

**Genetische Varianten in *VPS13C*, *C2CD4A* und
C2CD4B haben pleiotrope Effekte in
pankreatischen β -Zellen und in Adipozyten**

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

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

vorgelegt von

dr. med. Univ. Semmelweis Wagner, Róbert

2015

Dekan: **Professor Dr. I. B. Autenrieth**

1. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. h.c. H.U. Häring

2. Berichterstatter: Professor Dr. P. Bauer

Ich widme diese Arbeit meiner Frau, Julia.

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	7
Tabelle 1	9
2. Material und Methoden.....	12
Teilnehmer.....	12
OGTT.....	12
Messung der Fettkompartimente	13
Genotypisierung.....	13
Berechnungen	14
Statistische Analysen.....	16
3. Ergebnisse	17
Grunddaten der Kohorte	17
Tabelle 2.	17
Tabelle 3a	18
Tabelle 3b	19
Gemeinsame Assoziationstests.....	19
Tabelle 4	20
Einzel-SNP-Assoziationstests.....	22
Abbildung 1	27
Abbildung 2	29
SNP × SNP Interaktionen	33
Abbildung 3	34
Abbildung 4	35

Tabelle 6	36
Abbildung 5	37
Haplotypanalyse	38
Abbildung 6	39
Tabelle 7	46
Zusammenfassung der Ergebnisse	47
4. Diskussion.....	48
5. Zusammenfassung.....	52
Literaturverzeichnis	53
Erklärungen zum Eigenanteil.....	58
Anhang	59
Tabelle A1.....	59

Abkürzungsverzeichnis

AU	arbitrary units (arbiträre Einheiten)
AUC	area under the curve (Fläche unter der Kurve, Integral)
BMI	body mass index
DI	Dispositionsindex (Index der Insulinsekretion/Betazellfunktion)
GLM	generalisiertes lineares Modell
GRF	genetic random field
GWAS	genomweite Assoziationsstudie
IGI	Insulinogener Index (Index der Insulinsekretion/Betazellfunktion)
ISI	Insulinsensitivitätsindex
LD	linkage disequilibrium (Kopplungsungleichgewicht)
MAF	Minorallelfrequenz (Frequenz des seltenen Allels)
NEFA	non-esterified fatty acids (nichtesterifizierte Fettsäuren, freie Fettsäuren)
OGTT	oraler Glukostoleranztest
OR	odds ratio
SKAT	sequence-kernel Assoziationstest
SNP	single nucleotide polymorphism (Einzelnukleotidpolymorphismus)
TÜF	Tübinger Familienstudie

1. Einleitung

Durch die schnelle und preisgünstige Genotypisierung von mehreren Hunderttausenden sog. Einzelnukleotidpolymorphismen (single nucleotide polymorphisms, SNPs) im menschlichen Genom wurde eine neue Ära in der Erforschung von häufigen Krankheiten, so auch des Typ 2 Diabetes mellitus, eröffnet. Durch die Anwendung dieser Methoden, im Rahmen sog. genomweiter Assoziationsstudien (genome wide association studies, GWAS) konnte das Genom ohne vorherige Hypothesen so durchgesucht werden, dass die Vergesellschaftung häufiger Polymorphismen (frequent SNPs) mit dem Vorhandensein der Erkrankung bzw. mit sekundären Merkmalen der Krankheit (z.B. Blutzuckerspiegel) statistisch geprüft wurde. Per definitionem werden SNPs als häufig bewertet, wenn mindestens 5% der Population davon betroffen sind. Mit GWAS konnten bisher insgesamt mehr als 100 Gene entdeckt werden, bei denen eine genetische Variante mit Diabetes oder einer diabetesassoziierten Variablen, wie z.B. Nüchtern glukose oder Glukose nach 2 Stunden im oralen Glukosetoleranztest, zusammenhängt (1,2). Statistisch gesehen sind allerdings die Effekte dieser neu entdeckten Gene auf das Diabetesrisiko sehr schwach (z.B. der Stärkste aller bisher entdeckten SNPs erhöht das Risiko lediglich um 30% pro Allel (*TCF7L2* Gen mit einem OR 1.3)). Insgesamt ist anhand der genetischen Information aus den ca 100 Polymorphismen lediglich ein kleiner Teil der genetischen Variation des Diabetes erklärbar (3). Des Weiteren wissen wir über die Funktion der neu entdeckten Gene kaum etwas, dementsprechend fehlt auch eine Erklärung für den diabetogenen Effekt vollkommen (4). Das Problem wird dadurch noch komplexer, dass die meisten der so entdeckten SNPs in Introns, also solchen genetischen Arealen, die während der mRNA-Reifung entfernt werden, oder in einer sog. intergenen Region, einem genomischen Brachland, liegen, und mit großer Wahrscheinlichkeit eine regulatorische Funktion bezüglich der Transkription benachbarter, aber möglicherweise auch weit entfernt liegender

Gene ausüben (4). Das Verständnis der Pathologie der diabetesassoziierten Gene wäre aber deshalb wichtig, weil von diesen potenziell therapeutisch ansprechbare und beeinflussbare Mechanismen (Therapieziele) hervorgehen könnten. In der Entdeckung dieser, bisher unverstandenen, von den in GWAS entdeckten Genen geregelten Prozessen ist die Untersuchung der Assoziation mit weiteren, im Vergleich zu einfachen glykämischen Merkmalen wie z.B. Blutzucker, komplexeren und tieferen Phänotypen unerlässlich.

In dieser Arbeit wird ein, die *VPS13C*-, *C2CD4A*- und *C2CD4B*-Gene umfassendes, ca. 300.000 Basenpaar großes genomisches Gebiet untersucht. In den 3 benachbarten Genen tauchten im Rahmen von verschiedenen GWAS Studien 4 voneinander unabhängige Assoziationssignale mit Diabetes oder diabetogenen Merkmalen auf. Der erste von diesen SNPs war in Japanischen und Europäischen Kohorten mit Diabetes assoziiert (5). Die anderen 3 Signale wurden als Signale für Nüchtern glukose, Glukose im OGTT nach 120 Minuten, sowie Proinsulin-Konversion und Insulinsekretion entdeckt. Die Tabelle 1 stellt die Erkenntnisse aus früheren GWAS und anderen Studien zu dieser genetischen Region dar.

Tabelle 1

Frühere Daten zum C2CD4A/C2CD4B/VPS13C Bereich

SNP	Allele (häufig/selten)	Daten aus anderen Studien
rs17271305	A/G	Höhere Glukose nach 2 Stunden im OGTT und niedrigeres Insulin nach 2 Stunden im OGTT (G-Allel), nominell höherer insulinogener Index (G-Allel), niedrigere OR für Diabetes (G Allel) (2,6), höhere Nüchterglukose (A-Allel) (2), schwache Assoziation mit Proinsulinkonversion (7)
rs11071657	A/G	Höhere Nüchternglukose (A-Allel) (7), niedrigere glukosestimulierte Insulinsekretion (A-Allel) (8)
rs7172432	A/G	Diabetes (A-Allel, in Europäischen Populationen, OR 1.10 (CI:1.05-1.15) (5)), erhöhte Nüchternglukose und Glukose nach 30 Minuten im OGTT, niedrigere glukosestimulierte Insulinsekretion und erhöhter Taillenumfang (9)
rs4502156	T/C	Höherer Proinsulinspiegel (10) und niedrigere Insulinsekretion (11) für das A-Allel

Diese Daten sind aus mehreren Gründen besonders interessant.

Erstens, die identifizierten SNPs assoziieren mit unterschiedlichen diabetischen Merkmalen, obwohl sie voneinander nicht unabhängig (teilweise miteinander genetisch verbunden, in sog. linkage disequilibrium (LD), Kopplungsungleichgewicht sind, s. weiter unten).

Zweitens, die Kopplung der SNPs (bzw. der seltenen Allele) in Betracht ziehend, zeigen sich teilweise widersprüchliche Effektrichtungen bei den SNPs. Zum Beispiel schützt das seltenere Allel G von rs17271305 (s. Tabelle 1) gegen Diabetes, ist aber mit einer höheren Glukose nach 120 Minuten im OGTT assoziiert. Diabetes ist auch mit dem häufigeren Allel der SNPs rs11071657 und rs7172432, und nicht mit dem selteneren Allel, assoziiert.

Drittens, trotz des Fokus der diabetischen "Hits" in dieser genetischen Region gibt es keine Hinweise auf die physiologische Funktion der Gene *C2CD4A*, *C2CD4B* und *VPS13C*.

Neben des teilweise eher mäßigen LD unter den SNPs rs17271305, rs11071657 und rs7172432 könnten synergistische oder antagonistische Interaktionen die in GWAS detektierten Signale beeinflussen. Beispielsweise könnten Varianten innerhalb eines Promotors (die die Transkription direkt regulieren) oder einer sog. Enhancer-Region (die die Funktion des auch weiter entfernt liegenden Promotors beeinflussen) miteinander interagieren und eine einander verstärkende oder abschwächende Funktion ausüben. Diese biologischen Funktionen begründen die Analyse der sogenannten Epistase, d.h. die Konstellation von genetischen Varianten. Bereits in einer früheren Arbeit von Grarup et al (9) konnte im Fall des *VPS13C/C2CD4A/C2CD4B*-Lokus ein solcher Kollateraleffekt von rs7172432 auf 17271305 gezeigt werden. Die Autoren zeigten, dass der Insulinsekretions-reduzierende Effekt des häufigeren (mit *niedrigerer* Glukose nach 120 Minuten, aber *höherer* Nüchternglukose und auch erhöhter Diabetesinzidenz zusammenhängenden) Allels in rs17271305 nach Adjustierung auf rs7172432 verschwand. Damit wurde gezeigt, dass der Effekt des SNPs rs17271305 auf die Insulinsekretion nicht unabhängig von SNP rs7172432 ist.

In einer GWAS wurde eine ähnliche Strategie, die Adjustierung von neuen Kandidaten-SNPs auf vorher nachgewiesene, in räumlicher Nähe befindliche Diabetes-SNPs, verwendet (konditionale Analyse), um potenzielle Assoziationen zu entdecken, die vom eventuell stärkeren Effekt des benachbarten SNPs maskiert hätten sein können (12).

In der Zwischenzeit wurden neue Methoden für die statistische Analyse von Genotyp-Phänotypassoziationen entwickelt. Solche Methoden sind der sog. sequence kernel association test (SKAT) (13) und die sog. genetic random field (GRF) Methode (14), die in der Lage sind, eine zusammengehörende Gruppe von SNPs (z.B. SNPs in einem Gen) als Gesamtheit zu untersuchen. Diese Methoden finden in Genotyp-Phänotyp-Assoziationsstudien zunehmend

Anwendung (15). Kurz zusammengefasst beruhen die Methoden darauf, die Entfernung von verschiedenen SNP-Konstellationen im mehrdimensionellen genetischen Raum (in dem jeder SNP eine Dimension bedeutet) zu berechnen, und diese dann mit der Entfernung der dazugehörenden untersuchten Phänotypen zu korrelieren. Als Ergebnis wird die Wahrscheinlichkeit der Korrelation zwischen „nahen“ Genotypen und „nahen“ Phänotypen berechnet und als p-Wert angegeben. Diese Methoden haben den Vorteil, dass man hierdurch ganze Gene über die Einzelnukleotidvariationen *en bloc* untersuchen kann, ohne dass eventuelle gegensinnige Wirkungen von benachbarten SNPs und SNP-SNP Interaktionen einen statistischen Gen-Phänotyp-Zusammenhang verschleiern.

Diese Eigenschaft macht SKAT und GRF besonders attraktiv, den „genetischen Hotspot“ des *VPS13C/C2CD4A/C2CD4B*-Lokus zu untersuchen.

Das Ziel der aktuellen Studie ist, die neuen Methoden im Vergleich zu konventionellen linearen Regressionsanalysen und Interaktionsanalysen in der Analyse des *VPS13C/C2CD4A/C2CD4B*-Lokus an Daten der aufwendig phänotypisierten TÜF-Kohorte (Tübinger Familienstudie für Typ 2 Diabetes) anzuwenden, um aus den Ergebnissen neue Hinweise zur Funktionsweise der Gene zu gewinnen.

Wir haben den Versuch unternommen zu prüfen, ob der gesamte Locus mit Insulinsekretion, Insulinsensitivität, Proinsulin-Konversion, Insulinelimination assoziiert. Weitere Endpunkte waren, angesichts des Signals auf Taillenumfang in der dänischen Inter-99-Kohorte (9), Variablen der Körperfettverteilung, BMI und Fettkompartimente. Da das Signal auf Taillenumfang, im Zusammenhang mit diabetogenen Endpunkten mögliche Effekte auf die Lipolyse bedeuten könnte, haben wir auch Fettsäurespiegel (NEFA) und Glycerin als Variablen der Lipolyse untersucht.

2. Material und Methoden

Teilnehmer

Die Analysen wurden mit Daten durchgeführt, die an Teilnehmern der TÜF Studie erhoben wurden. TÜF ist eine aktuell laufende Studie mit dem Ziel, Personen mit erhöhtem Risiko für Typ 2 Diabetes zu charakterisieren. Es wurden miteinander nicht verwandte Personen aus der Umgebung von Tübingen rekrutiert, die Diabetes in der Familienanamnese haben, erhöhten Körpermassenindex (body mass index, BMI) $> 27 \text{ kg/m}^2$ haben oder früher einen Prädiabetes, eingeschränkte Glukosetoleranz oder erhöhte Nüchterglykämie diagnostiziert bekamen. Patienten mit schweren organischen oder psychiatrischen Krankheiten (die Beurteilung unterlag dem jeweiligen Studienarzt) wurden nicht in die Studie aufgenommen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen positiv beurteilt.

In die aktuelle Analyse wurden Studienteilnehmer mit einem kompletten Datensatz an Glukose- und Insulin-Messungen zu allen 5 Zeitpunkten des OGTT (0, 30, 60, 90, 120 Minuten) einbezogen (N=2273).

OGTT

Die Studienteilnehmer kamen ins Stoffwechsellabor der Abteilung Innere Medizin IV der Medizinischen Klinik nach 12-stündigem Fasten. Es erfolgte die Anlage einer Venenverweilkanüle und eine Blutentnahme um 8:00 Uhr. Danach wurde ein oraler Glukosetoleranztest mit der Einnahme von 75 g Glukose in der Form einer Trinklösung durchgeführt. Weitere Blutentnahmen wurden nach 30, 60, 90 und 120 Minuten durchgeführt. Von den Blutentnahmen wurden neben Glukose Insulin, C-Peptid, Proinsulin, freie Fettsäuren (non-esterified fatty acids, NEFA) und Glyzerin bestimmt.

Plasmaglukose wurde mit einem point-of-care Messgerät gemessen (Yellow Springs Instruments, Yellow Springs, OH, USA). Das Gerät verwendet die Glukose-Oxidase Methode zur Bestimmung des Glukosespiegels. Insulin, C-Peptid, Proinsulin, NEFA und Glyzerinspiegel wurden im Zentrallabor der

Medizinischen Klinik mit Chemilumineszenzassays für den ADVIA Centaur Analyzer (Siemens Medical Solutions, Fernwald, Germany) gemessen.

Messung der Fettkompartimente

Fettkompartimente beschreiben die unterschiedlichen Lokalisationen von Fett im menschlichen Körper. Beim Leberfett handelt es sich nicht um physiologisches Fettgewebe, sondern um ein ektopes Fettdepot. (16)

Die einfachste Messung des Gesamt-Körperfettgehalts erfolgt mit der Bioimpedanzmethode und wird als Prozent des Körpergewichts angegeben.

Das Volumen eines Fettdepots lässt sich mit modernsten Methoden akkurat quantifizieren. Die Messung der einzelnen Fettkompartimente erfolgte in einer Subgruppe mit axialer T1-gewichteter Kernspintomographie an einem 1,5 Tesla Ganzkörper-Scanner (Magnetom Sonata, Siemens Medical Solutions, Fernwald, Germany) mit der sog. *fast spin echo technique* nach Methoden, die von Machann und Schick etabliert wurden (17).

Leberfett wurde mit lokalisierter ¹H-Proton Magnetresonanzspektroskopie gemessen. Die genauen Details der Untersuchung wurden früher beschrieben (18).

Genotypisierung

Die genetische Region, die die oben beschriebenen Gene *VPS13C*, *C2CD4A* und *C2CD4B* birgt, wurde zur Untersuchung ausgewählt. Die untersuchte Region liegt auf Chromosom 15 und umfasst den Bereich zwischen den genetischen Koordinaten (Basen) 62'144'588 und 62'457'482 (bestimmt im Koordinatensystem GRCh37 [Genome Reference Consortium human 37]). Die somit 312'000 Basen lange genomische Sequenz wurde ins Haploview-Programm (19) geladen, um sogenannte Tag-SNPs zu finden. Tag-SNPs sind SNPs, die aufgrund des hohen LD mit anderen SNPs die Variation in einem genomischen Abschnitt alleine repräsentativ vertreten können. Ziel war, SNPs mit einer Häufigkeit des selteneren Allels (minor allele frequency, MAF) von $\geq 25\%$ zu finden. Weitere Kriterien waren die Erfüllung des Hardy-Weinberg Gleichgewichtes mit einem minimalen p-Wert von 0.05 und eine

Genotypisierungserfolgsrate von 0.75 (als Grundlage für diese Kriterien dienten Daten aus den 1000Genomes Konsortium für die Europäische Population (CEU)). Insgesamt wurden 336 SNPs, die diese Bedingungen erfüllen, gefunden. In der Tagging-Prozedur konnten diese SNPs durch 39 Tag-SNPs vertreten werden, unter der Prämisse, dass beim Auffinden der sog. Proxies (Vertreter-SNPs) ein LD von mindestens 0,8 (r^2) erfüllt wird.

DNA wurde vom peripheren Blut nach Lyse, Deproteinisierung und Waschen extrahiert. Von den 39 SNPs konnten mittels massenspektrometrie-basierter Multiplex-Genotypisierung (MassARRAY von der Firma Sequenom, San Diego, CA, USA) 21 SNPs erfolgreich genotypisiert werden. Für die restlichen SNPs konnten entweder keine Multiplex-kompatiblen Primer gefunden werden oder die Genotypisierung verlief aus technischen Gründen (z.B. Primer-Dimer-Bildung, „Schlittern“ der Primer an Sequenzen mit Basenwiederholungen) nicht erfolgreich.

Da bei den genotypisierten SNPs die sog. Phase der SNP-Konstellationen nicht bestimmt werden kann (bei 2 SNPs die Allele AB/ab können nicht von den Allelen Ab/aB unterschieden werden), wird dies (der p_{AB}) mit Maximum-Likelihood-Schätzung errechnet (s. genetics package in R). Diese Phaseninformationen werden bei der Errechnung der LD und der Haplopyanalyse benötigt. Im Rahmen der Haplopyanalyse wurden die unklaren Haplotypen mit dem haplo.stats package berechnet, das zur Schätzung der Phase einen sog. expectation maximization Algorithmus benutzt (20).

Berechnungen

Die sog. AUCs (areas under the curves, Flächen unter den Kurven) wurden mit der Trapezoidmethode berechnet.

Der Insulinsensitivitätsindex (ISI, insulin sensitivity index) wurde nach der Methode von Matsuda und DeFronzo berechnet (21).

$$ISI = \frac{10000}{\sqrt[2]{g_0 \times i_0 \times \frac{g_0 + g_{30} + g_{60} + g_{90} + g_{120}}{5} \times \frac{i_0 + i_{30} + i_{60} + i_{90} + i_{120}}{5}}}$$

In der Gleichung werden die Glukose und Insulinwerte zu den Zeitpunkten z mit g_z und i_z bezeichnet.

Die Insulinsekretion wurde mit verschiedenen Variablen dargestellt. Die in der Literatur vielleicht am häufigsten verwendete Variable ist der sog. Insulinogene Index (insulinogenic index, IGI) (22).

$$IGI = \frac{i_{30} - i_0}{g_{30} - g_0}$$

Eine weitere Variable für Insulinsekretion ist das Verhältnis zwischen den kumulierten C-Peptidspiegeln und Glukosspiegeln (den AUCs) in den ersten 30 Minuten des OGTT's.

$$\frac{AUC \ C \ Peptid_{0..30}}{AUC \ Glukose_{0..30}}$$

Da die Insulinsekretion abhängig von der Insulinsensitivität ist, müssen diese Insulinsekretionsparameter in den Modellen auf Insulinsensitivität adjustiert werden. Alternativ kann auch eine Variable für die Insulinsekretion angewandt werden, die die Insulinsensitivität bereits mit einrechnet, und somit die Betazellfunktion zeigt. Dies ist der Dispositionsindex (disposition index, DI).

$$DI = \frac{Insulinsekretion}{Insulinresistenz}$$

Da Insulinresistenz der reziproke Wert der Insulinsensitivität ist, kann diese Formel auch als

$$DI = Insulinsekretion \cdot Insulinsensitivität$$

angegeben werden. In unserer Arbeit wird dies als

$$DI = IGI \cdot ISI$$

berechnet. Von der Analyse der Insulinsensitivität und Betazellfunktion (Insulinsekretion) wurden 143 Personen mit inzidental festgestelltem Typ 2 Diabetes ausgeschlossen, da diese Parameter bei Diabetes nicht validiert sind.

