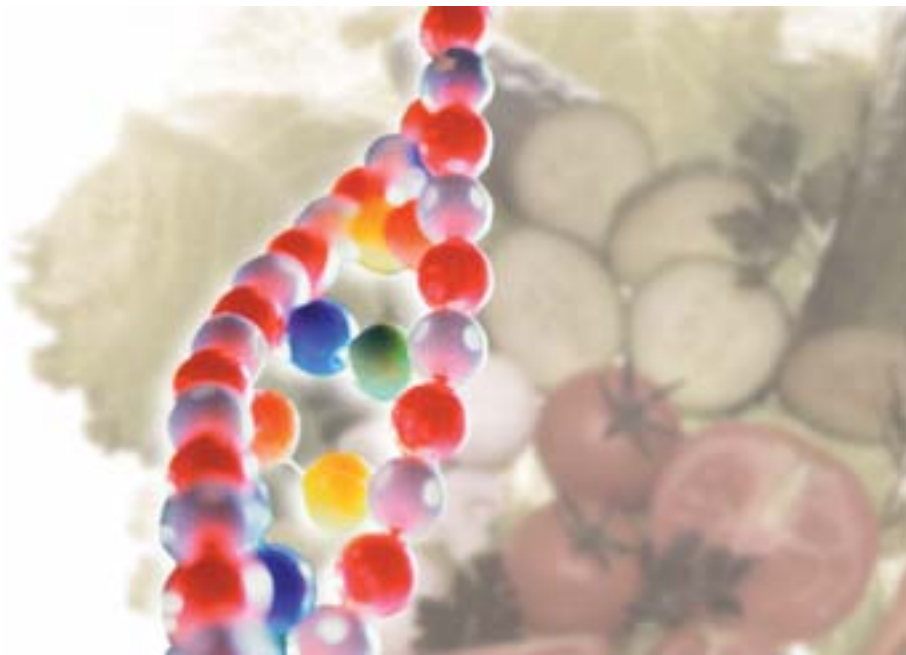


Genotyp-basierte Ernährungsempfehlungen

Noch im experimentellen Stadium

Kommerziell angebotene Genanalysen haben derzeit eine noch zu geringe prädiktive Aussagekraft, um als Grundlage von individualisierten Ernährungsempfehlungen herangezogen zu werden.



Die Anwendung von Ergebnissen der Genomforschung in der Gesundheitsvorsorge erfordert auch deren gesellschaftliche Akzeptanz.

Ernährungsempfehlungen differenzieren bislang nur nach Alter (Beispiel: Kinder), besonderem physiologischen Status (Schwangere, Sportler) oder prävalenten chronischen Erkrankungen (Allergien, Diabetes, Fettstoffwechselstörungen). Individuelle Unterschiede zur Prävention ernährungsassoziierter Erkrankungen werden nur selten berücksichtigt. Die Forschung strebt deshalb an, Ernährungsempfehlungen zu „personalisieren“ – sie dem individuellen Krankheitsrisiko und dem erwarteten Präventionserfolg anzupassen.

Dieses Ziel wird zum Beispiel durch genetische Differenzierung verfolgt, der sich die „Nutrigenomik“ als Spezialgebiet der Ernährungsforschung widmet. Bereits jetzt wird eine Ernährungsberatung kommerziell angeboten, die auf der Genotypisierung von circa 20

Genvarianten basiert. Im Folgenden wird daher das Konzept der Genotyp-basierten, individualisierten Ernährung bewertet und seine zukünftige Perspektive diskutiert.

Genotyp-abhängige Effekte von Nährstoffen: Viele chronische Erkrankungen haben eine genetische Basis, deren Kenntnis eine genauere Bestimmung von Erkrankungsrisiko und Präventionserfolg ermöglichen würde. Krankheitsfördernde und -vorbeugende Effekte von Nahrungsbestandteilen können ebenfalls eine genetische Basis haben. Es liegt also sehr nahe, die Möglichkeiten der Gendiagnostik zu nutzen, um Ernährungsempfehlungen an ein individuelles Krankheitsrisiko anzupassen.

