

Aus der
Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik
Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie
der Universität Tübingen
Siegfried Weller Institut für Unfallmedizinische Forschung

**Einfluss von SNPs, welche mit dem Ernährungszustand
assoziiert sind, auf das Outcome von Patienten und
Patientinnen in der Unfallchirurgie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Weis, Hannah Sofie**

2025

Dekan:

Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter:

Professorin Dr. S. Ehnert

2. Berichterstatter:

Privatdozentin Dr. K. Grundmann-Hauser

Tag der Disputation: 31.07.2025

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Auswirkungen des Ernährungszustandes auf das klinische Outcome | 2 |
| 1.1.1 | Mangelernährung | 2 |
| 1.1.2 | Übergewicht und Adipositas | 3 |
| 1.2 | Nutrigenetik und <i>Single Nucleotide Polymorphisms</i> (SNPs) | 7 |
| 1.2.1 | Nutrigenetik und Nutrigenomik | 7 |
| 1.2.2 | Definition SNPs | 8 |
| 1.2.3 | Auswahl der in der Arbeit untersuchten SNPs | 9 |
| 1.2.4 | Stand der Forschung | 10 |
| 1.3 | Fragestellung und Ziel der Arbeit | 19 |
| 2 | Material und Methoden | 21 |
| 2.1 | Studiendesign | 21 |
| 2.1.1 | Ethikkommission mit Ethiknummer | 21 |
| 2.1.2 | Überblick über Aufbau und Ablauf der Studie | 21 |
| 2.1.3 | KIKS Projekt | 22 |
| 2.2 | Einschluss von Patientinnen und Patienten | 22 |
| 2.2.1 | Einverständniserklärung | 22 |
| 2.2.2 | Rekrutierung der Patientinnen und Patienten | 23 |
| 2.2.3 | Datenerhebung | 24 |
| 2.3 | Analyse der SNPs | 27 |
| 2.3.1 | Probengewinnung | 27 |
| 2.3.2 | DNA-Isolation | 27 |
| 2.3.3 | ARMS-PCR | 28 |
| 2.3.4 | Gelelektrophorese | 31 |
| 2.4 | Statistische Auswertung | 33 |
| 3 | Ergebnisse | 35 |
| 3.1 | Deskriptive Statistik | 35 |
| 3.1.1 | BMI | 35 |
| 3.1.2 | Taillenumfang | 36 |
| 3.1.3 | Komplikationen | 37 |

| | | |
|--------|--|----|
| 3.1.4 | SNPs | 38 |
| 3.2 | Ergebnisse der statistischen Auswertung | 40 |
| 3.2.1 | Alter und Geschlecht | 40 |
| 3.2.2 | BMI | 40 |
| 3.2.3 | Taillenumfang | 46 |
| 3.2.4 | NRS | 48 |
| 3.2.5 | Verweildauer | 49 |
| 3.2.6 | CRP | 52 |
| 3.2.7 | Komplikationen | 55 |
| 3.2.8 | FINDRISC | 57 |
| 3.2.9 | Bewegung | 60 |
| 3.2.10 | Diabetes Mellitus | 61 |
| 3.2.11 | Zusammenhänge zwischen den Variablen | 64 |
| 3.3 | Zusammenfassung der Ergebnisse | 65 |
| 4 | Diskussion | 67 |
| 4.1 | Häufigkeitsverteilung der SNP-Varianten in der Studienpopulation im europäischen und weltweiten Vergleich | 67 |
| 4.2 | BMI, Taillenumfang und Mangelernährung | 68 |
| 4.2.1 | Einordnung des durchschnittlichen BMIs und Taillenumfangs der Studienpopulation im Vergleich zur deutschen Bevölkerung | 68 |
| 4.2.2 | Definition der klinischen Relevanz für die BMI- und Taillenumfangs-Differenzen | 69 |
| 4.2.3 | SNPs des FTO-Gens (Rs1421085, Rs1121980 und Rs9939609) | 71 |
| 4.2.4 | LEPR (Rs1137101) | 73 |
| 4.2.5 | UCP1 (Rs12502572) | 74 |
| 4.2.6 | IL6R (Rs2228145) | 75 |
| 4.2.7 | Messfehler bei der Erhebung des Taillenumfangs und Unter- oder Überschätzung des eigenen Körpergewichts | 77 |
| 4.2.8 | Unterschiede der Ergebnisse zwischen Frauen und Männern | 77 |
| 4.3 | Diabetes Mellitus und FINDRISC | 81 |
| 4.4 | Bewegung | 84 |
| 4.5 | Komplikationen | 85 |

| | | |
|-------|---------------------------|-----|
| 4.6 | Verweildauer | 87 |
| 4.7 | Entzündung (CRP) | 88 |
| 4.8 | Limitationen | 89 |
| 4.9 | Fazit und Ausblick | 91 |
| 5 | Zusammenfassung | 94 |
| 6 | Anhang | 96 |
| 6.1 | Material und Methoden | 96 |
| 6.1.1 | Fragebögen | 96 |
| 6.1.2 | Materialien und Geräte | 97 |
| 6.2 | Ergebnisse | 99 |
| 6.2.1 | Deskriptive Statistik | 99 |
| 7 | Literaturverzeichnis: | 102 |
| 8 | Erklärung zum Eigenanteil | 111 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Linkage Disequilibrium (LD) | 12 |
| Abbildung 2: Studiendesign | 21 |
| Abbildung 3: Auswertung der Ergebnisse einer Gelelektrophorese | 33 |
| Abbildung 4: Einteilung der Studienpopulation nach Body mass index (BMI) | 36 |
| Abbildung 5: Häufigkeit des Auftretens von Komplikationen (in Prozent) in der Studienpopulation, kategorisiert nach Art der Komplikation. | 37 |
| Abbildung 6: Häufigkeit der SNP-Varianten in der untersuchten Studienpopulation | 38 |
| Abbildung 7: Häufigkeit der SNP-Allele in der untersuchten Studienpopulation im Vergleich mit der Prävalenz in Europa und weltweit. | 39 |
| Abbildung 8: Vergleich der BMI-Mittelwerte (kg/m ²) zwischen den SNP-Varianten..... | 41 |
| Abbildung 9: Einteilung der Patientinnen und Patienten in BMI-Quartile | 43 |
| Abbildung 10: Häufigkeit der SNP-Varianten nach BMI Quartilen..... | 44 |
| Abbildung 11: BMI-Quartile und Komplikationen (A) und Verweildauer (B).... | 45 |
| Abbildung 12: Vergleich der Taillenumfang Mittelwerte (in cm) zwischen den SNP-Varianten..... | 46 |
| Abbildung 13: Anteil an Patienten und Patientinnen (in Prozent) mit einem NRS \geq 3 | 49 |
| Abbildung 14: Tabellarische Darstellung der mittleren Verweildauer (Median in Tagen) nach SNP-Variante und Geschlecht | 50 |
| Abbildung 15: Signifikante Ergebnisse der Analysen zur Verweildauer im Krankenhaus: Darstellung und Vergleich der SNP-Varianten nach Geschlechtern differenziert | 51 |
| Abbildung 16: Tabellarische Darstellung des mittleren maximalen CRP-Werts (Median in mg/dl) nach SNP-Variante und Geschlecht, mit integrierter Heatmap. | 52 |
| Abbildung 17: Signifikante Ergebnisse der Analysen zum Zusammenhang SNP-Variante und Höhe des CRPs der untersuchten Patientinnen..... | 54 |
| Abbildung 18: Häufigkeit von Komplikationen in Prozent (%)..... | 55 |
| Abbildung 19: Signifikante Ergebnisse für das Auftreten von Komplikationen | 57 |

| | |
|--|----|
| Abbildung 20: Vergleich der Mediane des FINDRISC | 58 |
| Abbildung 21: Signifikante Unterschiede der mittleren Punktwerte des FINDRISC | 59 |
| Abbildung 22: Anteil an Patienten und Patientinnen, die keine 30 Minuten Bewegung am Tag haben. Ergebnisse für den LEPR | 61 |
| Abbildung 23: Häufigkeit von Diabetes Mellitus Typ 2 in Prozent (%)..... | 62 |
| Abbildung 24: Prozentualer Anteil von Patienten und Patientinnen mit Diabetes Mellitus Typ 2..... | 63 |
| Abbildung 25: Lineare Regressionsgeraden: Korrelation zwischen BMI (Body mass index) und Taillenumfang der Patientinnen und Patienten | 64 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Lösungen und Puffer für die DNA-Extraktion | 28 |
| Tabelle 2: Primer Sequenzen..... | 30 |
| Tabelle 3: Schema zur ARMS-PCR..... | 30 |
| Tabelle 4: Lösungen und Puffer für die Gel-Elektrophorese | 31 |
| Tabelle 5: Produktgrößen und Allel-Zuordnung nach ARMS-PCR der SNPs zur Auswertung der Gelelektrophorese | 32 |
| Tabelle 6: Signifikanz der Unterschiede in den Allelfrequenzen zwischen der Studienpopulation und den europäischen sowie weltweiten Populationen..... | 40 |
| Tabelle 7: Einteilung der Patientinnen und Patienten in BMI-Quartile..... | 42 |
| Tabelle 8: Deskriptive Statistik der CRP-Werte nach Rs2228145-Varianten des IL6R..... | 53 |
| Tabelle 9: Die Ergebnisse auf einen Blick | 66 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------|--|
| A | Adenin (Nukleotidbase) |
| ADAM-Protease | A Disintegrin And Metalloproteinase |
| Ala | Alanin (Aminosäure) |
| ARMS-PCR | amplification-refractory mutation system - polymerase chain reaction)/ allelspezifische Polymerase-Kettenreaktion |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| Asp | Asparaginsäure (Aminosäure) |
| ATZ | Alterstraumatologie |
| BG-Klinik | berufsgenossenschaftliche Klinik |
| BMI | Body mass index |
| C | Cytosin (Nukleotidbase) |
| CRP | C Reaktives Protein |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| DM | Diabetes Mellitus |
| DRG | Diagnosis Related Groups |
| <i>ebd.</i> | <i>ebenda</i> (Lateinisch: an demselben Ort; wird verwendet, um auf die gleiche Quelle wie zuvor im Text zu verweisen) |
| EDTA | Ethylendiamintetraessigsäure |
| <i>et al.</i> | <i>et alii</i> (Lateinisch: und andere; wird verwendet, um auf mehrere Autoren hinzuweisen, ohne alle Namen aufzulisten) |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FINDRISC | Finnish Diabetes Risk Score |
| FTO | Fat mass and obesity-associated gene |
| G | Gravitationskraft, hier: Beschleunigungsgröße der Zentrifuge, genannt G-Zahl/ Guanin (Nukleotidbase) |
| GLP-1 | Glucagon-like-Peptid-1 |
| GWAS | genomweite Assoziationsstudien |
| HbA1c | Hämoglobin A1c |
| HBM | HeartBeat-Medical |
| ID | Identifikationsnummer |

| | |
|------------|---|
| IFP | inner forward primer |
| IRP | inner reverse primer |
| IL6R | Interleukin-6-Rezeptor |
| KHK | koronare Herzkrankheit |
| KI | künstliche Intelligenz |
| KIKS | künstliche Intelligenz für klinische Studien |
| KliDo | klinische Dokumentation (des Krankenhaus- informationssystem Medico) |
| LD | Linkage Disequilibrium |
| LEP | Leptin |
| LEPR | Leptinrezeptor |
| m | männlich |
| Md | Median |
| mm | Minor |
| mM | Heterozygot/ mM = Konzentrationseinheit Millimolar |
| MM | Major |
| NRS | Nutritional Risk Screening |
| NaOH | Natriumhydroxid |
| ob | obese, hier: frühere Bezeichnung des Leptin-Gens |
| OFP | outer forward primer |
| ORP | outer reverse primer |
| p. | page, Seite/ pp. = pages, Seiten |
| PCR | Polymerase Chain Reaction (Polymerasekettenreaktion) |
| SNP | Single Nucleotide Polymorphism (Einzelnukleotidpolymorphismus) |
| SWI | Siegfried-Weller-Institut für Unfallmedizinische Forschung |
| RKI | Robert-Koch-Institut |
| T | Thymin (Nukleotidbase) |
| TBE-Puffer | Tris-Borat-EDTA-Puffer |
| Tris | Tromethamin |
| UCP1 | Uncoupling Protein 1 |
| UV | Ultraviolett |

| | |
|------|---------------------------|
| vgl. | vergleiche |
| w | weiblich |
| WHO | World Health Organisation |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

1 Einleitung

In den vergangenen Jahrzehnten hat weltweit die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas zugenommen. Die Folgen von Übergewicht und Adipositas, insbesondere mit Adipositas assoziierte Erkrankungen, stellen eine immer größer werdende Herausforderung für die Gesellschaft dar, vor allem in Bezug auf die Kosten und Kapazitäten der medizinischen Versorgung. In Deutschland war im Jahr 2013 die Mehrheit der Bevölkerung mit etwa 67 % der Männer und 53 % der Frauen übergewichtig oder adipös. Rund ein Viertel der Deutschen sind bereits von Adipositas betroffen (Schienkiewitz *et al.*, 2017).

Von der Zunahme des Anteils der übergewichtigen Bevölkerung inmitten einer Gesellschaft, die ein schlankes Schönheitsideal anstrebt, profitiert unter anderem die Abnehm-Industrie. Diese Branche bewirbt regelmäßig scheinbar neuartige und effektivere Methoden zur Gewichtsabnahme. Einige Anbieter machen aktuell sogar Werbung für genetische Tests als vermeintliche Lösung für die individuelle und ideale Ernährungsstrategie zur Erreichung eines optimalen Abnehmresultats. Mit dem Slogan: „Discover your Feel Good Body. Nachhaltig abnehmen mit DNA basierter Ernährung.“ (Teuber, 2023) wirbt die Firma Lykon auf ihrer Webseite für eine DNA-Analyse mit Erstellung eines individualisierten Ernährungs- und Fitnessplans. 40 % des Körpergewichts seien durch Genetik bestimmt und im Blut fände man die Antworten für „[...] Gesundheit und einen langfristigen Gewichtsverlust“ (Teuber, 2023). Die DNA-Analyse kostet bei Lykon 199,00 € und umfasst die Untersuchung einiger Einzelnukleotidpolymorphismen (zur Definition siehe Kapitel 1.2: Nutrigenetik und *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs)), die nach aktuellem Forschungsstand mit dem Ernährungszustand assoziiert sind. Im Rahmen der Analyse werden SNPs des FTO-Gens betrachtet, das auch Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist. Auf welche SNPs sich Lykon jedoch im Genauen fokussiert, wird auf der Webseite nicht transparent dargestellt (Teuber, 2023). Ergänzend kann zur DNA-Analyse noch ein Bluttest auf bestimmte Hormone durchgeführt und daraufhin eine individuelle Zusammenstellung eigener Lykon-Produkte wie Trinkmahlzeiten,

Proteinpulver und Supplements erworben werden. Nach Angaben eines Spiegel-Reporters, der eine solche Analyse zum Selbsttest durchgeführt hatte, sei die 64-seitige Auswertung lediglich vage, wenig hilfreich und in sich widersprüchlich. Die Ernährungsempfehlungen würden entgegen der Werbeversprechen, über eine geringe Personalisierung verfügen und sich nicht wesentlich von allgemeinen Empfehlungen zu einer gesunden und ausgewogenen Ernährung unterscheiden (Röhlig, 2020).

Übergewicht, Adipositas und der Wunsch nach Gewichtsverlust sind nicht nur in der allgemeinen Bevölkerung, auf Social Media und in Unternehmen wie Lykon allgegenwärtig. Vor allem in Krankenhäusern, der medizinischen und pharmazeutischen Forschung sowie der Pharmaindustrie sind Übergewicht und alle damit verbundenen Begleiterkrankungen äußerst bedeutende und aktuelle Themen. Die Prävention und Behandlung von Adipositas zur Vermeidung von Folgeerkrankungen und ihren Komplikationen ist ein zentrales Thema der medizinischen Forschung. Deshalb wird kontinuierlich nach neuen Methoden und Therapieansätzen gesucht, die eine Entwicklung von Adipositas eindämmt oder sogar vermeidet.

1.1 Auswirkungen des Ernährungszustandes auf das klinische Outcome

Störungen des Ernährungszustandes wie Untergewicht und Mangelernährung oder Übergewicht und Adipositas, können Faktoren für eine schlechtere Genesung und eine damit einhergehende Verlängerung des Krankenhausaufenthalts sowie des erhöhten Auftretens von Komplikationen sein. Diese Punkte werden im Folgenden genauer erläutert.

1.1.1 Mangelernährung

Die World Health Organisation (WHO) definiert Mangelernährung als eine unzureichende oder übermäßige Zufuhr von Nährstoffen, ein Ungleichgewicht an essentiellen Nährstoffen oder eine Störung der Nährstoffverwertung (WHO, 2021a). Mangelernährung kann sowohl durch Unterernährung (resultierend aus einem zu geringen Körpergewicht im Verhältnis zur Körpergröße und einem zu geringen Wachstum im Verhältnis zum Alter) als auch durch Übergewicht und Adipositas bedingt sein. Darüber hinaus können ein Mangel an Mikronährstoffen

oder ernährungsbedingte nicht-übertragbare Erkrankungen (wie kardiovaskuläre Erkrankungen, bestimmte onkologische Erkrankungen und Diabetes Mellitus) weitere Auslöser sein (*ebd.*). Insgesamt sind weltweit 1,9 Milliarden Erwachsene übergewichtig oder adipös, während 462 Millionen Erwachsene untergewichtig sind (WHO, 2021a). Mangelernährung zeigt eine Assoziation mit einer verlängerten Krankenhausaufenthaltsdauer und einer verzögerten Mobilisation nach einer Operation oder konservativen Behandlungsmaßnahme auf. Dabei treten signifikant mehr und häufiger Komplikationen auf (Ihle *et al.*, 2017). Mangelernährung ist also ein Risikofaktor für das Nicht-Erreichen eines gewünschten klinischen Ergebnisses. Die Prävalenz von Mangelernährung im Krankenhaus beträgt gemäß mehrerer Studien 20 % bis 50 % der Patientinnen und Patienten und steigt mit zunehmendem Alter, den Begleiterkrankungen und dem Pflegebedarf an. Zudem stellt allein der Krankenhausaufenthalt schon ein Risiko für die Entwicklung von Mangelernährung dar. Die Gründe hierfür sind ein verminderter Appetit und eine verringerte Nahrungsaufnahme aufgrund einer chirurgischen Therapie (Bellanti *et al.*, 2022). Dabei hängt eine Verschlechterung des Ernährungszustands mit begleitendem Gewichtsverlust während des Krankenhausaufenthalts signifikant mit einer verlängerten Verweildauer im Krankenhaus zusammen (Allard *et al.*, 2016).

Das Risiko für Mangelernährung wird in dieser Arbeit anhand des NRS (Nutritional Risk Screening, vgl. NRS 2002) definiert, welcher ab einem Ergebnis von ≥ 3 ein erhöhtes Risiko für eine Mangelernährung anzeigt. Das NRS ist ein Screening zur Einschätzung des Risikos für Mangelernährung im Krankenhaus und beinhaltet die Parameter Ernährungsstatus (Untergewicht im Sinne eines BMIs unter $20,5 \text{ kg/m}^2$ oder Gewichtsverlust über ein definiertes Gewicht über eine definierte Zeit) und Schwere der Erkrankung (Kondrup *et al.*, 2003).

1.1.2 Übergewicht und Adipositas

Übergewicht und Adipositas werden von der WHO als abnorme oder übermäßige Fettansammlung definiert, welche die Gesundheit beeinträchtigen kann (WHO, 2021b). Die Klassifizierung und indirekte Abschätzung der Fettmasse erfolgt durch den Body-Mass-Index (BMI). Ein BMI im Bereich von 25 kg/m^2 bis

29,9 kg/m² kennzeichnet das Vorliegen von Übergewicht, während ein BMI ab 30 kg/m² als Adipositas bezeichnet wird (WHO, 2000). Adipositas wird vor allem als Risikofaktor für die Entstehung von Folgeerkrankungen angesehen. Im Jahr 2020 hat die Bundesregierung Adipositas als eigenständige chronische Erkrankung in Deutschland anerkannt (Bundesministerium für Gesundheit, 2020). Im Jahr 2016 waren weltweit etwa 39 % der Erwachsenen übergewichtig und 13 % adipös. Bei Kindern und Jugendlichen betrug die entsprechende Prävalenz bereits 18 % (WHO, 2021b). Dabei steigt die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas mit zunehmendem Alter (Schienkiewitz *et al.*, 2022). Genauer wird Adipositas in die am häufigsten vorkommende primäre Adipositas (etwa 95 %) und seltenere sekundäre Adipositas (etwa 5 %) unterteilt (Herold, 2023). Ursachen der primären Adipositas können genetische Ursachen, Überernährung, körperliche Inaktivität, Lebensstil und psychische Faktoren sein (*ebd.*). Die sekundäre Adipositas wird verursacht durch endokrinologische Erkrankungen wie Morbus Cushing oder Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS), wie Hirntumoren (Herold, 2023). Die vorherrschende Ursache für die weltweit steigende Verbreitung von Übergewicht ergibt sich aus einem Ungleichgewicht zwischen Kalorienaufnahme und -verbrauch, was auf einen Mangel an körperlicher Bewegung kombiniert mit einem gleichzeitig erhöhten Konsum energiereicher Lebensmittel zurückzuführen ist (WHO, 2021b).

Adipositas kann sowohl direkte Komplikationen verursachen als auch ein Risikofaktor für die Entstehung weiterer Erkrankungen sein. Komplikationen, die im Zusammenhang mit Adipositas auftreten können, sind: Das metabolische Syndrom (bestehend aus Adipositas, arterieller Hypertonie, Glukosetoleranzstörung oder Diabetes Mellitus Typ 2, Hyperurikämie und Dyslipoproteinämie), eine nicht Alkoholische Fettlebererkrankung und hormonelle Störungen (Herold, 2023). Ein adipöser Ernährungszustand erhöht das Risiko für folgende Erkrankungen: Arterielle Hypertonie, Koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, Thrombosen und damit assoziierten Komplikationen, Schlafapnoe-Syndrom, Cholezystolithiasis, Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, maligne Krebserkrankungen und Arthrosen (*ebd.*). Zudem verschlechtert Adipositas die Prognose einer Herzinsuffizienz (Herold, 2023).

Zusammenfassend neigen Menschen mit erhöhtem BMI (insbesondere ab einem BMI von $> 30 \text{ kg/m}^2$) dazu, weitere mit Übergewicht assoziierte Erkrankungen zu entwickeln, die insbesondere im Krankenhaus erhebliche Auswirkungen auf den Erfolg von Therapien und den Prozess der Genesung haben können. Adipositas gehört mit Rauchen und Alkoholismus zu den drei wichtigsten Ursachen für vermeidbare Erkrankungen und Todesfälle (Herold, 2023). Es konnte gezeigt werden, dass Patientinnen und Patienten der Traumatologie mit Adipositas (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (Hatchimonji *et al.*, 2020), eine verlängerte Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation des Krankenhauses und eine erhöhte Komplikationsrate aufweisen (Liu *et al.*, 2013, Haynes *et al.*, 2017). Eine erhöhte Komplikationsrate umfasst unter anderem die signifikant häufigere Entwicklung von postoperativen Wundheilungsstörungen bei adipösen Patientinnen und Patienten (Egbert *et al.*, 2020). Als Begründung für die Entstehung von Komplikationen wird vor allem angenommen, dass die mit Adipositas verbundenen Begleiterkrankungen wie Entzündungszuständen, Hyperglykämie oder Insulinresistenz dafür verantwortlich sind (Liu *et al.*, 2013). Insbesondere die Kombination von Adipositas und Diabetes Mellitus geht häufig mit vermehrten postoperativen Komplikationen einher, was zu einer gesteigerten postoperativen Morbidität und Mortalität führen kann (*ebd.*). Dies lässt sich auf das komplexe Zusammenspiel von einer zentralen Adipositas, einem entzündlichen Zustand des Körpers (der durch den erhöhten Körperfettanteil begünstigt wird), Hyperkoagulation und Hyperglykämie zurückführen (Doyle *et al.*, 2010). Adipositas ist also insgesamt mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Bei der Betrachtung von Übergewicht (BMI = $25 \text{ kg/m}^2 - 29,9 \text{ kg/m}^2$) im Vergleich zum Normalgewicht (BMI = $20,5 \text{ kg/m}^2 - 24,9 \text{ kg/m}^2$) zeigen sich jedoch keine eindeutigen Zusammenhänge mit den zuvor genannten negativ prognostischen Faktoren, wie dies bei Patientinnen und Patienten mit Adipositas zu beobachten ist. In manchen Studien scheint moderates Übergewicht sogar einen gewissen protektiven Charakter im Vergleich zu Normal-/ und Untergewicht zu haben (Dvorak *et al.*, 2020, Doehner *et al.*, 2010). Dies wird als „Adipositas Paradoxon“ bezeichnet und beschreibt, dass bei einem BMI im Bereich zwischen 25 kg/m^2 und 30 kg/m^2 (Übergewicht nach der WHO-Einteilung) das niedrigste

Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Normalgewichtigen bestehe (Dvorak *et al.*, 2020, Doehner *et al.*, 2010).

Die Therapie von Übergewicht und Adipositas setzt sich nach aktuellem Stand aus drei Säulen zusammen. Diese umfassen eine Ernährungsumstellung mit Kalorienreduktion, Bewegungstherapie und Ausdauertraining (Herold, 2023). Ergänzt werden kann dies noch durch eine Verhaltenstherapie oder gruppenspezifische Therapieformen, um verbesserte Ergebnisse zu erzielen (*ebd.*). Medikamentös gibt es dagegen noch keine allgemein empfohlene Therapie (Herold, 2023). Neben den bereits zugelassenen Medikamenten Orlistat und Liraglutid, ist jedoch seit Juni 2021 das Diabetesmedikament Semaglutid unter dem Handelsnamen „Wegovy“ von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) zur Adipositas-therapie zugelassen (Eckert, 2023). In Deutschland ist „Wegovy“ seit Juli 2023 für Personen mit einem Body-Mass-Index (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ oder $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ in Kombination mit einer Adipositas-assoziierten Begleiterkrankung zugelassen (*ebd.*). Der Gemeinsame Bundesausschuss hat „Wegovy“ jedoch als Lifestyle-Arzneimittel eingestuft, wodurch es von der Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung ausgeschlossen wurde (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2024). Semaglutid wirkt als GLP1-Rezeptor-Agonist. Glucagon-like-Peptid-1 (GLP-1) wird von den L-Zellen des Ileums und des Kolons bei der Aufnahme von Nährstoffen freigesetzt (Koliaki und Doupis, 2011). GLP-1 bindet an Rezeptoren in verschiedenen Geweben, darunter den Betazellen der Bauchspeicheldrüse, der Magenschleimhaut, den Nieren, dem Herz und dem Hypothalamus. Es fördert die Insulinfreisetzung bei erhöhtem Blutzuckerspiegel, hemmt die Freisetzung von Glukagon, verlangsamt die Magenentleerung und reduziert die Nahrungsaufnahme (Lee und Jun, 2014, Donnelly, 2012). Synthetische GLP-1-Agonisten sind im Vergleich zu GLP-1 resistenter gegen den enzymatischen Abbau durch das Enzym Dipeptidyl-Peptidase 4 und weisen eine längere Halbwertszeit auf (Chao *et al.*, 2023). Eine Metastudie von Moiz *et al.* (2024) zeigte, dass die wöchentliche Gabe von Semaglutid zu Gewichtsverlust führte und positive Effekte auf kardiovaskuläre Risikofaktoren wie BMI, Taillenumfang und Blutdruck hatte (*ebd.*). Sollten sich konservative Therapien insbesondere bei

hochgradiger Adipositas (BMI > 40 kg/m²) als erfolglos erweisen, können die im chirurgischen Bereich etablierten bariatrischen Operationen (vorzugsweise eine Verkleinerung des Magenreservoirs) eingesetzt werden, um eine Gewichtsreduktion zu erreichen und das Risiko für Folgeerkrankungen zu reduzieren (Herold, 2023).

Die diagnostische Präzision des BMIs im Hinblick auf die Bewertung von Übergewicht und Adipositas ist begrenzt, wenn es um das Risiko für Folgeerkrankungen geht. Dies liegt daran, dass der BMI keine Berücksichtigung der Körperzusammensetzung ermöglicht, insbesondere wenn es um das Verhältnis von Muskel- zu Fettgewebe sowie der Verteilung des Fettgewebes in subkutanes und viszerales Fettgewebe geht (Feller *et al.*, 2010). Im Gegensatz dazu erlaubt die Messung des Taillenumfangs eine differenziertere Beurteilung der Fettverteilung, was zu einer zuverlässigeren Risikoeinschätzung für assoziierte Erkrankungen wie Diabetes Mellitus Typ 2 führt (*ebd.*).

Für Männer gilt ein Taillenumfang von unter 94 cm als normal, für Frauen hingegen gelten weniger als 80 cm als normaler Taillenumfang (WHO, 2011). Nach der WHO ist der Taillenumfang bei Männern ab 102 cm und bei Frauen ab 88 cm als erhöht einzustufen (WHO, 2011, Lean *et al.*, 1995).

1.2 Nutrigenetik und *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs)

1.2.1 Nutrigenetik und Nutrigenomik

Das Gebiet der Nutrigenetik befasst sich mit Zusammenhängen zwischen genetischer Veranlagung und Ernährung sowie Erkrankungen, die mit Ernährung assoziiert werden. Dies beinhaltet die Erforschung von Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs, *Single Nucleotide Polymorphisms*), welche die Aktivität von Stoffwechselwegen, sowie verschiedenste Komponenten der Nahrungsaufnahme und -verarbeitung beeinflussen können.

Die Nutrigenomik hingegen beschäftigt sich mit den Auswirkungen von Ernährung auf die Aktivität und Expression von Genen. Dabei ist bekannt, dass Nährstoffe die Genexpression beeinflussen und den individuellen Phänotyp verändern können (Farhud *et al.*, 2010).

In den sogenannten genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) werden durch groß angelegte Genomstudien jene Genvarianten identifiziert, die mit einem erhöhten Risiko für Erkrankungen assoziiert sind (Borchers, 2022). SNPs dienen hierfür als Marker und die Ergebnisse geben Aufschluss darüber, ob in einer Population ein spezifischer Phänotyp wie Adipositas in Verbindung mit einem oder mehreren spezifischen SNPs vermehrt auftritt (*ebd.*). Diese Zusammenhänge zeigen jedoch zunächst nur eine Korrelation. Eine Interpretation der Ergebnisse kann besonders dann erschwert sein, wenn die identifizierten SNPs in nicht-kodierenden Regionen liegen und sich keine kausale Verbindung zwischen SNP und Phänotyp herstellen lässt (*ebd.*). Zudem ist nicht klar, in welchem Maße das gemeinsame Auftreten mehrerer SNPs den Phänotyp beeinflusst. Besonders bei komplexen Erkrankungen kann davon ausgegangen werden, dass sowohl häufige Allele mit kleiner Wirkung als auch seltene Allele mit großer Wirkung wichtige Bestandteile der genetischen Struktur komplexer Merkmale sind (Katsanis, 2016). Die Ergebnisse der GWAS können so neue Ansatzpunkte für die weitere Untersuchung von Pathomechanismen, neuer potentieller Angriffspunkte für medikamentöse Therapien oder das Erstellen von Risikoprofilen für bestimmte Erkrankungen liefern (Borchers, 2022).

1.2.2 Definition SNPs

SNP sind die häufigste Form genetischer Variationen des Menschen. Es handelt sich um Varianten eines einzelnen Basenpaares in einem definierten DNA Abschnitt (Arndt und Gressner, 2019). Die DNA liegt als Doppelstrang vor, der aus zwei komplementären Nukleotidketten besteht (Zschocke und Schaaf, 2018). Die Nukleotide bestehen aus jeweils einer Base (Adenin (A), Thymin (T), Cytosin (C) und Guanin (G)) sowie einer Zucker- und einer Phosphatgruppe (*ebd.*). Die Abfolge dieser Nukleotide bildet die genetische Information für die Funktionen des menschlichen Organismus (Zschocke und Schaaf, 2018). Die jeweils seltenere Variante des betreffenden Genlokus hat definitionsgemäß eine Häufigkeit von mindestens einem Prozent innerhalb der Bevölkerung (*ebd.*). Im Gegensatz zu somatischen Punktmutationen handelt es sich bei SNPs um Veränderung auf den Chromosomen der Keimzellen, wodurch die SNP-Variante vererbt wird (*ebd.*). Die Mehrheit der SNPs erfüllt keine funktionelle Rolle (Arndt

und Gressner, 2019). Liegt jedoch ein Basenaustausch in einem kodierenden Bereich des Gens vor, kann dies zu einer Veränderung der Aminosäuresequenz des resultierenden Proteins führen, was dessen Struktur und Funktion beeinflussen kann (*ebd.*). Ein Funktionsverlust (Loss of function) kann auftreten, wenn das Protein aufgrund einer veränderten Sekundär- oder Tertiärstruktur vorzeitig abgebaut wird, seine physiologische Aktivität durch den Verlust einer funktionell wichtigen Domäne verringert wird, oder wenn es die Fähigkeit verliert, an andere Proteine zu binden (Zschocke und Schaaf, 2018). Darüber hinaus kann die Funktion des Proteins auch verändert sein, indem entweder eine Steigerung der ursprünglichen Funktion (gain of function) auftritt oder durch die veränderte Aminosäuresequenz völlig neue Funktionen entstehen (*ebd.*). Eine Veränderung der Genexpression kann auftreten, wenn die genetische Variante regulatorische Regionen wie den Promotorbereich oder Enhancer-Elemente betrifft (*ebd.*). Diese Veränderungen können die Bindung von Transkriptionsfaktoren beeinflussen, was zu einer verminderten oder erhöhten Transkription des betroffenen Gens führt (*ebd.*). SNPs, die in Start- oder Stoppcodons auftreten, beeinflussen möglicherweise den Beginn oder das Ende der Translation, was ebenfalls weitreichende funktionelle Konsequenzen haben kann (Schmidt, 2023). Zusätzlich können Insertionen oder Deletionen von Basenpaaren innerhalb von Genen oder regulatorischen Regionen zu Frameshift-Mutationen führen, die das gesamte Proteinprodukt verändern oder die Genexpression stören (*ebd.*).

1.2.3 Auswahl der in der Arbeit untersuchten SNPs

Angesichts der bereits dargestellten Zusammenhänge zwischen dem Ernährungszustand und der Komplikationsrate sowie der Prognose von Patientinnen und Patienten im Krankenhaus wurden für diese Arbeit sechs spezifische SNPs ausgewählt, die einer explorativen Analyse unterzogen werden. Diese SNPs wurden aufgrund ihrer bisherigen Assoziationen mit dem Ernährungszustand oder damit verbundenen Erkrankungen ausgewählt. Im folgenden Abschnitt wird genauer auf die relevanten Studien eingegangen, die diese Zusammenhänge untersuchen.

Die Auswahl der SNPs erfolgte im Rahmen des Forschungsvorhabens unter der Berücksichtigung, dass jeder Genotyp (Minor (mm), Heterozygot (mM) und Major (MM)) eine Häufigkeit von mindestens 10 % in der Bevölkerung aufweist. Dies wurde angestrebt, um sicherzustellen, dass die Fallzahlen für statistische Analysen als potenziell ausreichend betrachtet werden können. Es wurden die folgenden drei verschiedenen SNPs des Fat mass and obesity-associated gene (FTO) untersucht: *Rs1421085* (FTO-SNP1), *Rs1121980* (FTO-SNP2) und *Rs9939609* (FTO-SNP3). Zur besseren Übersicht werden sie in dieser Arbeit als FTO-SNP1, -SNP2 und -SNP3 bezeichnet. Darüber hinaus wurden die SNPs *Rs1137101* des Leptinrezeptor-Gens (LEPR), *Rs12502572* des Gens für das Uncoupling Protein 1 (UCP1) und *Rs2228145* des Gens für den Interleukin-6-Rezeptor (IL6R) untersucht.

Die untersuchten SNPs können zu drei unterschiedlichen Genotypen am jeweiligen Genlocus führen, die wie folgt beschrieben werden:

- Homozygot Major (MM): Beide Genkopien tragen das in der Bevölkerung am häufigsten vorkommende Allel.
- Homozygot Minor (mm): Beide Genkopien tragen das seltenere Allel.
- Heterozygot (mM): Eine Genkopie trägt das häufigere, die andere Genkopie das seltenere Allel.

1.2.4 Stand der Forschung

1.2.4.1 FTO-Gen (Fat mass and obesity-associated gene)

Das FTO Gen war das erste Gen, welches im Rahmen einer genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) mit Übergewicht in Verbindung gebracht wurde (Yang *et al.*, 2017). Das FTO Gen befindet sich auf Chromosom 16 und kodiert für eine Fe(II)- und 2-Oxoglutarat-abhängige DNA-Demethylase (Gerken *et al.*, 2007), die im Zellkern lokalisiert und an verschiedenen Stoffwechsel-Schritten wie der DNA-Reparatur, dem Fettsäurestoffwechsel und posttranslationaler Modifikationen beteiligt ist (Hausinger, 2004). Die Ergebnisse von *in-vitro*-Experimenten weisen darauf hin, dass das FTO-Gen beim Menschen eine Genregulation auf RNA-Ebene ausübt. Die FTO-mRNA ist in verschiedenen

Gewebe nachweisbar, wobei die höchste Konzentration im Gehirn verzeichnet wurde, insbesondere im Hypothalamus als zentraler Ort für die Regulierung des Energiegleichgewichts (Gerken *et al.*, 2007). Dies gilt als entscheidender Faktor zur Erklärung der Auswirkungen des FTO-Gens auf das Körpergewicht (*ebd.*). Darüber hinaus scheinen verschiedene SNP-Risikovarianten das Appetit- und Sättigungsgefühl zu beeinflussen und die Nahrungsaufnahme zu fördern (Speakman, 2015). Außerdem spielt das FTO-Gen eine wichtige Rolle bei der Adipogenese, indem es die Bildung von Adipozyten stimuliert (Wu *et al.*, 2010). FTO gilt zusammenfassend als der robusteste und bedeutendste genetische Faktor für die Entstehung der polygenen Adipositas (Harbron *et al.*, 2014). Von rund 89 Varianten des FTO-Gens (Claussnitzer *et al.*, 2015), wurden in Studien 26 SNPs mit dem BMI in Verbindung gebracht (Crovesy und Rosado, 2019). In dieser Arbeit werden die folgenden drei SNPs des FTO-Gens untersucht: *Rs1421085* (FTO-SNP1), *Rs1121980* (FTO-SNP2) und *Rs9939609* (FTO-SNP3).

Zwischen einigen SNPs besteht ein *Linkage Disequilibrium (LD)*. *Linkage* bedeutet, dass eine Verbindung zwischen Genen auf dem gleichen Chromosom besteht, sodass diese nicht nach dem Zufallsprinzip verteilt und nur selten neu kombiniert werden (Sadava *et al.*, 2019). Je kleiner der Abstand (in Basenpaaren) zwischen zwei Genen, desto geringer ist die Rekombinationshäufigkeit zwischen ihnen (*ebd.*). *Linkage Disequilibrium* bedeutet dementsprechend, dass zwei Allele, die an unterschiedlichen Genorten miteinander assoziiert sind, seltener oder häufiger gemeinsam vorkommen, als per Zufall angenommen (Slatkin, 2008). Treten zwei Allele statistisch rein zufällig miteinander auf, spricht man von einem *Linkage Equilibrium*. Eng miteinander verbundene polymorphe SNPs neigen dazu, in einem starken LD zueinander zu stehen (*ebd.*). Die Größe des LDs wird mit den Rechengrößen D' und R^2 beschrieben. D' ist ein Indikator für die Segregation von Allelen für zwei genetische Varianten. Die Werte für D' reichen von 0 bis 1, wobei höhere Werte auf eine enge Verknüpfung der Allele hinweisen (*ebd.*). R^2 ist ein Maß für die Korrelation von Allelen für zwei genetische Varianten. Die Werte liegen zwischen 0 und 1. Je höher der Wert, desto höher die Korrelation (Slatkin, 2008).

In Abbildung 1 ist das *LD* für die drei in dieser Studie untersuchten SNPs (*Rs1421085*, *Rs1121980* und *Rs9939609*) des *FTO*-Gens sowie für vier weitere SNPs, die mit Übergewicht oder Diabetes mellitus assoziiert sind, mittels einer Heatmap dargestellt.

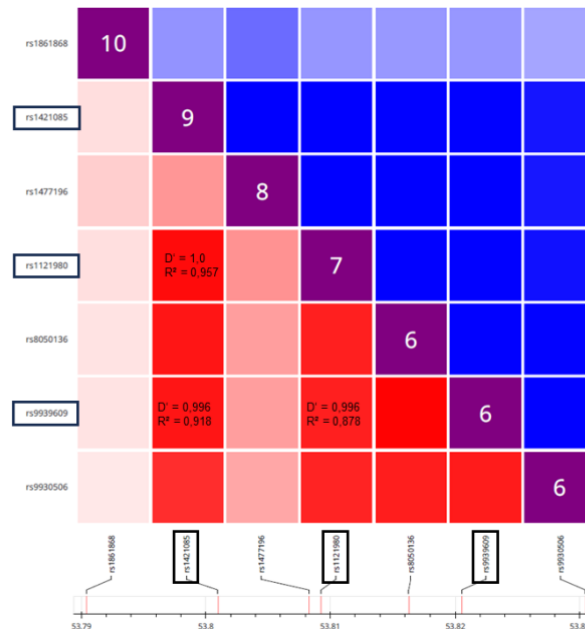


Abbildung 1: Linkage Disequilibrium (LD)

der folgenden 7 SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) des *FTO*-Gens: *Rs1861868*, *Rs1421085*, *Rs1477196*, *Rs1121980*, *Rs8050136*, *Rs9939609*, *Rs9930506*. Erstellt mit LDmatrix Tool (Machiela, 2015). Betrachtung der Werte für D' und R^2 zwischen den in der Arbeit untersuchten SNPs des *FTO*-Gens: *rs1421085*, *rs1121980* und *rs9939609*. Ergebnisse für *Rs1421085* und *Rs1121980*: $D' = 1,0$ und $R^2 = 0,957$, Ergebnisse für *Rs1121980* und *Rs9939609*: $D' = 0,996$ und $R^2 = 0,878$, Ergebnisse für *Rs1421085* und *Rs9939609*: $D' = 0,996$ und $R^2 = 0,918$.