Eine weitere Variable, die den Glukosestoffwechsel charakterisiert ist die sog. Insulinelimination (insulin clearance) (23). Die Insulinelimination drückt die Rate der hepatischen Insulinaufnahme aus, und kann vom Verhältnis des C-Peptids und Insulins sowohl für den Nüchternzustand als auch dynamisch, während des OGTTs (durch Einsetzen von AUCs) berechnet werden (24).

Statistische Analysen

Zur Analyse von mehreren SNPs in Gruppen (der gesamte untersuchte Genbereich) wurde SKAT (13,25) mit dem interaction kernel („2wayIX“) und GRF (14) mit dem identity-by-state (IBS) kernel angewandt. Adjustierungen wurden in allen Analysen auf Geschlecht und Alter, bei Insulinsekretion zusätzlich auf Insulinsensitivität, durchgeführt. Schiefe (nicht normale) Verteilungen wurden mit \log_e -Transformationen korrigiert. In den Einzel-SNP-Analysen wurde lineare Regression mit der kleinsten Fehlerquadratsummenmethode angewandt. In den genetischen Analysen wurde das additive Vererbungsmodell getestet. Dies bedeutet eine lineare Allele-Dosis-Interpretation des genetischen Effektes, d.h. der Effekt wird mit der Dosis des seltenen Allels als 0, 1 oder 2 abgebildet. In den gemeinsamen Genanalysen (SKAT und GRF) kam eine Alpha-Schwelle (Typ 1 Fehlerschwelle) von 0.05 zum Einsatz. In den Einzel-SNP-Analysen wurde eine Bonferroni-Korrektur für die 21 parallel getesteten SNPs durchgeführt, somit ergab sich eine Alpha-Schwelle von $0.05/21=0.0024$. Die Regressionskoeffizienten (β) der linearen Regressionsanalysen werden standardisiert angegeben (abhängige und unabhängige Variablen standardisiert auf einen Mittelwert von 0 und eine Varianz von 1).

Die statistischen Analysen wurden mit den Programmen JMP11 (SAS, Cary, NC, USA) und R3.1.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Wien) durchgeführt. Der LD-Plot wurde mit der R Library HeatmapLD angefertigt.

3. Ergebnisse

Grunddaten der Kohorte

Daten von 2273 Studienteilnehmern wurden analysiert. Die grundlegenden anthropometrischen Daten der untersuchten Kohorte werden in Tabelle 2 gezeigt.

Tabelle 2.

Anthropometrische und glykämische Daten der Kohorte

Parameter	Median (Quartilabstand)
Geschlecht	1476 weiblich 797 männlich
OGTT Ergebnisse	1496 NGT 268 IFG 206 IGT 160 IFG+IGT 143 Diabetes
Alter (Jahre)	39 (29-51)
BMI (kg/m ²)	28,7 (24,2-35,9)
Taillenumfang (cm)	96,0 (84,0-110,0)
Körperfett (%)	32,0 (24,0-43,2)
Glukose 0 (mmol/l)	5,1 (4,8-5,6)
Glukose 120 (mmol/l)	6,3 (5,3-7,6)
Insulin 0 (pmol/l)	63,0 (39,0-107,0)
Insulin 120 (pmol/l)	378 (214-721)
Insulin sensitivity index (AU)	10,3 (5,9-17,1)

Insulinogenic index (AU)	135 (82-221)
Disposition index (AU)	1354 (779-2182)
NEFA, nüchtern ($\mu\text{mol/l}$)	577 (436-726)
Glyzerin, nüchtern ($\mu\text{mol/l}$)	94,0 (68,5-126,5)
Gesamtfettvolumen (MRT-quantifiziert, l)	31,2 (24,2-42,1)
Viszeralfettvolumen (MRT-quantifiziert, l)	3,1 (1,7-4,6)
Subkutanes abdominelles Fettvolumen (MRT, l)	8,7 (6,2-12,5)
Leberfettgehalt (%)	3,6 (1,6-8,3)

AU: arbitrary units (arbiträre Einheiten); NEFA: freie Fettsäuren; NGT: normale Glukosetoleranz; IFG: impaired fasting glycemia (erhöhte Nüchterglukose); IGT: impaired glucose tolerance (eingeschränkte Glukosetoleranz)

Die Zusammenfassung der Genotypisierungsdaten mit LD-Daten für die 4 GWAS-SNPs sind in der Tabelle 3 angegeben.

Tabelle 3a

Ergebnisse der Genotypisierung und LD für die 4 GWAS-SNPs.

SNP	Allele (häufiges/ seltenes)	MAF	LD mit rs11071657	LD mit rs7172432	LD mit rs4502156
rs17271305	A/G	0,35	0,25	0,29	0,30
rs11071657	A/G	0,35	1	0,25	0,23
rs7172432	A/G	0,39	0,25	1	0,93

rs4502156	T/C	0,40	0,23	0,93	1
------------------	-----	------	------	------	---

LD ist als r^2 angegeben; MAF: minor allele frequency

Tabelle 3b

Ergebnisse der Genotypisierung für die restlichen 17 SNPs

SNP	Allele (häufiges/seltenes)	MAF
rs2241492	(T/A)	0.36
rs12917238	(A/G)	0.24
rs1981916	(T/C)	0.38
rs1425270	(C/T)	0.40
rs2414756	(A/G)	0.48
rs17271305	(A/G)	0.35
rs10468027	(A/G)	0.50
rs11629596	(G/A)	0.39
rs4502156	(T/C)	0.40
rs7172432	(A/G)	0.39
rs1436955	(C/T)	0.25
rs11637496	(G/A)	0.29
rs72752005	(A/G)	0.35
rs11071656	(G/C)	0.25
rs11071657	(A/G)	0.35
rs1881414	(C/T)	0.46
rs12902473	(T/A)	0.33
rs4775474	(C/T)	0.32
rs8036079	(C/T)	0.49
rs12439735	(A/G)	0.30
rs920180	(T/C)	0.35

Gemeinsame Assoziationstests

Wir verwendeten gemeinsame Assoziationstests (joint association tests, oder sog. regionbasierte Analysen), um die Funktion des gesamten untersuchten Genbereichs zu testen. Dazu wurden Genotyp – Phänotyp-Assoziationen zwischen dem *VPS13C/CD2CD4A/CD2CD4B*-Lokus und Variablen der

Insulinsensitivität, der Betazellfunktion und der Insulinelimination geprüft. Die Ergebnisse dieser, mit den SKAT- und GRF-Algorithmen durchgeführten Untersuchungen werden in der Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4

Gemeinsame Genotyp – Phänotyp-Assoziationen mit metabolischen Merkmalen in der VPS13C/C2CD4A/C2CD4B-Region

Variable	p _{SKAT}	p _{GRF}
Adipositas und Körperfettverteilung		
BMI	0,39	0,59
Taillenumfang	0,58	0,79
Gesamtfettvolumen	0,23	0,0002
Subkutanes Fett abdominell	0,09	0,00002
Subkutanes Fett über obere Extremitäten	0,17	0,00006
Subkutanes Fett über untere Extremitäten	0,45	0,003
Viszeraalfettvolumen	0,18	0,01
Leberfettgehalt	0,29	0,17
Glykämie		
Glukose, nüchtern	0,33	0,65
Glukose nach 120 Minuten im OGTT	0,02	0,003
HbA1c	0,54	0,85
Inzidental Diabetes oder Prädiabetes	0,01	0,006
Insulinsensitivität		
Insulinsensitivitätsindex (ISI)	0,01	0,05
Insulinsekretion		
Insulinogener Index*	0,07	0,17
AUC C-peptide ₀₋₃₀ /AUC Glucose ₀₋₃₀ *	0,01	0,02
Dispositionsindex	0,006	0,04
Proinsulin-Konversion		
Proinsulin, nüchtern**	0,52	0,85
AUC Proinsulin ₀₋₁₂₀ /AUC Insulin ₀₋₁₂₀	0,35	0,65

Insulinelimination		
Insulineliminationsindex, nüchtern	0,004	0,03
Insulineliminationsindex, im OGTT	0,0005	0,008
Lipolyse		
NEFA, nüchtern	0,01	0,03
AUC NEFA ₀₋₁₂₀	0,007	0,1
Fasting glycerol	0,0007	0,03
AUC Glycerol ₀₋₁₂₀	0,004	0,24

* adjustiert auf ISI; **adjustiert auf Nüchterninsulin

Die bekannten Assoziationen mit Diabetes und Dysglykämie konnten repliziert werden. Auch die Assoziationen der SNPs rs17271305 und rs11071657, mit der Insulinsekretion konnten in unserer Kohorte nachgewiesen werden. In unserer Kohorte assoziierten die Insulinsekretionsvariablen Dispositionsindex und AUC C-peptide₀₋₃₀/AUC Glucose₀₋₃₀ mit dem Locus, eine Assoziation mit dem Insulinogenen Index konnte allerdings nicht nachgewiesen werden. Auch konnte die in GWAS gefundene Assoziation mit Proinsulin adjustiert auf Insulin nicht repliziert werden. Als neuer Befund zeigte sich die Vergesellschaftung des Locus mit der Insulinsensitivität (ISI). Des Weiteren zeigten sich Assoziationen mit der Insulinelimination im Nüchternzustand und während des OGTT mit sehr niedrigen p-Werten.

Das Assoziationssignal mit Taillenumfang aus der Inter-99-Kohorte konnte nicht repliziert werden, aber wir untersuchten wegen dieses vorbeschriebenen, und bisher unklaren Signals die MRT-quantifizierten Fettkompartimente. Wir fanden tatsächlich eine Vergesellschaftung des Locus mit MRT-quantifiziertem subkutanem abdominellem Fett ($p=2 \cdot 10^{-5}$ mit dem GRF-Algorithmus), und bei etwas höheren p-Werten auch mit Gesamtfettvolumen ($p=2 \cdot 10^{-4}$) und viszeralem Fettvolumen ($p=0.01$), durch den GRF-Algorithmus. Mit dem SKAT-Algorithmus konnte beim subkutanen abdominellen Fett allenfalls nur ein Trend zu einer Signifikanz gezeigt werden (s. Tabelle). Allerdings, wenn in der SKAT-Methode andere Kernel als das Interaktionskernel eingesetzt wurden, zeigten

sich deutlich niedrigere p-Werte in der Assoziation des Genbereichs mit subkutanem abdominellem Fettgewebe. So war der p-Wert bei Benutzung einer alternativen Funktion zur Quantifizierung der genetischen Distanzen zwischen zwei Individuen (das sog. Kernel, oder Kernelfunktion (13)) im SKAT Algorithmus deutlich niedriger (bei dem nicht gewichteten linearen Kernel 0.002 und beim IBS Kernel 0.007)

Einzel-SNP-Assoziationstests

Nach dem Nachweis der obigen Assoziationssignale in der regionbasierten genetischen Analyse untersuchten wir die 21 SNPs auch einzeln mit linearen Regressionstests im additiven Vererbungsmodell. Für die Insulinsekretion (DI) zeigte kein Einzel-SNP signifikante Korrelationen. Die wichtigsten Resultate werden in der Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5. a-c

Ausgewählte Phänotypen-Genotyp Assoziationen in den Einzel-Assoziationstests. Daten mit signifikantem p-Wert nach Bonferroni-Korrektur sind mit Fettdruck markiert.

a.

	NEFA - nüchtern (µmol/l)	Glycerin - nüchtern (µmol/l)	Dispositionsindex (AU)
rs11071656	p=0,7597829 b=-0,004 602,6/589,4/619,7	p=0,6226984 b=-0,014 105,7/107,4/96,2	p=0,1754893 b=0,036 1735,1/1969,8/3198,9
rs11629596	p=0,0013432 b=-0,040 610,4/599,8/567,5	p=0,0000003 b=-0,130 119,4/99,7/94,4	p=0,0104419 b=0,059 1873,2/1777,5/2380,8
rs12439735	p=0,3811998 b=0,012 594,3/603,2/601,7	p=0,3725328 b=0,025 105,6/101,7/125,9	p=0,3108466 b=0,025 1754,2/1917,1/2736,0
rs12917238	p=0,0113289 b=-0,036 609,8/582,6/584,9	p=0,0033953 b=-0,084 110,2/101,6/91,5	p=0,0118163 b=0,066 1816,9/1858,8/3014,1
rs1425270	p=0,0101248 b=-0,032 606,1/600,8/576,3	p=0,0000150 b=-0,111 116,2/101,8/96,7	p=0,0146428 b=0,056 1873,9/1752,3/2422,5
rs1881414	p=0,5053154 b=0,008 590,2/604,7/596,5	p=0,7995539 b=0,006 108,4/102,6/109,2	p=0,0868186 b=-0,039 2114,9/1903,9/1618,4
rs2241492	p=0,0689839 b=-0,023 615,8/586,6/587,7	p=0,0083962 b=-0,069 114,0/100,4/98,9	p=0,0350070 b=0,050 1758,7/1917,9/2334,8
rs8036079	p=0,1516672 b=0,018 592,6/595,0/613,5	p=0,8753398 b=0,004 107,5/105,0/105,5	p=0,0212251 b=-0,053 2235,1/1893,0/1580,6
rs10468027	p=0,0382280 b=0,026 580,8/601,4/611,7	p=0,0001706 b=0,095 100,1/101,1/121,8	p=0,0261716 b=-0,051 2196,6/1760,2/1906,2
rs11637496	p=0,7683450 b=0,004 595,7/600,2/609,4	p=0,2260458 b=0,034 103,4/107,5/112,3	p=0,8622608 b=0,004 1869,4/1942,6/1942,8
rs12902473	p=0,5725361 b=0,007 594,0/602,6/601,9	p=0,8479960 b=-0,005 108,2/101,3/113,4	p=0,5261637 b=-0,015 1902,2/1993,8/1529,3
rs1436955	p=0,8099918 b=-0,003 600,9/595,4/599,0	p=0,3677336 b=-0,026 105,9/106,6/100,0	p=0,4719273 b=0,019 1865,8/1769,7/3143,5
rs1981916	p=0,0110035 b=-0,032 607,6/598,3/577,5	p=0,0003359 b=-0,093 114,6/101,3/99,8	p=0,0068067 b=0,063 1861,3/1756,4/2485,7
rs2414756	p=0,0382777 b=-0,025 611,2/599,8/581,9	p=0,0002880 b=-0,091 120,7/99,6/102,0	p=0,0277408 b=0,050 1898,8/1760,0/2226,5
rs4775474	p=0,8050672 b=-0,003 600,2/599,2/589,9	p=0,3811309 b=0,024 103,7/106,9/109,0	p=0,8407790 b=0,005 1837,5/1853,0/2436,2
rs72752005	p=0,9856823 b=0,000 597,1/600,8/596,8	p=0,1071848 b=0,062 101,7/107,4/114,0	p=0,9341466 b=-0,002 1894,8/1909,5/1927,6
rs920180	p=0,3609930 b=-0,012 597,5/607,8/570,0	p=0,7171646 b=0,010 105,8/105,8/105,3	p=0,8898640 b=0,003 2021,2/1849,5/1725,9
rs11071657	p=0,0707975 b=-0,023 608,0/591,8/592,2	p=0,1858914 b=-0,035 109,1/103,9/102,5	p=0,0682515 b=0,044 1818,8/1795,3/2657,9
rs17271305	p=0,0036622 b=-0,037 611,7/592,5/577,1	p=0,0000168 b=-0,114 116,3/99,3/97,7	p=0,0094413 b=0,061 1869,5/1775,4/2479,6
rs4502156	p=0,1418965 b=-0,019 600,5/605,2/574,2	p=0,0404198 b=-0,053 110,3/103,9/102,3	p=0,0333054 b=0,050 1796,0/1779,9/2579,6
rs7172432	p=0,3995826 b=-0,011 600,7/601,9/583,3	p=0,1086030 b=-0,042 109,8/103,2/104,9	p=0,0726734 b=0,042 1829,3/1775,2/2552,1

b.

	Insulinelimination, nüchtern	Insulinelimination, im OGTT	Insulinsensitivitätsindex (ISI)
rs11071656	p=0,6732947 b=0,007 10,1/10,1/9,9	p=0,5384847 b=0,010 5,1/5,2/5,2	p=0,9867843 b=0,000 14,1/14,3/13,7
rs11629596	p=0,0038023 b=0,041 9,6/10,3/10,4	p=0,0000957 b=0,055 4,9/5,3/5,4	p=0,0022131 b=0,072 13,2/14,4/15,4
rs12439735	p=0,7189334 b=0,006 10,0/10,2/10,0	p=0,7738353 b=0,004 5,1/5,2/5,2	p=0,7754613 b=-0,007 14,1/14,2/14,0
rs12917238	p=0,0073804 b=0,043 9,8/10,5/10,4	p=0,0002259 b=0,059 5,0/5,3/5,6	p=0,0082694 b=0,070 13,7/14,6/15,7
rs1425270	p=0,0000166 b=0,061 9,3/10,5/10,4	p=0,0000007 b=0,069 4,9/5,3/5,5	p=0,0003170 b=0,083 13,2/14,3/15,5
rs1881414	p=0,2817508 b=-0,015 10,1/10,1/9,9	p=0,3781387 b=-0,012 5,2/5,2/5,1	p=0,2206232 b=-0,028 14,7/14,0/13,7
rs2241492	p=0,7763771 b=0,004 10,0/10,0/10,3	p=0,3689267 b=0,013 5,1/5,1/5,4	p=0,4560259 b=0,018 14,1/13,9/14,9
rs8036079	p=0,0243504 b=-0,032 10,3/10,1/9,7	p=0,1210688 b=-0,022 5,3/5,1/5,1	p=0,0940232 b=-0,039 14,9/14,0/13,6
rs10468027	p=0,0294102 b=-0,031 10,4/10,1/9,6	p=0,0048700 b=-0,039 5,4/5,1/5,0	p=0,0255177 b=-0,051 15,1/13,8/13,7
rs11637496	p=0,7216618 b=-0,005 10,1/9,9/10,3	p=0,7957289 b=-0,004 5,2/5,2/5,1	p=0,8045769 b=-0,006 14,1/14,1/14,2
rs12902473	p=0,8081986 b=-0,004 10,0/10,1/9,8	p=0,7851505 b=-0,004 5,2/5,2/5,1	p=0,7394360 b=-0,008 14,3/14,1/13,4
rs1436955	p=0,5997773 b=0,009 10,1/10,0/10,2	p=0,3295551 b=0,016 5,2/5,1/5,6	p=0,7238237 b=-0,009 14,2/13,8/14,7
rs1981916	p=0,0000331 b=0,059 9,4/10,5/10,4	p=0,0000017 b=0,067 4,9/5,3/5,5	p=0,0003092 b=0,084 13,2/14,4/15,6
rs2414756	p=0,0438324 b=0,028 9,7/10,1/10,3	p=0,0112295 b=0,035 5,0/5,2/5,4	p=0,0483634 b=0,045 13,7/14,0/15,0
rs4775474	p=0,7521175 b=-0,005 10,0/10,2/9,9	p=0,3653564 b=0,013 5,1/5,3/5,0	p=0,8939295 b=-0,003 13,9/14,6/12,9
rs72752005	p=0,0706332 b=0,026 9,9/10,2/10,3	p=0,2621948 b=0,016 5,1/5,3/5,1	p=0,2263796 b=0,029 13,7/14,5/14,1
rs920180	p=0,0807836 b=0,025 9,9/10,1/10,2	p=0,3780341 b=0,013 5,1/5,2/5,2	p=0,1681992 b=0,033 13,7/14,4/14,6
rs11071657	p=0,0789402 b=0,026 9,9/10,1/10,3	p=0,0781131 b=0,026 5,1/5,2/5,3	p=0,0880009 b=0,041 13,7/14,3/14,9
rs17271305	p=0,0009613 b=0,048 9,5/10,5/10,3	p=0,0000283 b=0,059 4,9/5,3/5,4	p=0,0023208 b=0,072 13,3/14,5/15,3
rs4502156	p=0,2398420 b=0,017 9,9/10,1/10,3	p=0,0353093 b=0,030 5,0/5,2/5,4	p=0,3622862 b=0,022 13,8/14,1/14,9
rs7172432	p=0,4777497 b=0,010 9,9/10,2/10,1	p=0,2181231 b=0,018 5,1/5,2/5,2	p=0,8745366 b=0,004 13,8/14,3/14,3

C.

