

medgen 2007 · 19:304–308
DOI 10.1007/s11825-007-0036-0
Online publiziert: 4. August 2007
© Springer Medizin Verlag 2007

F. Kronenberg¹ · I.M. Heid^{2,3}

¹ Division für Genetische Epidemiologie, Department für Medizinische Genetik, Molekulare und Klinische Pharmakologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck

² Institut für Epidemiologie, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg

³ Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Ludwig-Maximilian-Universität München, München

Genetik intermediärer Phänotypen

Die Identifizierung von Genen, die für komplexe Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit (KHK), Hypertonie, Übergewicht oder Diabetes mellitus (mit-)verantwortlich sind, ist ein langer und steiniger Weg. Dabei hat sich in den letzten Jahren mehr und mehr gezeigt, dass der Beitrag einzelner Gene zu diesen Erkrankungen zwar durchaus wichtig ist, dass aber bestimmte genetische Varianten sehr häufig nur mit einer Risikoerhöhung von 20–50% einhergehen. Wenn man davon ausgeht, dass bis heute schon ein Großteil der „niedrighängenden Früchte“, die mit höherem Erkrankungsrisiko assoziiert sind, identifiziert sind, gilt es jetzt mehr, die kleineren genetischen Risikofaktoren zu detektieren. Dazu muss man sich optimierter Studiendesigns bedienen, wenn man nicht Studien mit 10.000 Fällen und Kontrollen zur Hand hat. Für Anwendungen hinsichtlich „individueller“ Genodiagnostik dürften diese kleinen Risikoerhöhungen weniger von Interesse sein. Mehr im Vordergrund steht, durch Aufklärung dieser Assoziationen Einblick in die entsprechenden genetisch beeinflussten Regulationskreise zu erhalten, die an der Pathogenese der Erkrankung (mit-)beteiligt sind. Durch Kenntnis dieser Zusammenhänge erhofft man sich, neue Angriffstellen für potenzielle Medikamente zu finden. Die Anwendung des Konzepts der intermediären Phänotypen ist nicht nur hilfreich für die Identifizierung dieser kleineren genetischen Risikofaktoren, sondern auch ein Konzept, das ein Ver-

ständnis des involvierten Mechanismus vom Gen zur Erkrankung ermöglicht.

Die Untersuchung von intermediären Phänotypen ist ein komplementärer Zugang zur Untersuchung von Endphänotypen wie KHK oder Diabetes mellitus. Alternativ werden solche intermediären Phänotypen auch als Endophänotypen bezeichnet, was aber leichter verwechselbar mit dem Begriff Endphänotypen ist. Im vorliegenden Überblick werden vor allem die Eigenschaften und Vorteile von intermediären Phänotypen in genetischen Assoziationsstudien besprochen und anhand von zwei Beispielen unserer Arbeitsgruppe erläutert.

Intermediäre Phänotypen

Charakteristika

Bei intermediären Phänotypen handelt es sich um Parameter, die mit der Entstehung der Endpunkte bzw. Erkrankung klar in Zusammenhang gebracht wurden, die vererbbar sind und die einen Teilaspekt im Entstehungsmechanismus der Erkrankung repräsentieren. Durch die Untersuchung der Genetik eines solchen intermediären Phänotyps wird auf einen solchen Teilaspekt in der Pathogenese fokussiert und die Heterogenität sowohl im untersuchten Phänotyp als auch der daran beteiligten Gene reduziert (■ Abb. 1). Je näher der intermediäre Phänotyp am untersuchten Gen liegt, umso genauer kann der Einfluss der genetischen Variante auf

ihn abgeschätzt werden. Häufig handelt es sich bei intermediären Phänotypen um biochemische, hormonelle oder neurophysiologische Parameter, welche leicht messbar und quantitativer Natur sind.

