

Aus dem Bereich Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik  
Klinische Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

# **Metaanalyse zur genetischen Prädisposition bei Adipositas anhand von Polymorphismen**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2019

vorgelegt von: Anna Oppenhorst  
geb. am: 09.11.1992 in Moers

Tag der Promotion: 20.08.2020

Dekan: Univ.-Prof. Dr. M.D. Menger

1. Berichterstatter: Univ.-Prof Dr. S. Wagenpfeil

2. Berichterstatter: Univ.-Prof Dr. F. Lammert

# Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
2. Aktueller Kenntnisstand zu Adipositas	3
2.1. Bedeutung der Adipositas	3
2.2. Begriffsdefinitionen	3
2.3. Prävalenz	5
2.4. Ätiologie	5
2.4.1. Allgemein	5
2.4.2. Genetik	6
2.4.2.1. FTO-Gen	6
2.4.2.2. MC4R-Gen	7
2.4.2.3. PCSK1-Gen	7
2.5. Komorbiditäten und Komplikationen	8
2.6. Therapie	8
2.7. Fragestellung und Ziel der Arbeit	9
3. Methoden	10
3.1. Datensuche	10
3.2. Statistische Auswertung	11
4. Ergebnisse	13
4.1. Rs9939609	15
4.2. Rs17782313	38
4.3. Rs6235	50
4.4. Weitere Ergebnisse	64
5. Diskussion	65
5.1. Rs9939609	66
5.2. Rs17782313	69
5.3. Rs6235	71
5.4. Einschränkungen	73
5.5. Schlusswort	74
6. Literaturverzeichnis	75
7. Abkürzungsverzeichnis	84
8. Anhang	85
9. Danksagung	115
10. Lebenslauf	116

### 1. Zusammenfassung

Die Zahl der fettleibigen und übergewichtigen Menschen weltweit steigt und die Folgen von Adipositas sind sowohl für den Einzelnen, als auch für die Ökonomie besorgniserregend. Neben anderen Faktoren spielt die Genetik eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Adipositas. [45] [80] [8]

Das FTO-Gen mit dem Polymorphismus rs9939609, das MC4R-Gen mit dem Polymorphismus rs17782313 und das PCSK1-Gen mit dem Polymorphismus rs6235 werden mit der Genese von Adipositas in Verbindung gebracht. [46] [20] [73] [59]

Insgesamt ist die Datenlage, ob und wie stark die aufgeführten Polymorphismen mit einer Erhöhung des BMIs einhergehen, uneinheitlich. [5] [13] [34] [42] [48] [82]

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die bisher veröffentlichten Studien in der Literaturlatenbank PubMed, die den Zusammenhang zwischen Adipositas und den Polymorphismen rs9939609, rs17782313 und rs6235 untersuchen, in einer Metaanalyse zusammenzufassen und zu interpretieren. Dabei soll ergündet werden, inwieweit diese Polymorphismen mit Fettleibigkeit assoziiert sind.

Insgesamt wurden 42 vollständige, thematisch passende Publikationen mit einer ausreichenden Fallzahl berücksichtigt, die in englischer Sprache verfasst wurden. In die Arbeit wurden 176.030 Teilnehmer eingeschlossen. In den Analysen wurde jeweils die Odds Ratio (OR), das 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) und die Publikations Bias berechnet.

Die Metaanalyse des Polymorphismus rs9939609 zeigte den größten Zusammenhang zu Adipositas in der Fallgruppe der Fettleibigen im Vergleich zu den Normalgewichtigen bei Tragen des A-Allels im rezessiven Modell mit einer Odds Ratio von 1,57 (95%-KI = 1,39 - 1,78) besteht. Das Ergebnis verdeutlicht, dass zwischen dem Polymorphismus rs9939609 ein zwar statistisch signifikanter, aber schwacher bis mäßiger klinischer Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Fettleibigkeit und Tragen des Risikoallels herrscht.

Den klinisch größten Zusammenhang erbrachten die Analysen des Polymorphismus rs17782313 zwischen den Fettleibigen und den Normalgewichtigen. Hier zeigten im rezessiven Modell Träger des Risikoallels ein über dreifach erhöhtes Risiko Fettleibigkeit zu entwickeln (OR = 3,37; 95%-KI = 1,09 - 10,47).

Die Analysen des Polymorphismus rs6235 zeigten kein erhöhtes, sondern ein geringeres Risiko bei Tragen des G-Allels im Vergleich zwischen den Adipösen und der nicht-fettleibigen Bevölkerung (OR = 0,80; 95%-KI = 0,65 - 0,99).

Zur Verifizierung der Ergebnisse sind noch weitere Publikationen zu diesem Themengebiet von Nöten, um so die Prävention und Behandlung der Adipositas in Zukunft zu verbessern.

### English summary

#### Meta-analysis of genetic predisposition in obesity based on polymorphisms

The number of obese people is rising globally and the consequences of obesity for the individual as well as the economy is alarming.

Among other factors genetics plays a major role in the development of obesity. [45] [80] [8]

The FTO-Gene with the polymorphism rs9939609, the MC4R-Gene with the polymorphism rs17782313 and the PCSK1-Gene with the Polymorphism rs6235 are linked to the genesis of obesity. [46] [20] [73] [59]

The data describing, if and how much these polymorphisms are related to the Increase of BMI, is inconsistent. [5] [13] [34] [42] [48] [82]

The aim of this study is to summarize and to interpret all publications in a meta-analysis, investigating the correlations of the polymorphisms rs9939609, rs17782313 and rs6235 and obesity, published on the database PubMed. It is to be determined in the process how these polymorphisms are linked to obesity.

Overall 42 complete and thematically fitting publications with a sufficient number of cases written in English were included. 176.030 participants were included in this publication. Odds ratio (OR), 95% confidence interval (95% CI) and publication bias were calculated in the analyses.

The meta-analysis of polymorphism rs9939609 showed the greatest correlation between obesity in the case group of the obese carriers of the A-allele compared to the normal weight subjects in a recessive model with an odds ratio of 1,57 (95% CI = 1,39 - 1,78). The result illustrates the statistically significant but clinically weak to moderate correlation between prevalence of obesity and carrying the risk allele.

The greatest clinical correlation manifested itself in the analyses of the polymorphism rs17782313 between the obese and the normalweight group. Carriers of the risk allele in the recessive model showed a thrice heightened risk of developing obesity (OR = 3,37; 95% CI = 1,09 - 10,47).

The analyses of the polymorphism rs6235 did not render a heightened, but instead a lowered risk in carriers of the G-allele in comparison between the obese and the non-obese population (OR = 0,80; 95% CI = 0,65 - 0,99).

To verify the results further publications concerning this topic are needed, in order to improve the prevention and treatment of obesity in the future.

## 2. Aktueller Kenntnisstand zu Adipositas

### 2.1 Bedeutung der Adipositas

Übergewicht und Adipositas stellen eine zunehmende Herausforderung in der öffentlichen Gesundheit dar. Immer mehr Menschen weltweit leiden an Übergewicht oder Fettleibigkeit. Insbesondere der Anteil der Kinder und Jugendlichen mit erhöhtem BMI steigt stetig.

Mittlerweile leben die meisten Menschen weltweit in Ländern, in denen die Todesursache durch Übergewicht und Fettleibigkeit größer ist als durch Untergewicht. [80] [6]

Problematisch sind vor allem die Komorbiditäten, mit denen die Betroffenen zu kämpfen haben. So sind beispielsweise 80% der Typ-2-Diabetes-Fälle, 35% der ischämischen und 55% der hypertensiven Herzkrankheiten, mehr als eine Millionen Todesfälle und mehr als zwölf Millionen krank verbrachter Lebensjahre auf Fettleibigkeit zurückzuführen.[6]

Aber nicht nur für den Betroffenen, sondern auch für die Ökonomie ist Adipositas besorgniserregend. Die direkten Kosten, die sich auf die Behandlung der Adipositas und deren Komorbiditäten beziehen, belaufen sich jährlich auf mehr als 20 Milliarden Euro in Deutschland. Im Vergleich dazu sind die Kosten für die Behandlung gesundheitlicher Folgen durch Alkohol- (ca. 10 Milliarden Euro) oder Tabakkonsum (ca. 8 Milliarden Euro) wesentlich geringer.[8]

### 2.2 Begriffsdefinitionen

Im Folgenden sollen einige Begriffe, die für das Verständnis dieser Arbeit essenziell sind, näher erläutert werden.

Der *Body-Mass-Index* (BMI) wird zur Klassifikation des Gewichts im Verhältnis zur Körpergröße verwendet. Definiert ist der BMI als Quotient aus Körpergewicht in Kilogramm und Körpergröße in Metern zum Quadrat. [24]

Dass der BMI ein geeignetes Maß ist, um die Gesamtkörperfettmasse zu veranschaulichen, konnte mittels Hautfaltenmessung, Densitometrie und Dual-energy-X-ray-Absorptiometrie bestätigt werden. [37]

Unter dem Normalgewicht versteht man einen BMI von 18,5 – 24,9 kg/m<sup>2</sup>. In dieser Dissertation umfasst der Begriff „Übergewicht“ einen BMI ab 25 kg/m<sup>2</sup>, auch wenn andere Wissenschaftler damit die Spanne des BMIs zwischen 25 - 29,9 kg/m<sup>2</sup> beschreiben. [6] [24]

Ab einem BMI größer gleich 30 kg/m<sup>2</sup> spricht man von Adipositas (Fettleibigkeit), wobei diese sich aus drei Graden zusammensetzt (Adipositas Grad I: BMI  $\geq$  30 – 34,9 kg/m<sup>2</sup>, Adipositas Grad II: BMI  $\geq$  35 – 39,9 kg/m<sup>2</sup>, Adipositas Grad III: BMI  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>).

## 2. Aktueller Kenntnisstand zu Adipositas

Als „untergewichtig“ werden Erwachsene mit einem BMI unter  $18,5 \text{ kg/m}^2$  bezeichnet. [24]

Von den beschriebenen Grenzwerten findet man in der Literatur jedoch auch Abweichungen. So empfiehlt die Weltgesundheitsorganisation (WHO) für Asiaten eine andere BMI-Einteilung. [4]

Da es bei Kindern und Jugendlichen im Laufe der Entwicklung zu Veränderungen in der Körpermasse kommt, reicht hier die alleinige Bestimmung des BMIs nicht aus. Daher werden bei Kindern alters- und geschlechtsabhängige BMI-Referenzkurven verwendet.

Laut der Arbeitsgemeinschaft für Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) sind Kinder und Jugendliche normalgewichtig, wenn ihr BMI zwischen der 10. und 90. Perzentile liegt. Zwischen der 90. und 97. Perzentile gelten sie als übergewichtig und ab der 97. Perzentile spricht man bei den unter 18-jährigen von Adipositas oder Fettleibigkeit. [3][7]

Nicht ganz einheitlich ist der Gebrauch der Perzentilen-Grenzwerte im internationalen Vergleich. Beispielsweise definiert das US-amerikanische Zentrum für Krankheitskontrolle und Prävention (Center for Control and Prevention) bereits ab der 95. Perzentile Adipositas im Kindes- und Jugendalter. [74]

Cole et al. [17] etablierten eine internationale Referenzkurve, die er aus sechs BMI-Kurven unterschiedlicher Länder ableitete. Von der Geburt bis zum Alter von 25 Jahren können so die Prävalenzangaben verschiedener Nationen besser verglichen werden.

Neben den Angaben der Perzentilen findet man auch Angaben des *Standard-Deviation-Scores* (SDS), wodurch ermittelt werden kann, um das wie vielfache der Standardabweichung ein bestimmter BMI-Wert bei Kenntnis des Alters und Geschlechts ober- oder unterhalb des BMI-Medianwerts liegt. Dadurch kann der individuelle BMI in die Verteilung der Referenzgruppe einsortiert werden. [37]

Laut Kromeyer-Hausch et al. [37] entspricht der Messwert einer Standardabweichungen von +1 bis -1 der 84. bzw. 16. Perzentile. Eine Standardabweichung von +2 bzw. -2 stimmt mit dem 97,7. bzw. 2,3. Perzentil der Referenzgruppe überein. Durch die SDS-Angaben können extreme BMI-Werte besser beurteilt werden.

Zum besseren Verständnis soll auch der Begriff *single-nucleotide-polymorphism* (SNP) erläutert werden. Hierunter versteht man eine Variante innerhalb der DNA-Sequenz, die sich in einem Basenpaar unterscheidet. SNPs können sowohl im kodierenden als auch im nicht-kodierenden Teil der DNA auftreten. Bestimmte SNPs prädisponieren das Auftreten von Krankheiten, wobei nicht jede Veränderung der DNA mit Pathologien vergesellschaftet ist.

### 2.3 Prävalenz

Die Verbreitung der Adipositas weltweit hat sich seit 1975 fast verdreifacht, so dass im Jahr 2016 über 650 Millionen Erwachsene fettleibig und 1,9 Billionen übergewichtig waren. In Prozent umgerechnet hatten demnach 39 % der Weltbevölkerung einen BMI über 25 kg/m<sup>2</sup>.

Besonders besorgniserregend ist die steigende Zahl von Kindern und Jugendlichen mit Übergewicht oder Fettleibigkeit. Hatten 1975 noch 4 % der 5-19-jährigen einen BMI über 25 kg/m<sup>2</sup>, so waren es 2016 weltweit über 18 %.[80]

Verglichen mit der Weltbevölkerung hatte Deutschland prozentual gesehen im Jahr 2017 einen noch höheren Anteil an übergewichtigen und fettleibigen Bürgern mit insgesamt 53%.

Auffallend ist, dass vor allem unter den deutschen Männern Übergewicht und Adipositas stark verbreitet sind. So waren 2017 nur etwa 37 % der Männer normalgewichtig, wohingegen es bei den deutschen Frauen 53 % waren. Weltweit betrachtet sind jedoch die Frauen das am meisten von erhöhtem BMI betroffene Geschlecht mit insgesamt 15 %, im Gegensatz zu den Männern mit 11 %. [69] [80]

Feststellbar ist auch, dass sich die Prävalenz von Übergewicht oder Fettleibigkeit mit steigendem Lebensalter erhöht. Der Durchschnitts-BMI der 18- bis 20-jährigen belief sich in Deutschland 2017 auf 22,7 kg/m<sup>2</sup> und lag demnach im Normalbereich. Bis zu der Altersgruppe der 65-70-jährigen erhöhte sich dieser stetig bis auf 27,3 kg/m<sup>2</sup>. [69]

Doch Adipositas ist längst nicht nur ein Problem der einkommensstarken Länder, auch die Länder mit mittleren bis niedrigen Einkommen haben einen Anstieg von Übergewicht und Fettleibigkeit zu verzeichnen. Beispielweise hat sich in den afrikanischen Ländern von 2000 bis 2016 die Anzahl der übergewichtigen und fettleibigen unter 5-jährigen um 50 % erhöht. [80]

### 2.4 Ätiologie

#### 2.4.1 Allgemein

Die Ursachen für die Entstehung von Adipositas sind multifaktoriell.

Allgemein bekannt ist, dass ein Lebensstil, der geprägt ist von Bewegungsmangel und ungesunder Ernährung, zu einem erhöhten BMI führen kann. [24]

Aber auch psychosoziale Faktoren wie Schlafmangel, Stress, Essstörungen, depressive Erkrankungen und ein niedriger Sozialstatus erhöhen das Risiko zur Entstehung von Fettleibigkeit. [24]

Ebenfalls ursächlich für Adipositas können endokrine Erkrankungen, wie z.B. Hypothyreose oder Cushing Syndrom, sowie bestimmte Medikamente (z.B. Antidepressiva, Neuroleptika und Glukokortikoide) sein. [24]



### 2.4.2 Genetik

Dass Fettleibigkeit auch durch genetische Ursachen bedingt sein kann, ist mittlerweile wissenschaftlich erwiesen.

Seit 2007 sind insgesamt über 75 verschiedene Genloci gefunden worden, die mit Adipositas in Verbindung stehen. [45]

Mehrheitlich verantwortlich für Adipositas sind polygene Veranlagungen und ein ungesunder Lebensstil, wobei aber auch die Studienlage für die monogenen Adipositasformen wächst. [78]

Wissenschaftler haben einen polygenen Risikoscore entwickelt, mit dem Patienten gescreent werden können. So können genetische Risikopersonen frühzeitig erkannt werden, um so das Zustandekommen von Fettleibigkeit zu verhindern. [33]

Im Folgenden soll auf drei Gene, die mit Adipositas assoziiert sind, näher Bezug genommen werden.

