA, et al. Genetic predictors of weight loss and weight regain after intensive lifestyle modification, metformin treatment, or standard care in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*. 2012;35(2):363-366. doi:10.2337/dc11-1328**

Ziel: Wir untersuchten genetische Zusammenhänge mit der Gewichtsabnahme und erneuter -zunahme im Diabetes Prevention Program, einer randomisierten kontrollierten Studie zum Vergleich von Interventionen zur Gewichtsreduktion (Lebensgewohnheiten und Metformin) mit einem Placebo.

Versuchsaufbau und Methodik: Sechzehn für Adipositas prädisponierende Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) wurden auf eine Assoziation mit kurzfristiger (Baseline bis 6 Monate) und langfristiger (Baseline bis 2 Jahre) Gewichtsreduktion und erneuter -zunahme (6 Monate bis Studienende) untersucht.

Ergebnisse: Unabhängig von der Behandlungsart war das Ala12-Allel bei PPARG mit kurz- und langfristiger Gewichtsabnahme assoziiert (- 0,63 bzw. -0,93 kg/Allel,  $P \leq 0,005$ ). Gen-Behandlungs-Interaktionen wurden für kurzfristige (LYPLAL1 rs2605100,  $P(\text{Lebensstil*SNP}) = 0,032$ ; GNPDA2 rs10938397,  $P(\text{Lebensstil*SNP}) = 0,016$ ; MTCH2 rs10838738,  $P(\text{Lebensstil*SNP}) = 0,022$ ) und langfristigen (NEGR1 rs2815752,  $P(\text{Metformin*SNP}) = 0,028$ ; FTO rs9939609,  $P(\text{Lebensstil*SNP}) = 0,044$ ) Gewichtsverlust beobachtet. Drei der 16 SNPs waren mit erneuter Gewichtszunahme assoziiert (NEGR1 rs2815752, BDNF rs6265, PPARG rs1801282), die unabhängig von der Behandlungsart auftrat. Zu TMEM18 rs6548238 und KTC15 rs29941 zeigten sich behandlungsspezifische Effekte ( $P(\text{Lebensstil*SNP}) < 0,05$ ).

Schlussfolgerungen: Genetische Informationen können dazu beitragen, Personen zu erkennen, die zusätzliche Unterstützung dabei benötigen, nach einer klinischen Intervention das reduzierte Gewicht zu halten.

### 13.4. Der ACSL5-Locus war mit Variabilität in Reaktion auf eine kalorienarme Ernährung assoziiert

**Adamo KB, Dent R, Langefeld CD, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 and acyl-CoA synthetase 5 polymorphisms influence diet response. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(5):1068-1075. doi:10.1038/oby.2007.630**

Der Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor Gamma (PPARgamma) und sein Reaktionsgen, Acyl-CoA-Synthetase 5 (ACSL5), das eine wichtige Rolle im Fettsäurenstoffwechsel spielt, könnten die Gewichtsabnahme in Reaktion auf eine kalorienbeschränkte Ernährung beeinflussen. Daher versuchten wir herauszufinden, ob diese Gene am interindividuellen Ansprechen auf Diätbehandlungen beteiligt sind. Es wurden genotypische/phänotypische Vergleiche zwischen ausgewählten adipösen Frauen aus den Quintilen erstellt, die am meisten (auf Diät ansprechend,  $n = 74$ ), und den Quintilen, die am wenigsten (diätresistent,  $n = 67$ ) Gewicht in den ersten sechs Wochen einer 900-Kalorien-Diät abnahmen. Zwei häufige PPARgamma-Einzelnukleotid-Polymorphismen, Pro(12)Ala und C1431T, sowie acht Polymorphismen auf dem gesamten ACSL5-Gen wurden für Einzel-Locus- und haplotypische Assoziationsanalysen ausgewählt. Der PPARgamma-Pro(12)Ala-Einzelnukleotid-Polymorphismus war mit Diätresistenz assoziiert (Odds Ratio = 3,48, 95 % Konfidenzintervall = 1,41 bis 8,56;  $p = 0,03$ ), und rs2419621, das in der 5'untranslatierten Region des ACSL5-Gens befindetet, zeigte die stärkste Assoziation mit einem Ansprechen auf Diät (Odds Ratio = 3,45; 95 % Konfidenzintervall = 1,61 bis 7,69;  $p = 0,001$ ). Die mRNA-Expression von ACSL5 in der Skelettmuskulatur war bei Trägern des Wildtyps im Vergleich zum Variantenallel rs2419621 signifikant niedriger ( $p = 0,03$ ). Unsere Ergebnisse legen einen Zusammenhang zwischen PPARgamma2 und dem ACSL5-Genotyp und dem Ansprechen auf Diät nahe.

### 13.5. Eine Studie identifiziert eine Variante in ADRB2, die an der Gewichtsreduktion bei kalorienarmer Diät beteiligt ist.

**Ruiz JR, Larrarte E, Margareto J, Ares R, Labayen I. Role of  $\beta_2$ -adrenergic receptor polymorphisms on body weight and body composition response to energy restriction in obese women: preliminary results. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(1):212-215. doi:10.1038/oby.2010.130**

Wir untersuchten den Einfluss der häufigen Polymorphismen rs1042714 (Gln27Glu) und rs1042713 (Arg16Gly) des  $\beta_2$ -Adrenorezeptors (ADRB2) auf das Ansprechen von Körpergewicht und Körperzusammensetzung auf eine 12-wöchige kalorienarme Ernährung bei Frauen. Die Studienteilnehmerinnen waren 78 adipöse spanische Frauen (BMI:  $34,0 \pm 2,8 \text{ kg/m}^2$ ) (Alter:  $36,7 \pm 7$  Jahre). Wir haben (vor und nach der diätetischen Intervention) Gewicht und Größe gemessen und den BMI berechnet. Darüber hinaus wurden die Körperfettmasse und Magermasse (LM/Lean Mass) durch Doppelröntgen-Absorptiometrie gemessen. Wir beobachteten einen Interaktionseffekt zwischen dem Gln27Glu-Polymorphismus und den diätbedingten Veränderungen des Körpergewichts ( $P = 0,006$ ), des BMI ( $P =$





