

3/2016 Juni

C 42058

gyn

Praktische Gynäkologie



omnimed
www.omnimedonline.de

Molekulargenetik und Gewichtsreduktion – ein praktisches Beispiel moderner individualisierter Medizin

O. Özüak, H. Askari

Summary

In the present society obesity is no longer just an aesthetic problem. Numerous studies document that excess weight and especially morbid obesity decreases life expectancy by up to 20 years. The development of excess weight is a multifactorial phenomenon, which is strongly influenced by direct and indirect factors. The energy balance and in particular the genetics, belong to such direct factors. Based upon twin-, adoption-, and family studies as well as population genetic studies, the heritability of body weight or the Body Mass Index (BMI) is estimated at 40–70%. A reason for this is that different variants of metabolic genes can lead to huge differences in the metabolism of macronutrients, which are taken up with the food. Considering these facts, the Center of Genetic Analysis and Prognosis (CoGAP) gathered the genetic variability by analyzing numerous scientific studies and developed the genetic metabolic analysis MetaCheck® for rapid and sustainable weight loss. Thus provides the genetic metabolic analysis, as a highly innovative approach with the focus on diet and exercise for health and sustainable weight loss, another tool for every doctor to improve his or her treatment.

Keywords

Obesity, genetic metabolic analysis, MetaCheck®.

Zusammenfassung

Übergewicht ist in der heutigen Gesellschaft nicht mehr nur ein ästhetisches

Problem. So belegen zahlreiche Studien, dass Übergewicht die Lebenserwartung insbesondere bei morbidem Adipositas bis zu 20 Jahre vermindern kann. Die Bildung von Übergewicht ist ein multifaktorielles Phänomen und wird sehr stark durch direkte und indirekte Faktoren beeinflusst. Zu den direkten Faktoren zählen dabei die Energiebilanz und insbesondere die Genetik. Auf Grundlage von Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien sowie populationsgenetischen Untersuchungen wird die Erblichkeit des Körpergewichts beziehungsweise des Body Mass Index (BMI) auf 40–70% beziffert. So führen unterschiedliche Varianten der Stoffwechsellgene zu großen Unterschieden in der Verstoffwechslung der mit der Nahrung aufgenommenen Makronährstoffe. Darauf basierend hat das »Center of Genetic Analysis and Prognosis« (CoGAP) die genetische Variabilität auf Basis zahlreicher wissenschaftlicher Studien erfasst und die genetische Stoffwechselanalyse MetaCheck® zum schnellen und nachhaltigen Abnehmen entwickelt. Somit bietet die genetische Stoffwechselanalyse, als ein hoch innovativer Ansatz mit Fokus auf Ernährung und Bewegung zur gesunden, nachhaltigen Gewichtsreduktion, jedem Arzt ein weiteres Instrument zur Verbesserung seiner Behandlung.

Schlüsselwörter

Übergewicht, genetische Stoffwechselanalyse, MetaCheck®.

Einleitung

Zu einer gynäkologischen Praxis kommen Patientinnen aufgrund vieler Themen. Zyklusstörungen, Krebsvorsorge, Inkontinenz, Schwangerschaft, Ver-

hütung, Menopause, Hautprobleme, Schilddrüsenerkrankungen, Hypertonie, Diabetes, Verdauungsstörungen und vieles mehr.

Die meisten dieser Anlässe sind mit Übergewicht verbunden. Entweder ist Übergewicht dabei ein wichtiger Faktor bei der Auslösung der Erkrankung oder es führt zur Verschlechterung der Symptome. Durch eine gesunde Gewichtsreduktion der Patientinnen kann in Zusammenhang mit einer ärztlichen Behandlung der Symptome ein höherer Therapieerfolg erzielt werden.

Übergewicht ist in der heutigen Zeit nicht mehr nur ein ästhetisches Problem. 2,5 Millionen Menschen sterben jährlich hierdurch. Zahlreiche Studien belegen, dass Übergewicht die Lebenserwartung insbesondere bei morbidem Adipositas bis zu 20 Jahre vermindern kann. Denn Übergewicht stellt bei den meisten komplexen Krankheiten das Hauptrisiko dar. Dies ist darin begründet, dass Fettgewebe als das größte endokrine Organ im Körper bei Adipösen viele entzündungsfördernde Botenstoffe (u.a. Tumornekrosefaktor- α) produziert. TNF- α als ein pathogener Faktor führt zum Beispiel im Körper zu Insulinresistenz, Bluthochdruck sowie Arteriosklerose (1).