	Subkutanes abd. Fett (I)	Subkutanes Fett obere Extremität (I)	Insulinelimination, im OGTT (AU)
rs11071656	p=0,0098229 b=-0,126 10,4/8,0/11,3	p=0,0549241 b=-0,072 4,5/3,6/5,0	p=0,5384847 b=0,010 5,1/5,2/5,2
rs11629596	p=0,3140673 b=-0,043 10,1/9,2/9,9	p=0,1349440 b=-0,049 4,4/4,1/4,2	p=0,0000957 b=0,055 4,9/5,3/5,4
rs12439735	p=0,6133684 b=-0,023 9,7/9,8/8,7	p=0,8960869 b=-0,005 4,3/4,2/4,0	p=0,7738353 b=0,004 5,1/5,2/5,2
rs12917238	p=0,0413326 b=-0,100 10,0/9,2/9,2	p=0,0867140 b=-0,066 4,4/4,0/4,1	p=0,0002259 b=0,059 5,0/5,3/5,6
rs1425270	p=0,4450946 b=-0,032 10,0/9,2/10,2	p=0,2535009 b=-0,038 4,4/4,1/4,3	p=0,0000007 b=0,069 4,9/5,3/5,5
rs1881414	p=0,2362132 b=0,048 9,7/9,1/10,6	p=0,3574040 b=0,029 4,2/4,2/4,4	p=0,3781387 b=-0,012 5,2/5,2/5,1
rs2241492	p=0,0994448 b=-0,070 9,9/9,6/9,0	p=0,0647751 b=-0,061 4,4/4,2/3,9	p=0,3689267 b=0,013 5,1/5,1/5,4
rs8036079	p=0,2928404 b=0,045 9,1/9,6/10,3	p=0,1440390 b=0,048 4,0/4,1/4,5	p=0,1210688 b=-0,022 5,3/5,1/5,1
rs10468027	p=0,4409003 b=0,033 9,8/9,4/10,0	p=0,0798434 b=0,057 4,1/4,1/4,5	p=0,0048700 b=-0,039 5,4/5,1/5,0
rs11637496	p=0,0113253 b=0,111 9,2/9,8/11,6	p=0,0547939 b=0,066 4,1/4,2/4,7	p=0,7957289 b=-0,004 5,2/5,2/5,1
rs12902473	p=0,1839028 b=0,057 9,5/9,4/11,0	p=0,1221999 b=0,051 4,1/4,2/4,6	p=0,7851505 b=-0,004 5,2/5,2/5,1
rs1436955	p=0,0001222 b=-0,184 10,5/8,5/8,5	p=0,0027738 b=-0,110 4,5/3,8/4,3	p=0,3295551 b=0,016 5,2/5,1/5,6
rs1981916	p=0,2183296 b=-0,053 10,1/9,3/9,8	p=0,0861756 b=-0,057 4,4/4,1/4,1	p=0,0000017 b=0,067 4,9/5,3/5,5
rs2414756	p=0,4989098 b=-0,028 10,0/9,3/10,1	p=0,0974330 b=-0,053 4,5/4,1/4,1	p=0,0112295 b=0,035 5,0/5,2/5,4
rs4775474	p=0,5678371 b=-0,027 10,0/9,4/8,9	p=0,4919360 b=-0,024 4,4/4,0/4,4	p=0,3653564 b=0,013 5,1/5,3/5,0
rs72752005	p=0,2144298 b=0,079 9,2/9,7/10,8	p=0,0577652 b=0,063 4,1/4,2/4,6	p=0,2621948 b=0,016 5,1/5,3/5,1
rs920180	p=0,2164488 b=-0,054 10,0/9,6/8,7	p=0,0619724 b=-0,063 4,4/4,2/3,8	p=0,3780341 b=0,013 5,1/5,2/5,2
rs11071657	p=0,0985805 b=-0,074 10,4/8,8/10,0	p=0,2598965 b=-0,039 4,4/4,0/4,5	p=0,0781131 b=0,026 5,1/5,2/5,3
rs17271305	p=0,3774723 b=-0,038 9,9/9,3/10,1	p=0,2175456 b=-0,042 4,3/4,1/4,2	p=0,0000283 b=0,059 4,9/5,3/5,4
rs4502156	p=0,1963988 b=-0,057 10,4/8,7/11,0	p=0,2227419 b=-0,041 4,5/3,8/4,7	p=0,0353093 b=0,030 5,0/5,2/5,4
rs7172432	p=0,1226308 b=-0,068 10,4/8,8/10,8	p=0,1214126 b=-0,053 4,5/3,8/4,7	p=0,2181231 b=0,018 5,1/5,2/5,2

Unter dem p-Wert werden die standardisierten Effektgrößen (Beta-Koeffizienten), sowie die Mittelwerte der Variablen nach Allel-Stratifikation (jeweils Strata mit der Anzahl der seltenen Allele, 0/1/2) angegeben.

Von den 21 untersuchten SNPs zeigten 5 eine signifikante Assoziation mit Insulinelimination im OGTT nach Bonferroni-Korrektur. Den stärksten Effekt hatte rs1425270 mit einer standardisierten Effektgröße von rund 0,07 pro Minorallel bei einem p-Wert von $7 \cdot 10^{-7}$. Der Glycerinspiegel (nüchtern) war mit 6 SNPs assoziiert. Hier zeigte rs11629596 den stärksten absoluten Effekt. Die standardisierte Effektgröße betrug -0,13 bei einem p-Wert von $3 \cdot 10^{-7}$. Alle bis auf einen der mit dem Glycerinspiegel assoziierten SNPs hatten negative Effektrichtungen mit zunehmender Anzahl der selteneren Allele. Das seltene Allel von SNP rs10468027 war hingegen positiv mit dem Glycerinspiegel assoziiert.

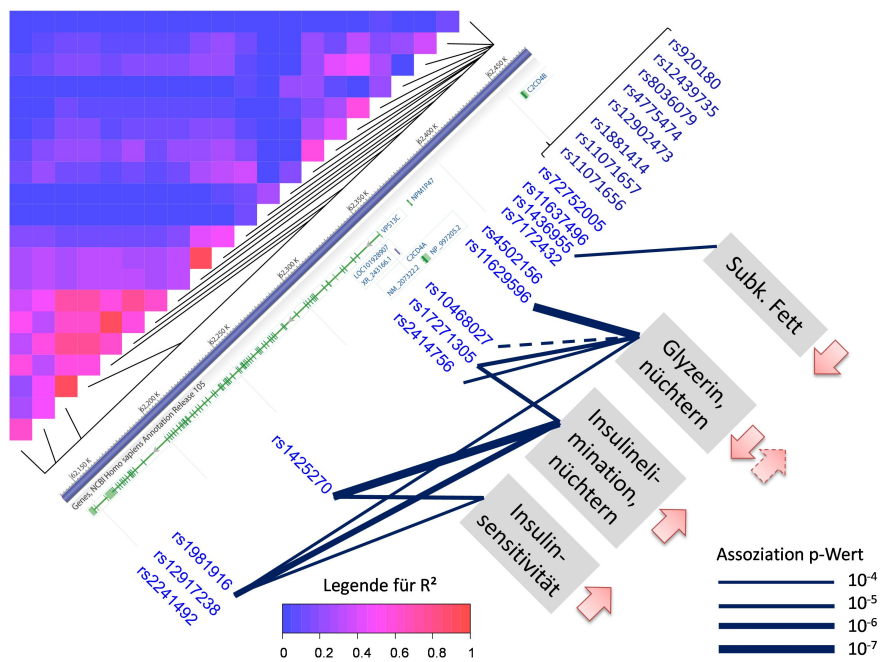
Im Falle des subkutanen abdominellen Fettgewebes zeigte ein SNP (rs1436955) eine signifikante Assoziation mit dem abdominellen Fett. Die Effektgröße war mit -0,18 für genetische Effekte sehr prominent. Von den in separaten Messungen gemessenen subkutanen Fettdepots über die Extremitäten zeigte die obere Extremitätsfett eine beinahe signifikante Assoziation mit diesem SNP ($p=0,0027$, s. Tabelle 5.c). Vier SNPs zeigten Assoziationen mit Insulinsensitivität bei Effektgrößen von 0,07-0,08. Nach Bonferroni-Korrektur der Alpha (Typ1-Fehler)-Schwelle war kein SNP mit Insulinsekretion (DI, s. Tabelle 5.a) oder Gesamt-Fettvolumen (Daten nicht gezeigt) vergesellschaftet.

Neben den SNPs kamen Alter und Geschlecht als Kovariaten in die Modelle. Eine zusätzliche Adjustierung auf BMI verursachte keine relevanten Veränderungen in den Assoziationen mit den glykämischen Variablen. Die Assoziationen mit subkutanem Fettgewebe wurden nach Adjustierung auf BMI schwächer ($b=-0,08$; $p=0,003$).

Eine zusammenfassende Darstellung der Effekte der SNPs in der Einzelanalyse wird in der Abbildung 1 gezeigt.

Abbildung 1

Diagramm mit der Darstellung der Position der 21 genotypisierten SNPs in der VPS13C/C2CD4A/C2CD4B Region. Das sog. Diamantendiagramm in der linken oberen Ecke stellt die LDs der SNPs dar (farbkodiert für r^2 , s. Legende). Die Effekte der einzelnen SNPs werden unter einem p-Wert von 10^{-4} in der rechten unteren Ecke dargestellt. Der Pfeil neben den Effekten zeigt die Effektrichtung für das seltene Allel.



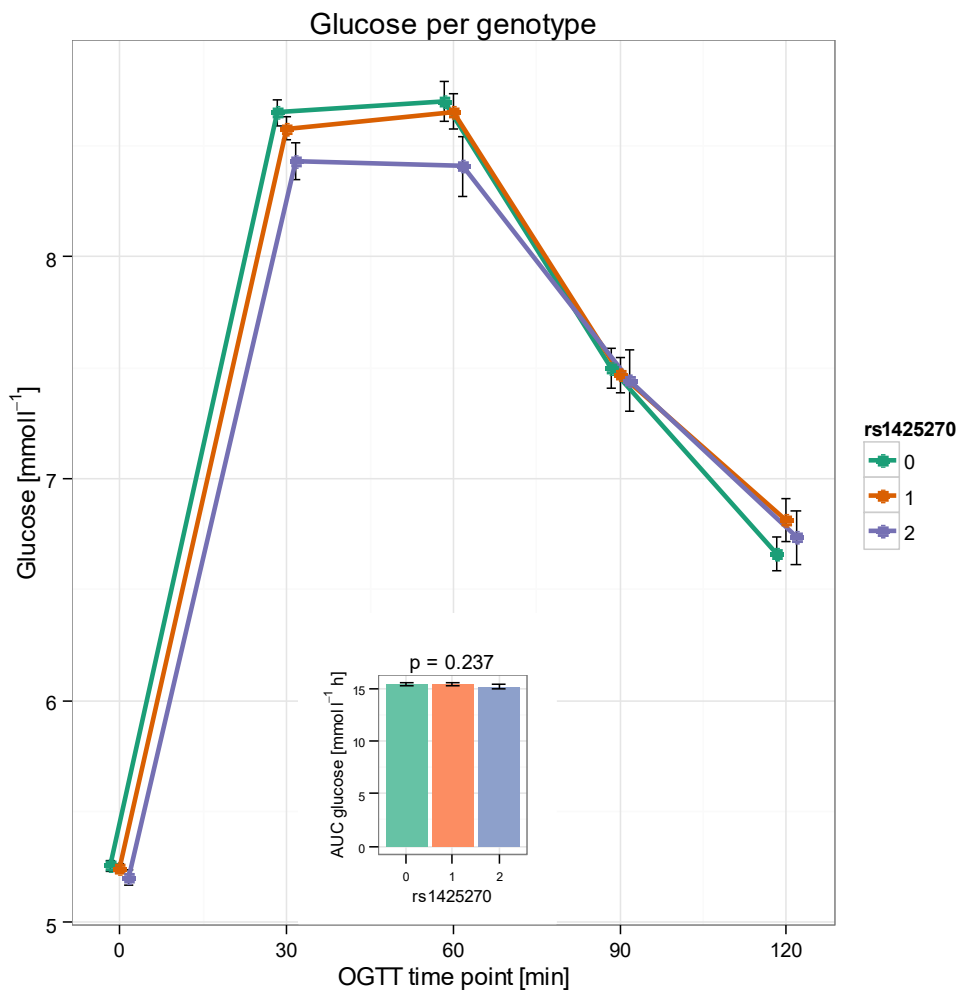
Es ist von der Abbildung ersichtlich, dass es zwischen Insulinelimination, Insulinsensitivität und Glycerin in den SNP-Effekten Überlappungen gibt. Die seltenen Allele sind mit höherer Insulinsensitivität, erhöhter Insulinelimination (höhere Insulinextraktion durch die Leber) und – bis auf einen SNP – mit niedrigerem Glycerinspiegel (verringerte Lipolyse) assoziiert. Das seltene Allel von rs1425270 ist sowohl mit höherer Insulinsensitivität als auch mit höherer Insulinelimination assoziiert.

In der Abbildung 2a-c werden die Veränderungen der Glukose-, Insulin, und C-Peptidspiegel während des OGTTs je nach rs1425270-Genotyp gezeigt, in den kleinen Abbildungseinlagen werden die AUCs verglichen. Die Unterschiede zwischen den AUC's sind für Glukose nicht signifikant (Abbildung 2.a). Jedoch sind die Insulinspiegel deutlich unterschiedlich (Abbildung 2.b), und ein kleiner, gerade noch signifikanter Unterschied zeigt sich auch für C-Peptid (Abbildung 2.c). Dies weist darauf hin, dass bei der höheren Insulinsensitivität und höheren Insulinelimination die Unterschiede in der ersten Linie durch unterschiedliche Plasmainsulinspiegel bestimmt werden könnten.

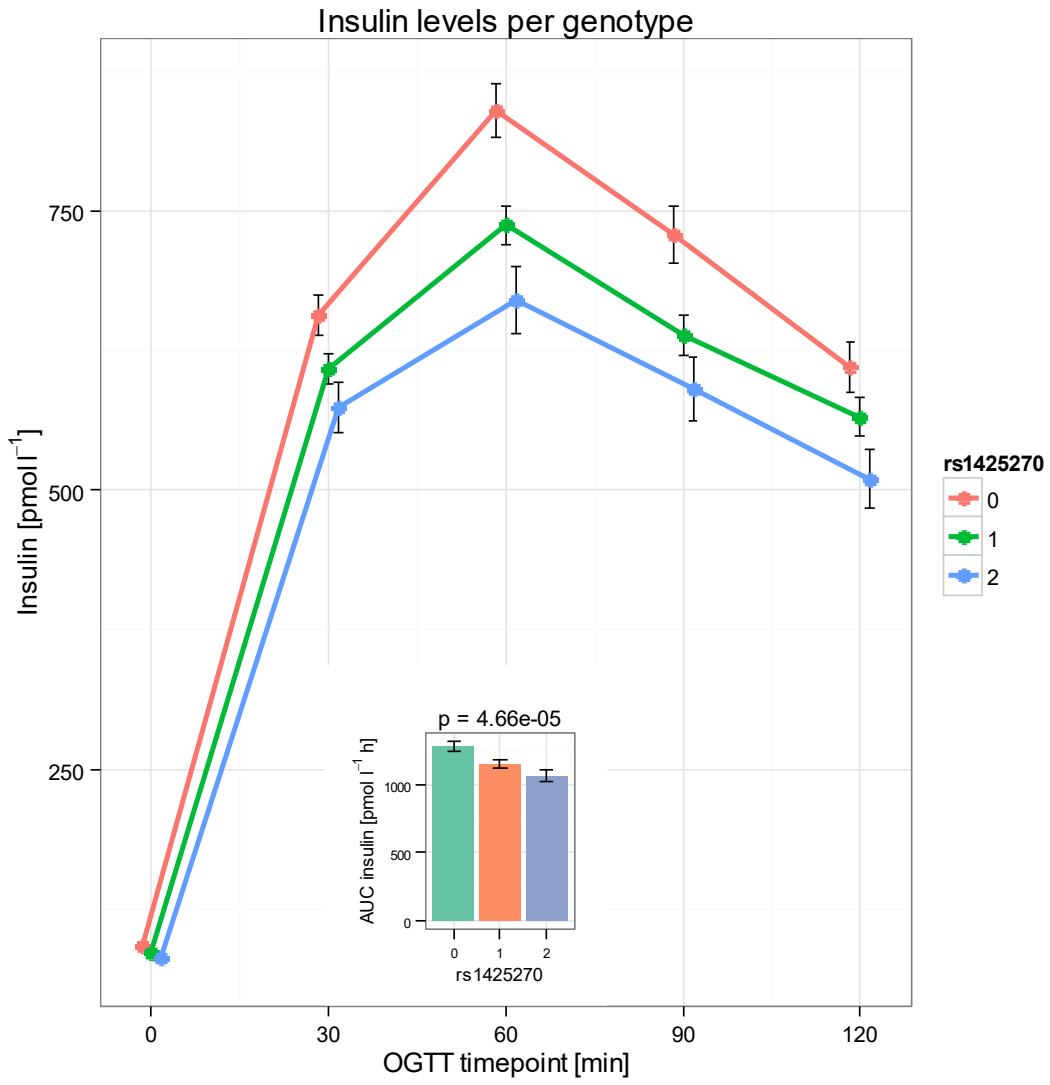
Abbildung 2

Abbildung mit den Mittelwerten (\pm Standardfehler) für Glukose (a), Insulin (b), C-Peptid (c) im OGTT stratifiziert nach Allelen von rs1425270. Die eingesetzten Abbildungen zeigen die AUCs mit p-Wert. Teil (d) zeigt die errechnete Insulinelimination in den 5 Messpunkten des OGTT:

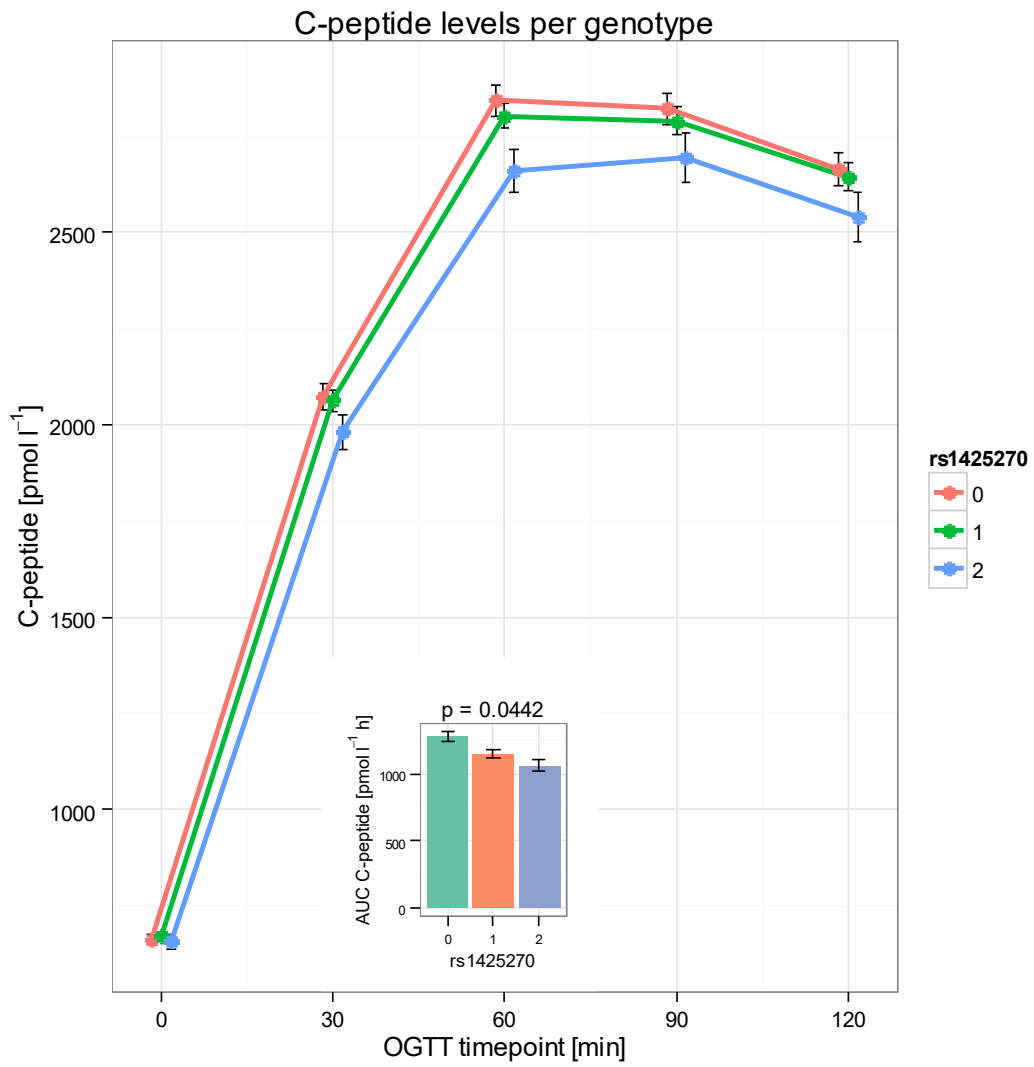
a.