Die zugrundeliegenden Daten basieren auf Informationen aus der europäischen Bevölkerung und sind nach ihrem Gen-Locus geordnet (von links nach rechts). Alle drei SNPs weisen im Vergleich zueinander hohe Werte für D' und R^2 auf, was durch die intensiv rot gefärbten Felder in Abbildung 1 visualisiert wird. Für *Rs1421085* und *Rs1121980* beträgt das LD: $D' = 1,0$ und $R^2 = 0,957$ (Machiela und Chanock, 2015). Für *Rs1421085* und *Rs9939609* zeigt sich ein LD von $D' = 0,996$ und $R^2 = 0,918$ und für *Rs1121980* und *Rs9939609* das LD von $D' = 0,996$ und $R^2 = 0,878$ (*ebd.*) Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Genotypen der untersuchten SNPs stark miteinander verbunden sind und in den meisten Fällen gemeinsam auftreten.

Rs1421085 (FTO-SNP1)

Die SNP-Variante *Rs1421085*, hier in der Arbeit für eine bessere Unterscheidung zu den anderen SNPs als FTO-SNP1 bezeichnet, umfasst die Allele C und T (Ensembl, 2023). Der Genotyp CC tritt weltweit mit einer Häufigkeit von 7,9 % auf und wird daher auch als die Minor-Variante bezeichnet (*ebd.*). Der Genotyp CT (Heterozygot-Variante) ist in der weltweiten Population mit 29,9 % vertreten und der Genotyp TT (Major-Variante) besitzt eine Häufigkeit von 62,2 % (*ebd.*). Das C-Allel wird als Risikoallel für die Entstehung von Übergewicht betrachtet und ist in einigen Studien mit einem erhöhtem BMI oder einem erhöhten Körperfettanteil assoziiert (Chama-Avilés *et al.*, 2023, Katus *et al.*, 2020, Najd-Hassan-Bonab *et al.*, 2022, Harbron *et al.*, 2014). Das Risikoallel wird unter anderem mit einer höheren Nahrungs-, Energie- und Fettaufnahme in Verbindung gebracht (Harbron *et al.*, 2014). Bereits im Kindesalter ist das Risikoallel C mit einem erhöhten BMI bei Jungen und einem erhöhten Taille-Hüft-Quotienten bei Mädchen assoziiert (Katus *et al.*, 2020).

Rs1121980 (FTO-SNP2)

Die SNP-Variante *Rs1121980* (hier FTO-SNP2) besitzt die Allele G und A. Die weltweite Prävalenz des Genotyps AA beträgt 15,5 %, weshalb dieser als Minor-Variante bezeichnet wird (Ensembl, 2023). Der Genotyp AG repräsentiert die Heterozygot-Variante und tritt bei 43,1 % der globalen Bevölkerung auf, während der Genotyp GG, als Major-Variante, eine Häufigkeit von 41,4 % aufweist (*ebd.*). Das Allel A gilt als Risikoallel für die Entstehung von Übergewicht (Peng *et al.*, 2011, Crovesy und Rosado, 2019, Tan *et al.*, 2022). Nach Tran *et al.* (2014) ist die Risikovariante von FTO-SNP2, sowie auch SNP1 und SNP3, mit dem Risiko für Hüftfrakturen assoziiert, während in dieser Studie jedoch kein Zusammenhang mit dem BMI festgestellt wurde.

Rs9939609 (FTO-SNP3)

Rs9939609 hat die Allele A und T. Die Minor-Variante (Genotyp AA) zeigt ein weltweites Auftreten von 13,7 % (Ensembl, 2023). Der Genotyp AG (Heterozygot-Variante) ist in 40,6 % der globalen Bevölkerung vorhanden, während der Genotyp GG (Major-Variante) eine Häufigkeit von 45,7 % aufweist (*ebd.*). Hier ist Allel A mit einem erhöhten Körperfettanteil assoziiert und gilt als

Risikoallel für die Entstehung von Übergewicht (Crovesy und Rosado, 2019, Frayling *et al.*, 2007). Es konnte zudem gezeigt werden, dass das Risikoallel ebenfalls zusammen mit einer gestörten Nüchtern glukose und Insulinresistenz gehäuft auftritt (Frayling *et al.*, 2007, Saber-Ayad *et al.*, 2018). Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass das Risikoallel möglicherweise mit der Mortalitätsrate und dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert ist (Zimmermann *et al.*, 2015). Dieser Zusammenhang konnte jedoch bisher nicht unabhängig von der Höhe des BMIs gezeigt werden (*ebd.*).

1.2.4.2 LEPR (Leptinrezeptor)

Leptin ist ein Peptidhormon, das hauptsächlich vom Fettgewebe produziert wird. Die Erbinformationen des Leptin Gens (LEP) liegen auf Chromosom 7q31.1. Das Leptin Gen wurde 1994 erstmals aus Maus-DNA isoliert und zunächst Ob-Gen (obese-Gen) genannt (Green *et al.*, 1995). Der Phänotyp der sogenannten ob/ob-Mäuse, mit einer Mutation im Leptin Gen zeichnete sich durch Eigenschaften wie Fettleibigkeit, gesteigerte Nahrungsaufnahme, vorübergehende Hyperglykämie und erhöhte Insulinkonzentrationen im Blutplasma aus (*ebd.*). Am Mausmodell konnte gezeigt werden, dass das Ob-Protein Leptin eine bedeutende Rolle in der Regulation von Stoffwechsel und der Entstehung von Adipositas einnimmt (Castracane und Henson, 2007). Leptin und sein Rezeptor (LEP und LEPR) werden primär mit der zentralen Regulation des Energiestoffwechsels und des Appetits in Verbindung gebracht (Jiménez-Cortegana *et al.*, 2021, Heber und Carpenter, 2011). Ein hoher Leptinspiegel signalisiert dem Körper einen gefüllten Energiespeicher und bewirkt so vor allem im Hypothalamus eine Reduktion des Appetits und eine Steigerung des Energieverbrauchs (Zhang *et al.*, 1994). Der Leptinrezeptor wird unter anderem im Hypothalamus exprimiert und bindet frei zirkulierendes Leptin, welches aus Fettgewebe freigesetzt wird (Heber und Carpenter, 2011). Erhöhte Leptinspiegel sind mit einem erhöhten BMI (Maffei *et al.*, 1995) und einer Insulinresistenz (Segal *et al.*, 1996) assoziiert. Polymorphismen im LEPR-Gen führen zu einer veränderten Struktur und Funktion des Rezeptors und beeinflussen so die Bindungsfähigkeit von Leptin an den Rezeptor (Heber und Carpenter, 2011).

LEPR-SNP (Rs1137101)

Der SNP *Rs1137101* des Gens, welches den Leptin-Rezeptor kodiert, hat die beiden Allele G und A (Ensembl, 2023). Im weltweiten Vergleich, kommt der Genotyp AA mit einer Häufigkeit von 19,6 %, der Genotyp AG mit 43,8 % und der Genotyp GG mit 36,5 % vor (*ebd.*). Daher wird die Variante AA als Minor-, und die Variante GG als Major-Variante bezeichnet. In der europäischen Bevölkerung sowie in der untersuchten Studienpopulation ist die Allelfrequenz von A, entgegen der Werte im globalen Vergleich, höher als die von G (*ebd.*). Das G-Allel gilt als Risikoallel und ist mit Übergewicht und einem erhöhten Körperfettanteil assoziiert (Crovesy und Rosado, 2019, Shabana und Hasnain, 2016, Eldosouky *et al.*, 2018, Heber und Carpenter, 2011). In wenigen Studien kann jedoch dieser Zusammenhang mit dem BMI nicht bestätigt werden (Heo *et al.*, 2002), stattdessen findet sich eine Assoziation zwischen Risikoallel und erhöhtem Taillenumfang sowie erhöhtem abdominalen Körperfettanteil (Wauters *et al.*, 2001a). Darüber hinaus wurde ein Zusammenhang zwischen Risikoallel und erhöhter Kalorienzufuhr mit erhöhtem Konsum von Fetten (besonders von gesättigten Fettsäuren) festgestellt (Crovesy und Rosado, 2019). Das Risikoallel G scheint jedoch nicht nur mit dem Anteil an Körperfett in Verbindung zu stehen, sondern auch mit Diabetes Mellitus Typ 2. In einer Studie von Wauters *et al.* (2001a) wiesen übergewichtige Frauen mit Diabetes Typ 2, die nachweislich das Risikoallel trugen, eine höhere Konzentration von Insulin und Glucose auf. Im Gegensatz dazu konnte in der gesunden Kontrollgruppe von Frauen ohne gestörte Glucosetoleranz kein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein des Risikoallels und einem erhöhten Auftreten von Diabetes mellitus festgestellt werden (*ebd.*). Da Leptinrezeptoren sowohl in Muskel-, als auch in Fettzellen exprimiert werden, besteht die Möglichkeit, dass die Insulinsekretion und -wirkung durch verschiedene SNP-Varianten moduliert werden (Wauters *et al.*, 2001b). Als Begleiterscheinung von Adipositas können vermehrt Entzündungen auftreten (Liu *et al.*, 2013, Doyle *et al.*, 2010). In einer Studie wurde eine Verbindung zwischen dem Risikoallel G und einem gesteigerten Entzündungs- sowie Stressrisiko festgestellt (Abete *et al.*, 2009). Die Probandinnen und Probanden wurden sowohl vor als auch nach einer Gewichtsabnahme

untersucht. Es zeigte sich, dass lediglich vor der Gewichtsabnahme Teilnehmende mit den Genotypen AG und GG erhöhte Cortisol- und IL-6-Werte aufwiesen (*ebd.*). Die Risikovariante GG im LEPR-Gen wurde im Mausmodell in Verbindung mit einer *Clostridium difficile* Infektion untersucht und führte zu einer verstärkten Entzündungsreaktion sowie einer erhöhten Neutrophilenzahl im Blut (Jose *et al.*, 2018). Als zugrundeliegender Mechanismus zeigte sich, dass der Polymorphismus im LEPR-Gen zu einer verminderten Aktivität des Leptin-STAT3-Signalwegs (*Signal Transducer and Activator of Transcription 3*) führt, welcher physiologisch eine protektive mukosale Immunreaktion unterstützt (Madan *et al.*, 2014). Es gibt Studien, die über einen Zusammenhang zwischen Polymorphismen des LEPR und CRP-Konzentrationen berichten. Für den in dieser Arbeit untersuchten SNP konnte allerdings nach bisherigem Stand der Forschung noch kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer SNP-Variante und dem gemessenen CRP nachgewiesen werden (Mahajan *et al.*, 2011). Inwiefern Unterschiede bei der Gewichtsabnahme zwischen einer Gruppe mit Risikoallel im Vergleich zu einer Gruppe ohne Risikoallel bestehen, wurde in mehreren Studien untersucht. Hierbei ließen sich keine signifikanten Unterschiede für die Auswirkungen von körperlichem Training in Abhängigkeit von der ausgeprägten SNP-Variante identifizieren (Huuskonen *et al.*, 2010).

1.2.4.3 UCP1 (Uncoupling Protein 1)

UCP1 ist ein Protein, das in der inneren Mitochondrienmembran des braunen Fettgewebes lokalisiert ist und der Membran Durchlässigkeit für Wasserstoffionen verleiht (Sadava *et al.*, 2019). Dies verhindert die Bildung eines Protonengradienten, der normalerweise im Verlauf des Stoffwechselwegs der Atmungskette gebildet wird, um Energie in Form von ATP (Adenosintriphosphat) bereitzustellen (*ebd.*). Anstelle von ATP wird in diesem Fall Wärme erzeugt, wodurch die Atmungskette entkoppelt wird (*ebd.*). Im braunen Fettgewebe wird der Abbau von Fettsäuren also nicht zur ATP-Synthese genutzt, sondern in Wärmeenergie umgewandelt (*ebd.*). Das braune Fettgewebe kommt vor allem bei Säuglingen vor, ist aber auch bei Erwachsenen noch in kleinen Mengen vorhanden (*ebd.*). Man vermutet, dass das UCP1 Gen ein Risikogen für die Entstehung von Übergewicht und Diabetes Mellitus Typ 2 ist, da die Entkopplung

der Atmungskette den Körperfettanteil reduzieren könnte (Dalgaard und Pedersen, 2001).

UCP1-SNP (Rs12502572)

Das UCP1 kodierende Gen besitzt die Allele G und A (Ensembl, 2023). Der Genotyp GG hat weltweit eine Häufigkeit von 24,5 % und wird als Minor-Variante bezeichnet, während die Major-Variante AA eine Prävalenz von 29,3 % aufweist (*ebd.*). Die heterozygote Variante AG kommt mit einer Häufigkeit von 46,2 % vor (*ebd.*). Das A-Allel gilt als Risikoallel für die Entwicklung von Adipositas (da Fonseca *et al.*, 2020). In anderen Studien konnte gezeigt werden, dass das G-Allel als protektiv angesehen werden kann und mit einem geringeren Risiko für Übergewicht verbunden ist (Pascual-Gamarra *et al.*, 2019). Bisherige Studien konnten jedoch keine klare Verbindung zwischen dem Risikoallel A und Übergewicht aufzeigen (Ramos *et al.*, 2012, Dalgaard und Pedersen, 2001).

1.2.4.4 IL6R (Interleukin-6-Rezeptor)

Interleukin-6 ist ein proinflammatorisches Zytokin, das zusammen mit Interleukin-1 die Synthese von Akute-Phase-Proteinen auslöst, die Entstehung von Fieber induziert und die Bildung von T- und B-Lymphozyten stimuliert (Löffler, 2004). Das IL6R-Gen kodiert für eine Untereinheit des IL6R-Komplexes (Mikhailova und Ivanoshchuk, 2021). Dabei gibt es membrangebundene und lösliche Formen des IL6R, die beide an IL-6 binden können (*ebd.*). Bei Übergewicht sind Entzündungsmediatoren wie IL-6 erhöht (Bowker *et al.*, 2020). Diese sind wiederum mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 und einer koronaren Herzkrankheit verbunden (*ebd.*). Die Serumspiegel von IL-6 und IL6R sind nicht nur bei Übergewicht, sondern auch bei verschiedenen Krankheiten wie Osteoporose (Bustamante *et al.*, 2007), Rheumatoider Arthritis, Niereninsuffizienz, Diabetes Mellitus Typ 1 und KHK (koronare Herzkrankheit) erhöht (Ferreira *et al.*, 2013).

IL6R-SNP (Rs2228145)

Der Einzelnukleotidpolymorphismus des IL6R Gens (früher: *Rs8192284* und seit dem Jahr 2008: *Rs2228145*) hat die Allele A und C (Ensembl, 2023). Im weltweiten Vergleich kommt der Genotyp AA mit einer Häufigkeit von 51,9 %

(Major-Variante), der Genotyp AC mit 37,5 % (Heterozygot-Variante) und der Genotyp CC mit 10,6 % (Minor-Variante) vor (*ebd.*). In der Literatur wird häufig zur Unterscheidung der Genotypen auf die Nutzung der Allel-Buchstaben A und C verzichtet und die Varianten nach den sich unterscheidenden Aminosäuren benannt. Der SNP wird als Asp358Ala (genetische Variation, bei der an Position 358 des Gens Asparaginsäure durch Alanin ersetzt wurde) bezeichnet (*ebd.*). Die Minor-Variante (Genotyp CC) ist 358Ala und die Major-Variante (Genotyp AA) wird als Asp358 bezeichnet (*ebd.*). Der Genotyp CC gilt als protektiv in Bezug auf das Risiko der Entwicklung von Übergewicht (Ponassenko *et al.*, 2022, Bowker *et al.*, 2020). Der Genotyp AA ist im Vergleich zum Genotyp CC mit einem höheren BMI, höherer abdominaler Adipositas (Mikhailova und Ivanoshchuk, 2021) sowie mit einer höheren Prävalenz für das metabolische Syndrom assoziiert (Esteve *et al.*, 2006). Bei einem bereits vorbestehenden metabolischen Syndrom wurde auch ein geringeres Schlaganfallrisiko für Patientinnen und Patienten mit dem C-Allel festgestellt (Huang *et al.*, 2020). Zudem konnte in einer Studie das Adipositasrisiko hinsichtlich des Alters der Probandinnen und Probanden unterschieden werden: Dabei hatten Probandinnen und Probanden mittleren Alters mit vorhandenem C-Allel ein geringeres Risiko für Adipositas, während das Allel bei älteren Patientinnen und Patienten (älter als 60 Jahre) ein Indiz für ein erhöhtes Adipositasrisiko darstellte (Ponassenko *et al.*, 2022). Bei Übergewicht ist die Konzentration von IL-6 und zirkulierendem IL6R erhöht. Der Genotyp CC geht jedoch mit erhöhten IL-6 Werten einher, obwohl er einen protektiven Einfluss auf die Entwicklung von Übergewicht zu haben scheint (Lamas *et al.*, 2010, Ferreira *et al.*, 2013). Eine mögliche Erklärung könnte die Anfälligkeit des C-Allels für die proteolytische Spaltung durch ADAM-Proteasen (A Disintegrin And Metalloproteinase) sein. Diese führt zu einer verstärkten Freisetzung von löslichem IL-6 und gleichzeitig zu einer verminderten Expression der membrangebundenen Form des Rezeptors. Dieser Prozess könnte zu einer beeinträchtigten Reaktionsfähigkeit der Zellen auf IL-6 führen (Bowker *et al.*, 2020). Die Prävalenzen von einigen Erkrankungen wurden bereits im Zusammenhang mit dem SNP *Rs2228145* untersucht. Der Genotyp CC soll mit einem verringerten Risiko für die koronare Herzkrankheit, rheumatoide Arthritis,

Vorhofflimmern, abdominale Aortenaneurysmen und Diabetes Mellitus Typ 1 einhergehen (Ferreira *et al.*, 2013). Außerdem scheint das C-Allel des IL6R mit einer erhöhten Knochendichte zusammenzuhängen (Bustamante *et al.*, 2007). Darüber hinaus ist der AA-Genotyp gegenüber des CC-Genotyps unabhängig von der IL-6-Plasmakonzentration mit höheren CRP-Werten assoziiert (Lamas *et al.*, 2010).

1.3 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Zahlreiche Studien geben Aufschluss darüber, dass für die sechs zuvor dargestellten SNPs entsprechende Risikoallele oder Risikovarianten existieren, welche die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von Erkrankungen wie Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 oder das metabolische Syndrom erhöhen. Dabei unterscheiden sich die Studien stark in ihrer Zielsetzung, Methodik und der Zusammensetzung der Stichprobe (Geschlechter, Ethnie, Vorerkrankungen), was einen Einfluss auf die Forschungsergebnisse gehabt haben könnte. Dennoch besteht die Gemeinsamkeit aller Analysen in einem identifizierten Zusammenhang zwischen SNPs und dem Ernährungszustand sowie bestimmten Erkrankungen. Um Aussagen über mögliche Zusammenhänge spezifizieren zu können, sind jedoch weitere Analysen nötig.

Diesen Forschungsbedarf versucht die vorliegende explorative Arbeit, welche im Rahmen eines Pilotprojekts entstanden ist, weiter zu adressieren. Hierbei wurde zunächst untersucht, mit welchen Häufigkeiten die Ausprägungen der drei vorgestellten SNP-Varianten (Minor-, Heterozygot- und Major-Variante) der sechs untersuchten SNPs in der untersuchten Studienpopulation verteilt sind. Zudem sollte beantwortet werden, ob anhand des untersuchten Genotyps der Patientinnen und Patienten Unterschiede in Bezug auf den Ernährungszustand erkennbar sind. Weiterführend soll analysiert werden, ob Zusammenhänge zwischen den SNP-Varianten und der Höhe des BMIs, des Taillenumfangs oder dem Risiko einer Mangelernährung in der untersuchten Studienpopulation bestehen. Genauer, inwiefern die beschriebenen Risikoallele für Adipositas, Mangelernährung, Diabetes mellitus Typ 2 und Entzündungen auch in den vorliegenden Daten mit einem erhöhten Vorkommen dieser Erkrankungen

assoziiert sind. Außerdem gilt es explorativ zu untersuchen, ob die SNP-Varianten weitere Auswirkungen auf Patientinnen und Patienten im Krankenhaus haben könnten, wie dem Auftreten von Komplikationen und der Länge der Verweildauer im Krankenhaus.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

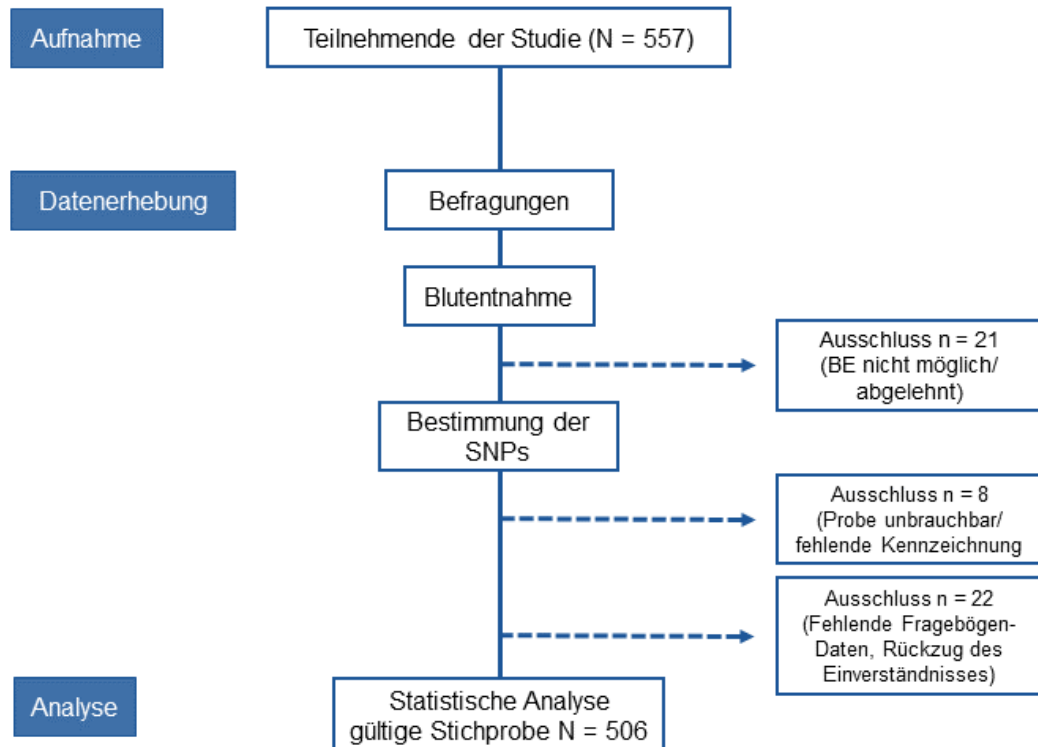


Abbildung 2: Studiendesign

Der Ablauf und Aufbau der Arbeitsschritte sind chronologisch von oben nach unten dargestellt. (SNP = Single Nucleotide Polymorphism, BE = Blutentnahme)

2.1.1 Ethikkommission mit Ethiknummer

Das Projekt wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen geprüft und unter der Projektnummer 346/2015BO2 genehmigt.

2.1.2 Überblick über Aufbau und Ablauf der Studie

Es handelt sich bei dieser Studie um eine explorative, klinisch-experimentelle Untersuchung, bei der mittels einer Laboranalyse zunächst die SNPs der Probandinnen und Probanden bestimmt werden, um anschließend Zusammenhänge zu den verschiedenen erfassten Parametern herstellen zu können. Die Patientinnen und Patienten wurden dafür während ihres stationären Aufenthalts in der Klinik rekrutiert. Während diesem fanden die für die Studie notwendigen Befragungen und Blutentnahmen statt. Die entnommenen Blutproben wurden im Labor mittels Zentrifugation aufbereitet, beschriftet und bei

einer Temperatur von -80 °C bis zur weiteren Analyse gelagert. Im Rahmen der Laboranalyse wurde die DNA als erstes aus dem EDTA-Blut der Patientinnen und Patienten isoliert. In einem zweiten Schritt erfolgte eine ARMS-PCR (*amplification-refractory mutation system - polymerase chain reaction*) mit den entsprechenden Primern für jeden der sechs SNPs. Daraufhin wurden die Ergebnisse mittels der Gelelektrophorese visualisiert und ausgewertet. Mithilfe der gewonnenen Daten, die Aufschluss über die drei jeweiligen Varianten der untersuchten SNPs liefern, konnte im Anschluss daran eine explorative Datenanalyse in Kombination mit den zuvor erhobenen patientenbezogenen Daten durchgeführt werden. Die Ergebnisse werden in Kapitel 3: Ergebnisse dargestellt und in Kapitel 4: Diskussion interpretiert.

2.1.3 KIKS Projekt

Im Jahr 2019 wurde das Projekt "KIKS" (Künstliche Intelligenz für klinische Studien) als Gewinner des KI-Innovationswettbewerbs der Bundesregierung ausgezeichnet. Dieses Projekt führte zur Bildung des Verbunds AIQNET, einem Medical Data Ecosystem, bestehend aus 16 international etablierten Unternehmen der Medizintechnik und Gesundheitsversorgung. Das vorrangige Ziel dieses Vorhabens ist der Aufbau einer umfassenden Datenbank, welche bereichsübergreifende Patienteninformationen in einem gemeinsamen System erfasst (AIQNET, 2023). Die an dieser Studie teilnehmenden Patientinnen und Patienten wurden im Rahmen des KIKS-Projekts des Siegfried-Weller-Instituts für Unfallmedizinische Forschung (SWI) aufgenommen. Die Datenerfassung erfolgte in Zusammenarbeit mit den Patientinnen und Patienten, die über den Zweck der Datenbank informiert wurden und eine Einwilligungserklärung zur Nutzung ihrer Daten unterzeichneten. Gefördert wurde das Projekt durch das Bundesministerium für Wirtschaft und Energie über den Lehrstuhl für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie an der Eberhard Karls Universität Tübingen.

2.2 Einschluss von Patientinnen und Patienten

2.2.1 Einverständniserklärung

Die Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war eine Einwilligung der Patientinnen und Patienten sowie die Unterzeichnung einer

Einverständniserklärung. Vor der schriftlichen Einwilligungserklärung erfolgte eine mündliche Aufklärung über die Zielsetzung, den Ablauf, die Dauer und den wissenschaftlichen Nutzen der Studie sowie den vertraulichen Umgang mit den persönlichen Daten (vgl. DSGVO Art. 8). Für die Aufnahme in die Studie waren zudem die Volljährigkeit und ausreichende Deutschkenntnisse erforderlich, um das Verständnis der Aufklärung und eine informierte Einwilligung sicherzustellen.

2.2.1.1 Ausschlusskriterien

Im Rekrutierungsverfahren der Studienteilnehmenden mussten bestimmte Personengruppen aus den folgenden Gründen ausgeschlossen werden: Personen mit kognitiven Defiziten, unzureichenden Deutschkenntnissen sowie Erkrankungen wie Demenz oder Delir, da diese Bedingungen die angemessene Beantwortung der Fragebögen beeinträchtigen könnten. Ebenso wurden Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die bereits an einer anderen Studie teilnahmen, um mögliche Interferenzen mit den aktuellen Untersuchungsergebnissen zu vermeiden.

Patientinnen und Patienten, die nach ihrer Aufnahme in die Studie von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden mussten, sind in Abbildung 2 aufgeführt. Gründe für den Ausschluss waren unter anderem das fehlende Einverständnis für die Blutentnahme seitens der Teilnehmenden oder die Unmöglichkeit der Blutentnahme aufgrund vorzeitiger Entlassung oder anatomischer Gegebenheiten. Zudem resultierten unzureichende oder inkorrekte Beschriftungen von Proben, die eine korrekte Zuweisung zur Patienten-ID verhinderten, der Verlust von Blutproben aufgrund von Mängeln in der laborbezogenen Verarbeitung sowie das Vorliegen von Blutproben ohne korrespondierende Fragebögen-Daten, in deren Ausschluss. Nicht zuletzt führte der Rückzug der zuvor gegebenen Einverständniserklärung seitens der Patientinnen und Patienten ebenfalls zum Ausschluss.

2.2.2 Rekrutierung der Patientinnen und Patienten

Zum Zeitpunkt des Beginns der Laboranalysen wurden insgesamt N = 557 Patientinnen und Patienten in die Studie aufgenommen. Die Rekrutierung der Patientinnen und Patienten wurde im Sinne einer Ad-Hoc-Stichprobe durch die

Verfügbarkeit der im Moment stationär behandelten Personen bestimmt, sofern diese gut erreichbar waren und einer Teilnahme an der Studie zustimmten.

Der stationäre Aufenthalt erfolgte in den verschiedenen unfallchirurgischen Abteilungen der BG-Unfallklinik Tübingen. Eine für den Aufenthalt vorgesehene chirurgische Therapie fand dabei zeitlich entweder vor Aufnahme in die Studie statt oder war im weiteren stationären Verlauf geplant. Dies führte zu variierenden Zeitpunkten der Befragungen und Blutabnahmen im Rahmen des Krankenhausaufenthalts der Patientinnen und Patienten. Zu Beginn der Studie erfolgten die Aufnahmen in der Endoprothetik-Abteilung, wobei im weiteren Verlauf der Einbezug aller Fachbereiche angestrebt wurde, um eine möglichst repräsentative Stichprobe abzubilden. Die Verteilung der Patientinnen und Patienten auf die unfallchirurgischen Abteilungen der BG-Unfallklinik gestaltete sich wie folgt: Traumatologie (N = 169), Endoprothetik (N = 249), Septische Chirurgie (N = 102) und Alterstraumatologie (ATZ, N = 37). Die Zusammensetzung der Stichprobe wich allerdings etwas von der zu diesem Zeitpunkt vorhandenen Verteilung der Grundgesamtheit, der Zuordnung der Patientinnen und Patienten zu den verschiedenen unfallchirurgischen Fachbereichen, der BG-Unfallklinik ab. In der vorliegenden Stichprobe sind Patientinnen und Patienten aus der Traumatologie etwas unterrepräsentiert, wobei sie 30,3 % der Stichprobe ausmachen, verglichen mit ihrer Prävalenz von 40,3 % in der Gesamtpopulation der BG-Klinik (Stöckl, 2023). Im Gegensatz dazu sind Patientinnen und Patienten aus der Endoprothetik mit 44,7 % überrepräsentiert, obwohl sie nur 22,3 % der gesamten unfallchirurgischen Patientinnen und Patienten ausmachen (*ebd.*). Der Anteil der Teilnehmenden aus dem Fachbereich der Septischen Chirurgie entspricht mit 18,3 % etwa dem Anteil der in der BG-Klinik vorliegenden Grundgesamtheit (19,2 %) (*ebd.*). Dahingegen liegt der Anteil der Studienpopulation, die der ATZ zugeordnet ist, mit 6,6 % deutlich unter den 18,1 % der vorhandenen Grundgesamtheit (*ebd.*).

2.2.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung fand 2020/21 mittels strukturierter Interviews statt, welche die Studienmitarbeitenden und Doktorandinnen des KIKS-Projekts durchführten.

Die Durchführung der Interviews erfolgte mithilfe der klinischen Dokumentation (KliDo) in dem Krankenhausinformationssystem Medico. Ab September 2021 wurde das Erhebungsverfahren durch ein internetbasiertes Dokumentationssystem ersetzt, wodurch die Fragebögen nun auf iPads mithilfe des Programms „HeartBeat-Medical (HBM)“ von den Patientinnen und Patienten selbst ausgefüllt werden konnten.

Die für die Studie notwendigen personenbezogenen Daten wie Alter, Geschlecht, Gewicht und Größe wurden in einem einleitenden Teil abgefragt. Der Taillenumfang wurde einmalig von den Studienmitarbeitenden und Doktorandinnen des KIKS-Projektes unter anderem für den FINDRISC Fragebogen gemessen.

Die Informationen über auftretende Komplikationen wurden aus der ärztlichen Dokumentation und den medizinischen Aufzeichnungen der KliDo erhoben. Die Komplikationen ließen sich in folgende Kategorien einteilen: Implantat-assoziierte Früh- und Spätinfekte, nicht-implantat-assoziierte Früh- und Spätinfekte, eingriffs- und diagnose-assoziierte Komplikationen, internistisch-assoziierte Komplikationen, postoperative Komplikationen sowie vorbestehende Komplikationen. Trotz dieser genauen Differenzierung wurden die Komplikationen für die statistische Analyse lediglich in „mit Komplikationen“ und „ohne Komplikationen“ gruppiert, um ausreichende Fallzahlen zu gewährleisten.

Das Vorkommen der Vorerkrankung Diabetes mellitus Typ 2 wurde ebenfalls aus dem Feld „Diagnosen“ des Medico-Systems entnommen. CRP-Werte sowie erhöhte Glucose-Werte wurden durch reguläre Blutentnahmen während des stationären Aufenthalts ermittelt.

Es sei darauf hingewiesen, dass die Erhebungen im Rahmen des KIKS-Projektes einen größeren Umfang hatten und weitere Fragebögen zum Einsatz kamen, welche in dieser Arbeit keine Verwendung fanden (vgl. Anhang, Kapitel 7.1.1 Fragebögen).

Im Folgenden wird nun näher auf die verwendeten Fragebögen und die darin erhobenen Daten eingegangen.

2.2.3.1 NRS = Nutritional Risk Score 2002

Der NRS, ein etabliertes Screening-Instrument, dient der Früherkennung und Risikoabschätzung von Mangelernährung bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten (Kondrup *et al.*, 2003). Dieser Fragebogen ist zweigeteilt und beinhaltet sowohl ein Vor- als auch ein Hauptscreening. Im Vorscreening werden verschiedene Aspekte abgefragt, darunter der BMI mit einem Schwellenwert von unter 20,5 kg/m², ein optional stattgefundenener Gewichtsverlust innerhalb der letzten drei Monate oder eine verminderte Nahrungszufuhr sowie das Vorhandensein einer schweren Erkrankung. Sofern eine dieser Fragen bejaht wird, erfolgt das Hauptscreening (vgl. Anhang, Kapitel 7.1.1 Fragebögen). Im Rahmen des Hauptscreenings können Punkte im Bereich von Null bis Sieben vergeben werden. Ein Punkte-Score von mindestens drei Punkten im Hauptscreening weist auf ein erhöhtes Risiko für Mangelernährung bei den Patientinnen und Patienten hin und signalisiert die Notwendigkeit weiterer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen (Kondrup *et al.*, 2003).

2.2.3.2 FINDRISC

Der Finish Diabetes Risk Score, kurz FINDRISC, repräsentiert ein etabliertes Instrument zur Erfassung des Risikos für die Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2 (Lindström und Tuomilehto, 2003). Dieser Fragebogen beinhaltet insgesamt acht Fragen (vgl. Anhang, Kapitel 7.1.1 Fragebögen). Die Auswertung des FINDRISC erfolgt auf Basis der summierten Punkte. Bei einem Punktwert unter 10 zeigt sich lediglich ein geringes Risiko in den kommenden Jahren an Diabetes mellitus zu erkranken (Schuppenies *et al.*, 2006). Ein Punktwert zwischen 10 und 20 weist auf ein erhöhtes und ein Punktwert von über 20 auf ein starkes Risiko für eine Erkrankung an Diabetes mellitus Typ 2 hin (*ebd.*). Diese Differenzierung erleichtert die frühzeitige Identifikation eines unerkannten Diabetes mellitus oder eines erhöhten Risikos, was notwendig ist, um rechtzeitig passende Behandlungs- oder Präventionsmaßnahmen einleiten zu können (Schuppenies *et al.*, 2006).

2.2.3.3 Anonymisierung personenbezogener Daten

Um die Anonymität der Studienteilnehmenden zu gewährleisten, ohne dass Verbindungen zu individuellen Patientendaten oder Blutprobenergebnissen hergestellt werden können, wurden eindeutige Identifikationsnummern (IDs) erstellt. Die ID basiert chronologisch auf dem Aufnahme datum des jeweiligen Patienten oder der Patientin. In sämtlichen laborbezogenen Prozessen und der nachfolgenden statistischen Analyse erfolgte die Zuordnung und Verwendung der Daten ausschließlich anhand dieser Identifikationsnummer.

2.3 Analyse der SNPs

Die Methodik zur Analyse der ausgewählten SNPs aus den gewonnenen Blutproben der Studienteilnehmenden wurde zuvor im Kontext einer Bachelorarbeit entwickelt, die sich auf die Etablierung einer Detektionsmethode für ernährungsassoziierte SNPs konzentrierte (Sproll, 2021). Sproll (2021) führte bereits die Analyse der ersten 100 Blutproben im Zuge ihrer Bachelorarbeit zur Entwicklung der Methodik im Labor durch. Die gewonnenen Resultate der SNP-Analysen sowie die etablierte Vorgehensweise wurden in die vorliegende Doktorarbeit integriert. Die einzelnen Schritte der Methodik zur Bestimmung der SNPs werden im Folgenden vorgestellt.

2.3.1 Probengewinnung

Die venöse Blutentnahme erfolgte in einem EDTA-Röhrchen (Ethyldiamintetraessigsäure, 2,7 ml). Die Verarbeitung der Blutproben fand innerhalb von 60 Minuten nach Blutentnahme im Labor statt, wobei diese stets gekühlt (bei 4 – 8 °C) wurden. Nach Zentrifugation (mit einer Zentrifugalkraft von 1000 G (Gravitationskraft) für eine Dauer von 10 Minuten) wurde der Überstand (EDTA-Plasma, portioniert zu je 450 µl), sowie 450 µl des Zellpellets in 0,5 ml Reaktionsgefäßen bei – 80 °C bis zur weiteren Analyse der Proben im Labor aufbewahrt.

2.3.2 DNA-Isolation

Im ersten Schritt zur Analyse der SNPs wurde die DNA aus der EDTA-Blutprobe (Zellpellets) der Studienteilnehmenden isoliert. Somit stammt die gewonnene DNA vor allem aus den Leukozyten. Hierfür wurden die Mikroreaktionsgefäße

nach dem Auftauen bei 5000 G und 4 °C zentrifugiert. Die Zentrifugation ermöglichte die Auftrennung von Blutbestandteilen, sodass sich die Zellen als Sediment am Boden absetzten und der Überstand (Zelltrümmer und Restplasma) verworfen werden konnte. Anschließend erfolgte die Zugabe von 400 µl des Erythrozyten-Lyse-Puffers, der eine Lyse der Erythrozyten und die Freisetzung des intrazellulären Hämoglobins bewirkte. Nach einer weiteren Zentrifugation von zwei bis drei Minuten wurde erneut der entstandene Überstand verworfen, sodass vor allem die Zellpellets am Boden des Röhrchens verblieben, die hauptsächlich Leukozyten enthalten. Diese wurden dann für die nächsten Schritte der DNA-Extraktion weiterverwendet. Dafür wurden 200 µl einer 50 mM NaOH-Lösung (Natriumhydroxid-Lösung) zu den Proben hinzugefügt, gefolgt von einer fünf minütigen Inkubation bei 95 °C zur Denaturierung der Zellen. Abschließend erfolgte die Zugabe von 200 µl Tris-Puffer (Tromethamin-Puffer) zu den Proben, um den pH-Wert zu stabilisieren. Wenn mit der isolierten DNA nicht unmittelbar weitergearbeitet wurde, erfolgte die Lagerung der Proben erneut bei -80 °C, um deren Integrität und Stabilität zu gewährleisten. Dieser Prozess der DNA-Isolierung legt die Grundlage für weiterführende Analysen und Experimente im Rahmen der Studie.

Tabelle 1:
Lösungen und Puffer für die DNA-Extraktion

| Bezeichnung | Zusammensetzung |
|--------------------------|--|
| Erythrozyten-Lyse-Puffer | 1 mM EDTA (pH = 8) 1,55 M NH ₄ Cl 120 mM NaHCO ₃ |
| NaOH | 50 mM |
| Tris-Puffer | 100 mM Tris-Puffer 1 mM EDTA (pH = 8) |

2.3.3 ARMS-PCR

In dieser Studie wurde die ARMS-PCR, eine allelspezifische Polymerase-Kettenreaktion, als effiziente Methode zur Detektion von SNPs in isolierter DNA von Patientenblutproben angewendet. Diese Methode wurde aufgrund ihrer Kosteneffizienz und Zuverlässigkeit ausgewählt, insbesondere um eine große

Stichprobe von mehr als 500 Patienten zu untersuchen, wie bereits in einer früheren Arbeit beschrieben (Ehnert *et al.*, 2019).

Bei der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) als Grundlage der ARMS-PCR, wird ein definierter DNA-Abschnitt mithilfe von Oligonukleotiden (Primern) vervielfältigt (Arndt und Gressner, 2019). Der Prozess umfasst die Denaturierung des DNA-Doppelstrangs durch Hitze, gefolgt von der Anlagerung synthetischer Primer an einen DNA-Einzelstrang (Annealing) und schließlich der Verlängerung des codogenen Strangs durch die hitzestabile Taq-Polymerase (Elongation) (*ebd.*). Die ARMS-PCR ermöglicht eine einfache Detektion einzelner Basenveränderungen innerhalb eines Genabschnitts. Durch die Verwendung sequenzspezifischer PCR-Primer wird die Amplifikation der Test-DNA nur dann ermöglicht, wenn das Zielallel in der Probe vorhanden ist (Little, 1995). Die Tetra-ARMS-PCR nutzt spezifische Primer für jeden SNP, darunter zwei äußere nicht-allel-spezifische Primer (*outer forward primer* (OFP) und *outer reverse primer* (ORP)) und zwei innere Primer (*inner forward primer* (IFP) und *inner reverse primer* (IRP)), welche spezifisch für die zu detektierenden Allele sind. Die Position dieser Allel-spezifischen Primer innerhalb der zwei Outer-Primer definiert die Längen der Allel-spezifischen PCR-Produkte. Längenunterschiede ermöglichen die Darstellung der Allele in der Gelelektrophorese.