0,004) und der Magermasse ( $P = 0,001$ ). Trägerinnen des Glu-Allels erreichten eine stärkere Reduktion des Körpergewichts als Nicht-Trägerinnen des Glu-Allels ( $9,5 \pm 2,9$  ggü.  $7,0 \pm 3,5$  % bzw.  $P = 0,002$ ). Darüber hinaus reduzierte sich bei Trägerinnen des Glu-Allels die Magermasse stärker als in der Gln27Gln-Gruppe ( $5,9 \pm 2,7$  ggü.  $4,0 \pm 2,7$  % bzw.  $P = 0,001$ ). Wir konnten keine signifikante Interaktionswirkung zwischen dem Arg16Gly-Polymorphismus und den diätbedingten Veränderungen bei den Outcome-Variablen feststellen (alle  $P > 0,1$ ). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der ADRB2-Gln27Glu-Polymorphismus eine modulierende Wirkung auf diätbedingte Veränderungen von Körpergewicht und Körperzusammensetzung hat und bei künftigen Adipositasbehandlungen berücksichtigt werden sollte. Diese Ergebnisse sind als vorläufig anzusehen und in zukünftigen Studien zur Kalorienbegrenzung mit größeren Stichprobengrößen zu replizieren.

### 13.6. Eine Studie identifiziert die an der Wirksamkeit der Gewichtsabnahme unter kohlenhydratarmer Diät beteiligten Genvarianten

**Frankwich KA, Egnatios J, Kenyon ML, et al. Differences in Weight Loss Between Persons on Standard Balanced vs Nutrigenetic Diets in a Randomized Controlled Trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(9):1625-1632.e1. doi:10.1016/j.cgh.2015.02.044**

Hintergrund und Ziele: Viele Unternehmen bieten Gentests für adipositaspezifische Polymorphismen an (Nutrigenetik) und sprechen auf Grundlage der Ergebnisse Ernährungsempfehlungen zur Gewichtsreduktion aus. Wir führten eine randomisierte kontrollierte Studie durch, um festzustellen, ob mehr Teilnehmer, die eine nutrigenetisch ausgerichtete Diät einhielten,  $\geq 5$  % ihres Körpergewichts verloren oder mehr Teilnehmer, die 8 bzw. 24 Wochen lang eine ausgewogene Standarddiät einhielten.

Methodik: Wir führten mit 51 adipösen bzw. übergewichtigen US-Veteranen, die an einem bereits bestehenden Programm zur Gewichtskontrolle des Veterans Administration San Diego Healthcare System teilnahmen (das MOVE!-Programm), eine prospektive Studie durch. Die Teilnehmer wurden zufällig entweder einer Gruppe mit nutrigenetisch ausgerichteter Diät (ausgewogen, kohlenhydratarm, fettarm oder mediterran;  $n = 30$ ) oder einer Gruppe mit ausgewogener Standarddiät ( $n = 21$ ) zugeordnet. Die nutrigenetischen Diäten wurden anhand der Ergebnisse des „Pathway FIT“-Tests ausgewählt.

Ergebnisse: Es gab keinen signifikanten Unterschied im Prozentsatz der Teilnehmer mit ausgewogener Diät gegenüber der nutrigenetisch ausgerichteten Diät bei den Teilnehmern, die nach 8 Wochen oder 24 Wochen 5 % an Körpergewicht abgenommen hatten ( $35,0$  %  $\pm$   $20,9$  % ggü.  $26,9$  %  $\pm$   $17,1$  %;  $P = 0,28$ ). Beide Gruppen hatten Schwierigkeiten beim Einhalten der Diät. Allerdings ging die Einhaltung der nutrigenetisch ausgerichteten Diät mit einer Gewichtsabnahme einher ( $r = 0,74$ ;  $P = 4,0 \times 10^{-5}$ ), nicht aber die Einhaltung der Standarddiät ( $r = 0,34$ ;  $P = 0,23$ ). Teilnehmer, die Polymorphismen mit niedrigem Risiko für Adipositas aufwiesen, verloren in 8 Wochen mehr Gewicht als alle anderen Teilnehmer ( $5,0$  % bzw.  $2,9$  %;  $P = 0,02$ ) und zeigten nach 24 Wochen einen signifikant größeren Rückgang des Body-Mass-Index ( $6,4$  % bzw.  $3,6$  %;  $P = 0,03$ ) und des Taillenumfangs ( $6,5$  % bzw.  $2,6$  %;  $P = 0,02$ ).

Schlussfolgerungen: In einer prospektiven Studie war die Gewichtsabnahme durch eine nutrigenetisch ausgerichtete Diät nicht größer als eine ausgewogene Standarddiät. Allerdings können durch genetische Merkmale die Personen erkannt werden, die am ehesten von einer Strategie zur Gewichtsreduktion durch ausgewogene Diät profitieren. Diese Ergebnisse bedürfen weiterer Nachforschungen.

### 13.7. Eine häufige Variante im FTO-Gen wird mit Gewichtsverlust bei diätetischer Intervention assoziiert

**de Luis DA, Aller R, Izaola O, et al. Evaluation of weight loss and adipocytokines levels after two hypocaloric diets with different macronutrient distribution in obese subjects with rs9939609 gene variant. Diabetes Metab Res Rev. 2012;28(8):663-668. doi:10.1002/dmrr.2323**

Hintergrund: Häufige Polymorphismen des mit Fettmasse und Adipositas assoziierten Gens (FTO) wurden in einigen Bevölkerungsgruppen mit Adipositas in Verbindung gebracht. Eine dieser Genvarianten (rs9939609) wurde in Zusammenhang mit einem erhöhten Adipositasrisiko gebracht.