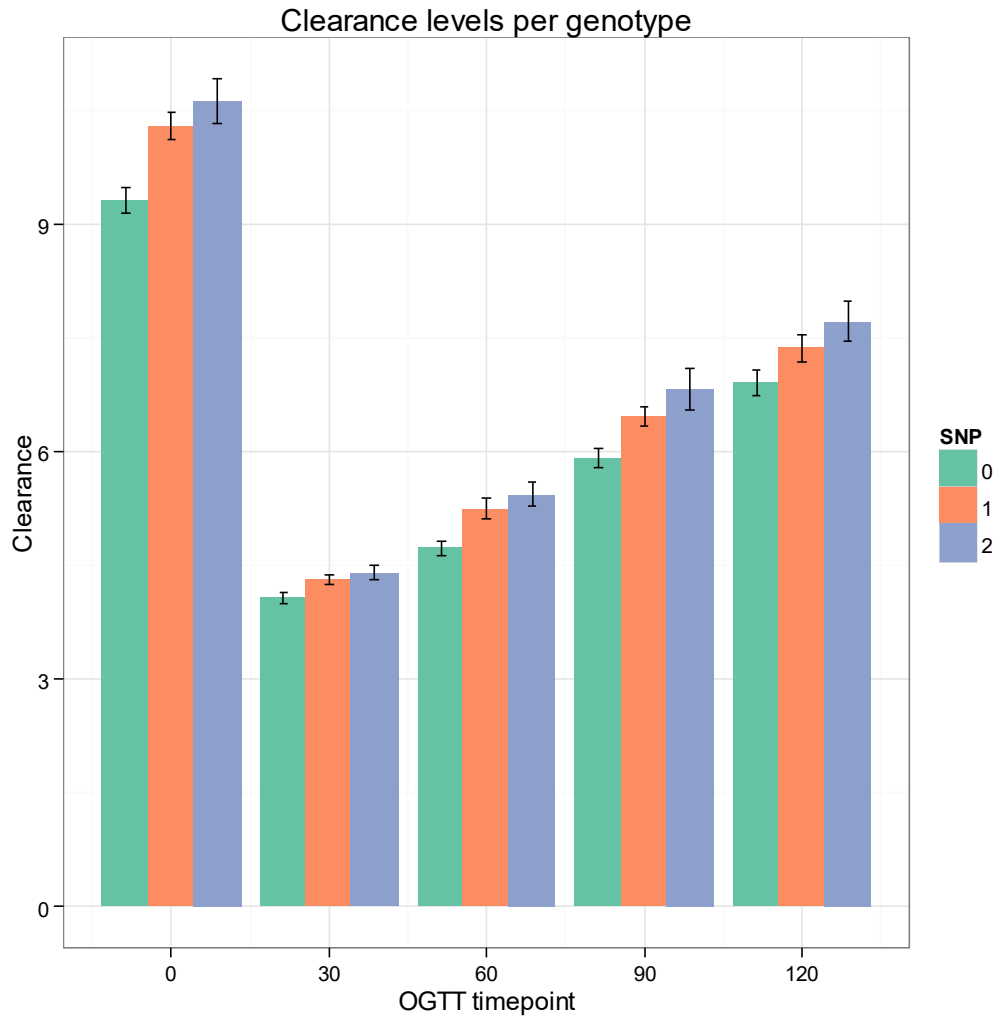
b.



c.



d.



Wir untersuchten auch den Zusammenhang des Glycerin-lead-SNPs rs11629596 und Glycerin in der Subgruppe der Kohorte mit MRT-Daten zu den Fettkompartimenten ($\beta=-0,36$; $p=0,01$). Im zweiten Schritt adjustierten wir das Modell auf subkutanes abdominelles Fettvolumen weiter. Numerisch sank zwar der Absolutwert der Effektgröße etwas ab, aber der Zusammenhang zwischen rs11629596 und Glycerin blieb weiterhin signifikant ($\beta=-0,32$; $p=0,01$). Dies

spricht dafür, dass die Veränderungen des Glycerins nicht mit der veränderten Masse des Fettgewebes zusammenhängen.

Der Effekt des SNPs auf Glycerin (Fettgewebslipolyse) blieb auch erhalten, wenn eine Adjustierung auf Insulinsensitivität erfolgte ($\beta=-0,15$; $p<0,0001$), was dafür sprach, dass der Effekt auf Glycerin nicht durch alleinige insulinsensitivitätsbedingte Veränderung der Lipolyse hervorgerufen wurde.

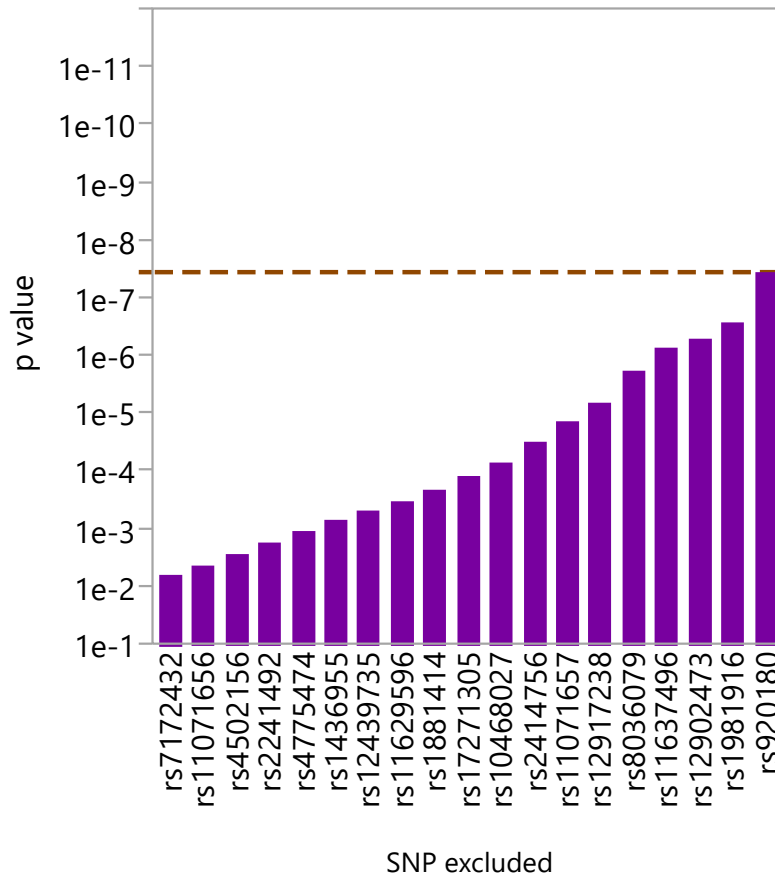
Da in Tierversuchen ein Effekt von Lipolyseprodukten auf die Insulinelimination beobachtet wurde (26,27), testeten wir in einer weiteren konditionellen Analyse, ob der Effekt von rs1425270 auf die Insulinelimination über Glycerin vermittelt sein könnte. Die Effektgröße für rs1425270 sank zwar etwas ab, aber der SNP hatte nach Hinzunahme von Glycerin eine weiterhin signifikante Assoziation mit der Insulinelimination ($\beta=0,07$; $p=0,04$).

SNP × SNP Interaktionen

Während die Analyse des gesamten Lokus mit SKAT und GRF keine Information darüber liefert, welche Variationen für die Assoziation des Phänotyps verantwortlich sind, bleiben bei den Einzel-SNP-Analysen SNP-SNP-Interaktionen und konditionelle Zusammenhänge unberücksichtigt. Um dieses Problem anzugehen und die Träger von potenziellen SNP × SNP-Interaktionen zu lokalisieren, haben wir sequentielle SKAT-Analysen nach dem „leave-one-out“-Prinzip durchgeführt. Im Rahmen dieses Algorithmus wird es zunächst geprüft, ob das Weglassen eines SNPs zu einem niedrigeren p-Wert in der SKAT-Analyse führt. Der SNP, dessen Weglassen zum niedrigsten p-Wert führt, wird vom Modell endgültig eliminiert. Dieser Vorgang wiederholt sich solange, solange es nur noch 2 SNPs übrig geblieben sind oder keine Reduktion des p-Wertes mehr möglich ist. Der Vorgang ist im Falle der Analyse der Insulinelimination in der Abbildung 3 dargestellt.

Abbildung 3

Leave-one-out Analyse für die Insulinelimination. Durch sukzessives Weglassen der SNPs, die am wenigsten zum gemeinsamen Effekt beitragen, von der SKAT-Analyse lassen sich die im Gruppeneffekt am stärksten mitwirkenden SNPs eingrenzen. In diesem Fall konnten von den 21 SNPs 19 nacheinander ausgeschlossen werden, und dadurch konnte eine stetige Reduktion des p-Wertes bis $4 \cdot 10^{-8}$ erreicht werden.



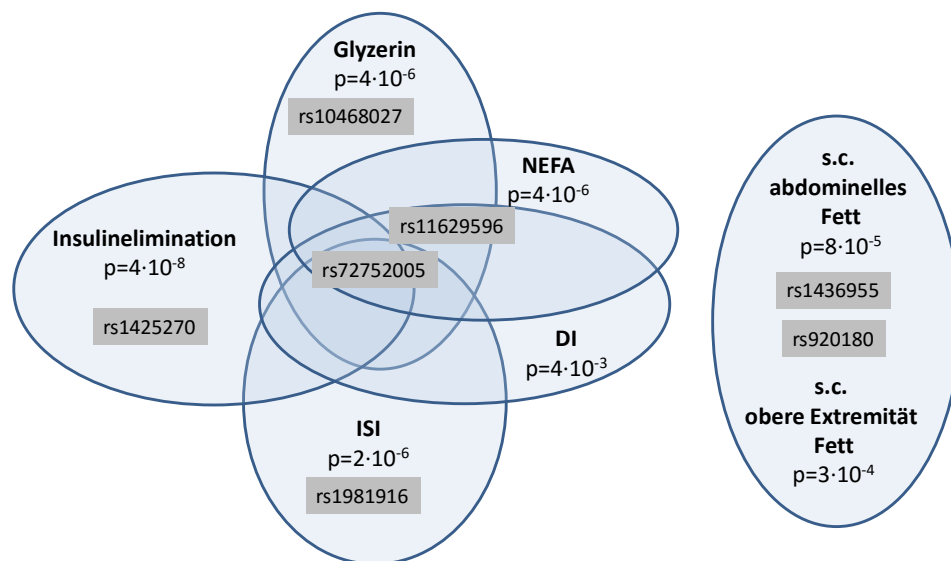
Die verbleibenden SNPs und deren Effekte auf den Phänotyp werden dann in üblichen linearen Regressionsmodellen mit Interaktionsanalyse weiter untersucht.

Wir untersuchten die Phänotypen Dispositionsindex, Insulinsensitivitätsindex, Insulinelimination, Glycerin, NEFA und Subkutanes abdominelles Fettvolumen

mit dieser Methode. Bis auf den Fall des Glycerins konnte der Haupteffekt auf 2 SNPs eingengt werden. Das Ergebnis der sukzessiven leave-one-out SKAT Analysen wird in der Abbildung 4 dargestellt.

Abbildung 4

Das Venn-Diagramm zeigt die Haupteffektträger-SNPs für die Phänotypen Glycerin, Insulinelimination, NEFA, Insulinsensitivität, Dispositionsindex und subkutanes Fett im Abdomen sowie auf den oberen Extremitäten.



Im Falle der subkutanen abdominellen Fettgewebe blieben die SNPs rs1436955 und rs920180 nach dem sukzessiven iterativen Ausschluss der weniger relevanten SNPs im Modell übrig (gemeinsamer p-Wert im SKAT Interaktionskernel-Modell $p=8 \cdot 10^{-5}$).

Bei den Phänotypen Glyzerin, Insulinelimination, NEFA, Insulinsensitivität und Dispositionsindex ist auffallend, dass SNP rs72752005 eine zentrale Rolle in allen Modellen spielt.

In der Untersuchung der SNP-SNP-Interaktionen mit linearen Regressionsmodellen zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen dem gemeinsam interagierenden SNP rs72752005 und dem führenden Effekt-SNP auf den Phänotyp. Die Ergebnisse werden in der Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6

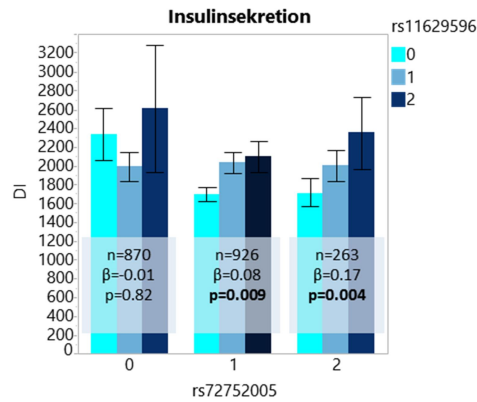
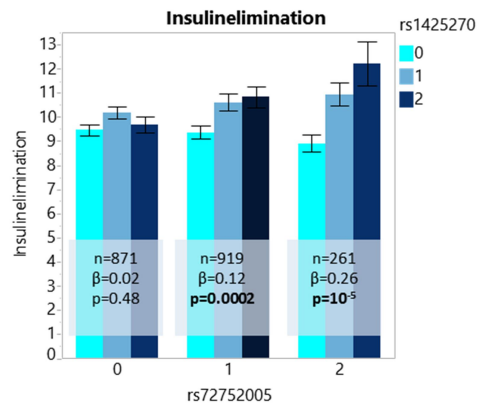
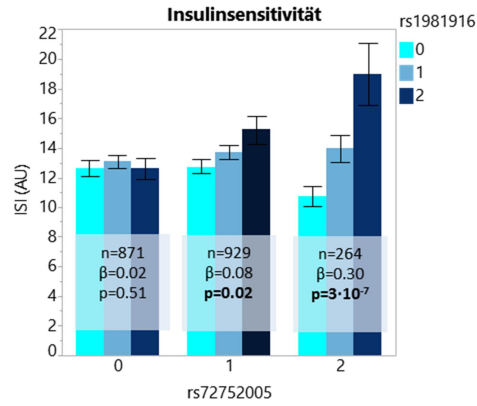
Ergebnisse der Interaktionsuntersuchung. Die Interaktionen sind jeweils zwischen dem lead-SNP und rs72752005 dargestellt.

Trait	Lead-SNP	beta_{lead-SNP}	p_{lead-SNP}	beta_{Interaktion}	p_{Interaktion}
Insulinsensitivität (ISI)	rs1981916	0.08	0.0001	0.08	0.0003
Insulinelimination	rs1425270	0.1	0.00001	0.08	0.0005
Insulinsekretion (DI)	rs11629596	0.06	0.008	0.06	0.005
NEFA	rs11629596	-0.07	0.0009	-0.04	0.02
Glyzerin	rs10468027	0.13	0.0001	0.06	0.02

Die Interaktionen zwischen dem jeweiligen lead-SNP und dem gemeinsamen InteraktionsSNP rs72752005 waren alle signifikant. Bei jeder Interaktion ist auffallend, dass die selteneren Allele des gemeinsamen Interaktions-SNPs rs72752005 die absoluten Effektgrößen der lead-SNPs verstärken. Damit kommt es zu einer erheblichen Verstärkung des Effektes des lead-SNPs bei Trägern des selteneren Allels (G) des SNP rs72752005. Diese Daten werden in der Abbildung 5 gezeigt

Abbildung 5

SNP-SNP-Interaktionen zwischen rs72752005 und den jeweiligen lead-SNPs auf Insulinsensitivität (ISI), Insulinelimination und DI.



Bei homozygoten Trägern des häufigen Allels A im SNP rs72752005 (linke Gruppe von Säulen in den 3 Säulendiagrammen) ist keiner von den lead-SNPs mit dem jeweiligen Effekt signifikant vergesellschaftet. Dies ändert sich jedoch bei den heterozygoten Trägern des selteneren Allels G. Die Effekte werden noch ausgeprägter bei homozygoten Trägern des selteneren Allels G.

In diesen Untersuchungen fand sich ein identischer lead-SNP für NEFA und DI (s. auch Abb. 4). Es stellte sich die Frage, ob die zwei Effekte voneinander unabhängig sind. Nach weiterer Adjustierung des Interaktionsmodells von DI auf NEFA war der lead-SNP rs11629596 weiterhin signifikant mit DI, allerdings mit einer geringeren Effektgröße, vergesellschaftet ($\beta=0,04$, $p=0,04$).

Haplotypanalyse

Haplotypen sind Kombinationen von Allelen, die auf dem mütterlichen oder väterlichen Chromosom liegen. Sie unterliegen *per definitionem* einer geringen Rekombinationsrate und werden daher i.d.R. zusammen vererbt. Der Sinn der Untersuchung von Haplotypen ist, dass sie mit kausalen Varianten näher verbunden sein können als einfache SNPs. Des Weiteren können Haplotypen selber ursächliche Varianten sein (28).

Das Problem der Haplotypanalyse besteht jedoch darin, dass sich Haplotypen mit den modernen Genotypisierungsverfahren nicht genau feststellen lassen können und daher mathematisch/statistisch geschätzt werden müssen (s. Methoden/Berechnungen).

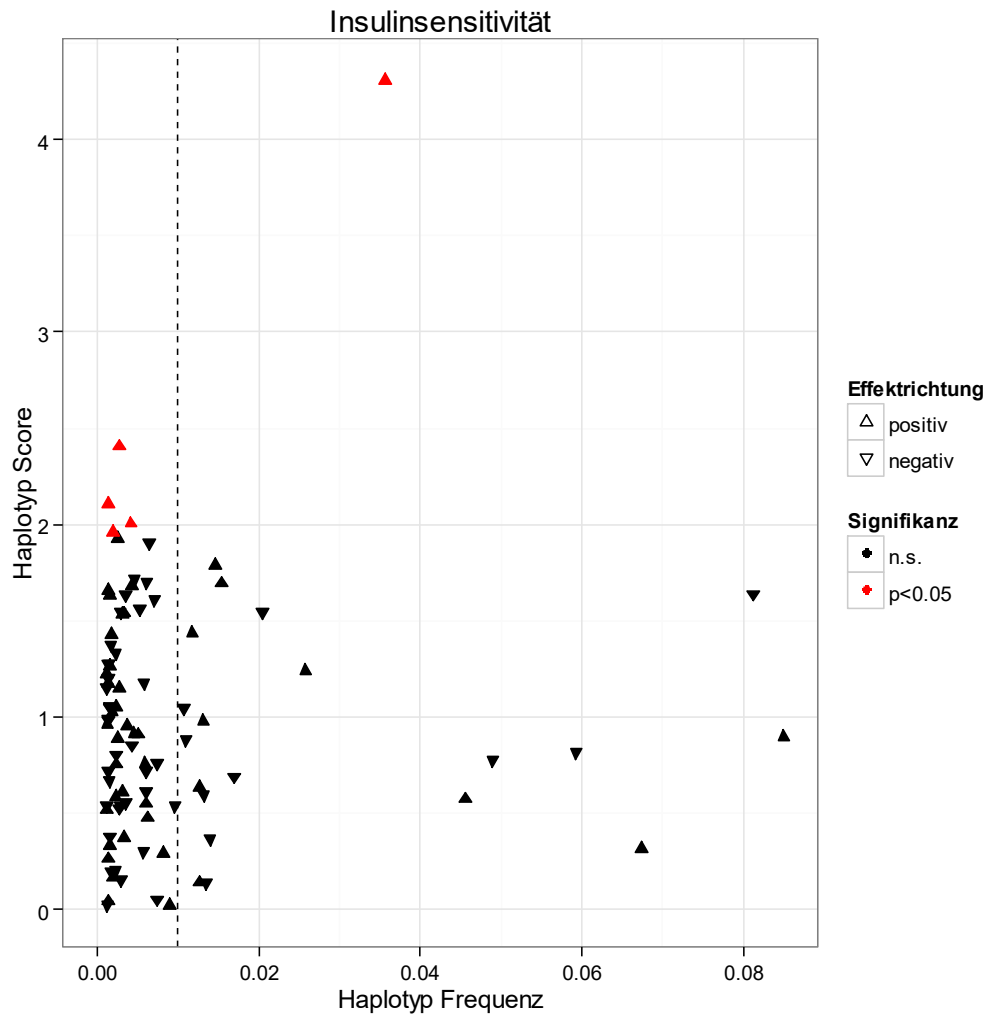
Wir führten Haplotypanalysen mit den Variablen Insulinsensitivität (ISI), Insulinsekretion (Dispositionindex DI), Insulinelimination, subkutanes Fettvolumen, Glycerin und NEFA durch. Als Kovariaten wurden Alter und Geschlecht mit ins Modell genommen. Die detaillierten Ergebnisse werden im Anhang, Tabelle A1 aufgeführt. Für den ISI fanden sich 5 signifikant assoziierte Haplotypen ($p<0,05$), für den DI insgesamt 8, und für die Insulinelimination konnten 6 signifikante Haplotypen gefunden werden. Davon waren jedoch die meisten Haplotypen sehr selten (Häufigkeit $< 1\%$). Unter den häufigeren Haplotypen waren nur sehr wenige signifikant mit dem Phänotyp assoziiert

(Abbildung 6, für die einzelne Auflistung der Haplotypen siehe Tabelle A1 im Anhang). Es fällt auf, dass die einzigen signifikanten häufigen Haplotypen für Insulinsensitivität (ISI) und Insulinsekretion (DI), sowie die effektstärksten Haplotypen für die Insulinelimination, Glycerin und NEFA identisch sind (s. Tabelle 7). Im Gegensatz dazu zeigt sich keiner von den mit subkutanem Fettvolumen signifikant assoziierenden häufigen Haplotypen in der obigen Gruppe.