Das Konzept der intermediären Phänotypen ist dem Konzept der Surrogatmarker verwandt. Beides sind Parameter, welche im Erkrankungspfad direkt liegen und welche aufgrund leichterer Messbarkeit einen Vorzug finden [13]. Der Unterschied besteht darin, dass Surrogatmarker möglichst nahe am Endphänotyp (der Erkrankung) liegen und diesen möglichst optimal abbilden sollten. Als Beispiel sei die KHK angeführt, wofür es unbestritten zahlreiche Stoffwechseleinflüsse gibt, wie Störungen im Cholesterin- oder im Glukosestoffwechsel. Es wird postuliert, dass es einfacher ist, die Gene zu identifizieren, die z. B. den intermediären Phänotyp LDL-Cholesterin beeinflussen. Dadurch wird auf einen Teilaspekt in der Pathogenese von KHK fokussiert, anstatt den genetischen Einfluss auf den Gesamtkomplex KHK zu untersuchen, der von zahlreichen intermediären Phänotypen und damit von hunderten Genen beeinflusst wird (■ Abb. 1). Das relative Risiko, welches eine bestimmte genetische Variante mit einem intermediären Phänotyp assoziiert, dürfte in der Regel wesentlich höher sein als jenes, welches diese Variante mit dem Endphänotyp KHK assoziiert. Wenn die genetischen Komponenten für den intermediären Phänotyp dann untersucht worden und bekannt sind, kann man die

Erfolgschancen des Auffindens einer Assoziation dieser Varianten mit einem Endpunkt wie KHK besser einschätzen. Sollte also eine genetische Variante nur eine minimale Assoziation mit dem LDL-Cholesterin-Spiegel haben, ist kaum zu erwarten, dass man eine Assoziation mit KHK nachweisen kann, außer diese Variante wirkt über einen anderen Weg als jenem über den LDL-Cholesterin-Stoffwechsel.

Ein weiterer Vorteil des Konzepts der intermediären Phänotypen ist, dass sie zu einer Art „Subphänotypisierung“ des Endphänotyps (der Erkrankung) verhelfen können. Um dies wiederum an einem Beispiel zu verdeutlichen, ist zu erwähnen, dass zahlreiche Patienten mit KHK eine Störung im Lipidstoffwechsel aufweisen. Wenn nun eine Genvariante von Interesse ist, welche direkt über die Störungen im Lipidstoffwechsel auf die KHK-Entstehung wirkt, wird die genetische Assoziation geschärft, wenn nur KHK-Patienten mit Störungen im Lipidstoffwechsel eingeschlossen sind. Die genetische Assoziation kann deutlicher und konsistenter beschrieben werden. Viele inkonsistente genetischen Assoziationsberichte können wohl auf diese Problematik zurückgeführt werden.

Definition

Intermediäre Phänotypen müssen den Kriterien von Prentice et al. [13] genügen:

1. Der intermediäre Phänotyp ist mit dem Endphänotyp (der Erkrankung) assoziiert. Am besten liegt ein Nachweis von prognostischer Bedeutung eines potenziellen intermediären Phänotyps für eine Erkrankung aus einer prospektiven populationsbasierten Kohorte der Allgemeinbevölkerung vor.
2. Der intermediäre Phänotyp weist eine genetische Komponente auf, d. h. er ist vererbbar (Nachweis z. B. durch Zwillingsstudien oder Segregationsanalysen).
3. Der intermediäre Phänotyp liegt im Entstehungspfad zwischen Genetik und Erkrankung und fokussiert auf einen Teilaspekt der Pathogenese.

Diese Kriterien entsprechen den operationalen Definitionen [1] und Richtlinien für Surrogatanalysen [13].

Weitere Eigenschaften

1. Der intermediäre Phänotyp sollte unabhängig vom Erkrankungsstatus sein, d. h. er sollte schon vor dem Auftreten der Erkrankung vorhanden sein und sich durch diese nicht ändern. Dies wird gewährleistet, wenn der Nachweis der in der Definition unter Punkt 1 geforderten Assoziation des intermediären Phänotyps mit dem Endphänotyp in einer prospektiven Studie erlangt werden konnte.
2. Innerhalb einer Familie kosegregieren der intermediäre Phänotyp und die

Erkrankung. Dies bestärkt den Nachweis des Punktes 3 der Definition.