Ziel: Unser Ziel war die Beurteilung von Gewichtsabnahme und Adipocytokin-Werten nach zwei kalorienarmen Diäten mit unterschiedlicher Makronährstoffverteilung bei adipösen Probanden mit der RS9939609-Genvariante.

Aufbau: 305 adipöse Patienten wurden prospektiv rekrutiert. Bei der Initialvorstellung wurden die Patienten zufällig für 3 Monate entweder in die Low-Carb- oder die Low-Fat-Gruppe eingeteilt.

Ergebnisse: Nach der Behandlung von beiden Genotypen mit beiden Diäten nahmen Gewicht, Fettmasse, Taillenumfang und der systolische Blutdruck ab. Beim Diättyp I und beim TT-Genotyp zeigte sich ein Rückgang bei Insulin ( $-6,6 \pm 9,8$  IU/L) und der Beurteilung des Homöostasemodells ( $-2,9 \pm 6,1$  Einheiten). Beim Diättyp II und



beiden Genotypen (Wildtyp und Mutante) zeigte sich ein Rückgang bei Insulin ( $-5,2 \pm 6,1$  ggü.  $-3,8 \pm 6,1$  IU/L;  $p < 0,05$ ) und der Beurteilung des Homöostasemodells ( $-2,4 \pm 4,8$  vs.  $-1,1 \pm 3,8$  kg;  $p < 0,05$ ). In der A-Allel-Gruppe wurde ein signifikanter Rückgang des Gesamtcholesterinspiegels ( $-11,5 \pm 20,1$  mg/dL), des LDL-Cholesterinspiegels ( $-13,2 \pm 20,9$  mg/dL) und des c-reaktiven Proteins ( $-1,3 \pm 3,8$  mg/dL) als Folge des Gewichtsverlusts nach Behandlung mit Diät II festgestellt. Der Rückgang der Leptinwerte war bei fettarmer Diät in der Mutantengruppe höher als in der Wildtypgruppe ( $-10,3 \pm 36,1$  gegenüber  $-28,6 \pm 53,7$  ng/mL;  $p < 0,05$ ).  
Schlussfolgerung: Die Stoffwechselverbesserung infolge der Gewichtsabnahme war bei Trägern des A-Alles bei einer fett- und kalorienarmen Diät stärker.

### 13.8. Polymorphismen in den Genen APOA5 und APOA2 regulieren den Effekt der Fettaufnahme bei Adipositasrisiko

**Dominguez-Reyes T, Astudillo-Lopez CC, Salgado-Goytia L, et al. Interaction of dietary fat intake with APOA2, APOA5 and LEPR polymorphisms and its relationship with obesity and dyslipidemia in young subjects. *Lipids Health Dis.* 2015;14:106. Veröffentlicht am 13. Sept. 2015. doi:10.1186/s12944-015-0112-4**  
Hintergrund: Die Ernährung ist ein wichtiger Umweltfaktor, der in Wechselwirkung mit den Genen die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Fettstoffwechselstörungen und die Beziehung zwischen Ernährung und Genen bei anderen chronischen Krankheiten wie Adipositas beeinflusst. Das Ziel dieser Studie bestand darin, die Interaktion zwischen einer fettreichen Diät und den APOA2- (rs3813627 und rs5082), APOA5- (rs662799 und rs3135506) und LEPR- (rs8179183 und rs1137101) Polymorphismen und deren Zusammenhang mit Adipositas und Fettstoffwechselstörungen bei jungen Menschen zu analysieren.

Methodik: Die Studie umfasste 200 junge Probanden zwischen 18 und 25 Jahren (100 normalgewichtige und 100 adipöse Probanden). Die Fettzufuhr über die Ernährung wurde mit einem Fragebogen zur Häufigkeit des Lebensmittelkonsums gemessen. Die Genotypisierung der Polymorphismen erfolgte durch PCR-RFLP.

Ergebnisse: Personen, die den Genotyp APOA5 56 G/G und einen hohen Verzehr von gesättigten Fettsäuren (OR = 2,7,  $p = 0,006$ ) und/oder Gesamtfett (OR = 2,4,  $p = 0,018$ ) aufweisen, wurden mit einem erhöhten Risiko für Fettleibigkeit assoziiert. Wir fanden auch heraus, dass die Genotypen A/G + G/G des Polymorphismus 668 A/G im LEPR-Gen mit einer Aufnahme von  $\geq 12$  g/d gesättigter Fettsäuren ein 2,9-fach höheres Risiko für Fettleibigkeit ( $p = 0,002$ ), ein 3,8-fach höheres Risiko für Hypercholesterinämie ( $p = 0,002$ ) und ein 2,4-fach höheres Risiko für Hypertriglyceridämie ( $p = 0,02$ ) haben als diejenigen mit einer Zufuhr von  $<12$  g/d an gesättigten Fettsäuren. In ähnlicher Weise hatten LEPR 668 A/G + G/G-Träger mit einer hohen Gesamtfettaufnahme ein 3,0-fach höheres Adipositasrisiko ( $p = 0,002$ ) und ein 4,1-fach höheres Risiko für Hypercholesterinämie ( $p = 0,001$ ).

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Aufnahme von Fett über die Nahrung die Wirkung der APOA5- und LEPR-Polymorphismen auf die Triglyceride im Serum, den Cholesterinspiegel und die Fettleibigkeit bei jungen Menschen verändert.