#### 2.4.2.1 FTO-Gen

Das FTO-Gen (fat mass and obesity associated gene) war das erste Adipositas-assoziierte-Gen, das durch genomweite Assoziationsstudien im Jahr 2007 entdeckt wurde. [20]

Dieses Gen befindet sich auf dem Chromosom 16q12.2 und kodiert eine 2-Oxoglutarat-abhängige Nukleinsäure-Demethylase, die möglicherweise eine Rolle bei der Reparatur oder Modifikation von Nukleinsäuren spielt. [45] [21]

Es wird vermutet, dass das FTO-Gen durch eine erhöhte Energieaufnahme zu Fettleibigkeit führt. Betroffene mit dem Risikofaktor haben vermehrt Appetit auf energie- und fettreiche Nahrung. [73]

Auch wenn noch unklar ist, welche biologischen Mechanismen zu den beobachteten Effekten führen, können genetisch Vorbelastete im Bezug auf das Körpergewicht von gesunder Ernährung und körperlicher Aktivität profitieren. [21] [60]

Welcher Polymorphismus aus dem ersten Intron des Gens am signifikantesten mit dem BMI korreliert, ist bisher nicht eindeutig. [20] [63]

Ein SNP, der seit der Entdeckung des FTO-Gens im Vordergrund der Untersuchungen steht, ist der Polymorphismus rs9939609, der sich auf dem ersten Intron des Gens befindet. [20]

Die Datenlage inwieweit und in welchen ethnischen Gruppen dieser SNP mit Adipositas in Zusammenhang steht, ist jedoch inhomogen. So zeigten sich in einigen Studien sowohl in Asien als auch in Europa in etwa die gleichen Ergebnisse, wohingegen andere Publikationen davon abweichende Resultate präsentierten. [42] [2] [26] [48]

### 2.4.2.2 MC4R-Gen

Ein weiteres Gen, das seit 2008 im Fokus der Adipositasgenetik steht, ist das MC4R-Gen. Es befindet sich auf einem Exon des Chromosoms 18q.221 und kodiert für den G-Protein-gekoppelten Melanokortin-4-Rezeptor. [46]

Das Protein reguliert in verschiedenen Gehirnregionen die Essensaufnahme. Im Detail geschieht dies über eine Signaltransduktion von Leptin und Melanocortin im Hypothalamus. Letzteres löst im Appetitzentrum ein Sättigungsgefühl aus. [11]

Darüber hinaus beeinflusst das MC4R-Gen gemeinsam mit anderen Proteinen der Familie der Melanokortin-Rezeptoren zum Beispiel die Sexualfunktion, das Lernen, Angstzustände und den circadianen Rhythmus. [72] [35]

Ein MC4R-Mangel ist die bisher am häufigsten bekannte Ursache für eine monogen vererbte Fettleibigkeit. Das Krankheitsbild ist charakterisiert durch eine schwere Adipositas, erhöhte Knochendichte, vermehrte Wachstumsgeschwindigkeit, Hyperphagie und Hyperinsulinämie. [78]

Einige Varianten im MC4R-Gen können aber auch die Weiterleitung des Sättigungsgefühls verstärken. In Zukunft könnte dies Ansatzpunkt einer neuen Therapie gegen Übergewicht werden. [33]

Durch einige Studien konnte der nicht-kodierende Polymorphismus rs17782313, der sich 118 kb entfernt vom MC4R-Gen befindet, mit einem erhöhten BMI in Verbindung gebracht werden. Dennoch unterscheiden sich die Ergebnisse der Autoren, vor allem in Bezug auf Geschlecht und ethnische Unterschiede. [62] [83] [13] [18]

### 2.4.2.3 PCSK1-Gen

Ebenfalls als eines der ersten für monogene Adipositas ursächlich entdeckten Gene ist das PCSK1-Gen. Dieses Gen, das sich auf dem Chromosom 5q15 befindet, trägt die Information für die Proprotein-Konvertase-Typ1, ein Protein, das für die proteolytische Aktivierung von Hormonen und Neuropeptiden zuständig ist. [59]

Einige Substrate des Proteins sind essenziell für den Energie-Metabolismus, wie zum Beispiel Proopiomelanocortin (POMC), Proglukagon und Proinsulin. [59]

Mutationsträger der Proprotein-Konvertase-Typ1 zeigen erhöhte Spiegel der Vorläuferproteine Proinsulin und POMC, während die aktiven Peptidspiegel von Insulin und alpha-MSH erniedrigt sind. [28]

## 2. Aktueller Kenntnisstand zu Adipositas

Ein bisher selten beschriebener kompletter Mangel der Proprotein-Konvertase-Typ 1 zeigt im klinischen Erscheinungsbild schwere neonatale Diarrhoen und Malabsorption. Nach dem ersten Lebensjahr treten bei den Betroffenen neben einer Hyperphagie mit starker Gewichtszunahme auch oft endokrinologische Veränderungen auf. Letztere können sich in Form einer Nebennierenrindeninsuffizienz, Hypothyreose, postprandialen Hypoglykämie, eines Diabetes insipidus, Wachstumshormonmangels oder eines Hypogonadismus äußern.[78]

Auf Exon 14 des PCSK1-Gens befindet sich der mit Adipositas assoziierte Polymorphismus rs6235. [44]

Bisher publizierte Studien kommen zu unterschiedlichen Schlüssen, ob und inwieweit dieser SNP mit Fettleibigkeit zusammenhängt.[34] [5]

### 2.5 Komorbiditäten und Komplikationen

Fettleibigkeit nimmt auf verschiedenste Organsysteme negativen Einfluss und aus diesem Grund sind die Folgeerkrankungen zahlreich.

So ist zum Beispiel das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus und einer Insulin-Resistenz, Cholezystolithiasis, Dyslipidämie, Fettleber und eines Schlaf-Apnoe-Syndroms bei Adipositas über das Dreifache erhöht im Vergleich zu Normalgewichtigen.

Das Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie z.B. Koronare Herzkrankheit, Hypertonie, Schlaganfall und Herzinsuffizienz steigen mit zunehmendem BMI an.

Auch die Karzinomentstehung von beispielsweise Leukämien, Ösophagus-, Kolon-, Nierenzell- und Mammakarzinom wurde durch prospektive Studien mit Adipositas in Zusammenhang gebracht.[24]

Nicht zu vernachlässigen ist das erhöhte Sterblichkeitsrisiko der Betroffenen. Das niedrigste Sterblichkeitsrisiko haben Männer und Frauen, die einen BMI zwischen 22,5 und 24,9 kg/m<sup>2</sup> haben. Ab einem BMI von 25 kg/m<sup>2</sup> steigt das Risiko um 15 %, bei Adipositas Grad I um 44 %, bei Adipositas Grad II um 97 % und bei Grad III um sogar 173 % im Vergleich zu Normalgewichtigen. [24]

### 2.6 Therapie

Eine Indikation zur Therapie besteht bei allen Fettleibigen. Übergewicht alleine ist keine Indikation, wohl aber, wenn noch zusätzliche Risikofaktoren wie z.B. übergewichtsbedingte Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus oder Hypertonie) dazukommen.[24]

## 2. Aktueller Kenntnisstand zu Adipositas

Die konservative Therapie zur Erlangung eines Normalgewichts ist eine Lebensstiländerung, die eine Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie umfasst.[8]

Wenig sinnvoll sind oft Diäten, da hier nach einigen Wochen wieder eine Zunahme des Körpergewichts zu beobachten ist („weight cycling“). Oft nehmen die Patienten im Verlauf der Jahre sogar im Vergleich zum Ausgangsgewicht zu.[24]

Bei extremer Adipositas und frustraner konservativer Therapie kann oftmals eine bariatrische Operation mit meist anschließender lebenslanger Betreuung helfen.[8]

### 2.7 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Das bisher Geschilderte verdeutlicht die Problematik und die wachsende Bedeutung der Adipositas.

Ein Erkenntnisgewinn zur Ursache von Fettleibigkeit kann zum einen Ansatzpunkt einer kausalen Therapiemöglichkeit werden. Zum anderen kann es sinnvoll sein, Risikopersonen durch ein genetisches Screening schon frühzeitig zu erkennen, um präventiv gegen Übergewicht vorzugehen. [33]

In diesem Zusammenhang steigt die Wichtigkeit der Frage der Ätiologie, insbesondere im Hinblick auf die genetische Prädisposition, seit der Entdeckung des ersten Adipositas-assoziierten Gens. [45] [78]

Proteine verschiedener Funktion können an der Entstehung von Fettleibigkeit beteiligt sein.

Die meist untersuchten Gene sind dabei unter anderem das FTO-, MC4R- und PCSK1-Gen, doch trotz der immensen Studienanzahl zur Adipositasgenetik ist die Datenlage widersprüchlich. [5] [13] [34] [42] [48] [82]

Gründe dafür können zu geringe Fallzahlen der Studien sein, aber auch Unterschiede der Probanden in Ethnie, Alter oder Geschlecht der Probanden sind denkbar.

Ebenso können verschiedene BMI-Definitionen der Fall- und Kontrollgruppen zu abweichenden Ergebnissen führen.

Daher ist es von Interesse, durch eine Metaanalyse die aktuelle Datenlage unterschiedlicher Gene zu veranschaulichen. Diese Übersicht könnte zeigen, ob und in welchem Ausmaß sich die jeweiligen Polymorphismen, die charakteristisch für das FTO-, MC4R- und PCSK1-Gen sind, auf Übergewicht und Fettleibigkeit auswirken.

Ziel der Arbeit ist es, alle Veröffentlichungen, die den Einfluss dieser Gene auf Adipositas untersuchen, in einer Metaanalyse zusammenzufassen und zu interpretieren, um die Frage zu beantworten, ob und wie stark die SNPs rs9939609, rs6235, rs17782313 mit Fettleibigkeit in Zusammenhang stehen.

## 3. Methoden

### 3.1 Datensuche

Bei der Erstellung der Metaanalyse wurde die Prisma Checkliste und das Prisma Flussdiagramm, die das Berichten von Metaanalysen und systematischen Übersichten qualitativ verbessern sollen, als Orientierung genutzt. [50]

Alle im Folgenden beschriebenen Schritte wurden von einer Einzelperson durchgeführt.

Zur Suche von Studien wurde eine computerbasierte Literaturrecherche über die Literatur-Datenbank PubMed durchgeführt. Die letzte Aktualisierung des Suchergebnisses fand am 05.01.2019 statt.

Es wurde ein Mesh-Term entwickelt, um Ergebnisse für englischsprachige Studien zu erhalten, die die Assoziation zwischen Adipositas und Polymorphismen untersuchen. Der Mesh-Term lautete wie folgt: "Genetic Variation"[Mesh] OR "Polymorphism, Genetic"[Mesh] OR "Genetic Predisposition to Disease"[Mesh] OR "Disease Susceptibility"[Mesh] AND ("Adiposity"[Mesh] OR "Obesity"[Mesh]) AND ((Clinical Study[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND English[lang]).

Insgesamt ergab die Suche anhand des MESH-Terms 455 Studien.

Im Anschluss daran wurden noch nach den in den Studien aufgeführten Referenzen manuell gesucht.

Im nächsten Schritt wurden diese Studien auf Ein- und Ausschlusskriterien geprüft.

Ausgeschlossen wurden Studien, die thematisch nicht relevant waren oder eine zu geringe Fallzahl (Fall-/Kontrollgruppe unter 50 Personen) aufwiesen.

Ebenfalls nicht in die Metaanalyse aufgenommen wurden Studien, die keine Angaben zu der Anzahl von Fall- und Kontrollpersonen pro Genotyp gemacht hatten, nicht in englischer Sprache publiziert wurden oder von denen kein Volltext gefunden werden konnte.

Anschließend wurden die verbliebenen Studien nach den zu untersuchten SNPs sortiert und die drei SNPs mit den meisten Studien für diese Metaanalyse ausgewählt.

Insgesamt ergaben sich so für den SNP rs9939609 dreiunddreißig, für rs17782313 sechs und für rs6235 sieben relevante Studien.

Zudem wurde noch der SNP rs10913469, der jedoch nicht detailliert betrachtet wurde, berücksichtigt. Für diesen ergaben sich vier relevante Studien.

Den in die Metaanalyse mit einbezogenen Studien wurden folgende Informationen tabellarisch entnommen: Autor, Publikationsjahr, Studiendesign, Hardy-Weinberg-

### 3. Methoden

Equilibrium, Herkunft und Ethnie der Probanden, Anzahl der Fall- und Kontrollpersonen pro Genotyp, Anzahl der Frauen und Männer, BMI-Definition, Durchschnittsalter und -BMI der Studienteilnehmer und gegebenenfalls der Name der Studienpopulation, falls diese aus anderen Studien verwendet wurde.

Bei Randomisierten Kontrollierten Studien wurden jeweils nur die Ausgangswerte verwendet. Davon ausgenommen waren Studien, bei denen die Probanden Kinder waren. Hier wurden jeweils die zuletzt erhobenen Werte gewählt.

#### 3.2 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung dieser Metaanalyse wurde das Programm Statsdirect Version 3.1.22 verwendet.

Bei der Extraktion der Daten fiel auf, dass sich die Kriterien für die Zugehörigkeit zu den Fall- bzw. Kontrollpersonen zwischen den Studien unterschied, sodass beispielsweise einige Studien übergewichtige und andere nur adipöse Probanden als Fallgruppe ausgewählt hatten. [65] [53]

Um die Unterschiede dieser Einteilung zu minimieren, wurden pro SNP drei Einteilungen mit verschiedenen Kriterien für Fall- und Kontrollpersonen vorgenommen, sodass alle Studien miteinander verglichen werden konnten. Daher wurde jeweils eine Metaanalyse pro SNP zwischen adipösen Fallpersonen und nicht-adipösen Kontrollpersonen und zwischen einer übergewichtigen Fall- und einer normalgewichtigen Kontrollgruppe und zuletzt eine Metaanalyse zwischen fettleibigen Fällen und normalgewichtigen Kontrollen.

Zur Präsentation der Ergebnisse wurden Forests Plots erstellt, die die Odds Ratio mit einem 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) beinhalten.

Lag der p-Wert des Cochran's Q-Test über 0,05, wurde das Fixed Effect Modell verwendet, bei kleineren Werten ( $< 0,05$ ) das Random Effects Modell.

Um mögliche Publikationsbias zu identifizieren, wurde neben der Anfertigung von Funnel Plots zusätzlich der Egger-Tests durchgeführt. Liegt dessen p-Wert unter 0,05 und ist die Verteilung im Funnel Plot nicht symmetrisch, ist von einer Publikations-Bias auszugehen.

Es wurde für jeden Polymorphismus jeweils das dominante und rezessive genetische Modell errechnet.

Für den SNP rs9939609 war AA + AT vs. TT das dominante und AA vs. AT + TT das rezessive Modell.

### 3. Methoden

Bei rs17782313 wurde das dominante Modell für CC + CT vs. TT und das rezessive Modell für CC vs. CT + TT analysiert.

Ein dominantes Modell des SNPs rs6235 wurde für GG + GC vs. CC und ein rezessives Modell für GG vs. GC + CC ermittelt.

### 4. Ergebnisse

Auf den folgenden Seiten soll zunächst die Studienauswahl und anschließend die Ergebnisse der drei Polymorphismen separat dargestellt werden.

Abbildung 1 zeigt ein Flussdiagramm, das die Auswahl der Studien für diese Metaanalyse veranschaulicht.

Insgesamt wurden durch die Literaturrecherche via Pubmed 455 Studien gefunden. Zusätzlich wurden noch nach 261 Referenzen in den Studien manuell gesucht, so dass insgesamt 716 Studien in die Vorauswahl aufgenommen wurden.

Von diesen konnten 295 aufgrund einer falschen Thematik ausgeschlossen werden.

Die übrigen 421 Studien wurden auf weitere Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Bei 214 Publikationen mangelte es an Angaben der Anzahl der Teilnehmer pro Genotyp, 24 wiesen eine zu geringe Fall-/Kontrollzahl auf, bei 6 Studien konnte kein Volltext gefunden werden und 3 wurden nicht in englisch verfasst.

Anschließend wurden 129 Studien mit unpassenden SNPs ausgeschlossen, sodass sich eine Anzahl von 42 relevanten Publikationen ergab. Für den SNP rs9939609 lag die Studienanzahl bei dreiunddreißig, für rs17782313 bei sechs und für rs6235 bei sieben.

Dušátková et al. [18] und Shi et al. [65] besaßen Angaben für alle drei Polymorphismen, sodass diese Studien mehrfach verwendet wurden.

Einige Publikationen enthielten mehrere untersuchte Populationen, die in dieser Metaanalyse wie eigene Fall-Kontroll-Studien behandelt werden. So enthielten die Studien Frayling et al. [20] neunzehn, Benzinou et al. [5] und Choquet et al. [14] sechs, Andreasen et al. fünf [2], Zobel et al. [88] drei und Cauchi et al. [10] und Villalobos-Comparán et al. (2012) [77] jeweils zwei verschiedene Populationen.

Bei Choquet und Kollegen [14] wurde aufgrund einer zu kleinen Fallzahl die Population sechs von der Analyse ausgeschlossen.

Zudem wurden vier der Populationen der ALSPAC-Kohorte von Frayling et al. [20] aussortiert, da es sich jeweils um die gleiche Kohorte zu unterschiedlichen Lebenszeitpunkten handelt. Lediglich die ALSPAC-Kohorte der 11-jährigen wurde miteinbezogen, da in dieser Altersklasse zusätzliche Angaben wie beispielsweise der Durchschnitts-BMI vorhanden waren.

Außerdem wurde hier auch die Kohorte der „EPIC-Norfolk Obesity Cases“ nicht als eigenständige Population aufgeführt, da deren Daten bei Frayling und Kollegen [20] mit der Kohorte der EPIC-Norfolk zusammengeführt wurden.

Nicht mit in die Analyse aufgenommen wurde zudem die Kohorte „The population-based study sample of young healthy Danish Caucasians“ von Andreasen et al. [2], da keine Angaben über die Genotypverteilung aufgeführt waren.



## 4. Ergebnisse

Die Autoren Zobel et al. [88] und Andreasen et al. [2] verwendeten für ihre Untersuchungen drei gleiche Kohorten, aber für unterschiedliche SNPs, sodass sie in dieser Metaanalyse verwendet werden konnten. Die Studie von Andreasen et al. [2] enthielt zusätzlich noch eine weitere Kohorte, die ebenfalls verwertet werden konnte.

Die meisten Studien (49) waren im Fall-Kontroll-Design erstellt, fünf waren Querschnittsstudien, fünfzehn waren genomweite Assoziationsstudien, drei waren Kohortenstudien und bei einer handelte es sich um eine Randomisierte Kontrollierte Studie. Weitere Eigenschaften der Studien sind in den Kapiteln der jeweiligen Polymorphismen zu finden.