3. Oft wird auch gefordert, dass der entsprechende intermediäre Phänotyp bei nichtbetroffenen Familienmitgliedern ebenfalls häufiger vorgefunden wird als in der generellen Bevölkerung.
4. Intermediäre Phänotypen konzentrieren sich auf einen speziellen Teil des Entstehungspfad vom Gen bzw. einem Netzwerk an Genen bis zum Endphänotyp. Damit sollten sie idealerweise nahe dem Genprodukt liegen, und nicht – wie im Surrogatmarkerkonzept – nahe an der Erkrankung.
5. Die Anzahl der genetischen und nichtgenetischen Faktoren (z. B. Le-

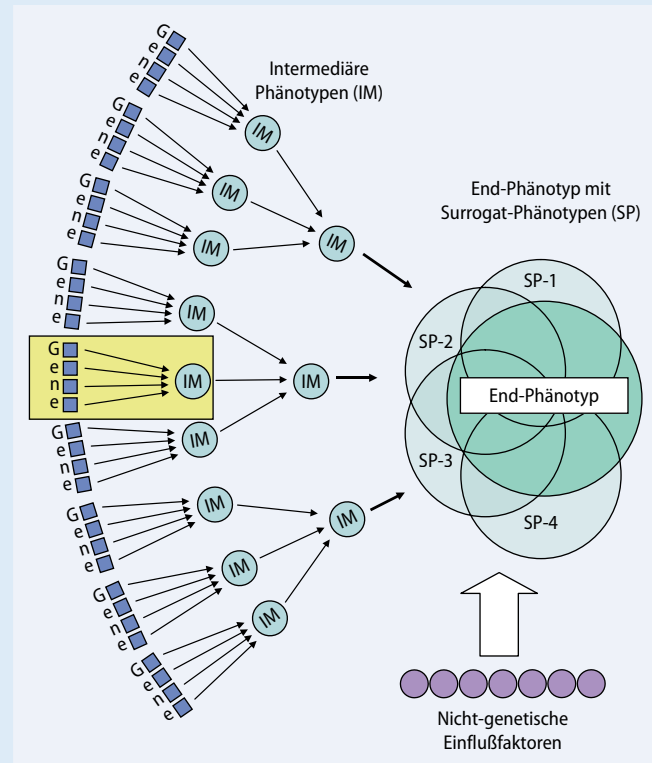


Abb. 1 ▲ Konzept der intermediären Phänotypen. Da an der Entstehung von komplexen Erkrankungen (Endphänotypen) zahlreiche Gene und Pathways involviert sind und diese daneben noch von nicht-genetischen Einflussfaktoren kompliziert wird, konzentriert man sich bei der Analyse eines intermediären Phänotyps (IM) auf Phänotypen, die mit der Entstehung der Endphänotypen schon klar in Zusammenhang gebracht wurden, heritabel sind und einen Teilaspekt im Entstehungsmechanismus der Erkrankung repräsentieren (gelb unterlegtes Rechteck). Der intermediäre Phänotyp ist ein wesentlich klarer fassbarer Phänotyp, wodurch es zu einer Reduktion der genetischen Heterogenität kommt. Der intermediäre Phänotyp sollte dabei möglichst nahe am untersuchten Gen liegen. Im Gegensatz dazu sollte der Surrogatphänotyp (SP) möglichst nahe am Endphänotyp liegen und diesen im optimalen Fall mehr oder weniger abbilden. Nähere Erklärungen s. Text

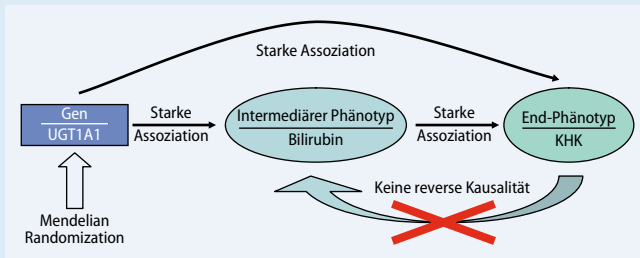


Abb. 2 ▲ Mendelian-Randomization-Konzept, dargestellt anhand der Assoziation von Bilirubin und des TA-Repeat-Promotor-Polymorphismus der hepatischen Uridin-Diphosphat-Glukuronosyltransferase (*UGT1A1*). Mit der Konzeption wird durch Zufall festgelegt, welches der beiden Allele des Vaters bzw. der Mutter jeweils an das Kind weitergegeben wird. Empfänger von 6 TA-Repeats im Promoter des *UGT1A1*-Gens haben im Durchschnitt deutlich niedrigere Bilirubinkonzentrationen (intermediärer Phänotyp). Nachdem niedrigere Bilirubinkonzentrationen mit koronarer Herzkrankheit (KHK, hier: Endphänotyp) assoziiert sind und bei diesen Patienten vermehrt Träger von 6 TA-Repeats gefunden werden, kann man davon ausgehen, dass die durch diesen Polymorphismus angeborenen, zeitlebens vorherrschenden, niedrigen Bilirubinkonzentrationen tatsächlich kausal mit KHK in Zusammenhang stehen. Damit kann eine reverse Kausalität im Sinne von niedrigen Bilirubinkonzentrationen bedingt durch die KHK ausgeschlossen werden. (Daten aus [11])

bensstilfaktoren), die den intermediären Phänotyp beeinflussen, sind geringer und leichter zu identifizieren als jene, die den relativ heterogenen Endpunkt beeinflussen.

