



Antrag auf Stellungnahme der Ethikkommission der Eberhardt Karls Universität Tübingen

zum Teilprojekt „Diabetes & Lipid Risk Genetics“

innerhalb des Hauptprojekts

CDRM-Studie: Computer gestütztes Diabetes Risiko Management - Evaluation eines integrierten Versorgungsansatzes zur Unterstützung der Sekundär- und Tertiärprävention und Therapie des Diabetes mellitus

(Positives Votum der Ethikkommission der Philipps Universität Marburg vom 28.08.2007 -
AZ 92 / 07 -)

(Positives Votum der Ethikkommission der Eberhardt Karls Universität Tübingen vom
22.03.2010 - AZ 82/2010BO2)

März 2010

Antragsteller

Professor Dr. Dr. med. Ulrich Mueller
Institut für Medizinische Soziologie und
Sozialmedizin
Medizinische Fakultät
Philipps-Universität Marburg
Karl von Frisch Straße 4
D-35043 Marburg
(Standort Marburg)
Phone: +49-6421-2866244
FAX: +49-6421-2865660
Mobile +49-173-6732928

mueller2@staff.uni-marburg.de
<http://www.med.uni-marburg.de/medsozio>

Unterschrift

Professor Dr. Dr. med. Ulrich Mueller

Prof. Dr. med. Andreas Fritsche
Medizinische Klinik IV
Medizinische Fakultät
Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Otfried Müller Straße 10
D-72076 Tübingen,
(Standort Tübingen)

Phone: +49-7071-2980590
Fax: +49-7071-295974
Mobile: +49-160-99126616

andreas.fritsche@med.uni-tuebingen.de
<http://www.medizin.uni-tuebingen.de/extweb/labor/TULIP/default.htm>

Prof. Dr. med. Andreas Fritsche

Inhaltsverzeichnis

FORMALES	3
1 Bezeichnung des Vorhabens.....	3
2 Verantwortliche Leiter des Studienprojekts	3
3 Auftraggeber	3
4 Sonstige Untersucher	3
5 Finanzierung.....	3
6 Wurde die gleiche Sache schon einer Ethikkommission vorgelegt?	4
7 Multizentrisches Projekt?	4
PROJEKTBESCHREIBUNG	4
Beschreibung des Teilprojekts	4
Neuheit (Kriterium 1).....	5
8 Gelöste und ungelöste einschlägige Probleme in der Literatur.....	5
9 Welche dieser Probleme werden angegangen.....	5
10 Gründe dafür	5
Versuchsplanung / Studiendesign (Kriterium 2).....	5
11 Hypothesengewinnung (exploratives oder Pilotprojekt) oder Hypothesenprüfung	5
12 Probandenzahl.....	6
13 Einschluss- und Ausschlusskriterien	6
14 Zeitplan der Untersuchungen	6
15 Statistische Auswertungsverfahren	7
Belastung und Risiko (Kriterium 3)	7
16 Heilversuch oder Wissensversuch	7
17 Projektbedingte Handlungen am Patienten, Risiken und Komplikationen	7
18 Abbruchkriterien	8
Aufklärung und Zustimmung (Kriterium 4).....	8
19 Aufklärungsblatt, Formular der Zustimmungserklärung	8
20 Wer informiert?	8
Datenschutz (Kriterium 5)	8
21 Anonymisierung der Daten	8
22 Speicherung und Übermittlung der Daten	9
Besonderheiten bei medizinischen Prüfungen bei Medikamenten.....	9
ANLAGEN	9

FORMALES

1 Bezeichnung des Vorhabens

Teilprojekt „*Diabetes & Lipid Risk Genetics*“ innerhalb der bereits beratenen CDRM-Studie: „*Computer gestütztes Diabetes Risiko Management - Evaluation eines integrierten Versorgungsansatzes zur Unterstützung der Sekundärprävention und Therapie des Diabetes mellitus*“ (Hauptprojekt Az 92 / 07).