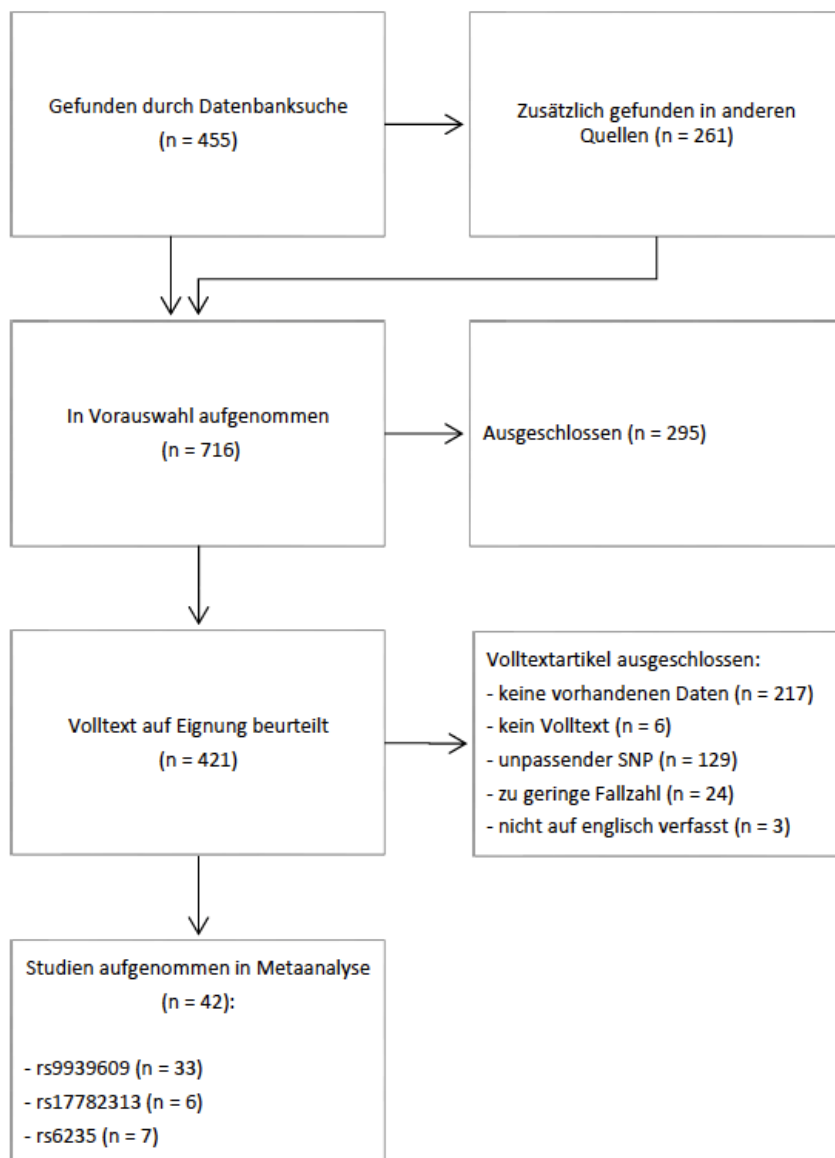


Abbildung 1: Flussdiagramm Studienauswahl

## 4. Ergebnisse

### 4.1 rs9939609

Die Tabelle 1 fasst die Studiencharakteristika für den SNP rs9939609 zusammen.

Insgesamt konnten 33 relevante Studien gefunden werden. Zusätzlich wurden der Publikation von Andreasen et al. [2] vier und der von Frayling et al. [20] vierzehn verschiedene Populationen entnommen, die wie eigene Studien behandelt wurden.

Zusammengefasst enthält die Metaanalyse für rs9939609 50 Studien mit einer Gesamtfallzahl von 107.339 Teilnehmern.

Insgesamt gab es in der Metaanalyse der Adipösen und Nicht-Adipösen 18.416 Fälle und 61.975 Kontrollen, bei den Adipösen und Normalgewichtigen waren es 22.661 Fälle und 45.051 Kontrollen und die Metaanalyse der Übergewichtigen und Normalgewichtigen enthielt 37.119 Fälle und 33.832 Kontrollen.

27 Studien wurden im Fall-Kontroll-Design erstellt, wobei die Publikation von Liu et al. [42] zudem eine Metaanalyse mit vier weiteren Studien umfasste (Song et al. [68], Hotta et al. [26], Chang et al. [12] und Li et al. [40]). Letztere wurden durch die vorliegende Literaturrecherche gefunden und zwei von ihnen wurden auch für diese Metaanalyse verwendet, wobei die Publikationen von Song et al. [68] aufgrund unpassender Fall-/Kontrollzuteilung (Diabetes bzw. kein Diabetes) und die von Li et al. [40] wegen fehlender Daten nicht mit aufgenommen wurden.

Darüber hinaus wurden vier Querschnittsstudien, 15 Genomweite Assoziationsstudien, eine Randomisierte kontrollierte Studie und drei Kohortenstudien in die Analyse aufgenommen.

Bei den beiden zuletzt genannten Studiendesigns wurden lediglich die Ausgangswerte entnommen.

Insgesamt waren 37 der Studienpopulationen europäischer Herkunft, wovon jeweils sechs aus Großbritannien und Spanien stammten. Die übrigen verteilen sich absteigend auf die Länder Dänemark, Italien, Finnland, Schweden, Frankreich, Deutschland, Tschechien, Polen, Belgien, Österreich und Portugal. Die Publikation von Livingstone et al. [43] enthielt Teilnehmer aus verschiedenen europäischen Ländern (Griechenland, Großbritannien, Niederlande, Irland, Spanien, Polen und Deutschland).

Außerdem stammten neun der Fall- bzw. Kontrollgruppen aus dem asiatischen Raum, wobei vier davon chinesisch stämmig waren. Drei Populationen waren japanischer Herkunft, eine indischer und die letzte taiwanischer.

Der Frauenanteil der Probanden betrug ca. 52 %, wobei in diesem Wert nicht die Geschlechterverteilung von Liu et al. [42] und der Kontrollgruppe von Wardle et al. [79] aufgrund fehlender Angaben berücksichtigt werden konnte.

#### 4. Ergebnisse

Einige Studien untersuchten nur Männer (Population 9 von Frayling et al. [20] und Jacobsson et al. (2009) [30]), andere nur Frauen (Shi et al. [65], Luperini et al. [48], Population sechs und elf von Frayling et al. [20], Price et al. [58]). Anzumerken ist hierbei, dass Price et al. [58] in ihrer Studie ausschließlich fettleibige Probandinnen und ihre normalgewichtigen Schwestern untersuchten.

Das Durchschnittsalter der Teilnehmer variierte zwischen der jüngsten Fallgruppe von 5,6 (Gonzalez et al. (2012) [22]) und der ältesten von 74,3 Jahren (Population zwölf von Frayling et al. [20]).

Es gilt zu beachten, dass einige Studien als Fälle Kinder und Jugendliche und als Kontrollen Erwachsene auswählten (Gonzalez et al. (2012) [22], Zavattarie et al. [86], Müller et al. [53], Hinney et al. [25]).

Zwölf Studien hingegen untersuchten sowohl in der Fall- als auch in der Kontrollgruppe unter 18-Jährige (Albuquerque et al. [1], Molerés et al. [51], Luczynski et al. [47], Dwivedi et al. [19], Mangge et al. [49], Population 14 und 15 von Frayling et al. [20], Olza et al. [55], Rizzo et al. [61], Zhang et al. [87], Xi et al. [82], Dušátková et al. [18]).

Keine Angaben zum mittleren Alter machten die Autoren Shi et al. [65], Peeters et al. [56] und Zhang et al. [87] über ihre Teilnehmer.

Die Kontrollgruppe von Albuquerque et al. [1] verzeichnete den niedrigsten durchschnittlichen BMI von 16,1 kg/m<sup>2</sup>, wohingegen die Fallgruppe von Price et al. [58] einen mittleren BMI von 49,41 kg/m<sup>2</sup> erreichte.

Außerdem unterschieden sich die Studien in Bezug auf ihre Einteilung der Fall- und Kontrollgruppen.

Acht Autoren teilten ihre Teilnehmer zwischen einer adipösen Fall- und einer nicht-adipösen Kontrollgruppe auf. Von diesen definierten Chang et al. [12], Zabena et al. [85], Zhang et al. [87] und Gonzalez et al. (2009) [23] Fettleibigkeit ab einem BMI von 30 kg/m<sup>2</sup>. Bei Villalobos-Comparán et al. (2008) [76] wurden die Probanden der Fallgruppe bei einem BMI zwischen 30 und 40 kg/m<sup>2</sup> zugeteilt und bei Molerés et al. [51] und Xi et al. [82] ab einem BMI jenseits der 95. bzw. 97. Perzentile.

Bei Gonzalez et al. (2012) [22] hatten die Teilnehmer einen BMI über der 95. Perzentile, der hier einem BMI von 40 kg/m<sup>2</sup> entsprach. Da die Kontrollen in dieser Publikation die normale Bevölkerung repräsentierten und keine Angaben zu deren Durchschnitts-BMI vorhanden waren, wurden sie in dieser Metaanalyse als nicht-adipös bezeichnet.

#### 4. Ergebnisse

Drei Studien verglichen Übergewichtige mit Normalgewichtigen, wobei Dušátková et al. [18] ihre Fallpersonen ab einem BMI von 25 kg/m<sup>2</sup> auswählten, Dwivedi et al. [19] sich bei seinen unter 18-Jährigen nach den Vorgaben von Cole et al. [17] orientierten und Müller et al. [53] gar keine Angaben zur Definition von Übergewicht machten.

In 14 Studien untersuchten die Autoren Fettleibige und Normalgewichtige als Fall- und Kontrollpersonen. Hotta et al. [26], Peeters et al. [56], Olza et al. [55], Price et al. [58] und Mangge et al. [49] hielten sich an die Definition von Adipositas bei einem BMI über 30 kg/m<sup>2</sup>, wohingegen Rizzo et al. [61] und Zavattari et al. [86] ihre Teilnehmer ab einem BMI über der 95. Perzentile als fettleibig charakterisierten.

Wardle et al. [79] hingegen nahmen die 98. Perzentile als Grenzwert für Adipositas.

Tabara et al. [70] und Karasawa et al. [32] richteten sich nach den Definitionen der japanischen Gesellschaft für Adipositas, welche Fettleibigkeit bei Japanern bereits ab einem BMI über 25 kg/m<sup>2</sup> festlegen. [84]

Im Gegensatz dazu orientierten sich Shi et al. [65] an den Kriterien der WHO für Asiaten und teilten ihre Probanden ab einem BMI größer als 27 kg/m<sup>2</sup> der Fallgruppe zu.

Nur Adipöse dritten Grades (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>) suchten die Autoren Luperini et al. [48] als ihre Fälle aus.

Jacobsson et al. (2008) [29] verwiesen bei der Definition von Adipositas auf eine französische Publikation, welche jedoch weder durch das saarländische noch durch das bayerische Universitätsnetzwerk im Volltext gefunden wurden.

Hinney et al. [25] wählten extrem adipöse Fälle aus, jedoch ließ sich hier keine Definition für extreme Adipositas entdecken.

26 Studien besaßen sowohl eine adipöse als auch eine übergewichtige Fallgruppe. Von diesen definierten die unterschiedlichen Populationen von Frayling et al. [20] und Andreasen et al. [2] und die Publikation von Jacobsson et al. 2009 [30] Übergewicht ab einem BMI über 25 kg/m<sup>2</sup> und Adipositas ab 30 kg/m<sup>2</sup>.

Albuquerque et al. [1], Legry et al. [39] und Livingstone et al. [43] hingegen gebrauchten „Übergewicht“ als Begriff für die Spanne zwischen einem BMI von 25 und 30 kg/m<sup>2</sup>.

Ähnlich verhielt es sich bei Liu et al. [42], wobei hier für die chinesischen Teilnehmer die Grenzwerte von 24 und 28 kg/m<sup>2</sup> fungierten.

Luczynski und Kollegen [47] wählten für die Adipositas-Definition einen SDS-Wert über zwei und für Übergewicht einen zwischen eins und zwei, der sich an den polnischen Wachstumskurven orientierte. [38]

#### 4. Ergebnisse

Für die Studien, die sowohl eine adipöse als auch eine übergewichtige Fallgruppe aufwiesen, konnte zusätzlich noch eine nicht-adipöse Gruppe selbstständig berechnet werden.

Insgesamt wurden als adipös 30.718, als nicht-adipös 61.975, als übergewichtig 37.119 und 48.149 Probanden als normalgewichtig eingestuft.

Das Hardy-Weinberg-Equilibrium wurde in allen Studien erfüllt.

Die Studien Chang et al. [12] und Karasawa et al. [32] machten zwar keine Angaben hierzu, jedoch zeigten die eigenhändigen Berechnungen keine Abweichungen vom Hardy-Weinberg-Equilibrium.

Für die Metaanalyse zwischen den fettleibigen und nicht-fettleibigen Testpersonen wurden 32 Studien berücksichtigt. Sowohl das dominante als auch das rezessive Modell zeigten unter Verwendung des Random Effects Modell ein signifikantes Ergebnis.

Die Odds Ratio des dominanten Modells betrug 1,23 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 1,10 bis 1,37. Etwas höher war die Odds Ratio des rezessiven Modells mit 1,37 (95%-KI = 1,24 - 1,51).

Ausreißer im Forest Plot beider Modelle war Gonzalez et al. (2012) [22]. Im dominanten Modell wichen zusätzlich die Populationen zwei und vierzehn von Frayling et al. [20], und Jacobsson et al. (2009) [30] von der gepoolten Odds Ratio ab. Im rezessiven Modell fiel zudem die Population vier von Andreasen et al. [2] als stärker abweichend von der gepoolten Odds Ratio auf. [2]

Die Abbildungen 2 und 3 zeigen die Forests Plots der beiden Analysen.

Eine Publikationsbias konnte weder im dominanten noch im rezessiven Modell mittels Funnel-Plot (Abbildungen 4 und 5) und Egger-Test ( $P = 0,99$  bzw.  $P = 0,22$ ) detektiert werden.