Allerdings lassen sich die meisten Risikofaktoren schon mit einer relativ geringen Gewichtsabnahme (10–15% des Körpergewichts) lösen (2). Zwar wird in den neuesten Studien aufgezeigt, dass sogar 5–10% Gewichtsverlust zu wesentlichen Verbesserungen bei Komorbiditäten und der Lebensqualität führt (3), jedoch sind kleine Gewichtsabnahmen für adipöse Menschen eine große Herausforderung. Denn bei Übergewichtigen werden im Laufe der Zeit bestimmte biologische Mechanismen im

Körper aktiviert, welche die Wiedererlangung des bisher höchsten Körpergewichts anstreben. Diese Mechanismen werden als »anti-weight loss mechanisms« beziehungsweise »Anti-Gewichtsverlust-Mechanismen« bezeichnet (4).

Langzeit-Adipöse haben somit – im Vergleich zu Personen, die nie übergewichtig waren – dauerhafte multidimensionale Anpassungen im Körper. Adipöse Menschen besitzen beispielsweise nicht nur mehr sondern auch größere Fettzellen (Adipozyten), wodurch eine signifikante Veränderung im Insulin- und Leptinspiegel zu Stande kommt. Ferner tendiert der Körper der Adipösen dazu im Verhältnis zu ihrem Körpergewicht, mit einem geringeren Grundumsatz auszukommen. Ehemals übergewichtige Personen unterscheiden sich daher biologisch stark von bisher niemals adipösen Personen desselben Alters, Gewichts und Geschlechts, sodass eine Gewichtsreduktion bei ihnen nicht einfach erzielt werden kann. Radikale und zeitlich begrenzte Diäten sind daher für eine nachhaltige Gewichtsreduktion ungeeignet. Allgemeine Empfehlungen zu mehr körperlicher Bewegung und zur Auswahl von Lebensmitteln mit einer geringen Energiedichte sind für sie genauso wenig effektiv, wie jemandem die Vermeidung scharfer Gegenstände zu raten, der stark blutet (3). »Anti-Gewichtsverlust-Mechanismen« kann nur mit langfristiger Ernährungsumstellung und dauerhafter Veränderung des Lebensstils entgegengewirkt werden.

Noch wichtiger bei der Behandlung von Übergewicht sind »frühzeitige Maßnahmen«. Laut einer repräsentativen Studie mit einem Beobachtungszeitraum von 18 Jahren und über 1.000 Teilnehmern entwickelt sich das Übergewicht über die Zeit immer stärker. Lediglich 25,9% der übergewichtigen Männer schafften es, ihr Gewicht stabil zu halten beziehungsweise zu reduzieren. Diese Zahl liegt bei Frauen bei 8,5% (5). Eine frühzeitige Behandlung junger adipöser Patientinnen ist daher noch relevanter, da das Gewicht in

über 90% der Fälle steigt. Unter Berücksichtigung der wachsenden Anzahl von Übergewichtigen in Deutschland wird die Rolle einer frühzeitigen effektiven Behandlungsmethode immer bedeutungsvoller.

Die bariatrische Chirurgie ist eine solche, bereits vorhandene Behandlungsmethode, welche eine schnelle und vor allem sichtbare Fettreduktion bietet. Dennoch zeigen neueste Studien sowie repräsentative Befragungen in Deutschland, dass trotzdem über 85% der Deutschen aufgrund vieler mit dem invasiven Eingriff verbundener Risiken bevorzugen, natürlich und langfristig durch regelmäßigen Sport sowie eine gesunde Ernährung ihr Gewicht zu reduzieren (6).

Dabei ist die Bildung von Übergewicht keinesfalls nur auf einen Faktor zurückzuführen. Vielmehr ist es ein multifaktorielles Phänomen und wird sehr stark durch unterschiedliche direkte und indirekte Faktoren beeinflusst. Der sozioökonomische Status, Rauchen, Schlaflosigkeit sowie Stress sind einige der zahlreichen indirekten Faktoren. Im Gegensatz dazu gibt es nur zwei direkte Einflüsse, welche bei der Bildung von Übergewicht eine maßgebliche Rolle spielen: die Energiebilanz und die biologischen Faktoren. So wird beispielsweise bei einer positiven Energiebilanz mehr Energie aufgenommen als der Körper benötigt. Die biologischen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Hormonhaushalt und insbesondere die Genetik machen dabei den zweiten Teil der direkten Einflussfaktoren aus (7).