2 Verantwortliche Leiter des Studienprojekts

In Marburg:

Professor Dr. Dr. med. Ulrich Mueller

Leiter des Hauptprojekts

Direktor des Instituts für Medizinische Soziologie und Sozialmedizin, Medizinische Fakultät, Philipps-Universität Marburg

In Tübingen:

Prof. Dr. med. Andreas Fritsche,

Leiter der DFG Klinischen Forschergruppe "*Prävention des Typ 2 Diabetes und seiner Gefäßkomplikationen - Identifizierung metabolischer und genotypischer Merkmale zur Voraussage von Notwendigkeit und Ansprechen von Therapien*"

Medizinische Klinik IV der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

3 Auftraggeber

Das Forschungsvorhaben wurde durch eine Kooperation des Instituts für Medizinische Soziologie und Sozialmedizin der Universität Marburg und der das Hauptprojekt seit 2007 fördernden Firmen InterComponentWare AG (Walldorf/Baden) und Roche Diagnostics GmbH (Mannheim) mit der DFG-geförderten Klinischen Forschergruppe "*Prävention des Typ 2 Diabetes und seiner Gefäßkomplikationen - Identifizierung metabolischer und genotypischer Merkmale zur Voraussage von Notwendigkeit und Ansprechen von Therapien*" an der Medizinischen Klinik IV der Eberhard-Karls-Universität Tübingen initiiert.

4 Sonstige Untersucher

Fausto Machicao, PhD, MsC, MsC

Zentrallabor & Medizinische Klinik IV

Medizinische Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

Dipl. Betriebswirt Stefan Stadler

Gastwissenschaftler am Institut für Medizinische Soziologie und Sozialmedizin

Medizinische Fakultät der Philipps-Universität Marburg

Dipl. Oecotrophologin Andrea Werdecker

Gastwissenschaftlerin am Institut für Medizinische Soziologie und Sozialmedizin

Medizinische Fakultät der Philipps-Universität Marburg

5 Finanzierung

Das Hauptprojekt wird aus Drittmitteln und durch die Bereitstellung von Sach-, Software- und Serviceleistungen der Firmen InterComponentWare AG (Walldorf/Baden) und Roche Diagnostics GmbH (Mannheim) finanziert. Entsprechende Verträge wurden zwischen der Philipps Universität Marburg und den Industriepartnern in 2007 geschlossen.

Das hier vorgelegte Teilprojekt soll wie folgt finanziert werden:

Kosten der Genotypisierung wird von der Medizinischen Klinik IV der Eberhard-Karls-Universität Tübingen und Paul-Langerhans Institut Tübingen (gleiche Adresse), Kosten der Feldarbeit (Kontakt mit den Praxen, Leergutversand etc.) werden durch Marburg getragen.

1. Als Erstes ist eine Gensequenzierung auf Diabetes- und Fettstoffwechselfrisikogene an einer kleinen Unterstichprobe von 5 Probanden aus der Interventions- und 5 aus der Kontrollstichprobe des Hauptprojekts geplant (Pretest).
2. Dann ist eine Gensequenzierung aller Probanden aus der Interventions- und aus der Kontrollstichprobe des Hauptprojekts geplant (Vertiefung).
3. Schließlich ist eine Vergrößerung der Interventions- und der Kontrollstichprobe des Hauptprojekts mit Anwendung des Studienprotokolls des Hauptprojekts plus Gensequenzierung (Verbreiterung) und eine längere Interventionszeit oder nur eine längere Beobachtungszeit nach dem letzten Beobachtungszeitpunkt T3 des Hauptprojekts (Verlängerung) vorgesehen.

Die Marburger Aufgaben im Pretest (1) werden aus vorhandenen Mitteln des Marburger Instituts finanziert; die in der Vertiefung (2) sollen durch Drittmittel (voraussichtlich aus öffentlichen Quellen), die in der Verbreiterung oder der Verlängerung (3) durch einen weiteren Antrag auf Drittmittel finanziert werden.

6 Wurde die gleiche Sache schon einer Ethikkommission vorgelegt?

Hauptprojekt: Ja (in Marburg)
Teilprojekt: Nein

7 Multizentrisches Projekt?

- a) Das Hauptprojekt wird in Zusammenarbeit mit 24 niedergelassenen Ärzten im Raum Rhein Neckar durchgeführt;
- b) Das hier vorgestellte Teilprojekt wird in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik IV der Eberhard-Karls-Universität Tübingen durchgeführt werden.

PROJEKTbeschreibung

Detaillierte Informationen zum Hauptprojekt können aus dem beiliegenden Antrag von 2007 an die Ethikkommission nebst dem Studienprotokoll und den Anlagen 2-4 des damaligen Antrags, aber auch der Homepage der Studie (www.study-on-diabetes-management-systems.de) entnommen werden.