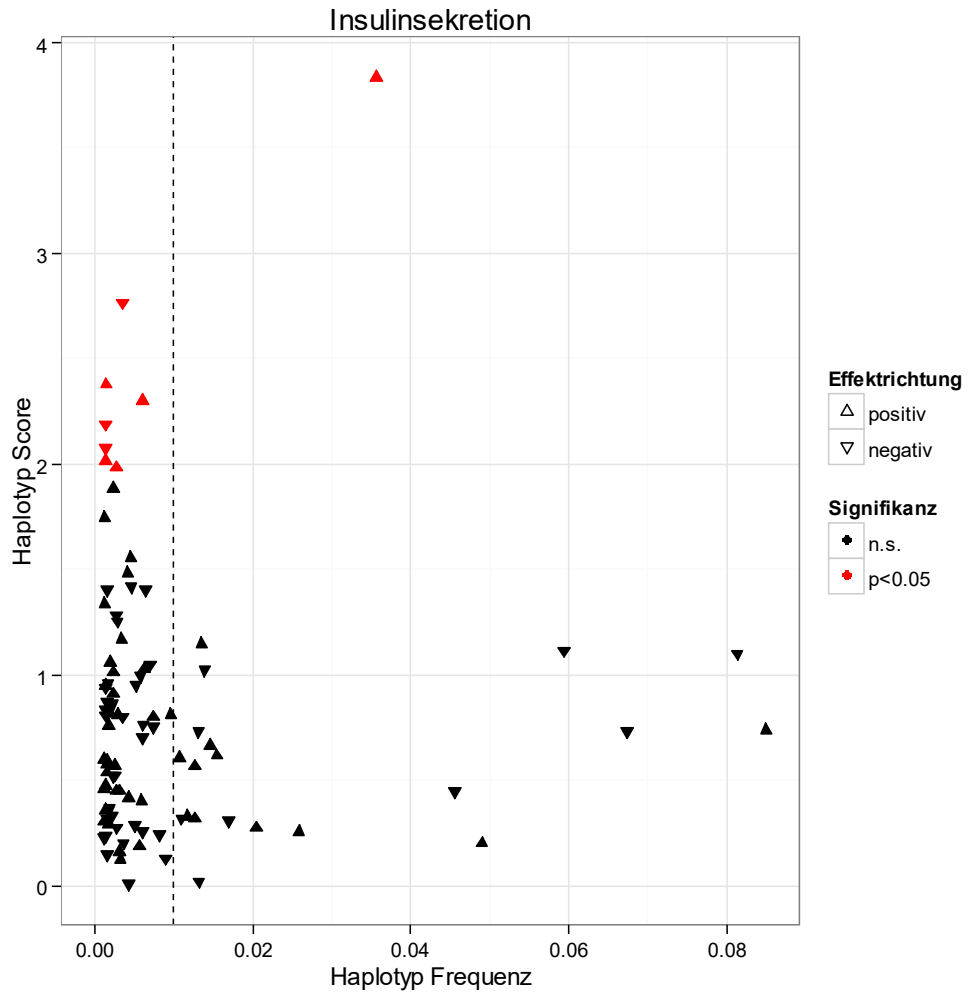
Abbildung 6

Darstellung der Haplotyp-Assoziationen von berechneten Haplotypen mit Insulinsensitivität (a), Insulinsekretion (b), Insulinelimination (c), subkutanem Fettvolumen (d), Glycerin (e) und NEFA (f). Der Score quantifiziert die durch den spezifischen Haplotyp erklärbare Variation im generalisierten linearen Modell (Summe der Residuen im GLM gruppiert nach Haplotypen) und ist somit eine Angabe der Effektgröße und Richtung. Die Häufigkeit von 1% wird mit einer gestrichelten Linie markiert. Die dargestellten Daten sind im Anhang angegeben.

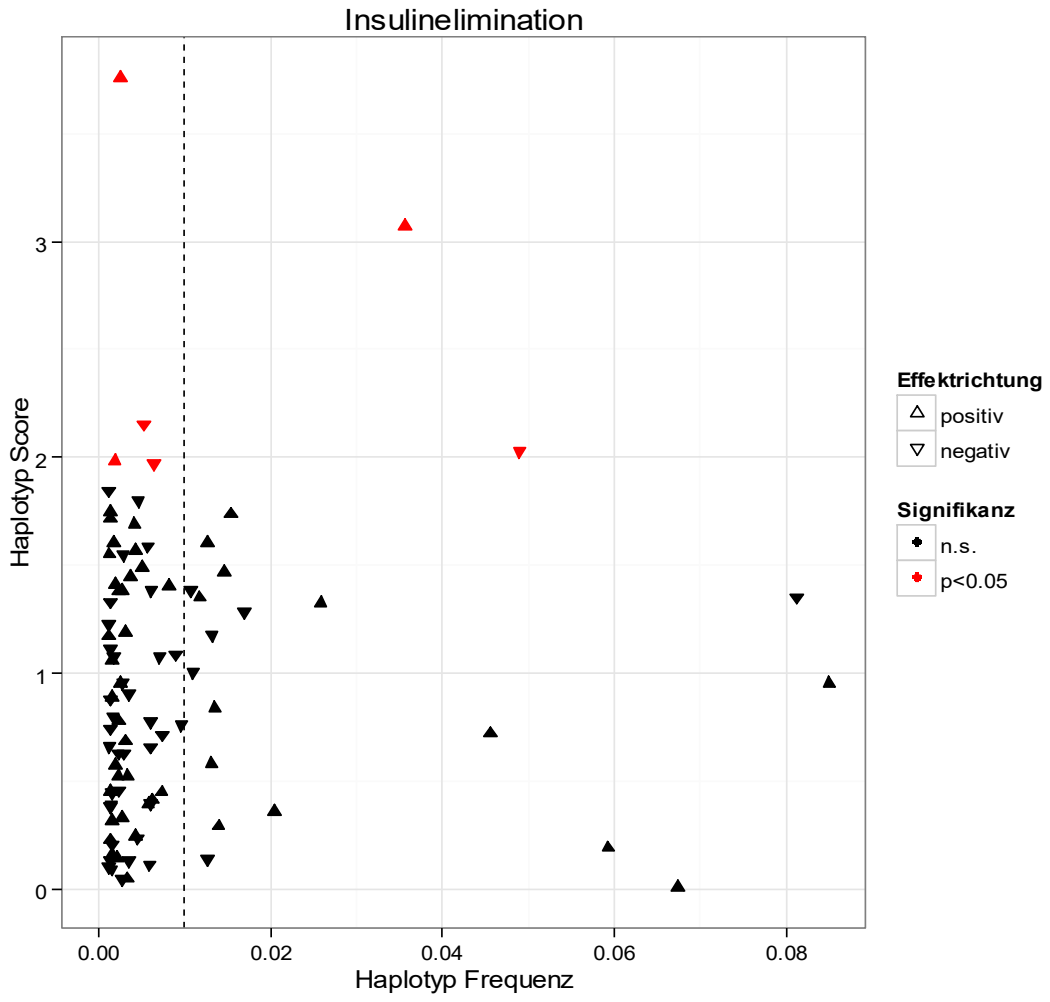
a.



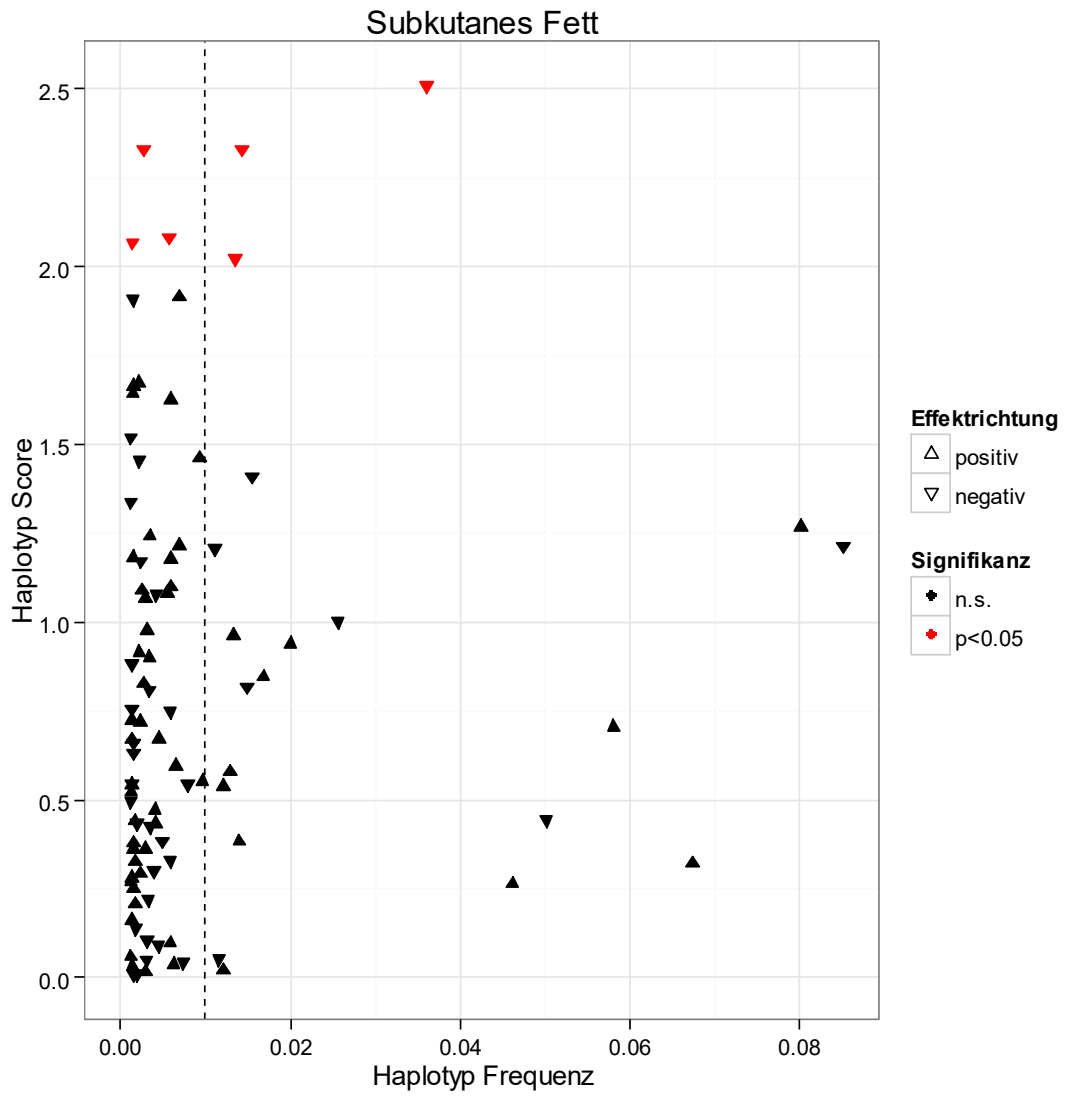
b.



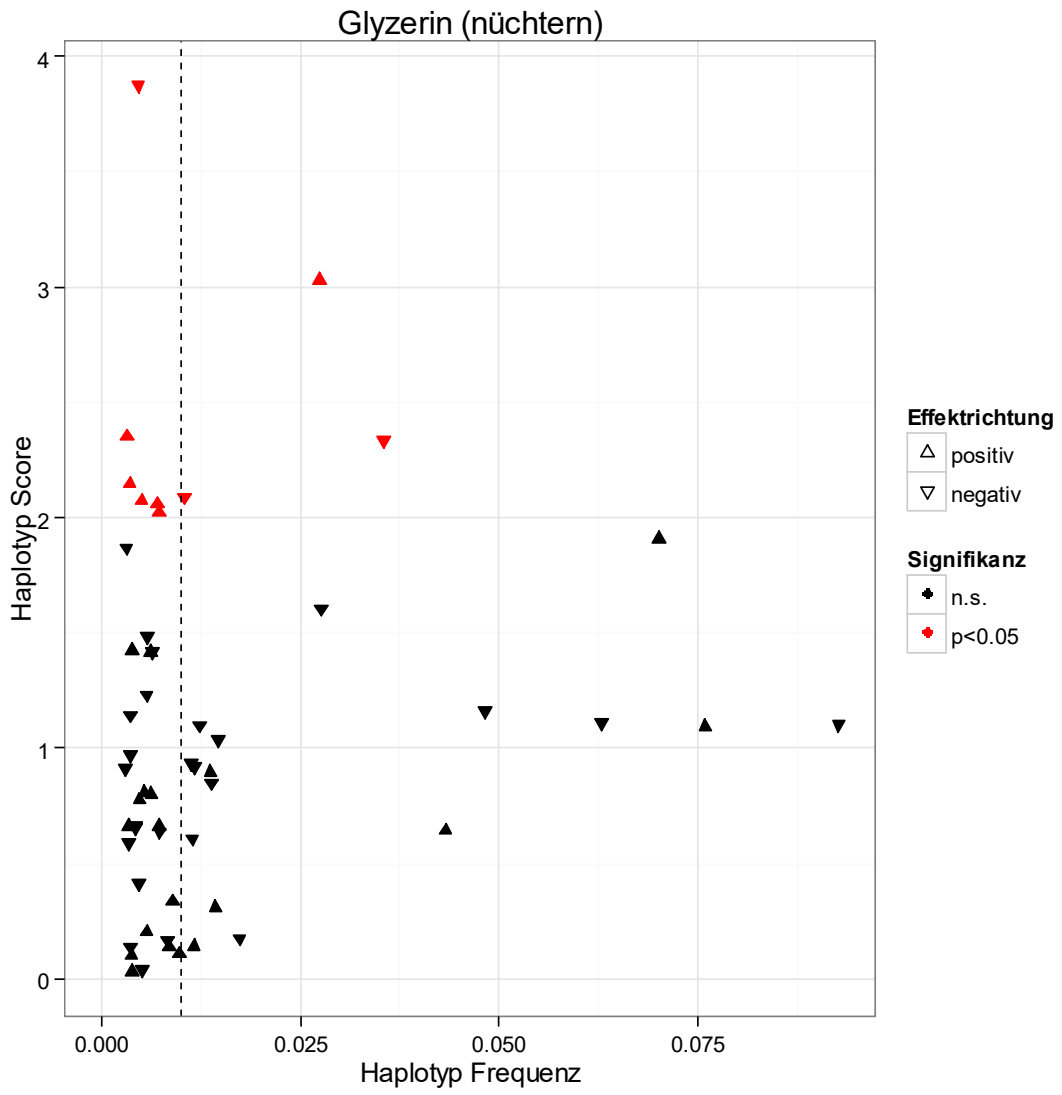
c.



d.



e.



f.

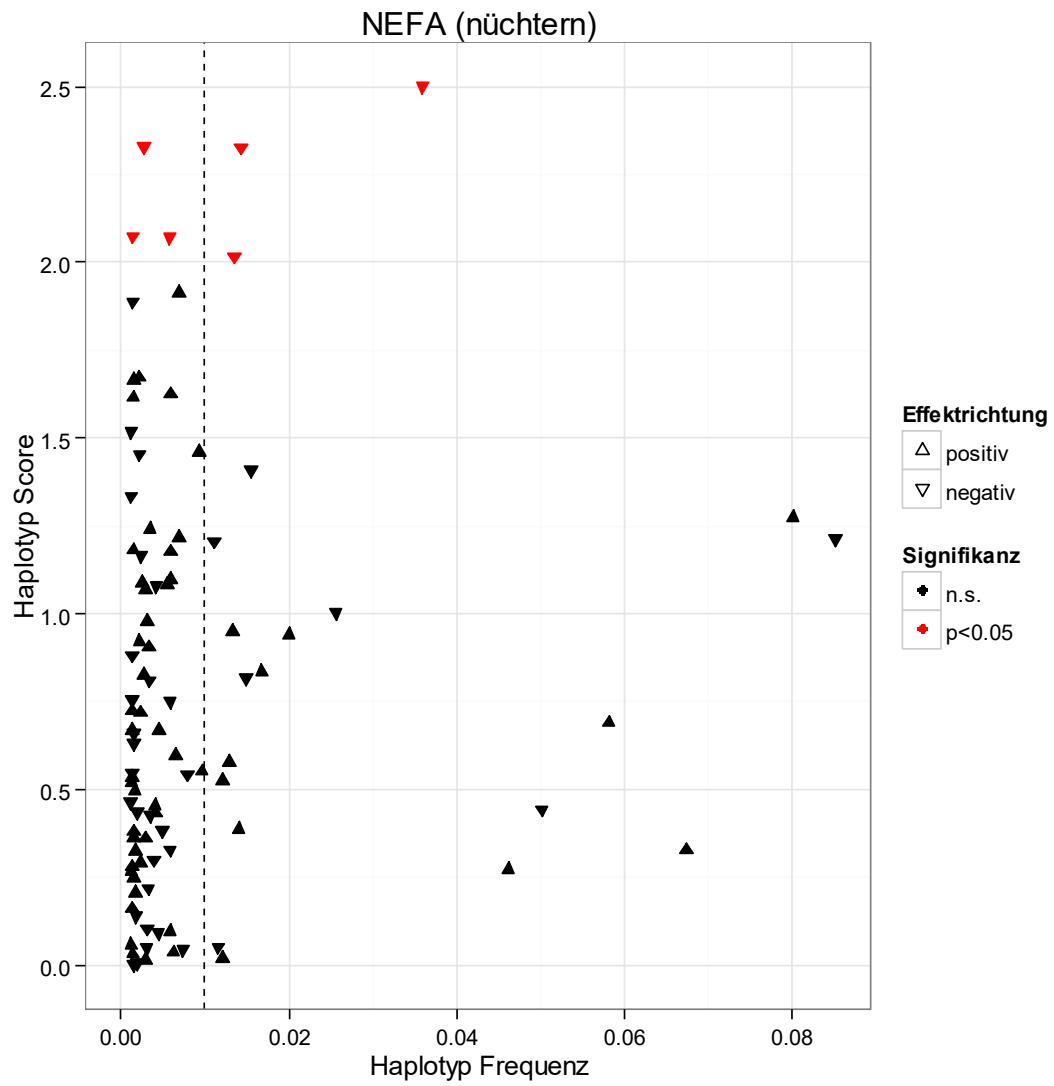


Tabelle 7

Signifikante häufige (>1%) Haplotypen für Insulinsensitivität (ISI), Insulinsekretion (DI), Insulinelimination, subkutanes Fett, Glycerin (nüchtern) und NEFA (nüchtern). Die übereinstimmenden Haplotypen sind durch Fettdruck und Unterstreichen markiert. Der Score quantifiziert die durch die spezifischen Haplotypen erklärable Variation im generalisierten linearen Modell (Summe der Residuen im GLM gruppiert nach Haplotypen) und ist somit eine Angabe der Effektgröße und Richtung.

	<u>s2241492</u>	<u>s12917238</u>	<u>s1981916</u>	<u>s1425270</u>	<u>s2414756</u>	<u>s17271305</u>	<u>s10468027</u>	<u>s11629596</u>	<u>s4502156</u>	<u>s7172432</u>	<u>s1436955</u>	<u>s11637496</u>	<u>s72752005</u>	<u>s11071656</u>	<u>s11071657</u>	<u>s1881414</u>	<u>s12902473</u>	<u>s475474</u>	<u>s8036079</u>	<u>s12439735</u>	<u>s920180</u>	Frequenz	Score	p-Wert
Insulin-sensitivität	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	0.03569	4.30519	2e-05
Insulin-sekretion	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	0.03569	3.83599	0.00013
Insulin-elimination	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	0.03569	3.07321	0.00212
	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	0.049	-2.02948	0.04241
Subkutanes Fett	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	1	2	0.01654	-3.57482	0.00035
	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00952	-2.39256	0.01673
	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.03767	2.21783	0.02657
Glycerin	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	0.03553	-2.34315	0.01912
	2	1	1	1	2	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.01045	-2.08826	0.03677
	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	1	0.02742	3.02842	0.00246
NEFA	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	0.03603	-2.50871	0.01212
	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	2	0.01436	-2.33072	0.01977
	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	2	1	2	1	1	1	1	1	2	0.01346	-2.02351	0.04302

Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei 2273 Teilnehmern der TÜF Studie wurden 21 SNPs genotypisiert. In der region-basierten Untersuchung wurde die in GWAS etablierte Assoziation des *C2CD4A/C2CD4B/VPS13C*-Genlokus mit Diabetes und Insulinsekretion (DI) repliziert. Es zeigten sich neben der bekannten Assoziation mit Insulinsekretion neue, bisher nicht beschriebene Assoziationen mit der Insulinsensitivität (ISI), der Insulinelimination, den Fettkompartimenten (insbesondere subkutanes abdominelles Fett) und dem Glycerinspiegel im Plasma. In den Einzel-SNP-Untersuchungen assoziierten nach Bonferroni-Korrektur 4 SNPs mit ISI, 5 SNPs mit Insulinelimination, 6 mit Glycerin und 1 mit subkutanem abdominellem Fett. Durch die sukzessiven leave-one-out Analysen in der region-basierten Untersuchung zeigt sich, dass SNP rs72752005 eine permissive Rolle im Sinne von SNP × SNP-Interaktionen für alle Effekte bis auf das subkutane abdominelle Fett hat. Erst bei Trägern des G-Allels in rs72752005 manifestieren sich die Effekte von rs1981916 auf ISI, rs11629596 auf DI und NEFA, rs1425270 auf Insulinelimination und rs10468027 auf Glycerin. Homozygotie des G-Allels in rs72752005 verstärkt die Effekte noch weiter. In der Haplotypanalyse zeigt sich ein gemeinsamer Haplotyp für Insulinsensitivität (ISI), Insulinsekretion (DI), Insulinelimination, Glycerin und NEFA, aber nicht für das subkutane Fettvolumen.