- Intermediäre Phänotypen sind in der Regel objektiv, sehr exakt und leichter zu messen, v. a. wenn es sich um Laborparameter handelt. Sie können sowohl bei Erkrankten als auch bei Gesunden gemessen werden. Am besten lassen sich diese Untersuchungen in populationsbasierten Studien durchführen, da reine Patientengruppen eher Gefahr laufen, dass der intermediäre Phänotyp möglicherweise durch Gegenregulationsmechanismen beeinflusst wird, die durch die Erkrankung oder deren Behandlung hervorgerufen werden (z. B. Senkung der Blutdruckwerte durch antihypertensive Therapie).
- Häufig handelt es sich um quantitative Parameter (z. B. Blutglukosekonzentration), die es erlauben, eine quantitative Datenanalyse eines kontinuierlichen Parameters durchzuführen. Im Gegensatz dazu lässt eine qualitative Analyse (z. B. das Vorliegen oder Nichtvorliegen eines Diabetes) unberücksichtigt, ob eine Person gerade etwas oberhalb des Normwerts liegt oder hochpathologische Werte

aufweist. Zum Beispiel würden Blutglukosekonzentrationen von 127 mg/dl oder 350 mg/dl bei einer qualitativen Phänotypisierung für Diabetes mellitus die gleiche Wertigkeit haben. Es handelt sich somit um keine „Schwarz-Weiß-Analyse“, sondern es wird die gesamte Breite der Grauabstufungen von absolut gesund bis hochpathologisch berücksichtigt. Derartige Analysen haben in der Regel eine höhere statistische Power.

Die ursprünglich von Gottesmann u. Gould [5] in Bezug auf psychiatrische Erkrankungen postulierten Eigenschaften eines optimalen intermediären Phänotyps entsprechen den oben in der Definition und den weiteren Eigenschaften beschriebenen Punkten, sind hier aber speziell für den Kontext von kardiovaskulären Erkrankungen interpretiert.

Allgemeine Beispiele

Im Folgenden sind Beispiele angeführt, wie intermediäre Phänotypen bei der Identifizierung von Genen für komplexe Erkrankungen zum Einsatz kommen.

Koronare Herzerkrankung. Weit verbreitet sind Parameter des Lipidstoffwechsels wie LDL- und HDL-Choleste-

rin oder Lp(a), Marker der Inflammation (wie CRP) und antioxidative endogene Substanzen wie Bilirubin. Surrogatphänotypen würden hingegen auf Vorstufen oder Marker der generellen oder subklinischen Atherosklerose abzielen und sind oft einfacher zu messen als die KHK selbst. Es sind dies z. B. die Intima-Media-Dicke der Karotisarterien oder vaskuläre Kalzifikationen.

Diabetes mellitus Typ 2. Blutglukose (nüchtern sowie 2 h nach Glukosebelastung), Insulin, Adiponektin, Entzündungsmarker wie IL-6 oder CRP, freie Fettsäuren, usw. sind typische Faktoren [6, 7, 15].

Asthma und Atopie. Hier eignen sich bronchiale Hyperreaktivität und IgE-Serumspiegel [3].

Obstruktive Schlafapnoe. Kraniofaziale Morphometrie, ventilatorische Kontrolle, Schlaf- und zirkadianer Rhythmus, Adipositas, Körperfettverteilung, metabolisches Syndrom und bestimmte Hormonkonzentrationen, wie Leptin oder Insulin, sind geeignete Parameter [12].

Schizophrenie. Hier werden neurophysiologische Tests, wie die Bestimmung der P₅₀-Suppression bei akustisch evozierten Potenzialen und die Prä-Puls-Inhibition der Schreckreaktion [5], durchgeführt.