Beschreibung des Teilprojekts

In den letzten 6 Jahren sind durch genomweite Assoziationsstudien eine ganze Reihe von Risikogenen für Diabetes ebenso wie für Dyslipidämie entdeckt worden. Polymorphismen in diesen Genen sind mit erhöhtem Diabetesrisiko, beziehungsweise mit erhöhtem Dyslipidämierisiko assoziiert (1, 5 - siehe die Liste unter Punkt 14.)

In der Vorhersage des individuellen Diabetesrisikos bringt nach gegenwärtigen Wissensstand solche genetische Information jedoch gegenüber der Anamnese, anthropometrischen Daten oder Laborparametern keinen Zugewinn an Vorhersagekraft (2). Jedoch ist diese Information wichtig, um den Erfolg von Diabetespräventionsprogrammen vorherzusagen (3).

Aufgrund des Pathomechanismus, wie solche Polymorphismen das Diabetesrisiko beeinflussen, lassen sich Hypothesen erstellen, welche Pharmakotherapie in ihrer Wirkweise durch das Vorhandensein oder die Abwesenheit der Diabetesrisikopolymorphismen beeinflusst wird. Ein Beispiel ist hier der TCF7L2 Polymorphismus, der spezifisch die durch das Darmhormon GLP-1 vermittelte Insulinsekretion vermindert. Alle insulinotropen medikamentösen Maßnahmen, die auf eine Stärkung der Insulinsekretion (Sulfonylharnstoffe) und spezifisch der inkretinvermittelten Insulinsekretion (Exenatide, Liraglutide, DDP-IV-Inhibitoren) werden hier betroffen sein (4).

Nach gegenwärtigen Wissensstand erlaubt diese genetische Information aber noch keine individuellen Therapieempfehlungen. Diese genetische Information ist aber bedeutsam für die Grundlagenforschung über den Erfolg von pharmakologischer Diabetestherapie.

Es soll weiter erforscht werden, wie einschlägige Risikogene für Dyslipidämie statistisch mit den makrovaskulären Folgeerkrankungen des Diabetes in der Untersuchungspopulation assoziiert sind. Auch für diese genetische Information gilt, dass sie nach gegenwärtigem Wissensstand weder individuelle Verlaufsprognosen noch individuelle Therapieempfehlungen erlaubt.

Ziel:

(1) Erforschung des Zusammenhangs zwischen individuellem genetischen Hintergrund (Diabetesrisikogene, Risikogene für Dyslipidämie) einerseits, Diabetesstoffwechsellage und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus andererseits.

Primärer Endpunkt:

(1) Änderung HbA1c Baseline – Endpunkt;

(2) kombinierte Endpunkte:

Myokardinfarkt/Schlaganfall/Amputation u.a.

Neuheit (Kriterium 1)

8 Gelöste und ungelöste einschlägige Probleme in der Literatur

Der Zusammenhang zwischen den beschriebenen genetischen Informationen einerseits, individuellen Krankheitsverlaufsrisiken und dem Ansprechen auf bestimmte Pharmacotherapie andererseits ist auch noch auf der Ebene statistischer Zusammenhänge weitgehend ungeklärt. Es ist noch weniger bekannt, bei welchen Patienten und in welchem Krankheitsstadium die beschriebenen genetischen Informationen bedeutsam für die individuelle Versorgung sind.

9 Welche dieser Probleme werden angegangen

Es soll in der Probandengruppe des Hauptprojekts nach statistischen Zusammenhängen zwischen den beschriebenen genetischen Informationen einerseits, individuellen Krankheitsverläufen unter Berücksichtigung auch von der vom Hausarzt gewählten Pharmacotherapie andererseits gesucht werden.

10 Gründe dafür

Bei der Fülle der in Frage kommenden Diabetes und Fettstoffwechsel Risikogene und den bislang beobachteten - im allgemeinen geringen - Effektstärken kann jede zusätzliche Erhebung neue Erkenntnisse bringen oder bereits bekannte unterstützen, sofern die Stichprobe gut ist und keine mit den Zielgrößen covariierende Selektivität vorliegt. Dies gilt in besonderen Maße für ein prospektives Kohortendesign mit – wie im Hauptprojekt – 4 Messzeitpunkten.

Besonders attraktiv für diese Forschungsfrage ist die Untersuchungspopulation des CDRM Hauptprojekts, weil es sich um Patienten in einem Disease Management Programm handelt, die leitliniengerecht behandelt werden, und die im Fall der Interventionsgruppe des Hauptprojekts möglicherweise durch verbesserte Compliance noch bessere Outcomes hat als die konventionell nach DMP versorgte Kontrollgruppe.