Für jeden untersuchten SNP wurden in dieser Studie spezifische Primer-Konzentrationen und Annealing-Temperaturen festgelegt. Die Primer Sequenzen und PCR-Einstellungen wurden in einer vorherigen Bachelorarbeit von Sproll (2021) optimiert und sind in Tabelle 2 und Tabelle 3 aufgeführt. Die Primer wurden von Eurofins Genomic (Ebersberg, Deutschland) bezogen. Die PCR wurde gemäß dem beschriebenen Verfahren unter Verwendung des Red HS Taq Master Mix (2X) und der spezifischen Primer durchgeführt. Die PCR wurde mit einem Reaktionsvolumen von jeweils 10 µl und einem Durchlauf von 40 Zyklen mit einer Dauer von 20 Sekunden pro Zyklus durchgeführt.

Tabelle 2:
Primer Sequenzen

| SNP | Primer | Primer Sequenz |
|----------------------|--------|--------------------------------|
| Rs1421085 (FTO-SNP1) | OF | CATTGTTGTTCTTTAGGTTGTAATGAAGTT |
| | OR | ATCAGGTAAATAAATGCTTCTGGACAG |
| | IF | TAGCAGTTCAGGTCCTAAGGCATTAT |
| | IR | ACAAATTCTCATCAGACACTTAATCACTG |
| Rs1121980 (FTO-SNP2) | OF | TTTACCTCCAACCTCATATTGCATTTTCTG |
| | OR | AAGGAGTCTGGATTCTATCCTGCATGTA |
| | IF | CCTTTCTAGTCACGTGTCTTGGTACTCTA |
| | IR | AGGTAGGCAGGTGGATCTGAAATCTAAC |
| Rs9939609 (FTO-SNP3) | OF | TTGAGCTGTGAGGAATACTAGGAGAGGA |
| | OR | CAAGGATGGTGTCTTAAGGAACAAATG |
| | IF | TAGGTTCTTGGCGACTGCTGTGAATATA |
| | IR | GAGTAACAGAGACTATCCAAGTGCATCTCA |
| Rs12502572 (UCP1) | OF | GCCTGCTAAGTTTTGTATTTTAGTAGA |
| | OR | TTCACATGTTGTAGCCTAACACTACTT |
| | IF | TTATGTGTTGATCATGTACTAAATGTTCA |
| | IR | GAAGTTTTCTAGCCTTACTCTGAGTTTAC |
| Rs2228145 (IL6R) | OF | ATCCTGGAATCTAGAGTGGGCTTTGT |
| | OR | ACCATAAATTTTCAGAATGGGCAAAGG |
| | IF | CTTCAATTTTTTTTTTAACCTAGTGCAGGC |
| | IR | GTGGGCAGTGGTACTGAAGAAGGAT |
| Rs1137101 (LEPR) | OF | GGCCTGAAGTGTTAGAAGATTCACCTCT |
| | OR | CCAGGATTGAAAGAAAACAGTTTTCAAAA |
| | IF | GAAAATCACATCTGGTGGAGTAATTTTACG |
| | IR | GGGCTGAACTGACATTAGAGGTGCCT |

Tabelle 3:
Schema zur ARMS-PCR

| SNP | Annealing- Temperatur [° C] | Master - Mix [µl] | DNA [µl] | OFP [µl] | ORP [µl] | IFP [µl] | IRP [µl] | DEPC H ₂ O [µl] |
|------------|--------------------------------|----------------------|----------|----------|----------|----------|----------|-------------------------------|
| Rs1421085 | 60 | 5 | 2,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| Rs1121980 | 65 | 5 | 2,5 | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,5 | 0,2 |
| Rs9939609 | 66 | 5 | 2,5 | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,5 | 0,2 |
| Rs12502572 | 60 | 5 | 2,5 | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,1 |
| Rs2228145 | 57 | 5 | 2,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| Rs1137101 | 57 | 5 | 2,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |

2.3.4 Gelelektrophorese

Die Analyse der Nukleinsäuren erfolgte mittels Gelelektrophorese, indem die DNA-Fractionen mithilfe eines elektrischen Felds in einer Gelmatrix aus Agarose aufgetrennt wurden. Die Detektion der DNA-Fractionen erfolgte durch den Fluoreszenzfarbstoff Ethidiumbromid. Die Herstellung des Gels für die Elektrophorese umfasste das Auflösen von 1,7 g Agarose in 100 ml TBE-Puffer (Tris-Borat-EDTA-Puffer) durch Erhitzen in der Mikrowelle für etwa drei Minuten. Nach Zugabe von 7 µl Ethidiumbromid wurde die Lösung gründlich vermischt, wobei es hier auf einen besonderen Kontaktschutz zu Ethidiumbromid zu achten galt. Das heiße Gel wurde zur Aushärtung in eine Form gegossen und nach etwa 15 Minuten Abkühlung in die mit TBE-Puffer gefüllte Kammer gelegt. Die verwendeten Lösungen und Puffer sind in Tabelle 4 aufgelistet.

Tabelle 4:
Lösungen und Puffer für die Gel-Elektrophorese

| Bezeichnung | Zusammensetzung |
|----------------|--|
| TBE - Puffer | 890 mM Tris Base (108 g) 890 mM Borsäure (55 g) 0,5 M EDTA (pH =8, 40 ml) ddH ₂ O (bis zu einem Gesamtvolumen von 1 l) |
| Ethidiumbromid | 1 % |

In die erste Tasche jeder Reihe wurde der DNA-Marker pUC19 (1,5 µl) pipettiert (vgl. Abbildung 3), während in die übrigen Geltaschen, nach abgeschlossener ARMS-PCR, 7 µl der Proben pipettiert wurden. Nach einer Laufzeit von 50 Minuten bei 100 Volt konnten die mit Ethidiumbromid gefärbten Banden der aufgetrennten Probe unter UV-Licht (ultraviolett) fotografiert und mithilfe des INTAS Science Imaging Systems ausgewertet werden. In Tabelle 5 sind die Produktgrößen der ARMS-PCR für die in der Gelelektrophorese sichtbaren Banden dargestellt. Für jeden SNP können drei verschiedene Banden in der Gelelektrophorese zur Darstellung kommen: Eine Kontrollbande, eine Bande, die das Allel der Minor-Variante (mm) repräsentiert und eine Bande, die das Allel der Major-Variante (MM) abbildet. Erscheinen bei einer Probe alle drei Banden, handelt es sich um die heterozygote Variante (Mm).

Tabelle 5:
Produktgrößen und Allel-Zuordnung nach ARMS-PCR der SNPs zur Auswertung der Gelelektrophorese

| SNP | Allel/ Produkt | Produktgröße (Basenpaare) |
|----------------------|----------------|---------------------------|
| Rs1421085 (FTO-SNP1) | Kontrollbande | 457 |
| | C | 307 |
| | T | 205 |
| Rs1121980 (FTO-SNP2) | Kontrollbande | 410 |
| | A | 303 |
| | G | 165 |
| Rs9939609 (FTO-SNP3) | Kontrollbande | 459 |
| | T | 364 |
| | A | 243 |
| Rs12502572 (UCP1) | Kontrollbande | 529 |
| | A | 344 |
| | G | 243 |
| Rs2228145 (IL6R) | Kontrollbande | 445 |
| | A | 301 |
| | C | 200 |
| Rs1137101 (LEPR) | Kontrollbande | 445 |
| | G | 301 |
| | A | 200 |

Abbildung 3 zeigt ein Foto einer durchgeführten Gelelektrophorese, das als repräsentatives Beispiel für das Auswertungsprinzip aller SNPs und Proben dient. Auf der rechten Seite der Abbildung ist der pUC19-Marker dargestellt, der die spezifische Länge von Basenpaaren anzeigt und der Auswertung der DNA-Fractionen dient. Für die Gelelektrophorese des IL6R (Abbildung 3) entspricht die Bande mit 471 Basenpaaren dem durch die äußeren Primer (OF und OR) amplifizierten DNA-Abschnitt. Diese Bande ist bei allen Proben erkennbar und in Abbildung 3 mit einem grünen Pfeil markiert. Die darauffolgende Bande mit 271 Basenpaaren entspricht dem DNA-Abschnitt, der spezifisch für das Allel A auftritt (blauer Pfeil). Die Bande mit 201 Basenpaaren, gekennzeichnet mit einem gelben Pfeil, visualisiert den DNA-Abschnitt, der spezifisch für das C-Allel ist. Die Proben, die in Abbildung 3 mit 1 - 7 beschriftet sind, zeigen die Genotypen AA, AC, AA, AA, AC, AC und CC.

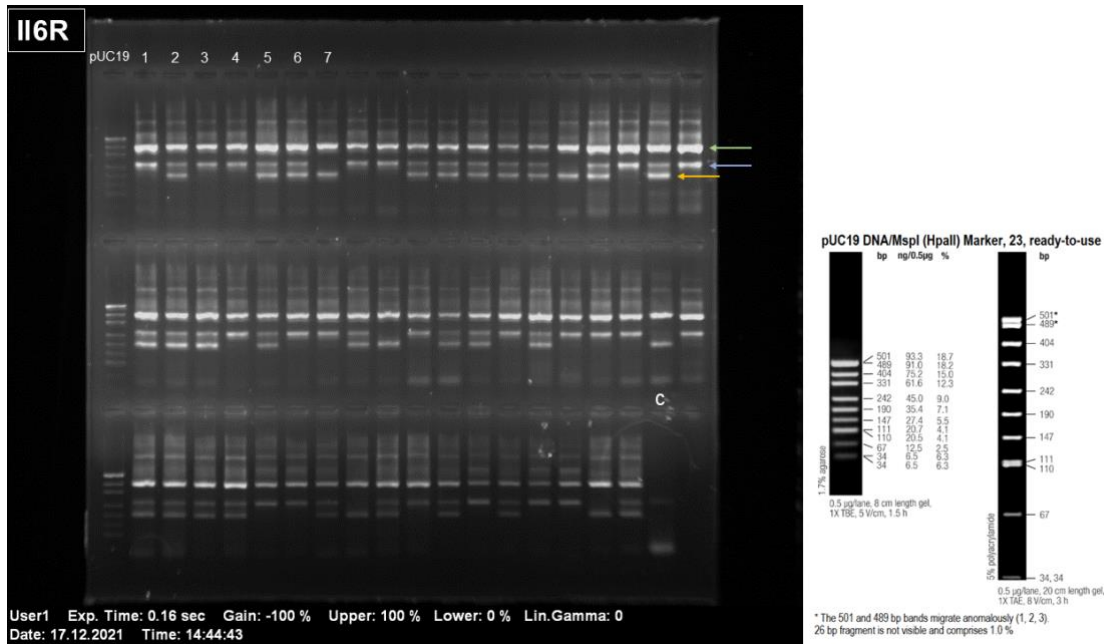


Abbildung 3: Auswertung der Ergebnisse einer Gelelektrophorese
Links: Ergebnis einer Gelelektrophorese für den SNP: Rs2228145 (IL6R), Beschriftung C = Negativkontrolle, Beschriftung pUC19 = DNA-Marker in der ersten Gelkammer jeder Gel-Reihe, Beschriftung 1-7 = Beschriftung der ersten 7 Proben, grüner Pfeil: Bande mit 471 Basenpaaren (repräsentiert den durch die äußeren Primer amplifizierten DNA-Abschnitts), blauer Pfeil: Bande mit 271 Basenpaaren (repräsentiert das Allel A), orangener Pfeil: Bande mit 201 Basenpaaren (repräsentiert das Allel C).
Rechts: pUC-19 Marker

2.4 Statistische Auswertung

Die Datenanalyse hat einen explorativen Charakter und zielt darauf ab, mögliche Unterschiede zwischen den untersuchten Parametern bei Studienteilnehmenden mit unterschiedlichen SNP-Varianten zu identifizieren und statistisch auf mögliche Signifikanzen zu überprüfen.

Die statistische Auswertung der vorliegenden Daten erfolgte mithilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics (Version 29.0.0.0). In der statistischen Analyse wurden die Varianten der untersuchten SNPs als Gruppierungsvariable (abhängige Variable) betrachtet. Dabei wurden jeweils drei Varianten unterschieden: Minor, Heterozygot und Major. Das Hauptziel bestand darin, die Unterschiede zwischen einer bestimmten Variante (z. B. Minor-Variante) und den beiden anderen Varianten (z. B. Heterozygot- und Major-Variante) in Bezug auf unabhängige Variablen, wie den BMI, zu untersuchen. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Zur Skalierung der Daten und Anwendung der Tests wurde eine umfassende statistische Analyse durchgeführt.

Intervallskalierte Daten wie BMI, Taillenumfang, Alter, Verweildauer und CRP wurden auf Normalverteilung überprüft. Bei einer Schiefe und Kurtosis zwischen - 1 und + 1 wurde von einer Normalverteilung ausgegangen, was für den BMI und Taillenumfang zutraf. So konnten entsprechende Tests für normalverteilte Daten durchgeführt werden, wie T-Tests für unabhängige Stichproben. Für nicht normalverteilte, intervallskalierte Daten wie Verweildauer, CRP und Alter kam der Mann-Whitney-U-Test als nichtparametrisches Äquivalent des T-Tests zum Einsatz. Für die nominalskalierte Daten: Geschlecht, Komplikationen, FINDRISC, NRS und Bewegung, wurden Kontingenzanalysen (Pearson Chi-Quadrat-Tests) durchgeführt, um Zusammenhänge zwischen zwei kategorialen Variablen zu testen.

Die Ergebnisse der Analyse wurden mit dem Programm GraphPad Prism (Version 8.0.1) als Grafiken aufbereitet. Für normalverteilte Daten wurden die Mittelwerte und für nicht normalverteilte intervallskalierte Daten der Median als mittleres Lagemaß zur grafischen Visualisierung verwendet. Nominalverteilte Daten wurden anhand von absoluten Zahlen oder prozentualen Häufigkeiten der jeweiligen Gruppen dargestellt. Zur Veranschaulichung wurden verschiedene Darstellungsformen wie Heat Maps, Boxplots und Balkendiagramme ausgewählt.

Die statistische Beratung fand durch Herrn Prof. Blumenstock von der medizinischen Biometrie der Universität Tübingen statt. Diese sollte sicherstellen, dass die ausgewählten statistischen Verfahren für die vorliegenden Daten korrekt und zielführend waren.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Es folgt zunächst die Darstellung der deskriptiven Statistik, um die untersuchte Stichprobe hinsichtlich ihrer Eigenschaften näher zu beschreiben.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Daten von insgesamt 506 Patientinnen und Patienten erhoben und analysiert. In der vorliegenden Stichprobe herrscht ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis. Von den untersuchten Patientinnen und Patienten sind 260 weiblich (51,4 %) und 245 männlich (48,4 %). Das Alter bei Studienaufnahme betrug im Durchschnitt 58,9 Jahre (M (w): 60,6 Jahre, M (m): 57,1 Jahre). Die Altersspanne der Studienpopulation lag zwischen 18 und 88 Jahren.

3.1.1 BMI

Da in der Arbeit SNPs untersucht wurden, die in bisherigen Studien einen Zusammenhang mit dem Ernährungszustand aufwiesen, wurde ein besonderes Augenmerk auf den Taillenumfang und den BMI der Patientinnen und Patienten gelegt, um den Ernährungszustand besser beurteilen zu können. Der durchschnittliche BMI der Patientinnen und Patienten betrug $28,2 \text{ kg/m}^2$ (Frauen $28,4 \text{ kg/m}^2$, Männer $28,0 \text{ kg/m}^2$). Dabei reichten die Grenzwerte des BMIs von $15,8 \text{ kg/m}^2$ bis $48,8 \text{ kg/m}^2$.

In Abbildung 4a werden die Patientinnen und Patienten anhand ihres BMIs den sechs BMI-Kategorien der WHO-Klassifikation (Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht sowie die Adipositas-Grade 1 bis 3) zugeordnet. Nur ein kleiner Teil der Patientinnen und Patienten (2,8 %) fiel unter die Kategorie Untergewicht. Etwa gleich häufig waren die Patientinnen und Patienten normal- (31,2 %) oder übergewichtig (31,0 %). Insgesamt wiesen 35 % der Teilnehmenden einen BMI auf, der nach der WHO-Klassifikation in die Kategorie Adipositas eingestuft wird. (Adipositas Grad 1: 22,7 %, Adipositas Grad 2: 8,5 %, Adipositas Grad 3: 3,8 %).

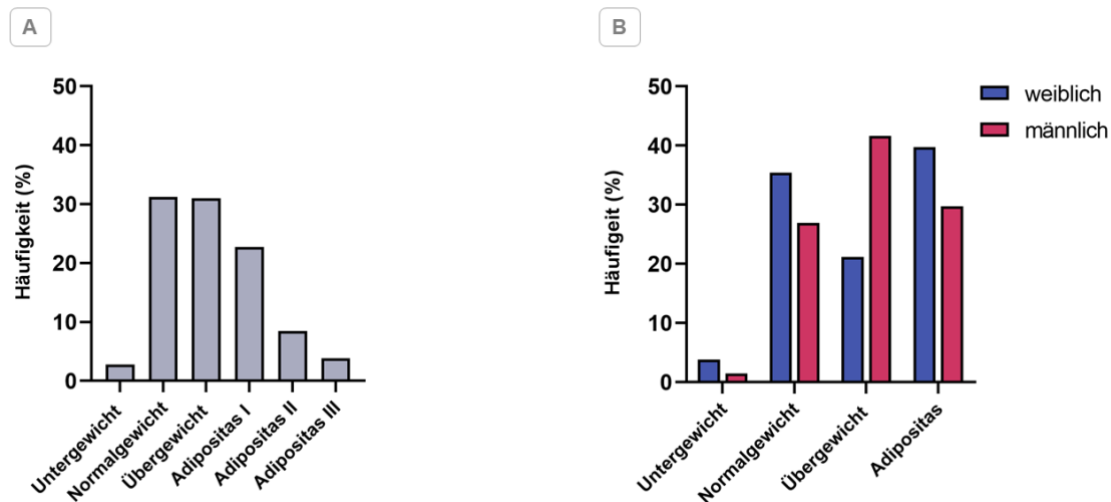


Abbildung 4: Einteilung der Studienpopulation nach Body mass index (BMI)
 Definition der Kategorien nach WHO-Klassifikation (WHO, 2000): Untergewicht (BMI < 18,5 kg/m²), Normalgewicht (BMI = 18,5-24,9 kg/m²), Übergewicht (BMI = 25-29,9 kg/m²), Adipositas Grad 1 (BMI = 30-34,9 kg/m²), Adipositas Grad 2 (BMI = 35-39,9 kg/m²), Adipositas Grad 3 (BMI ≥ 30 kg/m²).
 Abb. 4A: Darstellung der Häufigkeiten für die BMI-Kategorien in der gesamten Studienpopulation.
 Abb. 4B: Darstellung der Häufigkeiten für die BMI-Kategorien nach Geschlecht.

Bei der Analyse der Verteilungshäufigkeiten der BMI-Kategorien zwischen männlichen und weiblichen Teilnehmenden (Abbildung 4b) zeigt sich, dass ein größerer Prozentsatz der Frauen, im Vergleich zu den männlichen Probanden, unter- und normalgewichtig waren. Von den Patientinnen wiesen 3,8 % Untergewicht auf, während dieser Anteil bei den männlichen Probanden lediglich 1,5 % betrug. Ein normales BMI-Niveau wurde bei 35,4 % der weiblichen Studienteilnehmerinnen festgestellt, wohingegen es bei den männlichen Probanden mit 26,9 % deutlich weniger Personen waren. Im Bereich Übergewicht fand sich bei den männlichen Studienteilnehmern mit 41,6 % der höchste Anteil. Hingegen lag der entsprechende Anteil bei den Frauen bei 21,2 %. Es zeigte sich bei 39,7 % der weiblichen Patientinnen ein erhöhter BMI im adipösen Bereich, im Vergleich dazu waren 29,7 % der männlichen Patienten adipös.

3.1.2 Taillenumfang

Der durchschnittliche Taillenumfang der Studienteilnehmenden war 95,3 cm. Da sich jedoch die Werte für einen normwertigen beziehungsweise erhöhten Taillenumfang zwischen Männern und Frauen unterscheiden, wird auch in den folgenden Analysen der Taillenumfang nach Geschlecht getrennt betrachtet. Der

Durchschnittswert der gemessenen Taillenumfänge betrug bei den Männern 98,4 cm (n = 245) und bei den Frauen 92,5 cm (n = 229).

3.1.3 Komplikationen

Da in dieser Arbeit unter anderem der Zusammenhang zwischen der SNP-Varianten und eingetretenen Komplikationen untersucht werden soll, stellt sich zunächst die Frage, welche Komplikationen bei den untersuchten Patientinnen und Patienten im stationären Aufenthalt aufgetreten sind und wie häufig Komplikationen insgesamt vorkamen. Insgesamt wurden bei 155 Patientinnen und Patienten (30,7 %) Komplikationen erfasst. Diese wurden nach Art der Komplikation eingeteilt, wie es in Abbildung 5 dargestellt wird.

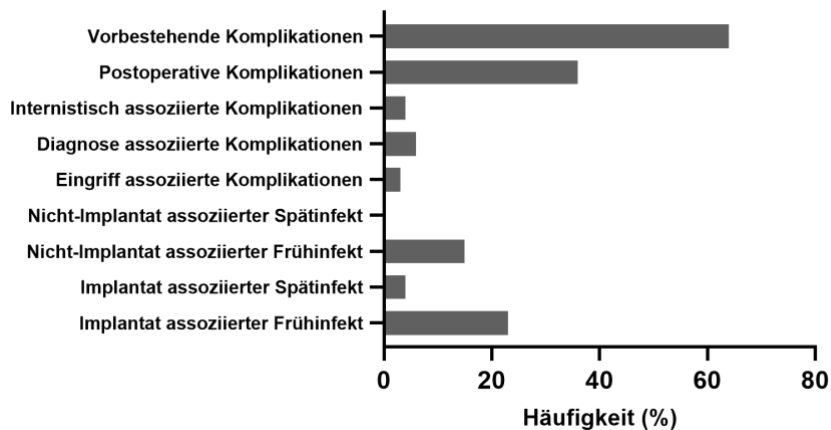


Abbildung 5: Häufigkeit des Auftretens von Komplikationen (in Prozent) in der Studienpopulation, kategorisiert nach Art der Komplikation.

Die Abbildung 5 zeigt, wie häufig eine bestimmte Komplikation in der Studienpopulation aufgetreten ist. Insgesamt waren 27,1 % der Komplikationen mit einer Infektion assoziiert. Die Infekt-assoziierten Komplikationen wurden noch in „Implantat assoziierter Frühinfekt“ (14,8 %), „Implantat assoziierter Spätinfekt“ (2,6 %), „Nicht-Implantat assoziierter Frühinfekt“ (9,7 %) und „Nicht-Implantat assoziierter Spätinfekt“ (0,0 %) differenziert. Zu den häufiger auftretenden Komplikationen gehören in der Studienpopulation neben den „Infekt-assoziierten Komplikationen“ auch noch die „postoperative Komplikationen“ (23,2 %) sowie die schon „vorher bestandene Komplikationen“ (41,2 %). Seltener traten „Eingriff

assoziierte Komplikationen“ (1,9 %), „Diagnose assoziierte Komplikationen“ (3,9 %) und „internistisch assoziierte Komplikationen“ (2,6 %) auf.

3.1.4 SNPs

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Laboranalysen zu den sechs untersuchten SNPs, FTO-SNP1 (*Rs1421085*), FTO-SNP2 (*Rs1121980*), FTO-SNP3 (*Rs9939609*), UCP1 (*Rs12502572*), IL6R (*Rs2228145*) und LEPR (*Rs1137101*), dargestellt. Anhand der DNA der Blutproben aller Teilnehmenden wurden für jeden Patient und jede Patientin die entsprechenden Genotypen, Homozygot Minor (mm), Heterozygot (mM) oder Homozygot Major (MM), für jeden der oben genannten SNPs ermittelt. Die Studienpopulation kann bei Betrachtung jedes der sechs untersuchten SNPs in die genannten Gruppen (mm, mM und MM) unterteilt werden. In Abbildung 6 repräsentiert jeder Balken einen der sechs untersuchten SNPs. Die drei Farben, welche den Balken unterteilen, stehen für die Varianten homozygot Minor (mm, rot), heterozygot (mM, türkis) und homozygot Major (MM, blau).

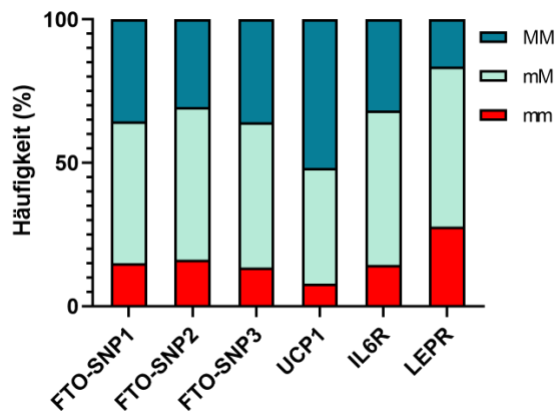


Abbildung 6: Häufigkeit der SNP-Varianten in der untersuchten Studienpopulation
Von links nach rechts sind die Varianten der folgenden SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) in Balken dargestellt: FTO-SNP1 (*Rs1421085*), FTO-SNP2 (*Rs1121980*), FTO-SNP3 (*Rs9939609*), UCP1 (*Rs12502572*), IL6R (*Rs2228145*) und LEPR (*Rs1137101*). Die drei Varianten Minor (mm), Heterozygot (mM) und Major (MM) werden durch die Farben Rot (mm), Türkis (mM) und Blau (MM) repräsentiert.

Bei den untersuchten SNPs FTO-SNP1-3, UCP1 und IL6R wurde festgestellt, dass die Minor-Varianten jeweils die geringste Häufigkeit aufwiesen, während der Anteil der Patientinnen und Patienten mit der Minor-Variante des LEPR größer war als der mit der Major-Variante. Abgesehen von UCP1 war bei den analysierten SNPs die Heterozygot-Variante im Vergleich zur Major- und Minor-

Variante am häufigsten vertreten. Bei UCP1 hingegen wurde festgestellt, dass die Major-Variante häufiger war als die heterozygote Variante.

Abbildung 7 zeigt die Allelfrequenzen der untersuchten SNPs im Vergleich zu den Prävalenzen in europäischen und weltweiten Populationen.

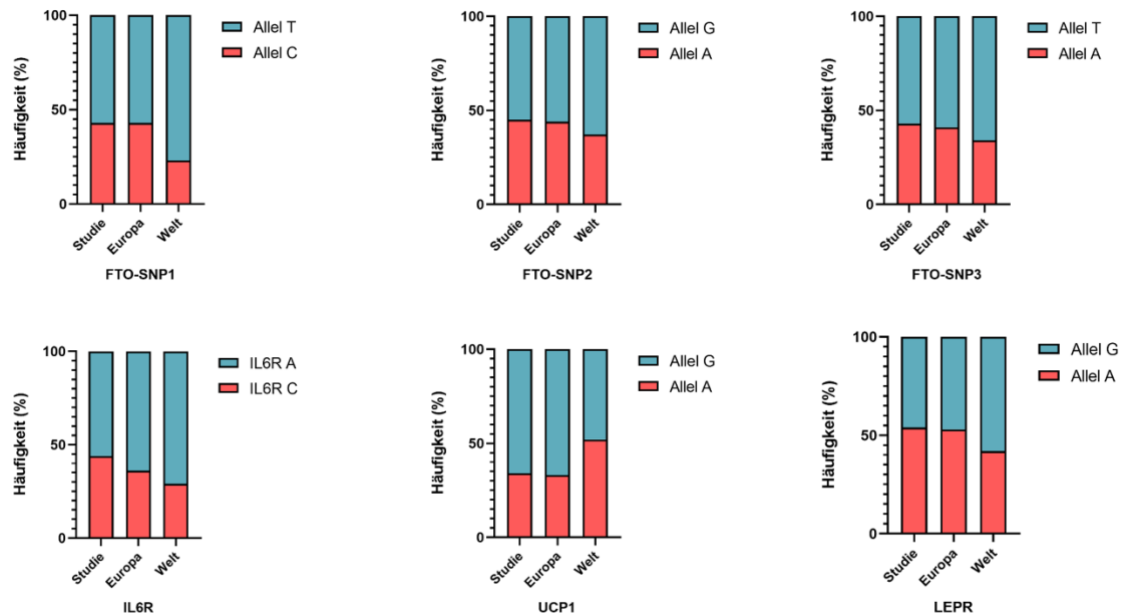


Abbildung 7: Häufigkeit der SNP-Allele in der untersuchten Studienpopulation im Vergleich mit der Prävalenz in Europa und weltweit.

Darstellung der Allelfrequenzen der folgenden SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms): FTO-SNP1 (Rs1421085), FTO-SNP2 (Rs1121980), FTO-SNP3 (Rs9939609), UCP1 (Rs12502572), IL6R (Rs2228145) und LEPR (Rs1137101). Die Minor-Allele sind durch rote Balken, die Major-Allele durch blaue Balken repräsentiert. Abgebildet sind die Prävalenzen in der Studienpopulation („Studie“) im Vergleich zu den europäischen („Europa“) und weltweiten („Welt“) Allelfrequenzen. Die Daten für den Vergleich wurden der Gendatenbank „Ensembl“ entnommen (Ensembl, 2023).

Während sowohl der Vergleich zwischen den europäischen und weltweiten Daten als auch der Vergleich zwischen der Studienpopulation und den weltweiten Prävalenzen durchweg signifikante Unterschiede aufwiesen (vgl. Tabelle 6), zeigte der Vergleich der Studienpopulation mit den europäischen Daten größtenteils ähnliche Verteilungen. Lediglich beim IL6R gab es einen signifikanten Unterschied zwischen der Studienpopulation und der europäischen Vergleichsgruppe (vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6:

Signifikanz der Unterschiede in den Allelfrequenzen zwischen der Studienpopulation und den europäischen sowie weltweiten Populationen

| SNP | Studienpopulation vs. | Studienpopulation vs. | Europa vs. |
|----------|-----------------------|-----------------------|------------|
| | Europa | Welt | Welt |
| FTO-SNP1 | 0.960 | < 0.001 | < 0.001 |
| FTO-SNP2 | 0.669 | < 0.001 | < 0.001 |
| FTO-SNP3 | 0.606 | < 0.001 | < 0.001 |
| UCP1 | 0.527 | < 0.001 | < 0.001 |
| IL6R | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 |
| LEPR | 0.958 | < 0.001 | < 0.001 |

3.2 Ergebnisse der statistischen Auswertung

3.2.1 Alter und Geschlecht

Bei der Analyse des Alters der Patientinnen und Patienten wurde untersucht ob sich der Mittelwert des Alters zwischen den jeweils drei Varianten jedes SNPs unterscheidet. Die Mittelwertunterschiede waren hierbei nicht signifikant.

Es wurde analysiert, ob sich die Verteilung der Geschlechter in der Studienpopulation anhand der SNP-Varianten unterscheidet. Für den LEPR unterscheidet sich die Geschlechterverteilung von Männern und Frauen zwischen den drei Genotypen signifikant ($p = 0.045$). Die Gruppe mit der Variante AA hatte einen höheren Anteil an Männern (w: 44,3 % und m: 55,7 %), als die Gruppe mit den Varianten GA und GG (w: 54,2 % und m: 45,8 %). Die Unterschiede in der Geschlechterverteilung zwischen den Gruppen der weiteren analysierten SNPs sind weniger ausgeprägt und nicht signifikant.

3.2.2 BMI

Für die statistische Analyse des BMIs kann bei einer Schiefe und Kurtosis zwischen + 1 und - 1 von einer Normalverteilung ausgegangen werden. Mittels T-Tests für unabhängige Stichproben erfolgte die Untersuchung der Unterschiede der BMI-Mittelwerte in Bezug auf die SNP-Varianten. Es wurden Vergleiche zwischen der Minor- und Major-Variante, der Minor-Variante und der kombinierten Major-/Heterozygot-Variante sowie der Major-Variante und der kombinierten Minor-/Heterozygot-Variante durchgeführt. Ebenso wurde der Vollständigkeit halber die Heterozygot-Variante mit der Minor-/Major-Variante

verglichen. Bei der differenzierten Analyse der Stichprobe anhand des Geschlechts zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den Ergebnissen von männlichen und weiblichen Teilnehmenden. Daher erfolgt im weiteren Verlauf dieser Arbeit eine separate Betrachtung der BMI-Statistik für Frauen und Männer.

Die Ergebnisse der Analysen bezüglich der BMI-Durchschnittswerte in Abhängigkeit von den SNP-Genotypen sind in Abbildung 8 dargestellt. Für jeden der sechs untersuchten SNPs sind die entsprechenden Varianten (Minor, Major und Heterozygot) abgebildet. Die zugehörigen BMI-Durchschnittswerte sind in den nach Geschlecht separierten Spalten vermerkt. Unterschiede zwischen den Durchschnittswerten werden durch eine Farbskala visualisiert, die von Rot (höchster Wert) bis Blau (niedrigster Wert) reicht.

| SNP | Variante | Frauen | Männer | n (w) | n (m) |
|-------------|----------|-----------|-----------|-------|-------|
| FTO-SNP1 | CC (mm) | 27,1 | 29,3 | 45 | 31 |
| | TC (mM) | 29,0 | 28,1 | 120 | 129 |
| | TT (MM) | 28,4 | 27,3 | 95 | 84 |
| mm - mM/ MM | | p = 0.153 | p = 0.105 | | |
| mM - mm/ MM | | p = 0.259 | p = 0.573 | | |
| MM - mm/ mM | | p = 0.964 | p = 0.083 | | |
| FTO-SNP2 | AA (mm) | 26,5 | 28,8 | 46 | 35 |
| | GA (mM) | 29,0 | 28,4 | 136 | 133 |
| | GG (MM) | 28,3 | 26,9 | 77 | 76 |
| mm - mM/ MM | | p = 0.047 | p = 0.287 | | |
| mM - mm/ MM | | p = 0.180 | p = 0.129 | | |
| MM - mm/ mM | | p = 0.840 | p = 0.014 | | |
| FTO-SNP3 | AA (mm) | 26,9 | 28,9 | 38 | 29 |
| | TA (mM) | 28,6 | 28,2 | 128 | 128 |
| | TT (MM) | 28,7 | 27,4 | 93 | 87 |
| mm - mM/ MM | | p = 0.151 | p = 0.267 | | |
| mM - mm/ MM | | p = 0.687 | p = 0.443 | | |
| MM - mm/ mM | | p = 0.635 | p = 0.121 | | |
| UCP1 | AA (mm) | 28,0 | 28,5 | 20 | 20 |
| | GA (mM) | 27,9 | 27,9 | 110 | 93 |
| | GG (MM) | 29,0 | 28,0 | 130 | 131 |
| mm - mM/ MM | | p = 0.787 | p = 0.602 | | |
| mM - mm/ MM | | p = 0.278 | p = 0.843 | | |
| MM - mm/ mM | | p = 0.224 | p = 0.934 | | |
| IL6R | CC (mm) | 29,2 | 28,1 | 37 | 36 |
| | AC (mM) | 28,5 | 28,4 | 149 | 121 |
| | AA (MM) | 27,9 | 27,4 | 74 | 86 |
| mm - mM/ MM | | p = 0.441 | p = 0.854 | | |
| mM - mm/ MM | | p = 0.895 | p = 0.226 | | |
| MM - mm/ mM | | p = 0.459 | p = 0.161 | | |
| LEPR | AA (mm) | 28,6 | 27,1 | 62 | 78 |
| | GA (mM) | 28,3 | 28,4 | 155 | 126 |
| | GG (MM) | 28,6 | 28,6 | 43 | 39 |
| mm - mM/ MM | | p = 0.874 | p = 0.044 | | |
| mM - mm/ MM | | p = 0.799 | p = 0.218 | | |
| MM - mm/ mM | | p = 0.877 | p = 0.383 | | |

Abbildung 8: Vergleich der BMI-Mittelwerte (kg/m^2) zwischen den SNP-Varianten. In der Tabelle werden die Unterschiede der Mittelwerte des BMIs zwischen den 3 Varianten (Minor-Variante (mm), Heterozygot-Variante (mM), und Major-Variante (MM)) der untersuchten SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) bei Frauen (links) und Männern (rechts) dargestellt. Links (von oben nach unten): FTO-SNP1 (Rs1421085), FTO-SNP2 (Rs1121980), FTO-SNP3 (Rs9939609), Rechts (von oben nach unten): UCP1 (Rs12502572), IL6R (Rs2228145) und LEPR (Rs1137101). Mithilfe der Farbskala werden die BMI-Werte visualisiert: Ein höherer Wert wird rot angezeigt, während ein niedrigerer Wert blau dargestellt ist. Die verwendete Farbskala steht in Relation zum verwendeten Skalenumfang, welcher sich zwischen Frauen und Männern unterscheidet. Unter jedem SNP sind die Signifikanzniveaus dargestellt. 'mm - mM/MM' bezeichnet die Signifikanz zwischen der Minor-Variante (mm) und einer Kombination aus der Heterozygot-Variante (mM) und der Major-Variante (MM). Das gleiche Prinzip gilt für „mM - mm/MM“ und „MM - mm/mM“.

Aus der Tabelle lässt sich bezüglich der SNPs des FTO-Gens für weibliche Patientinnen entnehmen, dass die Major-Varianten im Durchschnitt höhere BMI-Werte gegenüber der Minor-Varianten aufweisen. Im Kontrast dazu weisen männliche Probanden mit der Minor-Variante im Mittel einen höheren BMI auf als jene mit der Major-Variante. Hinsichtlich der UCP1-SNPs sind die Unterschiede

zwischen den Varianten der Patientinnen und Patienten gering und nicht signifikant. Frauen mit der GG-Variante hatten im Durchschnitt einen höheren BMI. Bei den untersuchten Männern hingegen hatten Patienten mit der AA-Variante im Durchschnitt einen leicht höheren BMI. In Bezug auf den IL6R zeigt die Grafik, dass sowohl männliche als auch weibliche Probanden mit der Major-Variante (AA) im Vergleich zu den anderen Genotypen die niedrigsten BMI-Durchschnittswerte aufweisen. Bei den weiblichen Teilnehmenden war die Minor-Variante (CC) durchschnittlich mit den höchsten BMI-Werten assoziiert, während es bei den männlichen Probanden diejenigen mit der Heterozygot-Variante (AC) waren, die den höchsten BMI hatten. Zwischen den Varianten des LEPR zeigten sich bei den untersuchten Patientinnen nur minimale BMI-Unterschiede. Für männliche Patienten war die LEPR Minor-Variante (AA) im Vergleich zur Heterozygot- und Major-Variante (GA- und GG) mit einem signifikant niedrigeren BMI assoziiert.

3.2.2.1 Quartilsbasierte BMI-Analysen

Da der durchschnittliche BMI in der Studienpopulation mit 28,2 kg/m² im übergewichtigen Bereich liegt, wurden ergänzend zu den Mittelwertvergleichen Analysen mittels Quartilen durchgeführt. Hierfür wurden die Studienteilnehmenden basierend auf der Höhe ihres BMIs in aufsteigende Quartile eingeteilt, sodass in jedem Quartil 25 % der Teilnehmenden liegen.

Tabelle 7:
Einteilung der Patientinnen und Patienten in BMI-Quartile.

| | Quartil 1 | Quartil 2 | Quartil 3 | Quartil 4 |
|-------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Anzahl n | 126 | 126 | 126 | 127 |
| BMI Mittelwert (kg/m ²) | 21,5 | 25,6 | 29,4 | 36,3 |
| Minimum (kg/m ²) | 15,8 | 24,1 | 27,4 | 32,0 |
| Maximum (kg/m ²) | 24,0 | 27,4 | 32,0 | 48,8 |

Quartil eins umfasst die 126 Patientinnen und Patienten mit den niedrigsten BMI-Werten der Gesamtpopulation, während Quartil vier die 127 Teilnehmenden mit den höchsten BMI-Werten repräsentiert. Die durchschnittlichen BMI-Werte jedes Quartils und ihre Spannweiten sind in Tabelle 7 aufgeführt. Zudem sind die

Mediane und der Interquartilsabstand der BMI-Werte mittels eines Boxplots in Abbildung 9 visualisiert.

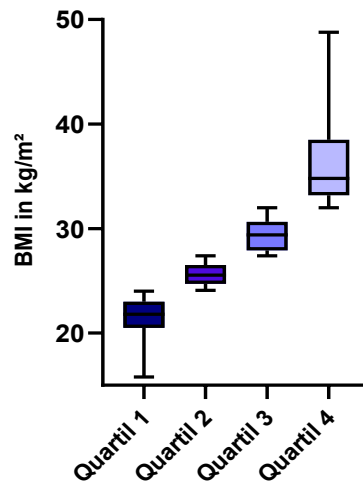


Abbildung 9: Einteilung der Patientinnen und Patienten in BMI-Quartile
Die gesamte Studienpopulation wurde gleichmäßig nach Höhe des BMIs (Body mass index) in 4 Quartile eingeteilt. In der Abbildung sind Median und Spannweite des BMIs dieser Quartile dargestellt.

Quartil 1 zeichnet sich durch einen durchschnittlichen BMI von 21,5 kg/m² aus und beinhaltet keine Teilnehmenden mit Übergewicht. Quartil 2 weist einen mittleren BMI von 25,6 kg/m² auf und umfasst hauptsächlich Personen mit einem normalen BMI zwischen 18,5 und 24,9 kg/m², mit übergewichtigen aber ohne adipöse Patientinnen und Patienten. Quartil 3 mit einem durchschnittlichen BMI von 29,4 kg/m² beinhaltet Personen im übergewichtigen und adipösen Bereich. Schließlich repräsentiert Quartil 4 mit einem durchschnittlichen BMI von 36,3 kg/m² den adipösen Anteil der Studienpopulation.