## 4. Ergebnisse

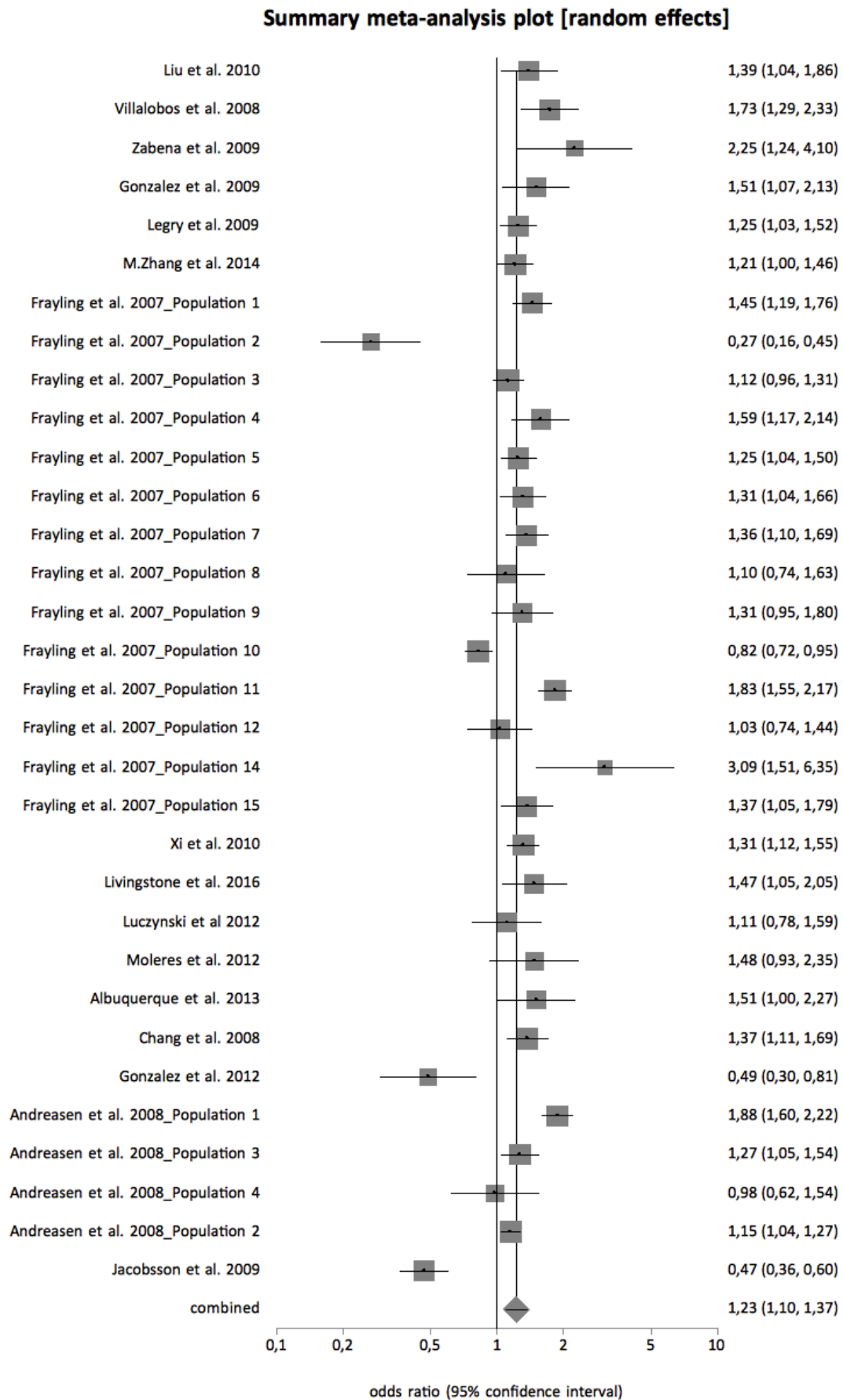


Abbildung 2: Forest Plot rs9939609 OB vs. NO dominantes Modell

## 4. Ergebnisse

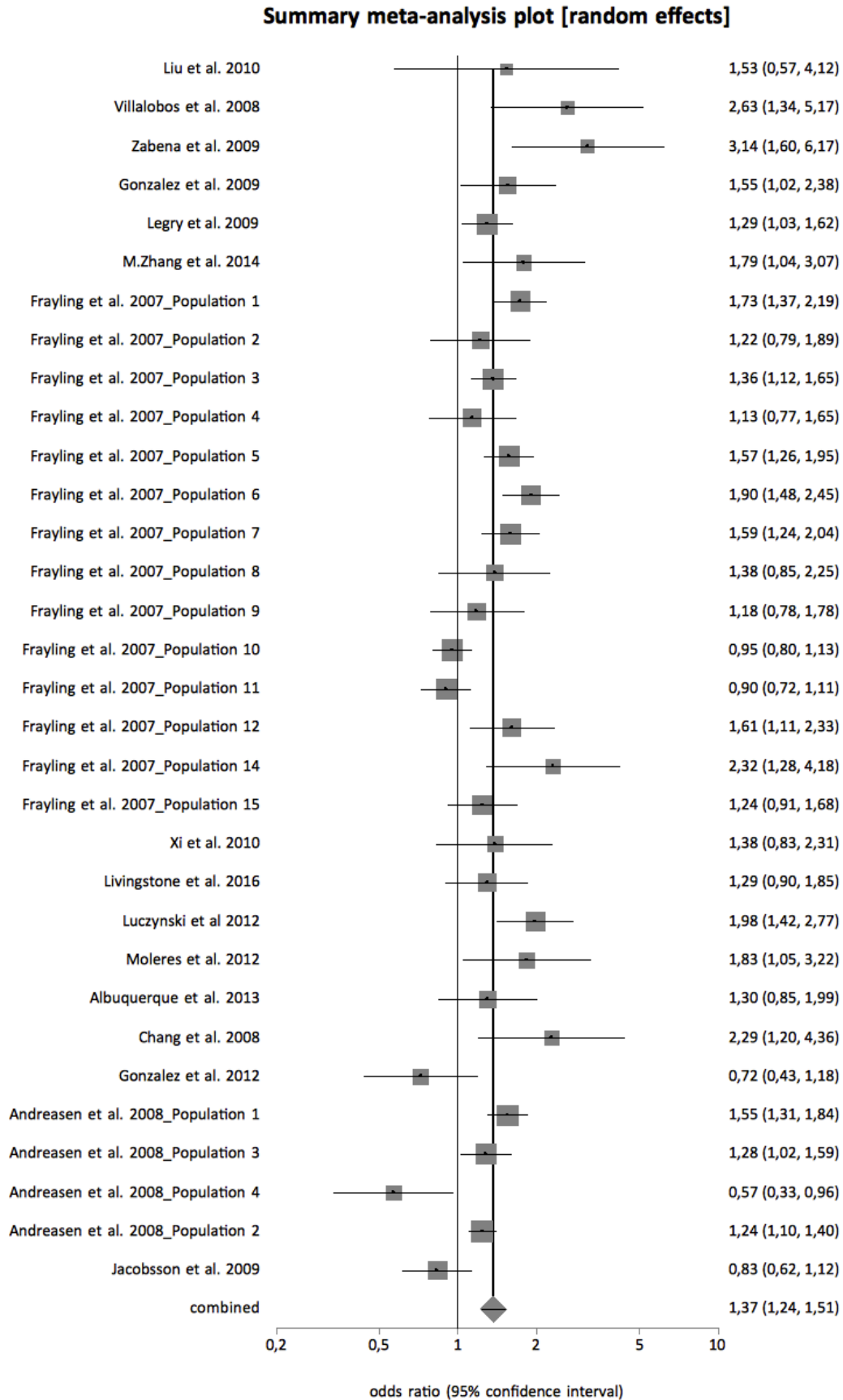


Abbildung 3: Forest Plot rs9939609 OB vs. NO rezessives Modell

#### 4. Ergebnisse

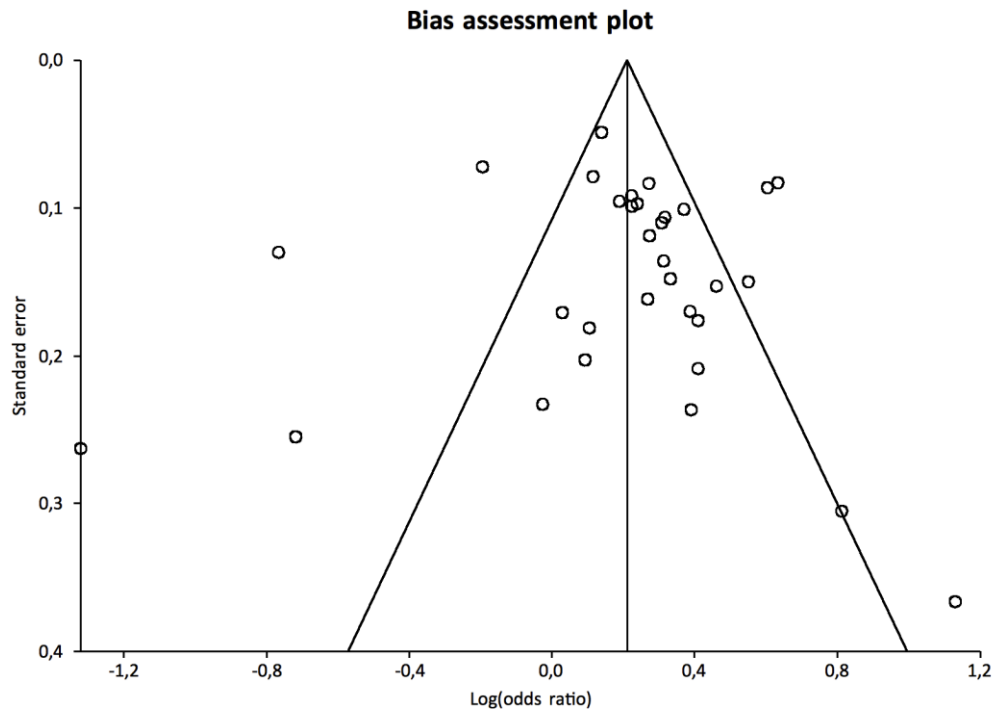


Abbildung 4: Funnel Plot rs9939609 OB vs. NO dominantes Modell

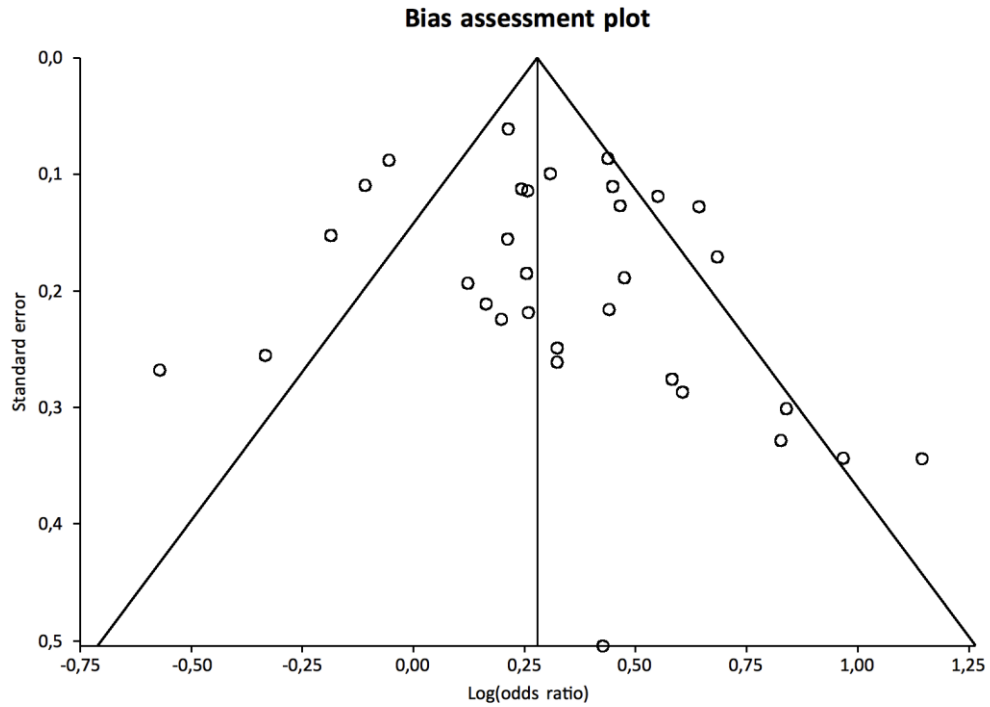


Abbildung 5: Funnel Plot rs9939609 OB vs. NO rezessives Modell



#### 4. Ergebnisse

Die meisten Studien konnten für die Analysen der Fettleibigen Fallgruppe und der normalgewichtigen Kontrollgruppe verwendet werden, deren Forests Plot in Abbildung 6 (dominant) und 7 (rezessiv) dargestellt werden

Hierbei kam in beiden genetischen Modellen das Random Effects Modell zum Einsatz.

Die Odds Ratio des dominanten Modells bezifferte sich auf 1,28 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 1,11 bis 1,48. Das Ergebnis war somit signifikant.

Ebenfalls signifikant war das Ergebnis des rezessiven Modells mit einer Odds Ratio von 1,57 und einem 95%-Konfidenzintervall von 1,39 bis 1,78.

Die Publikationen von Hotta et al. [26], Shi et al. [65] und Luperini et al. [48] fielen in beiden Forests Plots als Ausreißer auf.

Der Egger-Test brachte in beiden Modellen keinen Hinweis für das Vorliegen einer Publikationsbias ( $P = 0,47$  bzw.  $P = 0,95$ ). Zudem zeigte sich der Funnel-Plot des dominanten Modells (Abbildung 8) symmetrisch, wohingegen der Funnel-Plot des rezessiven Modells (Abbildung 9) eine relative Asymmetrie erkennen ließ.