Effekte von Nährstoffen können vom Vorliegen einer einzigen Genvari-

ante abhängen (monogenetischer Erbgang). So beruht Laktoseintoleranz auf Allelvarianten des Laktasegens, die zum Verlust der Genexpression des Milchzucker-spaltenden Enzyms Laktase im Erwachsenenalter führen (1). Phenylketonurie entsteht durch eine „loss-of-function“-Mutation im Phenylalanin-4-monooxygenase-Gen; nur das sofortige, strenge Einhalten einer phenylalaninreduzierten Diät kann die Bildung toxischer Ketonkörper und damit das Auftreten neuronaler Schäden verhindern (2).

Polymorphismen im Gen der Methylentetrahydrofolat-Reduktase sind in einigen Fällen mit einer Hyperhomozysteinämie assoziiert, die einen Risikofaktor für arterielle und venöse Thromboembolien darstellt. Es hat sich gezeigt, dass eine tägliche Supplementierung von Folsäure, Vitamin B₆ und B₁₂ in den meisten Fällen ausreicht, um die erhöhten Homocysteinspiegel zu normalisieren (3).

Die genetischen Grundlagen von komplexen – so genannten polygenetischen – Erkrankungen sind bislang nur im Ansatz bekannt. Zwar sind zahlreiche Gen-Polymorphismen (single nucleotide polymorphisms, SNPs) identifiziert worden, die mit dem jeweiligen Erkrankungsrisiko assoziiert sind. Diese können jedoch das genetische Krankheitsrisiko bislang nur zu einem geringen Teil erklären. Dennoch gibt es Beispiele für eine spezifische Interaktion von Genvarianten mit Ernährungsparametern auch für Erkrankungen mit polygenetischer Ursache: Das individuelle Krebsrisiko der Konsumenten von durchgebratenem Fleisch sowie von Gemüsesorten aus der Familie der Kreuzblütler war mit ihrem Genotyp für Varianten Fremdstoff-metabolisierender Enzyme assoziiert (4, 5). ▷

Diese Enzyme metabolisieren Xenobiotika (Fremdstoffe, niedermolekulare nicht-nutritive Substanzen) und können mutagene Substanzen inaktivieren oder erzeugen. In anderen Studien konnte bei Frauen mit geringem Obst- und Gemüseverzehr eine Assoziation zwischen einer Variante des Enzyms Superoxiddismutase und einem erhöhten Brustkrebsrisiko nachgewiesen werden (6). Die Nahrungspräferenz für eine fettreiche Ernährung (7) und die Effekte einer solchen (8) sind bei Mäusen stammsspezifisch, das heißt genetisch bedingt. In adipösen Mausstämmen ist zudem gezeigt worden, dass auch die Diabetes-verursachende Wirkung der fettreichen Ernährung genetisch bedingt ist (9).

Präzision der Vorhersagen: Die genetische Information muss einen erheblichen Beitrag zur Bestimmung des Erkrankungsrisikos leisten, wenn aus ihr sinnvolle Empfehlungen abgeleitet werden sollen. Zudem sollten stichhaltige Beweise dafür vorliegen, dass die Modifikation der Ernährung das Krankheitsrisiko Genotyp-abhängig senken kann. Diese Voraussetzungen sind zurzeit noch nicht erfüllt. Der Beitrag der bislang identifizierten SNPs zum gesamten Krankheitsrisiko ist gering und zudem viel kleiner als der konventioneller Risikofaktoren.

Die kommerziellen Angebote sind wenig informativ

So erhöht zum Beispiel der diabetogene Haplotyp des Calpain-10-Gens das Erkrankungsrisiko nur um das 1,2fache (10). Das Auftreten von Diabetes bei nahen Familienangehörigen erhöht das Risiko dagegen um den Faktor 4; Übergewicht bewirkt (alterskorrigiert) einen weiteren vier- bis 30fachen Anstieg (11, 12). Ebenso wie das Diabetesrisiko lässt sich auch das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse (zum Beispiel Herzinfarkt) viel besser durch die Familienanamnese und phänotypische, klassische Risikofaktoren vorhersagen als durch eine Analyse der bekannten, mit den Erkrankungen assoziierten Genotypen (13).