4. Diskussion

In dieser Studie haben wir einen bekannten Hotspot von Diabetesgenen in der intensiv phänotypisierten TUF-Kohorte untersucht. Dadurch konnten wichtige neue Hinweise über die Funktion dieser Gruppe von 3 benachbarten Genen auf Chromosom 15 gewonnen werden.

Unsere Daten zeigen, dass die genetische Variation in diesem Bereich nicht nur, wie vorher bekannt, mit höherer Insulinsekretion (bei Trägern des seltenen Allels) sondern auch mit höherer Insulinsensitivität und höherer hepatischer Insulinelimination assoziiert ist, was den Beitrag dieses Genbereichs zum genetischen Risiko des Typ 2 Diabetes noch besser erklärt. Außerdem zeigen sich Effekte dieser Gene auf Plasma-Glyzerin, Plasma-NEFA und das Körperfett, insbesondere das subkutane Fett abdominell und über der oberen Extremität.

Bezüglich der Effekte auf Insulinsekretion, Insulinsensitivität, Insulinelimination, Glyzerin und NEFA konnten wir relevante SNP × SNP-Interaktionen mit SNP rs72752005 in einer Schlüsselrolle identifizieren. Ausserdem fand sich in der Haplotypanalyse ein gemeinsamer Haplotyp, der mit diesen Phänotypen assoziiert war.

Diese Tatsachen sprechen für einen gemeinsamen zugrundeliegenden biologischen Wirkungsweg, auch wenn dieser Mechanismus über unsere Studie nicht in Detail geklärt werden kann. Dabei könnten alle diese Funktionen mit der Betazelle zusammenhängen. In einer kombinierten Untersuchung von Chromatinstruktur und mRNA-Transkription wurde der Bereich der in GWAS detektierten SNPs rs7172432 und rs11071657 als ungewöhnlich langer, pankreasspezifischer Enhancer (ein sog. Stretch-enhancer) identifiziert (29). Nach Genexpressionsdaten werden *C2CD4A* und *C2CD4B* am stärksten im Pankreas exprimiert (10). SNP rs72752005 befindet sich in einer intergenischen Region zwischen *C2CD4A* und *C2CD4B*, inmitten des beschriebenen Stretch-Enhancers. Ein vorstellbarer Mechanismus zur Regulierung der hepatischen Insulinelimination über die Funktion der Betazelle ist ein bekannter

Zusammenhang zwischen Insulinburst-Amplituden und hepatischer Insulinextraktion. Bei der pulsatilen Sekretion von Insulin bestimmt nach den Daten von Meier et al die maximale Amplitude des Bursts die Extraktion des Insulin in der Leber (30). Dazu passend sinkt die hepatische Insulinextraktion nach einer partiell-pankreatokomtiebedingten Reduktion der Insulinburstmasse in Hunden deutlich (31). Ein beschriebener Mechanismus zur Regulation der hepatischen Insulinextraktion von der Betazelle aus ist das zusammen mit den Insulingranula ausgeschiedene Zink, das in der Leber über Inhibition der clathrinabhängigen Endozytose die Insulinextraktion hemmt (32). Auf der anderen Seite beeinflusst die hepatische Insulinextraktion nach Daten aus Hunderversuchen die systemische Insulinsensitivität (33). Auch in Menschen korrelieren Insulinelimination und systemische Insulinsensitivität sehr gut (34). Darüber hinaus zeigte eine familienbasierte Studie eine enge genetische Korrelation zwischen diesen zwei Größen (35). Somit wäre es möglich, dass die in unserer Studie beschriebene genetisch bedingte Veränderung der Insulinelimination und der Insulinsensitivität primär auf eine Betazell-dysfunktion zurückzuführen ist.

Da die in unserer Studie beschriebene SNP × SNP-Interaktion um rs72752005 für das subkutane abdominale Fettvolumen nicht nachvollzogen werden konnte, und unter den Haplotypen, die mit subkutanem Fett assoziiert waren keiner auch mit den anderen Phänotypen vergesellschaftet war, ist es möglich, dass es sich hier um einen gesonderten, fettgewebsspezifischen Effekt handelt. Das Gen *VPS13C* wird am höchsten im Fettgewebe exprimiert, im Pankreas findet eine mittelgradige Expression statt (10). Das Fehlen einer Interaktion wäre auch eine Erklärung dafür, warum wir bei der region-basierten Untersuchung mit dem Interaktionskernel des SKAT-Algorithmus nur eine borderline Signifikanz für subkutanes Fettvolumen fanden. Bei der deutlich niedrigeren Fallzahl in der Gruppe der durch MRT gemessenen Fettkompartimente könnte es aber auch an statistischer Power für den Nachweis dieser Interaktion mangeln. Auf jeden Fall spricht die hier sehr hohe Effektgröße (standardisierter Betakoeffizient) für einen eigenständigen Effekt

auf das Fettgewebe. Hypothetisch besteht zwar die Möglichkeit, dass ein größeres Fettgewebsvolumen über höhere Glycerin- und/oder NEFA-Spiegel Auswirkungen auf Betazellfunktion (36) oder Insulinelimination (26) hat. Allerdings sprechen aktuell mehrere Faktoren dagegen. Erstens waren in den konditionellen Analysen die Effekte voneinander unabhängig (Glycerin vom subkutanen Fettvolumen, Insulinelimination von Glycerin). Zweitens zeigt sich hier die stärkste Assoziation mit dem als metabolisch benigne geltenden subkutanen Fett, und nicht mit dem metabolisch malignen ektopischen Leberfett (37) oder dem viszeralen Fett (38). Physiologisch wäre jedoch die Kausalkette auch in der anderen Richtung plausibel. Nach diesem Modell könnte die primäre Ursache der beobachteten phänotypischen Veränderungen in der Betazelle liegen. Eine dysfunktionelle Insulinsekretion mit einer reduzierten Burstamplitude würde zu einer reduzierten hepatischen Insulinextraktion führen. Daraus würde sich ein höherer peripherer Insulinspiegel ergeben, was nach Tierversuchsdaten eine Expansion der Fettgewebe bewirken könnte (39).

Sollte ein *lex parsimoniae* ursächlich für die im Zusammenhang mit dem untersuchten Genbereich beobachteten, diversen metabolischen Veränderungen existieren, ist es allerdings nicht einfach erklärbar, warum die lead-SNPs für diese Effekte doch unterschiedlich sind. Es gibt jedoch einige Beispiele, dafür, dass die ursächliche Veränderung von SNPs durch einen gelinkten anderen Varianten im Genom hervorgerufen werden kann (40,41).

Interessanterweise fand sich in einer genomweiten Linkage-Studie für Insulinelimination als stärkstes Signal ein Bereich auf dem Chromosom 15, dessen proximaler Rand nicht sehr weit, 2 MB, entfernt von unserem untersuchten Locus liegt (42).

Eine vor kurzem publizierte Studie weist auf eine unterschiedliche Expression des *C2CD4A*-Gens in Inseln bei Mäusen in Diabetes hin. In dieser Studie wurde der Unterschied in der mRNA-Expression von 106 aus dem Menschen bekannten Diabetesgenen zwischen einem adipösen, zum Diabetes neigenden (NZO) und einem adipösen, aber nicht diabetesgefährdeten Mausstamm (ob-ob) untersucht. In der diabetischen NZO-Maus wurde das Ortholog des

C2CD4A-Gens nach Kohlenhydratbelastung deutlich mehr exprimiert (43). Ob das in diesem Fall Folge oder Ursache der Hyperglykämie war, lässt sich leider nicht klären.

Die biologische Funktion des *C2CD4*-Gens hinsichtlich des Metabolismus ist weitgehend unbekannt. Die Region wurde ursprünglich als *NLF-1* (nuclear localised factor-1) Gen beschrieben, und als inflammatorisches Gen vermutet, weil seine Expression durch Interferon-1 β und nuclear factor κ B (NF- κ B) hochreguliert wird. Als Kernprotein könnte das Genprodukt bei der Regulation der Zellarchitektur eine Rolle spielen, und seine Funktion bei der Inflammation könnte eine Erhöhung der vaskulären Permeabilität sein (44). *VPS13C* ist eines von den 4 humanen Homologen des vakuolären Sortierungsproteins 13 des Hefepilzes (yeast vacuolar sorting Protein 13). Das beinahe ubiquitär exprimierte Genprodukt spielt wahrscheinlich beim intrazellulären Proteintransport eine Rolle.

Zusammenfassend zeigt unsere Arbeit die pleiotrope Funktion eines bekannten, in GWAS entdeckten Diabeteslokus. Durch gezielte Genotypisierung von Tag-SNPs konnten bedeutsame neue Erkenntnisse zur Funktion dieses Genbereichs gewonnen werden. Wir konnten zu dem bisher bekannten Einfluss auf die Insulinsekretion, eine Modulation der Insulinsensitivität, der Insulinelimination, von Glycerin/Fettsäurespiegeln finden. Es wurde auch demonstriert, dass die meisten dieser Funktionen einer starken SNP x SNP-Interaktion unterliegen. Diese Tatsachen sprechen dafür, dass es sich bei den *C2CD4A/C2CD4B/VPS13C*-Genen um metabolische Master-Regulatoren handeln könnte, die eine zielgerichtete weitere Abklärung der Funktion durch Untersuchung der Genexpression in humanen Betazellen sowie durch Untersuchung von genmanipulierten Tiermodellen rechtfertigt.

5. Zusammenfassung

Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs) im *VPS13C/C2CD4A/C2CD4B*-Lokus waren in genomweiten Assoziationsstudien mit Typ 2 Diabetes, Nüchtern glukose, 2-Stunden-Glukose im oralen Glukosetoleranztest (OGTT) und Insulinsekretion assoziiert. Einige von diesen teilweise moderat gelinkten SNPs zeigen entgegengesetzte Effektrichtungen. Das funktionelle Korrelat dieser Varianten ist noch weitgehend unbekannt. Das Ziel dieser Studie war, durch Anwendung komplexer genetischer Untersuchungen in der extensiv phänotypisierten TÜF-Kohorte neue Erkenntnisse über diesen Genbereich zu gewinnen.

Metabolische Variablen und 21 genotypisierte Tag-SNPs wurden in 2273 Teilnehmern der TÜF Studie untersucht. In einer Subgruppe standen auch mittels MRI erhobene Daten über die Körperfettverteilung zur Verfügung. Die Daten wurden mit sequence kernel Associationstests (SKAT), genetischen random field Modellen (GRF), Einzel-SNP-Analysen, Interaktionstests und Haplotypanalysen ausgewertet.

Es zeigten sich neben der bekannten Assoziation mit Insulinsekretion (Dispositionindex, DI) neue, bisher nicht beschriebene Assoziationen mit der Insulinsensitivität (Insulinsensitivitätsindex, ISI), der Insulinelimination, den Fettkompartimenten (insbesondere subkutanes abdominelles Fett), den freien Fettsäuren (NEFA) und dem Glyzerinspiegel. Für ISI, DI, Insulinelimination, NEFA und Glyzerin zeigten sich SNP x SNP-Interaktionen mit der Beteiligung eines gemeinsamen SNPs, nämlich rs72752005. Für diese Phänotypen wurde auch ein gemeinsamer, signifikant assoziierter Haplotyp gefunden.

Genetische Variation in den Genen *VPS13C/C2CD4A/C2CD4B* ist mit mehreren, von der Ätiologie her wahrscheinlich zusammenhängenden metabolischen Effekten assoziiert. Bei dem Effekt auf das subkutane Fettvolumen könnte ein gesonderter Wirkmechanismus vorliegen.

Literaturverzeichnis

1. Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, Ferreira T, Segrè AV, Steinthorsdottir V, et al. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2012 Sep;44(9):981–90.
2. Scott RA, Lagou V, Welch RP, Wheeler E, Montasser ME, Luan J, et al. Large-scale association analyses identify new loci influencing glycemic traits and provide insight into the underlying biological pathways. *Nature Genetics* [Internet]. 2012 Aug 12 [cited 2012 Aug 23]; Available from: <http://www.nature.com/ng/journal/vaop/ncurrent/full/ng.2385.html>
3. Ng HJ, Gloyn AL. Bridging the gap between genetic associations and molecular mechanisms for type 2 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2013 Dec;13(6):778–85.
4. Staiger H, Machicao F, Fritsche A, Haring H-U. Pathomechanisms of Type 2 Diabetes Genes. *Endocr Rev.* 2009 Oct 10;30(6):557–85.
5. Yamauchi T, Hara K, Maeda S, Yasuda K, Takahashi A, Horikoshi M, et al. A genome-wide association study in the Japanese population identifies susceptibility loci for type 2 diabetes at UBE2E2 and C2CD4A-C2CD4B. *Nat Genet.* 2010 Oct;42(10):864–8.
6. Saxena R, Hivert M-F, Langenberg C, Tanaka T, Pankow JS, Vollenweider P, et al. Genetic variation in GIPR influences the glucose and insulin responses to an oral glucose challenge. *Nat Genet.* 2010 Feb;42(2):142–8.
7. Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I, Saxena R, Soranzo N, Jackson A, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nature genetics.* 2010 Feb 17;42(2):105–16.
8. Boesgaard TW, Grarup N, Jørgensen T, Borch-Johnsen K, Hansen T, Pedersen O. Variants at DGKB/TMEM195, ADRA2A, GLIS3 and C2CD4B loci are associated with reduced glucose-stimulated beta cell function in middle-aged Danish people. *Diabetologia.* 2010 Aug;53(8):1647–55.
9. Grarup N, Overvad M, Sparsø T, Witte DR, Pisinger C, Jørgensen T, et al. The diabetogenic VPS13C/C2CD4A/C2CD4B rs7172432 variant impairs glucose-stimulated insulin response in 5,722 non-diabetic Danish individuals. *Diabetologia* [Internet]. 2011 Jan [cited 2011 Feb 18]; Available from: <http://www.springerlink.com/content/k074545j7j32gku6/>
10. Strawbridge RJ, Dupuis J, Prokopenko I, Barker A, Ahlqvist E, Rybin D, et al. Genome-Wide Association Identifies Nine Common Variants Associated With Fasting Proinsulin Levels and Provides New Insights Into the

- Pathophysiology of Type 2 Diabetes. *Diabetes* [Internet]. 2011 Aug 26 [cited 2011 Sep 19]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21873549>
11. Prokopenko I, Poon W, Mägi R, Prasad B R, Salehi SA, Almgren P, et al. A Central Role for GRB10 in Regulation of Islet Function in Man. *PLoS Genet*. 2014 Apr 3;10(4):e1004235.
 12. Saxena R, Elbers CC, Guo Y, Peter I, Gaunt TR, Mega JL, et al. Large-Scale Gene-Centric Meta-Analysis across 39 studies Identifies Type 2 Diabetes Loci. *American Journal of Human Genetics* [Internet]. 2012 Feb 8 [cited 2012 Feb 14]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22325160>
 13. Wu MC, Lee S, Cai T, Li Y, Boehnke M, Lin X. Rare-variant association testing for sequencing data with the sequence kernel association test. *Am J Hum Genet*. 2011 Jul 15;89(1):82–93.
 14. He Z, Zhang M, Zhan X, Lu Q. Modeling and testing for joint association using a genetic random field model. *Biom*. 2014 März;n/a – n/a.
 15. Franks PW, Christophi CA, Jablonski KA, Billings LK, Delahanty LM, Horton ES, et al. Common variation at PPARGC1A/B and change in body composition and metabolic traits following preventive interventions: the Diabetes Prevention Program. *Diabetologia*. :1–6.
 16. Kantartzis K, Rittig K, Balletshofer B, Machann J, Schick F, Porubska K, et al. The Relationships of Plasma Adiponectin with a Favorable Lipid Profile, Decreased Inflammation, and Less Ectopic Fat Accumulation Depend on Adiposity. *Clinical Chemistry*. 2006 Oct 1;52(10):1934–42.
 17. Machann J, Thamer C, Schnoedt B, Haap M, Häring H-U, Claussen CD, et al. Standardized assessment of whole body adipose tissue topography by MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2005 Apr;21(4):455–62.
 18. Stefan N, Kantartzis K, Häring H-U. Causes and metabolic consequences of Fatty liver. *Endocr Rev*. 2008 Dec;29(7):939–60.
 19. Barrett JC. Haploview: Visualization and Analysis of SNP Genotype Data. *Cold Spring Harb Protoc*. 2009 Oct 1;2009(10):pdb.ip71.
 20. Sinnwell JP, Schaid DJ, Yu Z. haplo. stats: Statistical analysis of haplotypes with traits and covariates when linkage phase is ambiguous. R package version [Internet]. 2005 [cited 2014 Dec 29];1(2). Available from: <http://cran.r-project.org/web/packages/haplo.stats/>
 21. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999 Sep;22(9):1462–70.

22. Kadowaki T, Miyake Y, Hagura R, Akanuma Y, Kajinuma H, Kuzuya N, et al. Risk factors for worsening to diabetes in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia*. 1984 Jan;26(1):44–9.
23. Rossell R, Gomis R, Casamitjana R, Segura R, Vilardell E, Rivera F. Reduced hepatic insulin extraction in obesity: relationship with plasma insulin levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983 Mar;56(3):608–11.
24. Faber OK, Christensen K, Kehlet H, Madsbad S, Binder C. Decreased insulin removal contributes to hyperinsulinemia in obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981 Sep;53(3):618–21.
25. Ionita-Laza I, Lee S, Makarov V, Buxbaum JD, Lin X. Sequence Kernel Association Tests for the Combined Effect of Rare and Common Variants. *The American Journal of Human Genetics*. 2013 Jun 6;92(6):841–53.
26. Wiesenthal SR, Sandhu H, McCall RH, Tchipashvili V, Yoshii H, Polonsky K, et al. Free fatty acids impair hepatic insulin extraction in vivo. *Diabetes*. 1999 Apr 1;48(4):766–74.
27. Yoshii H, Lam TKT, Gupta N, Goh T, Haber CA, Uchino H, et al. Effects of portal free fatty acid elevation on insulin clearance and hepatic glucose flux. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006 Jun;290(6):E1089–97.
28. Stram DO, Seshan VE. Multi-SNP Haplotype Analysis Methods for Association Analysis. In: Elston RC, Satagopan JM, Sun S, editors. *Statistical Human Genetics* [Internet]. Humana Press; 2012 [cited 2014 Dec 28]. p. 423–52. Available from: http://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-61779-555-8_23
29. Parker SCJ, Stitzel ML, Taylor DL, Orozco JM, Erdos MR, Akiyama JA, et al. Chromatin stretch enhancer states drive cell-specific gene regulation and harbor human disease risk variants. *PNAS*. 2013 Oct 29;110(44):17921–6.
30. Meier JJ, Veldhuis JD, Butler PC. Pulsatile insulin secretion dictates systemic insulin delivery by regulating hepatic insulin extraction in humans. *Diabetes*. 2005 Jun;54(6):1649–56.
31. Matveyenko AV, Veldhuis JD, Butler PC. Mechanisms of impaired fasting glucose and glucose intolerance induced by an approximate 50% pancreatectomy. *Diabetes*. 2006 Aug;55(8):2347–56.
32. Tamaki M, Fujitani Y, Hara A, Uchida T, Tamura Y, Takeno K, et al. The diabetes-susceptible gene SLC30A8/ZnT8 regulates hepatic insulin clearance. *J Clin Invest*. 2013 Oct 1;123(10):4513–24.

33. Ader M, Stefanovski D, Kim SP, Richey JM, Ionut V, Catalano KJ, et al. Hepatic insulin clearance is the primary determinant of insulin sensitivity in the normal dog. *Obesity (Silver Spring)*. 2014 May;22(5):1238–45.
34. Cohen P, Barzilai N, Barzilai D, Karnieli E. Correlation between insulin clearance and insulin responsiveness: Studies in normal, obese, hyperthyroid, and Cushing's syndrome patients. *Metabolism*. 1986 Aug;35(8):744–9.
35. Goodarzi MO, Langefeld CD, Xiang AH, Chen Y-DI, Guo X, Hanley AJG, et al. Insulin sensitivity and insulin clearance are heritable and have strong genetic correlation in Mexican Americans. *Obesity (Silver Spring)*. 2014 Apr;22(4):1157–64.
36. Wagner R, Staiger H, Ullrich S, Stefan N, Fritsche A, Häring H-U. Untangling the interplay of genetic and metabolic influences on beta-cell function: Examples of potential therapeutic implications involving TCF7L2 and FFAR1. *Mol Metab*. 2014 Jun;3(3):261–7.
37. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med*. 2008 Aug 11;168(15):1609–16.
38. Yamashita S, Nakamura T, Shimomura L, Nishida M, Yoshida S, Kotani K, et al. Insulin Resistance and Body Fat Distribution: Contribution of visceral fat accumulation to the development of insulin resistance and atherosclerosis. *Diabetes Care*. 1996 Mar 1;19(3):287–91.
39. Mehran AE, Templeman NM, Brigidi GS, Lim GE, Chu K-Y, Hu X, et al. Hyperinsulinemia Drives Diet-Induced Obesity Independently of Brain Insulin Production. *Cell Metabolism*. 2012 Dezember;16(6):723–37.
40. Claussnitzer M, Dankel SN, Klocke B, Grallert H, Glunk V, Berulava T, et al. Leveraging Cross-Species Transcription Factor Binding Site Patterns: From Diabetes Risk Loci to Disease Mechanisms. *Cell*. 2014 Jan 16;156(1–2):343–58.
41. Smemo S, Tena JJ, Kim K-H, Gamazon ER, Sakabe NJ, Gómez-Marín C, et al. Obesity-associated variants within FTO form long-range functional connections with IRX3. *Nature*. 2014 Mar 20;507(7492):371–5.
42. Guo X, Cui J, Jones MR, Haritunians T, Xiang AH, Chen Y-DI, et al. Insulin clearance: confirmation as a highly heritable trait, and genome-wide linkage analysis. *Diabetologia*. 2012 Aug;55(8):2183–92.
43. Kluth O, Matzke D, Schulze G, Schwenk RW, Joost H-G, Schürmann A. Differential transcriptome analysis of diabetes resistant and sensitive mouse islets reveals significant overlap with human diabetes susceptibility genes. *Diabetes*. 2014 Jul 22;

44. Warton K, Foster NC, Gold WA, Stanley KK. A novel gene family induced by acute inflammation in endothelial cells. *Gene*. 2004 Nov 10;342(1):85–95.