Die Bestimmung der aufgelisteten GenAllele zu Diabetes- und Fettstoffwechselrisiken bei Probanden in einem DMP Programm ist bisher offenbar recht selten geschehen. Eine MEDLINE Abfrage mit den Kombinationen „Disease Management Programme Diabetes Gen Allel“; „Disease Management Programme Diabetes Gen“ „DMP Diabetes Gen“ erbrachte am 08.02.2010 keine Treffer. Mit einem attraktivem Ertrag des hier vorgestellten Teilprojekts ist zu rechnen.

Versuchsplanung / Studiendesign (Kriterium 2)

11 Hypothesengewinnung (exploratives oder Pilotprojekt) oder Hypothesenprüfung

Beim Hauptprojekt handelt es sich um ein hypothesenprüfendes Projekt, in dem die Voraussage geprüft wird, dass ein Computer gestütztes Diabetes Risiko Management wie das hier beschriebene die Compliance und damit den Gesundheitszustand und die allgemeine Lebensqualität von Typ 2 Diabetes Patienten in einem DMP verbessert und zugleich Komplikationen seltener und weniger gravierend macht.

Bei hier vorgestellten Teilprojekt handelt es sich um ein hypothesengenerierendes Projekt (Suche nach statistischen Mustern)

12 Probandenzahl

Siehe Hauptprojekt

13 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Siehe Hauptprojekt

14 Zeitplan der Untersuchungen

Folgende Polymorphismen sollen analysiert werden (**fettgedruckt Gene, die zuerst analysiert werden sollen**):

Ziel (1)

Gen Polymorphismus (rs Nummer)

CDKAL1 rs7754840
CDKN2A/CDKN2B rs10811661
ENPP1 rs1044498 K121Q
***FTO 1* rs8050136**, rs9939609
***HHEX* rs7923837**
IGF2BP2 rs4402960
***KCNJ11* rs5219/E23K**
***KCNQ1* rs2237892**, rs151290
MTNR1B rs10830963, rs10830962, rs4753426
***PPARG* rs1801282/P12A**
SLC30A8 rs13266634/R325W
***TCF7L2* rs7903146**, rs12255372, rs7901695
ADIPOQ rs266729, rs2241766, rs1501299
AHSG rs2077119
PPARGC1A rs8192678/G482S
SGK1 rs9402571
***WFS1 4* rs10010131**

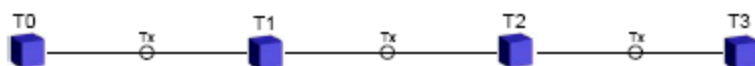
Ziel (2)

Folgende Polymorphismen sollen analysiert werden:

Gen Polymorphismus (rs Nummer)

TMEM57 rs10903129
DOCK7 rs1167998
DOCK7 rs10889353
***CELSR2* rs646776**
***APOB* rs693**
APOB rs6754295
ABCG5 rs6756629
***HMGCR* rs3846662**
DNAH11 rs12670798
***LPL* rs2083637, rs10096633**
TRIB1 rs6987702
ABCA1 rs3905000
MADD-FOLH1 rs7395662
FADS2/3 rs174570
***LIPC* rs1532085**
***CETP* rs1532624**
CTCF-PRMT8 rs2271293
LIPG rs4939883
***LDLR* rs2228671**
NCAN rs2304130
TOMM40-APOE rs2075650, rs157580

Die Blutabnahme kann beliebig zu T0, T1, T2 oder T3 erfolgen



15 Statistische Auswertungsverfahren

Aus den fettgedruckten Genen wird je ein Risikogenscore für Ziel 1 und Ziel 2 errechnet (Aufsummierung der Risikoallele)(6). Somit muss eine Bonferoni-Korrektur für diese 2 Scores erfolgen. In Sekundären Analysen kann dann geprüft werden, welche Gene den stärksten Beitrag zum Ergebnis leisten.

Die nicht fettgedruckten Gene sollen zunächst nicht analysiert werden, sie sind allerdings aufgeführt, um das Spektrum der in Frage kommenden Analysen für zukünftige Fragestellungen aufzuzeigen.