In Abbildung 10 ist die Verteilung SNP-Varianten der zuvor definierten BMI-Quartile für die sechs untersuchten SNPs abgebildet. Die obere Reihe in Abbildung 10 (Grafik A - C) präsentiert drei nebeneinander angeordnete Balkendiagramme, die die Häufigkeitsverteilung der drei FTO-SNPs (FTO-SNP1-3) veranschaulichen. Für die untersuchten FTO-SNPs zeigte sich zusammengefasst, dass die Verteilung der drei Varianten nur geringfügig zwischen den verschiedenen BMI-Quartilen variierte. Im Quartil zwei, welches einem hoch-normalen BMI entspricht, war die Prävalenz der Major-Variante unter den Patienten höher im Vergleich zu den anderen Quartilen. Die Minor-Variante

der FTO-SNPs trat im vierten Quartil am seltensten auf. Relativ betrachtet war diese Variante bei den Patientinnen und Patienten des dritten BMI-Quartils am häufigsten vertreten.

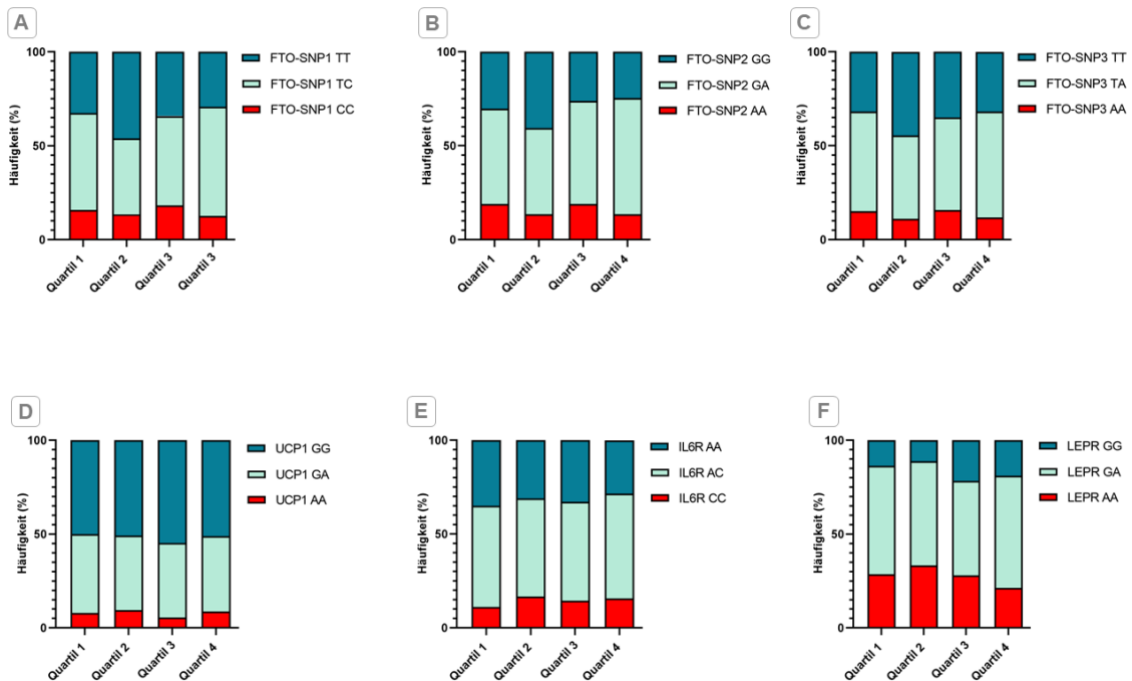


Abbildung 10: Häufigkeit der SNP-Varianten nach BMI Quartilen

In jedem Balkendiagramm sind für jeweils einen der untersuchten SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) die Verteilung der Varianten Minor, Heterozygot und Major für die BMI-Quartile 1-4 dargestellt. Von links nach rechts und oben nach unten sind die folgenden SNPs dargestellt: Abbildung A: FTO-SNP1 (Rs1421085), Abbildung B: FTO-SNP2 (Rs1121980), Abbildung C: FTO-SNP3 (Rs9939609), Abbildung D: UCP1 (Rs12502572), Abbildung E: IL6R (Rs2228145) und Abbildung F: LEPR (Rs1137101). Der oberste Teil der Balken (in blau) stellt die Major-Variante und der unterste Teil (in rot) die Minor-Variante dar. In der Mitte (türkis) ist jeweils der Anteil an Heterozygoten dargestellt.

In der unteren Reihe der Abbildung 10 (Grafik D – F) auf der linken Seite, wird die Verteilung der UCP1-Varianten in den vier BMI-Quartilen dargestellt. Es zeigten sich keine deutlichen Unterschiede in der Verteilung der SNP-Varianten zwischen den Quartilen. In Grafik E (IL6R) wies im ersten Quartil die Major-Variante AA einen erhöhten Anteil auf, während die Minor-Variante CC reduziert war, verglichen mit den anderen Quartilen. Ansonsten zeigten sich hier keine markanten Abweichungen. Bei der Analyse des LEPR wird deutlich, dass im zweiten Quartil ein erhöhter Anteil an Patientinnen und Patienten mit dem AA-Genotyp und ein reduzierter Anteil mit dem GG-Genotyp vorhanden war. Im vierten Quartil hingegen war der Anteil an Patientinnen und Patienten mit dem AA-Genotyp am geringsten.

Unter Anwendung der BMI-Quartile wurde untersucht, ob sich Tendenzen erkennen lassen, inwiefern der BMI der untersuchten Patientinnen und Patienten mit dem Auftreten von Komplikationen oder der Verweildauer in Verbindung steht. In Abbildung 11 sind die Häufigkeiten für aufgetretene Komplikationen nach den BMI-Quartilen dargestellt. Daraus ist zu entnehmen, dass bei Patientinnen und Patienten mit einem höheren BMI prozentual häufiger Komplikationen auftraten. Im Durchschnitt wiesen Patientinnen und Patienten im ersten Quartil, mit einem durchschnittlich niedrigen bis normalen BMI, die geringsten Komplikationsraten auf. Am häufigsten traten Komplikationen bei Patientinnen und Patienten im vierten Quartil auf, die einen durchschnittlichen BMI im adipösen Bereich aufwiesen.

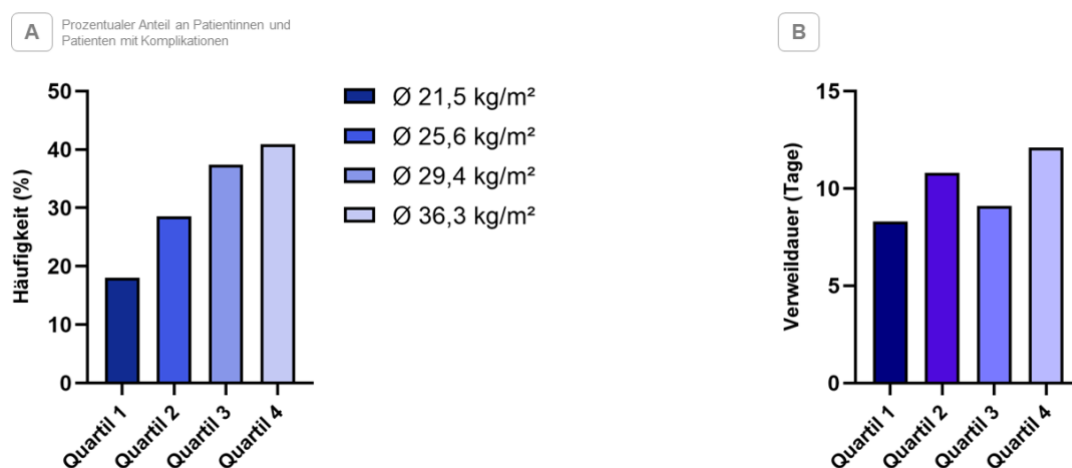


Abbildung 11: BMI-Quartile und Komplikationen (A) und Verweildauer (B)

1) Abbildung A: Anteil der Patienten und Patientinnen mit Komplikationen (eingeteilt in Quartile nach Höhe ihres BMIs).
 2) Abbildung B: Durchschnittliche Verweildauer der Patienten und Patientinnen (eingeteilt in Quartile nach Höhe ihres BMIs).

Die Ergebnisse für die Verweildauer in Abbildung 11B sind weniger eindeutig, aber es ist eine Tendenz zu erkennen, dass die Verweildauer mit steigendem BMI-Quartil zunimmt. Die durchschnittliche Verweildauer war im ersten Quartil am niedrigsten und im vierten Quartil am höchsten. Das dritte Quartil wies jedoch eine geringere durchschnittliche Verweildauer auf als das zweite Quartil. Die Mediane der Verweildauern lagen im ersten Quartil bei sieben Tagen, im zweiten und dritten Quartil bei acht Tagen und im vierten Quartil bei neun Tagen. Dies zeigt, dass insbesondere ein niedriger oder normaler BMI eher mit einer kürzeren

Verweildauer und ein adipöser Ernährungszustand mit einer überdurchschnittlich langen Verweildauer assoziiert ist.

3.2.3 Taillenumfang

Wie auch bei der Betrachtung des BMIs kann beim Taillenumfang von einer Normalverteilung ausgegangen werden (bei logarithmierten Daten), daher wurden die Taillenumfang-Mittelwerte mittels T-Tests verglichen. Die Analyse wurde ebenfalls für Männer und Frauen separat durchgeführt, da auch hier unterschiedliche Ergebnisse für Männer und Frauen auftraten und schon per Definition unterschiedliche Grenzwerte für den Taillenumfang für Frauen (≤ 80 cm) und Männer (≤ 94 cm) bestehen. In Abbildung 12 sind anhand einer Tabelle die Mittleren Werte der Taillenumfänge von Frauen und Männern für jeden SNP-Genotyp abgebildet.

| SNP | Variante | Frauen | Männer | n(w) | n(m) |
|-------------|-------------|-----------|-----------|------|------|
| FTO-SNP1 | CC (mm) | 89,0 | 103,6 | 39 | 27 |
| | TC (mM) | 92,2 | 98,6 | 103 | 116 |
| | TT (MM) | 94,3 | 96,2 | 87 | 76 |
| | mm - mM/ MM | p = 0.216 | p = 0.060 | | |
| mM - mm/ MM | p = 0.970 | p = 0.703 | | | |
| MM - mm/ mM | p = 0.319 | p = 0.090 | | | |
| FTO-SNP2 | AA (mm) | 86,9 | 102,5 | 39 | 31 |
| | GA (mM) | 94,2 | 99,1 | 119 | 120 |
| | GG (MM) | 92,4 | 95,2 | 70 | 68 |
| | mm - mM/ MM | p = 0.039 | p = 0.119 | | |
| mM - mm/ MM | p = 0.148 | p = 0.311 | | | |
| MM - mm/ mM | p = 0.983 | p = 0.023 | | | |
| FTO-SNP3 | AA (mm) | 87,6 | 104,7 | 32 | 26 |
| | TA (mM) | 92,9 | 98,2 | 111 | 114 |
| | TT (MM) | 93,4 | 96,4 | 85 | 79 |
| | mm - mM/ MM | p = 0.118 | p = 0.025 | | |
| mM - mm/ MM | p = 0.791 | p = 0.940 | | | |
| MM - mm/ mM | p = 0.507 | p = 0.113 | | | |
| UCP1 | AA (mm) | 87,7 | 99,4 | 17 | 19 |
| | GA (mM) | 92,5 | 98,4 | 100 | 83 |
| | GG (MM) | 93,1 | 98,2 | 112 | 117 |
| | mm - mM/ MM | p = 0.293 | p = 0.753 | | |
| mM - mm/ MM | p = 0.847 | p = 0.958 | | | |
| MM - mm/ mM | p = 0.720 | p = 0.819 | | | |
| IL6R | CC (mm) | 98,0 | 100,3 | 35 | 33 |
| | AC (mM) | 91,5 | 98,9 | 134 | 108 |
| | AA (MM) | 91,4 | 96,7 | 60 | 77 |
| | mm - mM/ MM | p = 0.048 | p = 0.454 | | |
| mM - mm/ MM | p = 0.227 | p = 0.503 | | | |
| MM - mm/ mM | p = 0.794 | p = 0.191 | | | |
| LEPR | AA (mm) | 91,7 | 96,6 | 56 | 70 |
| | GA (mM) | 92,6 | 98,6 | 137 | 114 |
| | GG (MM) | 92,9 | 99,5 | 36 | 34 |
| | mm - mM/ MM | p = 0.830 | p = 0.236 | | |
| mM - mm/ MM | p = 0.897 | p = 0.858 | | | |
| MM - mm/ mM | p = 0.668 | p = 0.223 | | | |

Abbildung 12: Vergleich der Taillenumfang Mittelwerte (in cm) zwischen den SNP-Varianten
 In der Tabelle werden die Unterschiede der Mittelwerte des Taillenumfangs zwischen den 3 Varianten (Minor-Variante (mm), Heterozygot-Variante (mM), und Major-Variante (MM)) und der untersuchten SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) bei Frauen (links) und Männern (rechts) dargestellt. Links (von oben nach unten): FTO-SNP1 (Rs1421085), FTO-SNP2 (Rs1121980), FTO-SNP3 (Rs9939609), Rechts (von oben nach unten): UCP1 (Rs12502572), IL6R (Rs2228145) und LEPR (Rs1137101). Mithilfe der Farbskala werden die Werte des Taillenumfangs visualisiert: Ein höherer Wert wird rot und ein niedrigerer Wert blau dargestellt. Die verwendete Farbskala steht in Relation zum verwendeten Skalenumfang, welcher sich zwischen Frauen und Männern unterscheidet. Unter jedem SNP sind die Signifikanzniveaus dargestellt. 'mm - mM/MM' bezeichnet die Signifikanz zwischen der Minor-Variante (mm) und einer Kombination aus der Heterozygot-Variante (mM) und der Major-Variante (MM). Das gleiche Prinzip gilt für „mM - mm/MM“ und „MM - mm/mM“.

Für zwei SNPs waren die Unterschiede zwischen den Mittelwerten des Taillenumfangs der untersuchten Frauen signifikant. Patientinnen mit dem Genotyp AA des FTO-SNP2 hatten im Durchschnitt mit 86,9 cm einen signifikant

niedrigeren Taillenumfang ($p = 0.039$, AA < GA/ GG) im Vergleich zu Frauen mit den Genotypen GA (M = 94,2 cm) und GG (M = 92,4 cm). Zudem war der Genotyp CC (M = 98 cm) des IL6R bei Frauen signifikant mit einem erhöhten Taillenumfang gegenüber den Genotypen AC (M = 91,4 cm) und AA (M = 91,5 cm) verbunden ($p = 0.048$, CC > AC/ AA). Die Unterschiede zwischen den weiteren untersuchten SNP-Varianten waren in der Analyse nicht signifikant. Für SNP1 und SNP2 des FTO-Gens hat sich gezeigt, dass Patientinnen mit der Minor-Variante durchschnittlich einen geringeren Taillenumfang hatten als Patientinnen mit der Major-Variante. Der Taillenumfang von Patientinnen mit heterozygoter Ausprägung lag zwischen den beiden Varianten. Patientinnen mit UCP1 Genotyp AA (M = 87,7 cm) hatten im Durchschnitt ebenfalls einen geringeren Taillenumfang als Patientinnen mit den Genotypen CA (M = 92,5 cm) und CC (M = 93,1 cm). Die Unterschiede zwischen den LEPR-Varianten der Taillenumfänge von weiblichen Patientinnen waren nur sehr gering.

Bei den männlichen Probanden (vgl. Abbildung 12 in der rechten Spalte) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede in den Taillenumfängen in Abhängigkeit von den Varianten der FTO-SNPs. Für alle drei SNPs des FTO-Gens wurde festgestellt, dass die Taillenumfänge bei der jeweiligen Minor-Variante größer waren als bei der Major-Variante. Die Werte für die Heterozygot-Varianten lagen intermediär zwischen den Werten der Minor- und Major-Varianten ($mm > mM > MM$). Patienten mit dem Genotyp CC von FTO-SNP1 wiesen mit durchschnittlich 103,6 cm einen signifikant höheren Taillenumfang auf als Patienten mit dem Genotyp TT (M = 96,2 cm) ($p = 0.038$, CC > TT). Im Hinblick auf FTO-SNP2 zeigten Patienten mit der GG-Variante (n = 68) einen niedrigeren Taillenumfang von 95,2 cm im Vergleich zu den Varianten GA (M = 99,1 cm) und AA (M = 102,5 cm) ($p = 0.023$, GG < GA/ AA). Zusätzlich konnte eine signifikante Assoziation eines erhöhten Taillenumfangs bei der Minor-Variante (AA) im Vergleich zur Major-Variante (GG) von FTO-SNP2 ermittelt werden ($p = 0.035$, AA > GG). Bei Patienten mit dem Genotyp AA von FTO-SNP3 wurde ein signifikant erhöhter Taillenumfang von 104,7 cm im Vergleich zu 98,2 cm bei Patienten mit dem Genotyp TA und 96,4 cm bei Patienten mit dem Genotyp TT festgestellt ($p = 0.025$, AA > TA/ TT). Ebenso zeigte sich ein signifikanter

Unterschied zwischen der Minor-Variante AA und der Major-Variante TT (AA > TT) mit einem p -Wert von 0.024. Hinsichtlich der UCP1-Varianten waren kaum Unterschiede in den durchschnittlichen Taillenumfangswerten feststellbar. Des Weiteren wiesen Patienten mit der IL6R-Variante AA im Durchschnitt einen geringeren Taillenumfang im Vergleich zu Patienten mit der CC-Variante auf (nicht signifikant). In der Analyse wurde festgestellt, dass Patienten mit der GG-Variante von LEPR einen höheren Taillenumfang aufwiesen im Vergleich zu denen mit der AA-Variante (nicht signifikant). Der Taillenumfang wurde zusätzlich zu den zuvor beschriebenen Mittelwertvergleichen auch als dichotomes Merkmal (> 94 cm = erhöhter Taillenumfang vs. \leq 94 cm = nicht erhöhter Taillenumfang) analysiert. Diese Betrachtung ergab signifikante Unterschiede zwischen der Minor- und Major-Variante des LEPR-Gens ($p = 0.017$) sowie zwischen dem LEPR Minor-Genotyp und den Major-/Heterozygot-Varianten ($p = 0.035$).

3.2.4 NRS

Das Ergebnis des Nutritional Risk Screening kann Werte zwischen null und sieben Punkten annehmen. Falls Patientinnen und Patienten einen NRS von ≥ 3 Punkten aufweisen, besteht ein erhöhtes Risiko für einen Zustand der Mangelernährung. In Abbildung 13 sind die prozentualen Häufigkeiten für einen NRS von ≥ 3 Punkten bei den untersuchten Patientinnen und Patienten mit den jeweiligen SNP-Varianten dargestellt. Insgesamt wiesen 16,2 % ($n = 82$) der Patientinnen und Patienten einen NRS von ≥ 3 Punkten auf. 17,8 % der Frauen und 14,7 % der Männer wiesen somit ein erhöhtes Risiko für eine Mangelernährung auf. Die Unterschiede zwischen den SNP-Varianten waren jedoch bei keinem der untersuchten SNPs signifikant. Patientinnen und Patienten mit den Major-Varianten der FTO-SNPs wiesen eine geringere Häufigkeit eines NRS ≥ 3 Punkten im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit der Minor- und Heterozygot-Variante auf. Diese Personengruppe war also im Durchschnitt weniger vom Risiko einer Mangelernährung betroffen. Beim SNP des UCP1-Gens hatten Patientinnen und Patienten mit der Major-Variante (GG) deutlich häufiger einen NRS von ≥ 3 im Vergleich zu Patientinnen mit der Minor-Variante (AA). Bei Betrachtung des IL6Rs waren die Unterschiede zwischen den Varianten weniger ausgeprägt. Patientinnen und Patienten mit dem CC-Genotyp

(Minor-Variante) hatten ein geringeres Risiko für eine Mangelernährung im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit den Genotypen AA (Major-Variante) und AC (Heterozygot). Beim LEPR zeigten sich nur minimale Unterschiede zwischen den SNP-Varianten.

| SNP | Variante | Gesamtpopulation | Frauen | Männer | n1 (w) | n2 (w) | n1 (m) | n2 (m) |
|----------|----------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| FTO-SNP1 | CC (mm) | 17,1 | 15,6 | 19,4 | 7 | 38 | 6 | 25 |
| | TC (mM) | 18,0 | 14,0 | 14,7 | 13 | 94 | 19 | 110 |
| | TT (MM) | 13,3 | 21,7 | 12,9 | 26 | 80 | 11 | 74 |
| FTO-SNP2 | AA (mm) | 18,3 | 21,7 | 14,3 | 10 | 36 | 5 | 30 |
| | GA (mM) | 17,1 | 13,0 | 15,0 | 10 | 108 | 20 | 113 |
| | GG (MM) | 13,6 | 19,4 | 14,3 | 26 | 67 | 11 | 66 |
| FTO-SNP3 | AA (mm) | 19,1 | 21,1 | 17,2 | 8 | 30 | 5 | 24 |
| | TA (mM) | 16,4 | 14,3 | 14,1 | 13 | 104 | 18 | 110 |
| | TT (MM) | 14,4 | 18,8 | 14,8 | 24 | 78 | 13 | 75 |
| UCP1 | AA (mm) | 10,0 | 10,5 | 10,0 | 2 | 17 | 2 | 18 |
| | GA (mM) | 15,7 | 19,2 | 14,0 | 25 | 90 | 13 | 80 |
| | GG (MM) | 17,6 | 17,4 | 15,9 | 19 | 105 | 21 | 111 |
| IL6R | CC (mm) | 13,7 | 10,8 | 16,7 | 4 | 33 | 6 | 30 |
| | AC (mM) | 16,2 | 20,5 | 13,9 | 15 | 121 | 17 | 105 |
| | AA (MM) | 16,9 | 18,2 | 14,0 | 27 | 58 | 12 | 74 |
| LEPR | AA (mm) | 16,4 | 22,6 | 11,5 | 14 | 48 | 9 | 69 |
| | GA (mM) | 16,0 | 16,9 | 15,1 | 26 | 128 | 19 | 107 |
| | GG (MM) | 15,7 | 14,3 | 17,5 | 6 | 36 | 7 | 33 |

Abbildung 13: Anteil an Patienten und Patientinnen (in Prozent) mit einem NRS ≥ 3

NRS (Nutritional Risk Score) ≥ 3 = erhöhtes Risiko für Mangelernährung.

Deskriptive Darstellung der prozentualen Häufigkeiten des erhöhten Risikos einer Mangelernährung nach Geschlecht und SNP-Variante (Minor, Major, Heterozygot) der folgenden 6 untersuchten SNPs (von oben nach unten): FTO-SNP1 (Rs1421085), FTO-SNP2 (Rs1121980), FTO-SNP3 (Rs9939609), UCP1 (Rs12502572), IL6R (Rs2228145) und LEPR (Rs1137101).

Linke Spalte: Frauen und Männer; mittlere Spalte: Frauen, rechte Spalte: Männer. Die verwendete Farbskala steht in Relation zum verwendeten Skalenumfang, welcher sich zwischen Frauen und Männern unterscheidet. In den nachfolgenden Spalten sind die Anzahl der Teilnehmenden mit Komplikationen als „n1“ und die Anzahl der Teilnehmenden ohne Komplikationen als „n2“ angegeben. Dabei steht „w“ für weiblich und „m“ für männlich.

Auch separate Analysen für männliche und weibliche Teilnehmende ergaben keine signifikanten Ergebnisse. Bei Frauen waren die Unterschiede zwischen den Varianten generell etwas größer als bei den untersuchten Männern. Außerdem war die Häufigkeit der Frauen für das Risiko für Mangelernährung mit 17,8 % insgesamt höher als bei den untersuchten Männern (14,7 %).

3.2.5 Verweildauer

Die Verweildauer bezieht sich auf die Anzahl der Tage des stationären Aufenthalts der Patientinnen und Patienten. Die durchschnittliche stationäre Verweildauer betrug für die gesamte Studienpopulation 10,1 Tage. Die mittlere

Verweildauer der Männer war mit 14,1 Tagen im Durchschnitt etwas höher als die der Frauen (11,4 Tage). Hinsichtlich der Verweildauer konnte bei der statistischen Analyse nicht von einer Normalverteilung der Daten ausgegangen werden, da sowohl die Schiefe als auch die Kurtosis außerhalb des Bereichs von - 1 bis + 1 lagen. Daher erfolgte die Analyse der Unterschiede in den zentralen Tendenzen der Verweildauer zwischen den SNP-Varianten mittels des Mann-Whitney-U-Tests. In der Folgenden Abbildung 14 werden die Mediane sowohl zwischen den Gruppen der SNP-Varianten als auch zwischen Frauen und Männern vergleichend dargestellt.

| SNP | Variante | Gesamt-population | Frauen | Männer | n (w) | n (m) |
|-------------|----------|-------------------|-----------|-----------|-------|-------|
| FTO-SNP1 | CC (mm) | 8,0 | 8,0 | 8,0 | 45 | 31 |
| | TC (mM) | 8,0 | 8,0 | 8,0 | 120 | 129 |
| | TT (MM) | 8,0 | 8,0 | 8,0 | 95 | 85 |
| mm - mM/ MM | | p = 0.254 | p = 0.194 | p = 0.846 | | |
| mM - mm/ MM | | p = 0.394 | p = 0.689 | p = 0.103 | | |
| MM - mm/ mM | | p = 0.971 | p = 0.150 | p = 0.115 | | |
| FTO-SNP2 | AA (mm) | 8,0 | 8,0 | 8,0 | 46 | 35 |
| | GA (mM) | 8,0 | 8,0 | 8,0 | 136 | 133 |
| | GG (MM) | 8,0 | 9,0 | 8,0 | 77 | 77 |
| mm - mM/ MM | | p = 0.486 | p = 0.317 | p = 0.138 | | |
| mM - mm/ MM | | p = 0.878 | p = 0.502 | p = 0.385 | | |
| MM - mm/ mM | | p = 0.630 | p = 0.091 | p = 0.300 | | |
| FTO-SNP3 | AA (mm) | 8,0 | 7,5 | 8,0 | 38 | 29 |
| | TA (mM) | 8,0 | 8,0 | 8,0 | 128 | 128 |
| | TT (MM) | 8,0 | 8,0 | 8,0 | 93 | 88 |
| mm - mM/ MM | | p = 0.194 | p = 0.193 | p = 0.641 | | |
| mM - mm/ MM | | p = 0.209 | p = 0.581 | p = 0.221 | | |
| MM - mm/ mM | | p = 0.764 | p = 0.616 | p = 0.337 | | |
| UCP1 | AA (mm) | 8,0 | 8,0 | 8,0 | 20 | 20 |
| | GA (mM) | 8,0 | 8,0 | 8,0 | 110 | 93 |
| | GG (MM) | 8,0 | 8,0 | 8,0 | 130 | 132 |
| mm - mM/ MM | | p = 0.875 | p = 0.168 | p = 0.693 | | |
| mM - mm/ MM | | p = 0.151 | p = 0.106 | p = 0.698 | | |
| MM - mm/ mM | | p = 0.184 | p = 0.092 | p = 0.872 | | |
| IL6R | CC (mm) | 8,0 | 8,0 | 7,0 | 37 | 36 |
| | AC (mM) | 8,0 | 8,0 | 8,0 | 149 | 122 |
| | AA (MM) | 9,0 | 8,0 | 9,5 | 74 | 86 |
| mm - mM/ MM | | p = 0.959 | p = 0.482 | p = 0.410 | | |
| mM - mm/ MM | | p = 0.018 | p = 0.474 | p = 0.009 | | |
| MM - mm/ mM | | p = 0.011 | p = 0.811 | p = 0.001 | | |
| LEPR | AA (mm) | 8,0 | 8,0 | 8,0 | 62 | 78 |
| | GA (mM) | 8,0 | 8,0 | 8,5 | 155 | 126 |
| | GG (MM) | 8,0 | 8,0 | 8,0 | 43 | 40 |
| mm - mM/ MM | | p = 0.443 | p = 0.967 | p = 0.252 | | |
| mM - mm/ MM | | p = 0.521 | p = 0.723 | p = 0.180 | | |
| MM - mm/ mM | | p = 0.991 | p = 0.671 | p = 0.658 | | |

Abbildung 14: Tabellarische Darstellung der mittleren Verweildauer (Median in Tagen) nach SNP-Variante und Geschlecht, mit integrierter Heatmap.

In der Tabelle werden die Unterschiede der mittleren Verweildauer zwischen den 3 Varianten (Minor-Variante (mm), Heterozygot-Variante (mM), und Major-Variante (MM)) der untersuchten SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) der Studienpopulation insgesamt (linke Spalte, w = weiblich, m = männlich) sowie der Frauen (Mitte) und Männer (rechts) dargestellt. Links (von oben nach unten): FTO-SNP1 (Rs1421085), FTO-SNP2 (Rs1121980), FTO-SNP3 (Rs9939609), Rechts (von oben nach unten): UCP1 (Rs12502572), IL6R (Rs2228145) und LEPR (Rs1137101). Mithilfe der Farbskala wird die Länge der mittleren Verweildauer visualisiert: Ein höherer Wert wird rot angezeigt, während ein niedrigerer Wert blau dargestellt ist. Die verwendete Farbskala steht in Relation zum verwendeten Skalenumfang, welcher sich zwischen Frauen und Männern unterscheidet. Unter jedem SNP sind die Signifikanzniveaus dargestellt. 'mm - mM/MM' bezeichnet die Signifikanz zwischen der Minor-Variante (mm) und einer Kombination aus der Heterozygot-Variante (mM) und der Major-Variante (MM). Das gleiche Prinzip gilt für „mM - mm/MM“ und „MM - mm/mM“.

Die statistischen Tests für die sechs untersuchten SNPs in der Gesamtstudienpopulation (ohne Unterscheidung nach Geschlecht) ergaben lediglich für den IL6R-SNP signifikante Ergebnisse. Patientinnen und Patienten mit der Major-Variante (AA) wiesen eine signifikant längere Verweildauer im Vergleich zu jenen mit der Minor-Variante (CC) und der Heterozygot-Variante (AC) auf ($p = 0.011$). Zusätzlich war die Heterozygot-Variante AC signifikant mit

einer längeren Verweildauer im Vergleich zu den Varianten CC und AA assoziiert ($p = 0.018$).

Der entsprechende Boxplot A ist in Abbildung 15 dargestellt. Der Median liegt bei den Varianten AC und CC bei jeweils 8,0 Tagen, bei AA bei 9,0 Tagen. Die minimale Verweildauer beträgt bei allen drei Varianten ein Tag. Die maximale Verweildauer ist in Abbildung 15 aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt. Patientinnen und Patienten mit der AC-Variante haben eine maximale Verweildauer von 110 Tagen, wobei das 25. Perzentil bei 5 Tagen und das 75. Perzentil bei 10 Tagen liegt. Patientinnen und Patienten mit der CC-Variante haben eine maximale Verweildauer von 92 Tagen (25. Perzentile = 5 Tage, 75. Perzentile = 11 Tage), während jene mit der AA-Variante eine maximale Verweildauer von 86 Tagen (25. Perzentile = 5 Tage, 75. Perzentile = 12 Tage) aufweisen.

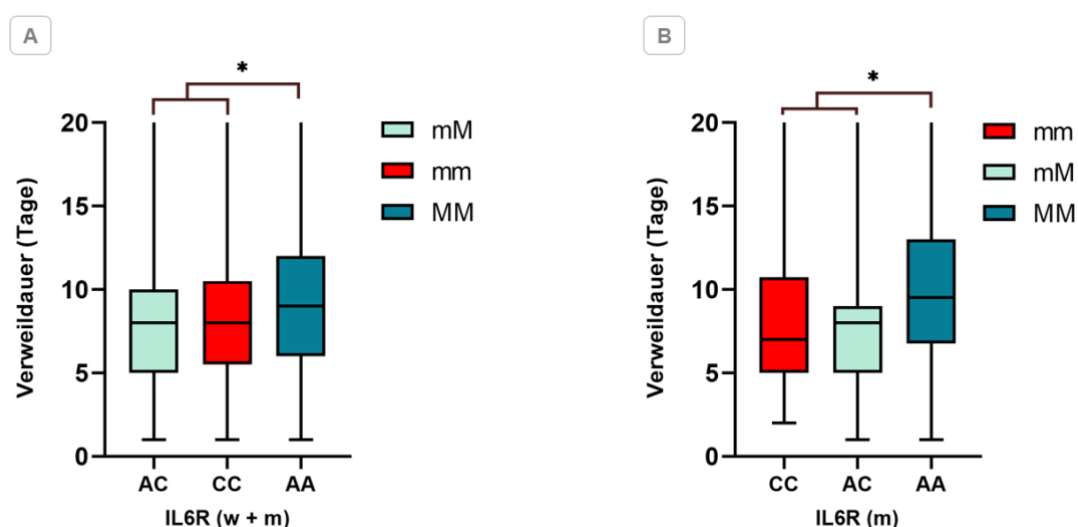


Abbildung 15: Signifikante Ergebnisse der Analysen zur Verweildauer im Krankenhaus: Darstellung und Vergleich der SNP-Varianten nach Geschlechtern differenziert
 Abbildung A: Boxplot zur Darstellung der 3 Varianten des IL6R-SNPs IL6R (Rs2228145): (CC = mm (Minor), AC = Heterozygot (mM) und AA = Major (MM) anhand der gesamten Studienpopulation (Frauen = w und Männer = m).
 Abbildung B: Boxplot zur Darstellung der 3 Varianten des IL6R-SNPs IL6R (Rs2228145) der untersuchten Männer.
 Für die Boxplots rechts und links beide Boxplots gilt: Für die bessere Übersichtlichkeit wurden Ausreißer von einer Verweildauer über 20 Tagen für die Darstellung ausgeblendet. Die statistische Analyse wurde mittels Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) sind in der Abbildung mit einem Stern (*) gekennzeichnet. Eckige Klammern ohne Stern gruppieren zwei Varianten zu einer gemeinsamen Kategorie.

Bei den übrigen untersuchten SNPs zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den zentralen Tendenzen. Bei der getrennten Betrachtung von Frauen und Männern zeigte sich lediglich bei den männlichen Patienten ein

signifikantes Ergebnis für den IL6R. Dies ist in Boxplot B (Abbildung 15) dargestellt. Patienten mit der Major-Variante (AA) hatten im Vergleich zu Patienten mit der Minor-Variante (CC, Median = 7,0 Tage) und Heterozygot-Variante (AC, Median = 8,0 Tage) eine signifikant längere Verweildauer von 9,5 Tagen ($p < 0,001$). Im Gegensatz dazu hatten Patienten mit der Heterozygot-Variante (AC) eine signifikant kürzere Verweildauer im Vergleich zu Patienten mit der Minor- und Major-Variante ($p = 0.009$).

3.2.6 CRP

Während des stationären Aufenthalts wurden routinemäßig Blutproben entnommen, um den Entzündungszustand anhand des CRP einzuschätzen. Mithilfe dieser Werte wurde in dieser Arbeit ein Vergleich der höchsten CRP-Werte des stationären Aufenthalts der Patientinnen und Patienten durchgeführt. Es ist anzumerken, dass für die CRP-Werte keine Annahme einer Normalverteilung getroffen werden kann.

| SNP | Variante | Gesamt-population | Frauen | Männer | n (w) | n (m) |
|-------------|-------------|-------------------|-----------|-----------|-------|-------|
| FTO-SNP1 | CC (mm) | 38,2 | 45,0 | 51,7 | 43 | 33 |
| | TC (mM) | 43,3 | 37,9 | 42,5 | 117 | 127 |
| | TT (MM) | 44,4 | 49,3 | 38,5 | 94 | 76 |
| | mm - mM/ MM | p = 0.786 | p = 0.815 | p = 0.457 | | |
| mM - mm/ MM | p = 0.600 | p = 0.107 | p = 0.276 | | | |
| MM - mm/ mM | p = 0.455 | p = 0.138 | p = 0.529 | | | |
| FTO-SNP2 | AA (mm) | 49,7 | 49,7 | 51,7 | 44 | 33 |
| | GA (mM) | 41,8 | 40,0 | 42,5 | 133 | 127 |
| | GG (MM) | 44,6 | 51,1 | 38,5 | 76 | 76 |
| | mm - mM/ MM | p = 0.879 | p = 0.723 | p = 0.984 | | |
| mM - mm/ MM | p = 0.359 | p = 0.145 | p = 0.836 | | | |
| MM - mm/ mM | p = 0.372 | p = 0.180 | p = 0.814 | | | |
| FTO-SNP3 | AA (mm) | 36,0 | 62,1 | 24,6 | 47 | 27 |
| | TA (mM) | 44,3 | 41,1 | 50,8 | 125 | 123 |
| | TT (MM) | 42,9 | 45,6 | 38,5 | 91 | 86 |
| | mm - mM/ MM | p = 0.548 | p = 0.518 | p = 0.148 | | |
| mM - mm/ MM | p = 0.655 | p = 0.547 | p = 0.202 | | | |
| MM - mm/ mM | p = 0.928 | p = 0.746 | p = 0.713 | | | |
| UCP1 | AA (mm) | 46,4 | 43,2 | 52,0 | 20 | 18 |
| | GA (mM) | 40,4 | 45,1 | 37,8 | 107 | 91 |
| | GG (MM) | 44,2 | 44,9 | 41,1 | 127 | 127 |
| | mm - mM/ MM | p = 0.822 | p = 0.498 | p = 0.774 | | |
| mM - mm/ MM | p = 0.864 | p = 0.992 | p = 0.608 | | | |
| MM - mm/ mM | p = 0.962 | p = 0.708 | p = 0.514 | | | |
| IL6R | CC (mm) | 39,5 | 51,2 | 32,1 | 35 | 33 |
| | AC (mM) | 37,8 | 37,0 | 39,7 | 146 | 118 |
| | AA (MM) | 51,9 | 54,8 | 49,4 | 73 | 84 |
| | mm - mM/ MM | p = 0.695 | p = 0.624 | p = 0.300 | | |
| mM - mm/ MM | p = 0.078 | p = 0.015 | p = 0.951 | | | |
| MM - mm/ mM | p = 0.030 | p = 0.022 | p = 0.497 | | | |
| LEPR | AA (mm) | 38,5 | 47,1 | 35,7 | 60 | 74 |
| | GA (mM) | 44,1 | 38,6 | 50,8 | 152 | 121 |
| | GG (MM) | 46,4 | 51,7 | 32,0 | 42 | 40 |
| | mm - mM/ MM | p = 0.846 | p = 0.227 | p = 0.329 | | |
| mM - mm/ MM | p = 0.510 | p = 0.045 | p = 0.202 | | | |
| MM - mm/ mM | p = 0.518 | p = 0.209 | p = 0.615 | | | |

Abbildung 16: Tabellarische Darstellung des mittleren maximalen CRP-Werts (Median in mg/dl) nach SNP-Variante und Geschlecht, mit integrierter Heatmap.

Tabellarische Darstellung des mittleren maximalen CRP-Werts (Median in mg/dl) nach SNP-Variante und Geschlecht, mit integrierter Heatmap. In der Tabelle werden die Unterschiede der Mediane der maximal gemessenen CRP-Werte zwischen den 3 Varianten (Minor-Variante (mm), Heterozygot-Variante (mM), und Major-Variante (MM)) der untersuchten SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) bei der Studienpopulation insgesamt (linke Spalte, w = weiblich, m = männlich), Frauen (Mitte) und Männern (rechts) dargestellt. Links (von oben nach unten): FTO-SNP1 (Rs1421085), FTO-SNP2 (Rs1121980), FTO-SNP3 (Rs9939609), Rechts (von oben nach unten): UCP1 (Rs12502572), IL6R (Rs2228145) und LEPR (Rs1137101). Mithilfe der Farbskala wird die Höhe der CRP-Werte visualisiert: Ein höherer Wert wird rot angezeigt, während ein niedrigerer Wert blau dargestellt ist. Die verwendete Farbskala steht in Relation zum verwendeten Skalenumfang, welcher sich zwischen Frauen und Männern unterscheidet. Unter jedem SNP sind die Signifikanzniveaus dargestellt. 'mm - mM/MM' bezeichnet die Signifikanz zwischen der Minor-Variante (mm) und einer Kombination aus der Heterozygot-Variante (mM) und der Major-Variante (MM). Das gleiche Prinzip gilt für „mM - mm/MM“ und „MM - mm/mM“.

Die Ergebnisse der Analysen zum Vergleich der maximalen CRP-Werte (Mediane) zwischen den SNP-Varianten sind in Abbildung 16 dargestellt. Einzig für den IL6R-SNP zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede in den CRP-Werten. Patientinnen und Patienten mit dem Genotyp AA (Major-Variante) wiesen einen signifikant höheren CRP im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit den Genotypen AC und CC auf ($p = 0.030$). Der Median für die AA-Variante betrug 51,9 mg/l und war damit am höchsten, gefolgt von der CC-Variante mit 39,5 mg/l. Die AC-Variante wies den kleinsten Median mit 37,8 mg/l auf. Alle weiteren deskriptiven Werte können der folgenden Tabelle 8 entnommen werden.

Tabelle 8:
Deskriptive Statistik der CRP-Werte nach Rs2228145-Varianten des IL6R

| CRP (mg/l) | CC (mm) | AC (mM) | AA (MM) |
|-----------------|---------|---------|---------|
| Minimum | 0,8 | 0,4 | 0,1 |
| Maximum | 386 | 346 | 370 |
| 25 % Perzentile | 13,3 | 14,9 | 20,4 |
| 75 % Perzentile | 86,7 | 77,2 | 93,2 |
| Mittelwert | 57,2 | 55,1 | 66,9 |

Die CRP-Werte unterschieden sich bei den anderen untersuchten SNPs nicht signifikant zwischen den SNP-Varianten. In Abbildung 16 sind jedoch teilweise Unterschiede der CRP-Mediane zwischen den Varianten erkennbar. Bei Patientinnen und Patienten mit der Minor-Variante (CC) von FTO-SNP1 und der Minor-Variante (AA) von FTO-SNP3 war der CRP-Wert niedriger im Vergleich zur Major- oder Heterozygot-Variante. Im Gegensatz dazu wiesen Patientinnen und Patienten mit der Minor-Variante (AA) von FTO-SNP2 einen höheren CRP auf, als diejenigen mit der Major- oder Heterozygot-Variante. Beim SNP des UCP1-Gens zeigte sich der größte Unterschied zwischen Patientinnen und Patienten mit dem Genotyp AA (Major) und den Genotypen GG und GA (Minor und Heterozygot). Die Ergebnisse für das LEPR-Gen zeigten, dass Patientinnen und Patienten mit dem GG-Genotyp (Major) einen höheren CRP im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit dem AA-Genotyp (Minor) aufwiesen.