Erklärungen zum Eigenanteil

Robert Wagner hat die aktuelle Studie konzipiert, die Daten ausgewertet und das Manuskript und die Veröffentlichung selbstständig verfasst.

Prof. Dr. Andreas Fritsche und Prof. Dr. Hans-Ulrich Häring haben die TÜF-Studie und Kohorte konzipiert, die Daten zur Verfügung gestellt und die Doktorarbeit betreut.

Prof. Dr. Fausto Machicao hat die Genotypisierungen durchgeführt, die Daten zur Verfügung gestellt und das Manuskript korrigiert.

Prof. Dr. Harald Staiger war an der Konzeption der Studie beteiligt und hat das Manuskript korrigiert.

Dr. Martin Heni war an der Auswertung der Daten beteiligt und hat das Manuskript korrigiert.

Dr. Jürgen Machann und Prof. Dr. Fritz Schick führten die MR-basierte Körperfettverteilungsuntersuchungen durch und stellten diese Daten zur Verfügung.

Anhang

Tabelle A1

Haplotype-score Ergebnisse für errechnete Haplotypen im untersuchten genetischen Bereich und ihren Assoziationen mit Insulinsensitivität (ISI) (a), Insulinsekretion (Dispositionindex DI) (b) und Insulinelimination (c). Das Allel wird mit 1 oder 2 (seltenes, häufiges Allel) gekennzeichnet. Die Haplotypen werden nach der Größe des Effekt-Scores geordnet. Die signifikanten Haplotypen mit einer Häufigkeit > 1% werden mit Fettschrift gekennzeichnet.

a. Insulinsensitivität (ISI).

#	rs221492	rs12917238	rs1981916	rs1425270	rs2414756	rs17271305	rs10468027	rs11629596	rs4502156	rs7172432	rs1436955	rs11637496	rs27252005	rs11071656	rs11071657	rs1881414	rs12902473	rs4725474	rs8036079	rs12439735	rs920180	Frequenz	Score	p-Wert
1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	1	2	1	0.0064	-1.90189	0.05719
2	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00462	-1.71078	0.08712
3	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	1	0.00611	-1.6972	0.08966
4	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	2	1	1	2	2	1	2	1	1	0.08138	-1.65618e	0.09769
5	2	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	2	0.00357	-1.632	0.10268
6	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	2	0.00709	-1.60974	0.10745
7	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	1	1	0.0052	-1.56465	0.11766
8	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1	2	0.00285	-1.54408	0.12257
9	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	1	0.02044	-1.54318	0.12279
10	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	0.00168	-1.37345	0.16961
11	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	0.0022	-1.28631	0.19834
12	2	1	1	1	2	1	1	2	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	2	0.00145	-1.27767	0.20136
13	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	1	2	2	1	1	2	1	2	1	0.00135	-1.2734	0.20288
14	2	1	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	1	0.00134	-1.20084	0.22981
15	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00578	-1.17499	0.24
16	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	0.0012	-1.15277	0.24901
17	1	1	1	2	1	1	2	1	1	1	1	2	2	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00158	-1.05348	0.29212

#	cs2711492	cs1917238	cs1981916	cs1425270	cs2114756	cs17271305	cs10468027	cs11629596	cs4502156	cs7172432	cs1436955	cs11637496	cs72752005	cs11021656	cs11021656	cs1881414	cs12902473	cs4725474	cs8036079	cs12439735	cs920180	Frequenz	Score	p-Wert
18	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	1	0.00154	-1.0479	0.29468
19	2	1	1	1	2	1	1	1	1	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	0.01069	-1.04579	0.29566
20	1	1	2	2	1	1	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	1	0.00134	-0.98848	0.32292
21	1	1	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	0.00143	-0.98539	0.32443
22	1	1	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	1	0.00439	-0.90819	0.36378
23	2	1	1	1	2	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.011	-0.88199	0.37778
24	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.05938	-0.81013	0.41786
25	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	2	0.00234	-0.8033	0.4218
26	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	0.04899	-0.77372	0.4391
27	2	1	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	0.00742	-0.7577	0.44863
28	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	2	1	2	1	1	1	1	1	2	0.00134	-0.72056	0.47118
29	1	1	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00609	-0.71523	0.47447
30	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	0.01701	-0.68933	0.49062
31	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	1	1	1	2	1	1	1	2	2	0.00149	-0.66999	0.50286
32	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	1	0.00608	-0.60866	0.54275
33	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	1	2	0.01316	-0.59141	0.55425
34	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	1	0.00346	-0.55446	0.57927
35	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	0.00121	-0.54243	0.58752
36	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	1	1	1	2	2	1	1	1	2	0.00965	-0.53783	0.5907
37	1	1	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	2	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00281	-0.53717	0.59115
38	1	1	1	2	2	2	1	2	2	2	1	2	2	1	2	1	1	1	1	1	2	0.00279	-0.52518	0.59946
39	1	1	2	2	2	2	1	2	1	1	1	2	2	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00162	-0.38458	0.70055
40	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	2	1	2	1	1	0.01393	-0.3556	0.72214
41	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00572	-0.29295	0.76956
42	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	0.00224	-0.20694	0.83606
43	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	1	1	2	1	1	1	1	1	2	0.00303	-0.19615	0.84449

#	cs2711492	cs1917228	cs1981916	cs1425270	cs2114756	cs17271305	cs10468027	cs11629596	cs4802156	cs7172432	cs1436955	cs11637496	cs7752005	cs11021656	cs1881414	cs12902473	cs4775474	cs8036079	cs12439735	cs920180	Frequenz	Score	p-Wert	
44	1	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	1	0.00171	-0.19328	0.84674
45	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	1	2	2	1	1	2	1	2	1	0.01354	-0.13773	0.89045
46	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	2	0.00735	-0.05054	0.95969
47	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1	2	0.00124	-0.02021	0.98387
48	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	0.00892	0.02227	0.98224
49	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	1	0.00143	0.03887	0.96899
50	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	2	0.01263	0.13866	0.88972
51	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	2	1	1	2	2	1	2	1	2	0.00193	0.16399	0.86974
52	1	1	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	0.00133	0.247	0.80491
53	1	1	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	1	0.00821	0.27828	0.7808
54	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	0.06739	0.31787	0.75058
55	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	2	1	1	0.00151	0.33117	0.74052
56	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	1	0.00323	0.40473	0.68568
57	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1	0.00618	0.46513	0.64184
58	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	1	0.00123	0.51706	0.60512
59	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	2	0.00602	0.5496	0.58259
60	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	2	2	1	2	1	1	0.0456	0.5657	0.5716
61	2	1	1	1	2	1	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	1	2	0.00225	0.58495	0.55858
62	1	1	2	2	2	1	1	1	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	1	0.0031	0.61204	0.54051
63	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	2	1	2	1	1	1	1	1	2	0.01272	0.63333	0.52652
64	1	1	2	2	2	1	1	1	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	1	0.00238	0.75098	0.45267
65	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	0.00592	0.75648	0.44936
66	1	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00507	0.90845	0.36364
67	2	2	2	2	2	2	1	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00458	0.91238	0.36157
68	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	1	0.08496	0.92023	0.35745
69	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	2	1	2	1	1	1	1	1	2	0.00242	0.93698	0.34877

#	cs2741492	cs1981916	cs1425270	cs214756	cs17271305	cs1046807	cs11629596	cs4502156	cs7172432	cs1436955	cs11637496	cs7752005	cs11021656	cs1884144	cs12902473	cs4775474	cs8036079	cs12439735	cs920180	Frequenz	Score	p-Wert
70	1	1	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00124	0.96374	0.33517
71	1	1	2	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	1	0.01313	0.97645	0.32884
72	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	1	2	2	1	2	2	1	2	0.00186	1.0255	0.30513
73	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	2	2	1	1	2	2	1	2	1	0.00362	1.02676	0.30453
74	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	0.00233	1.0479	0.29469
75	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	0.00278	1.14899	0.25056
76	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	2	1	0.00133	1.17282	0.24087
77	2	1	1	1	2	1	1	1	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	0.0012	1.22661	0.21997
78	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	2	0.02584	1.23934	0.21522
79	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	0.00152	1.26302	0.20658
80	1	1	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	1	2	2	1	1	2	1	0.0118	1.41447	0.15722
81	1	1	2	2	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	2	1	1	2	1	0.00181	1.42797	0.1533
82	1	1	2	2	2	1	1	1	2	2	1	1	1	1	2	2	1	2	1	0.00313	1.53572	0.12461
83	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	2	1	1	1	2	1	2	0.00341	1.54165	0.12316
84	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	2	1	2	2	1	0.00131	1.65699	0.09752
85	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	2	2	1	1	0.00428	1.679	0.09315
86	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	1	0.00144	1.69389	0.09029
87	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	2	0.01547	1.69775	0.08955
88	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	0.01464	1.78794	0.07379
89	1	1	2	2	2	1	1	1	2	2	2	1	1	1	1	1	2	1	2	0.00256	1.92861	0.05378
90	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	1	1	2	1	1	1	1	0.00424	1.9297	0.05364
91	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	2	2	1	1	2	1	2	0.00195	1.9608	0.0499
92	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	1	1	2	2	1	2	1	0.00136	2.10701	0.03512
93	2	1	1	1	2	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	2	1	2	1	0.00279	2.40404	0.01621
94	1	1	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1	0.03569	4.30519	2e-05

b. Insulinsekretion (Disposition Index DI)

#	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	Frequenz	Score	p-Wert	
1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0.00357	-2.76427	0.00571
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0.00134	-2.18913	0.02859
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00135	-2.07659	0.03784
4	2	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00462	-1.41545	0.15694
5	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0.00154	-1.40437	0.16021
6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00641	-1.40333	0.16052
7	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0.00279	-1.28377	0.19922
8	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00285	-1.25213	0.21052
9	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.05933	-1.1186	0.26331
10	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.08124	-1.11087	0.26662
11	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00709	-1.06187	0.2883
12	2	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.01393	-1.0255	0.30513
13	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0.00577	-0.99435	0.32005
14	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00168	-0.96192	0.33609
15	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00521	-0.95433	0.33992
16	2	1	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0.00134	-0.9407	0.34686
17	1	1	1	2	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00158	-0.86778	0.38551
18	2	1	1	1	2	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0.00225	-0.86567	0.38667
19	1	1	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0.00143	-0.83263	0.40505
20	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00143	-0.80713	0.41959
21	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0.00346	-0.80097	0.42315
22	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00611	-0.76367	0.44506
23	2	1	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0.00741	-0.75219	0.45194
24	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.06739	-0.73367	0.46315

#	cs2711492	cs1917228	cs1981916	cs1425270	cs2114756	cs17271305	cs10468027	cs11629596	cs4502156	cs7172432	cs1436955	cs11637496	cs72752005	cs11021656	cs11021656	cs1881414	cs12902473	cs8036079	cs12439735	cs920180	Frequenz	Score	p-Wert	
25	1	1	2	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	0.01313	-0.73146	0.4645
26	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	2	1	1	0.00608	-0.70146	0.48302
27	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	2	1	2	1	1	1	1	1	2	0.00249	-0.5229	0.60104
28	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	0.00224	-0.51495	0.60659
29	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	2	2	1	2	1	1	0.04562	-0.44887	0.65352
30	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	1	2	0.00186	-0.36643	0.71405
31	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	1	1	1	2	1	1	1	2	2	0.00149	-0.31901	0.74972
32	2	1	1	1	2	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.011	-0.3166	0.75155
33	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	0.017	-0.30583	0.75973
34	1	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00507	-0.28518	0.77551
35	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	0.00227	-0.28503	0.77562
36	1	1	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	2	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00281	-0.27457	0.78364
37	1	1	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.0061	-0.25585	0.79806
38	1	1	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	1	0.00822	-0.2405	0.80994
39	1	1	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	0.00134	-0.23007	0.81804
40	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	0.00121	-0.22709	0.82035
41	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	2	2	1	1	2	2	1	2	1	1	0.0037	-0.17345	0.8623
42	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	2	1	1	0.00151	-0.14767	0.8826
43	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	0.00892	-0.1299	0.89665
44	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	1	2	0.01316	-0.02069	0.9835
45	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	2	2	1	1	1	2	0.00428	-0.00632	0.99496
46	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	1	0.00328	0.13875	0.88965
47	1	1	2	2	2	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00313	0.16046	0.87252
48	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00573	0.17208	0.86338
49	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	0.049	0.19585	0.84473
50	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	1	2	0.02583	0.2577	0.79664

#	cs2711492	cs1917238	cs1981916	cs1425270	cs2114756	cs17271305	cs10468027	cs11629596	cs4802156	cs7172432	cs1436955	cs11637496	cs72752005	cs11021656	cs11021656	cs1881414	cs12902473	cs8036079	cs12439735	cs920180	Frequenz	Score	p-Wert	
51	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	1	0.02044	0.28555	0.77522
52	1	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	1	0.00171	0.28957	0.77214
53	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	1	0.00123	0.3028	0.76204
54	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	2	0.01263	0.31631	0.75177
55	1	1	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	1	2	2	1	1	2	1	2	1	0.01178	0.33026	0.7412
56	1	1	2	2	1	1	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	1	0.00134	0.35621	0.72168
57	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	0.00592	0.40086	0.68852
58	1	1	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	1	0.00433	0.4154	0.67785
59	1	1	2	2	2	1	1	1	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	1	0.0031	0.44959	0.653
60	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	0.00277	0.45302	0.65054
61	2	1	1	1	2	1	1	1	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	1	0.0012	0.45567	0.64863
62	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	2	1	2	0.00133	0.47611	0.634
63	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	2	1	2	1	1	1	1	1	2	0.01272	0.56408	0.5727
64	2	1	1	1	2	1	1	2	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	2	0.00145	0.56866	0.56959
65	1	1	2	2	2	1	1	1	2	2	2	1	1	1	1	1	1	2	1	2	1	0.00256	0.57114	0.5679
66	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	0.00152	0.57271	0.56684
67	1	1	2	2	2	2	1	2	1	1	1	2	2	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00162	0.59289	0.55326
68	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	0.0012	0.60013	0.54842
69	2	1	1	1	2	1	1	1	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	1	0.01069	0.60803	0.54317
70	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	1	0.01546	0.61678	0.53738
71	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	2	0.01464	0.6631	0.50727
72	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	1	0.08504	0.73736	0.4609
73	1	1	2	2	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	2	1	1	0.00181	0.75962	0.44748
74	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	2	0.00734	0.79844	0.42461
75	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	1	1	1	2	2	1	1	1	2	0.00965	0.81113	0.41729
76	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	1	1	2	1	1	1	1	1	2	0.00297	0.81173	0.41695

#	cs2241492	cs1981916	cs12917238	cs1425270	cs214756	cs17271305	cs1046807	cs11629596	cs4502156	cs7172432	cs1436955	cs11637496	cs72752005	cs11021656	cs11021656	cs1884444	cs12902473	cs4775474	cs8036079	cs12439735	cs920180	Frequenz	Score	p-Wert
77	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	1	2	1	0.00194	0.81441	0.41541
78	1	1	2	2	2	1	1	1	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	1	0.00238	0.90942	0.36313
79	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	1	2	1	2	2	1	2	0.00131	0.94852	0.34287
80	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	0.00232	1.01597	0.30964
81	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1	0.00619	1.03848	0.29905
82	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	2	1	1	2	2	1	2	1	2	0.00193	1.05699	0.29052
83	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	1	2	2	1	1	2	1	2	1	0.01353	1.14755	0.25115
84	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	2	1	2	0.00341	1.16847	0.24262
85	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	0.00124	1.338	0.1809
86	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	1	1	2	1	1	1	1	1	2	0.00419	1.48289	0.1381
87	2	2	2	2	2	2	1	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00458	1.5563	0.11964
88	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1	2	0.00124	1.74704	0.08063
89	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	2	0.00234	1.88326	0.05966
90	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00279	1.9844	0.04721
91	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00136	2.01303	0.04411
92	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	2	0.00602	2.30254	0.0213
93	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00152	2.33094	0.01976
94	1	1	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1	2	0.03569	3.83599	0.00013

c. Insulinelimination.

#	cs221492	cs1981916	cs12917238	cs1425270	cs2414756	cs17271305	cs10468027	cs11629596	cs4502156	cs2122432	cs1436955	cs11637966	cs27252005	cs11071656	cs1881414	cs12902473	cs475424	cs8036029	cs12439735	cs920180	Frequenz	Score	p-Wert	
1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	1	1	0.00521	-2.1539	0.03125
2	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	0.049	-2.02977	0.04238
3	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	1	2	1	0.00641	-1.96907	0.04895
4	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	0.00121	-1.84589	0.06491
5	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00462	-1.80113	0.07168
6	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00573	-1.58799	0.11229
7	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1	2	0.00285	-1.54877	0.12144
8	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	1	0.00611	-1.38596	0.16576
9	2	1	1	1	2	1	1	1	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	1	0.01069	-1.38525	0.16597
10	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	2	1	1	2	2	1	2	1	1	0.08124	-1.35314	0.17601
11	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	1	2	2	1	1	2	1	2	1	0.00135	-1.33087	0.18323
12	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	0.01698	-1.28438	0.19901
13	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	0.0012	-1.22792	0.21948
14	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	1	2	0.01317	-1.1769	0.23924
15	2	1	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	1	0.00134	-1.11317	0.26563
16	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	0.00892	-1.08895	0.27618
17	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	2	0.00709	-1.07755	0.28124
18	1	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	1	0.00171	-1.07732	0.28134
19	2	1	1	1	2	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.011	-1.0075	0.31369
20	1	1	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	2	2	1	2	1	0.00281	-0.95623	0.33896
21	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	2	0.00357	-0.9074	0.3642
22	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	2	1	2	1	1	1	1	1	2	0.00134	-0.8795	0.37913
23	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	0.00168	-0.7965	0.42574
24	1	1	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.0061	-0.77553	0.43803
25	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	1	1	1	2	2	1	1	1	2	0.00965	-0.76188	0.44613
26	1	1	2	2	1	1	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	1	0.00134	-0.74467	0.45647
27	2	1	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	0.00741	-0.71454	0.47489
28	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1	2	0.00124	-0.66342	0.50706
29	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	1	0.00608	-0.65811	0.51047
30	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.00227	-0.63017	0.52858
31	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	1	1	2	1	1	1	1	1	2	0.00297	-0.62901	0.52934
32	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	2	0.00234	-0.45728	0.64747
33	1	1	2	2	2	2	1	2	1	1	1	2	2	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00162	-0.44625	0.65542
34	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	2	0.00602	-0.39692	0.69143
35	2	1	1	1	2	1	1	2	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	2	0.00145	-0.3886	0.69757
36	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	2	1	2	0.00133	-0.38272	0.70193