Betrachtet man den Aspekt der Genetik näher, so wird auf Grundlage von Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien sowie populationsgenetischen Untersuchungen die Erbllichkeit des Körpergewichts beziehungsweise des BMI auf 40–70% beziffert (8, 9). Dabei sind es nicht einfach komplett verschiedene Gene, die den Unterschied ausmachen, sondern vielmehr individuelle Unterschiede in den einzelnen Stoffwechselgenen. So können unter-

schiedliche Varianten von Stoffwechselgenen zu großen Effekten bei der Verstoffwechslung der Makronährstoffe (Kohlenhydrate, Fette und Proteine) zwischen den Menschen führen. Eine Person kann beispielsweise mehr Energie aus Kohlenhydraten gewinnen, während andere wiederum mehr aus Proteinen gewinnen können. Darüber hinaus weisen Individuen auch bei sportlichen Aktivitäten einen unterschiedlichen Kalorienverbrauch auf, welcher ebenfalls genetisch bedingt ist. Dies liefert eine Erklärung dafür, warum nicht jedes Diät- und Trainingsprogramm bei jedem auch gleichermaßen zu einer erfolgreichen Gewichtsreduktion führt.

Die unterschiedlichen Genvarianten der Stoffwechselgene, welche zu großen Unterschieden in der Verstoffwechslung der Makronährstoffe führen, unterscheiden sich oftmals nur in einem einzigen Nucleotid. Diese sogenannten »Single Nucleotide Polymorphism« (SNP) können, je nach Position in der Gensequenz, große Auswirkungen auf das translatierte Protein haben. Anhand von zwei Beispielen soll dies im Folgenden näher erläutert werden.

»Peroxisome proliferator-activated receptors« (PPARs)

Die »peroxisome proliferator-activated receptors« (PPARs) sind Mitglieder einer Superfamilie von nuklearen Rezeptoren (10). Werden Sie durch die Bindung von Liganden aktiviert, können Sie als Transkriptionsfaktor an die DNA binden und die Expression von einer Vielzahl an Zielgenen regulieren. Diese spielen eine Rolle in der Differenzierung von Fettzellen (Adipozyten), im Fettstoffwechsel, in Entzündungsreaktionen sowie in der Aufrechterhaltung der Stoffwechsellhomöostase (11). In Säugetieren und somit auch im menschlichen Organismus existieren drei PPARs: PPAR α , PPAR β und PPAR γ . PPAR α wird überwiegend in der Leber, im Herzen und im braunen Fettgewebe exprimiert, wo es dann als Hauptaktivator der Fettsäureoxidation

fungiert (10, 12). PPAR β ist ubiquitär in Geweben exprimiert und spielt ebenfalls eine Rolle in der Fettsäureoxidation (11, 12). PPAR γ ist im hohen Maße im weißen und braunen Fettgewebe exprimiert. Hier dient es als Hauptregulator der Fettzellen-Differenzierung. Darüber hinaus spielt es eine Rolle im Fettstoffwechsel und in der Regulation der Glukosehomöostase (10, 13). Obwohl alle drei PPARs sehr stark mit dem metabolischen Syndrom einhergehen (14), wird im Folgenden ein Beispiel für das PPAR γ näher erläutert, um die Relevanz von Genetik und Übergewicht zu verdeutlichen.

PPAR γ

Unterschiedliche Liganden, wie beispielsweise mit der Nahrung aufgenommene Fettsäuren, können an PPAR γ binden. Das so aktivierte PPAR γ