### 13.9. TCF7L2 Polymorphismus wirkt sich mit der Nahrungsfettaufnahme auf den HDL-Spiegel aus

**Bodhini D, Gaal S, Shatwan I, et al. Interaction between TCF7L2 polymorphism and dietary fat intake on high density lipoprotein cholesterol. *PLoS One.* 2017;12(11):e0188382. Veröffentlicht am 28. November 2017 doi:10.1371/journal.pone.0188382**

Jüngste Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Lebensstilfaktoren die Assoziation der Genvarianten des Melanocortin-4-Rezeptors (MC4R) und des Transkriptionsfaktors 7-Like 2 (TCF7L2) und kardio-metabolischen Merkmale in verschiedenen Populationen beeinflussen; für die asiatisch-indische Bevölkerung sind jedoch nur wenige Untersuchungen verfügbar. Mit der vorliegenden Studie wurde daher untersucht, ob der Zusammenhang zwischen dem Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP) MC4R (rs17782313) und zwei SNPs des TCF7L2-Gens (rs12255372 und rs7903146) und kardio-metabolischen Merkmalen durch ernährungsbedingte Faktoren und durch körperliche Aktivität verändert wird. Diese Querschnittsstudie umfasste eine Zufallsstichprobe von Teilnehmern mit normaler Glukosetoleranz (NGT) ( $n = 821$ ) und Teilnehmern mit Typ-2-Diabetes (T2D) ( $n = 861$ ), die aus dem städtischen Teil der Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES) rekrutiert wurden. Für die Bewertung der Ernährungsgewohnheiten wurde ein validierter Fragebogen zur Verzehrhäufigkeit von Lebensmitteln (Food Frequency Questionnaire, FFQ) verwendet und es wurden auf der Basis von Selbsteinschätzungen Angaben zur körperlichen Aktivität gesammelt. Die Signifikanzschwelle wurde auf der Grundlage der Bonferroni-Korrektur für Mehrfachtests auf  $P = 0,00023$  festgelegt [(0,05/210 (3 SNPs x 14 Ergebnisse x 5 Lebensstilfaktoren))]. Nach der Bonferroni-Korrektur ergab sich eine signifikante Interaktion zwischen dem SNP rs12255372 in TCF7L2 und der Fettaufnahme (g/Tag) ( $p$  Interaktion = 0,0001) auf das High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C), wobei die Träger des T-Allels im Vergleich zu den GG-Homozygoten im niedrigsten Tertil der Gesamtfettaufnahme ein



höheres HDL-C ( $P = 0,008$ ) und die im höchsten Tertil ( $P = 0,017$ ) ein niedrigeres HDL-C aufwiesen. In einer zusätzlichen Analyse von SNPs mit Fett-Subtypen ergab sich ebenfalls eine signifikante Interaktion zwischen dem SNP rs12255372 und mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA, g/Tag) ( $p$  Interaktion  $< 0,0001$ ) mit dem HDL-C, wobei die Träger des Minor-Allels im niedrigsten PUFA-Tertil einen höheren HDL-C-Wert aufwiesen ( $P = 0,024$ ) und diejenigen im höchsten PUFA-Tertil einen niedrigeren HDL-C-Wert aufwiesen ( $P = 0,028$ ) als die GG-Homozygoten. Darüber hinaus wurde auch eine signifikante Interaktion zwischen dem SNP rs12255372 in TCF7L2 und der Ballaststoffaufnahme (g/Tag) mit dem HDL-C festgestellt ( $p$  Interaktion  $< 0,0001$ ). Keine der anderen Wechselbeziehungen zwischen den SNPs und den Lebensstilfaktoren war nach Korrektur für Mehrfachtests statistisch signifikant. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Assoziation zwischen dem SNP rs12255372 in TCF7L2 und dem HDL-C in dieser asiatisch-indischen Population durch die Nahrungsfettaufnahme verändert werden kann.

### 13.10. Ein Polymorphismus im Promotor des Ghrelin-Rezeptors ist mit der Gewichtsabnahme und der erneuten Gewichtszunahme nach einem Magenbypass assoziiert

**Matzko ME, Argyropoulos G, Wood GC, et al. Association of ghrelin receptor promoter polymorphisms with weight loss following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2012;22(5):783-790. doi:10.1007/s11695-012-0631-2**

Hintergrund: Ghrelin beeinflusst den Appetit und es wurde die Hypothese aufgestellt, dass es eine Rolle im Mechanismus der Roux-en-Y-Magenbypass-Operation (RYGB) spielt. Ebenfalls wurden Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) in der Promotorregion ihres Rezeptorgens (Wachstumshormon-Sekretagogum-Rezeptor Typ 1a – GHSR) nach langfristiger diätetischer Intervention bei Erwachsenen mit gestörter Glukosetoleranz mit dem Ergebnis einer Gewichtsabnahme assoziiert. Unser Ziel war es, die Veränderungen des Ghrelin-Serumspiegels zu bewerten und die Wirkung zu untersuchen, die GHSR-Promotor-Polymorphismen nach RYGB-Operationen auf die Gewichtsabnahme ausüben.

Methodik: Es wurden bei 37 Patienten mit extremer Adipositas, die sich einer RYGB-Operation unterzogen, die präoperativen und nach 6 Monaten die postoperativen Ghrelin-Serumspiegel gemessen. Darüber hinaus wurde in dem intraoperativ entnommenen Lebergewebe das Gesamtghrelin gemessen. Es wurde anhand von über 650 RYGB-Patienten eine Assoziationsanalyse zwischen den Genotypen für die SNPs rs9819506 und rs490683 in der Promotorregion des GHSR-Gens und den innerhalb von 30 Monaten nach der Operation erreichten Ergebnissen bei der Gewichtsabnahme durchgeführt.