Bei separater Analyse von Frauen und Männern offenbarten sich unterschiedliche Tendenzen für bestimmte SNPs. Bei den männlichen Patienten

waren die Ergebnisse nicht signifikant. Für weibliche Patientinnen zeigten sich hingegen signifikante Zusammenhänge zwischen CRP und SNP-Variante für IL6R und LEPR, welche anhand der Abbildung 17 veranschaulicht wurden.

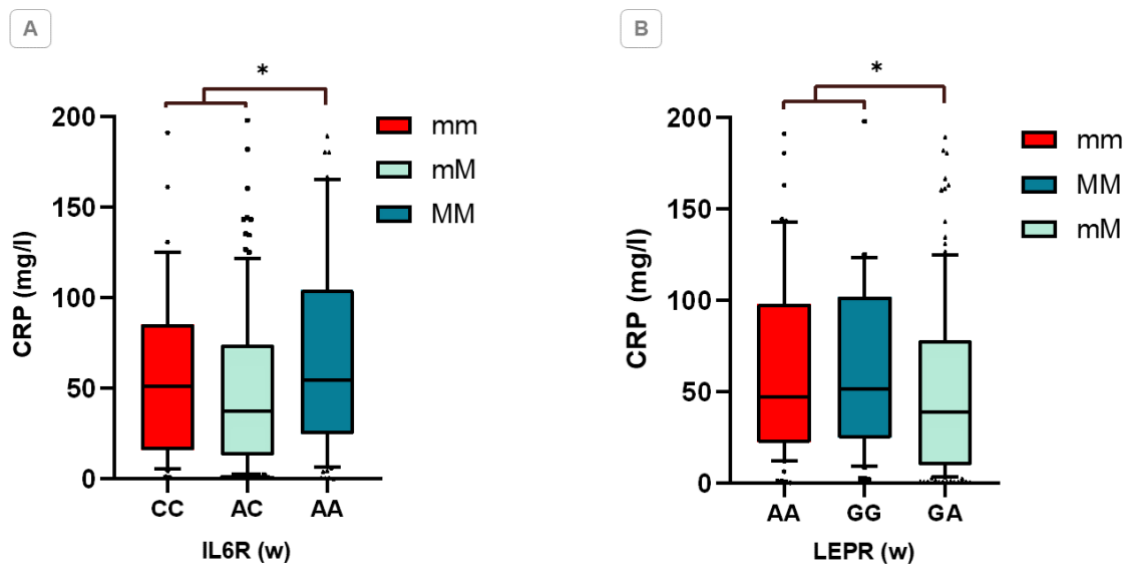


Abbildung 17: Signifikante Ergebnisse der Analysen zum Zusammenhang SNP-Variante und Höhe des CRPs der untersuchten Patientinnen.

Abbildung A: Vergleich der CRP-Werte von Patientinnen hinsichtlich des SNP des IL6Rs (Interleukin-6-Rezeptor, Rs2228145). Vergleich der 3 Varianten (CC, AC und AA).

Abbildung B: Vergleich der CRP-Werte von Patientinnen hinsichtlich des SNP des LEPRs (Leptinrezeptor, Rs1137101). Vergleich der 3 Varianten (AA, GG und G.)

Die statistische Analyse wurde mittels Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) sind in der Abbildung mit einem Stern (*) gekennzeichnet. Eckige Klammern ohne Stern gruppieren zwei Varianten zu einer gemeinsamen Kategorie.

Der mittlere maximale CRP-Wert bei Patientinnen mit IL6R AA-Variante (Major) war mit einem Median von 49,4 mg/l im Vergleich zu den Varianten CC (Md = 32,1 mg/l) und AC (Md = 39,7 mg/l) erhöht ($p = 0.022$). Zusätzlich war der Median der Heterozygot-Variante AC im Vergleich zu den Varianten AA und CC im Durchschnitt niedriger ($p = 0.015$). Der Genotyp GA des LEPR-SNPs war im Mittel mit einem niedrigeren maximalen CRP (Md = 38,6 mg/l) im Vergleich zu den Genotypen GG (Md = 51,7 mg/l) und AA (Md = 47,1 mg/l, $p = 0.045$) assoziiert.

Bei den männlichen Patienten hingegen zeigte sich, dass der Genotyp GA im Vergleich zu den anderen beiden Varianten mit einem höheren durchschnittlichen CRP verbunden war. Auch bei den Ergebnissen für den FTO-SNP3 ergaben sich Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Während bei Frauen die AA-Variante (Minor) mit einem Median von 62,1 mg/l höher war als

die TA- und TT-Variante, zeigte die Minor-Variante (AA) bei den untersuchten Männern den niedrigsten Wert mit einem Median von 24,6 mg/l.

3.2.7 Komplikationen

Die auftretenden Komplikationen wurden gemäß den neun Kategorien klassifiziert, die bereits in Kapitel 3.1.3 Komplikationen beschrieben wurden. Für die Analyse in Verbindung mit den SNP-Varianten wurden alle Patientinnen und Patienten mit jeglicher Komplikation zu einer Gruppe zusammengefasst und mit der Gruppe ohne aufgetretene Komplikation verglichen. Abbildung 18 zeigt die Häufigkeiten des Auftretens von Komplikationen vergleichend zwischen den unterschiedlichen SNP-Varianten.

| SNP | Variante | Gesamtpopulation | Frauen | Männer | n1 (w) | n2 (w) | n1 (m) | n2 (m) |
|----------|----------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| FTO-SNP1 | CC (mm) | 30,7 | 22,2 | 43,3 | 10 | 35 | 13 | 18 |
| | TC (mM) | 35,8 | 35,6 | 36,3 | 42 | 78 | 45 | 84 |
| | TT (MM) | 25,3 | 24,5 | 26,2 | 23 | 72 | 22 | 63 |
| FTO-SNP2 | AA (mm) | 25,9 | 17,4 | 38,2 | 8 | 33 | 13 | 22 |
| | GA (mM) | 36 | 36,1 | 35,9 | 48 | 88 | 46 | 87 |
| | GG (MM) | 26,1 | 24,7 | 27,6 | 19 | 58 | 21 | 56 |
| FTO-SNP3 | AA (mm) | 28,4 | 21,1 | 39,3 | 8 | 30 | 11 | 18 |
| | TA (mM) | 33,2 | 33,1 | 33,3 | 42 | 86 | 41 | 87 |
| | TT (MM) | 29,8 | 27,5 | 32,2 | 25 | 68 | 28 | 60 |
| UCP1 | AA (mm) | 39,5 | 31,6 | 47,4 | 8 | 12 | 9 | 11 |
| | GA (mM) | 32 | 30,9 | 33,7 | 42 | 68 | 30 | 63 |
| | GG (MM) | 29,5 | 27,3 | 31,5 | 25 | 105 | 41 | 91 |
| IL6R | CC (mm) | 35,2 | 40,5 | 29,4 | 15 | 22 | 10 | 26 |
| | AC (mM) | 27,4 | 25 | 30,8 | 37 | 112 | 36 | 86 |
| | AA (MM) | 36,1 | 31,9 | 39,5 | 23 | 51 | 34 | 52 |
| LEPR | AA (mm) | 29,9 | 32,8 | 27,6 | 20 | 42 | 21 | 57 |
| | GA (mM) | 31,3 | 26,6 | 37,4 | 41 | 114 | 46 | 80 |
| | GG (MM) | 33,8 | 33,3 | 34,2 | 14 | 29 | 13 | 27 |

Abbildung 18: Häufigkeit von Komplikationen in Prozent (%)

Deskriptive Darstellung der prozentualen Häufigkeiten für das Auftreten von Komplikationen, mit integrierter Heatmap, in den Gruppen der jeweiligen 3 SNP-Varianten (Minor (mm), Major (MM) und Heterozygot (mM)). Von oben nach unten: FTO-SNP1 (Rs1421085), FTO-SNP2 (Rs1121980), FTO-SNP3 (Rs9939609), UCP1 (Rs12502572), IL6R (Rs2228145) und LEPR (Rs1137101). Linke Spalte: Alle untersuchten Patientinnen und Patienten (Männer und Frauen), mittlere Spalte: Frauen, rechte Spalte: Männer. In den nachfolgenden Spalten sind die Anzahl der Teilnehmenden mit Komplikationen als „n1“ und die Anzahl der Teilnehmenden ohne Komplikationen als „n2“ angegeben. Dabei steht „w“ für weiblich und „m“ für männlich.

Für FTO-SNP1 und FTO-SNP2 bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen den SNP-Varianten und der Häufigkeit des Auftretens von Komplikationen. Bei FTO-SNP1 wurde bei Patientinnen und Patienten mit der

Variante TC mit 35,8 % eine erhöhte Häufigkeit von Komplikationen beobachtet. Die Genotypen CC (30,7 %) und TT (25,3 %) sind im Vergleich dazu mit einer geringeren Komplikationsrate verbunden ($p = 0.018$). Ebenso war die Häufigkeit von Komplikationen bei Patientinnen und Patienten mit dem TT-Genotyp (Major-Variante) im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit den Genotypen CC und TC signifikant geringer ($p = 0.017$). Für FTO-SNP2 war das Auftreten von Komplikationen bei Patientinnen und Patienten mit dem Genotyp GA signifikant erhöht, wobei der Anteil an Komplikationen 36,0 % betrug. Dagegen war die Komplikationshäufigkeit bei den Genotypen GG (26,1 %) und AA (25,1 %) geringer ($p = 0.011$).

Die Analysen ergaben für die übrigen untersuchten SNPs keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den SNP-Varianten und einem erhöhten oder verminderten Auftreten von Komplikationen. Lediglich für FTO-SNP3 und LEPR wurden geringfügige Unterschiede zwischen den verschiedenen Varianten festgestellt. Diese Unterschiede betrug jedoch weniger als fünf Prozent. Bei Patientinnen und Patienten mit der Minor- und Major-Variante (CC = 35,2 % und TT = 36,1 %) des IL6R-SNPs wurden etwas häufiger Komplikationen festgestellt als bei der Heterozygot-Variante (AC = 27,4 %). Bei dem UCP1-SNP zeigte die Minor-Variante (AA = 39,5 %) eine höhere Komplikationsrate im Vergleich zur Heterozygot-Variante (GA = 32 %) und der Major-Variante (GG = 29,5 %). Allerdings war dieser Zusammenhang nicht signifikant ($p = 0.292$).

Die separate Analyse nach Geschlechtern ergab ausschließlich für die untersuchten Patientinnen signifikante Ergebnisse (vgl. Abbildung 19). In der Studienpopulation wiesen im Durchschnitt 29,0 % der Patientinnen Komplikationen auf, im Vergleich dazu waren es bei den männlichen Patienten 34,7 %, die von entsprechenden Komplikationen betroffen waren. Bei den untersuchten Patientinnen zeigte sich bei der heterozygoten Variante sowohl für FTO-SNP1 als auch für FTO-SNP2 eine signifikante Erhöhung der Häufigkeit von Komplikationen (TC (SNP1) $\hat{=} 35,6$ % und GA (SNP2) $\hat{=} 36,1$ %) im Vergleich zur Minor- und Major-Variante ($p = 0.037$ für (SNP1) und $p = 0.012$ für (SNP2)). Bei beiden SNPs waren die Minor-Varianten (CC mit 22,2 % und AA mit 17,4 %)

mit der geringsten Häufigkeit für das Auftreten von Komplikationen assoziiert. Die Major-Variante lag jeweils mit einer Häufigkeit von 24,5 % (FTO-SNP1: TT) und 24,7 % (FTO-SNP2: GG) dazwischen.

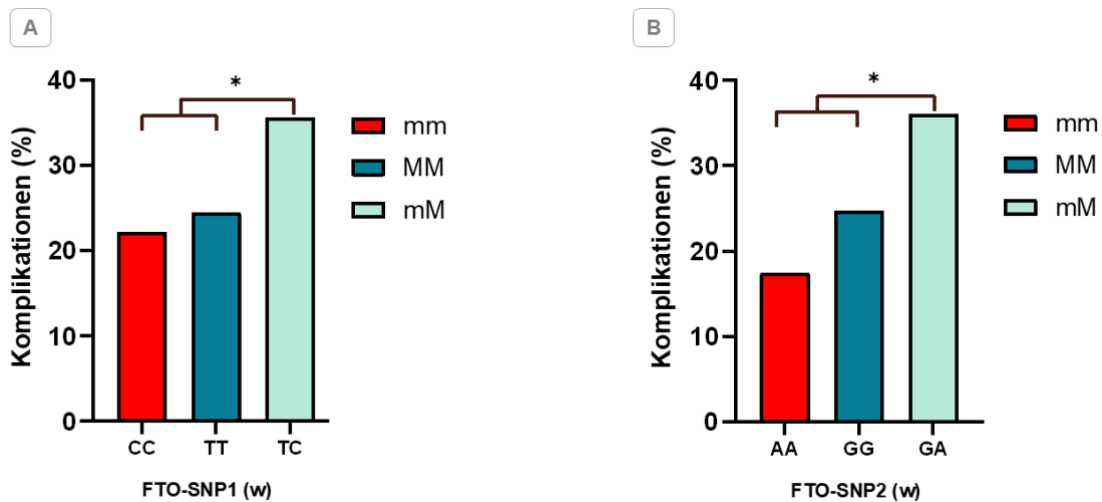


Abbildung 19: Signifikante Ergebnisse für das Auftreten von Komplikationen

1) *Abbildung A:* Vergleich der Häufigkeit von Komplikationen der Patientinnen hinsichtlich des FTO-SNP1 (Fat-mass and obesity associated gene, rs1421085). Vergleich der 3 Varianten (Minor (mm) = CC, Major (MM) = TT, Heterozygot (mM) = TC).

2) *Abbildung B:* Vergleich der Häufigkeit von Komplikationen der Patientinnen hinsichtlich des FTO-SNPs 2 (Rs1121980). Vergleich der 3 Varianten (Minor (mm) = AA, Major (MM) = GG, Heterozygot (mM) = GA). Die statistische Analyse wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests (Kontingenzanalyse) durchgeführt. Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) sind in der Abbildung mit einem Stern (*) gekennzeichnet. Eckige Klammern ohne Stern gruppieren zwei Varianten zu einer gemeinsamen Kategorie.

3.2.8 FINDRISC

Der FINDRISC zur Erfassung des Diabetes-Risikos umfasst eine Spannweite von 0 bis 26 Punkten. In der Studienpopulation betrug der Median für die FINDRISC Punktzahl 9 Punkte. Bei den Frauen zeigte sich ein mittlerer Wert von 10 Punkten, während die Männer einen durchschnittlichen FINDRISC von 8 Punkten aufwiesen. Die Unterschiede in den durchschnittlichen Punktwerten zwischen den SNP-Varianten sind in Abbildung 20 dargestellt. Patientinnen und Patienten mit der FTO-SNP1 Variante CC (mM) wiesen einen höheren FINDRISC auf als Patientinnen und Patienten mit den Varianten TC und TT. Hinsichtlich FTO-SNP2 zeigten Patientinnen und Patienten mit den Varianten AA und GA einen höheren FINDRISC im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit der GG-Variante. Ein signifikant positiver Zusammenhang konnte zwischen dem 10-Punkte-FINDRISC-Median des AA-Genotyps und dem Diabetes-Risiko

im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit GA (Md = 9,0) und GG-Genotyp (Md = 7,0) festgestellt werden ($p = 0.040$). Es wurden keine Unterschiede zwischen den FTO-SNP3-Varianten beobachtet. Die mittleren Punktunterschiede zwischen den UCP1-Varianten waren nicht signifikant. Die Ergebnisse für die SNPs IL6R und LEPR waren signifikant. Patientinnen und Patienten mit dem Genotyp CC (Minor-Variante) des IL6R wiesen mit einem Median von 11,0 Punkten einen höheren FINDRISC auf als Patientinnen und Patienten mit der Variante AA ($p = 0.027$) und mit der Variante AA/ AC mit einem Median von jeweils 9,0 Punkten ($p = 0.038$).

| SNP | Variante | Gesamt-population | Frauen | Männer | n (w) | n (m) |
|-------------|-------------|-------------------|--------|--------|-------|-------|
| FTO-SNP1 | CC (mm) | 10,0 | 9,0 | 11,0 | 45 | 31 |
| | TC (mM) | 9,0 | 11,0 | 9,0 | 120 | 129 |
| | TT (MM) | 9,0 | 10,0 | 7,0 | 93 | 85 |
| mm - mM/ MM | | 0.135 | 0.625 | 0.014 | | |
| mM - mm/ MM | | 0.900 | 0.493 | 0.956 | | |
| MM - mm/ mM | | 0.211 | 0.745 | 0.098 | | |
| FTO-SNP2 | AA (mm) | 10,0 | 9,0 | 10,0 | 46 | 35 |
| | GA (mM) | 10,0 | 11,0 | 9,0 | 134 | 133 |
| | GG (MM) | 9,0 | 10,0 | 7,0 | 77 | 77 |
| mm - mM/ MM | | 0.212 | 0.612 | 0.027 | | |
| mM - mm/ MM | | 0.389 | 0.467 | 0.496 | | |
| MM - mm/ mM | | 0.040 | 0.601 | 0.017 | | |
| FTO-SNP3 | AA (mm) | 9,0 | 9,0 | 10,0 | 38 | 29 |
| | TA (mM) | 9,0 | 10,0 | 9,0 | 128 | 128 |
| | TT (MM) | 9,0 | 11,0 | 7,0 | 91 | 88 |
| mm - mM/ MM | | 0.481 | 0.220 | 0.033 | | |
| mM - mm/ MM | | 0.954 | 0.804 | 0.926 | | |
| MM - mm/ mM | | 0.475 | 0.662 | 0.125 | | |
| UCP1 | AA (mm) | 8,0 | 10,0 | 7,0 | 19 | 20 |
| | GA (mM) | 9,0 | 10,0 | 8,0 | 109 | 93 |
| | GG (MM) | 9,5 | 10,0 | 8,5 | 130 | 132 |
| | mm - mM/ MM | | 0.918 | 0.982 | 0.875 | |
| mM - mm/ MM | | 0.963 | 0.669 | 0.379 | | |
| MM - mm/ mM | | 0.920 | 0.681 | 0.346 | | |
| IL6R | CC (mm) | 11,0 | 12,0 | 10,5 | 37 | 36 |
| | AC (mM) | 9,0 | 10,0 | 9,0 | 148 | 122 |
| | AA (MM) | 9,0 | 11,0 | 7,0 | 73 | 86 |
| mm - mM/ MM | | 0.038 | 0.628 | 0.106 | | |
| mM - mm/ MM | | 0.837 | 0.194 | 0.485 | | |
| MM - mm/ mM | | 0.171 | 0.832 | 0.047 | | |
| LEPR | AA (mm) | 9,0 | 9,5 | 8,0 | 62 | 78 |
| | GA (mM) | 9,0 | 10,0 | 8,0 | 154 | 126 |
| | GG (MM) | 11,0 | 12,0 | 8,0 | 42 | 40 |
| | mm - mM/ MM | | 0.044 | 0.623 | 0.075 | |
| mM - mm/ MM | | 0.580 | 0.920 | 0.199 | | |
| MM - mm/ mM | | 0.094 | 0.073 | 0.661 | | |

Abbildung 20: Vergleich der Mediane des FINDRISC

Tabellarischer Vergleich der Mediane des mittleren FINDRISC (Median in Punkten) nach SNP-Variante (Minor (mm), Major (MM) und Heterozygot (mM)) und Geschlecht, mit integrierter Heatmap. Links (von oben nach unten): FTO-SNP1 (Rs1421085), FTO-SNP2 (Rs1121980), FTO-SNP3 (Rs9939609), Rechts (von oben nach unten): UCP1 (Rs12502572), IL6R (Rs2228145) und LEPR (Rs1137101). Linke Spalte: Alle Patientinnen und Patienten, mittlere Spalte: Frauen und rechte Spalte: Männer. Unter jedem SNP sind die Signifikanzniveaus dargestellt. 'mm - mM/MM' bezeichnet die Signifikanz zwischen der Minor-Variante (mm) und einer Kombination aus der Heterozygot-Variante (mM) und der Major-Variante (MM). Das gleiche Prinzip gilt für „mM - mm/MM“ und „MM - mm/mM“.

Die getrennte Analyse der Ergebnisse für Frauen und Männer ergab keine signifikanten Ergebnisse für die untersuchten Patientinnen. Die signifikanten Ergebnisse der Patienten für die drei FTO-SNPs und IL6R sind in Abbildung 21 dargestellt. Für alle drei FTO-SNPs zeigte die Analyse, dass Patienten mit der jeweiligen Minor-Variante einen höheren FINDRISC-Punktwert aufwiesen im Gegensatz zu Patienten mit Major- oder Heterozygot-Variante. Für FTO-SNP1 wurde festgestellt, dass die Variante CC (Md = 11,0) im Vergleich zu den Varianten TC (Md = 9,0) und TT (Md = 7,0) mit einem höheren Diabetesrisiko

assoziiert war ($p = 0.014$). Der Unterschied zwischen CC und TT war ebenfalls signifikant ($p = 0.009$) (vgl. Abbildung 21A).

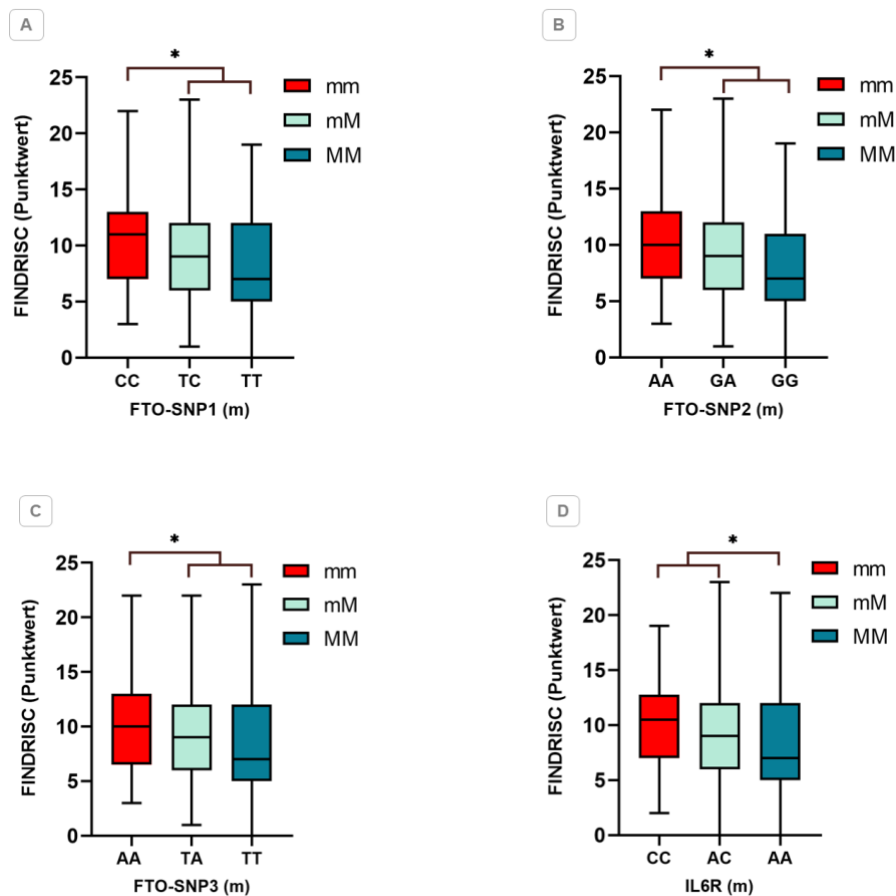


Abbildung 21: Signifikante Unterschiede der mittleren Punktwerte des FINDRISC

Abbildung A: FTO-SNP1 (Rs1421085), Vergleich der Varianten: CC (mm), TC (mM) und TT (MM).

Abbildung B: FTO-SNP2 (Rs1121980), Vergleich der Varianten: AA (mm), GA (mM) und GG (MM).

Abbildung C: FTO-SNP3 (Rs9939609), Vergleich der Varianten: AA (mm), TA (mM) und TT (MM).

Abbildung D: IL6R (Rs2228145), Vergleich der Varianten CC (mm), AC (mM) und AA (MM).

Die statistische Analyse wurde mittels Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) sind in der Abbildung mit einem Stern (*) gekennzeichnet. Eckige Klammern ohne Stern gruppieren zwei Varianten zu einer gemeinsamen Kategorie. Abkürzungen: mm = Minor-Variante, mM = Heterozygot-Variante, MM = Major-Variante.

Bei FTO-SNP2 war der Genotyp AA mit einem höheren mittleren FINDRISC (Md = 10,0) im Vergleich zu den Genotypen GA (Md = 9,0) und GG (Md = 7,0) assoziiert ($p = 0.027$). Ebenfalls signifikant war die Assoziation der Variante GG mit einem niedrigeren Score im Vergleich zu den Varianten GA und AA ($p = 0.017$). Der direkte Vergleich zwischen AA und GG war ebenfalls signifikant (AA > GG ($p = 0.006$)). Die Minor-Variante TT des FTO-SNP3 (Md = 7,0) war im Vergleich zu den beiden anderen Varianten TA (Md = 9,0) und AA (Md = 10,0) signifikant mit einem geringeren Diabetesrisiko assoziiert ($p = 0.047$). Darüber hinaus war der Unterschied im mittleren FINDRISC zwischen den Varianten AA

und TT ebenfalls signifikant ($AA > TT$, $p = 0.037$). Patienten mit dem Genotyp CC des IL6R-SNPs hatten einen höheren FINDRISC-Wert als Patienten mit den Genotypen AC und AA, mit einem Median von 10,5 gegenüber 9,0 beziehungsweise 7,0 Punkten.

Bei den Frauen zeigten sich keine einheitlichen Trends für IL6R und FTO-SNPs. Die untersuchten Frauen zeigten in den IL6R-Gruppen generell höhere durchschnittliche FINDRISC-Punktwerte als die männlichen Patienten, aber insgesamt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Varianten. Die Unterschiede zwischen den FTO-SNP-Varianten der Patientinnen waren mit durchschnittlich einem Punkt sehr gering. Während bei den Männern jeweils die Minor-Variante mit einem höheren durchschnittlichen Ergebnis im FINDRISC assoziiert war, tendierte bei den untersuchten Frauen die Minor-Variante mit einem Median von 9,0 zu einem niedrigeren Score-Wert. Für den SNP des LEPR wiesen Patientinnen und Patienten mit der Major-Variante GG einen höheren Score auf als Patientinnen und Patienten mit der Minor-Variante AA ($p = 0.021$) und der Minor-/Heterozygot-Variante GA ($p = 0.044$). Während für LEPR bei Männern keine Unterschiede gefunden wurden, zeigten Frauen mit der Major-Variante von LEPR eine erhöhte Punktzahl im FINDRISC im Vergleich zu den beiden anderen Varianten. Für UCP1 waren bei beiden Geschlechtern keine, oder nur sehr geringe Unterschiede zwischen den Varianten erkennbar.

3.2.9 Bewegung

Mittels einer dichotomen Ja-/Nein-Frage im FINDRISC-Fragebogen wurde evaluiert, ob die Patientinnen und Patienten täglich mehr als 30 Minuten körperlich aktiv sind. Von den befragten Patientinnen und Patienten gaben 92,8 % an, sich täglich mehr als 30 Minuten zu bewegen, während 7,2 % angaben, dass dies bei ihnen nicht der Fall sei. Die Analyse der SNPs bezüglich ihrer Unterschiede zwischen den jeweiligen drei SNP-Varianten ergab nur für den LEPR ein signifikantes Ergebnis (vgl. Abbildung 22).

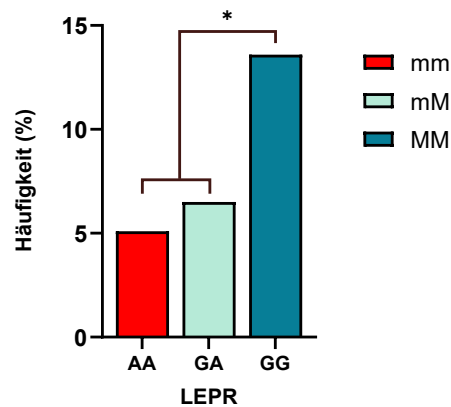


Abbildung 22: Anteil an Patientinnen und Patienten, die keine 30 Minuten Bewegung am Tag haben. Ergebnisse für den LEPR

Vergleich der Häufigkeiten (in Prozent) von Patientinnen und Patienten mit den Varianten AA, GA und GG des LEPR (Rs1137101), die angegeben haben, sich nicht jeden Tag 30 Minuten zu bewegen. Die statistische Analyse wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests (Kontingenzanalyse) durchgeführt. Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) sind in der Abbildung mit einem Stern (*) gekennzeichnet. Eckige Klammern ohne Stern gruppieren zwei Varianten zu einer gemeinsamen Kategorie. Abkürzungen: mm = Minor-Variante, mM = Heterozygot-Variante, MM = Major-Variante.

Von den Patientinnen und Patienten mit der GG-Variante gaben 13,6 % ($n = 11$) an, sich weniger als 30 Minuten pro Tag zu bewegen, was im Durchschnitt deutlich weniger Bewegung bedeutet als bei den Patientinnen und Patienten mit den Genotypen AA und GA ($p = 0.016$). Nur 5,1 % ($n = 18$) der Patientinnen und Patienten mit der AA-Variante und 6,5 % ($n = 7$) mit der GA-Variante gaben an, sich weniger als 30 Minuten täglich zu bewegen.

3.2.10 Diabetes Mellitus

Die Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Genotyp und der Erkrankung Diabetes mellitus sind in Abbildung 23 tabellarisch dargestellt. Bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation (Männer und Frauen) konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Diabetes und SNP-Variante festgestellt werden. In der Gruppe von Patientinnen und Patienten mit der Major-Variante zeigten die drei FTO-SNPs den geringsten Anteil an Diabetikerinnen und Diabetikern. Der höchste Diabetikeranteil trat bei den Minor-Varianten FTO-SNP2 (AA, 17,1 %) und FTO-SNP3 (AA, 16,2 %) sowie der Heterozygot-Variante FTO-SNP1 (TC, 17,2 %) auf. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Diabetes unterscheidet sich nur geringfügig zwischen den drei UCP1-Varianten. Ein höherer Anteil an Diabetikerinnen und Diabetikern ist bei der SNP-Variante CC des IL6R-Gens (17,8 %) im Vergleich zu den Varianten AC (14 %) und AA (13,1 %) zu

beobachten. Beim LEPR-Gen ist die GG-Variante mit 18,1 % mit dem höchsten Anteil an Diabetikerinnen und Diabetikern im Vergleich zu den Varianten GA (12,8 %) und AA (15 %) assoziiert.

| SNP | Variante | Gesamtpopulation | Frauen | Männer | n1 (w) | n2 (w) | n1 (m) | n2 (m) |
|----------|----------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| FTO-SNP1 | CC (mm) | 13,2 | 6,7 | 22,6 | 3 | 42 | 7 | 24 |
| | TC (mM) | 17,2 | 15,8 | 18,6 | 19 | 101 | 24 | 105 |
| | TT (MM) | 11,1 | 11,6 | 10,6 | 11 | 84 | 9 | 76 |
| FTO-SNP2 | AA (mm) | 17,1 | 10,9 | 25,7 | 5 | 41 | 9 | 26 |
| | GA (mM) | 16,0 | 14,0 | 18,0 | 19 | 117 | 24 | 109 |
| | GG (MM) | 10,4 | 11,7 | 9,1 | 9 | 68 | 7 | 70 |
| FTO-SNP3 | AA (mm) | 16,2 | 5,3 | 31,0 | 2 | 36 | 9 | 20 |
| | TA (mM) | 15,2 | 14,8 | 15,6 | 19 | 109 | 20 | 108 |
| | TT (MM) | 12,2 | 11,8 | 12,5 | 11 | 82 | 11 | 77 |
| UCP1 | AA (mm) | 15,0 | 15,0 | 15,0 | 3 | 17 | 3 | 17 |
| | GA (mM) | 13,2 | 10,0 | 17,2 | 11 | 99 | 16 | 77 |
| | GG (MM) | 15,3 | 14,6 | 15,9 | 19 | 111 | 21 | 110 |
| IL6R | CC (mm) | 17,8 | 13,5 | 22,2 | 5 | 32 | 8 | 28 |
| | AC (mM) | 14,0 | 11,4 | 17,2 | 17 | 132 | 21 | 101 |
| | AA (MM) | 13,1 | 14,9 | 11,6 | 11 | 63 | 10 | 76 |
| LEPR | AA (mm) | 15,0 | 19,4 | 11,5 | 12 | 50 | 9 | 69 |
| | GA (mM) | 12,8 | 10,3 | 15,9 | 16 | 139 | 20 | 106 |
| | GG (MM) | 18,1 | 11,6 | 25,0 | 5 | 38 | 10 | 30 |

Abbildung 23: Häufigkeit von Diabetes Mellitus Typ 2 in Prozent (%)
 Deskriptive Darstellung der prozentualen Häufigkeit eines Diabetes Mellitus in der Studienpopulation nach SNP-Variante (Minor (mm), Major (MM) und Heterozygot (mM)) und Geschlecht, mit integrierter Heatmap. Von oben nach unten: FTO-SNP1 (Rs1421085), FTO-SNP2 (Rs1121980), FTO-SNP3 (Rs9939609), UCP1 (Rs12502572), IL6R (Rs2228145) und LEPR (Rs1137101). Linke Spalte: Alle untersuchten Patientinnen und Patienten (Männer und Frauen), mittlere Spalte: Frauen, rechte Spalte: Männer. In den nachfolgenden Spalten sind die Anzahl der Teilnehmenden mit Komplikationen als „n1“ und die Anzahl der Teilnehmenden ohne Komplikationen als „n2“ angegeben. Dabei steht „w“ für weiblich und „m“ für männlich.

In den geschlechtsspezifischen Analysen ergaben sich bei den Frauen keine signifikanten Unterschiede, während sich bei den Männern der Anteil an Diabetikern zwischen den Varianten der FTO-SNP2 und -3 signifikant unterschied. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 24 mittels Balkendiagramm veranschaulicht. Patienten mit der FTO-SNP2 Variante GG waren mit einem Anteil von 9,1 % signifikant seltener von Diabetes betroffen als Patienten mit den Genotypen GA (18,0 %) und AA (25,7 %) ($p = 0.038$). Ebenfalls war die Variante AA im direkten Vergleich mit der Variante GG signifikant mit einem höheren Anteil an diabetischen Patienten assoziiert ($p = 0.020$). Bezüglich FTO-SNP3 zeigte sich ebenfalls, dass männliche Patienten mit der Minor-Variante (AA) mit einem Diabetikeranteil von 31 % signifikant häufiger an Diabetes litten als Patienten mit

der Major-Variante (TT, 12,5 %) ($p = 0.021$). Der Zusammenhang zwischen der TT-Variante und einem verringerten Diabetes-Anteil im Vergleich zu den anderen beiden Varianten war ebenfalls signifikant ($p = 0.022$).

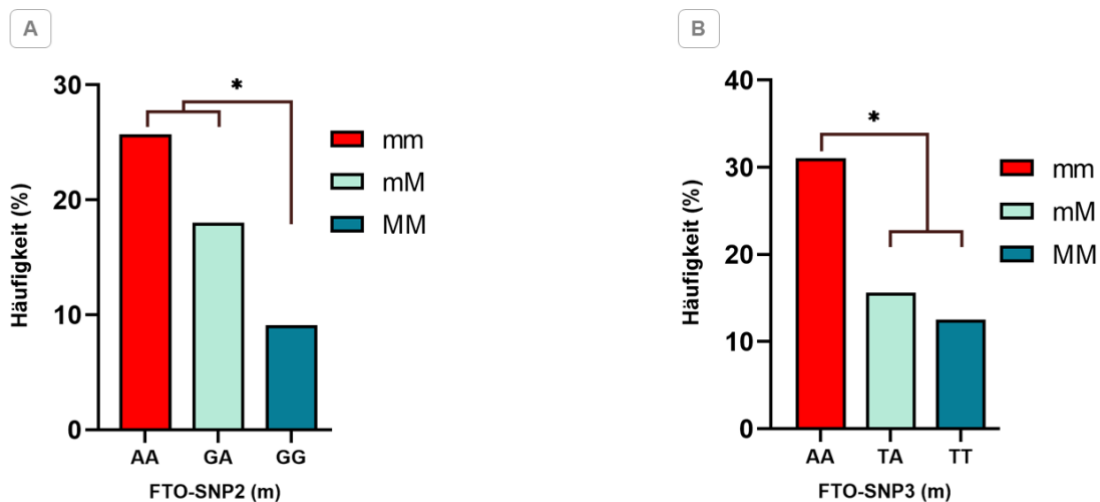


Abbildung 24: Prozentualer Anteil von Patienten und Patientinnen mit Diabetes Mellitus Typ 2

Abbildung A: Unterschiede der Anteile an Diabetikern (m = männlich) zwischen den FTO-SNP2 Varianten AA, GA und GG.

Abbildung B: Unterschiede der Anteile an Diabetikern (m = männlich) zwischen den FTO-SNP3 Varianten AA, TA und TT. Die statistische Analyse wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests (Kontingenzanalyse) durchgeführt. Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) sind in der Abbildung mit einem Stern (*) gekennzeichnet. Eckige Klammern ohne Stern gruppieren zwei Varianten zu einer gemeinsamen Kategorie. Abkürzungen: mm (Minor-Variante), MM (Major-Variante), mM (Heterozygot-Variante).

Die Ergebnisse für FTO-SNP1 zeigten die gleiche Tendenz wie bereits für FTO-SNP2 und -3 beschrieben, jedoch ohne signifikantes Ergebnis. Für IL6R zeigte sich, dass prozentual mehr Patienten mit dem Genotyp CC an Diabetes litten als Patienten mit den Genotypen AC und AA, auch hier ohne signifikante Unterschiede. Beim LEPR waren es Patienten mit dem Genotyp GG, bei denen ein vergleichsweise höherer Anteil an Diabetikern identifiziert wurde (nicht signifikant).

Bei den Ergebnissen der Frauen zeigten sich insgesamt geringere Unterschiede zwischen den SNP-Varianten im Vergleich zu den Männern. Hinsichtlich der SNPs des FTO-Gens waren die Tendenzen eher umgekehrt, da die Patientinnen mit der Minor-Variante einen geringeren Anteil an Diabetikerinnen aufwiesen im Vergleich zu den Gruppen der Major- und Heterozygot-Variante. Bei UCP1 und IL6R war der Anteil an Diabetikerinnen in den Gruppen der Minor- und Major-Varianten im Vergleich zur Heterozygoten-Gruppe etwas höher. Beim LEPR war

die Minor-Variante mit einem erhöhten Anteil an Diabetikerinnen im Vergleich zu Patientinnen mit Major- oder Heterozygot-Variante verbunden. Insgesamt waren die Ergebnisse der weiblichen Patientinnen nicht signifikant.

3.2.11 Zusammenhänge zwischen den Variablen

Da eine Abhängigkeit zwischen den untersuchten Parametern Taillenumfang und BMI vermutet wird, wurden die Zusammenhänge dieser Variablen für die vorliegenden Daten der Patientinnen und Patienten untersucht (vgl. Abbildung 25). Die beiden Parameter wiesen eine signifikante Korrelation auf (Frauen: $p < 0.001$, $R^2 = 0,58$; Männer: $p < 0.001$, $R^2 = 0,6$). Ebenfalls war die Korrelation zwischen CRP und Verweildauer signifikant ($p < 0.001$, $R^2 = 0,19$). Ein signifikanter Zusammenhang bestand zudem zwischen den Variablen Komplikationen und Verweildauer ($p < 0.001$) sowie zwischen den Variablen FINDRISC und dem diagnostizierten Diabetes Mellitus ($p < 0.001$).