Beispiel 1: freie Fettsäuren als intermediärer Phänotypen für Diabetes mellitus Typ 2

Freie Fettsäuren (FFA) spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2. Dies wird v. a. durch den starken Zusammenhang zwischen erhöhten FFA-Konzentrationen und Insulinresistenz untermauert [2]. Weiter ist bekannt, dass hohe FFA-Konzentrationen ein wesentlicher Bestandteil der Lipotoxizität sind, die zu einer Schädigung der β -Zellen führt. Sie werden daher als entscheidendes Bindeglied zwischen Adipositas und Insulinresistenz für die Entstehung eines Typ-2-Diabetes angesehen [8]. Freie Fettsäuren werden v. a. in Momenten von hohem Energiebedarf durch lipolytische Enzyme aus Fettzellen freigesetzt. Kürzlich wurde die „adipose triglyceride lipase“ (ATGL) als jenes Enzym

identifiziert, welches aus Triglyzeriden die 1. der 3 Fettsäuren abspaltet [16] und daher substanziiell zu den FFA-Konzentrationen im Plasma beiträgt.

Aus diesem Grund haben wir untersucht, ob genetische Variationen innerhalb des *ATGL*-Gens die FFA- und die Glukosekonzentrationen beeinflussen und ob in weiterer Folge eine Erhöhung des Diabetesrisikos beobachtet werden kann [15]. Dazu wurden 12 Polymorphismen in einer Gruppe von mehr als 2400 Personen genotypisiert. Dabei zeigte sich, dass eine Gruppe von genetischen Varianten mit einer deutlichen Reduktion der FFA-Konzentrationen um 5–20% assoziiert war. 2 weitere relativ seltene Varianten waren mit einer Erhöhung der FFA-Konzentrationen und einer sehr deutlichen Erhöhung der Glukosekonzentrationen assoziiert. Im Einklang mit dieser Beobachtung war für die Träger dieser seltenen Varianten auch das Diabetes-mellitus-Typ-2-Risiko um das 3-Fache erhöht. Nachdem FFA die hepatische Insulinresistenz und eine erhöhte Glukoneogenese induzieren, dürfte *ATGL* eine wichtige Rolle in der Pathogenese metabolischer Störungen spielen.

Beispiel 2: Bilirubin als intermediärer Phänotyp für KHK

Bilirubin ist eine endogene, antioxidative Substanz, welche die Lipidoxidation unterdrückt und die Entstehung von atherosklerotischen Veränderungen verlangsamt. In mehreren epidemiologischen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen niedrigen Serumbilirubinkonzentrationen und KHK gezeigt. In Kopplungsanalysen lokalisierten wir eine chromosomale Region auf Chromosom 2, in welcher eines der Hauptgene, die hepatische Uridin-Diphosphat-Glukuronosyltransferase (*UGT1A1*), liegt [10]. Im Promoter deren Gens ist ein TA-Repeat-Polymorphismus bekannt, welcher einen deutlichen Einfluss auf die Transkription ausübt. Träger von 6 TA-Repeats haben eine deutlich höhere Enzymaktivität als homozygote Träger von 7 TA-Repeats. Dadurch wird bei Trägern von 6 TA-Repeats mehr Bilirubin glukuronidiert und aus dem Blut ausgeschieden, und dies bewirkt wiederum niedrigere Serumbilirubinkonzentrationen.

In Zusammenarbeit mit der Framingham Heart Study haben wir uns die Frage

medgen 2007 · 19:304–308 DOI 10.1007/s11825-007-0036-0
© Springer Medizin Verlag 2007

F. Kronenberg · I.M. Heid
Genetik intermediärer Phänotypen

Zusammenfassung

Die Entstehung komplexer Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit oder Diabetes mellitus wird durch zahlreiche Gene beeinflusst, von welchen jedes einzelne einen oft eher geringen Beitrag liefert. Der Nachweis, dass bestimmte genetische Varianten mit komplexen Erkrankungen assoziiert sind, ist oft schwer zu führen und bedarf großer, gut charakterisierter Patienten- und Kontrollgruppen. Alternativ und Erfolg versprechend ist die Untersuchung so genannter intermediärer Phänotypen. Dabei handelt es sich um Parameter, die mit der Entstehung der Erkrankung in Zusammenhang stehen, genetisch determiniert sind und einen Teilaspekt unter mehreren im Entstehungsmechanismus der Erkrankung repräsentieren. Dadurch kommt

es zu einer Schärfung des Phänotyps und zu einer Reduktion der genetischen Heterogenität. Durch Untersuchung der Genetik solcher intermediärer Phänotypen statt der Genetik der Erkrankung an sich kann dieser Teilaspekt aufgeklärt werden. Besonders geeignet als intermediäre Phänotypen sind quantitative, gut messbare biochemische Parameter, wodurch im Gegensatz zu qualitativen Parametern eine deutlich verbesserte statistische Power erreicht werden kann.