Die zurzeit bekannten, ernährungsrelevanten Genvarianten haben eine noch zu geringe Aussagekraft; ihre Analyse ist

deshalb als experimentell anzusehen und als Grundlage für Ernährungsempfehlungen wenig geeignet. Die entsprechenden kommerziellen Angebote sind viel teurer und weniger informativ als ein Besuch beim Hausarzt. Die prädiktive Aussagekraft der Genanalyse muss also verbessert werden, bevor sie Grundlage von Ernährungsempfehlungen werden kann.

Hierzu muss die nutrigenomische Forschung einen größeren Anteil des genetischen Beitrags zum Krankheitsrisiko aufklären. Dies kann durch Identifikation von Genvarianten geschehen, deren Beitrag zum Krankheitsrisiko groß ist, aber auch durch Identifikation vieler SNPs mit kleinem Beitrag. Letzteres wird schwieriger sein, da zur Sicherung kleiner Effekte von möglicherweise seltenen Genotypen große Probandenkollektive erforderlich sind, ist aber nicht unmöglich.

Nutzen: Gegenüber den herkömmlichen, allgemeinen Ernährungsempfehlungen würde das Konzept einer vom Genotyp abgeleiteten, personalisierten Ernährung drei klare Vorteile bieten:

- Erstens würde die Genotypisierung eine sehr frühe Bestimmung des Krankheitsrisikos erlauben, sodass präventive Maßnahmen sehr viel eher als nach der konventionellen Risikobestimmung eingeleitet werden könnten. Dieses spielt besonders bei Erkrankungen wie dem Typ-2-Diabetes eine große Rolle, da dort vaskuläre Sekundärkomplikationen auftreten, die eine lange Latenzzeit besitzen und irreversibel sind.

- Zweitens sind Risikopatienten, die sich entschlossen haben, genetische Informationen einzuholen, sehr viel stärker motiviert, ein personalisiertes Ernährungsprogramm zu befolgen, als Patienten, denen nur eine generelle Ernährungsempfehlung gegeben wurde.

- Drittens könnten die Ressourcen des Gesundheitssystems bei einer gezielten Intervention auf diejenigen Personen konzentriert werden, die die Intervention benötigen und bei denen der größte Nutzen zu erwarten ist.

Risiken: Zwar liefert die genetische Analyse eindeutige Daten zu den jeweiligen Genotypen, die funktionellen Konsequenzen dieser Information sind jedoch nicht immer eindeutig. Das Hauptrisiko genetischer Tests besteht deshalb darin, dass von ihnen abgeleitete Emp-

fehlungen oder Entscheidungen auf unzureichenden Daten beruhen und falsch sind. Dazu ein einfaches, hypothetisches Beispiel:

Sollte man den Trägern eines Genotyps, der bei erhöhtem Alkoholkonsum mit einem verringerten Herzinfarktrisiko assoziiert ist, raten, ihren Alkoholkonsum zu steigern? Sicher nicht, da eine solche Empfehlung das Risiko für Lebererkrankungen, Krebs und Alkoholismus erhöhen würde. In diesem Beispiel sind die Risiken der Empfehlung gut bekannt; es ist aber vorstellbar, dass eine spezifische Empfehlung – oder die Reaktion der Patienten auf die Empfehlung – noch unbekannte Risiken erhöht.

Gesellschaftliche Akzeptanz: Die Entwicklung der letzten Jahre hat gezeigt, dass die Gesellschaft Produkte und Verfahren, die aus dem Bereich der Gentechnik oder Genforschung stammen, sehr kritisch bewertet. Ein Teil der Gesellschaft – einschließlich eines Teils der Medien – wird deshalb die Einführung von Genanalysen im Bereich der Präventivmedizin ablehnen. Die Akzeptanz des Konzepts kann jedoch dann herbeigeführt werden, wenn es überzeugende Vorteile bietet: Es muss zuverlässig bewiesen sein, dass die Genanalyse bei chronischen Krankheiten zu einer spezifischen, frühen und wirksamen Intervention führen kann und dass es hierzu keine gleichwertige Alternative gibt.