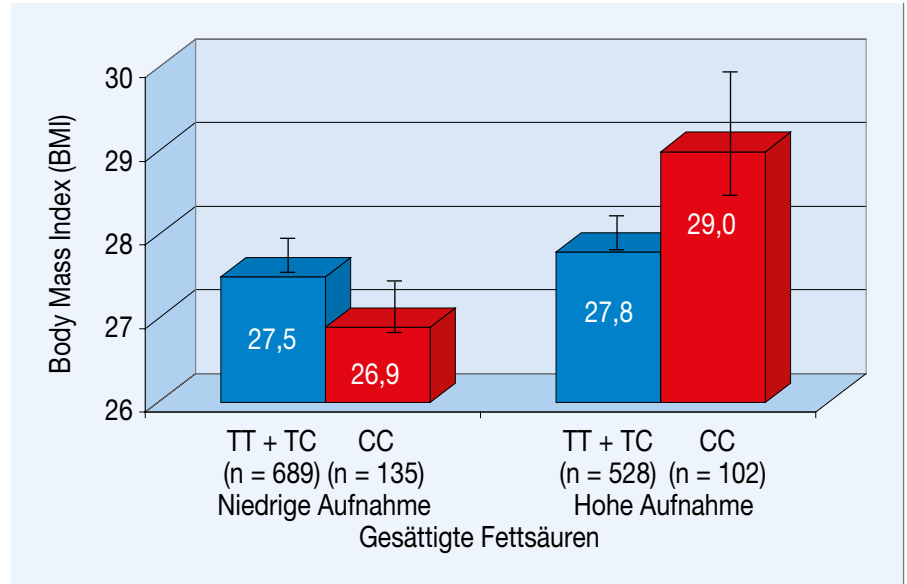


Abb. 1: Mittelwert der gemessenen Body Mass Index (BMI)-Werte nach 20 Jahren bei einer niedrigen und hohen Aufnahme von gesättigten Fettsäuren und den Trägern unterschiedlicher Genvarianten. $p = \text{Interaktion von Apolipoprotein-A-II (ApoA2)-265T > C x gesättigte Fettsäuren} = 0,01$. TT = Thymin Thymin. TC = Thymin Cytosin. CC = Cytosin Cytosin (mod. nach 18)





Tabelle 1

Die vier Meta-Typen unterscheiden sich hinsichtlich der Verarbeitung, der mit der Nahrung aufgenommenen Makronährstoffe.
(-) Für eine schlechte und (+) für eine gute Verstoffwechslung

Meta-Typ	Symbol	Kohlenhydrate	Fette	Proteine
Alpha	α	-	-	+
Beta	β	-	+	+
Gamma	γ	+	-	-
Delta	δ	+	+	-

Tabelle 2

Beispiel-Analyseergebnis für den Meta-Typ Delta mit der Sportvariante »S« (wie »Speed«)

Energiequelle	Ausprägung	-	Stärke der Ausprägung	+
Kohlenhydrate	positiv			
Proteine	negativ			
Fette	positiv			
Faktor	Ausprägung	Schnelligkeit	Ausdauer	
Sport	Schnelligkeit			

kann dann an die DNA binden und als Transkriptionsfaktor die Expression weiterer Gene aktivieren, welche beispielsweise die Bildung neuer Fettzellen einleiten (15). Dieser Mechanismus kann jedoch massiv gestört werden, wenn kleinste Veränderungen in der PPAR γ -Gensequenz vorhanden sind. So kann das translatierte Protein aufgrund der unterschiedlichen Genvarianz eine abweichende Struktur vorweisen. Diese Strukturänderung des PPAR γ -Proteins kann dann wiederum die Affinität beziehungsweise die Bindefähigkeit zu den Liganden verändern und somit die Rezeptorfunktion des PPAR γ stark beeinträchtigen. Liegt eine solche genetische Varianz bei einer Person vor, wird bei ihr nach Aufnahme von Nahrungsfetten ein stark verminderter Fettstoffwechsel und eine

sehr geringe Fettzellen-Differenzierung stattfinden. Personen mit dieser genetischen Varianz des PPAR γ -Gens reagieren also weniger sensitiv auf Fettmoleküle aus der Nahrung und haben somit auch eine geringere Ansammlung von Fett im Fettgewebe (16).

Im Gegensatz dazu gibt es auch Varianten des PPAR γ -Gens, bei denen der gegenteilige Effekt der Fall ist. So reagieren Personen mit dieser PPAR γ -Variante wesentlich empfindlicher auf Nahrungsfette, was dann bei gesteigerter Fettszufuhr eher zu einer Gewichtszunahme führt (17).

Apolipoprotein-A-II (APOA2)

Ein weiteres bemerkenswertes Beispiel bietet das Gen Apolipoprotein-A-II

(APOA2). Das translatierte Protein APOA2 ist die zweithäufigste Protein-Komponente der »High Density Lipoprotein« (HDL)-Partikel im Körper und kann als Monomer, Homodimer oder in Kombination mit Apolipoprotein D als Heterodimer vorkommen. Die HDL-Partikel wiederum transportieren im Blutkreislauf befindliches Cholesterin zurück zur Leber, wo es dann in Gallensäure umgewandelt und anschließend über die Gallenblase ausgeschieden wird.