Schlüsselwörter

Intermediärer Phänotyp · Assoziationsstudie · Polymorphismus · Quantitativer Phänotyp · Mendel-Randomisierung

Genetics of intermediate phenotypes

Abstract

The development of complex diseases such as coronary heart disease and diabetes mellitus is influenced by numerous genes. However, the contribution of a single gene is relatively small. The identification of genetic variants associated with complex diseases therefore requires large efforts and well-characterized groups of patients and controls. Alternatively, investigation of intermediate phenotypes instead of these complex endpoints seems to be more promising. An intermediate phenotype is usually already well known to be associated with the investigated disease, is heritable, and represents one aspect among others in the pathogenesis of the

complex disease. This results in an accentuation of the phenotype and reduction of genetic heterogeneity. Investigating the genetics of the intermediate phenotype instead of the genetics of the end phenotype allows elucidation of this aspect of the disease. Optimal intermediate phenotypes are quantitative, easy-to-measure biochemical parameters. This results in an increased statistical power in contrast to qualitative phenotypes.

Keywords

Intermediate phenotype · Association study · Polymorphism · Quantitative phenotype · Mendelian randomization

gestellt, ob Träger von 6 TA-Repeats mit den niedrigeren Serumbilirubinkonzentrationen häufiger eine KHK aufweisen als homozygote Träger von 7 TA-Repeats [11]. Tatsächlich wiesen Letztere ein um etwa 60–70% niedrigeres Risiko für KHK-Komplikationen auf. Dieses Beispiel zeigt 2 Umstände sehr deutlich auf:

1. Der TA-Repeat-Polymorphismus entfaltet seinen Einfluss auf KHK-Komplikationen indirekt über seinen Einfluss auf die Bilirubinkomplikationen.
2. Die Assoziation zwischen Bilirubin und KHK kann mit hoher Wahrscheinlichkeit als kausal angesehen werden, da jene Allele des TA-Repeat-Polymorphismus, die zeitlebens mit niedrigeren Serumbilirubinkonzentrationen einhergehen, bei Patienten mit KHK-Komplikationen deutlich und häufiger vorkommen als bei Personen ohne Komplikationen. Dies schließt somit aus, dass die niedrigen Serumbilirubinkonzentrationen bei KHK eine sekundäre Ursache einer KHK sind, ein Umstand, den wir als reverse Kausalität bezeichnen würden (■ **Abb. 2**) [11].

Mendelian Randomization

Die in den beiden obigen Beispielen beschriebenen Zusammenhänge dokumentieren sehr gut eine Untersuchungsmethode, welche als Mendelian Randomization bezeichnet wird (■ **Abb. 2**). Sie basiert darauf, dass mit der Konzeption durch Zufall festgelegt wird, welches der beiden Allele des Vaters bzw. der Mutter jeweils an das Kind weitergegeben wird und dies natürlich lebenslang bestehen bleibt. Die weitergegebene Allele entscheiden damit wesentlich, ob die Person z. B. zeitlebens einer hohen oder niedrigen Konzentration von Bilirubin ausgesetzt ist und somit auch das Risiko für die damit im Zusammenhang stehende Erkrankung. Die Assoziationen zwischen Polymorphismus und Erkrankung sind eher unanfällig für reverse Kausalität oder Konfounding. Reverse Kausalität würde bedeuten, dass der Erkrankungsstatus den Polymorphismus beeinflusst, was praktisch auszuschließen ist. Konfounding würde bedeuten, dass z. B. ein Lebensstilfaktor wie Rauchen sowohl mit der Erkrankung (was häufig der Fall ist) als auch mit dem Polymorphis-

mus (was eher unwahrscheinlich ist) assoziiert ist. Deshalb ist diese Methode sehr gut geeignet, kausale Zusammenhänge zu unterstreichen, was in konventionellen epidemiologischen Beobachtungsstudien oft schwer möglich ist.