Nutzen und Risiken des Konzepts können aber nur durch intensive, unbehinderte Forschung – die eine Genanalyse von großen Probandenkollektiven einschließt – vollständig erfasst werden. Es ist zu hoffen, dass die Gesellschaft diese Forschung mehrheitlich akzeptiert und mitträgt und dass der Gesetzgeber die Forschung nicht mit einem zu restriktiven Gendiagnostikgesetz behindert. Die Anwendung von Ergebnissen der Genomforschung in der Gesundheitsvorsorge erfordert deren gesellschaftliche Akzeptanz; hierzu sollte eine offene, ideologiefreie Diskussion geführt werden (14).

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das im Internet unter www.aerzteblatt.de/lit3905 abrufbar ist.

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. Dr. Hans-Georg Joost

Deutsches Institut für Ernährungsforschung

Potsdam-Rebrücke

Arthur-Scheunert-Allee 114–116, 14558 Nuthetal

Literaturverzeichnis Heft 39/2005, zu

Genotyp-basierte Ernährungsempfehlungen

Noch im experimentellen Stadium

Kommerziell angebotene Genanalysen haben derzeit eine noch zu geringe prädiktive Aussagekraft, um als Grundlage von individualisierten Ernährungsempfehlungen heran gezogen zu werden.

Literatur

- Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Jarvela I: Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet* 2002; 30: 233–237.
- Levy HL: Phenylketonuria: old disease, new approach to treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 1811–1813.
- Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D: Update on cobalamin, folate, and homocysteine. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2003: 62–81.
- Peters U, Sinha R, Bell DA, Rothman N, Grant DJ, Watson MA, Kulldorff M, Brooks LR, Warren SH, DeMarini DM: Urinary mutagenesis and fried red meat intake: influence of cooking temperature, phenotype, and genotype of metabolizing enzymes in a controlled feeding study. *Environ Mol Mutagen* 2004; 43: 53–74.
- Joseph MA, Moysich KB, Freudenheim JL, Shields PG, Bowman ED, Zhang Y, Marshall JR, Ambrosone CB: Cruciferous vegetables, genetic polymorphisms in glutathione S-transferases M1 and T1, and prostate cancer risk. *Nutr Cancer* 2004; 50: 206–213.
- Cai Q, Shu XO, Wen W, Cheng JR, Dai Q, Gao YT, Zheng W: Genetic polymorphism in the manganese superoxide dismutase gene, antioxidant intake, and breast cancer risk: results from the Shanghai Breast Cancer Study. *Breast Cancer Res* 2004; 6: R647–655.
- Smith BK, Andrews PK, West DB: Macronutrient diet selection in thirteen mouse strains. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2000; 278: R797–R805.
- Nishina PM, Wang J, Toyofuku W, Kuypers FA, Ishida BY, Paigen B: Atherosclerosis and plasma and liver lipids in nine inbred strains of mice. *Lipids* 1993; 28: 599–605.
- Plum L, Giesen K, Kluge R, Junger E, Linnartz K, Schurmann A, Becker W, Joost HG: Characterisation of the mouse diabetes susceptibility locus Nidd/SJL: islet cell destruction, interaction with the obesity QTL Nob1, and effect of dietary fat. *Diabetologia* 2002; 45: 823–830.
- Song Y, Niu T, Manson JE, Kwiatkowski DJ, Liu S: Are variants in the CAPN10 gene related to risk of type 2 diabetes? A quantitative assessment of population and family-based association studies. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 208–222. Epub 2004 Jan 13.
- Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE: Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122: 481–486.
- Field AE, Manson JE, Laird N, Williamson DF, Willett WC, Colditz GA: Weight cycling and the risk of developing type 2 diabetes among adult women in the United States. *Obes Res* 2004; 12: 267–274.
- The international task force for prevention of coronary heart disease. Coronary heart disease: Reducing the risk. The scientific background to primary and secondary prevention of coronary heart disease. A worldwide view. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1998; 8: 205–271.
- Brand A, Dabrock P, Paul N, Schröder P: Gesundheitssicherung im Zeitalter der Genomforschung: Diskussionen, Aktivitäten und Institutionalisierung von Public Health Genetics in Deutschland. Gutachten im Auftrag der Friedrich-Ebert-Stiftung. (Eds.) Stabsabteilung der Friedrich-Ebert-Stiftung (2004).