Corella et al. (2009) untersuchten mithilfe der Daten von drei unterschiedlichen und unabhängigen Kohortenstudien (insgesamt 3.462 Probanden) den Zusammenhang zwischen APOA2-Varianten, erhöhtem Fettkonsum und Übergewicht über einen Zeitraum von 20 Jahren. Dabei kam heraus, dass eine hohe Aufnahme von gesättigten Fettsäuren bei Trägern einer bestimmten Genvariante im Vergleich zu anderen Varianten zu einem signifikant höheren BMI führte (Abb. 1). Zudem war die Entwicklung von Übergewicht in dieser Gruppe ebenfalls deutlich ausgeprägter (18). Diese Arbeit von Corella et al. demonstrierte auf eindrucksvolle Weise, dass die Ergebnisse der Beziehungen zwischen Genen, Ernährungsform und Übergewicht in unterschiedlichen Populationen konstant und replizierbar sind.

Neben PPAR γ und APOA2 gibt es noch weitere zahlreiche Gene, welche in unterschiedlichen Varianten zu einer besseren oder schlechteren Verarbeitung der Fette, Kohlenhydrate und Proteine aus der aufgenommenen Nahrung führen und somit eine Gewichtszunahme beziehungsweise Abnahme stark beeinflussen. Ähnliche biologische Mechanismen können auch bei unterschiedlichen Sportarten zu einem signifikant höheren Kalorienverbrauch führen (19). Diese Erkenntnisse der genetischen Veranlagung kann nun für eine kompetente Ernährungsberatung genutzt werden. Ein daraus resultierendes individuelles Diät- und Sportprogramm für ein effektives und nachhaltiges Abnehmen kann somit eine entscheidende Rolle spielen.

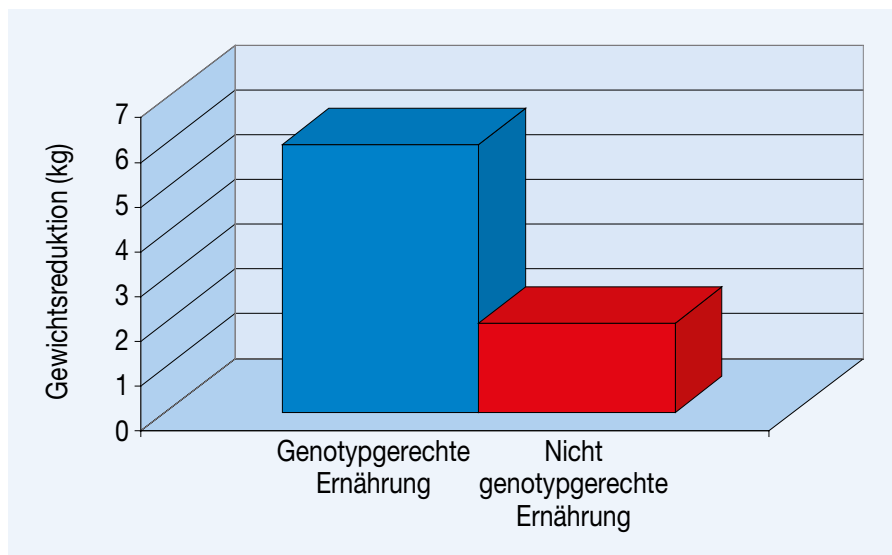


Abb. 2: Gewichtsreduktion (kg) in 12 Monaten bei einer genotypgerechten und einer nicht genotypgerechten Ernährung (mod. nach 21)

Genetische Stoffwechselanalyse

Auf diese Erkenntnis aufbauend hat das »Center of Genetic Analysis and Prognosis« (CoGAP) die genetische Variabilität auf Basis zahlreicher wissenschaftlicher Studien erfasst und die genetische Stoffwechselanalyse Meta-Check® zum schnellen und nachhaltigen Abnehmen entwickelt. Hierfür definiert CoGAP vier verschiedene metabolische Subtypen, die sogenannten Meta-Typen (Alpha, Beta, Gamma und Delta), welche in der Tabelle 1 noch einmal dargestellt sind. Diese vier Meta-Typen unterscheiden sich hinsichtlich der Verarbeitung, der mit der Nahrung aufgenommenen Makronährstoffe (Kohlenhydrate, Fette und Proteine).