Ergebnisse: Die Ghrelin-Serumspiegel stiegen nach allen RYGB-Operationen an. Der Entwicklungsverlauf der Gewichtsabnahme unterschied sich unter Verwendung eines additiven Modells für beide Ghrelin-SNPs signifikant, wobei Patienten, die homozygot für den CC-Genotyp rs490683 waren, den größten Gewichtsverlust aufwiesen. Auch die Entwicklungsverläufe der Gewichtsabnahme waren bei Verwendung eines dominanten Modells unterschiedlich. Das Risikoallel rs490683 zeigte in vitro eine verringerte Promotoraktivität.

Schlussfolgerungen: Die Rolle eines erhöhten Ghrelinspiegels bei der Gewichtsabnahme nach einer RYGB-Operation könnte durch Variationen innerhalb des GHSR-Gens beeinflusst werden.

## 14. Entzündung

### 14.1. TNF- $\alpha$ -Konzentrationen werden bei adipösen Jugendlichen durch das TNF- $\alpha$ -SNP rs1800629 moduliert

**Nascimento H, Vieira E, Coimbra S, Catarino C, Costa E, Bronze-da-Rocha E, Rocha-Pereira P, Carvalho M, Ferreira Mansilha H, Rego C, Dos Santos R, Santos-Silva A, Belo L. Adipokine Gene Single-Nucleotide Polymorphisms in Portuguese Obese Adolescents: Associations with Plasma Concentrations of**

**Adiponectin, Resistin, IL-6, IL-1 $\beta$ , and TNF- $\alpha$ . *Child Obes.* 2016 Aug;12(4):300-13. doi: 10.1089/chi.2015.0235. Epub 9. Mai 2016. PMID: 27159547.**

Hintergrund: Es konnte noch nicht abschließend geklärt werden, welchen Einfluss genetische Faktoren auf Adipositas und auf die zirkulierenden Adipokinwerte ausüben. Unser Ziel war es, anhand von einer adipösen portugiesischen pädiatrischen Population, die Prävalenz von Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) von Adipokin-



Genen sowie deren Zusammenhang mit den zirkulierenden Adipokinspiegeln und Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen zu untersuchen.

Methodik: Es nahmen 248 adipöse Jugendliche (Durchschnittsalter 13,4 Jahre; 47,2 % weiblich) an einer Kohortenstudie teil. Wir haben mittels direkter Sequenzierung in fünf Adipokin-Genen 12 SNPs untersucht: Adiponectin (ADIPOQ: rs16861194, rs17300539, rs266729, rs2241766, rs1501299), Interleukin-ip (IL-1p; rs1143627), IL-6 (IL-6; rs1800795), Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ; rs1800629) und Resistin (RETN; rs1862513, rs3219177, rs3745367, rs3745368). Die biochemische Analyse umfasste die Bestimmung der zirkulierenden Adipokine, der Werte des C-reaktiven Proteins (CRP), des Lipidprofils und der Marker für die Insulinresistenz.

Ergebnisse: Im Vergleich zu den Männern wiesen die Frauen höhere zirkulierende Insulin-, Adiponectin-, IL-6-, Resistin- und Leptinkonzentrationen, jedoch niedrigere TNF- $\alpha$ -Werte auf. Es wurden weder bei der Verteilung der Genotypen noch der Allele statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern festgestellt. In der gesamten Stichprobenpopulation wurden die Adiponectinwerte durch das ADIPOQ-SNP rs17300539 beeinflusst (c.-1138G > A; niedriger bei Probanden mit dem GG-Genotyp). Bei alleiniger Betrachtung der Männer waren die IL-ip-, die IL-6- und die TNF- $\alpha$ -Werte mit dem ADIPOQ-SNP rs1501299 (c.214 + 62G>T; höher bei den GG-Probanden) assoziiert. Die TNF- $\alpha$ -Konzentrationen wurden moduliert durch das TNF- $\alpha$  SNP rs1800629 (c.-488G > A; niedriger bei den männlichen GG-Probanden), durch das RETN-SNP rs1862513 (c.-216C > G; höher bei den CC-Probanden) und durch das RETN-SNP rs3219177 (c.118 + 39C > T; höher als bei den CC-Probanden). Die Leptinspiegel wurden beeinflusst durch das IL-ip-SNP rs1143627 (c.-118C > T), wobei die TT-Probanden niedrigere Werte aufwiesen.

Schlussfolgerungen: Unsere Daten verdeutlichen, dass bei den adipösen pädiatrischen Patienten einige Adipokin-Gen-SNPs eine Assoziation mit den zirkulierenden Adipokinspiegeln und dem Lipidprofil aufweisen.

## 14.2. Ein G/C-Polymorphismus im IL-6-Promotor hat Einfluss auf den Plasmaspiegel des Interleukin-6.

**Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S, Woo P. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. J Clin Invest. 1998 Oct 1;102(7):1369-76. doi: 10.1172/JCI2629. PMID: 9769329; PMCID: PMC508984.**