Analyse:

MANOVA Modell (repeated measures design): HbA1c Änderung T0, T1, T2 oder T3

Einflussgrößen

Genotyp 0 = kein Risikoallel, 1 = 1 Risikoallel, 2 = 2 Risikoallele → Aufsummierung zu Risikogenscore

Medikation

- 0 Keine antidiabetische Medikation
- 1 Sekretion: Sulfonylharnstoffe, Exenatide, Liraglutide, DDP-IV-Inhibitoren
- 2 Sensitivität: Metformin, Glitazone
- 3 Insulinmedikation

Gruppe

- 0 Kontrollgruppe des Hauptprojekts
- 1 Interventionsgruppe des Hauptprojekts

Dauer des Diabetes, Geschlecht, Alter, BMI, andere Parameter von Baseline und Verlauf.

Belastung und Risiko (Kriterium 3)

16 Heilversuch oder Wissensversuch

Die im Hauptprojekt - der CDRM-Studie - zu prüfenden Hypothesen fallen in die Kategorie des Heilversuchs.

Die im Teilprojekt „Diabetes & Lipid Risk Genetics“ zu prüfenden Hypothesen fallen in die Kategorie des Wissensversuchs.

17 Projektbedingte Handlungen am Patienten, Risiken und Komplikationen

Direkt in der Versorgung des Patienten ändert sich nichts. Diagnostische und therapeutische Verfahren sollen in der Interventionsgruppe und Kontrollgruppe des Hauptprojekts in gleicher Weise nach dem Stand der Wissenschaft angewandt werden.

Im Hauptprojekt ergeben sich mögliche Therapieeffekte erst indirekt durch bessere Compliance des Patienten und eine raschere Reaktion des Arztes auf Änderungen im gemessenen Risikoprofil des Patienten.

Im hier vorgestellten Teilprojekt ergeben sich, da beim gegenwärtigen Kenntnisstand weder individuelle Verlaufsprognosen noch individuelle Therapie-, insbesondere Pharmacotherapieempfehlungen aus den Gensequenzierungen hergeleitet werden können, nichts in der Versorgung der Probanden. Therapieeffekte sind wegen des Designs auszuschließen.

18 Abbruchkriterien

Für das Hauptprojekt gilt:

1.

Wenn einzelne Patienten in der Interventionsgruppe durch die neuen Computer-gestützten Datenerhebungsverfahren so stark belästigt und verunsichert werden, dass nach dem Urteil des behandelnden Arztes die Compliance gefährdet ist, so sind sie aus der Interventionsgruppe herauszunehmen. Dieser Fall ist bisher nicht eingetreten.

2.

Sobald geeignete statistische Tests zeigen, dass die Compliance in der Interventionsgruppe schlechter ist als in der Kontrollgruppe, wird das Hauptprojekt abgebrochen. Solche Befunde haben sich allerdings bisher nicht ergeben.

Für das Teilprojekt gilt:

1.

Wenn einzelne Patienten durch die Bitte um Abgabe einer Blutprobe oder nach der Blutprobe durch das Wissen um die sich anschließende Gensequenzierung so stark belästigt und verunsichert werden, dass nach dem Urteil des behandelnden Arztes die allgemeine Therapie-Compliance oder Verbleib im DMP gefährdet ist, so wird auch ohne entsprechenden Wunsch des Probanden der gesamte Datengewinnungsversuch an diesem Patienten abgebrochen.

2.

Sobald geeignete statistische Tests zeigen, dass die allgemeine Therapie-Compliance der Probanden oder der Verbleib im DMP, die am Teilprojekt teilnehmen, schlechter wird als bei Probanden des Hauptprojekts, die nicht am Teilprojekt teilnehmen, wird das Teilprojekt abgebrochen.

Aufklärung und Zustimmung (Kriterium 4)

19 Aufklärungsblatt, Formular der Zustimmungserklärung

Die Teilnahme- und Einverständniserklärung sowie das Aufklärungsblatt sind in der Anlage enthalten.

20 Wer informiert?

Die beiden Studienleiter, beides approbierte Ärzte, informieren die an der Studie beteiligten Hausärzte, diese klären die Probanden auf und holen Zustimmungserklärungen ein.

Eine Mitteilung der genetischen Befunde an die betreffenden Probanden ist, da nach gegenwärtigem Kenntnisstand klinisch irrelevant, nicht vorgesehen.

Die Bestimmungen des Gendiagnostikgesetzes, insbesondere §§7ff. treffen auf die Studie deshalb nicht zu.