## 4. Ergebnisse

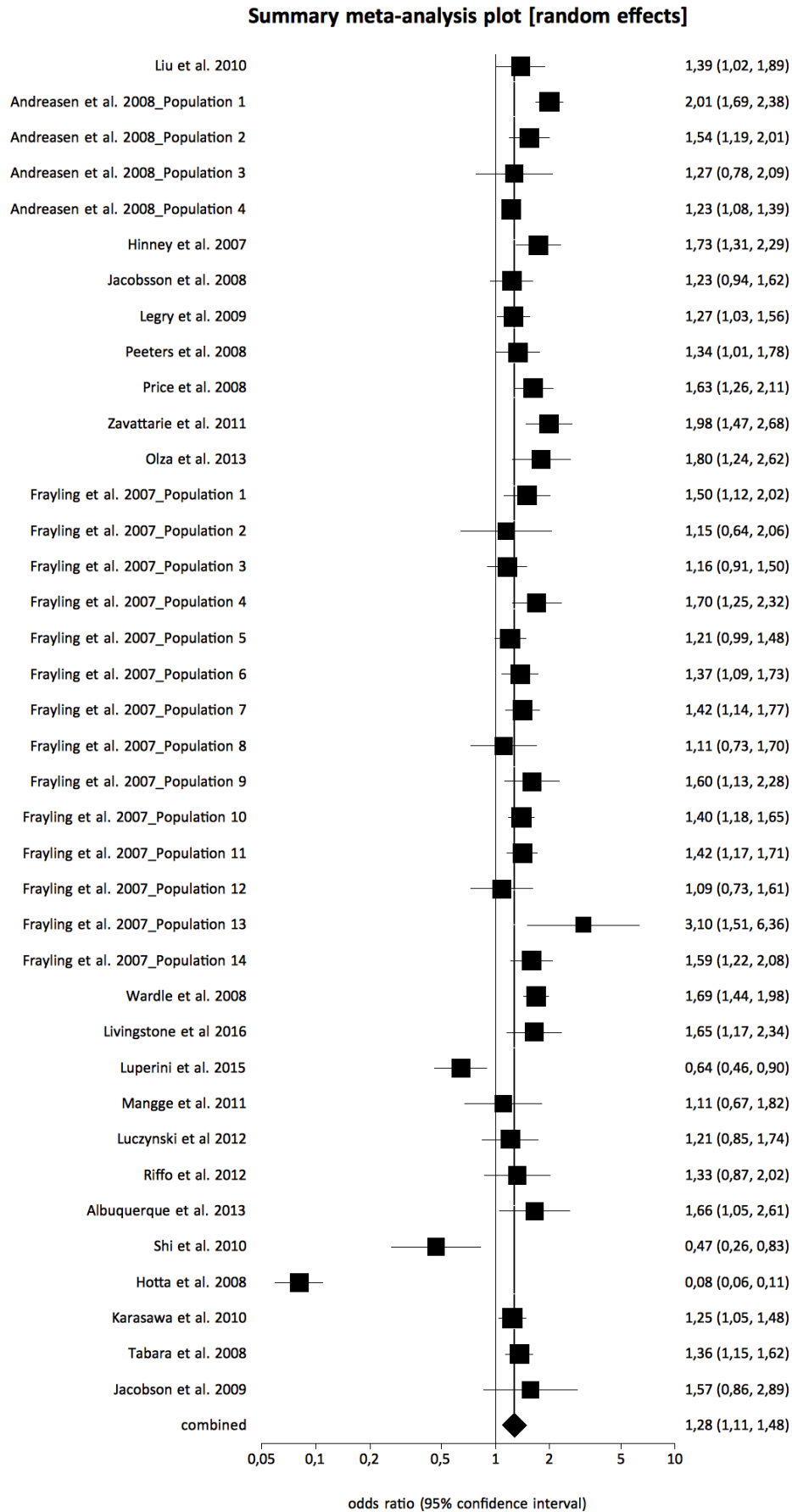


Abbildung 6: Forest Plot rs9939609 OB vs. NW dominantes Modell

## 4. Ergebnisse

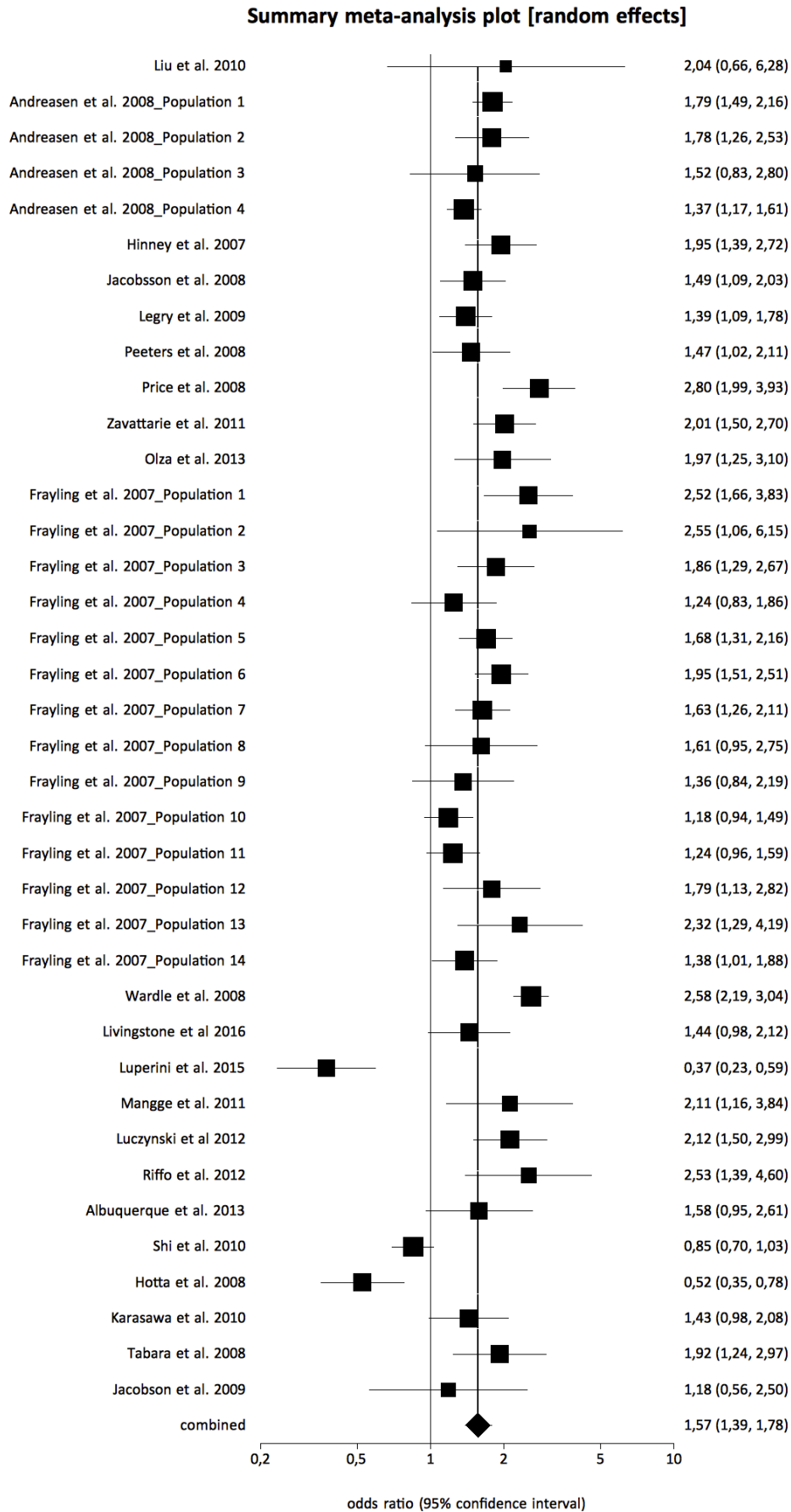


Abbildung 7: Forest Plot rs9939609 OB vs. NW rezessives Modell

#### 4. Ergebnisse

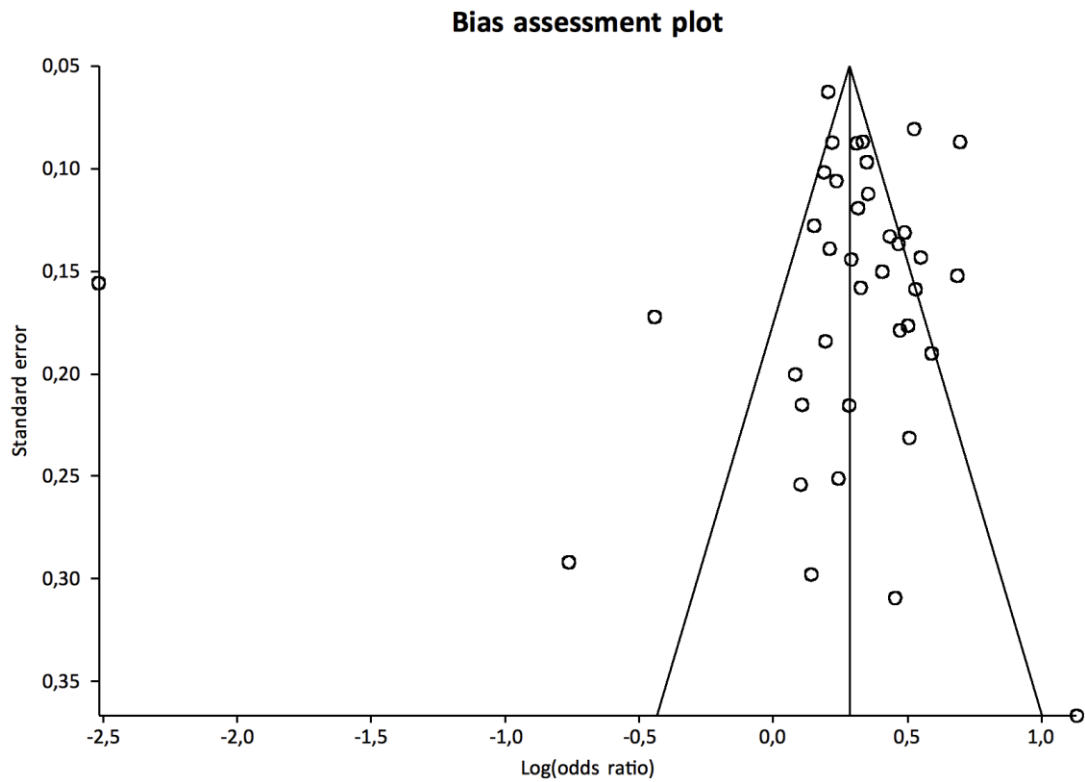


Abbildung 8: Funnel Plot rs9939609 OB vs. NW dominantes Modell

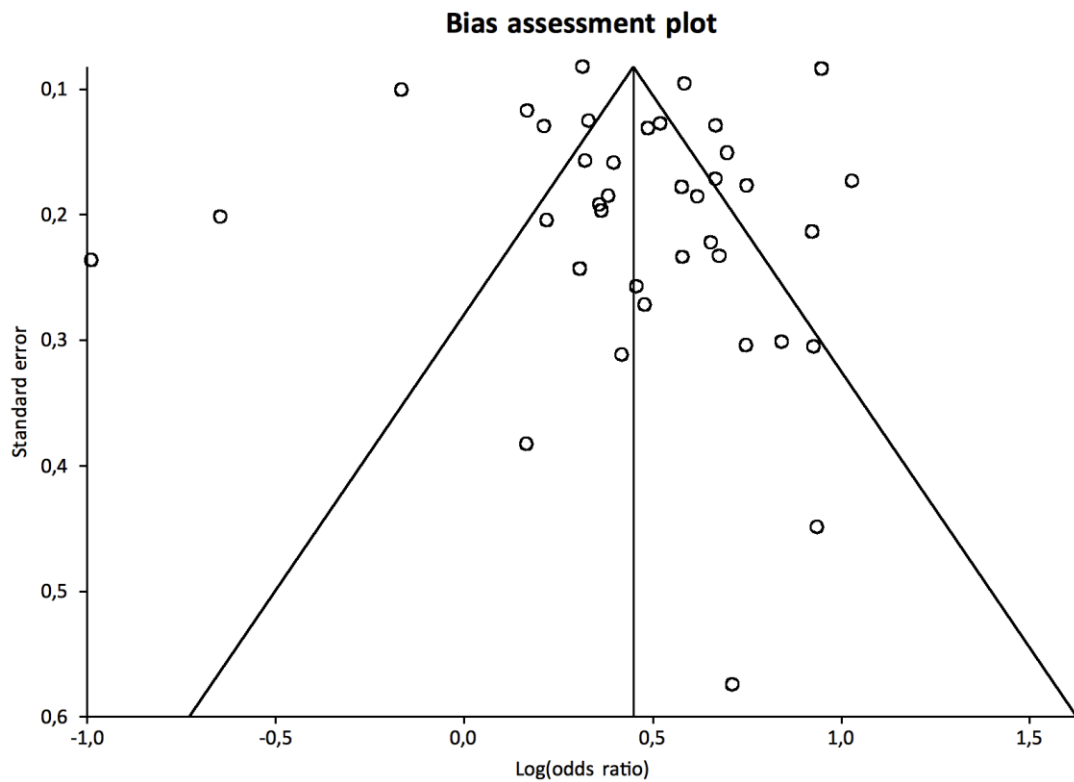


Abbildung 9: Funnel Plot rs9939609 OB vs. NW rezessives Modell

#### 4. Ergebnisse

Die Abbildungen 10 und 11 veranschaulichen das Ergebnis der Metaanalyse in Form eines Forest Plots zwischen den übergewichtigen und normalgewichtigen Studienteilnehmern.

Hierfür wurden 27 Studien einbezogen.

Die Ergebnisse beider genetischen Modelle brachten unter Verwendung des Random Effects Modell statistisch signifikante Ergebnisse mit einer Odds Ratio von 1,24 (dominant) und 1,36 (rezessiv). Das 95%-Konfidenzintervall lag im dominanten Modell zwischen 1,18 und 1,30 und im rezessiven zwischen 1,26 und 1,47.

Bei Betrachtung beider Forest Plots fiel die Population drei von Andreassen et al. [2] als deutlicher Ausreißer auf. Im Forest Plot des rezessiven Modells wich zusätzlich noch die Studie von Dušátková et al. [18] ab.

Zudem stach in beiden Modellen noch die Population zwei von Frayling et al. [20] mit einem statistisch nicht signifikanten Ergebnis und breiten Konfidenzintervall hervor.

Als symmetrisch zeigte sich der Funnel Plot des dominanten Modells (Abbildung 12), dagegen konnte eine relative Asymmetrie im Funnel Plot des rezessiven Modells (Abbildung 13) beobachtet werden.

Der Egger-Test erbrachte in beiden Fällen keinen Hinweis auf eine Publikationsbias ( $P = 0,21$  bzw.  $P = 0,05$ ).

## 4. Ergebnisse

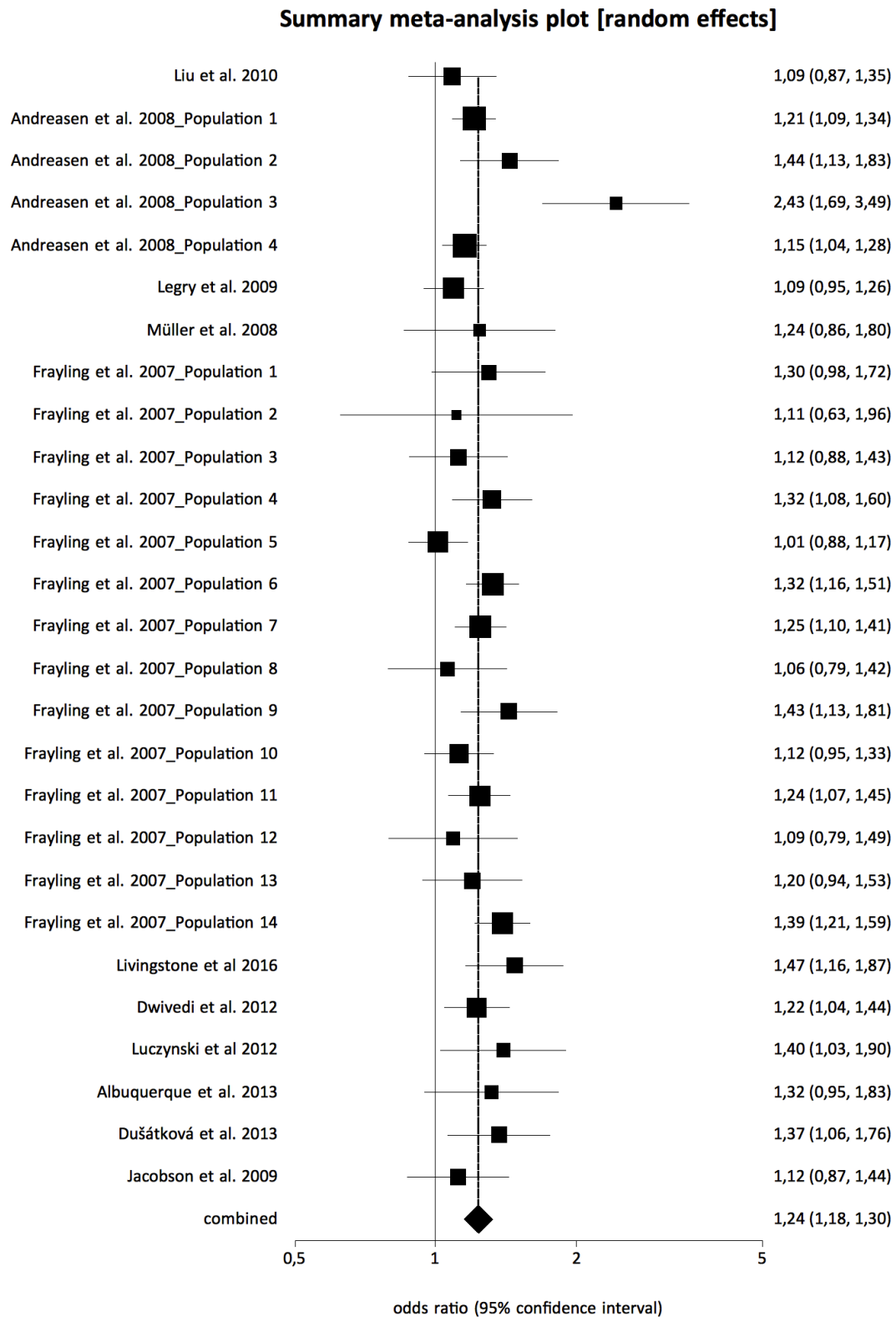


Abbildung 10: Forest Plot rs9939609 OW vs. NW dominantes Modell

## 4. Ergebnisse

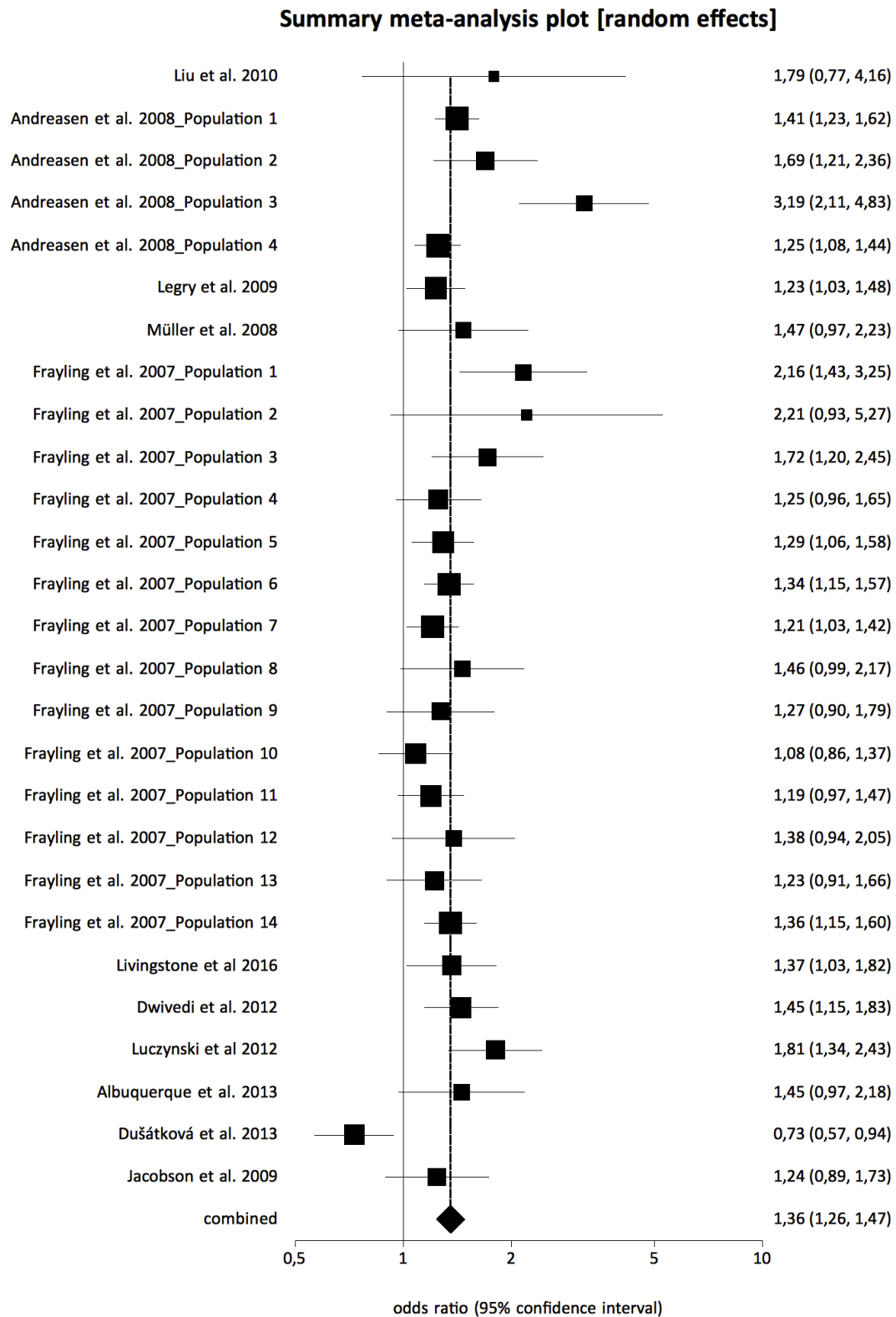


Abbildung 11: Forest Plot rs9939609 OW vs. NW rezessives Modell

#### 4. Ergebnisse

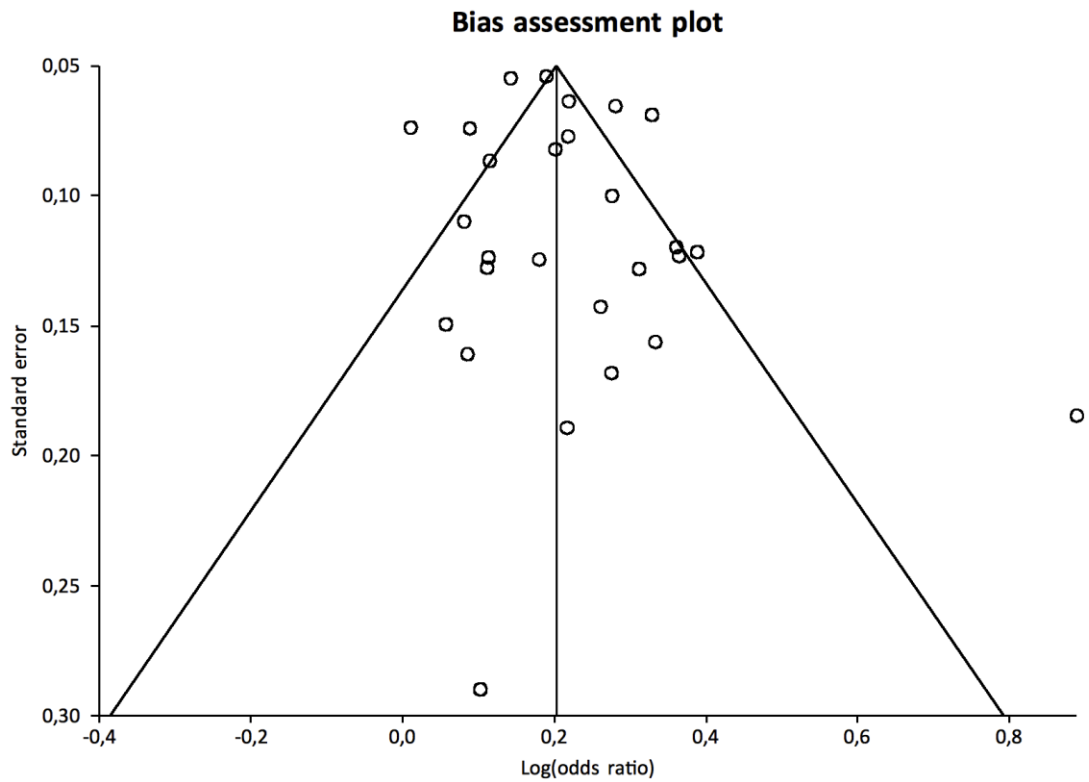


Abbildung 12: Funnel Plot rs9939609 OW vs. NW dominantes Modell

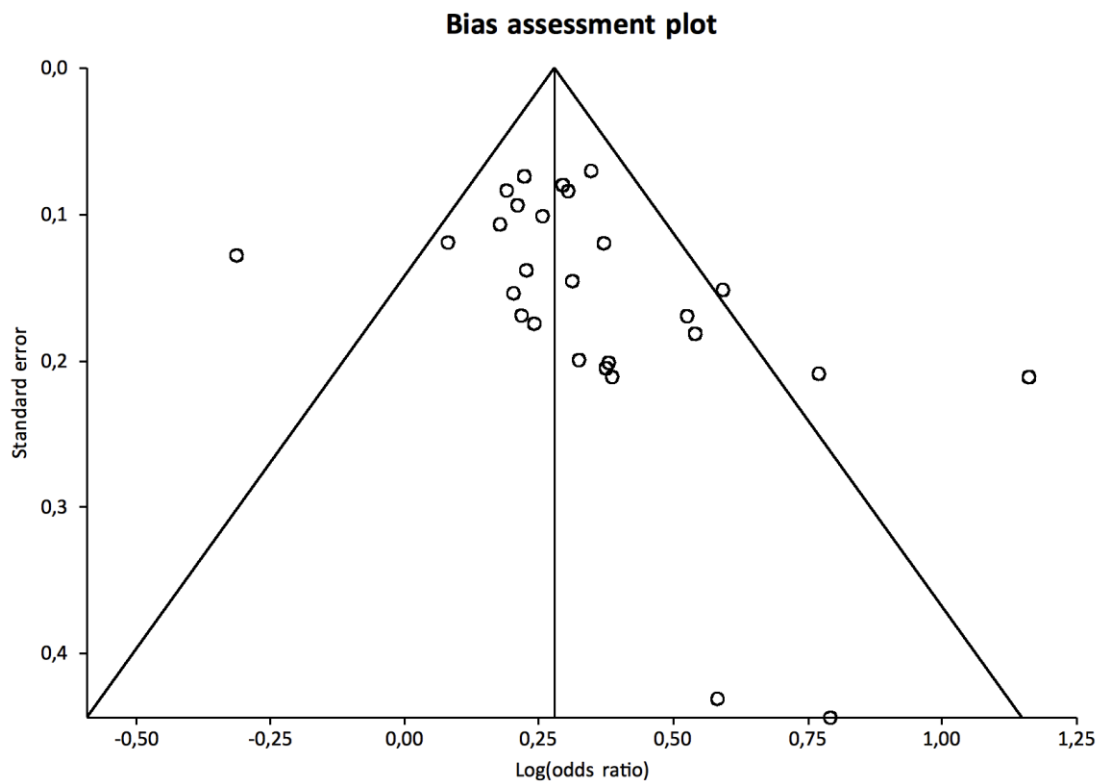


Abbildung 13: Forest Plot rs9939609 OW vs. NW rezessives Modell



#### 4. Ergebnisse

Um eine Verzerrung der Odds Ratio durch Einbezug von Kohortenstudien auszuschließen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Unter Ausschluss der Studien von Jacobsson et al. 2009 [30], Tabara et al. [70] und Zhang et al. [87] zeigten sich in allen Analysen unter Benutzung des Random Effects Modell statistisch signifikante Ergebnisse.