Während der aktiven Erkrankung zeigen Patienten mit chronischer systemischer juveniler Arthritis (S-JCA) einen Anstieg und Abfall von Interleukin-6 (IL-6) im Serum, der dem klassischen Quotidianfieber gleicht. Um festzustellen zu können, ob dieses Zytokinprofil möglicherweise auf einen Unterschied in der Kontrolle der Expression des IL-6 zurückzuführen ist, haben wir die 5'-flankierende Region des IL-6-Gens auf Polymorphismen untersucht. An der Position -174 wurde ein G/C-Polymorphismus nachgewiesen. In einer Gruppe von Patienten einer Allgemeinarztpraxis in Nord-London von 383 gesunden Männern und Frauen, betrug die Häufigkeit des C-Allels 0,403 (95 % Konfidenzintervall, 0,37-0,44). Im Vergleich dazu: 92 Patienten mit S-JCA wiesen eine andere gesamte Genotyphäufigkeit auf, insbesondere jene mit Krankheitsbeginn im Alter von unter 5 Jahren. Dies ist hauptsächlich auf die statistisch signifikant niedrigere Häufigkeit des CC-Genotyps in dieser Untergruppe zurückzuführen. Beim Vergleich von Konstrukten der 5'-flankierenden Region (-550+61 bp) in einem transient in HeLa-Zellen transfizierten Luciferase-Reporter-Vektor zeigte das Konstrukt -174C eine 0,624 $\pm$ 0,15-fach geringere Expression als das Konstrukt -174G. Nach der Stimulation mit LPS und IL-1 veränderte sich die Expression des Konstrukts -174C nach 24 Stunden nicht signifikant, während die Expression des Konstrukts -174G im Vergleich zum nicht stimulierten Spiegel um das 2,35 $\pm$ 0,10- bzw. um das 3,60 $\pm$ 0,26-Fache anstieg. Die Plasmaspiegel von IL-6 wurden auch bei 102 der gesunden Probanden gemessen, und es wurde festgestellt, dass das C-Allel mit signifikant niedrigeren Plasmaspiegeln von IL-6 assoziiert ist. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass es zwischen Individuen genetisch bedingte Unterschiede im Grad der IL-6-Reaktion auf Stressreize gibt. Die geringere Häufigkeit des potenziell schützenden CC-Genotyps bei jungen S-JCA-Patienten könnte zur Pathogenese der Krankheit beitragen. Gleichermäßen könnte der individuelle IL-6-Genotyp auch bei anderen Erkrankungen, bei denen ein Zusammenhang mit dem IL-6 besteht, wie z. B. bei der Atherosklerose, von großer Bedeutung sein.

## 14.2. Ein IL-10-Polymorphismus bestimmt die Interleukin-10-Plasmaspiegel und hat eine prognostische Bedeutung für die rheumatoide Arthritis.

**de Lima CAD, Rushansky E, Adelino JE, de Oliveira Souza AP, d'Emery Alves Santos P, de Araujo Mariano MHQ, Crovella S, de Azevedo Silva J, Sandrin-Garcia P. Are key cytokines genetic and serum levels variations related to rheumatoid arthritis clinical severity? Gene. 2020 Jan 5;722:144098. doi: 10.1016/j.gene.2019.144098. Epub 5. Sep. 2019. PMID: 31494241.**

Diese Studie untersuchte einen möglichen Zusammenhang zwischen SNPs in Zytokin-kodierenden Genen,





namentlich IL10, IL6 und IFNG, und Zytokin-Serumspiegeln mit den Scores der Untersuchungsergebnisse von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA). Die Genotypisierung der SNPs wurde bei 126 RA-Patienten und 177 gesunden Personen mit für die Varianten IL10 -1082 (T>C, rs1800896), IFNG -1616 (A>G, rs2069705) und IL6 -174 (G>C, rs1800795) spezifischen Taqman-Sonden durchgeführt, die sich in regulatorischen Regionen befinden. Zur Messung der Zytokin-Spiegel wurde ein Cytometric Bead Array (CBA) verwendet. Wir fanden Assoziationen zwischen dem G-Allel IFNG -1616 ( $p = 0,0210$ ; OR = 1,605) und dem GG-Genotyp IFNG -1616 ( $p = 0,0268$ ; OR = 2,609) und der Anfälligkeit für RA. Des Weiteren beobachteten wir eine Assoziation zwischen dem TT-Genotyp IL10 -1082 und hohen Werten des klinischen Krankheitsaktivitätsindex (CDAI;  $p = 0,026$ ; OR = 1,906; 95 % CI = 1,082-3,359), zwischen dem CC-Genotyp IL10 -1082 und niedrigen CDAI-Werten ( $p = 0,016$ ; OR = 0,256) sowie zwischen dem AA-Genotyp IFNG -1616 und hohen CDAI-Werten ( $p = 0,025$ ; OR = 2,919). Der CC-Genotyp IL10 -1082 wies zudem die niedrigere IL-10-Spiegel auf als der TT-Genotyp IL10 -1082 ( $p = 0,020$ ) und der TC-Genotyp IL10 -1082 ( $p = 0,032$ ). Schließlich konnten wir bei den RA-Patienten zudem niedrigere IL-6-Werte nachweisen als bei der gesunden Kontrollgruppe ( $p = 0,007$ ) sowie eine Assoziation zwischen hohen IL-6-Werten und erhöhtem CDAI ( $r = 0,4648$ ,  $p = 0,0015$ ), dem DAS 28 ( $r = 0,3933$ ,  $p = 0,0091$ ), dem Vorhandensein von Knochenerosionen ( $r = 0,3170$ ,  $p = 0,0361$ ), ESR-Werten ( $r = 0,3041$ ,  $p = 0,0448$ ) und den INTERFERON- $\gamma$ -Werten ( $r = 0,3049$ ,  $p = 0,0468$ ) feststellen. Insgesamt deuten wir darauf hin, dass die Polymorphismen IL10 -1082 (T>C, rs1800896) und IFNG -1616 (A>G, rs2069705) sowie Veränderungen des IL-6-Spiegels für die Prognose und den weiteren Krankheitsverlauf von Bedeutung sein könnten.