Datenschutz (Kriterium 5)

21 Anonymisierung der Daten

Für das Teilprojekt gilt wie für das Hauptprojekt:

Die Pseudonymisierung der Daten geschieht unter strikter Einhaltung aller einschlägigen datenschutzrechtlichen Bestimmungen. Nach etablierten Standards wird die Identifikationsdatei der teilnehmenden Patienten von der Informationsdatei getrennt aufbewahrt. Zugang zur Identifikationsdatei hat ausschließlich der Studienleiter und von ihm beauftragte Vertreter. Nur der anonymisierte Datensatz wird zur Analyse der Daten verwendet und ist ausschließlich den an der Studie beteiligten Wissenschaftlern zugänglich.

22 Speicherung und Übermittlung der Daten

Für das Teilprojekt gilt wie für das Hauptprojekt:

Die Speicherung und Übermittlung der Daten geschieht ebenso wie die Pseudonymisierung der Daten unter Einhaltung aller einschlägigen datenschutzrechtlichen Bestimmungen. Die Übermittlung der Daten im Diabetes Monitoring System geschieht ausschließlich in verschlüsselter Form, so dass nur berechnete Personen mit Zustimmung des Patienten Einsicht in personenbezogene Daten haben. Die Daten sind zu jeder Zeit vom Zugriff Unbefugter geschützt.

Für das Teilprojekt gilt zudem:

Die Rohdaten aus den Gensequenzierungen verbleiben am Standort Tübingen. An den Standort Marburg werden lediglich die bereits – wie unter 15 beschrieben - codierten Merkmalsausprägungen pro Probanden übermittelt, die dort mit den anderen Probandendaten zusammengefügt werden.

Zugang zu den Daten hat in Tübingen Antragsteller Fritsche und von ihm Beauftragte, in Marburg Antragsteller Mueller und von ihm Beauftragte.

Die präparierte DNA wird, bei entsprechender Einverständniserklärung der Probanden, am Standort Tübingen für 10 Jahre aufbewahrt, ausschließlich für weitere Sequenzierungen zu Diabetes- und Fettstoffwechselrelevanten Genen. Auf Wunsch des Probanden wird die DNA vernichtet.

Besonderheiten bei medizinischen Prüfungen bei Medikamenten

- nicht zutreffend -

Literatur:

(1) Staiger H, Machicao F, Fritsche A, Häring HU: *Pathomechanisms of type 2 diabetes genes*. *Endocr Rev*. 2009 Oct;30(6):557-85. Epub 2009 Sep 11. Review

(2) Schulze MB, Weikert C, Pischon T, Bergmann MM, Al-Hasani H, Schleicher E, Fritsche A, Häring HU, Boeing H, Joost HG: *Use of multiple metabolic and genetic markers to improve the prediction of type 2 diabetes: the EPIC-Potsdam Study*. *Diabetes Care*. 2009 Nov;32(11):2116-9.

(3) Weyrich P, Stefan N, Häring HU, Laakso M, Fritsche A: *Effect of genotype on success of lifestyle intervention in subjects at risk for type 2 diabetes*. *J Mol Med*. 2007 Feb;85(2):107-17.

(4) Pearson ER, Donnelly LA, Kimber C, Whitley A, Doney AS, McCarthy MI, Hattersley AT, Morris AD, Palmer CN: *Variation in TCF7L2 influences therapeutic response to sulfonylureas: a GoDARTs study*. *Diabetes*. 2007 Aug;56(8):2178-82.

(5) Aulchenko YS, Ripatti S, Lindqvist I, Boomsma D, Heid IM, Pramstaller PP, Penninx BW, Janssens AC, Wilson JF, Spector T, Martin NG, Pedersen NL, Kyvik KO, Kaprio J, Hofman A, Freimer NB, Jarvelin MR, Gyllenstein U, Campbell H, Rudan I, Johansson A, Marroni F, Hayward C, Vitart V, Jonasson I, Pattaro C, Wright A, Hastie N, Pichler I, Hicks AA, Falchi M, Willemsen G, Hottenga JJ, de Geus EJ, Montgomery GW, Whitfield J, Magnusson P, Saharinen J, Perola M, Silander K, Isaacs A, Sijbrands EJ, Uitterlinden AG, Witteman JC, Oostra BA, Elliott P, Ruukonen A, Sabatti C, Gieger C, Meitinger T, Kronenberg F, Döring A, Wichmann HE, Smit JH, McCarthy MI, van Duijn CM, Peltonen L; ENGAGE Consortium: *Loci influencing lipid levels and coronary heart disease risk in 16 European population cohorts*. *Nat Genet*. 2009 Jan;41(1):47-55.

ANLAGEN

Teilnahme- und Einverständniserklärung