Diese Methode wird in den letzten 5 Jahren mehr und mehr angewandt [4] und beruht auf einer Idee von Katan [9]. Erstmals verwendet wurde sie unseres Wissens im Jahr 1992, als Sandholzer et al. [14] klar zeigten, dass der Apolipoprotein(a)-Genort das Risiko für KHK durch seinen Einfluss auf die Lp(a)-Konzentrationen determiniert. Damit war eigentlich bereits damals eindeutig nachgewiesen, dass Lp(a) ein primärer, genetisch determinierter Risikofaktor für KHK ist [14], eine Diskussion, die die Wissenschaftler zu dieser Zeit sehr intensiv beschäftigte. Mit den Kenntnissen der Mendelian Randomization hätte diese Diskussion deutlich abgekürzt werden können.

Fazit

Da viele Gene zu komplexen Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit oder Diabetes mellitus beitragen und der Beitrag der einzelnen Gene oft relativ gering ist, bedarf es meist großer Gruppen an Patienten und Kontrollen, um diese nachzuweisen. Wesentlich Erfolg versprechender ist die Untersuchung so genannter intermediärer Phänotypen, die mit der Entstehung der Erkrankung bereits klar in Zusammenhang gebracht wurden, erblich sind und einen Teilaspekt im Entstehungspfad von der Genetik zur Erkrankung beschreiben. Da diese Phänotypen von weniger Genen und weniger anderen Faktoren beeinflusst werden wie die entsprechenden Endphänotypen, ist es leichter, in einem ersten Schritt die genetische Beeinflussung dieser intermediären Phänotypen aufzuklären.

Korrespondenzadresse

F. Kronenberg

Division für Genetische Epidemiologie,
Department für Medizinische Genetik,
Molekulare und Klinische Pharmakologie,
Medizinische Universität Innsbruck,
Schöpfungstraße 41, 6020 Innsbruck,
Österreich
Florian.Kronenberg@i-med.ac.at

Danksagung. Eigene Arbeiten, die in dieser Übersicht besprochen worden sind, wurden durch das GEN-AU Projekt GOLD (Genomics of Lipid-Associated Disorders) und das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN) Deutschland gefördert.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Baron RM, Kenny DA (1986) The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Pers Soc Psychol* 51: 1173–1182
2. Boden G, Shulman GI (2002) Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest [Suppl 3]* 32: 14–23
3. Contopoulos-Ioannidis DG, Kouri IN, Ioannidis JP (2007) Genetic predisposition to asthma and atopy. *Respiration* 74: 8–12
4. Davey SG, Ebrahim S (2003) Mendelian randomization: can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *Int J Epidemiol* 32: 1–22
5. Gottesman II, Gould TD (2003) The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 160: 636–645
6. Heid IM, Wagner SA, Gohlke H et al. (2006) Genetic architecture of the *APM1* gene and its influence on adiponectin plasma levels and parameters of the metabolic syndrome in 1727 healthy Caucasians. *Diabetes* 55: 375–384
7. Huth C, Heid IM, Vollmert C et al. (2006) IL6 gene promoter polymorphisms and type 2 diabetes: joint analysis of individual participants' data from 21 studies. *Diabetes* 55: 2915–2921
8. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM (2006) Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 444: 840–846
9. Katan MB (1986) Apolipoprotein E isoforms, serum cholesterol, and cancer. *Lancet* 1: 507–508
10. Kronenberg F, Coon H, Gutin A et al. (2002) A genome scan for loci influencing anti-atherogenic serum bilirubin levels. *Eur J Hum Genet* 10: 539–546
11. Lin J-P, O'Donnell CJ, Schwaiger JP et al. (2006) Association between UGT1A1*28 allele, bilirubin levels, and coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *Circulation* 114: 1476–1481
12. Palmer LJ, Redline S (2003) Genomic approaches to understanding obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 135: 187–205
13. Prentice RL (1989) Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med* 8: 431–440
14. Sandholzer C, Saha N, Kark JD et al. (1992) Apo(a) isoforms predict risk for coronary heart disease: a study in six populations. *Arterioscler Thromb* 12: 1214–1226
15. Schoenborn V, Heid IM, Vollmert C et al. (2006) The *ATGL* gene is associated with free fatty acids, triglycerides and type 2 diabetes. *Diabetes* 55: 1270–1275
16. Zimmermann R, Strauss JG, Haemmerle G et al. (2004) Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase. *Science* 306: 1383–1386