Die Meta-Typen Alpha und Beta zeichnen sich durch eine bessere Verarbeitung proteinreicher Nahrung aus. Personen mit diesem Meta-Typ nehmen weniger Energie aus Proteinen auf und speichern diese dementsprechend nicht so schnell in Form von Körperfett ab. Zudem verarbeitet der Meta-Typ Beta, im Gegensatz zum Meta-Typen Alpha, neben Proteinen auch Fette sehr gut. Für eine erfolgreiche Gewichtsreduktion sollte in dem Falle insbesondere auf eine kohlenhydratarme Kost geachtet werden. Den Meta-Typen Alpha und

Beta steht der Meta-Typ Gamma gegenüber, welcher Kohlenhydrate deutlich besser verstoffwechseln kann. Der Meta-Typ Delta wiederum zeichnet sich dadurch aus, dass er zusätzlich zu den Kohlenhydraten auch fetthaltige Nahrungsmittel gut verstoffwechselt.

Die von CoGAP untersuchten Stoffwechselgene weisen viele verschiedene Konstellationen auf, welche letztlich den einzelnen Meta-Typen zugeordnet werden. Dabei ist zu beachten, dass die Meta-Typen selbst keine Rückschlüsse auf Abstammungs- oder Verwandtschaftsverhältnisse zulassen. Zudem schließt CoGAP Gene aus, welche potenzielle krankheitsbezogene Aussagen zulassen würden.

Ablauf und Ergebnis

Für den Test selbst reicht ein einfacher Wangenschleimhautabstrich aus, um das notwendige genetische Material zu erhalten. Eine einmalige Analyse der Patienten reicht ebenfalls vollkommen aus, da sich die genetische Veranlagung im Laufe der Jahre nicht verändert.

Tabelle 2 zeigt ein mögliches Beispielergebnis. Die Patientin besitzt in diesem Fall den Meta-Typen Delta und die

Sportvariante »S« (wie »Speed«). Somit verfügt sie eine negative Ausprägung zur Verstoffwechslung von Proteinen, welche als Konsequenz bei ihr schnell in Körperfett umgewandelt werden. Kohlenhydrate und Fette hingegen kann die Patientin gut verstoffwechseln. Sie muss dementsprechend den Anteil an Kohlenhydraten für eine Gewichtsreduktion nicht zwingend reduzieren. Dennoch sollte sie darauf achten, hauptsächlich komplexe (langkettige) Kohlenhydrate wie beispielsweise Vollkornprodukte zu verzehren. Diese Ernährungsform bezeichnet man auch als »Slow-Carb«-Ernährung. Zudem wäre eine Beschränkung der Energieaufnahme durch Proteine eine sinnvolle Ergänzung. Um eine nachhaltige Gewichtsreduktion zu unterstützen, wären schnellkraftbasierte Sportarten wie beispielsweise Fußball, Squash, Kugelstoßen oder Tennis zu empfehlen. Da die Patientin in diesem Beispiel jedoch nur eine leichte Ausprägung für die Sportvariante »S« besitzt, wäre eine Verteilung von Schnellkraftsportarten zu Ausdauersportarten in einem Verhältnis von 2 zu 1 eine gute Alternative. So könnte sie für ein einstündiges Training 40 Minuten schnellkraftbasiertes Training und 20 Minuten Ausdauertraining einplanen.

Effektivität

Die Betroffenen der Studie von Nelson et al. (20) aus den USA konnten im Durchschnitt mit einer den Erbanlagen angepassten Diät mehr als doppelt so erfolgreich abnehmen (Abb. 2).

Zur Beurteilung der Effektivität sollten weitere, groß angelegte, randomisierte Studien folgen.

Fazit

Der wissenschaftlich entwickelte Test kann eine Unterstützung bei der Anwendung einer gesunden und ausgewogenen Ernährung sein. Die Erkenntnis des individuellen Meta-Typs und das damit einhergehende Wissen über

die individuelle Veranlagung zur Verarbeitung der verschiedenen Makro-nährstoffe können effektiv genutzt werden. Somit bietet die genetische Stoffwechselanalyse – als ein innovativer Ansatz mit Fokus auf Ernährung und Sport zur gesunden, nachhaltigen Gewichtsreduktion – jedem Berater ein weiteres Instrument zur Verbesserung seiner Beratung.