Die Odds Ratio der Analyse zwischen der adipösen Fall- und der nicht-adipösen Kontrollgruppe lag im dominanten Modell bei 1,28 (95%-KI = 1,15 – 1,42), im rezessiven bei 1,38 (95%-KI = 1,25 – 1,53) und die Odds Ratio der adipösen Fall- und der normalgewichtigen Kontrollgruppe bei 1,27 (95%-KI = 1,09 – 1,48) im dominanten Modell und bei 1,57 (95%-KI = 1,38 – 1,78) im rezessiven Modell.

Die Analyse zwischen den Übergewichtigen und Normalgewichtigen erbrachte eine Odds Ratio von 1,24 (95%-KI = 1,16 – 1,3) im dominanten Modell und von 1,36 (95%-KI = 1,26 – 1,48) im rezessiven Modell.

Insgesamt zeigten sich unter Ausschluss der Kohortenstudien keine großen Abweichungen der Odds Ratio und kein Einfluss auf die Signifikanz der Metaanalyse.

Die Forest-Plots der obigen Analysen befinden sich im Anhang (Abbildung 38 – 43).

Darüber hinaus wurden Sensitivitätsanalysen bezüglich der Herkunft der Studienteilnehmer angefertigt.

Zunächst wurden die asiatischen Studien untersucht, deren Forest Plots sich im Anhang befinden (Abbildung 44 – 47).

Hierbei ergab sich bei der Analyse zwischen den Adipösen und Nicht-Adipösen für das dominante Modell eine Odds Ratio von 1,31 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 1,18 bis 1,44. Das rezessive Modell zeigte mit einer Odds Ratio von 1,70 und einem 95%-Konfidenzintervall von 1,25 bis 2,31 ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis. Für die Berechnung kam in beiden Modellen das Fixed Effects Modell zum Einsatz.

Folglich hat der Ausschluss der nicht-asiatischen Studien keinen Einfluss auf die statistische Signifikanz der Metaanalyse zwischen den Adipösen und Nicht-Adipösen.

Kein statistisch signifikantes Ergebnis konnte zwischen den adipösen und normalgewichtigen Asiaten verzeichnet werden. Die Odds Ratio lag im dominanten Modell bei 0,62 (95%-KI = 0,24 – 1,60) und im rezessiven Modell bei 1,11 (95%-KI = 0,70 – 1,76). Somit zeigt sich, dass der Ausschluss der nicht-asiatischen Teilnehmer Einfluss auf die statistische Signifikanz der Metaanalyse hat.

Die Studien, die eine übergewichtige Fallgruppe und eine normalgewichtige Kontrollgruppe aufwiesen, beinhalteten keine Teilnehmer asiatischer Herkunft, daher wurde hier keine Analyse erstellt.

#### 4. Ergebnisse

Anschließend wurden die europäischen Studien miteinander verglichen.

Die Ergebnisse hierbei waren in allen Analysen signifikant.

Bei der Analyse zwischen den Fettleibigen und Nicht-Fettleibigen unter Benutzung des Random Effects Modell zeigte sich im dominanten Modell eine Odds Ratio von 1,20 (95%-KI = 1,04 – 1,37) und im rezessiven Modell von 1,33 (95%-KI = 1,19 – 1,49).

Bei den übergewichtigen und normalgewichtigen Europäern ergab sich im dominanten Modell eine Odds Ratio von 1,45 mit einem 95%-Konfidenzintervall zwischen 1,35 und 1,56 und im rezessiven Modell eine etwas höhere Odds Ratio von 1,67 mit einem 95%-Konfidenzintervall zwischen 1,52 und 1,83. Auch hier kam das Random Effects Modell zum Einsatz.

Ebenfalls unter Nutzung des Random Effects Modell wies die Analyse zwischen den Übergewichtigen und Normalgewichtigen eine Odds Ratio von 1,23 (95%-KI = 1,19 – 1,28) im dominanten Modell und von 1,35 (95%-KI: 1,24 – 1,46) im rezessiven Modell auf.

Die Forests Plots der obigen Analysen befinden sich im Anhang (Abbildung 48 – 53).

Dementsprechend lässt sich feststellen, dass der Ausschluss der nicht-europäischen Publikationen keine Abweichungen in Bezug auf die statistische Signifikanz der Metaanalyse bewirkt.

Zuletzt wurde noch eine Sensitivitätsanalyse erstellt, bei der die Studien ausgeschlossen wurden, die als Fälle Kinder und als Kontrollen Erwachsene ausgewählt hatten.

Auch hier waren alle Ergebnisse statistisch signifikant.

Eine Odds Ratio von 1,26 (95%-KI = 1,13 – 1,40) im dominanten und von 1,39 (95%-KI = 1,25 – 1,53) im rezessiven Modell zeigte sich unter Einsatz des Random Effects Modell für die adipöse Fall- und die nicht-adipöse Kontrollgruppe.

Darüber hinaus ergab die Analyse zwischen den fettleibigen und normalgewichtigen Studienteilnehmern unter Nutzung des Random Effects Modell im dominanten Modell eine Odds Ratio von 1,24 (95%-KI = 1,06– 1,45) und rezessiven Modell von 1,52 (95%-KI = 1,34 – 1,71).

Unter Verwendung des Fixed Effects Modell lag die Odds Ratio im dominanten Modell beim Vergleich zwischen den übergewichtigen Fällen und normalgewichtigen Kontrollen bei 1,23 (95%-KI = 1,18 – 1,27) und im rezessiven Modell bei 1,36 (95%-KI = 1,25 – 1,47).

Die Forest Plots der obigen Analysen befinden sich im Anhang (Abbildung 54 – 59).

Schlussfolgernd hat der Ausschluss der Studien, die in ihrer Fallgruppe Kinder und der Kontrollgruppe Erwachsene aufwiesen, keinen Einfluss auf die statistische Signifikanz der Metaanalyse.

#### 4. Ergebnisse

In der Tabelle 1 sind alle Ergebnisse der Metaanalyse des Polymorphismus rs9939609 zusammengefasst. Statistisch signifikante Ergebnisse sind jeweils fett gedruckt.

Fall- und Kontrollgruppe	OR dominantes Modell	OR rezessives Modell	OR Sensitivitätsanalyse dominantes Modell	Kriterium für Sensitivitätsanalyse	OR Sensitivitätsanalyse rezessives Modell
OB vs. NO	<b>1,23 (95% KI = 1,10 - 1,37)</b>	<b>1,37 (95% KI = 1,24 - 1,51)</b>	<b>1,28 (95% KI = 1,15 - 1,42)</b>	Ausschluss Kohortenstudien	<b>1,38 (95% KI = 1,25 - 1,53)</b>
			<b>1,31 (95% KI = 1,18 - 1,44)</b>	Asien	<b>1,70 (95% KI = 1,25 - 2,31)</b>
			<b>1,20 (95% KI = 1,04 - 1,37)</b>	Europa	<b>1,33 (95% KI = 1,19 - 1,49)</b>
			<b>1,26 (95% KI = 1,13 - 1,40)</b>	Fälle Kinder, Kontrollen Erwachsene	<b>1,39 (95% KI = 1,25 - 1,53)</b>
OB vs. NW	<b>1,28 (95% KI = 1,11 - 1,48)</b>	<b>1,57 (95% KI = 1,39 - 1,78)</b>	<b>1,27 (95% KI = 1,09 - 1,48)</b>	Ausschluss Kohortenstudien	<b>1,57 (95% KI = 1,38 - 1,78)</b>
			0,62 (95% KI = 0,24 - 1,60)	Asien	1,11 (95% KI = 0,70 - 1,76)
			<b>1,45 (95% KI = 1,35 - 1,56)</b>	Europa	<b>1,67 (95% KI = 1,52 - 1,83)</b>
			<b>1,24 (95% KI = 1,06 - 1,45)</b>	Fälle Kinder, Kontrollen Erwachsene	<b>1,52 (95% KI = 1,34 - 1,71)</b>
OW vs. NW	<b>1,24 (95% KI = 1,18 - 1,30)</b>	<b>1,36 (95% KI = 1,26 - 1,47)</b>	<b>1,24 (95% KI = 1,16 - 1,30)</b>	Ausschluss Kohorten	<b>1,36 (95% KI = 1,26 - 1,48)</b>
			<b>1,23 (95% KI = 1,19 - 1,28)</b>	Europa	<b>1,35 (95% KI = 1,24 to 1,46)</b>
			<b>1,23 (95% KI = 1,18 - 1,27)</b>	Fälle Kinder, Kontrollen Erwachsene	<b>1,36 (95% KI = 1,25 - 1,47)</b>

Tabelle 1: Metaanalyse rs9939609

#### 4. Ergebnisse

Studie	Population	Studien- design	n (m/w)	Herkunft (Ethnie)	Durchschnitts-BMI	Durchschnittsalter in Jahren $\pm$ SE	Einteilung der Fall- /Kontrollgruppen	BMI-Grenzwerte	Hardy- Weinberg- Equilibrium
Liu et al. 2010 [42]		Fall-Kontroll- Studie und Metaanalyse	1957	China (Han Chinesen)	24.5 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 3.2	58 $\pm$ 9	Fallgruppe: 1. OB 2. OW Kontrollgruppe: NW	NW: BMI < 24 kg/m <sup>2</sup> OW: BMI > 28 kg/m <sup>2</sup> OB: BMI > 28 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Andreasen et al. 2008 Population 1 [2]	The population- based Inter99 study sample	Fall-Kontroll- Studie	6104 (2991/3113)	Dänemark	26.3 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 4.6	46.2 $\pm$ 7.9	Fallgruppe: 1. OB 2. OW Kontrollgruppe: NW	NW: BMI < 25 kg/m <sup>2</sup> OW: BMI > 25 kg/m <sup>2</sup> OB: BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Andreasen et al. 2008 Population 2 [2]	SDC type 2 diabetes group	Fall-Kontroll- Studie	2015 (1226/789)	Dänemark	30.0 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 5.6	62.1 $\pm$ 11.4	Fallgruppe: 1. OB 2. OW Kontrollgruppe: NW	OW: BMI > 25 kg/m <sup>2</sup> OB: BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Andreasen et al. 2008 Population 3 [2]	SDC control group	Fall-Kontroll- Studie	661 (330/331)	Dänemark	26.5 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 4.2	58.5 $\pm$ 8.1	Fallgruppe: 1. OB 2. OW Kontrollgruppe: NW	OW: BMI > 25 kg/m <sup>2</sup> OB: BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Andreasen et al. 2008 Population 4 [2]	The ADDITION study cohort	Fall-Kontroll- Studie	8382 (4559/3823)	Dänemark	28.6 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 4.9	60.0 $\pm$ 6.8	Fallgruppe: 1. OB 2. OW Kontrollgruppe: NW	OW: BMI > 25 kg/m <sup>2</sup> OB: BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Hotta et al. 2008 [26]		Fall-Kontroll- Studie	Fälle: 927 (419/508) Kontrollen: 1527 (658/842)	Japan	Fälle: 34.2 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 5.4 Kontrollen: 21.7 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 2.1	Fälle: 49.1 $\pm$ 14.2 Kontrollen: 48.2 $\pm$ 16.5	Fallgruppe: OB Kontrollgruppe: NW	NW: BMI < 25 kg/m <sup>2</sup> OW: BMI > 25 kg/m <sup>2</sup> OB: BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Chang et al. 2008 [12]		Fall-Kontroll- Studie	Fälle: 638 (219/419) Kontrollen: 1610 (822/788)	Taiwan	Fälle: 38.86 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 8.19 Kontrollen: 24.04 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 2.89	Fälle: 37.00 $\pm$ 0.56 Kontrollen: 61.08 $\pm$ 0.33	Fallgruppe: OB Kontrollgruppe: NO	OB: BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt (selbst errechnet)
Dušátková et al. 2013 [18]		Fall-Kontroll- Studie	1443 (661/ 782)	Tschechien	BM-SDS: UW: -1.4 (-1.6– 1.2) NW: 0.0 (-0.5– 0.5) OW: 1.5 (1.3–1.8) OB: 3.3 (2.6–4.6)	Fälle: 15,8 Kontrollen: 16,2	Fallgruppe: OW und OB Kontrollen: NW und UW	UW: BMI $\leq$ 10. Perzentile NW: BMI 10.–90. Perzentile OW: BMI 90.–97. Perzentile OB: BMI > 97. Perzentile [36]	Erfüllt
Shi et al. 2010 [65]		Fall-Kontroll- Studie	4145 Frauen	China	k.A.	k.A.	Fallgruppe: OB Kontrollgruppe: NW	OB: BMI > 27.5 kg/m <sup>2</sup> NW: BMI < 23 kg/m <sup>2</sup> [4]	Erfüllt

Tabelle 2: Studieneigenschaften der Metaanalyse des Polymorphismus rs9939609

## 4. Ergebnisse

Studie	Population	Studien- design	n (m/w)	Herkunft (Ethnie)	Durchschnitts-BMI	Durchschnittsalter in Jahren $\pm$ SE	Einteilung der Fall- /Kontrollgruppen	BMI-Grenzwerte	Hardy- Weinberg- Equilibrium
Albuquerque et al. 2013 [1]		Fall-Kontroll-Studie	1433 (686/747)	Portugal	OW: 20.3 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 1.8 OB: 23.8 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 2.5 NW: 16.1 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 1.5	9.1 $\pm$ 1.7	Fallgruppe: 1. OB 2. OW Kontrollgruppe: NW	OW: 25 > BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> OB: BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> NW: BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Moleres et al. 2012 [51]		Fall-Kontroll-Studie	Fälle: 208 (104/104) Kontrollen: 146 (72/74)	Spanien	OB: 27.4 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 0.20 NW: 19.0 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 0.22	Fälle: 11.6 $\pm$ 20 Kontrollen: 11.5 $\pm$ 0.17	Fallgruppe: OB Kontrollgruppe: NO	OB: BMI > 97. Perzentile, [66]	Erfüllt
Riffo et al. 2012 [61]		Fall-Kontroll-Studie	Fälle: 136 (69/67) Kontrollen: 238 (119/119)	Chile	BMI Z-score: Fälle w: 2.04 $\pm$ 0.27 m: 2.11 $\pm$ 0.30 Kontrollen w: 0.45 $\pm$ 0.37 m: 0.42 $\pm$ 0.33	Fälle: m: 8.58 $\pm$ 1.46 w: 8.51 $\pm$ 1.41 Kontrollen: m: 8.43 $\pm$ 1.44 w: 8.41 $\pm$ 1.50	Fallgruppe: OB Kontrollgruppe: NW	NW: 5. $\geq$ BMI < 85. Perzentile OB: BMI > 95. Perzentile [67]	Erfüllt
Luczynski et al. 2012 [47]		Querschnitts-Studie	968 (521/447)	Polen	BMI-SDS: 0.36 (-0.43–1.67)	14.01 $\pm$ 3.24	Fallgruppe: 1. OB 2. OW Kontrollgruppe: NW	NW: BMI SDS -1.0 1.0 OW: 1.0 and <2.0, OB: > 2 [38]	Erfüllt
Dwivedi et al. 2012 [19]		Querschnitts-Studie	Fälle: 896 (305/591) Kontrollen: 2230 (789/1441)	Indien	Fälle: 26.32 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 3.41 Kontrollen: 17.97 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 2.46	Fälle 13.45 $\pm$ 1.95 Kontrollen 13.51 $\pm$ 1.85	Fallgruppe: OW Kontrollgruppe: NW	Definition nach IOTF [17]	Erfüllt
Mangge et al. 2011 [49]		Fall-Kontroll-Studie	Fälle: 268 (122/146), Kontrollen: 103 (52/51)	Österreich	Fälle: 30.1 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 6.2 Kontrollen: 20.0 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 2.9	Fälle 12.5 $\pm$ 3.1 Kontrollen 14.0 $\pm$ 3.1	Fallgruppe: OB Kontrollgruppe: NW	NW: BMI um die 50. Perzentile/ BMI < 25 kg/m <sup>2</sup> bei > 18 Jahren OB: BMI > 97. Perzentile/ BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Luperini et al. 2015 [48]		Fall-Kontroll-Studie	Fälle: 300 Frauen Kontrollen: 300 Frauen	Brasilien (Kaukasier)	Fälle: 45.69 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 5.80 Kontrollen: 21.96 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 1.85	Fälle 33.41 $\pm$ 6.51 Kontrollen 32.45 $\pm$ 6.83	Fälle: OB Grad III Kontrollen: NW	NW: BMI < 25 kg/m <sup>2</sup> OB III: BMI > 40 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Livingstone et al. 2016 [43]		Randomisierte kontrollierte Studie	1277 (536/741)	Europa	25.5 kg/m <sup>2</sup>	40.4 $\pm$ 13.0	Fallgruppe: 1. OB 2. OW Kontrollgruppe: NW	NW: 18.5 > BMI < 24.9 kg/m <sup>2</sup> OW: 25 < BMI < 29.9 kg/m <sup>2</sup> OB: BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Wardle et al. 2008 [79]	SCOOP-UK Kontrollgruppe ALSPAC 10	Fall-Kontroll-Studie	926 Fälle: (464/536), Kontrollen: 4022	Großbritannien	Fälle: BMI SD score 3.5 Kontrollen: k.A.	Fälle 10.7 $\pm$ 2.7	Fallgruppe: OB Kontrollgruppe: NW	OB > 98. Perzentile [16]	Erfüllt