#	cs2711492	cs1981916	cs1425270	cs214756	cs17271305	cs1046807	cs11629596	cs4802156	cs717432	cs1436955	cs11637496	cs72752005	cs11021656	cs11021656	cs1881414	cs12902473	cs4725474	cs8036079	cs12439735	cs920180	Frequenz	Score	p-Wert
37	2	2	2	2	2	2	1	2	2	1	1	2	1	1	2	2	1	1	1	1	0.00458	-0.23738	0.81236
38	1	1	1	2	1	1	2	1	1	1	1	2	2	1	1	2	2	1	2	1	0.00158	-0.20724	0.83582
39	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	0.01262	-0.13782	0.89038
40	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	0.00346	-0.13372	0.89362
41	1	1	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	0.00143	-0.13313	0.89409
42	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	0.00592	-0.11539	0.90814
43	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	0.00123	-0.10609	0.91551
44	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	1	1	1	2	1	1	1	2	0.00149	-0.09289	0.92599
45	1	1	1	2	2	2	1	2	2	2	1	2	2	1	2	1	1	1	1	2	0.00279	-0.04805	0.96167
46	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	0.0674	0.00872	0.99304
47	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	0.00328	0.04988	0.96022
48	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	1	0.00225	0.14571	0.88415
49	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	2	1	2	0.00154	0.16064	0.87238
50	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	1	0.05933	0.1913	0.84829
51	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	0.00143	0.22752	0.82002
52	1	1	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	0.00433	0.24507	0.8064
53	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	2	1	2	1	0.01395	0.29275	0.76971
54	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	2	1	0.00151	0.31572	0.75221
55	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	0.00277	0.33061	0.74094
56	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	0.02044	0.3609	0.71817
57	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	1	2	1	0.00577	0.39641	0.6918
58	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	1	1	0.00621	0.41344	0.67928
59	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	0.00735	0.45026	0.65253
60	1	1	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	0.00134	0.4514	0.6517
61	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	2	1	2	0.00341	0.52326	0.60079
62	2	1	1	1	2	1	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	2	0.00225	0.52389	0.60035
63	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	2	1	1	2	2	1	2	1	0.00193	0.57674	0.56412
64	1	1	2	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	0.01313	0.58176	0.56073
65	1	1	2	2	2	1	1	1	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	0.0031	0.68678	0.49222
66	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	2	2	1	2	1	0.04562	0.72172	0.47047
67	1	1	2	2	2	1	1	1	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	0.00238	0.77922	0.43585
68	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	1	2	2	1	1	2	1	2	0.01353	0.83769	0.4022
69	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.00152	0.88925	0.37387
70	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	2	1	2	1	1	1	1	2	0.00249	0.95387	0.34015
71	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	0.08504	0.95451	0.33982
72	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	1	0.00153	1.06304	0.28776
73	2	1	1	1	2	1	1	1	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	0.0012	1.17289	0.24084
74	1	1	2	2	2	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	2	2	1	2	1	0.00313	1.19019	0.23397

#	cs2741492	cs12917238	cs1981916	cs1425270	cs2414756	cs17271305	cs10468027	cs11629596	cs4502156	cs7172432	cs1436955	cs11637496	cs72752005	cs11021656	cs1884144	cs12902473	cs4725474	cs8036079	cs12439735	cs920180	Frequenz	Score	p-Wert
75	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	2	0.02582	1.32716	0.18446
76	1	1	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	1	2	2	1	1	2	1	2	0.01178	1.35092	0.17672
77	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	0.00232	1.37961	0.16771
78	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	2	1	2	1	0.00279	1.38352	0.1665
79	1	1	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	2	1	0.00822	1.40446	0.16018
80	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	1	2	0.00194	1.41229	0.15786
81	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	2	2	1	1	2	2	1	2	1	0.0037	1.44751	0.14776
82	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	0.01465	1.46825	0.14204
83	1	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	1	2	1	0.00507	1.48921	0.13643
84	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	0.00124	1.55168	0.12074
85	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	2	2	1	1	2	0.00428	1.56918	0.1166
86	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	2	1	2	1	1	1	1	2	0.01272	1.60412	0.10869
87	1	1	2	2	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	2	1	0.00181	1.60548	0.10839
88	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	1	1	2	1	1	1	1	2	0.00419	1.69217	0.09061
89	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	1	2	1	2	2	1	0.00131	1.7187	0.08567
90	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	0.01545	1.73672	0.08244
91	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	1	1	1	2	2	1	2	1	0.00136	1.74968	0.08017
92	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	1	0.00186	1.98506	0.04714
93	1	1	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1	2	0.03569	3.07321	0.00212
94	1	1	2	2	2	1	1	1	2	2	2	1	1	1	1	1	1	2	1	2	0.00256	3.75875	0.00017

d. Subkutanes Fett

#	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	Frequenz	Score	p-Wert
ks20180	1	2																																		0.03603	-2.50871	0.01212	
ks12A39735	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.01436	-2.33072	0.01977
ks8036029	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00274	-2.33002	0.01981
ks475472A	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00576	-2.08299	0.03725
ks12902473	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.0014	-2.06831	0.03861
ks1881414	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.01346	-2.02351	0.04302
ks11071657	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00141	-1.90689	0.05654
ks11071656	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.0012	-1.5186	0.12886
ks2752005	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00218	-1.45434	0.14585
ks1163796	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.0155	-1.41008	0.15852
ks1436955	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00119	-1.33832	0.18079
ks2122432	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.08524	-1.21356	0.22492
ks4502156	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.01108	-1.20614	0.22776
ks11629596	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00237	-1.17096	0.24161
ks10A68027	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00417	-1.0791	0.28054
ks17271305	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.0256	-1.00235	0.31618
ks2A1A756	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00131	-0.88129	0.37816
ks1981916	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.01496	-0.81878	0.41291
ks12917238	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00337	-0.80847	0.41882
ks22A1A92	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00128	-0.75521	0.45012
ks1425270	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00582	-0.74927	0.4537
ks1981916	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00148	-0.66054	0.50891
ks12917238	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00145	-0.63188	0.52746
ks22A1A92	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00131	-0.54654	0.58469
ks1425270	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00792	-0.54227	0.58763
ks1981916	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00118	-0.4953	0.62039
ks12917238	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.0502	-0.44226	0.6583
ks22A1A92	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00188	-0.43524	0.66339
ks1425270	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00342	-0.42493	0.67089
ks1981916	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00491	-0.38313	0.70162
ks12917238	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00581	-0.32989	0.74148
ks22A1A92	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00391	-0.29919	0.7648
ks1425270	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00321	-0.21882	0.82679
ks1981916	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.0018	-0.1393	0.88921
ks12917238	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00305	-0.10421	0.91701
ks22A1A92	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.00443	-0.09156	0.92705

#	CS21A1492	CS1981916	CS1425270	CS21A14756	CS17271305	CS10468027	CS11629596	CS4502156	CS7172432	CS1436955	CS11637496	CS72752005	CS11021656	CS1881414	CS12902473	CS4775474	CS8036079	CS12439735	CS920180	Frequenz	Score	p-Wert	
37	2	1	1	1	2	1	1	1	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	2	1	0.01158	-0.05204	0.9585
38	1	1	2	2	2	1	1	1	2	2	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00302	-0.04908	0.96086
39	2	1	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	2	1	2	2	1	2	0.00738	-0.04373	0.96512
40	2	1	1	1	2	1	1	2	2	2	2	1	1	2	1	1	1	1	1	2	0.00195	-0.00827	0.9934
41	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	1	0.00146	-0.00819	0.99346
42	1	1	1	2	2	2	1	2	2	2	1	2	2	1	2	1	1	1	1	2	0.00293	0.01528	0.98781
43	1	1	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	1	2	1	1	2	1	2	1	0.01211	0.02053	0.98362
44	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	0.0014	0.03135	0.97499
45	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00623	0.03622	0.9711
46	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	1	2	2	1	1	1	1	2	0.00117	0.05869	0.9532
47	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	2	0.00582	0.09632	0.92327
48	2	2	2	2	2	2	1	2	2	1	1	2	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00126	0.16044	0.87253
49	1	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	0.00166	0.20631	0.83655
50	1	1	2	2	1	1	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	0.00151	0.24877	0.80354
51	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	2	2	1	2	1	0.0462	0.2634	0.79224
52	2	1	1	1	2	1	1	1	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	0.00117	0.26853	0.78829
53	2	1	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	0.00127	0.27924	0.78006
54	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	0.00228	0.29165	0.77055
55	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	0.06744	0.32114	0.74811
56	1	1	2	2	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	2	1	0.00174	0.32512	0.74509
57	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	0.00147	0.36181	0.71749
58	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	0.00294	0.36244	0.71702
59	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	2	1	0.00148	0.3789	0.70476
60	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	2	1	2	1	1	0.01398	0.38285	0.70183
61	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	2	2	1	1	1	0.00412	0.43186	0.66584
62	2	1	1	1	2	1	1	2	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	2	0.00164	0.43957	0.66025
63	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	1	1	2	1	1	1	1	2	0.00403	0.46998	0.63837
64	2	1	1	1	2	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	1	0.00122	0.52113	0.60227
65	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	2	2	0.01206	0.53824	0.59041
66	1	1	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	0.00131	0.54379	0.58659
67	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	1	1	1	2	2	1	1	1	0.00963	0.55193	0.581
68	1	1	2	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	0.01295	0.57843	0.56297
69	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	1	2	1	0.00645	0.59648	0.55085
70	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	2	1	0.0013	0.66958	0.50313
71	1	1	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	0.00449	0.67134	0.502
72	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	1	0.05815	0.70551	0.48049
73	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	2	0.00227	0.71834	0.47255
74	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	1	2	2	1	1	2	1	2	0.00125	0.72357	0.46933

p-Wert	Score	Frequenz	cs970180	cs12439735	cs8036079	cs4775474	cs12902473	cs1884144	cs11021657	cs11021656	cs7752005	cs11637496	cs1436955	cs7172432	cs4502156	cs11629596	cs10468027	cs17271305	cs2144756	cs1425270	cs1981916	cs12917238	cs2211492	#
0.40874	0.82611	0.00265	2	1	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	75
0.39818	0.84487	0.0168	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	2	76
0.36805	0.90013	0.00337	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	77
0.3604	0.91461	0.00217	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	78
0.34817	0.93814	0.02002	1	1	1	2	1	1	2	2	1	1	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	79
0.33604	0.96201	0.01328	2	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	80
0.32795	0.97824	0.00316	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	81
0.2859	1.06715	0.00289	1	2	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	82
0.27913	1.08227	0.00551	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	83
0.27633	1.0886	0.00248	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1	2	2	2	1	84
0.27188	1.09874	0.00591	1	1	1	2	2	2	2	2	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	85
0.23945	1.17637	0.00592	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	86
0.2375	1.18125	0.00144	1	1	1	2	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	2	2	2	2	1	87
0.22387	1.2163	0.00684	2	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	88
0.21436	1.24166	0.00343	1	1	1	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	89
0.20506	1.26728	0.08023	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	90
0.14419	1.46038	0.00925	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	91
0.10384	1.62652	0.00589	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	92
0.10036	1.64311	0.00142	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	2	1	2	2	1	2	2	2	2	2	2	93
0.09586	1.66528	0.00145	1	1	1	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	1	94
0.09443	1.67249	0.00217	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	95
0.05562	1.91401	0.00692	2	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	96

e. Glycerin nüchtern

#	ks22141492	ks1981916	ks12917238	ks1425270	ks2414756	ks17271305	ks10468027	ks11629596	ks4502156	ks2122432	ks1436955	ks1163796	ks27252005	ks11071656	ks11071657	ks1881414	ks12902473	ks475424	ks8036029	ks12439735	ks920180	Frequenz	Score	p-Wert
1	2	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	2	2	2	1	2	1	0.00459	-3.8739	0.00011
2	1	1	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1	2	0.03545	-2.33335	0.01963
3	2	1	1	1	2	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.01045	-2.08792	0.03681
4	2	1	1	1	2	1	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	1	2	0.0031	-1.86981	0.06151
5	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	1	2	0.02769	-1.60548	0.10839
6	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00575	-1.48507	0.13753
7	2	1	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	0.00639	-1.41848	0.15605
8	1	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00567	-1.22942	0.21892
9	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	0.04823	-1.16236	0.24509
10	1	1	2	2	2	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00364	-1.14267	0.25317
11	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.0629	-1.10856	0.26762
12	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	1	0.09273	-1.10432	0.26945
13	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	1	0.01234	-1.0994	0.27159
14	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	1	2	2	1	1	2	1	2	1	0.01468	-1.03489	0.30072
15	1	1	1	2	2	2	1	2	2	2	1	2	2	1	2	1	1	1	1	1	2	0.00367	-0.97201	0.33104
16	1	1	2	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	1	0.01131	-0.93149	0.3516
17	1	1	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	1	2	2	1	1	2	1	2	1	0.0117	-0.91797	0.35864
18	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	1	2	1	0.00299	-0.91222	0.36165
19	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	2	0.01376	-0.84888	0.39595
20	1	1	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1	1	0.00423	-0.66619	0.50529
21	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00419	-0.6565	0.5115
22	2	1	1	1	2	1	1	1	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	1	0.0073	-0.63714	0.52403
23	1	1	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	1	0.0114	-0.60804	0.54316
24	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	2	1	2	1	1	1	1	1	2	0.00339	-0.58836	0.55629
25	2	2	2	2	2	2	1	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00466	-0.41183	0.68046
26	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	2	1	2	1	1	1	1	1	2	0.01734	-0.17412	0.86177
27	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	0.00828	-0.16761	0.86689
28	1	1	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00356	-0.13787	0.89035
29	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1	0.00514	-0.03855	0.96925
30	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	0.00385	0.02969	0.97631
31	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	1	1	2	1	1	1	1	1	2	0.00374	0.09845	0.92158
32	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	2	2	0.00975	0.10688	0.91488
33	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	1	1	1	2	2	1	1	1	2	0.00847	0.13564	0.8921
34	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	1	2	0.01161	0.13942	0.88912
35	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	1	1	2	1	1	1	1	1	2	0.00565	0.20233	0.83966
36	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	2	1	2	1	1	0.01432	0.30846	0.75773

#	cs2741497	cs1981916	cs12917238	cs1425270	cs2144756	cs17271305	cs1046807	cs11629596	cs4502156	cs7172432	cs1436955	cs11637496	cs72752005	cs11021656	cs1884144	cs12902473	cs4775474	cs8036079	cs12439735	cs920180	Frequenz	Score	p-Wert
37	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	0.00891	0.33513	0.73752
38	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	2	2	1	2	1	0.04326	0.64262	0.52047
39	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	2	0.00729	0.65861	0.51015
40	1	1	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	2	1	2	1	0.00334	0.6603	0.50906
41	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	0.00476	0.77565	0.43796
42	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	1	2	0.00625	0.80006	0.42368
43	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	2	1	2	0.0054	0.80679	0.41979
44	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	0.01371	0.89769	0.36935
45	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	0.07596	1.09557	0.27327
46	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	2	1	0.00613	1.41592	0.1568
47	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	0.00385	1.42302	0.15473
48	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	2	1	1	2	2	1	2	1	0.07013	1.90715	0.0565
49	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	2	0.00717	2.02215	0.04316
50	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	2	2	1	1	2	0.00699	2.05928	0.03947
51	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	0.005	2.07242	0.03823
52	1	1	2	2	2	1	1	1	2	2	2	1	1	1	1	1	1	2	1	2	0.00354	2.14471	0.03198
53	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	2	1	0.00319	2.35098	0.01872
54	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	0.02745	3.03164	0.00243

f. NEFA nüchtern

#	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	Frequenz	Score	p-Wert
ks1920180	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.03597	-2.50033	0.01241	
ks12A39735	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.00274	-2.33003	0.0198
ks8036029	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.01436	-2.32713	0.01996
ks4754721	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.0014	-2.07388	0.03809
ks12902473	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.00579	-2.07204	0.03826
ks1881414	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.01346	-2.01761	0.04363
ks11071657	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.00139	-1.88809	0.05901
ks11071656	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.0012	-1.51859	0.12887
ks2752005	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.00218	-1.45433	0.14585
ks11637916	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.01549	-1.40921	0.15877
ks1436955	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.00119	-1.33532	0.18177
ks2122432	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.08524	-1.21429	0.22464
ks4502156	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.01108	-1.20595	0.22784
ks11629596	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.00238	-1.16654	0.24339
ks10A68027	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.00417	-1.07917	0.28051
ks17271305	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.0256	-1.00326	0.31574
ks241A756	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.00131	-0.88202	0.37777
ks1425270	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.01496	-0.81801	0.41335
ks1981916	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.00337	-0.8105	0.41765
ks12917238	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.00128	-0.75518	0.45014
ks22A1492	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.00582	-0.74911	0.45379
ks1981916	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.00148	-0.66057	0.50889
ks1981916	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.00145	-0.63163	0.52763
ks1981916	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.00131	-0.5477	0.5839
ks1981916	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.00792	-0.54266	0.58736
ks1981916	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.00116	-0.46275	0.64354
ks1981916	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.0502	-0.44219	0.65835
ks1981916	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.00188	-0.43583	0.66296
ks1981916	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.00342	-0.42485	0.67095
ks1981916	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.00491	-0.38319	0.70158
ks1981916	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.00581	-0.32908	0.7421
ks1981916	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.00391	-0.29934	0.76468
ks1981916	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.00321	-0.21904	0.82662
ks1981916	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.0018	-0.13982	0.8888
ks1981916	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.00305	-0.10381	0.91732
ks1981916	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0.00443	-0.09221	0.92653

#	CS21A1492	CS19A1916	CS14A2570	CS21A14756	CS1721305	CS10A6807	CS11629596	CS4E0156	CS717432	CS1A36955	CS11637496	CS7752005	CS11021656	CS1881414	CS12902473	CS4775474	CS8036079	CS12A39735	CS901180	Frequenz	Score	p-Wert	
37	2	1	1	1	2	1	1	1	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	2	1	0.01158	-0.05194	0.95858
38	1	1	2	2	2	1	1	1	2	2	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00302	-0.0498	0.96028
39	2	1	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	2	1	2	2	1	2	0.00738	-0.04367	0.96517
40	2	1	1	1	2	1	1	2	2	2	2	1	1	2	1	1	1	1	1	2	0.00195	-0.00748	0.99403
41	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	1	0.00143	-0.00027	0.99978
42	1	1	1	2	2	2	1	2	2	2	1	2	2	1	2	1	1	1	1	2	0.00293	0.01533	0.98777
43	1	1	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	1	2	1	1	2	1	2	1	0.01211	0.01985	0.98416
44	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	0.0014	0.03154	0.97484
45	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00623	0.03568	0.97154
46	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	1	2	1	1	1	1	1	2	0.00117	0.0588	0.95311
47	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	2	0.00582	0.09619	0.92337
48	2	2	2	2	2	2	1	2	2	1	1	2	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00126	0.16049	0.8725
49	1	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	0.00166	0.20598	0.8368
50	1	1	2	2	1	1	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	0.00151	0.24876	0.80354
51	2	1	1	1	2	1	1	1	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	0.00117	0.26847	0.78833
52	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	2	2	1	2	1	0.0462	0.27249	0.78524
53	2	1	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	0.00127	0.27925	0.78005
54	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	0.00228	0.29158	0.77061
55	1	1	2	2	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	2	1	0.00174	0.32506	0.74514
56	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	0.06749	0.32645	0.74408
57	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	0.00294	0.36105	0.71806
58	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	0.00147	0.36189	0.71743
59	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	2	1	0.00148	0.37892	0.70475
60	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	2	1	2	1	1	0.014	0.38775	0.6982
61	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	2	2	1	1	1	0.00412	0.43183	0.66587
62	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	1	1	2	1	1	1	1	2	0.00403	0.45287	0.65064
63	2	1	1	1	2	1	1	2	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	2	0.00161	0.496	0.61989
64	2	1	1	1	2	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	1	0.00122	0.52169	0.60189
65	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	0.01204	0.52626	0.59871
66	1	1	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	0.00132	0.53491	0.59271
67	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	1	1	1	2	2	1	1	1	0.00963	0.55184	0.58106
68	1	1	2	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	0.01295	0.57834	0.56304
69	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	1	2	0.00645	0.59697	0.55053
70	1	1	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	0.00449	0.66913	0.50341
71	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	2	1	0.0013	0.66962	0.5031
72	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	1	0.05819	0.68957	0.49046
73	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	2	0.00227	0.71847	0.47247
74	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	1	2	2	1	1	2	1	2	0.00125	0.72371	0.46924

#	cs22141492	cs19191916	cs19425270	cs21147156	cs17271305	cs10468027	cs11629596	cs4502156	cs7172432	cs1436955	cs11637496	cs72752005	cs11021656	cs1884144	cs12902473	cs4775474	cs8036079	cs12439735	cs920180	Frequenz	Score	p-Wert	
75	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1	2	0.00265	0.82592	0.40885	
76	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	0.01677	0.83423	0.40415
77	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	2	1	0.00336	0.9044	0.36578
78	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	2	1	1	1	1	1	1	0.00218	0.92019	0.35748
79	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	1	1	2	2	1	2	1	2	1	0.02002	0.93871	0.34788
80	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	2	0.01329	0.95043	0.34189
81	2	1	1	1	2	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00316	0.97843	0.32786
82	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	2	1	0.00289	1.06766	0.28568
83	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	0.00551	1.08194	0.27928
84	1	1	2	2	2	1	1	1	2	2	2	1	1	1	1	1	2	1	2	1	0.00248	1.08863	0.27632
85	1	1	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0.00591	1.09825	0.2721
86	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	2	1	1	0.00592	1.17665	0.23933
87	1	1	2	2	2	2	1	2	1	1	1	2	2	1	2	2	1	2	1	1	0.00144	1.18127	0.2375
88	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	2	0.00685	1.21699	0.22361
89	1	1	2	2	2	1	1	1	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	2	1	0.00343	1.24164	0.21437
90	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	2	1	2	2	1	2	1	1	0.0802	1.27465	0.20243
91	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	0.00925	1.46028	0.14421
92	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	1	1	1	2	1	1	1	2	0.00143	1.61581	0.10613
93	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	0.00588	1.62479	0.10421
94	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	0.00145	1.66534	0.09584
95	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	0.00217	1.6726	0.09441
96	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	2	1	0.00692	1.91408	0.05561