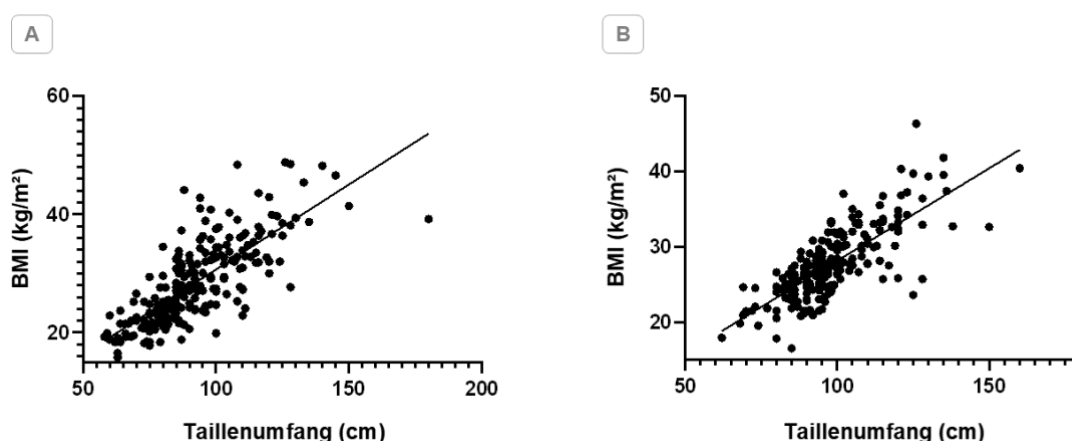


Abbildung 25: Lineare Regressionsgeraden: Korrelation zwischen BMI (Body mass index) und Taillenumfang der Patientinnen und Patienten

Abbildung A: Frauen

Abbildung B: Männer

Aufgrund des bestehenden *Linkage Disequilibriums* der drei untersuchten FTO-SNPs (*Rs1421085*, *Rs1121980* und *Rs9939609*) mit LD-Werten von $D' > 0,9$ und $R^2 > 0,8$ (vgl. Kapitel 1.2.4.1: FTO-Gen (Fat mass and obesity-associated gene)) wurde geprüft, ob die Varianten der FTO-SNPs auch in der untersuchten Studienpopulation signifikant miteinander zusammenhängen. Dies war bei allen drei FTO-SNPs der Fall ($p < 0.001$). Das bedeutet, dass in den meisten Fällen die Minor-Varianten der drei FTO-SNPs gleichzeitig bei den untersuchten

Patientinnen und Patienten auftreten. Der gleiche Zusammenhang gilt für die heterozygoten Varianten und die Major-Varianten. Zusätzlich zu dem bereits erwarteten Zusammenhang mit dem gleichzeitigen Vorkommen der FTO-SNP-Varianten wurde untersucht, ob die anderen SNP-Varianten oder die jeweiligen Risikoallele aus der Literaturrecherche signifikant häufiger gleichzeitig bei den untersuchten Patientinnen und Patienten vorkommen. Für die SNP-Varianten von IL6R, LEPR und UCP1 konnte dies nicht gezeigt werden. Hingegen traten die Risikoallele der FTO-SNPs signifikant häufiger gleichzeitig auf. Dabei handelt es sich jeweils um die Minor-Variante, und es wurde bereits gezeigt, dass die Minor-Varianten meist gemeinsam auftreten. Außerdem wurde ein signifikanter Zusammenhang für das Auftreten der Risikovariante AA (Minor-Variante) des FTO-SNP2 zusammen mit der Risikovariante AA (Major-Variante) des IL6R-Gens gezeigt ($p = 0.036$). Alle anderen Ergebnisse zu den Assoziationen der jeweiligen Risikovarianten waren nicht signifikant.

3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei den untersuchten Parametern deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Ausprägungen der genetischen Varianten bestehen. Einige dieser Unterschiede sind statistisch signifikant. Die zentralen Ergebnisse sind in Tabelle 9 nochmals vereinfacht zusammengefasst. Abschließend werden in der Tabelle auch die jeweiligen Risikoallele, basierend auf den Erkenntnissen aus der Literaturrecherche, dargestellt, um einen besseren Überblick über die Einordnung der Ergebnisse in der anschließenden Diskussion zu ermöglichen (Crovesy und Rosado, 2019, da Fonseca *et al.*, 2020, Mikhailova und Ivanoshchuk, 2021, Harbron *et al.*, 2014). Im Diskussionsteil wird die Bedeutung dieser Ergebnisse im Kontext des aktuellen Forschungsstands näher beleuchtet.

Tabelle 9:

Die Ergebnisse auf einen Blick

Definition der verwendeten Symbole in der Tabelle: Minus (-) = erniedrigt im Vergleich zu den anderen Varianten; Plus (+) = erhöht im Vergleich zu den anderen Varianten; Tilde (~) = der Wert liegt zwischen den Werten der anderen beiden Varianten; Klammern () = das Ergebnis ist nicht signifikant. Ein gelb hinterlegtes Feld kennzeichnet ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$). Das Feld, das die Risikovariante anzeigt, ist grau hinterlegt.

Oben (von links nach rechts): FTO-SNP1 (Rs1421085), FTO-SNP2 (Rs1121980), FTO-SNP3 (Rs9939609).

Unten (von links nach rechts): UCP1 (Rs12502572), IL6R (Rs2228145) und LEPR (Rs1137101).

| | FTO-SNP1: CC | FTO-SNP1: TC | FTO-SNP1: TT | FTO-SNP2: AA | FTO-SNP2: GA | FTO-SNP2: GG | FTO-SNP3: AA | FTO-SNP3: TA | FTO-SNP3: TT |
|-------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| BMI (w) | (-) | (~) | (+) | - | (~) | (+) | (-) | (-) | (~) |
| BMI (m) | + | (-) | - | + | (~) | - | (+) | (-) | (-) |
| Taillenumfang (w) | (-) | (~) | (+) | - | (+) | (~) | (-) | (-) | (+) |
| Taillenumfang (m) | + | (~) | - | + | (~) | - | + | (-) | - |
| Verweildauer | (-) | (~) | (+) | (-) | (~) | (+) | (-) | (+) | (+) |
| Komplikationsrate | (-) | + | - | (-) | + | (-) | (-) | (-) | (-) |
| CRP | (-) | (~) | (+) | (-) | (~) | (+) | (-) | (+) | (-) |
| NRS | (+) | (+) | (-) | (+) | (~) | (-) | (+) | (-) | (-) |
| Bewegung | (+) | (~) | (~) | (~) | (+) | (~) | (-) | (+) | (~) |
| Diabetes (w) | (-) | (+) | (~) | (-) | (+) | (~) | (-) | (+) | (-) |
| Diabetes (m) | (+) | (~) | (-) | + | ~ | - | + | ~ | - |
| FINDRISC (w) | (-) | (+) | (~) | (-) | (+) | (~) | (-) | (-) | (+) |
| FINDRISC (m) | + | (~) | - | + | (~) | - | + | (-) | - |
| Risiko-Variante | x | | | x | | | x | | |

| | UCP1: AA | UCP1: GA | UCP1: GG | IL6R: CC | IL6R: AC | IL6R: AA | LEPR: AA | LEPR: GA | LEPR: GG |
|-------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| BMI (w) | (~) | (~) | (+) | (+) | (~) | (-) | (-) | (-) | (~) |
| BMI (m) | (+) | (-) | (-) | (~) | (+) | (-) | - | (-) | (+) |
| Taillenumfang (w) | (-) | (~) | (+) | + | (-) | (-) | (-) | (-) | (+) |
| Taillenumfang (m) | (~) | (-) | (-) | (+) | (~) | (-) | (-) | (-) | (~) |
| Verweildauer | (+) | (-) | (-) | (~) | - | + | (-) | (+) | (+) |
| Komplikationsrate | (+) | (-) | (-) | (+) | (-) | (+) | (-) | (-) | (+) |
| CRP | (-) | (~) | (~) | (~) | (-) | + | (-) | (-) | (-) |
| NRS | (-) | (~) | (+) | (-) | (~) | (+) | (-) | (-) | (~) |
| Bewegung | (+) | (-) | (-) | (-) | (~) | (+) | + | (-) | - |
| Diabetes (w) | (+) | (~) | (+) | (~) | (-) | (+) | (+) | (-) | (-) |
| Diabetes (m) | (-) | (+) | (~) | (+) | (~) | (-) | (-) | (-) | (+) |
| FINDRISC (w) | (~) | (~) | (~) | (+) | (-) | (+) | (-) | (-) | (+) |
| FINDRISC (m) | (-) | (~) | (+) | + | (~) | (-) | (-) | (-) | (~) |
| Risiko-Variante | x | | | | | x | | | x |

4 Diskussion

Das Ziel dieser Studie bestand darin, zu ermitteln, ob es Verbindungen zwischen dem untersuchten Genotyp von Patientinnen und Patienten sowie ihrem Ernährungszustand gibt, welcher im Rahmen dieser Arbeit zum einen über den BMI, den Taillenumfang und das Risiko für Mangelernährung ($NRS \geq 3$) ermittelt wurde. Zum anderen sollte über eine explorative Analyse identifiziert werden, ob und wie stark der Genotyp mit dem Entzündungszustand (gemessen anhand des CRPs), dem Auftreten von Komplikationen, Diabetes mellitus Typ 2 (Diabetesrisiko mittels FINDRISC und bereits diagnostiziertem Diabetes) oder der Verweildauer in Verbindung steht.

Um Aussagen darüber treffen zu können, wie die im Rahmen des vorliegenden Forschungsvorhabens identifizierten Zusammenhänge einzuschätzen sind, werden die vorliegenden Ergebnisse nun im Kontext des aktuellen Forschungsstands betrachtet. Des Weiteren sollen die Relevanz und Kohärenz der Ergebnisse im klinischen Kontext diskutiert werden.

4.1 Häufigkeitsverteilung der SNP-Varianten in der Studienpopulation im europäischen und weltweiten Vergleich

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Allelfrequenzen der untersuchten SNPs in der Studienpopulation zusätzlich mit den entsprechenden Daten europäischer und weltweiter Populationen verglichen. Die Tatsache, dass die Verteilung der Allele der meisten SNPs in der Studienpopulation den europäischen Verhältnissen ähneln, ist zunächst erwartungsgemäß, da die Studie in Europa durchgeführt wurde und anzunehmen ist, dass die genetischen Hintergründe der Teilnehmenden überwiegend europäischer Abstammung sind. Eine Ausnahme bildete jedoch der SNP des IL6R, dessen Allelfrequenzen signifikant von den europäischen und weltweiten Vergleichspopulationen abwichen (vgl. Kapitel 3.1.4.: SNPs). Insbesondere fiel auf, dass in der Studienpopulation die Major-Variante (AA) des IL6R-Gens mit einer Häufigkeit von 31,7 % seltener auftrat als in der europäischen Vergleichsgruppe (41,4 %) und noch seltener im weltweiten Vergleich (52,0 %) (Ensembl, 2023). Diese Unterschiede könnten auf lokale genetische Variationen innerhalb Europas zurückzuführen sein, die durch

genetische Drift oder natürliche Selektion beeinflusst wurden (Sadava *et al.*, 2019, Zschocke und Schaaf, 2018). Es ist jedoch auch möglich, dass der Unterschied zufällig zustande gekommen ist. Die Stichprobengröße in den Vergleichspopulationen (N = 503 für den SNP des IL6R) ist begrenzt, was die Notwendigkeit größerer Datensätze verdeutlicht, um zuverlässige Aussagen über Unterschiede in den Allelfrequenzen treffen zu können.

4.2 BMI, Taillenumfang und Mangelernährung

4.2.1 Einordnung des durchschnittlichen BMIs und Taillenumfangs der Studienpopulation im Vergleich zur deutschen Bevölkerung

Im Vergleich zu den BMI-Werten in der deutschen Normalbevölkerung gibt es in der Studienpopulation sowohl einen erhöhten Anteil an untergewichtigen Patientinnen und Patienten (2,8 % der Teilnehmenden im Vergleich zu 1,6 % - 2,1 % in der deutschen Normalbevölkerung), als auch einen erhöhten Anteil an übergewichtigen und adipösen Patientinnen und Patienten (66 % der untersuchten Patientinnen und Patienten im Vergleich zu 54 % Übergewichtigen und Adipösen in der deutschen Normalbevölkerung) (Schienkiewitz *et al.*, 2017). In der analysierten Studienkohorte wiesen sowohl männliche als auch weibliche Teilnehmende eine höhere Prävalenz von Übergewicht und Adipositas auf im Vergleich zu repräsentativen Daten der deutschen Bevölkerung. Generell zeigte sich in beiden Gruppen, der Studienkohorte und der allgemeinen Bevölkerung, ein höherer Prozentsatz an übergewichtigen und adipösen Männern im Vergleich zu den untersuchten Frauen (*ebd.*). Dies betraf 71,3 % der untersuchten Patienten im Vergleich zu 61,6 % in der deutschen Gesamtbevölkerung. Bei den Frauen lag die entsprechende Rate bei 60,9 % in der Studienkohorte im Gegensatz zu 46,7 % in der Gesamtpopulation Deutschlands (Schienkiewitz *et al.*, 2017).

Der durchschnittliche Taillenumfang der untersuchten Patientinnen und Patienten lag mit durchschnittlich 95,3 cm sowohl für Männer als auch Frauen über dem als normwertig geltenden Bereich (WHO, 2011). Nach den WHO-Grenzwerten hatten 52 % der untersuchten Frauen und 31,1 % der Männer einen erhöhten Taillenumfang. Im deutschlandweiten Vergleich sind es 41,5 % der

Frauen und 36,4 % der Männer, die einen erhöhten Taillenumfang aufweisen (Hauner *et al.*, 2008). Der Prozentsatz der Patientinnen mit einem erhöhten Taillenumfang ist demnach höher als in der durchschnittlichen deutschen Bevölkerung. Im Gegensatz dazu war der Anteil der Männer mit einem erhöhten Taillenumfang in der Studienpopulation etwas niedriger als in den Referenzwerten der deutschen Bevölkerung (*ebd.*).

4.2.2 Definition der klinischen Relevanz für die BMI- und Taillenumfangs-Differenzen

Um die Mittelwertunterschiede des BMIs und Taillenumfangs zwischen den SNP-Varianten bezüglich ihrer klinischen Relevanz einordnen zu können, werden im Folgenden die Ergebnisse von Studien dargestellt, die sich mit dieser Thematik beschäftigt haben.

In einer klinischen Studie wurde festgestellt, dass eine Zunahme des BMIs um einen Betrag von 5 kg/m² bei einem BMI über 25 kg/m² mit einem Anstieg der Gesamtmortalität um 30 % verbunden ist (Whitlock *et al.*, 2009). In einer späteren Metastudie zeigte sich jedoch, dass lediglich Adipositas (BMI \geq 30 kg/m²), vor allem Adipositas Grad 2 und 3, mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht, nicht jedoch Übergewicht (BMI 25 – 29,9 kg/m²) (Flegal *et al.*, 2013). Doehner *et al.* (2010) berichten sogar von einem sogenannten Adipositas-Paradoxon, bei dem ein nicht erwarteter Zusammenhang besteht: Ein BMI zwischen 25 und 30 kg/m² (Übergewicht) geht mit dem niedrigsten Mortalitätsrisiko einher und selbst bei Adipositas ist keine erhöhte Sterblichkeit zu verzeichnen (*ebd.*). Es erscheint paradox, dass Übergewicht und Adipositas einerseits erhebliche Risikofaktoren für zahlreiche Erkrankungen darstellen und andererseits, wie die Forschung von Doehner *et al.* (2010) zeigt, mit einer geringeren Sterblichkeitsrate in Verbindung gebracht werden. Mehrere Studien haben versucht, das sogenannte Adipositas-Paradoxon zu erklären. Eine mögliche Interpretation dieser widersprüchlichen Ergebnisse ist, dass Personen mit Adipositas aufgrund von Begleiterkrankungen wie arterieller Hypertonie eine intensivere medizinische Betreuung mit frühzeitigen Interventionen erhalten, was die Gesamtmortalität verringern könnte (Flegal *et al.*, 2013). Außerdem scheint

das Mortalitätsrisiko durch Adipositas abhängig vom Lebensalter zu sein. Mit zunehmendem Alter nimmt der Einfluss von Adipositas auf die Gesamtmortalität ab (Bender *et al.*, 1999, Janssen und Mark, 2007). Auch Faktoren wie Messfehler bei selbstberichteten Angaben zu Gewicht und Größe sowie ein möglicher Publikationsbias wurden diskutiert (Flegal *et al.*, 2013). In der vorliegenden Studie von Doehner *et al.* (2010) zum Adipositas-Paradoxon wurden diese Einflussfaktoren jedoch nicht berücksichtigt. Darüber hinaus wurde das Adipositas-Paradoxon in Studien widerlegt, die anstelle des BMIs andere Indizes zur Bewertung des Ernährungszustands verwendeten, wie den Taillenumfang und das Taille-Hüft-Verhältnis (Butt *et al.*, 2023, Sato und von Haehling, 2023). Diese Studien zeigten einen klareren Zusammenhang zwischen einem höheren Körperfettanteil und einem erhöhten Risiko für Krankenhauseinweisungen aufgrund einer Herzinsuffizienz (*ebd.*).

Abgesehen von der kontrovers diskutierten Thematik bezüglich des Mortalitätsrisikos stellt Übergewicht beziehungsweise Adipositas den größten vermeidbaren Risikofaktor für die Entstehung zahlreicher Erkrankungen dar (Herold, 2023). Es scheint, dass bereits eine Gewichtsabnahme von 5 % des Körpergewichts klinisch relevante Auswirkungen haben kann (Horn *et al.*, 2022). Eine Reduktion des Körpergewichts im Bereich von 3 bis 5 % kann positive Effekte haben und zu einer signifikanten Verminderung einiger kardiovaskulärer Risikofaktoren führen (*ebd.*). Schon eine Gewichtsabnahme von bis zu 5 % durch Lifestyle-Interventionen führt zu einer Senkung des HbA1c und reduziert das Risiko der Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2 um 37,3 % (Horn *et al.*, 2022). Zudem kann eine Gewichtsabnahme um 5 % den systolischen Blutdruck um 2 – 3 mmHg reduzieren (Jensen *et al.*, 2014). Für eine Person mit einer Körpergröße von 1,70 m und einem Körpergewicht von 80 kg (BMI = 27,7 kg/m²) bedeutet eine Reduktion des Körpergewichts um 5 % etwa eine Verringerung des BMI um etwa 1,5 kg/m² ($(80 \text{ kg} \times 0,95) \div (1,7 \text{ m})^2 = 26,3 \text{ kg/m}^2$).

Hinsichtlich des Taillenumfangs besteht in der Literatur wenig Einigkeit darüber, ab welcher Differenz des Taillenumfangs eine klinische Relevanz vorliegt. Ähnlich wie beim BMI wird vermutet, dass eine Reduktion des Taillenumfangs

um mehr als 5 % klinisch relevant sein kann (Verweij *et al.*, 2013). Bei einem Ausgangswert von 90 cm würde dies einer Differenz von 4,5 cm entsprechen. In einer anderen Studie wurde eine Assoziation zwischen der Zunahme des Taillenumfangs um mehr als 5 cm und einem erhöhten Risiko für die Gesamtmortalität festgestellt (Mulligan *et al.*, 2019).

4.2.3 SNPs des FTO-Gens (Rs1421085, Rs1121980 und Rs9939609)

Im Rahmen der vorliegenden Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass die Varianten der drei analysierten SNPs des FTO-Gens in der Studienpopulation von Patientinnen und Patienten in der Regel gleichzeitig auftreten. Das bereits bekannte *Linkage Disequilibrium* konnte also bei den Probandinnen und Probanden bestätigt werden. Daher ähneln sich die statistischen Ergebnisse zwischen den drei FTO-SNPs und können im Folgenden gemeinsam erörtert werden.

In Bezug auf Übergewicht und Adipositas, gilt für alle drei SNPs des FTO-Gens, dass die jeweiligen Minor-Varianten nach bisherigem Stand der Forschung mit einem erhöhten BMI, Taillenumfang oder Körperfettanteil assoziiert sind (Crovesy und Rosado, 2019, Najd-Hassan-Bonab *et al.*, 2022). In der untersuchten Studienpopulation zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang nur zwischen der Minor-Variante und dem gemessenen Taillenumfang (FTO-SNP1, FTO-SNP2, FTO-SNP3) sowie dem BMI (FTO-SNP1, FTO-SNP2) und das ausschließlich bei den männlichen Teilnehmern. Mit BMI-Differenzen von 1,5 kg/m² (FTO-SNP3) und 2 kg/m² (FTO-SNP1 und 2) kann den Unterschieden durchaus eine klinische Relevanz zugeschrieben werden. Die Differenzen der durchschnittlichen Taillenumfänge von 7,4 cm (FTO-SNP1), 7,3 cm (FTO-SNP2) und 8,3 cm (FTO-SNP3) können ebenfalls klinisch relevant für Patientinnen und Patienten sein (vgl. Kapitel 4.2.2 Definition der klinischen Relevanz für die BMI- und Taillenumfangs-Differenzen).

Bei den untersuchten Frauen hingegen waren die Ergebnisse genau gegensätzlich. Die Minor-Varianten von allen drei SNPs waren jeweils mit dem geringsten Taillenumfang und BMI verbunden. Signifikant waren die Ergebnisse bezüglich Taillenumfang und BMI jedoch nur für den FTO-SNP2. Hier war die

Minor-Variante mit einem signifikant niedrigerem BMI und Taillenumfang gegenüber der anderen Varianten verbunden. Die größte Differenz bestand zwischen der Heterozygot- und der Minor-Variante mit der BMI-Differenz von 2,5 kg/m² BMI sowie der Differenz des Taillenumfangs von 7,3 cm. Die Größe der Mittelwertunterschiede können als klinisch relevant eingeordnet werden (vgl. Kapitel 4.2.2 Definition der klinischen Relevanz für die BMI- und Taillenumfangs-Differenzen). Entgegen des Forschungsstandes konnte nicht bestätigt werden, dass die beschriebenen Risikovarianten für Adipositas bei den untersuchten Frauen mit höheren BMI-Werten oder Taillenumfängen assoziiert sind. Im Gegenteil, die Risikovariante ging mit geringeren durchschnittlichen BMIs und Taillenumfängen einher.

Da der Durchschnitt der Studienpopulation bereits übergewichtig war und einen erhöhten Taillenumfang aufwies, ist die Gruppe der Normalgewichtigen im Vergleich zur Normalbevölkerung unterrepräsentiert. Daher wurden Analysen mit BMI Quartilen durchgeführt, um eine Vergleichsgruppe ohne Übergewicht zu haben. In der Studienpopulation zeigte sich anhand der Einteilung nach BMI-Quartilen: Je höher der BMI der Patientinnen und Patienten, desto höher war durchschnittlich die Rate an Komplikationen. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen von Thelwall *et al.* (2015), die einen Anstieg des Risikos für postoperative Wundinfektionen mit steigendem Grad der Adipositas nachweisen konnten.

Die Analyse der SNP-Varianten anhand der BMI Quartile konnte hingegen nicht zeigen, dass der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Risikovariante in den Quartilen mit einem BMI im übergewichtigen oder adipösen Bereich (Quartile 3 und 4) erhöht ist gegenüber den Quartilen mit normalem BMI. Es zeigte sich lediglich, dass der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Major-Variante in Quartil 2 (BMI: 24,1 bis 27,4 kg/m²) erhöht ist. Das geht mit einem niedrigeren Anteil an Minor- und Heterozygot-Variante einher im Vergleich zu den anderen Quartilen. Es ist wichtig anzumerken, dass in den vorherigen Analysen deutliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern hinsichtlich des BMI und des Taillenumfangs festgestellt wurden. Die gemeinsame Betrachtung von Frauen und Männern in der Interpretation der BMI-Quartilsanalysen könnte die

Ergebnisse beeinflusst haben, indem dadurch möglicherweise die Zusammenhänge weniger deutlich wurden.

Für das Risiko der Mangelernährung ($\text{NRS} \geq 3$) ergaben sich in der analysierten Studienpopulation keine signifikanten Ergebnisse. Der Anteil an Patientinnen und Patienten die ein Mangelernährungsrisiko aufwiesen waren bei der Major-Variante im Vergleich zur Heterozygoten- und Minor-Variante geringer. Personen mit dem Risikoallel zeigten dagegen häufiger eine Neigung zu Mangelernährung. In der Auswertung der Daten fiel auf, dass der Anteil der Frauen in der Studienpopulation, die einen NRS-Wert von ≥ 3 aufwiesen, mit 17,8 % höher war als bei den Männern, bei denen dieser Anteil 14,7 % betrug. Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür ist, dass die Frauen in der Studienpopulation im Durchschnitt 3,5 Jahre älter waren als die Männer. Das Alter hat einen maßgeblichen Einfluss auf das Ergebnis des NRS, da ab einem Alter von 70 Jahren ein zusätzlicher Punkt vergeben wird (Kondrup *et al.*, 2003). Dies könnte zu dem höheren NRS-Wert bei den Frauen beigetragen haben.

4.2.4 LEPR (Rs1137101)

Nach dem gegenwärtigen Forschungsstand wird angenommen, dass das SNP *Rs1137101*, welches die Allele G und A umfasst, mit Übergewicht und einem erhöhten Körperfettanteil assoziiert ist (Crovesy und Rosado, 2019, Heber und Carpenter, 2011, Eldosouky *et al.*, 2018, Shabana und Hasnain, 2016). Das Allel G gilt in diesem Kontext als Risikoallel für die Entstehung von Übergewicht (*ebd.*). In Bezug auf den BMI wurden bei den in der Arbeit untersuchten weiblichen Probanden der Studienpopulation keine signifikanten Mittelwertunterschiede zwischen den verschiedenen Varianten der SNPs beobachtet. Die festgestellten Unterschiede betragen jeweils weniger als $0,3 \text{ kg/m}^2$. Bei Differenzen unter $1,5 \text{ kg/m}^2$ wird von keiner klinischen Relevanz der Ergebnisse ausgegangen (vgl. Kapitel 4.2.2 Definition der klinischen Relevanz für die BMI- und Taillenumfangs-Differenzen). Hingegen wiesen Männer mit der Risikovariante GG (Major-Variante) einen signifikant höheren BMI im Vergleich zu Männern mit den anderen Varianten auf. Der Unterschied zwischen der Minor- und Major-Variante betrug dabei $1,5 \text{ kg/m}^2$ und kann somit gemäß den bereits beschriebenen

Kriterien als klinisch relevant betrachtet werden (Horn *et al.*, 2022, Mulligan *et al.*, 2019). Für Frauen ergab sich demnach kein bedeutsamer Unterschied, während die Ergebnisse bei Männern den aktuellen Forschungsstand widerspiegeln.

Anhand der Analyse nach BMI-Quartilen lässt sich folgender Trend feststellen: Der Anteil an weiblichen und männlichen Patienten mit dem Genotyp GG (Major-Variante) ist bei Übergewicht und Adipositas tendenziell höher, während der Anteil an Patientinnen und Patienten mit dem Genotyp AA (Minor-Variante) im Vergleich zu nicht adipösen Menschen niedriger ist.

Die Ergebnisse bezüglich des Taillenumfangs zeigen keine signifikanten Unterschiede. Dennoch ist festzustellen, dass sowohl bei Frauen als auch bei Männern der GG-Genotyp, im Vergleich zu den Genotypen GA und AA, mit einem erhöhten Taillenumfang verbunden ist. Die beobachteten Unterschiede sind jedoch nicht von ausreichender Größe, um von einer klinischen Relevanz zu sprechen (Mulligan *et al.*, 2019, Verweij *et al.*, 2013). Bei den Frauen betrug der Unterschied zwischen der Minor- und Major-Variante lediglich 1,2 cm, und bei den Männern 3,9 cm.

Die Häufigkeit eines erhöhten Risikos für Mangelernährung (NRS ≥ 3) zwischen den LEPR-Varianten unterscheidet sich kaum. Bei Frauen mit der Minor-Variante (AA) ist der Anteil an Patientinnen mit einem Risiko für Mangelernährung im Durchschnitt höher, während dies bei Männern auf die Major-Variante zutrifft. Diese Ergebnisse erreichten jedoch keine Signifikanz und könnten nur bei einer gemeinsamen Analyse mit anderen Parametern wie Komplikationen oder Verweildauer relevant werden.

4.2.5 UCP1 (Rs12502572)

Es konnte bereits festgestellt werden, dass SNPs des Uncoupling Protein 1 mit der Entstehung von Übergewicht in Verbindung stehen (da Fonseca *et al.*, 2020). Das Allel A von *Rs12502572* wird als Risikoallel für Adipositas betrachtet (*ebd.*). Dennoch ist die Studienlage in Bezug auf diese Verbindung noch nicht ausreichend umfangreich und eindeutig. In der analysierten Studienpopulation zeigt sich lediglich ein geringfügiger und nicht signifikanter Unterschied in den BMI-Mittelwerten zwischen den drei Varianten. Bei Frauen geht die GG-Variante

(Major-Variante) mit einem leicht höheren BMI einher (der Unterschied zur AA-Variante beträgt $1,0 \text{ kg/m}^2$), während bei Männern die AA-Variante (Minor-Variante) einen um $0,6 \text{ kg/m}^2$ höheren BMI im Vergleich zur GG-Variante aufweist. Die Ergebnisse geben keinen Hinweis auf eine klinische Relevanz (Horn *et al.*, 2022, Jensen *et al.*, 2014). Die Analyse anhand der BMI-Quartile liefert keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen BMI und SNP-Varianten.

Ähnliche Ergebnisse ergeben sich bei der Betrachtung des Taillenumfangs. Männer mit AA-Genotyp hatten einen leicht erhöhten Taillenumfang, der Unterschied zur GG-Variante beträgt jedoch lediglich 1 cm und ist daher klinisch als nicht relevant einzustufen (Verweij *et al.*, 2013, Mulligan *et al.*, 2019). Im Durchschnitt haben Frauen mit AA-Genotyp einen geringeren Taillenumfang. Auch dieser Unterschied ist nicht signifikant.

In der untersuchten Studienpopulation konnte somit insgesamt nicht nachgewiesen werden, dass das Allel A mit einem erhöhten Risiko für Adipositas verbunden ist.

Hinsichtlich einer Mangelernährung zeigt sich, dass die Patientinnen und Patienten, bei denen ein erhöhtes Risiko für eine Mangelernährung besteht, vermehrt den GG-Genotyp aufwiesen. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

4.2.6 IL6R (Rs2228145)

Nach derzeitigem Forschungsstand ist der Genotyp AA vom SNP *Rs2228145* mit Übergewicht assoziiert (Mikhailova und Ivanoshchuk, 2021) wohingegen der Genotyp CC als protektiv für die Entstehung einer Adipositas gilt (Bowker *et al.*, 2020, Ponasenko *et al.*, 2022). In der analysierten Studienpopulation zeigt sich jedoch, dass der BMI bei Frauen und Männern mit AA-Genotyp (Major-Variante) niedriger ist als bei Patientinnen und Patienten mit CC-Genotyp (Minor-Variante). Diese Unterschiede sind jedoch von geringer Größe und nicht signifikant. Bei Frauen beträgt die größte Differenz im BMI $1,3 \text{ kg/m}^2$ (zwischen Minor- und Major-Variante) und bei den untersuchten Männern $1,0 \text{ kg/m}^2$ (zwischen Major-

und Heterozygot-Variante). Eine klinische Relevanz ist daher nicht anzunehmen (Horn *et al.*, 2022, Jensen *et al.*, 2014).

Die Analyse nach BMI-Quartilen in Bezug auf die SNP-Varianten ergibt sich keine eindeutige Tendenz für einen Zusammenhang zwischen der SNP-Variante und dem BMI. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit CC-Variante ist im ersten Quartil (mit niedrig normalem BMI) am geringsten, während der Anteil an Patientinnen und Patienten mit AA-Variante im Vergleich zu den anderen Quartilen erhöht ist. Dies weist darauf hin, dass die Ergebnisse in der untersuchten Studienpopulation nicht mit den wissenschaftlichen Erkenntnissen aus der Literatur übereinstimmen. Der in der Literatur beschriebene Risiko-Genotyp AA (Mikhailova und Ivanoshchuk, 2021) ist in der Studienpopulation nicht mit einem erhöhten Körpergewicht assoziiert.

Passend zu einem höheren BMI zeigen Patientinnen und Patienten mit CC-Variante auch einen größeren Taillenumfang. Bei Frauen ist der Unterschied der CC-Variante im Vergleich zu den Varianten AA und CA signifikant. Mit einer Differenz von 6,5 cm könnte dieser Unterschied klinische Relevanz haben (Verweij *et al.*, 2013, Mulligan *et al.*, 2019). Bei Männern ist der Unterschied nicht signifikant und bei einer Differenz von 3,5 cm zwischen Minor- und Major-Variante kann von keiner klinischen Relevanz ausgegangen werden (*ebd.*).

Obwohl in der Studienpopulation keine Assoziation zwischen der Risikovariante und erhöhtem Körpergewicht oder Taillenumfang festgestellt werden kann, weisen mehr Patientinnen und Patienten mit AA-Genotyp (16,9 %) ein Risiko für Mangelernährung auf als Patientinnen und Patienten mit Genotyp CC (13,7 %). Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Es wäre möglich, dass die Risikovariante in der untersuchten Patientenpopulation stärker mit Mangelernährung assoziiert ist als mit dem BMI oder Taillenumfang. Denn obwohl der BMI ein Teilaspekt der Definition von Mangelernährung ist, können auch Patientinnen und Patienten mit Adipositas, vor allem im stationären Setting aufgrund von Multimorbidität und Ernährungseinschränkungen, von Mangelernährung betroffen sein (Xanthakos, 2009, Sánchez *et al.*, 2016).

4.2.7 Messfehler bei der Erhebung des Taillenumfangs und Unter- oder Überschätzung des eigenen Körpergewichts

Die Datenerhebung hinsichtlich des Ernährungszustands der Patientinnen und Patienten stützt sich auf Selbstangaben zum Körpergewicht und zur Größe für die Berechnung des BMIs sowie auf die einmalige Messung des Taillenumfangs der Teilnehmenden. Aufgrund der Methodik der Datenerhebung bestehen Einschränkungen hinsichtlich der Präzision der Messwerte. Aufgrund der Selbstangabe des Gewichts muss bei der BMI-Berechnung stets von einer nicht quantifizierbaren Ungenauigkeit ausgegangen werden.

Gemäß Stommel und Schoenborn (2009) neigt der BMI dazu, basierend auf den Selbstangaben des Körpergewichts, bei Befragten im unteren Bereich der BMI-Skala ($\text{BMI} < 22 \text{ kg/m}^2$) tendenziell überschätzt zu werden, während er im höheren Bereich der BMI-Skala ($> 28 \text{ kg/m}^2$) eher unterschätzt wird. Diese Tendenz ist unter anderem von Faktoren wie Alter, Geschlecht und Ethnie abhängig (*ebd.*). Jüngere Menschen unter 42 Jahren und ältere Menschen über 55 Jahren neigen eher dazu, den BMI zu unterschätzen. Zudem unterschätzen Frauen ihr Körpergewicht eher als Männer (Stommel und Schoenborn, 2009).

Gemäß einer Metastudie von Verweij *et al.* (2013) variieren die Messfehler beim Messen des Taillenumfangs in einem Bereich von 0,7 bis 15 cm. Bei Personen mit Übergewicht und einem erhöhten Taillenumfang kann der Messfehler sogar noch größer sein (*ebd.*). Messfehler stellen ein zentrales Problem dar, insbesondere in Bezug auf die Unterscheidung zwischen klinisch relevanten Differenzen und solchen, die auf Messfehler zurückzuführen sind. Diese Unterscheidung ist schwierig, da weder der potenzielle Messfehler präzise quantifiziert werden kann noch ein klarer wissenschaftlicher Konsens über die klinische Relevanz von Differenzen im Taillenumfang besteht. Um zukünftige Messfehler zu minimieren, könnten standardisierte Messprotokolle, Schulungen und wiederholte Messungen in Betracht gezogen werden (Verweij *et al.*, 2013).

4.2.8 Unterschiede der Ergebnisse zwischen Frauen und Männern

Die Analyse der Zusammenhänge zwischen BMI, Taillenumfang und SNP-Varianten zeigte, wie bereits dargelegt, teils deutliche Unterschiede zwischen

Frauen und Männern. Diese Unterschiede traten besonders bei den FTO-SNPs hervor. Während bei Männern die Minor-Variante mit einem höheren BMI assoziiert war, wiesen Frauen mit der Major-Variante im Durchschnitt höhere BMI-Werte auf. Diese Ergebnisse stimmen bei den Männern mit dem aktuellen Forschungsstand überein, der die Minor-Varianten mit einem erhöhten Adipositasrisiko in Verbindung bringt (Crovesy und Rosado, 2019, Najd-Hassan-Bonab *et al.*, 2022). Bei den Frauen hingegen weichen die Befunde davon ab.

Die Frage nach der Vereinbarkeit der beobachteten Unterschiede zwischen Männern und Frauen in der analysierten Studienpopulation mit dem aktuellen Stand der Forschung gibt Anlass zu folgenden Überlegungen: Die Entstehung von Übergewicht und Adipositas ist multifaktoriell. Das FTO-Gen und die drei in dieser Arbeit untersuchten SNPs gehören zu den Faktoren, die laut Literatur eine Rolle bei der Entwicklung von Übergewicht und Adipositas spielen (Yang *et al.*, 2017, Harbron *et al.*, 2014, Crovesy und Rosado, 2019). Der genaue Zusammenhang zwischen den SNP-Varianten und dem Ernährungszustand im Sinne der spezifischen Wirkweise des FTO-Gens sowie deren Einfluss auf die Entstehung von Übergewicht sind jedoch noch nicht vollständig verstanden. Daher handelt es sich bei Studien zu diesem Thema größtenteils um Assoziationsstudien. Diese können lediglich zeigen, ob eine Assoziation in der untersuchten Studienpopulation vorliegt, nicht aber, ob dem ein Kausalzusammenhang zugrunde liegt und welche SNP-Variante zur Entstehung von Adipositas ursächlich beiträgt. Bei der Annahme der Risikovariante für die Entstehung von Adipositas aufgrund von Studienergebnissen der Literaturrecherche ist zu berücksichtigen, dass es auch Untersuchungen gibt, welche keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen FTO-SNP-Varianten und Übergewicht aufzeigen konnten (Najd-Hassan-Bonab *et al.*, 2022, Peng *et al.*, 2011, Tran *et al.*, 2014). Des Weiteren ist anzunehmen, dass Studien mit positiven oder signifikanten Ergebnissen eher zur Veröffentlichung führen (Publication Bias).

Ein wichtiger Aspekt ist zudem, ob in den Assoziationsstudien, die den Zusammenhang zwischen BMI oder Taillenumfang und FTO-SNPs untersuchten, Frauen und Männer gleichermaßen berücksichtigt und

geschlechtsspezifische Unterschiede analysiert wurden. In der Metastudie von Tan *et al.* (2022) wird deutlich, dass alle Studien, die den Zusammenhang zwischen FTO-SNPs und Übergewicht analysierten, sowohl Männer als auch Frauen einbezogen haben. Es bleibt jedoch oft unklar, ob in diesen Studien eine geschlechtsspezifische Differenzierung vorgenommen wurde. Entweder wurden keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern festgestellt, oder es fand keine geschlechtsspezifische Analyse statt. Dies lässt vermuten, dass potenzielle Unterschiede möglicherweise nicht berichtet oder gar nicht erst erkannt wurden.

Eine weitere Deutungsmöglichkeit für die beschriebenen Ergebnisse könnte folgende sein: Obwohl die Minor-Variante bei beiden Geschlechtern als Risikofaktor für die Entstehung von Übergewicht betrachtet wird, konnte sie in der Studienpopulation lediglich bei Männern und nicht bei Frauen nachgewiesen werden. Aufgrund dessen besteht die Vermutung, dass das Risikoallel einen stärkeren Einfluss auf den Ernährungszustand von Männern im Vergleich zu Frauen hat. In einer Langzeitstudie von Katus *et al.* (2020) wurden Probandinnen und Probanden im Alter von 15 bis 25 Jahren hinsichtlich der Zusammenhänge zwischen dem FTO-SNP *Rs1421085* und ihrem Ernährungszustand untersucht. Dabei wurden geschlechtsspezifische Unterschiede beobachtet. Bei männlichen Trägern des C-Allels wurde ein signifikant höherer BMI, Körperfettanteil und Hüftumfang festgestellt, während bei weiblichen Probandinnen lediglich das Verhältnis von Taille zu Hüfte (Waist-Hip-Ratio) signifikant größer war (*ebd.*). Zudem wurde bei weiblichen CC-Homozygoten (Minor-Variante) festgestellt, dass die Rate der Veränderung (im Sinne einer erhöhten Energie- und Lipidaufnahme) mit jedem Lebensjahr rückläufig war sowie zu jedem Zeitpunkt eine höhere körperliche Aktivität im Vergleich zu den männlichen Probanden beobachtet werden konnte (Katus *et al.*, 2020).

Eine Untersuchung eines anderen FTO-SNP *Rs17817449* (der im Linkage Disequilibrium mit *Rs9939609* und *Rs1421085* steht) ergab, dass das G-Allel signifikant mit einem erhöhten Risiko für Adipositas assoziiert ist (Hubacek *et al.*, 2009). Dieser Zusammenhang wurde insbesondere bei Männern beobachtet (*ebd.*). Bei Frauen zeigte der Zusammenhang hingegen eine Altersabhängigkeit, insbesondere in Bezug auf die Menopause (Hubacek *et al.*, 2009). Der

Zusammenhang zwischen G-Allel und Adipositas war lediglich bei den postmenopausalen Frauen nachweisbar, jedoch nicht bei prämenopausalen Frauen (*ebd.*). Dies deutet darauf hin, dass der prämenopausale Zustand und möglicherweise weibliche Sexualhormone den Einfluss der FTO-Varianten auf die Entwicklung von Adipositas bei Frauen maskieren könnten.

Bereits im Jugendalter zeigen sich geschlechtsspezifische Unterschiede im tatsächlich messbaren Ernährungszustand von Männern und Frauen. Es wird vermutet, dass genetische Prädispositionen für Übergewicht und Adipositas aufgrund von Unterschieden im Ess- und Aktivitätsverhalten möglicherweise einen geringeren Einfluss auf den tatsächlichen Ernährungszustand von Frauen haben als dies bei Männern der Fall ist. Diese Hypothese wird durch die Ergebnisse einer Metastudie von Livingstone *et al.* (2016), zur Gewichtsreduktion bei genetischer Prädisposition durch FTO-SNPs, unterstützt. In der Studie zeigten Personen mit dem Minor-Allel, die zu Beginn ein erhöhtes Risiko für Adipositas aufwiesen, eine ebenso positive Reaktion auf Gewichtsreduktionsmaßnahmen (diätetisch, körperlich und medikamentös) wie Probandinnen und Probanden mit dem Major-Allel (Livingstone *et al.*, 2016). Dies deutet darauf hin, dass genetische Prädispositionen durch einen gesünderen Lebensstil ausgeglichen werden können. Eine gesunde Ernährung, die Vollkornprodukte, Gemüse, Obst und einen geringen Anteil gesättigter Fettsäuren beinhaltet, kann das Adipositasrisiko reduzieren, selbst bei Vorkommen des FTO-SNP-Risikoallels (Tan *et al.*, 2022). In einer anderen Studie wurde pflanzliche Ernährung als maßgeblichster Faktor für einen niedrigen Körperfettanteil identifiziert (Daily und Park, 2023). An zweiter Stelle folgten eine proteinreiche Ernährung und eine geringe Energiezufuhr (*ebd.*). Diese Ernährungsweise kann die Auswirkungen genetischer Prädisposition für einen erhöhten Körperfettanteil ausgleichen (Daily und Park, 2023). Im Durchschnitt konsumieren Frauen in Deutschland mehr Obst und Gemüse im Vergleich zu Männern, die wiederum vermehrt auf Fleisch, Eier und Fisch setzen (Egele und Stark, 2023). Es bleibt jedoch unklar, ob die Frauen in der Studienpopulation tatsächlich im Durchschnitt einen gesünderen Lebensstil führten als die Männer. Dies könnte dazu beigetragen haben, dass die genetische Prädisposition

teilweise ausgeglichen wurde. Um diese Frage zu klären, sind in zukünftigen Untersuchungen detaillierte Erhebungen zur Ernährungsweise erforderlich.