## 15. Hormone

### 15.1. Ein Leptin-Polymorphismus ist mit dem Leptin-Plasmaspiegel nach körperlicher Anstrengung assoziiert

**Huuskonen A, Lappalainen J, Tanskanen M, Oksala N, Kyrolainen H, Atalay M. Genetic variations of leptin and leptin receptor are associated with body composition changes in response to physical training. Cell Biochem Funct. 2010 Jun;28(4):306-12. doi: 10.1002/cbf.1658. PMID: 20517895.**

Leptin wirkt sich regulierend auf das Körpergewicht, den Stoffwechsel und die Anpassung des Gewebes an Umweltstressoren aus. Wir haben den Zusammenhang zwischen dem Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP) des Leptinpromotors G-2548A (rs7799039) und des Leptinrezeptors Gln223Arg (rs1137101) mit der Körperzusammensetzung, den Leptinspiegeln im Plasma und der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>peak) als Reaktion auf ein 8-wöchiges körperliches Training bei 48 männlichen Wehrdienstleistenden untersucht. Die AA-Homozygoten des Leptinpromotors SNP-2548 wiesen höhere Körperfett- und BMI-Werte auf als Träger des G-Allels. Sehr starke körperliche Anstrengung verringerte den Leptinspiegel bei Trägern des G-Allels, erhöhte ihn jedoch bei AA-Homozygoten. Körperliches Training führte zu einer signifikanten Senkung des BMI-Werts und zudem wurde bei allen Probanden eine Tendenz zur Senkung des Leptin-Plasmaleptinspiegels beobachtet. Bei den Trägern des G-Allels war die BMI-Senkung hauptsächlich auf die Abnahme der Fettmasse zurückzuführen, während er bei den AA-Homozygoten auf den Verlust der fettfreien Masse zurückzuführen war. Training steigerte VO<sub>2</sub>peak bei allen Probanden, wobei die Auswirkungen bei den Trägern des G-Allels am auffälligsten waren. Hinsichtlich des Leptinrezeptors SNP gab es bei den BMI-Werten zwischen den Genotyp-Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede, weder zu Beginn der Studie noch nach dem körperlichen Training. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass trainingsinduzierte Veränderungen der Körperzusammensetzung und des Leptin-Plasmaleptinspiegels durch eine Genvariation des Leptinpromotors, nicht jedoch des Leptinrezeptors, beeinflusst werden können.

### 15.2. Visfatin-Plasmaspiegel sind abhängig von einem Polymorphismus im Genpromotor

**Bailey SD, Loredano-Osti JC, Lepage P, Faith J, Fontaine J, Desbiens KM, Hudson TJ, Bouchard C, Gaudet D, Perusse L, Vohl MC, Engert JC. Common polymorphisms in the promoter of the visfatin gene (PBEF1) influence plasma insulin levels in a French-Canadian population. Diabetes. 2006 Oct;55(10):2896-902. doi: 10.2337/db06-0189. PMID: 17003359.**

Das Adipokin Visfatin (PBEF1) weist insulinmimetische Wirkungen auf und es korreliert stark mit viszeraler Adipositas. Wir haben die Exons des Visfatin-Gens und 1.480 bp des Promotors von 23 Personen sequenziert, darunter 18 Personen aus der Quebec Family Study (QFS) mit unterschiedlichen Graden von abdominalem



Bauchfett, die mittels Computertomographie untersucht wurden, sowie von 5 Personen aus der Region Saguenay-Lac-Saint-Jean in Quebec. Wir konnten einen synonymen Polymorphismus im Exon 7 identifizieren (SER301SER), jedoch keine nicht-synonymen Mutationen. Wir haben 10 weitere Polymorphismen beobachtet, darunter 5 intronische, 4 innerhalb des Promotors und 1 innerhalb der 3'-untranslatierten Region. Bei einer weiteren Sequenzierung des Promotors (816 bp) wurden in der QFS-Population fünf zusätzliche Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) identifiziert. Zur Untersuchung der Rolle der Varianten des Visfatin-Gens bei adipositasbedingten Phänotypen haben wir eine Genotypisierung von insgesamt 13 SNPs in der Promotorregion des Gens durchgeführt. Von diesen haben wir in der QFS-Stichprobe die sieben häufigsten SNPs analysiert (918 Teilnehmer aus 208 Familien). Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen zwei SNPs (rs9770242 und rs1319501), die sich in einem perfekten Kopplungsungleichgewicht befinden, und den Nüchterninsulinspiegeln festgestellt ( $P = 0,002$ ). Diese SNPs waren außerdem mit dem Nüchternblutzucker assoziiert ( $P \leq 0,02$ ). Darüber hinaus war auch ein weiter entfernter SNP (rs7789066) signifikant mit der Apolipoprotein-B-Komponente von VLDL assoziiert ( $P = 0,012$ ).

### 15.3. Die Expression des Ghrelin-Rezeptors ist von einem innerhalb seiner Promotorregion liegenden Polymorphismus abhängig, der die Ghrelin-Plasmaspiegel beeinflusst.

**Mager U, Degenhardt T, Pulkkinen L, Kolehmainen M, Tolppanen AM, Lindstrom J, Eriksson JG, Carlberg C, Tuomilehto J, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Variations in the ghrelin receptor gene associate with obesity and glucose metabolism in individuals with impaired glucose tolerance. PLoS One. 2008 Aug 13;3(8):e2941. doi: 10.1371/journal.pone.0002941. PMID: 18698404; PMCID: PMC2491902.**

Hintergrund: Ghrelin könnte die Entwicklung von Adipositas über seine Rolle bei der Steuerung der Energiebilanz, Nahrungsaufnahme und Regulierung des Körpergewichts beeinflussen. Die Auswirkungen von Ghrelin werden über den Wachstumshormon-Secretagogue-Rezeptor (GHSR) vermittelt.