Interessenskonflikt

Die Verfasser geben an, dass sie an der Firma CoGAP GmbH beteiligt sind.

Literatur

1. Carruthers M, Trinick TR, Jankowska E, Traish AM (2008): Are the adverse effects of glitazones linked to induced testosterone deficiency? *Cardiovasc Diabetol* 7, 30
2. Neovius M, Sundstrom J, Rasmussen F (2009): Combined effects of overweight and smoking in late adolescence on subsequent mortality: nationwide cohort study. *BMJ* 338, b496
3. Ochner CN, Tsai AG, Kushner RF, Wadden TA (2015): Treating obesity seriously: when recommendations for lifestyle change confront biological adaptations. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3, 232–234
4. Ochner CN, Barrios DM, Lee CD, Pi-Sunyer FX (2013): Biological mechanisms that promote weight regain following weight loss in obese humans. *Physiol Behav* 120, 106–113
5. Finkelstein EA, Ostbye T, Malhotra R (2013): Body mass trajectories through midlife among adults with class I obesity. *Surg Obes Relat Dis* 9, 547–553
6. Sikorski C, Luppa M, Dame K, Brähler E, Schütz T, Shang E, König HH, Riedel-Heller SG (2013): Attitudes towards bariatric surgery in the general public. *Obes Surg* 23, 338–345
7. Hummel E, Wittig F, Schneider K, Gebhardt N, Hoffmann I (2013): The complex interaction of causing and resulting factors of overweight/obesity. Increasing the understanding of the problem and deducing requirements for prevention strategies. *Ernaehrungs Umschau international* 60, 2–7
8. Locke AE, Kahali B, Berndt SI et al. (2015): Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature* 518, 197–206
9. Visscher PM, Brown MA, McCarthy MI, Yang J (2012): Five years of GWAS discovery. *Am J Hum Genet* 90, 7–24
10. Evans RM, Barish GD, Wang YX (2004): PPARs and the complex journey to obesity. *Nat Med* 10, 355–361
11. Barish GD, Narkar VA, Evans RM (2006): PPAR delta: a dagger in the heart of the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 116, 590–597
12. Poulsen L, Siersbaek M, Mandrup S (2012): PPARs: fatty acid sensors controlling meta-

- bolism. *Semin Cell Dev Biol* 23, 631–639
13. Tontonoz P, Spiegelman BM (2008): Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma. *Annu Rev Biochem* 77, 289–312
14. Vacca M, Degirolamo C, Mariani-Costantini R, Palasciano G, Moschetta A (2011): Lipid-sensing nuclear receptors in the pathophysiology and treatment of the metabolic syndrome. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 3, 562–587
15. Ahmadian M, Suh JM, Hah N, Liddle C, Atkins AR, Downes M, Evans RM (2013): PPAR-gamma signaling and metabolism: the good, the bad and the future. *Nat Med* 19, 557–566
16. Kahara T, Takamura T, Hayakawa T, Nagai Y, Yamaguchi H, Katsuki T, Katsuki K, Katsuki M, Kobayashi K (2003): PPAR-gamma gene polymorphism is associated with exercise-mediated changes of insulin resistance in healthy men. *Metabolism* 52, 209–212
17. Robitaille J, Despres JP, Perusse L, Vohl MC (2003): The PPAR-gamma P12A polymorphism modulates the relationship between dietary fat intake and components of the metabolic syndrome: results from the Quebec Family Study. *Clin Genet* 63, 109–116
18. Corella D, Peloso G, Arnett DK, Demissie S, Cupples LA, Tucker K, Lai CQ, Parnell LD, Coltell O, Lee YC, Ordovas JM (2009): APOA2, dietary fat, and body mass index: replication of a gene-diet interaction in 3 independent populations. *Arch Intern Med* 169, 1897–1906
19. Mori M, Higuchi K, Sakurai A, Tabara Y, Miki T, Nose H (2009): Genetic basis of inter-individual variability in the effects of exercise on the alleviation of lifestyle-related diseases. *J Physiol* 587, 5577–5584
20. Nelson MD, Prabhakar P, Kondragunta V, Korman KS, Gardner C (2010): Genetic Phenotypes Predict Weight Loss Success: The Right Diet Does Matter. *Biomedical Essays*

Anschrift für die Verfasser:

Dr. rer. nat. Orhan Özüak
CoGAP GmbH
Lungengasse 48–50
50676 Köln
E-Mail o.oezueak@cogap.de