Als weitere Interpretation der dargestellten Ergebnisse sollte die Möglichkeit erwähnt werden, dass die beobachteten Unterschiede zwischen Männern und Frauen rein zufällig entstanden sein könnten und kein Zusammenhang zwischen den SNP-Risikovarianten und den untersuchten Patientinnen und Patienten dieser Arbeit besteht. Die unterschiedlichen Ergebnisse von Frauen und Männern bezüglich der Risikovarianten wären somit ebenfalls durch eine zufällige Verteilung der Daten zustande gekommen. Diese These könnte durch das geringe Auftreten von Signifikanzen gestützt werden.

4.3 Diabetes Mellitus und FINDRISC

Diabetes mellitus Typ 2 kann als Konsequenz von Übergewicht gesehen werden und ist gleichzeitig ein bedeutsamer Risikofaktor für das Entstehen von Komplikationen im Krankenhaus (Herold, 2023, Liu *et al.*, 2013, Doyle *et al.*, 2010). In Bezug auf SNP1 und SNP3 des FTO-Gens (*Rs1421085* und *Rs9939609*) besteht eine Assoziation zwischen der Minor-Variante und der Entwicklung einer Insulinresistenz (Frayling *et al.*, 2007, Saber-Ayad *et al.*, 2018, Attaoua *et al.*, 2009). Entsprechend aktuellerer Forschungsergebnisse ist auch das Risikoallel G (Major-Variante) des LEPR-Gens (*Rs1137101*) mit einem gesteigerten Risiko für Insulinresistenz verbunden (Wauters *et al.*, 2001a, Yang *et al.*, 2016). Hinsichtlich des SNP des IL6Rs (*Rs2228145*) ist das Vorhandensein des Risikoallels A (Major) mit einer erhöhten Prävalenz des metabolischen Syndroms assoziiert (Esteve *et al.*, 2006). Bisher konnte für die übrigen analysierten SNPs (FTO-SNP2 oder UCP1) keine Verbindung zum Auftreten von Diabetes mellitus Typ 2 gezeigt werden (vgl. Kapitel 1.2.4 Stand der Forschung).

In der vorliegenden Stichprobe war der Anteil von Frauen mit Diabetes (12,7 %) im Vergleich zu den Männern (16,3 %) deutlich geringer. Im bundesweiten Vergleich liegt die Diabetesprävalenz für Erwachsene bei 7,2 %, wobei von einer zusätzlichen Dunkelziffer von etwa 2 % für einen unentdeckten Diabetes ausgegangen wird, was einer Gesamtprävalenz von 9,2 % (Frauen: 8,6 %; Männer: 9,9 %) entspricht (RKI, 2019). Unter den teilnehmenden Patientinnen

und Patienten ist der Anteil an Diabetikerinnen und Diabetikern weitaus höher als in der Allgemeinbevölkerung. Während der Anteil an deutschen Männern mit Diabetes um etwa 15 % höher ist als bei Frauen, waren es bei den untersuchten Patienten sogar etwa 25 % mehr Männer mit Diabetes.

Für den FTO-SNP3, der bereits mit Diabetes in Verbindung gebracht wurde, konnte für männliche Probanden auch in dieser Arbeit nachgewiesen werden, dass das Risikoallel A (Frayling *et al.*, 2007, Saber-Ayad *et al.*, 2018) mit einer erhöhten Prävalenz von Diabetes assoziiert ist. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei den untersuchten Frauen, dass Patientinnen mit dieser Risikovariante vergleichsweise die niedrigste Diabetes-Prävalenz aufwiesen (nicht signifikant). Hinsichtlich des IL6R konnte keine Verbindung zwischen dem Risikoallel A (Esteve *et al.*, 2006) und der Prävalenz von Diabetes in der Studienpopulation festgestellt werden. Stattdessen war die Minor-Variante (CC) eher mit einem höheren Anteil von Patientinnen und Patienten mit Diabetes verbunden. Auch das Risikoallel G (Wauters *et al.*, 2001a, Yang *et al.*, 2016) des LEPR zeigte eine Assoziation mit einem höheren Anteil von Diabetikern unter den untersuchten Patienten (nicht signifikant). Dieser Zusammenhang konnte hingegen bei den untersuchten Frauen dieser Arbeit nicht beobachtet werden. Des Weiteren wurde ein signifikanter Zusammenhang sowohl für den Anteil an Diabetikern als auch für einen höheren FINDRISC bei männlichen Patienten mit der GG-Variante (Minor-Variante) des FTO-SNP2 festgestellt. Dieser signifikante Zusammenhang wurde bislang in der wissenschaftlichen Literatur noch nicht beschrieben, ist jedoch aufgrund des Linkage Disequilibriums der drei untersuchten FTO-SNPs naheliegend (Machiela, 2015).

Der FINDRISC ist ein etabliertes Instrument zur Bewertung des individuellen Diabetesrisikos und wurde genutzt, um zu untersuchen ob bestimmte SNP-Varianten das Risiko für die Entstehung eines Diabetes Mellitus erhöhen können. Ab einem Punktwert von 10 Punkten besteht ein erhöhtes Risiko an Diabetes zu erkranken. Ab 20 Punkten im FINDRISC ist das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes Mellitus stark erhöht. Der Median des FINDRISC aller untersuchten Patientinnen und Patienten betrug 9 Punkte. Für Frauen lag der Median bei 10 Punkten, bei Männern dagegen bei 8 Punkten. Im Durchschnitt

deutete der FINDRISC somit auf ein grenzwertig normales Diabetesrisiko hin, während bei Frauen ein erhöhtes Risiko vorlag.

Der FINDRISC zur Erfassung des Diabetesrisikos hing in dieser Arbeit signifikant mit dem Anteil der diagnostizierten Diabetiker und Diabetikerinnen zusammen. Die Ergebnisse der SNP-Varianten für den FINDRISC entsprechen deshalb weitestgehend dem Anteil an Diabetikern und Diabetikerinnen. Lediglich die Betrachtung des LEPR bei den untersuchten Frauen zeigt eine Abweichung: Es besteht ein erhöhter Anteil an Diabetikerinnen bei der Minor-Variante (AA) im Vergleich zu den anderen Varianten, während Patientinnen mit der Major-Variante im Vergleich zu den anderen beiden Varianten einen höheren FINDRISC Punktwert im Mittel aufweisen.

In einer bereits durchgeführten Studie zur Prävalenz von Prädiabetes und Diabetes in der Traumatologie der BG-Klinik wurde die Anwendung des FINDRISC als Diabetes-Screening bei der Aufnahme von Patientinnen und Patienten untersucht (Huber, 2023). Die Ergebnisse zeigten, dass der FINDRISC-Fragebogen bei Männern eine hohe Vorhersagekraft bezüglich erhöhter HbA1c-Werte aufwies. Bei Frauen hingegen wurde eine signifikante Assoziation mit erhöhten HbA1c-Werten nur bei fortgeschrittenem Alter festgestellt (*ebd.*). Hinweise darauf, dass der FINDRISC möglicherweise bei Männern ein verlässlicheres Instrument zur Erfassung des Diabetesrisikos darstellt als bei Frauen, zeigen auch die Ergebnisse dieser Arbeit. Signifikante Zusammenhänge zwischen dem FINDRISC und den untersuchten SNP-Varianten konnten ausschließlich bei den männlichen Studienteilnehmenden nachgewiesen werden. Insbesondere zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen Männern und Frauen in Bezug auf die drei untersuchten FTO-SNPs. Der im Durchschnitt höhere FINDRISC-Wert bei den Frauen, trotz des höheren Anteils männlicher Diabetiker, lässt sich unter anderem durch den Altersunterschied in der Studienpopulation erklären. Die Patientinnen waren im Durchschnitt älter als die Patienten, und das Alter ist ein wesentlicher Faktor im FINDRISC. Ein weiterer relevanter Faktor ist der Taillenumfang, bei dem im FINDRISC geschlechtsspezifische Grenzwerte gelten (Schuppenies *et al.*, 2006):

- Frauen < 80 cm bzw. Männer < 94 cm (0 Punkte)
- Frauen 80 - 88 cm bzw. Männer 94 - 102 cm (3 Punkte)
- Frauen > 88 cm bzw. Männer > 102 cm (4 Punkte)

In der Studienpopulation wiesen Frauen deutlich häufiger einen erhöhten Taillenumfang auf, was zu einer höheren Punktzahl im FINDRISC führte. So hatten 51 % der Frauen einen Taillenumfang von über 88 cm, während nur 28 % der Männer einen Taillenumfang von über 102 cm aufwiesen. Im Gegensatz dazu waren die Männer gemessen am BMI (BMI > 30 kg/m²) häufiger adipös im Vergleich zu den untersuchten Frauen (Männer: 39,7 %, Frauen: 29,9 %). Dies führt zu der Hypothese, dass der FINDRISC möglicherweise unzureichend zwischen den Geschlechtern differenziert. Parameter wie Alter und Taillenumfang könnten bei Männern und Frauen einen unterschiedlich starken Einfluss auf das tatsächliche Diabetesrisiko haben.

Erkenntnisse wie diese unterstreichen die Notwendigkeit, gezieltere geschlechtsspezifische Analysen durchzuführen, um die genetischen Faktoren, die das Diabetesrisiko beeinflussen, besser zu verstehen und daraus Vorteile für die Prävention und Diagnose in der Medizin zu gewinnen. Zusätzlich hätte die Ergänzung durch den Langzeit-Blutzucker-Wert HbA1c wertvolle Informationen über das Diabetesrisiko liefern können. Jedoch ist dieser Laborwert nicht routinemäßig verfügbar und aktuell findet er kaum praktische Anwendung im klinischen Alltag der Unfallchirurgie.

4.4 Bewegung

Es konnte gezeigt werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit Major-Variante des LEPR (GG) der Anteil an Teilnehmenden, die sich keine 30 Minuten täglich bewegen, signifikant erhöht ist. Dies unterstreicht die Annahme, dass die Major-Variante mit einem erhöhten BMI und Taillenumfang assoziiert ist (Crovesy und Rosado, 2019). Denn Bewegungsmangel verstärkt das Ungleichgewicht zwischen dem physiologischen Energiebedarf und der Energiezufuhr durch die Nahrungsaufnahme, was zur Entwicklung von Adipositas beiträgt (WHO, 2021b). Neben der Rolle als Ursache für Adipositas (Herold, 2023), stellt Bewegungsmangel auch einen unabhängigen Risikofaktor für verschiedene

chronische Erkrankungen (u.a. metabolisches Syndrom, arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz) dar (Booth *et al.*, 2012).

Die Wechselwirkungen zwischen der Major-Variante des LEPR-Gens und Bewegungsmangel deuten darauf hin, dass diese genetische Variante möglicherweise zu einem verminderten Bewegungsniveau beiträgt. Während Leptin und der Leptinrezeptor mit der zentralen Regulation des Energiestoffwechsels und des Appetits in Verbindung gebracht werden (Jiménez-Cortegana *et al.*, 2021), hat auch körperliche Bewegung einen Einfluss auf das Hungergefühl (Elder und Roberts, 2007). Training kann kurzfristig zu einem gesteigerten Hungergefühl führen, bewirkt jedoch langfristig eine Reduktion des Hungers, verbessert die Insulinsensitivität und trägt somit zu einem Verlust von Körperfett bei (*ebd.*). Laut einer Studie von Walsh *et al.* (2012) führte Krafttraining bei Probandinnen und Probanden mit dem Genotyp GG zu einem größeren Muskelvolumen, jedoch auch zu einer Zunahme des subkutanen Fettgewebes im Vergleich zu Probanden mit dem Genotyp AA. Im Gegensatz dazu resultierte Krafttraining bei Personen mit dem Genotyp AA in einer Reduktion des subkutanen Fettgewebes (*ebd.*).

Bei einer genetischen Prädisposition für Adipositas ist es besonders wichtig, Bewegungsmangel zu vermeiden. Die Zunahme an subkutanem Fettgewebe, die bei bestimmten Krafttrainingseinheiten beobachtet wurde, deutet darauf hin, dass auch die Art des Trainings einen entscheidenden Einfluss haben könnte. Weitere Forschung ist notwendig, um die Wechselwirkungen zwischen genetischen Risikovarianten und Bewegungs- sowie Trainingsverhalten besser zu verstehen und um gezielte, personalisierte Ansätze zur Gesundheitsförderung zu entwickeln.

4.5 Komplikationen

In bisherigen Studien wurden noch keine Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen den in dieser Studie analysierten SNPs und dem Auftreten von Komplikationen wie postoperativen Infektionen durchgeführt. Es ist allgemein bekannt, dass ein adipöser Ernährungszustand das Risiko für Komplikationen während des stationären Aufenthalts erhöht (Herold, 2023, Liu *et al.*, 2013,

Haynes *et al.*, 2017, Egbert *et al.*, 2020). Das belegen auch die Ergebnisse dieser Studie, da eine Assoziation zwischen dem BMI der Probandinnen und Probanden und dem Auftreten neuer oder vorbestehenden Komplikationen festgestellt wurde, welche durch die Analyse der BMI-Quartile deutlich wurde. Je höher der BMI der Patientinnen und Patienten, desto höher ist im Durchschnitt die Komplikationsrate. Des Weiteren zeigte die Untersuchung, dass Männer in der Studienpopulation im Vergleich zu Frauen im Allgemeinen eine höhere Komplikationsrate aufweisen. Konkret beträgt die Komplikationsrate bei Frauen 29,2 %, während sie bei Männern bei 33,6 % liegt (nicht signifikant). Abgesehen von der Verbindung zwischen BMI und Komplikationen ergaben die Analysen keine deutlichen Zusammenhänge zwischen den SNP-Varianten und dem Auftreten von Komplikationen. Es wurden unterschiedliche Ergebnisse zwischen Frauen und Männern festgestellt, wobei die Fallzahlen in einigen Fällen sehr begrenzt waren, was die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt.

Bei Männern ist die Minor-Variante der FTO-SNPs tendenziell mit einem höheren Risiko für Komplikationen verbunden, während bei Frauen die Major-Variante eher mit erhöhten Komplikationen assoziiert ist. Dies passt zu den Beobachtungen in Bezug auf die Ergebnisse für den BMI nach SNP-Varianten und den Zusammenhang zwischen BMI und Komplikationen. Die SNP-Varianten können also nicht unabhängig vom BMI als Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen betrachtet werden. Für UCP1 ist sowohl bei Männern als auch Frauen der Genotyp AA (Minor-Variante) im Vergleich zu dem Genotyp GG mit einem höheren Auftreten von Komplikationen verbunden. Da kein Zusammenhang zwischen Minor-Variante und höherem BMI oder Taillenumfang festgestellt wurde, scheint der höhere Anteil an Komplikationen nicht allein durch einen adipösen Ernährungszustand erklärbar zu sein. Hinsichtlich des LEPR und IL6R konnten keine eindeutigen Tendenzen in Bezug auf das Komplikationsrisiko festgestellt werden. Für zukünftige Forschungen würde sich eine genauere Untersuchung anhand einer oder mehrerer spezifischer Komplikationen anbieten, zum Beispiel die Betrachtung der postoperativen Infektionen. Dafür wäre jedoch eine größere Stichprobengröße notwendig.

4.6 Verweildauer

Es ist bekannt, dass sowohl Adipositas als auch Diabetes mellitus Typ 2 eine Verlängerung der Krankenhausverweildauer zur Folge haben können (Liu *et al.*, 2013, Haynes *et al.*, 2017). Bisher gibt es jedoch keine Studien, die speziell den Zusammenhang zwischen ernährungsrelevanten SNPs und der Verweildauer untersucht haben. Die Analyse der Verweildauer in Bezug auf die BMI-Quartile ergab keine klare Tendenz. Obwohl Patientinnen und Patienten im vierten Quartil (BMI: 36,3 kg/m²) die längste Krankenhausverweildauer hatten, war die durchschnittliche Verweildauer im dritten Quartil (BMI: 29,4 kg/m²) kürzer als im zweiten Quartil (BMI: 25,6 kg/m²). Ein linearer Zusammenhang zwischen Verweildauer und BMI konnte daher nicht festgestellt werden.

Bei den männlichen Probanden wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Variante AA (Major-Variante) des IL6R und einer längeren Verweildauer festgestellt, während dieser Zusammenhang bei den weiblichen Probandinnen nicht nachgewiesen werden konnte. Da die Major-Variante bei den männlichen Patienten in der Studienpopulation auch mit einem erhöhten Diabetesrisiko und höheren durchschnittlichen CRP-Werten assoziiert war (Faktoren, die die Krankenhausverweildauer maßgeblich beeinflussen (Doyle *et al.*, 2010, Liu *et al.*, 2013)) erscheint der Zusammenhang mit der verlängerten Verweildauer schlüssig. Hinsichtlich der weiteren untersuchten SNPs wurden keine Unterschiede festgestellt.

Für weiterführende Untersuchungen in diesem Bereich wäre es sinnvoll, die Krankenhausverweildauer differenzierter zu analysieren. Neben der absoluten Verweildauer könnte die Betrachtung einer relativen Verweildauer, die das Verhältnis absoluten Verweildauer zur mittleren Verweildauer nach den Diagnosis Related Groups (DRGs) darstellt, wertvolle zusätzliche Einblicke liefern. Dies würde ermöglichen, präziser zu beurteilen, ob die Verweildauer in einem angemessenen Verhältnis zur jeweiligen Diagnose steht. Eine solche Analyse könnte auch Hinweise darauf geben, ob die verlängerte Verweildauer Mehrkosten für das Krankenhaus zu Folge hatte. Zudem würden durch diesen Ansatz Patientinnen und Patienten mit ähnlichen Diagnosen und chirurgischen Eingriffen besser vergleichbar werden. Es wäre außerdem von Bedeutung, die

Einflussfaktoren Alter und Vorerkrankungen zu berücksichtigen, die in dieser Studie bisher nicht einbezogen wurden. Eine umfassende Strukturanalyse könnte so dazu beitragen, ein tieferes Verständnis der komplexen Zusammenhänge zwischen genetischen Faktoren und der Krankenhausverweildauer zu gewinnen.

4.7 Entzündung (CRP)

Es konnte in Studien bereits gezeigt werden, dass das Allel G des LEPR (Abete *et al.*, 2009, Jose *et al.*, 2018) und das Allel A des IL6R (Lamas *et al.*, 2010) mit einem erhöhten Risiko für einen Entzündungszustand assoziiert sind. Hier in der Arbeit wurde explorativ für den laborchemischen Hinweis eines Entzündungszustands der höchste CRP-Wert des stationären Aufenthalts der Patientinnen und Patienten im Zusammenhang mit den SNPs untersucht.

Bei Patientinnen und Patienten mit dem Genotyp LEPR GG (Major-Variante) wurde insgesamt ein höherer CRP-Spiegel beobachtet. Bei separater Betrachtung von Frauen und Männern, war dieser Zusammenhang jedoch nur bei den untersuchten Frauen signifikant. Die Major-Variante des IL6R (AA) war ebenfalls mit einem höheren CRP verbunden. Die Risikoallele von IL6R (Lamas *et al.*, 2010) und LEPR (Abete *et al.*, 2009, Jose *et al.*, 2018) sind also auch in der Studienpopulation mit einem höheren Entzündungszustand assoziiert.

Der erhöhte CRP der Major-Variante des IL6R passt gut mit den Ergebnissen bezüglich der durchschnittlich längeren Verweildauer der Patientinnen und Patienten mit Major-Variante zusammen (vgl. Kapitel 4.6. Verweildauer).

Die Risiko-Variante (GG) des LEPR ist mit einem höheren BMI, Taillenumfang, einer erhöhten Komplikationsrate, einem höheren Anteil an Diabetikern und Diabetikerinnen, einer längeren Verweildauer und höheren CRP-Werten assoziiert. Diese Beobachtungen ergänzen sich zu einem konsistenten Bild. Es ist jedoch schwierig zu differenzieren, welcher dieser Parameter einen ursächlichen Zusammenhang darstellt und welche Interaktionen sich gegenseitig bedingen und letztendlich zu diesen Ergebnissen führen.

Hinsichtlich des FTO-SNP2 zeigt sich, dass Patientinnen und Patienten mit Minor-Variante (AA) im Vergleich zur Major- und Heterozygot-Variante tendenziell höhere CRP-Werte hatten, auch wenn dieser Zusammenhang nicht signifikant war. In Bezug auf UCP1 und die FTO-SNP1 und -2 ergaben sich keine eindeutigen Trends hinsichtlich der CRP-Werte.

Um aussagekräftige Schlüsse ziehen zu können und eine genauere Beurteilung der Entzündungsreaktion im Zusammenhang mit den genetischen Varianten zu ermöglichen, könnte es sinnvoll sein, den CRP-Wert zu definierten Zeitpunkten zu vergleichen. Dies könnte dazu beitragen, die Dynamik des Entzündungsprozesses besser zu verstehen. Zudem könnte das Betrachten weiterer Entzündungszeichen (z. B. Leukozyten im Blutbild, klinische Zeichen einer Wundheilungsstörung oder anderer infektiöser Ursachen) eine weitere Hilfe bei der Beurteilung sein.

4.8 Limitationen

Die vorliegende Studie verfügt über mehrere Limitationen, die bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden müssen und auf den Bedarf weiterer Forschung hinweisen. Beim Studiendesign handelte es sich um eine explorative Studie, die mit einigen methodischen Einschränkungen einherging, welche im Folgenden genauer erläutert werden.

Stichprobengröße: In einigen Fällen erwies sich die Größe der Stichprobe als unzureichend, um spezifische Komplikationen zu vergleichen oder eine separate Analyse nach Geschlecht durchzuführen, beispielsweise in Bezug auf das Vorkommen von Diabetes oder das Auftreten von Komplikationen. Hierfür wäre es hilfreich gewesen, gleich große Gruppen an Teilnehmenden mit Diabetes mellitus und gesunden Teilnehmenden sowie eine ausreichend große Stichprobe für spezifische Komplikationen, wie postoperative Wundinfektionen, zu untersuchen.

Interpretation und Komplexität der Daten: Die umfangreiche Datenmenge sowie die Formulierung von Fragestellungen anstelle klarer Hypothesen erschweren die Analyse und Interpretation der Ergebnisse. Zukünftige Untersuchungen sollten sich auf eine oder mehrere spezifische Hypothesen konzentrieren und die

Variablen differenzierter betrachten, anstatt sie oberflächlich oder allgemein zu behandeln. Beispielsweise erfolgte die Auswahl der CRP-Werte für die Analyse in dieser Arbeit explorativ anhand des maximalen CRP-Werts der Patientinnen und Patienten während ihres stationären Aufenthalts. Um allerdings eine bessere Vergleichbarkeit zu erhalten, empfiehlt sich zukünftig die Nutzung von CRP-Werten, die zu den gleichen Zeitpunkten erhoben werden. Außerdem wurde der gemessene CRP-Wert nicht in Verbindung mit zugrundeliegenden Ursachen wie nosokomialen Infektionen, Pneumonie oder Sepsis gebracht, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse einschränkt. Es ist zu beachten, dass der CRP nicht der einzige Indikator für einen Entzündungszustand ist und eine moderate Erhöhung des CRP nach einer Operation als normal gilt. In zukünftigen Untersuchungen könnte deshalb stattdessen der Systemic Inflammatory Index (SII) genutzt werden um den systemischen Entzündungszustand des Individuums besser zu bewerten und eine umfassendere Einschätzung der entzündlichen Aktivität zu ermöglichen (Cao *et al.*, 2023).

Methode der Kategorisierung: Bei Betrachtung der SNP-Assoziationsstudien in der Literatur zeigt sich, dass zwei unterschiedliche Ansätze zur Gruppierung und Analyse der Daten verwendet werden. In dieser Arbeit wurden die drei Genotypen (Major, Heterozygot, Minor) miteinander verglichen. Eine alternative Methode in der Literatur ist der Vergleich zwischen zwei Gruppen, basierend auf dem Minor- und Major-Allel. Diese unterschiedlichen Ansätze führen zu einer eingeschränkten Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen dieser Studie und anderen Arbeiten.

Fehlende Kontrollgruppe: Da die untersuchten Patientinnen und Patienten gemäß der Definition der WHO im Durchschnitt einen BMI im übergewichtigen Bereich und einem erhöhten Taillenumfang aufwiesen, können die Ergebnisse lediglich in diesem Bereich hinsichtlich ihrer SNP-Varianten verglichen und interpretiert werden. Hier fehlt es an einer Kontrollgruppe mit einem normwertigen BMI und Taillenumfang sowie an Kontrollgruppen für verschiedene BMI-Kategorien. Dies würde eine realitätsnähere Einschätzung der Ergebnisse und Beurteilung von Risikofaktoren positiv beeinflussen.

Schwächen in der Datenerhebung und -qualität: Die Unvollständigkeit der Taillenumfangswerte sowie die Fehleranfälligkeit der Messmethode und die Erhebung des BMI anhand von Selbstangaben könnten die Interpretation der Ergebnisse beeinträchtigt haben.

Zukünftige Studien sollten diese Limitationen beachten und verbesserte Methoden zur Datenerhebung und -analyse implementieren, um aussagekräftigere Ergebnisse zu erzielen.

4.9 Fazit und Ausblick

Im Rahmen dieser Studie wurden ausgewählte SNPs der Gene FTO (*Rs1421085*, *Rs1121980* und *Rs9939609*), IL6R (*Rs2228145*), UCP1 (*Rs12502572*) und LEPR (*Rs1137101*) untersucht, um mögliche Assoziationen mit dem Ernährungszustand der Patientinnen und Patienten und möglichen Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus zu finden. Potenzielle Zusammenhänge zwischen SNP-Varianten und Komplikationen, Krankenhaus-Verweildauer und Entzündungswerten wurden dafür explorativ untersucht. Grundlage dafür waren Daten, die von Patientinnen und Patienten der BG Klinik erhoben wurden.

Mit dem vorliegenden Forschungsvorhaben konnte ein signifikanter Einfluss bestimmter Risikoallele auf ein erhöhtes Risiko für Adipositas, Insulinresistenz oder auftretende Entzündungen identifiziert werden, was das Ergebnis vorheriger Studien konsolidiert. Für männliche Patienten waren die Minor-Varianten (entsprechen den jeweiligen Risiko-Varianten) der drei untersuchten SNPs des FTO Gens signifikant mit einem höheren BMI und Taillenumfang assoziiert. Zudem war in manchen Fällen die Minor-Variante mit einem signifikant höheren Anteil an Diabetikern sowie einem höheren FINDRISC verbunden. Darüber hinaus konnten die für einen Entzündungszustand assoziierten Risikoallele des IL6R und LEPR mit einem signifikant höheren CRP in Zusammenhang gebracht werden.

Generell fiel auf, dass die Ergebnisse zwischen männlichen und weiblichen Teilnehmenden zum Teil erheblich voneinander abwichen. Insbesondere beim BMI und Taillenumfang sowie den untersuchten SNPs des FTO-Gens zeichneten

sich geschlechtsspezifische Unterschiede ab. Männer mit höherem BMI oder Taillenumfang trugen tendenziell eher die Minor-Variante, während bei Frauen mit höherem BMI und Taillenumfang vermehrt die Major-Variante gefunden wurde. Inwiefern diese geschlechtsspezifischen Unterschiede auch in weiteren Stichproben auftreten, sollte in zukünftigen Forschungsprojekten, die explizit Geschlechtsunterschiede untersuchen, weiter erforscht werden. Dabei wäre es besonders wichtig, hormonelle Faktoren (wie den Status vor und nach der Menopause), körperliche Aktivität und Ernährungsgewohnheiten im Studiendesign zu ergänzen. Zusätzlich sollten Messverfahren wie die *Waist-to-Hip-Ratio* neben BMI und Taillenumfang einbezogen werden, um den Ernährungszustand von Frauen und Männern genauer erfassen zu können.

Sowohl Adipositas und Diabetes Mellitus als auch Mangelernährung sind Risikofaktoren für einen protrahierten Heilungsverlauf aufgrund einer erhöhten Komplikationsrate. Die Folge ist eine verlängerte Krankenhausverweildauer, welche wiederum mit erhöhten Kosten verbunden ist. Durch eine Minimierung solcher Risikofaktoren könnte sowohl das Outcome der Patientinnen und Patienten verbessert als auch die Kosten für das Krankenhaus reduziert werden. Daher ist es von großer Wichtigkeit alle Einflussfaktoren auf die Entwicklung von Risikofaktoren zu identifizieren und deren klinische Relevanz einzuschätzen. Wie die vorliegende Studie gezeigt hat, ist das bereits mittels einfach zu bestimmender und kostengünstiger Methodik, welche die Auswirkungen genetischer Komponenten auf Krankheiten und Komplikationen explorativ untersucht, möglich.

Des Weiteren sollte das Hauptziel im klinischen Kontext darin bestehen, das bestmögliche Ergebnis für Patientinnen und Patienten zu erzielen, indem Risikofaktoren minimiert und Therapien optimiert werden. Ein wesentlicher Ansatzpunkt ist ein vertieftes Verständnis der Bedeutung spezifischer genetischer Variationen (SNPs) im Hinblick auf den Heilungsverlauf. Durch eine gezielte Forschung zur Beziehung zwischen SNPs und Erkrankungen wie Adipositas, Diabetes und Entzündungen könnte ebenso die Personalisierung von Therapien verbessert werden. Ein erweitertes Verständnis der biochemischen Auswirkungen von SNPs könnte außerdem neue pharmakologische

Zielstrukturen offenlegen. Genetische Marker würden in Form von Risiko-Scores helfen, um Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen frühzeitig zu identifizieren. Dadurch ließen sich Risikokonstellationen gezielter ansprechen. Beispielsweise könnten präklinische Vorsorgeuntersuchungen für Personen mit erhöhtem Risiko für Adipositas oder Diabetes angeboten werden. Zudem könnten risikoadaptierte Anpassungen in den stationären Laborkontrollen vorgenommen werden (wie zum Beispiel die Bestimmung von HbA1c oder Blutfettwerten) die im unfallchirurgischen Standardlabor derzeit möglicherweise eine untergeordnete Rolle spielen, aber wichtige Hinweise auf potenzielle Komplikationen liefern könnten.

Für eine personalisierte Therapie wäre es auch wichtig, den Lebensstil der Patientinnen und Patienten genauer zu erfassen, da Ernährung und Bewegung die Auswirkungen der genetischen Veranlagung auf den Ernährungszustand beeinflussen oder maskieren können. Zukünftige Studien sollten daher neben dem Ernährungsstil und dem Bewegungs- und Trainingsumfang auch den Körperfettanteil und die Muskelmasse berücksichtigen, um ein umfassenderes Verständnis für den Zusammenhang zwischen genetischen Risikofaktoren und dem tatsächlichen Ernährungs- und Bewegungszustand zu erlangen.

5 Zusammenfassung

Angesichts des weltweiten Anstiegs der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas ist es von entscheidender Bedeutung, die zugrunde liegenden genetischen Faktoren besser zu verstehen. Denn Adipositas stellt nicht nur einen bedeutenden Risikofaktor für verschiedene Erkrankungen dar, sondern geht auch im klinischen Zusammenhang mit höheren Komplikationsraten einher. Für die in dieser Arbeit untersuchten Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs) - Rs1421085 (FTO-SNP1), Rs1121980 (FTO-SNP2), Rs9939609 (FTO-SNP3), Rs1137101 (LEPR), Rs12502572 (UCP1) und Rs2228145 (IL6R) - wurden in der Literatur bereits Genotypen identifiziert, die das Risiko für die Entstehung von Erkrankungen wie Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 oder das metabolische Syndrom erhöhen.

Die vorliegende Studie soll nun weitere Erkenntnisse über die Bedeutung dieser sechs SNPs liefern. Das Ziel der Studie bestand darin zu untersuchen, ob der jeweilige Genotyp (Minor, Heterozygot, Major) der Patientinnen und Patienten mit dem Ernährungszustand (Adipositas vs. Mangelernährung), dem Auftreten von Komplikationen, dem Diabetesrisiko oder der Verweildauer in Verbindung steht. Darüber hinaus wurden die Prävalenzen der SNP-Varianten in der Studienpopulation mit der Verteilung in europäischen und weltweiten Populationen verglichen und mit den bekannten Risikovarianten aus der Literatur abgeglichen.

Die Bestimmung der SNPs der Probandinnen und Probanden fand in dieser explorativen klinisch-experimentellen Studie mittels einer Laboranalyse statt. Dafür wurde den Studienteilnehmenden während ihres stationären Aufenthaltes in der BG Klinik Tübingen Blut entnommen, welches dann zur DNA-Isolierung, ARMS-PCR und Gelelektrophorese verwendet wurde. Zusätzlich füllten die Patientinnen und Patienten Fragebögen aus, sodass die Ergebnisse der Laboranalyse mit den patientenbezogenen Daten (Alter, Geschlecht, BMI, Taillenumfang, Verweildauer, Komplikationen, CRP) sowie den Ergebnissen der Fragebögen (NRS, FINDRISC) explorativ analysiert werden konnten.

Bei männlichen Patienten waren die Minor-Varianten der drei untersuchten SNPs des FTO-Gens signifikant mit einem höheren BMI und Taillenumfang assoziiert.

Zudem war die Minor-Variante teilweise mit einem signifikant höheren Anteil an Diabetikern sowie einem höheren FINDRISC verbunden. Bei den untersuchten Frauen hingegen waren die Minor-Varianten mit einem niedrigeren BMI und Taillenumfang assoziiert. Die Major-Variante des IL6R und LEPR war mit einem signifikant höheren CRP-Wert assoziiert. Die Komplikationsrate war bei adipösen Patientinnen und Patienten in der Studienpopulation erhöht, ein Zusammenhang mit den untersuchten Genotypen wurde nicht festgestellt.

Mit dem vorliegenden Forschungsvorhaben konnte ein signifikanter Einfluss bestimmter Risikoallele auf ein erhöhtes Risiko für Adipositas, Insulinresistenz oder auftretende Entzündungen identifiziert werden, was das Ergebnis vorheriger Studien untermauert. Die in dieser Studie identifizierten geschlechtsspezifischen Unterschiede sollten in zukünftigen Forschungsprojekten weiter untersucht werden. Dabei wäre es besonders wichtig, hormonelle Faktoren (wie den Status vor und nach der Menopause), körperliche Aktivität, Ernährung und die Körperfettverteilung im Studiendesign zu berücksichtigen. Zukünftige Studien könnten dazu beitragen, Risikofaktoren für Adipositas und damit assoziierte Erkrankungen sowie Komplikationen besser zu erkennen und durch Risiko-Scores die Prävention und Personalisierung von Therapien zu verbessern.

6 Anhang

6.1 Material und Methoden

6.1.1 Fragebögen

Tabelle A.1:

Überblick über die verwendeten Fragebögen, die im Rahmen des KIKS-Projekts verwendet wurden

| | |
|-----|--|
| 1) | Fragenkomplex zur Erfassung der medizinischen Vorgeschichte |
| 2) | Fragenkomplex zur Mobilität und zum Umfeld der Teilnehmenden |
| 3) | Fragenkomplex zu Beruf und Bildung |
| 4) | FINDRISC |
| 5) | NRS-2002 |
| 6) | AUDIT-C |
| 7) | Ultrakurzfragebogen Rauchen (RKI) |
| 8) | Fragebogen zu Ernährungshindernissen |
| 9) | Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität: EQ-5D-5L und SF-12/ PROMIS-29 |
| 10) | Gelenkbezogene Fragebögen: HOOS/ KOOS |

| | | Yes | No |
|---|--|-----|----|
| 1 | Is BMI <20.5? | | |
| 2 | Has the patient lost weight within the last 3 months? | | |
| 3 | Has the patient had a reduced dietary intake in the last week? | | |
| 4 | Is the patient severely ill ? (e.g. in intensive therapy) | | |

Yes: If the answer is 'Yes' to any question, the screening in Table 2 is performed.
No: If the answer is 'No' to all questions, the patient is re-screened at weekly intervals. If the patient e.g. is scheduled for a major operation, a preventive nutritional care plan is considered to avoid the associated risk status.

| Impaired nutritional status | | Severity of disease (≈ increase in requirements) | |
|-----------------------------|---|--|---|
| Absent Score 0 | Normal nutritional status | Absent Score 0 | Normal nutritional requirements |
| Mild Score 1 | Wt loss >5% in 3 mths or Food intake below 50-75% of normal requirement in preceding week | Mild Score 1 | Hip fracture* Chronic patients, in particular with acute complications: cirrhosis*, COPD*, Chronic hemodialysis, diabetes, oncology |
| Moderate Score 2 | Wt loss >5% in 2 mths or BMI 18.5 – 20.5 + impaired general condition or Food intake 25-60% of normal requirement in preceding week | Moderate Score 2 | Major abdominal surgery* Stroke* Severe pneumonia, hematologic malignancy |
| Severe Score 3 | Wt loss >5% in 1 mth (>15% in 3 mths) or BMI <18.5 + impaired general condition or Food intake 0-25% of normal requirement in preceding week in preceding week. | Severe Score 3 | Head injury* Bone marrow transplantation* Intensive care patients (APACHE>10). |
| Score: | + | Score: | = Total score |
| Age | if ≥70 years: add 1 to total score above | | = age-adjusted total score |

Score ≥3: the patient is nutritionally at-risk and a nutritional care plan is initiated
Score <3: weekly rescreening of the patient. If the patient e.g. is scheduled for a major operation, a preventive nutritional care plan is considered to avoid the associated risk status.

Abbildung A.1: NRS 2002

Vorlage für den in der Arbeit verwendeten Fragebogen aus der Originalarbeit von (Kondrup et al., 2003).

Beantworten Sie bitte folgende Fragen und zählen Sie dann Ihre Punkte zusammen!

- | | | | |
|-----------------------------|----------------------------|--|----------------------------|
| 1. Wie alt sind Sie? | Punkte | 2. Wie hoch ist Ihr Body-Mass-Index? | Punkte |
| unter 35 Jahren | <input type="checkbox"/> 0 | (Erläuterung des Body-Mass-Index und Berechnungsbeispiel – siehe unten) | |
| 35 bis 44 Jahren | <input type="checkbox"/> 1 | unter 25 | <input type="checkbox"/> 0 |
| 45 bis 54 Jahren | <input type="checkbox"/> 2 | 25 bis 30 | <input type="checkbox"/> 1 |
| 55 bis 64 Jahren | <input type="checkbox"/> 3 | höher als 30 | <input type="checkbox"/> 3 |
| älter als 64 | <input type="checkbox"/> 4 | | |
-
- | | | | |
|--|-------------|---|--|
| 3. Welchen Taillenumfang messen Sie auf der Höhe des Nabels? (Wenn Sie kein Maßband zur Hand haben, verwenden Sie doch ein Stück Schnur und nehmen Sie ein Lineal zu Hilfe.) | | 4. Haben Sie täglich mindestens 30 Minuten körperliche Bewegung am Stück? (in der Arbeit z. B. Verkaufsregale befüllen, im Haushalt z. B. Fensterputzen, in der Freizeit z. B. Radfahren, flott Spaziergehen, etwas anstrengendere Gartenarbeiten ...) | |
| Frau | Mann | | |
| unter 80 cm | unter 94 cm | <input type="checkbox"/> 0 | |
| 80–88 cm | 94–102 cm | <input type="checkbox"/> 3 | |
| über 88 cm | über 102 cm | <input type="checkbox"/> 4 | |
-
- | | | | |
|---|----------------------------|--|----------------------------|
| 5. Wie oft essen Sie Gemüse, Obst oder dunkles Brot (Roggen- oder Vollkornbrot)? | | 6. Bekamen Sie schon einmal Blutdruck senkende Medikamente verordnet? | |
| jeden Tag | <input type="checkbox"/> 0 | nein | <input type="checkbox"/> 0 |
| nicht jeden Tag | <input type="checkbox"/> 1 | ja | <input type="checkbox"/> 2 |
-
- | | | | |
|--|----------------------------|--|----------------------------|
| 7. Wurden bei Ihnen schon einmal bei einer ärztlichen Untersuchung zu hohe Blutzuckerwerte festgestellt? (z. B. während einer medizinischen Untersuchung, während einer Krankheit oder in einer Schwangerschaft) | | 8. Wurde bei Mitgliedern Ihrer Blutsverwandtschaft Diabetes („Alterszucker“) festgestellt? (Es sind maximal 5 Punkte möglich.) | |
| nein | <input type="checkbox"/> 0 | nein | <input type="checkbox"/> 0 |
| ja | <input type="checkbox"/> 5 | ja, bei den eigenen Eltern, Geschwistern, Kind | <input type="checkbox"/> 5 |
| | | ja, bei Großeltern, Tante, Onkel, Cousine, Cousin | <input type="checkbox"/> 3 |

Der Body-Mass-Index (BMI) berechnet sich nach der Formel:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m)}^2}$$

z. B. Größe 1,70 m Gewicht 65 kg

$$\text{BMI} = \frac{65}{1,7 \times 1,7} = 22,5$$

- 0–9 Punkte: Sie haben kein oder ein sehr niedriges Risiko, an einem Diabetes zu erkranken.
- 10–20 Punkte: Der Diabetes kündigt sich an, es liegt ein erhöhtes Risiko für eine Diabeteserkrankung vor. Sie sollten etwas tun, um dieses Risiko zu senken und den Ausbruch der Erkrankung zu verhindern.
- > 20 Punkte: Hier liegt ein sehr stark erhöhtes Risiko vor, an einem Diabetes zu erkranken. Daher wenden Sie sich bitte an Ihren Hausarzt, um für Sie die richtige Behandlung zu besprechen. Oder wenden Sie sich an uns, um weitere Informationen zu erhalten.