Methodik/wesentliche Ergebnisse: Wir haben im GHSR-Gen 7 Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) genotypisiert und den Zusammenhang zwischen diesen SNPs und Adipositas und Diabetes Typ 2 bei 507 übergewichtigen Personen mittleren Alters bewertet, die eine gestörte Glukosetoleranz hatten und an der Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) teilnahmen. Zusätzlich führten wir ein in silico-Screening der 5'-regulatorischen Region von GHSR durch und bewerteten SNPs, die mutmaßliche Transkriptionsfaktor (TF)-Bindungsstellen stören, in vitro mit Gel-Shift-Assays, um Unterschiede in der Proteinbindung zwischen verschiedenen Allelen der SNPs zu bestimmen. Rs9819506 in der Promotorregion von GHSR war mit dem Körpergewicht assoziiert ( $p = 0,036$ ). Personen mit dem Genotyp rs9819506-AA wiesen das niedrigste Körpergewicht auf. Personen mit dem rs490683-CC-Genotyp erreichten die größte Gewichtsabnahme in der gesamten Studienpopulation ( $p = 0,032$ ). Die Falschentdeckungsrate lag für diese Ergebnisse bei  $<10\%$ . Rs490683 und rs509035 waren während der Nachbeobachtung mit verschiedenen Messungen des Glukose- und Insulinstoffwechsels assoziiert. Rs490683 könnte ein funktionelles SNP sein, da Gel-Shift-Experimente zwischen den Allelen unterschiedliche Proteinbindungen aufzeigten, bei denen die Bindung an das G-Allel höher war. Es ist möglich, dass rs490683-C eine vermeintliche Bindungsstelle für den TF-Nuklearfaktor 1 (NF-1) unterbricht, so dass der Genotyp rs490683-CG, bei dem die NF-1-Stelle intakt ist, zu einer höheren Genexpression von GHSR führen kann.

Schlussfolgerung/Bedeutung: Polymorphismen im Promotor GHSR können im Verlauf langfristiger Lebensstilinterventionen Veränderungen des Körpergewichts bewirken und durch Modulation der Genexpression von GHSR die Rezeptor-Signalübertragung von Ghrelin beeinflussen.

### 15.4. Der Adiponectin-Plasmaspiegel hängt von zwei Polymorphismen (276G/T und 45G/T) ab, die seine Signalstärke bestimmen.

**Heid IM, Wagner SA, Gohlke H, Iglseider B, Mueller JC, Cip P, Ladurner G, Reiter R, Stadlmayr A, Mackevics V, Illig T, Kronenberg F, Paulweber B. Genetic architecture of the APM1 gene and its influence on adiponectin plasma levels and parameters of the metabolic syndrome in 1,727 healthy Caucasians. Diabetes. 2006 Feb;55(2):375-84. doi: 10.2337/diabetes.55.02.06.db05-0747. PMID: 16443770.**

Die Assoziationen des Adiponectin-Gens (APM1) mit Parametern des metabolischen Syndroms sind inkonsistent. Wir haben eine systematische Untersuchung auf der Grundlage von feinkartierten Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) durchgeführt, die die genetische Architektur sowie deren Rolle bei der Modulation der Adiponectin-Plasmakonzentrationen, unter Vermeidung sekundärer Effekte von Krankheitsprozessen, in einer besonders gesunden Population von 1.727 Individuen kaukasischer Abstammung aufzeigt. Die Genotypisierung von 53 SNPs (durchschnittlicher Abstand von 0,7 kb) in der APM1-Genregion bei 81 Kaukasiern ergab eine Zwei-Block-Linkage-



Ungleichgewichtsstruktur (LD) und ermöglichte eine umfassende Tag-SNP-Selektion. Besonders starke Assoziationen mit den Adiponectin-Konzentrationen fanden wir bei den 1.727 Probanden für 11 der 15 Tag-SNPs (fünf p-Werte  $< 0,0001$ ). Eine Haplotypanalyse lieferte eine umfassende Differenzierung der Adiponectin-Konzentrationen, bei der 9 von 17 Haplotypen signifikante Assoziationen aufzeigten (drei p-Werte  $< 0,0001$ ). Es wurde mit den Parametern des metabolischen Syndroms für keinen SNP ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen. Wir beobachteten eine Zwei-Block-LD-Struktur von APM1, die auf mindestens zwei unabhängige Assoziationssignale hinweist, von denen eines die SNPs des Promotors einschließt und das zweite die relevanten Exons umfasst. Unsere Daten von einer großen Anzahl gesunder Probanden deuten auf eine deutliche Modulation der Adiponectinkonzentration durch APM1-Varianten hin, die im Krankheitsverlauf von Typ-2-Diabetes und von der koronaren Herzkrankheit mehr als nur einen Begleiteffekt darstellen.



HAFTUNGSHINWEIS: Fagron Genomics, S.L.U führt auf Anforderung medizinischer Fachkräfte Gentests an vom Auftraggeber entnommenen biologischen Patientenproben durch. Unsere Tests ersetzen weder eine ärztliche Beratung, noch können sie als Diagnose oder Behandlung dienen oder entsprechend ausgelegt werden. Nur medizinisches Fachpersonal kann die Testauswertungen anhand der Patientendaten und anderer einschlägiger Faktoren interpretieren und unter eigener Verantwortung eine Diagnose stellen oder dem Patienten eine Behandlung verschreiben. Wir lehnen jede Verantwortung ab, die sich aus der Verwendung und Interpretation der Ergebnisse unserer Tests durch die anfordernde medizinische Fachkraft ergibt. Fagron Genomics, S.L.U. behält sich im Falle einer unsachgemäßen, fahrlässigen oder falschen Benutzung oder Interpretation unserer Testauswertungen ausdrücklich alle rechtlichen Maßnahmen vor. Es liegt in der Verantwortung des medizinischen Fachpersonals, das einen Test anfordert, dem Patienten eine angemessene genetische Beratung zu garantieren, wie sie im Gesetz 14/2007 vom 3. Juli über biomedizinische Forschung vorgesehen ist. Da Fagron Genomics, S.L.U. keinen Zugriff auf die personenbezogenen Daten des Patienten hat, von dem die Probe stammt, liegt es in der Verantwortung des anfragenden medizinischen Fachpersonals, die geltenden Datenschutzgesetze und -vorschriften einzuhalten.