#### 4. Ergebnisse

Studie	Population	Studien- design	n (m/w)	Herkunft (Ethnie)	Durchschnitts-BMI	Durchschnittsalter in Jahren $\pm$ SE	Einteilung der Fall- /Kontrollgruppen	BMI-Grenzwerte	Hardy- Weinberg- Equilibrium
Jacobsson et al. 2008 [29]		Fall-Kontroll-Studie	Fälle: 450 (218/232) Kontrollen: 512 (244/268)	Schweden	Fälle: 35.4 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 6.6 kg/m <sup>2</sup> Kontrollen: 21.1 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 2.6	Fälle: 12.6 $\pm$ 3.3 Kontrollen: 17.1 $\pm$ 0.8	Fallgruppe: OB Kontrollgruppe: NW	k.A.	Erfüllt
Xi et al. 2010 [82]		Fall-Kontroll-Studie	Fälle: 1229 (786/443) Kontrollen: 2274 (995/1279)	China	Fälle: 26.5 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 3.7 Kontrollen: 19.4 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 3.5	Fälle: 11.8 $\pm$ 2.9 Kontrollen: 12.7 $\pm$ 3.1	Fallgruppe: OB Kontrollgruppe: NO	OW: BMI > 85, Perzentile/ >24 OB: > 95. Perzentile/ >28 kg/m <sup>2</sup> [31]	Erfüllt
Frayling et al. 2007 Population 1 [20]	UK cases WTCC	Genomweite Assoziationsstudie	1913 (1110/813)	Großbritannien (Kaukasier)	30.67 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 25.37-37.08 (SD-Range)	58.6 $\pm$ 10.3	Fallgruppe: 1. OB 2. OW Kontrollgruppe: NW	OW: BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> OB: BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> NW: BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Frayling et al. 2007 Population 2 [20]	UK T2D cases	Genomweite Assoziationsstudie	609 (353/256)	Großbritannien (Kaukasier)	31.49 kg/m <sup>2</sup> (26.13-37.95)	59.2 $\pm$ 8.6	Fallgruppe: 1. OB 2. OW Kontrollgruppe: NW	OW: BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> OB: BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> NW: BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Frayling et al. 2007 Population 3 [20]	UKT2D Genetics Consortium Collection Cases	Genomweite Assoziationsstudie	2961 (1688/1273)	Großbritannien (Kaukasier)	31.02 kg/m <sup>2</sup> (25.73, 37.36)	64.1 $\pm$ 9.6	Fallgruppe: 1. OB 2. OW Kontrollgruppe: NW	OW: BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> OB: BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> NW: BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Frayling et al. 2007 - Population 4 [20]	EFS Controls	Genomweite Assoziationsstudie	1746 (890/856)	Großbritannien (Kaukasier)	24.98 (21.17-29.47)	31.8 $\pm$ 5.6	Fallgruppe: 1. OB 2. OW Kontrollgruppe: NW	OW: BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> OB: BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> NW: BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Frayling et al. 2007 - Population 5 [20]	UKT2D Genetics Consortium Collection Controls	Genomweite Assoziationsstudie	3428 (1783/1645)	Großbritannien (Kaukasier)	26.42 (26.35, 26.49)	58.8 (11.9)	Fallgruppe: 1. OB 2. OW Kontrollgruppe: NW	OW: BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> OB: BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> NW: BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Frayling et al. 2007 - Population 6 [20]	ALSPAC Adult	Genomweite Assoziationsstudie	6379 Frauen	Großbritannien (Kaukasier)	22.70 (19.48, 26.46)	28.4 $\pm$ 4.7	Fallgruppe: 1. OB 2. OW Kontrollgruppe: NW	OW: BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> OB: BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> NW: BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Frayling et al. 2007 - Population 7 [20]	NFBC 1966 adults	Genomweite Assoziationsstudie	4435 (2129/2306)	Finnland	24.37 (20.75, 28.63)	31	Fallgruppe: 1. OB 2. OW Kontrollgruppe: NW	OW: BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> OB: BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> NW: BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Frayling et al. 2007 - Population 8 [20]	Oxford Biobank	Genomweite Assoziationsstudie	765 (416/340)	Großbritannien (Kaukasier)	25.57 (21.85, 29.93)	40.6 $\pm$ 6.1	Fallgruppe: 1. OB 2. OW Kontrollgruppe: NW	OW: BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> OB: BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> NW: BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Frayling et al. 2007 - Population 9 [20]	Caerphilly	Genomweite Assoziationsstudie	1328 Männer	Großbritannien (Kaukasier)	26.36 (23.01, 30.19)	56.7 $\pm$ 4.5	Fallgruppe: 1. OB 2. OW Kontrollgruppe: NW	OW: BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> OB: BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> NW: BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt



## 4. Ergebnisse

Studie	Population	Studien- design	n (m/w)	Herkunft (Ethnie)	Durchschnitts-BMI	Durchschnittsalter in Jahren $\pm$ SE	Einteilung der Fall- /Kontrollgruppen	BMI-Grenzwerte	Hardy- Weinberg- Equilibrium
Frayling et al. 2007 - Population 10 [20]	EPIC-Norfolk	Genomweite Assoziations- studie	2425 (1140/1285)	Großbritannien	26.12 (22.64, 30.14)	59.7 $\pm$ 9.0	Fallgruppe: 1. OB 2. OW Kontrollgruppe: NW	OW: BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> OB: BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> NW: BMI $<$ 25 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Frayling et al. 2007 - Population 11 [20]	BWHHS	Genomweite Assoziations- studie	3244 Frauen	Großbritannien	27.15 (22.86, 32.26)	68.8 $\pm$ 5.5	Fallgruppe: 1. OB 2. OW Kontrollgruppe: NW	OW: BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> OB: BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> NW: BMI $<$ 25 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Frayling et al. 2007 - Population 12 [20]	InCHIANTI	Genomweite Assoziations- studie	851 (383/468)	Italien (Kaukasier)	27.15 (23.47, 31.42)	74.3 $\pm$ 6.9	Fallgruppe: 1. OB 2. OW Kontrollgruppe: NW	OW: BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> OB: BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> NW: BMI $<$ 25 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Frayling et al. 2007 - Population 13 [20]	NFBC1966 children	Genomweite Assoziations- studie	4203 (1975/2228)	Finnland	19.23 (16.9, 21.87)	14	Fallgruppe: 1. OB 2. OW Kontrollgruppe: NW	OW: BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> OB: BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> NW: BMI $<$ 25 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Frayling et al. 2007 - Population 14 [20]	ALSPAC children	Genomweite Assoziations- studie	5010 (2455/2555)	Großbritannien	18.76 (15.89, 22.14)	11	Fallgruppe: 1. OB 2. OW Kontrollgruppe: NW	Nach IOTF: [17] OW: BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> OB: BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> NW: BMI $<$ 25 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Zhang et al. 2014 [87]		Kohortenstudie	Fälle: 757 (549/208) Kontrollen: 2746 (1233/1513)	China (Han Chinesen)	k.A.	k.A.	Fallgruppe: OB Kontrollgruppe: NO	Nach IOTF [17] OB: BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> NO: BMI $<$ 30 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Zavattari et al. 2011 [86]		Fall-Kontroll- Studie	Fälle: 912 (426/486) Kontrollen: 543 (250/293)	Italien	Fälle BMI-SDS 2.65 (0.03)	Fälle: 10.5 $\pm$ 3.3 Kontrollen: 34.2 $\pm$ 7.7	Fallgruppe: OB Kontrollgruppe: NW	OB: BMI $>$ 95. Perzentile NW: BMI $<$ 24 kg/m <sup>2</sup> nach italienischer Referenz [9]	Erfüllt
Olza et al. 2013 [55]		Fall-Kontroll- Studie	Fälle: 292 (149/143) Kontrollen: 242 (135/107)	Spanien	Fälle: 27.56 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 0.24 Kontrollen: 17.14 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 0.13	Fälle: 9.43 $\pm$ 0.2 Kontrollen: 9.73 $\pm$ 0.2	Fallgruppe: OB Kontrollgruppe: NW	Nach IOTF: [17] OW: BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> OB: BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> NW: BMI $<$ 25 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Gonzalez et al. 2012 [22]		Fall-Kontroll- Studie	Fälle: 181 (83/98) Kontrollen: 202 (120/82)	Spanien	k.A.	Fälle: 5.6 $\pm$ 3.7 Kontrollen: 40 $\pm$ 17.1	Fälle: OB Kontrollen: NW	Fälle: BMI $>$ 95. Perzentile Kontrollen: normale Population	Erfüllt
Müller et al. 2008 [53]		Fall-Kontroll- Studie	Fälle: 519 (249/270) Kontrollen: 178 (70/108)	Deutschland	Fälle: 28.88 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 5.23 Kontrollen: 21.76 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 1.08	Fälle: 10.71 $\pm$ 3.10 Kontrollen: 24.58 $\pm$ 2.56	Fallgruppe: OB und OW Kontrollgruppe: NW	OB: BMI $>$ 97. Perzentile OW: 90-97- Perzentile NW: 10.-90. Perzentile [37]	Erfüllt

#### 4. Ergebnisse

Studie	Population	Studien- design	n (m/w)	Herkunft (Ethnie)	Durchschnitts-BMI	Durchschnittsalter in Jahren $\pm$ SE	Einteilung der Fall- /Kontrollgruppen	BMI-Grenzwerte	Hardy- Weinberg- Equilibrium
Price et al. 2008 [58]		Fall-Kontroll- Studie	Fälle: 583 Frauen Kontrollen: 544 Frauen	USA (Kaukasier)	Fälle: 49.41 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 8.81 Kontrollen: 20.77 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 1.79	Fälle: 41.05 $\pm$ 9.42 Kontrollen: 42.63 $\pm$ 8.75	Fallgruppe: OB Kontrollgruppe: NW	OB: BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> OW: BMI $>$ 25 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Peeters et al. 2008 [56]		Fall-Kontroll- Studie	Fälle: 1099 Kontrollen: 268	Belgien (Kaukasier)	k.A.	k.A.	Fallgruppe: OB Kontrollgruppe: NW	OB: $>$ 30 kg/m <sup>2</sup> NW: $<$ 25 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Legrý et al. 2009 [39]		Fall-Kontroll- Studie	Fälle: 1907 Kontrollen: 1460	Frankreich	Fälle: 33.8 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 3.5 Kontrollen: 22.5 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 1.8	Fälle: 52.8 $\pm$ 8.2 Kontrollen: 48.9 $\pm$ 8.5	Fallgruppe: 1. OB 2. OW Kontrollgruppe: NW	NW: BMI $<$ 25 kg/m <sup>2</sup> OW: 25 $\leq$ BMI $<$ 30 kg/m <sup>2</sup> OB: BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Jacobson et al. 2009 [30]		Kohortenstudie	1153 Männer	Schweden	OW: 27.3 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 2.1 OB: 32.1 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 1.9 NW 22.8 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 1.5	50	Fallgruppe: 1. OB 2. OW Kontrollgruppe: NW	NW: BMI $<$ 25 kg/m <sup>2</sup> OW: BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> OB: BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Hinney et al. 2007 [25]		Genomweite Assoziations- studie	Fälle: 487 (209/278) Kontrollen: 442 (171/271)	Deutschland	Fälle: 33.40 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 6.81 Kontrollen: 18.31 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 1.10	Fälle: 14.38 $\pm$ 3.74 Kontrollen: 26.07 $\pm$ 5.79	Fälle: extreme Adipositas Kontrollen: Untergewichtig	k.A.	Erfüllt
Tabara et al. 2008 [52]		Kohortenstudie	2806 1221/1585	Japan	23.4 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 3.2	61 $\pm$ 14	Fallgruppe: OW Kontrollgruppe: NW	OB $>$ 25 kg/m <sup>2</sup> [84]	Erfüllt
Karasawa et al. 2010 [32]		Querschnitts- studie	2639 (1168/ 1470)	Japan	23.5 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 3.2	63.0 $\pm$ 10.2	Fallgruppe: OW Kontrollgruppe: NW	OB $>$ 25 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Gonzalez et al. 2009 [23]		Querschnitts- studie	207 (80/127)	Spanien	Fälle: 33.0 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 3.3 Kontrollen: 54.0 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 11.0 $\pm$ 2.6	Fälle: 58.0 $\pm$ 11.0 Kontrollen: 25.8 $\pm$ 2.6	Fallgruppe: OB Kontrollgruppe: NO	OB: BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Zabena et al. 2008 [85]		Fall-Kontroll- Studie	Fälle: 75 (29/46) Kontrollen: 180 (45/135)	Spanien	Fälle: 45.4 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 7.4 Kontrollen: 24.3 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 2.4	Fälle 44.8 $\pm$ 12.5 Kontrollen: 45.5 $\pm$ 7.3	Fallgruppe: OB Kontrollgruppe: NO	OB: $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Villalobos- Comparán et al. 2008 [76]		Fall-Kontroll- Studie	788 (244/544)	Mexiko	Fälle: 39.4 kg/m <sup>2</sup> $\pm$ 8.6 Kontrollen: 24.46 kg/m <sup>2</sup>	Fälle: 43.9 $\pm$ 13.1 Kontrollen: 51.56	Fallgruppe: OB Kontrollgruppe: NO	OB: 30 $\geq$ BMI $<$ 40 kg/m <sup>2</sup> NO: BMI $<$ 30 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt

Tabelle 2: Studieneigenschaften der Metaanalyse des Polymorphismus rs9939609



### 4.2 rs17782313

Für den Polymorphismus rs17782313 wurden sechs relevante Studien mit insgesamt neun verschiedenen Populationen einbezogen. Bis auf die Querschnitts-Studie von Wu et al. [81] handelte es sich bei allen um Fall-Kontroll-Studien.

Die Eigenschaften der Studien werden in Tabelle 4 dargestellt.

Drei der Publikationen wählten chinesische (Shi et al. [65], Wu et al. [81], Cheung et al. [13]) und die restlichen europäische Teilnehmer aus, wobei die Studie von Zobel et al. [88] drei Populationen aus Dänemark enthielt, die von Cauchi et al. [10] eine Population aus Frankreich und eine aus Finnland und die von Dušátková et al. [18] eine tschechische Fall- und Kontrollgruppe beinhaltete.

Insgesamt wurden 33.148 Personen untersucht, wovon ca. 56 % weiblich waren. Die Studie von Shi et al. [65] enthielt nur Frauen als Probanden.

Die größte und kleinste Population stammten beide aus Zobel et al. [88]: Population drei enthielt 646 und die zweite Population 8.487 Personen.

Insgesamt gab es in der Metaanalyse der Adipösen und Nicht-Adipösen 5.120 Fälle und 13.264 Kontrollen, bei den Adipösen und Normalgewichtigen waren es 6.879 Fälle und 13.974 Kontrollen und die Metaanalyse der Übergewichtigen und Normalgewichtigen enthielt 12.693 Fälle und 7.073 Kontrollen.

Das mittlere Alter der Probanden lag zwischen 11,8 und 60 Jahren. Die ältesten Studienteilnehmer stammten aus den Populationen von Zobel et al. [88]. Ausschließlich Kinder oder Jugendliche wurden von Wu et al. [81], Dušátková et al. [18] und der Population eins von Cauchi et al. [10] untersucht.

Shi und Kollegen [65] machten weder Angaben zum Durchschnittsalter noch zum Durchschnitts-BMI, welcher bei den übrigen Studien zwischen 17,8 und 32,2 kg/m<sup>2</sup> lag.

Die Grenzwerte des BMIs unterschieden sich in den Studien. So richteten sich die Studien von Wu et al. [81], Shi et al. [65] und Cheung et al. [13] nach den chinesischen Referenzwerten [31] und teilten ihre Fallgruppen als adipös (BMI >27,5 kg/m<sup>2</sup>) und die Kontrollgruppen als normalgewichtig (BMI 18–23 kg/m<sup>2</sup>) ein.