Abbildung A.3 : FINDRISC zur Ermittlung des Risikos an Diabetes Mellitus Typ 2 zu erkranken,

Quelle: (DDG-Praxisempfehlung, 2021)

6.1.2 Materialien und Geräte

Tabelle A.2:

Überblick über die verwendeten Geräte mit Herstellerangaben.

| Name | Hersteller |
|---------------------------------|------------------------------|
| Veriti 96-Well Thermal Cycler | Applied Biosystems |
| Kühlschrank (-20°C) Medi Line | Liebherr-International S.A. |
| Kühlschrank (-80°C) | Liebherr-International S.A. |
| Vortex mixer | Corning LSE |
| Zentrifuge Heraeus Megafuge 40R | Thermo Fisher Scientific Inc |
| Zentrifuge Thermo Scientific | Thermo Fisher Scientific Inc |

| | |
|------------------------------------|--|
| Mini Zentrifuge (PCR) | Biozym |
| Thermoshaker TS100 20x2,0 ml | Biosan |
| Skyline shaker DRS12 | LTF Labortechnik |
| Elektrophoresekammer | Carl Roth |
| Electrophoresis power supply | Bio-Rad Laboratories |
| Gel-Imager | Intas Science Imaging Instruments |
| Mikrowelle | Severin |
| PCR Tubes | Carl Roth, Karlsruhe, Germany |
| Tubes (15 mL, 50 mL) | Greiner Bio-One, Kremsmünster |
| Tubes (0.5 mL, 1 mL, 1.5 mL, 2 mL) | Sarstedt, Nümbrecht, Germany |
| Pipetten | Corning, New York, USA; Eppendorf, Hamburg Germany |

Tabelle A.3:

Überblick über die verwendeten Chemikalien mit Herstellerangaben.

| Chemikalie | Hersteller |
|---|---------------------------------|
| Agarose | Genaxxon, Ulm, Germany |
| Ammoniumchlorid | Carl Roth, Karlsruhe, Germany |
| Borsäure | Carl Roth, Karlsruhe, Germany |
| Demineralisiertes Wasser (ddH ₂ O) | Carl Roth, Karlsruhe, Germany |
| DEPC (Diethylpyrocarbonat) | Carl Roth, Karlsruhe, Germany |
| EDTA (Ethylenediaminetetraacetat) | Carl Roth, Karlsruhe, Germany |
| Ethidiumbromid | Carl Roth, Karlsruhe, Germany |
| Natriumhydrogencarbonat | Carl Roth, Karlsruhe, Germany |
| NaOH | Carl Roth, Karlsruhe, Germany |
| pUC19 DNA/Mspl (HpaII) Marker | Carl Roth, Karlsruhe, Germany |
| RedTaq PCR Mastermix | Genaxxon, Ulm, Germany / Biozym |
| Tris (hydroxymethyl) aminomethane | Carl Roth, Karlsruhe, Germany |
| Tris Base | Carl Roth, Karlsruhe, Germany |

Tabelle A.4:

Überblick über die Zusammensetzung der verwendeten Puffer und Lösungen.

| Puffer/ Lösungen | Zusammensetzungen |
|-------------------------------|--|
| TBE (Tris/Borate/EDTA) Puffer | TRIS 0.89 M, Borsäure 0.89 M, 0,5 M EDTA in ddH ₂ O |
| Tris-Puffer 100 mM | 100 mM TRIS in ddH ₂ O, pH 8.5 |
| Erythrozyten-Lyse-Puffer | 1 mM EDTA (pH = 8), 1,55 M NH ₄ Cl, 120 mM NaHCO ₃ |
| 50 mM NaOH | 2,5 % 2 M NaOH in ddH ₂ O |

6.2 Ergebnisse

6.2.1 Deskriptive Statistik

Tabelle A.5:

BMI der Frauen nach Kategorien

| Kategorie | Häufigkeit (absolut) | Häufigkeit (%) |
|-------------------|----------------------|----------------|
| Untergewicht | 10 | 3,8 |
| Normalgewicht | 92 | 35,4 |
| Übergewicht | 55 | 21,2 |
| Adipositas Grad 1 | 61 | 23,5 |
| Adipositas Grad 2 | 27 | 10,4 |
| Adipositas Grad | 15 | 5,8 |
| Gesamt | 260 | 100 |

Tabelle A.6:

BMI der Frauen nach Kategorien

| Kategorie | Häufigkeit (absolut) | Häufigkeit (%) |
|-------------------|----------------------|----------------|
| Untergewicht | 3 | 1,2 |
| Normalgewicht | 66 | 27,0 |
| Übergewicht | 102 | 41,8 |
| Adipositas Grad 1 | 53 | 21,7 |
| Adipositas Grad 2 | 16 | 6,6 |
| Adipositas Grad | 4 | 1,6 |
| Gesamt | 244 | 100 |

Tabelle A.7:

Taillenumfang der Frauen nach Kategorien

| Taillenumfang in cm | Häufigkeit (absolut) | Häufigkeit (%) |
|---------------------|----------------------|----------------|
| < 80 | 53 | 23,1 |
| 80 - 88 | 59 | 25,8 |
| > 88 | 117 | 51,1 |
| Gesamt | 229 | 100 |

Tabelle A.8:

Taillenumfang der Männer nach Kategorien

| Taillenumfang in cm | Häufigkeit (absolut) | Häufigkeit (%) |
|---------------------|----------------------|----------------|
| < 94 | 79 | 36,1 |
| 94 - 102 | 79 | 36,1 |
| > 102 | 61 | 27,8 |
| Gesamt | 219 | 100 |

Tabelle A.9:
Alter und Geschlecht

| SNP-Variante | Durchschnittliches Alter (Jahre) | Anzahl Frauen | Anzahl Männer |
|--------------|----------------------------------|---------------|---------------|
| FTO-SNP1: CC | 61,3 | 45 | 31 |
| FTO-SNP1: TC | 58,1 | 120 | 129 |
| FTO-SNP1: TT | 58,9 | 95 | 85 |
| FTO-SNP2 AA | 61,3 | 46 | 35 |
| FTO-SNP2: GA | 58,2 | 136 | 133 |
| FTO-SNP2: GG | 58,8 | 77 | 77 |
| FTO-SNP3 AA | 62,1 | 38 | 29 |
| FTO-SNP3: TA | 58 | 128 | 128 |
| FTO-SNP3: TT | 58,8 | 93 | 88 |
| UCP1: AA | 55,2 | 20 | 20 |
| UCP1: GA | 58,7 | 110 | 93 |
| UCP1: GG | 59,6 | 130 | 132 |
| IL6R: CC | 60 | 37 | 36 |
| IL6R: AC | 58,7 | 149 | 122 |
| IL6R: AA | 58,6 | 74 | 86 |
| LEPR: AA | 57,9 | 62 | 78 |
| LEPR: GA | 59,1 | 155 | 126 |
| LEPR: GG | 59,4 | 43 | 40 |

Tabelle A.10:
NRS

| NRS | Häufigkeit | Prozent |
|---------|------------|---------|
| 0 | 165 | 32,6 |
| 1 | 175 | 34,6 |
| 2 | 81 | 16,0 |
| 3 | 36 | 7,1 |
| 4 | 29 | 5,7 |
| 5 | 13 | 2,6 |
| 6 | 4 | 0,8 |
| Gesamt | 503 | 99,4 |
| fehlend | 3 | 0,6 |

Tabelle A.11:

Häufigkeiten der untersuchten SNP-Allele im europäischen und weltweiten Vergleich (Ensembl, 2023).

| SNP-Variante | Europa | Weltweit | Studienpopulation |
|--------------|--------|----------|-------------------|
| FTO-SNP1 CC | 22,5 % | 7,9 % | 15,0 % |
| FTO-SNP1 TC | 41,6 % | 29,9 % | 49,4 % |
| FTO-SNP1 TT | 36,0 % | 62,2 % | 35,6 % |
| FTO-SNP2 AA | 23,3 % | 15,5 % | 16,2 % |
| FTO-SNP2 GA | 42,1 % | 43,1 % | 53,3 % |
| FTO-SNP2 GG | 34,6 % | 41,4 % | 30,5 % |
| FTO-SNP3 AA | 19,9 % | 13,7 % | 13,5 % |
| FTO-SNP3 TA | 42,9 % | 40,6 % | 50,7 % |
| FTO-SNP3 TT | 37,2 % | 45,7 % | 35,8 % |
| UCP1 AA | 9,7 % | 29,3 % | 7,9 % |
| UCP1 GA | 46,3 % | 46,2 % | 40,3 % |
| UCP1 GG | 43,9 % | 24,5 % | 51,8 % |
| IL6R CC | 13,3 % | 10,6 % | 14,5 % |
| IL6R AC | 45,4 % | 37,5 % | 53,9 % |
| IL6R AA | 41,4 % | 52,0 % | 31,7 % |
| LEPR AA | 30,2 % | 19,6 % | 27,7 % |
| LEPR GA | 45,7 % | 43,8 % | 55,8 % |
| LEPR GG | 24,1 % | 36,5 % | 16,4 % |

7 Literaturverzeichnis:

- Abete, I., Goyenechea, E., Crujeiras, A. B. & Martínez, J. A. (2009): Inflammatory state and stress condition in weight-lowering Lys109Arg LEPR gene polymorphism carriers. *Archives of medical research*, 40, 306-310.
- AIQNET. (2023): *Medical Data Ecosystem* [Online]. Available: <https://aiqnet.eu/ueber-uns/> [Accessed 06.11. 2023].
- Allard, J. P., Keller, H., Jeejeebhoy, K. N., Laporte, M., Duerksen, D. R., Gramlich, L., Payette, H., Bernier, P., Davidson, B., Teterina, A. & Lou, W. (2016): Decline in nutritional status is associated with prolonged length of stay in hospitalized patients admitted for 7 days or more: A prospective cohort study. *Clin Nutr*, 35, 144-152.
- Arndt, T. & Gressner, A. M. (2019). *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*, Berlin ; Heidelberg, Springer, pp. 1841-2177.
- Attaoua, R., Ait El Mkaem, S., Lautier, C., Kaouache, S., Renard, E., Brun, J. F., Fedou, C., Gris, J. C., Bringer, J. & Grigorescu, F. (2009): Association of the FTO gene with obesity and the metabolic syndrome is independent of the IRS-2 gene in the female population of Southern France. *Diabetes Metab*, 35, 476-83.
- Bellanti, F., Lo Buglio, A., Quiete, S. & Vendemiale, G. (2022): Malnutrition in Hospitalized Old Patients: Screening and Diagnosis, Clinical Outcomes, and Management. *Nutrients*, 14.
- Bender, R., Jöckel, K. H., Trautner, C., Spraul, M. & Berger, M. (1999): Effect of age on excess mortality in obesity. *Jama*, 281, 1498-504.
- Booth, F. W., Roberts, C. K. & Laye, M. J. (2012): Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol*, 2, 1143-211.
- Borchers, M. (2022): Wie, was, GWAS? 25, 62-5.
- Bowker, N., Shah, R. L., Sharp, S. J., Luan, J. a., Stewart, I. D., Wheeler, E., Ferreira, M. A. R., Baras, A., Wareham, N. J., Langenberg, C. & Lotta, L. A. (2020): Meta-analysis investigating the role of interleukin-6 mediated inflammation in type 2 diabetes. *EBioMedicine*, 61, 103062.
- Bundesministerium für Gesundheit (2020): Entwurf eines Gesetzes zur Weiterentwicklung der Gesundheitsversorgung. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de>: Bundesministerium für Gesundheit.
- Bustamante, M., Nogués, X., Nogués, X., Mellibovsky, L., Agueda, L., Jurado, S., Cáceres, E., Blanch, J., Carreras, R., Díez-Pérez, A., Grinberg, D. & Balcells, S. (2007): Polymorphisms in the interleukin-6 receptor gene are associated with bone mineral density and body mass index in Spanish postmenopausal women. *European journal of endocrinology*, 157, 677-684.
- Butt, J. H., Petrie, M. C., Jhund, P. S., Sattar, N., Desai, A. S., Køber, L., Rouleau, J. L., Swedberg, K., Zile, M. R., Solomon, S. D., Packer, M. & McMurray, J. J. V. (2023): Anthropometric measures and adverse outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: revisiting the obesity paradox. *Eur Heart J*, 44, 1136-1153.
- Cao, Y., Li, P., Zhang, Y., Qiu, M., Li, J., Ma, S., Yan, Y., Li, Y. & Han, Y. (2023): Association of systemic immune inflammatory index with all-cause and cause-specific mortality in hypertensive individuals: Results from NHANES. *Front Immunol*, 14, 1087345.

- Castracane, V. D. & Henson, M. C. (2007): The Obese (ob/ob) Mouse and the Discovery of Leptin. *In: Castracane, V. D. & Henson, M. C. (eds.) Leptin*. Boston, MA: Springer US.
- Chama-Avilés, A., Flores-Viveros, K. L., Cabrera-Ayala, J. A., Aguilar-Galarza, A., García-Muñoz, W., Haddad-Talancón, L., de Lourdes Anzures-Cortés, M., Velázquez-Sánchez, C., Chávez-Servín, J. L., Anaya-Loyola, M. A., García-Gasca, T., Rodríguez-García, V. M. & Moreno-Celis, U. (2023): Identification and Association of Single Nucleotide Polymorphisms of the FTO Gene with Indicators of Overweight and Obesity in a Young Mexican Population. *Genes*, 14, 159.
- Chao, A. M., Tronieri, J. S., Amaro, A. & Wadden, T. A. (2023): Semaglutide for the treatment of obesity. *Trends Cardiovasc Med*, 33, 159-166.
- Claussnitzer, M., Dankel, S. N., Kim, K.-H., Quon, G., Meuleman, W., Haugen, C., Glunk, V., Sousa, I. S., Beaudry, J. L., Puvion-Randall, V., Abdennur, N. A., Liu, J., Svensson, P.-A., Hsu, Y.-H., Drucker, D. J., Mellgren, G., Hui, C.-C., Hauner, H. & Kellis, M. (2015): FTO Obesity Variant Circuitry and Adipocyte Browning in Humans. *New England Journal of Medicine*, 373, 895-907.
- Crovesy, L. & Rosado, E. L. (2019): Interaction between genes involved in energy intake regulation and diet in obesity. *Nutrition*, 67-68, 110547.
- da Fonseca, A. C. P., da Fonseca, G. P., Marchesini, B., Voigt, D. D., Campos Junior, M., Zembrzuski, V. M., Carneiro, J. R. I., Nogueira Neto, J. F., Cabello, P. H. & Cabello, G. M. K. (2020): Genetic Variants in the Activation of the Brown-Like Adipocyte Pathway and the Risk for Severe Obesity. *Obes Facts*, 13, 130-143.
- Daily, J. W. & Park, S. (2023): Association of Plant-Based and High-Protein Diets with a Lower Obesity Risk Defined by Fat Mass in Middle-Aged and Elderly Persons with a High Genetic Risk of Obesity. *Nutrients*, 15, 1063.
- Dalgaard, L. T. & Pedersen, O. (2001): Uncoupling proteins: functional characteristics and role in the pathogenesis of obesity and Type II diabetes. *Diabetologia*, 44, 946-65.
- DDG-Praxisempfehlung (2021): FINDRISK – Test für Diabetesrisiko. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 16, S427-S428.
- Doehner, W., Clark, A. & Anker, S. D. (2010): The obesity paradox: weighing the benefit. *Eur Heart J*, 31, 146-8.
- Donnelly, D. (2012): The structure and function of the glucagon-like peptide-1 receptor and its ligands. *Br J Pharmacol*, 166, 27-41.
- Doyle, S. L., Lysaght, J. & Reynolds, J. V. (2010): Obesity and post-operative complications in patients undergoing non-bariatric surgery. *Obes Rev*, 11, 875-86.
- Dvorak, J. E., Lester, E. L. W., Maluso, P. J., Tatebe, L., Schlanser, V., Kaminsky, M., Messer, T., Dennis, A. J., Starr, F. & Bokhari, F. (2020): The Obesity Paradox in the Trauma Patient: Normal May not Be Better. *World J Surg*, 44, 1817-1823.
- Eckert, N. (2023): Erstmals ein wirksames Abnehmmedikament. *Deutsches Ärzteblatt*. Heft 33-34 ed. Dtsch Arztebl 120.
- Egbert, R. C., Bouck, T. T., Gupte, N. N., Pena, M. M., Dang, K. H., Ornell, S. S. & Zelle, B. A. (2020): Hypoalbuminemia and Obesity in Orthopaedic Trauma Patients: Body Mass Index a Significant Predictor of Surgical Site Complications. *Sci Rep*, 10, 1953.

- Egele, V. S. & Stark, R. (2023): Specific health beliefs mediate sex differences in food choice. *Front Nutr*, 10, 1159809.
- Ehnert, S., Linnemann, C., Braun, B., Botsch, J., Leibiger, K., Hemmann, P. & Nussler, A. A. K. (2019): One-Step ARMS-PCR for the Detection of SNPs-Using the Example of the PADI4 Gene. *Methods Protoc*, 2.
- Elder, S. J. & Roberts, S. B. (2007): The effects of exercise on food intake and body fatness: a summary of published studies. *Nutr Rev*, 65, 1-19.
- Eldosouky, M. K., Abdu Allah, A. M., AbdElmoneim, A. & Al-Ahmadi, N. S. (2018): Correlation between serum leptin and its gene expression to the anthropometric measures in overweight and obese children. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*, 64, 84-90.
- Ensembl. (2023): *Ensembl release 110 - July* [Online]. Available: <https://www.ensembl.org/index.html> [Accessed 15.09.24].
- Esteve, E., Villuendas, G., Mallolas, J., Vendrell, J., López-Bermejo, A., Rodríguez, M., Recasens, M., Ricart, W., San Millán, J. L., Escobar-Morreale, H., Richart, C. & Fernández-Real, J. M. (2006): Polymorphisms in the interleukin-6 receptor gene are associated with body mass index and with characteristics of the metabolic syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 65, 88-91.
- Farhud, D., Zarif Yeganeh, M. & Zarif Yeganeh, M. (2010): Nutrigenomics and nutrigenetics. *Iran J Public Health*, 39, 1-14.
- Feller, S., Boeing, H. & Pischon, T. (2010): Body-mass-Index, Taillenumfang und Risiko für Diabetes mellitus Typ 2. *Dtsch Arztebl International*, 107, 470-6.
- Ferreira, R. C., Freitag, D. F., Cutler, A. J., Howson, J. M. M., Rainbow, D. B., Smyth, D. J., Kaptoge, S., Clarke, P., Boreham, C., Coulson, R. M., Pekalski, M. L., Chen, W.-M., Onengut-Gumuscu, S., Rich, S. S., Butterworth, A. S., Malarstig, A., Danesh, J. & Todd, J. A. (2013): Functional IL6R 358Ala allele impairs classical IL-6 receptor signaling and influences risk of diverse inflammatory diseases. *PLoS genetics*, 9, e1003444.
- Flegal, K. M., Kit, B. K., Orpana, H. & Graubard, B. I. (2013): Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 309, 71-82.
- Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., Perry, J. R. B., Elliott, K. S., Lango, H., Rayner, N. W., Shields, B., Harries, L. W., Barrett, J. C., Ellard, S., Groves, C. J., Knight, B., Patch, A.-M., Ness, A. R., Ebrahim, S., Lawlor, D. A., Ring, S. M., Ben-Shlomo, Y., Jarvelin, M.-R., Sovio, U., Bennett, A. J., Melzer, D., Ferrucci, L., Loos, R. J. F., Barroso, I., Wareham, N. J., Karpe, F., Owen, K. R., Cardon, L. R., Walker, M., Hitman, G. A., Palmer, C. N. A., Doney, A. S. F., Morris, A. D., Smith, G. D., Hattersley, A. T. & McCarthy, M. I. (2007): A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science (New York, N.Y.)*, 316, 889-894.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2024): G-BA vollzieht den gesetzlichen Verordnungsausschluss für das Abmagerungsmittel Wegovy nach. Berlin.
- Gerken, T., Girard, C. A., Tung, Y. C., Webby, C. J., Saudek, V., Hewitson, K. S., Yeo, G. S., McDonough, M. A., Cunliffe, S., McNeill, L. A., Galvanovskis, J., Rorsman, P., Robins, P., Prieur, X., Coll, A. P., Ma, M., Jovanovic, Z., Farooqi, I. S., Sedgwick, B., Barroso, I., Lindahl, T., Ponting, C. P., Ashcroft, F. M., O'Rahilly, S. & Schofield, C. J. (2007): The

obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science*, 318, 1469-72.

Green, E. D., Maffei, M., Braden, V. V., Proenca, R., DeSilva, U., Zhang, Y., Chua, S. C., Jr., Leibel, R. L., Weissenbach, J. & Friedman, J. M. (1995): The human obese (OB) gene: RNA expression pattern and mapping on the physical, cytogenetic, and genetic maps of chromosome 7. *Genome Res*, 5, 5-12.

Harbron, J., van der Merwe, L., Zaahl, M. G., Kotze, M. J. & Senekal, M. (2014): Fat mass and obesity-associated (FTO) gene polymorphisms are associated with physical activity, food intake, eating behaviors, psychological health, and modeled change in body mass index in overweight/obese Caucasian adults. *Nutrients*, 6, 3130-52.

Hatchimonji, J. S., Kaufman, E. J., Vasquez, C. R., Shashaty, M. G. S., Martin, N. D. & Holena, D. N. (2020): Obesity is Associated With Mortality and Complications After Trauma: A State-Wide Cohort Study. *J Surg Res*, 247, 14-20.

Hauner, H., Bramlage, P., Lösch, C., Schunkert, H., Wasem, J., Jöckel, K.-H. & Moebus, S. (2008): Übergewicht, Adipositas und erhöhter Taillenumfang. *Dtsch Arztebl International*, 105, 827-33.

Hausinger, R. P. (2004): Foll/alpha-ketoglutarate-dependent hydroxylases and related enzymes. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 39, 21-68.

Haynes, J., Nam, D. & Barrack, R. L. (2017): Obesity in total hip arthroplasty: does it make a difference? *Bone Joint J*, 99-b, 31-36.

Heber, D. & Carpenter, C. L. (2011): Addictive genes and the relationship to obesity and inflammation. *Molecular neurobiology*, 44, 160-165.

Heo, M., Leibel, R. L., Fontaine, K. R., Boyer, B. B., Chung, W. K., Koulu, M., Karvonen, M. K., Pesonen, U., Rissanen, A., Laakso, M., Uusitupa, M. I., Chagnon, Y., Bouchard, C., Donohoue, P. A., Burns, T. L., Shuldiner, A. R., Silver, K., Andersen, R. E., Pedersen, O., Echwald, S., Sørensen, T. I., Behn, P., Permutt, M. A., Jacobs, K. B., Elston, R. C., Hoffman, D. J., Gropp, E. & Allison, D. B. (2002): A meta-analytic investigation of linkage and association of common leptin receptor (LEPR) polymorphisms with body mass index and waist circumference. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26, 640-6.

Herold, G. (2023). *Innere Medizin*, Berlin, Boston, De Gruyter, pp. 717-720.

Horn, D. B., Almandoz, J. P. & Look, M. (2022): What is clinically relevant weight loss for your patients and how can it be achieved? A narrative review. *Postgrad Med*, 134, 359-375.

Huang, X., Ye, Q., Zhu, Z., Chen, W., Chen, Y., Li, J., Chen, S., Xia, N., Huang, X. & Ye, Z. (2020): Polymorphism of IL6 receptor gene is associated with ischaemic stroke in patients with metabolic syndrome. *Brain Res*, 1728, 146594.

Hubacek, J. A., Pitha, J., Adamkova, V., Lanska, V. & Poledne, R. (2009): A common variant in the FTO gene is associated with body mass index in males and postmenopausal females but not in premenopausal females. Czech post-MONICA and 3PMFs studies. *Clin Chem Lab Med*, 47, 387-90.

Huber, P. A. S. (2023): *Prä-/Diabetiker Screening zur Identifikation von Risikopatienten in der Unfallklinik Tübingen*. Eberhard Karls Universität zu Tübingen.

- Huuskonen, A., Lappalainen, J., Tanskanen, M., Oksala, N., Kyröläinen, H. & Atalay, M. (2010): Genetic variations of leptin and leptin receptor are associated with body composition changes in response to physical training. *Cell biochemistry and function*, 28, 306-312.
- Ihle, C., Freude, T., Bahrs, C., Zehendner, E., Braunsberger, J., Biesalski, H. K., Lambert, C., Stöckle, U., Wintermeyer, E., Grünwald, J., Grünwald, L., Ochs, G., Flesch, I. & Nüssler, A. (2017): Malnutrition - An underestimated factor in the inpatient treatment of traumatology and orthopedic patients: A prospective evaluation of 1055 patients. *Injury*, 48, 628-636.
- Janssen, I. & Mark, A. E. (2007): Elevated body mass index and mortality risk in the elderly. *Obes Rev*, 8, 41-59.
- Jensen, M. D., Ryan, D. H., Apovian, C. M., Ard, J. D., Comuzzie, A. G., Donato, K. A., Hu, F. B., Hubbard, V. S., Jakicic, J. M., Kushner, R. F., Loria, C. M., Millen, B. E., Nonas, C. A., Pi-Sunyer, F. X., Stevens, J., Stevens, V. J., Wadden, T. A., Wolfe, B. M., Yanovski, S. Z., Jordan, H. S., Kendall, K. A., Lux, L. J., Mentor-Marcel, R., Morgan, L. C., Trisolini, M. G., Wnek, J., Anderson, J. L., Halperin, J. L., Albert, N. M., Bozkurt, B., Brindis, R. G., Curtis, L. H., DeMets, D., Hochman, J. S., Kovacs, R. J., Ohman, E. M., Pressler, S. J., Sellke, F. W., Shen, W. K., Smith, S. C., Jr. & Tomaselli, G. F. (2014): 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*, 129, S102-38.
- Jiménez-Cortegana, C., García-Galey, A., Tami, M., del Pino, P., Carmona, I., López, S., Alba, G. & Sánchez-Margalet, V. (2021): Role of Leptin in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Biomedicines*, 9, 762.
- Jose, S., Abhyankar, M. M., Mukherjee, A., Xue, J., Andersen, H., Haslam, D. B. & Madan, R. (2018): Leptin receptor q223r polymorphism influences neutrophil mobilization after *Clostridium difficile* infection. *Mucosal Immunol*, 11, 947-957.
- Katsanis, N. (2016): The continuum of causality in human genetic disorders. *Genome Biol*, 17, 233.
- Katus, U., Villa, I., Ringmets, I., Vaht, M., Mäestu, E., Mäestu, J., Veidebaum, T. & Harro, J. (2020): Association of FTO rs1421085 with obesity, diet, physical activity, and socioeconomic status: A longitudinal birth cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 30, 948-959.
- Koliaki, C. & Doupis, J. (2011): Incretin-based therapy: a powerful and promising weapon in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther*, 2, 101-21.
- Kondrup, J., Allison, S. P., Elia, M., Vellas, B. & Plauth, M. (2003): ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr*, 22, 415-21.
- Lamas, J. R., Rodríguez-Rodríguez, L., Varadé, J., López-Romero, P., Tornero-Esteban, P., Abasolo, L., Urcelay, E. & Fernández-Gutiérrez, B. (2010): Influence of IL6R rs8192284 polymorphism status in disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 37, 1579-81.
- Lean, M. E., Han, T. S. & Morrison, C. E. (1995): Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *Bmj*, 311, 158-61.
- Lee, Y. S. & Jun, H. S. (2014): Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells. *Metabolism*, 63, 9-19.

- Lindström, J. & Tuomilehto, J. (2003): The Diabetes Risk Score: A practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*, 26, 725-731.
- Little, S. (1995): Amplification-Refractory Mutation System (ARMS) Analysis of Point Mutations. *Current Protocols in Human Genetics*, 7, 9.8.1-9.8.12.
- Liu, T., Chen, J. J., Bai, X. J., Zheng, G. S. & Gao, W. (2013): The effect of obesity on outcomes in trauma patients: a meta-analysis. *Injury*, 44, 1145-52.
- Livingstone, K. M., Celis-Morales, C., Papandonatos, G. D., Erar, B., Florez, J. C., Jablonski, K. A., Razquin, C., Marti, A., Heianza, Y., Huang, T., Sacks, F. M., Svendstrup, M., Sui, X., Church, T. S., Jääskeläinen, T., Lindström, J., Tuomilehto, J., Uusitupa, M., Rankinen, T., Saris, W. H. M., Hansen, T., Pedersen, O., Astrup, A., Sørensen, T. I. A., Qi, L., Bray, G. A., Martinez-Gonzalez, M. A., Martinez, J. A., Franks, P. W., McCaffery, J. M., Lara, J. & Mathers, J. C. (2016): FTO genotype and weight loss: systematic review and meta-analysis of 9563 individual participant data from eight randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, 354, i4707.
- Löffler, G. (2004). *Biochemie & Pathobiochemie : Bilder-CD-ROM 2.1*, Berlin; Heidelberg [u.a.], Springer, pp. 1139-1172.
- Machiela, M. (2015): *LDlink, LDmatrix Tool* [Online]. Available: <https://ldlink.nih.gov/?tab=ldmatrix> [Accessed 27.09 2023].
- Machiela, M. J. & Chanock, S. J. (2015): LDlink: a web-based application for exploring population-specific haplotype structure and linking correlated alleles of possible functional variants. *Bioinformatics*, 31, 3555-7.
- Madan, R., Guo, X., Naylor, C., Buonomo, E. L., Mackay, D., Noor, Z., Concannon, P., Scully, K. W., Pramoonjago, P., Kolling, G. L., Warren, C. A., Duggal, P. & Petri, W. A., Jr. (2014): Role of leptin-mediated colonic inflammation in defense against *Clostridium difficile* colitis. *Infect Immun*, 82, 341-9.
- Maffei, M., Halaas, J., Ravussin, E., Pratley, R. E., Lee, G. H., Zhang, Y., Fei, H., Kim, S., Lallone, R., Ranganathan, S., Kern, P. A. & Friedman, J. M. (1995): Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Medicine*, 1, 1155-1161.
- Mahajan, A., Tabassum, R., Chavali, S., Dwivedi, O. P., Chauhan, G., Ghosh, S., Tandon, N. & Bharadwaj, D. (2011): Common variants in CRP and LEPR influence high sensitivity C-reactive protein levels in North Indians. *PLoS one*, 6, e24645.
- Mikhailova, S. V. & Ivanoshchuk, D. E. (2021): Innate-Immunity Genes in Obesity. *Journal of personalized medicine*, 11, 1201.
- Moiz, A., Levett, J. Y., Fillion, K. B., Peri, K., Reynier, P. & Eisenberg, M. J. (2024): Long-Term Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide for Weight Loss in Patients Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Cardiol*, 222, 121-130.
- Mulligan, A. A., Lentjes, M. A. H., Luben, R. N., Wareham, N. J. & Khaw, K. T. (2019): Changes in waist circumference and risk of all-cause and CVD mortality: results from the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*, 19, 238.
- Najd-Hassan-Bonab, L., Safarpour, M., Moazzam-Jazi, M., Azizi, F., Daneshpour, M. S. & Daneshpour, M. S. (2022): The role of FTO variant rs1421085 in the relationship with

- obesity: a systematic review and meta-analysis. *Eating and weight disorders : EWD*, 27, 3053-3062.
- Pascual-Gamarra, J. M., Salazar-Tortosa, D., Martinez-Tellez, B., Labayen, I., Rupérez, A. I., Censi, L., Manios, Y., Nova, E., Gesteiro, E., Moreno, L. A., Meirhaeghe, A. & Ruiz, J. R. (2019): Association between UCP1, UCP2, and UCP3 gene polymorphisms with markers of adiposity in European adolescents: The HELENA study. *Pediatr Obes*, 14, e12504.
- Peng, S., Zhu, Y., Xu, F., Ren, X., Li, X. & Lai, M. (2011): FTO gene polymorphisms and obesity risk: a meta-analysis. *BMC Med*, 9, 71.
- Ponassenko, A., Sinitsky, M., Minina, V., Vesnina, A., Khutornaya, M., Prosekov, A. & Barbarash, O. (2022): Immune Response and Lipid Metabolism Gene Polymorphisms Are Associated with the Risk of Obesity in Middle-Aged and Elderly Patients. *Journal of personalized medicine*, 12, 238.
- Ramos, A. V., Bastos-Rodrigues, L., Resende, B. A., Friedman, E., Campanha-Versiani, L., Miranda, D. M., Sarquis, M. & De Marco, L. (2012): The contribution of FTO and UCP-1 SNPs to extreme obesity, diabetes and cardiovascular risk in Brazilian individuals. *BMC medical genetics*, 13, 101.
- RKI (2019): Bericht der nationalen Diabetes-Surveillance 2019 - Diabetes in Deutschland.
- Röhlig, M. (2020): *DNA-Diät oder Datenklau? Was die Stoffwechsel-Analysen wirklich bringen* [Online]. bento.de. Available: <https://www.spiegel.de/panorama/die-dna-diaet-was-stoffwechsel-analysen-wirklich-bringen-a-608fdc27-6a41-408f-b332-9d01e9d9c5dc> [Accessed 18.09.2023 2023].
- Saber-Ayad, M., Manzoor, S., El-Serafi, A., Mahmoud, I., Hammoudeh, S., Rani, A., Abusnana, S. & Sulaiman, N. (2018): The FTO rs9939609 "A" allele is associated with impaired fasting glucose and insulin resistance in Emirati population. *Gene*.
- Sadava, D., Hillis, D. M., Heller, C. H. & Hacker, S. D. (2019). *Purves Biologie*, Berlin; [Heidelberg], Springer Spektrum, pp. 264-630.
- Sánchez, A., Rojas, P., Basfi-Fer, K., Carrasco, F., Inostroza, J., Codoceo, J., Valencia, A., Papapietro, K., Csendes, A. & Ruz, M. (2016): Micronutrient Deficiencies in Morbidly Obese Women Prior to Bariatric Surgery. *Obes Surg*, 26, 361-8.
- Sato, R. & von Haehling, S. (2023): Revisiting the obesity paradox in heart failure: what is the best anthropometric index to gauge obesity? *Eur Heart J*, 44, 1154-1156.
- Schienkiewitz, A., Kuhnert, R., Blume, M. & Mensink, G. B. M. (2022): Overweight and obesity among adults in Germany - Results from GEDA 2019/2020-EHIS. *J Health Monit*, 7, 21-28.
- Schienkiewitz, A., Mensink, G., Kuhnert, R. & Lange, C. (2017): Übergewicht und adipositas bei erwachsenen in Deutschland.
- Schmidt, O. G. (2023): Genetik und Molekularbiologie. In: Schmidt, O. (ed.) *Kompaktwissen Biologie*. 2. Auflage ed. Berlin ; [Heidelberg]: Springer Spektrum.
- Schuppenies, A., Jacobey, H., Bornstein, S. & Schwarz, P. (2006): FINDRISK - development of a questionnaire to estimate the risk of diabetes. 53, 386-389.

- Segal, K. R., Landt, M. & Klein, S. (1996): Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes*, 45, 988-91.
- Shabana & Hasnain, S. (2016): Leptin promoter variant G2548A is associated with serum leptin and HDL-C levels in a case control observational study in association with obesity in a Pakistani cohort. *J Biosci*, 41, 251-5.
- Slatkin, M. (2008): Linkage disequilibrium--understanding the evolutionary past and mapping the medical future. *Nat Rev Genet*, 9, 477-85.
- Speakman, J. R. (2015): The 'Fat Mass and Obesity Related' (FTO) gene: Mechanisms of Impact on Obesity and Energy Balance. *Curr Obes Rep*, 4, 73-91.
- Sproll, E.-M. (2021): *Establishment of a detection method for nutrition-associated Single Nucleotide Polymorphism in trauma surgery patients*. Bachelor of Science Bachelor Thesis University of Reutlingen
- Stöckl, V. (2023): Vergleich zweier medizinischer Datenbanken in der Unfallchirurgie: Manuelle vs. Digitale Datenerhebung. Eberhard Karls Universität Tübingen, Universität Stuttgart.
- Stommel, M. & Schoenborn, C. A. (2009): Accuracy and usefulness of BMI measures based on self-reported weight and height: findings from the NHANES & NHIS 2001-2006. *BMC Public Health*, 9, 421.
- Tan, P. Y., Moore, J. B., Bai, L., Tang, G. & Gong, Y. Y. (2022): In the context of the triple burden of malnutrition: A systematic review of gene-diet interactions and nutritional status. *Critical reviews in food science and nutrition*, 1-29.
- Teuber, T. (2023): *Lykon* [Online]. Available: <https://www.lykon.de/> [Accessed 18.09.2023 2023].
- Thelwall, S., Harrington, P., Sheridan, E. & Lamagni, T. (2015): Impact of obesity on the risk of wound infection following surgery: results from a nationwide prospective multicentre cohort study in England. *Clinical Microbiology and Infection*, 21, 1008.e1-1008.e8.
- Tran, B., Nguyen, N. D., Center, J. R., Eisman, J. A. & Nguyen, T. V. (2014): Association between fat-mass-and-obesity-associated (FTO) gene and hip fracture susceptibility. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 81, 210-7.
- Verweij, L. M., Terwee, C. B., Proper, K. I., Hulshof, C. T. J. & van Mechelen, W. (2013): Measurement error of waist circumference: gaps in knowledge. *Public Health Nutrition*, 16, 281-288.
- Walsh, S., Haddad, C. J., Kostek, M. A., Angelopoulos, T. J., Clarkson, P. M., Gordon, P. M., Moyna, N. M., Visich, P. S., Zoeller, R. F., Seip, R. L., Bilbie, S., Thompson, P. D., Devaney, J., Gordish-Dressman, H., Hoffman, E. P., Price, T. B. & Pescatello, L. S. (2012): Leptin and leptin receptor genetic variants associate with habitual physical activity and the arm body composition response to resistance training. *Gene*, 510, 66-70.
- Wauters, M., Mertens, I., Chagnon, M., Rankinen, T., Considine, R. V., Chagnon, Y. C., Van Gaal, L. F. & Bouchard, C. (2001a): Polymorphisms in the leptin receptor gene, body composition and fat distribution in overweight and obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 25, 714-20.
- Wauters, M., Mertens, I., Rankinen, T., Chagnon, M., Bouchard, C. & Van Gaal, L. (2001b): Leptin receptor gene polymorphisms are associated with insulin in obese women with

- impaired glucose tolerance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 86, 3227-3232.
- Whitlock, G., Lewington, S., Sherliker, P., Clarke, R., Emberson, J., Halsey, J., Qizilbash, N., Collins, R. & Peto, R. (2009): Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*, 373, 1083-96.
- WHO (2000): Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 894, i-xii, 1-253.
- WHO (2011): Waist Circumference and Waist-hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation, Geneva, 8-11 December 2008.
- WHO. (2021a): *Malnutrition* [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition> [Accessed 17.10. 2023].
- WHO. (2021b): *Obesity and overweight* [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [Accessed 17.10. 2023].
- Wu, Q., Saunders, R. A., Szkudlarek-Mikho, M., Serna Ide, L. & Chin, K. V. (2010): The obesity-associated Fto gene is a transcriptional coactivator. *Biochem Biophys Res Commun*, 401, 390-5.
- Xanthakos, S. A. (2009): Nutritional deficiencies in obesity and after bariatric surgery. *Pediatr Clin North Am*, 56, 1105-21.
- Yang, M. M., Wang, J., Fan, J. J., Ng, T. K., Sun, D. J., Guo, X., Teng, Y. & Li, Y. B. (2016): Variations in the Obesity Gene "LEPR" Contribute to Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: Evidence from a Meta-Analysis. *J Diabetes Res*, 2016, 5412084.
- Yang, Q., Xiao, T., Guo, J. & Su, Z. (2017): Complex Relationship between Obesity and the Fat Mass and Obesity Locus. *International journal of biological sciences*, 13, 615-629.
- Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L. & Friedman, J. M. (1994): Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372, 425-32.
- Zimmermann, E., Ängquist, L. H., Mirza, S. S., Zhao, J. H., Chasman, D. I., Fischer, K., Qi, Q., Smith, A. V., Thinggaard, M., Jarczok, M. N., Nalls, M. A., Trompet, S., Timpson, N. J., Schmidt, B., Jackson, A. U., Lytikäinen, L. P., Verweij, N., Mueller-Nurasyid, M., Vikström, M., Marques-Vidal, P., Wong, A., Meidtner, K., Middelberg, R. P., Strawbridge, R. J., Christiansen, L., Group, F. T. O. M. C., Kyvik, K. O., Hamsten, A., Jääskeläinen, T., Tjønneland, A., Eriksson, J. G., Whitfield, J. B., Boeing, H., Hardy, R., Vollenweider, P., Leander, K., Peters, A., van der Harst, P., Kumari, M., Lehtimäki, T., Meirhaeghe, A., Tuomilehto, J., Jöckel, K. H., Ben-Shlomo, Y., Sattar, N., Baumeister, S. E., Smith, G. D., Casas, J. P., Houston, D. K., März, W., Christensen, K., Gudnason, V., Hu, F. B., Metspalu, A., Ridker, P. M., Wareham, N. J., Loos, R. J. F., Tiemeier, H., Sonestedt, E. & Sørensen, T. I. A. (2015): Is the adiposity-associated FTO gene variant related to all-cause mortality independent of adiposity? Meta-analysis of data from 169,551 Caucasian adults. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 16, 327-340.
- Zschocke, J. & Schaaf, C. P. (2018). *Basiswissen Humangenetik : mit 218 Abbildungen*, Berlin, Springer, pp. 7-188.

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde am Siegfried Weller Institut für unfallmedizinische Forschung unter Betreuung von Prof. Dr. S. Ehnert durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. S. Ehnert, Stv. Direktorin des Siegfried Weller Institut für Unfallmedizinische Forschung (SWI).

Die Versuche wurden nach Einarbeitung durch Labormitglieder (Prof. Dr. S. Ehnert, Regina Breinbauer, Bianca Braun) von mir durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie und nach Anleitung durch Prof. Dr. S. Ehnert durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den