Die Kontrollgruppen der Populationen von Zobel et al. [88] waren normalgewichtig, was hier als ein BMI kleiner als 25 kg/m<sup>2</sup> definiert wurde. Die Fallgruppen wurden mit einem BMI größer als 25 kg/m<sup>2</sup> als übergewichtig eingestuft, wobei zusätzlich noch eine adipöse Subgruppe mit einem BMI über 30 kg/m<sup>2</sup> existierte. Für die Metaanalyse wurde außerdem

#### 4. Ergebnisse

eine nicht-adipöse Kontrollgruppe berechnet, indem die Anzahl der Übergewichtigen abzüglich der Fettleibigen zu den Normalgewichtigen addiert wurde.

Die beiden Populationen von Cauchi et al. [10] enthielten jeweils eine adipöse Fall- und eine normalgewichtige Kontrollgruppe. Bei der ersten Population galten die Teilnehmer als adipös bei einem BMI ab  $30 \text{ kg/m}^2$  und als normalgewichtig bei einem BMI kleiner gleich  $25 \text{ kg/m}^2$ . Da die zweite Population Jugendliche untersuchte, nahm man die BMI-Grenzwerte anhand von Perzentilen vor. Adipositas wurde in dieser Population ab der 97. und Normalgewicht zwischen der 10. und 90. Perzentile definiert.

Diese Einteilung wurde auch von Dušátková et al. [18] verwendet, wobei hier die Kontrollpersonen unter- und normalgewichtig waren.

Das Hardy-Weinberg-Equilibrium wurde in allen Publikationen erfüllt.

Für die Metaanalyse zwischen der fettleibigen Fall- und der nicht-fettleibigen Kontrollgruppe konnten die drei Populationen von Zobel et al. [88] und die Studie von Wu et al. [81] miteinbezogen werden.

Abbildung 14 veranschaulicht das dominante Modell, Abbildung 15 das rezessive.

Beide Modelle ergaben unter Verwendung des Fixed Effects Modell ein signifikantes Ergebnis.

Bei dem dominanten Modell lag die Odds Ratio bei 1,11 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 1,04 bis 1,19. Das rezessive Modell hatte eine etwas höhere Odds Ratio von 1,25 (95%-KI = 1,09 - 1,43).

Laut dem Egger-Test lag weder beim dominanten ( $P = 0,53$ ) noch beim rezessiven Modell ( $P = 0,76$ ) eine Publikationsbias vor. Die Aussagekraft der Funnel Plots, die sich in Abbildung 16 bzw. 17 befinden, ist aufgrund der geringen Studienanzahl beschränkt.

#### 4. Ergebnisse

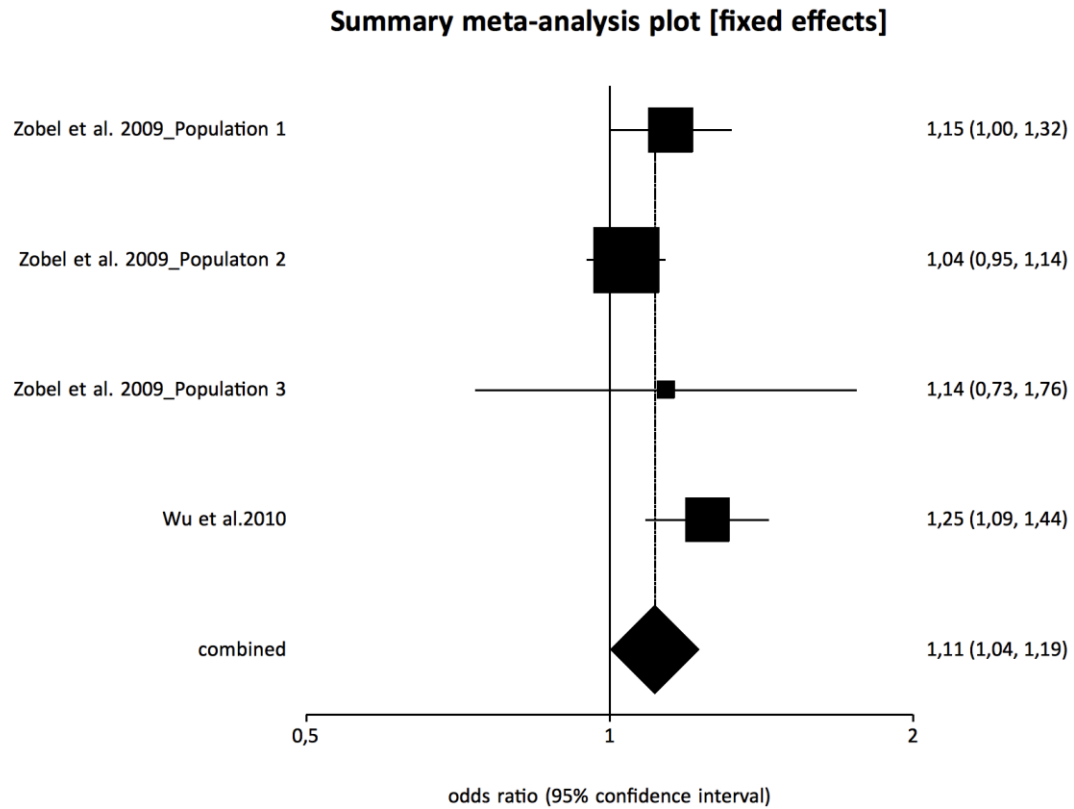


Abbildung 14: Forest Plot rs17782313 OB vs. NO dominant

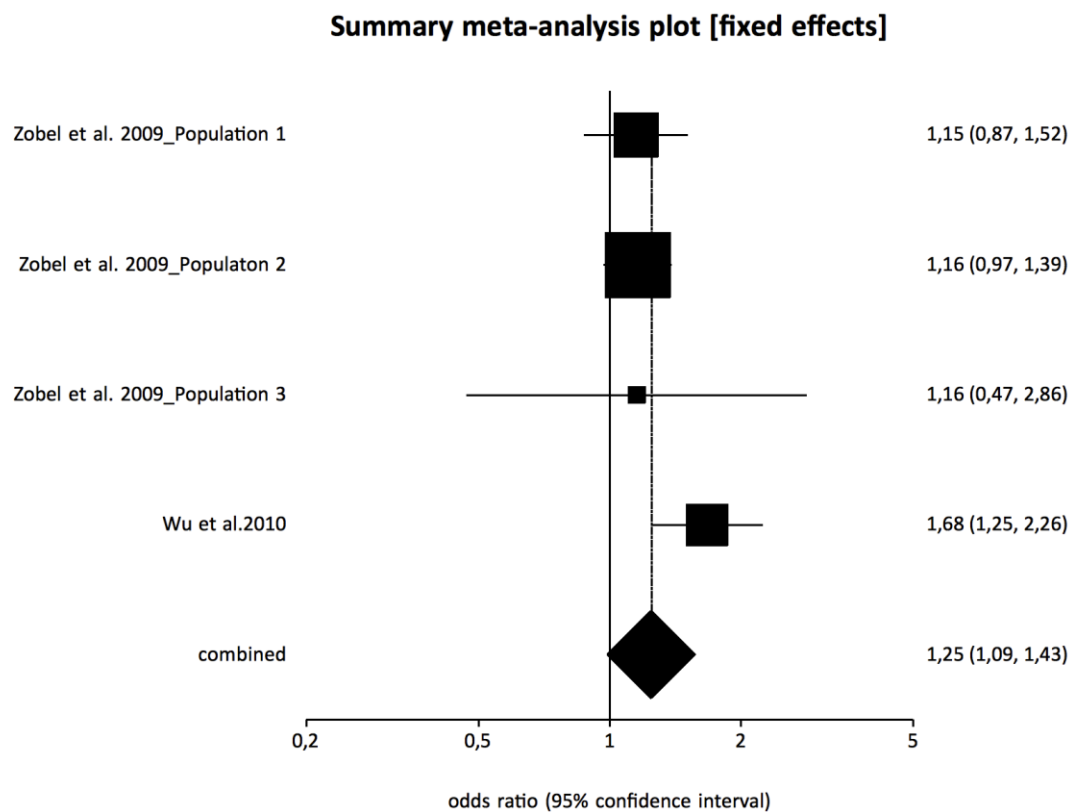


Abbildung 15: Forest Plot rs17782313 OB vs. NO rezessiv

#### 4. Ergebnisse

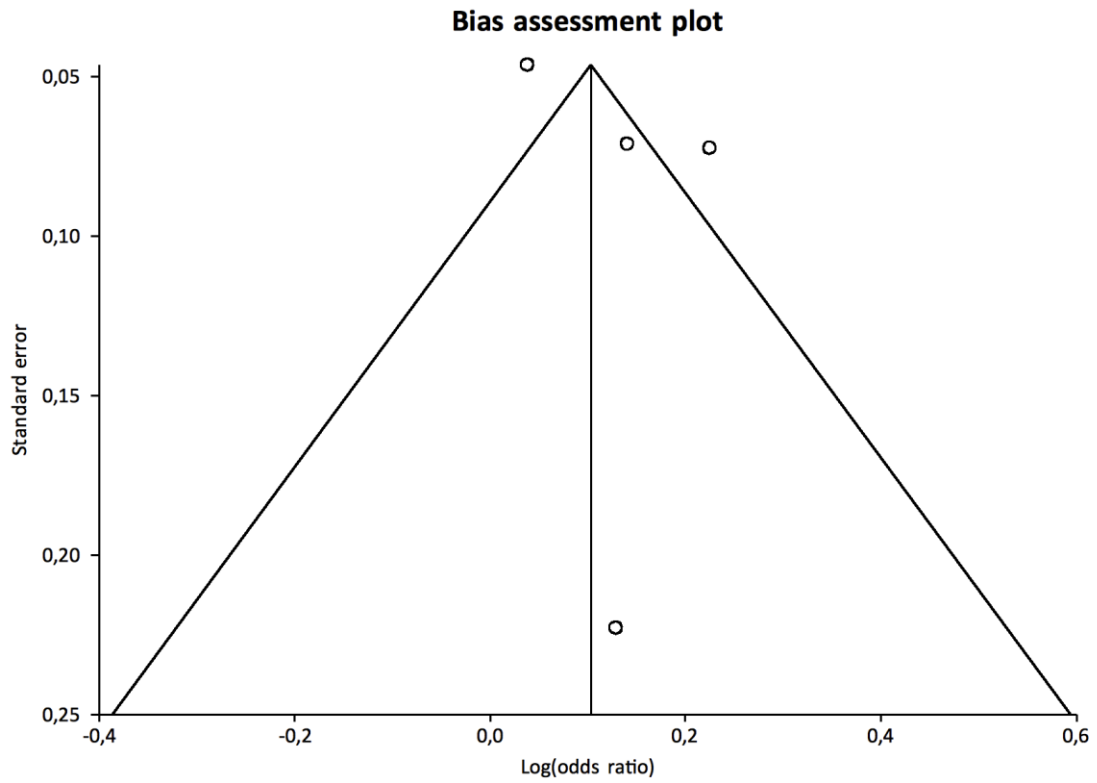


Abbildung 16: Funnel Plot rs17782313 OB vs. NO dominant

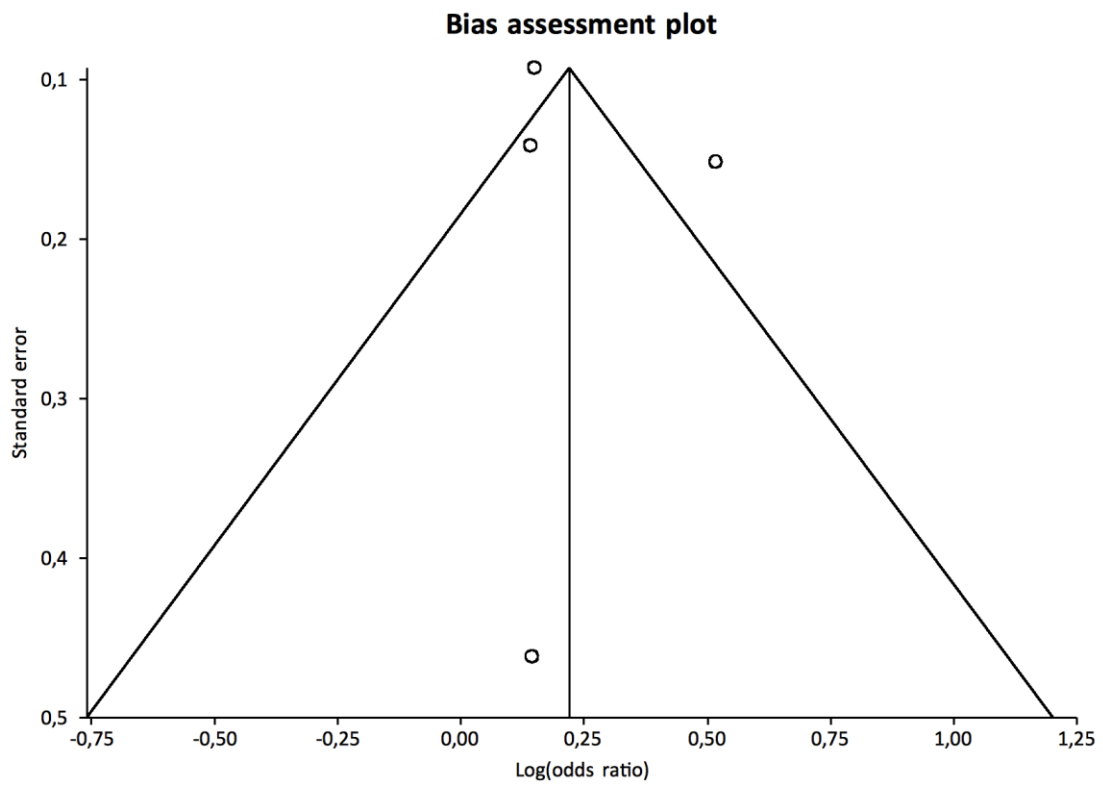


Abbildung 17: Funnel Plot rs17782313 OB vs. NO rezessiv

#### 4. Ergebnisse

Acht Populationen wurden für die Metaanalyse zwischen der fettleibigen Fall- und der normalgewichtigen Kontrollgruppe mit einbezogen.

Der Forest Plot des dominanten Modells wird in Abbildung 18 dargestellt. Hierbei ergab sich unter Verwendung des Random Effects Modell eine Odds Ratio von 2,54 (95%-KI = 1,66 bis 3,88) und somit ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Ebenfalls signifikant war der Wert des rezessiven Modells (Abbildung 19). Hier lag die Odds Ratio bei 3,37 (95%-KI = 1,09 bis 10,47) unter Einsatz des Random Effects Modell.

In beiden Forest Plots fallen die Populationen von Cauchi et al. [10] als Ausreißer auf.

Der Egger-Test des dominanten Modells gab mit einem Wert von 0,01 einen Hinweis für das Vorliegen einer Publikations-Bias. Im rezessiven Modell konnte laut des Egger-Tests ( $P = 0,84$ ) keine Bias festgestellt werden. Die Symmetrie der Funnel Plots konnte aufgrund der geringen Studienanzahl nicht beurteilt werden (Abbildungen 20 und 21).

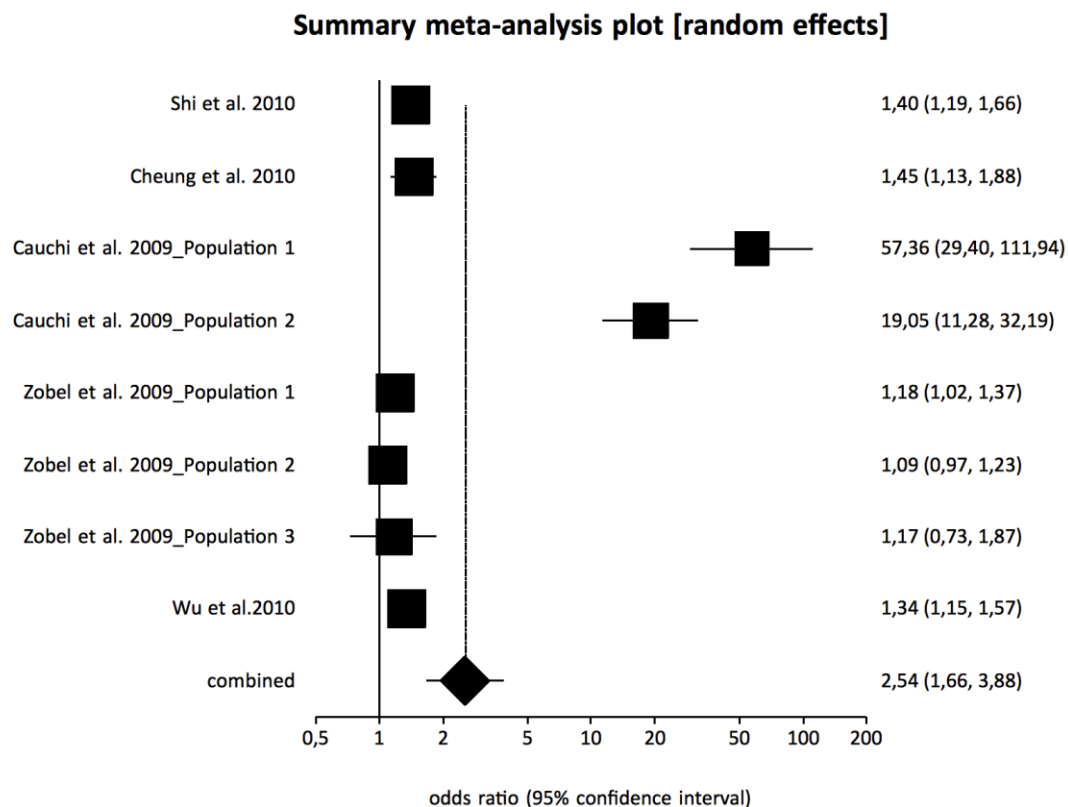


Abbildung 18: Forest Plot rs17782313 OB vs. NW dominant

## 4. Ergebnisse

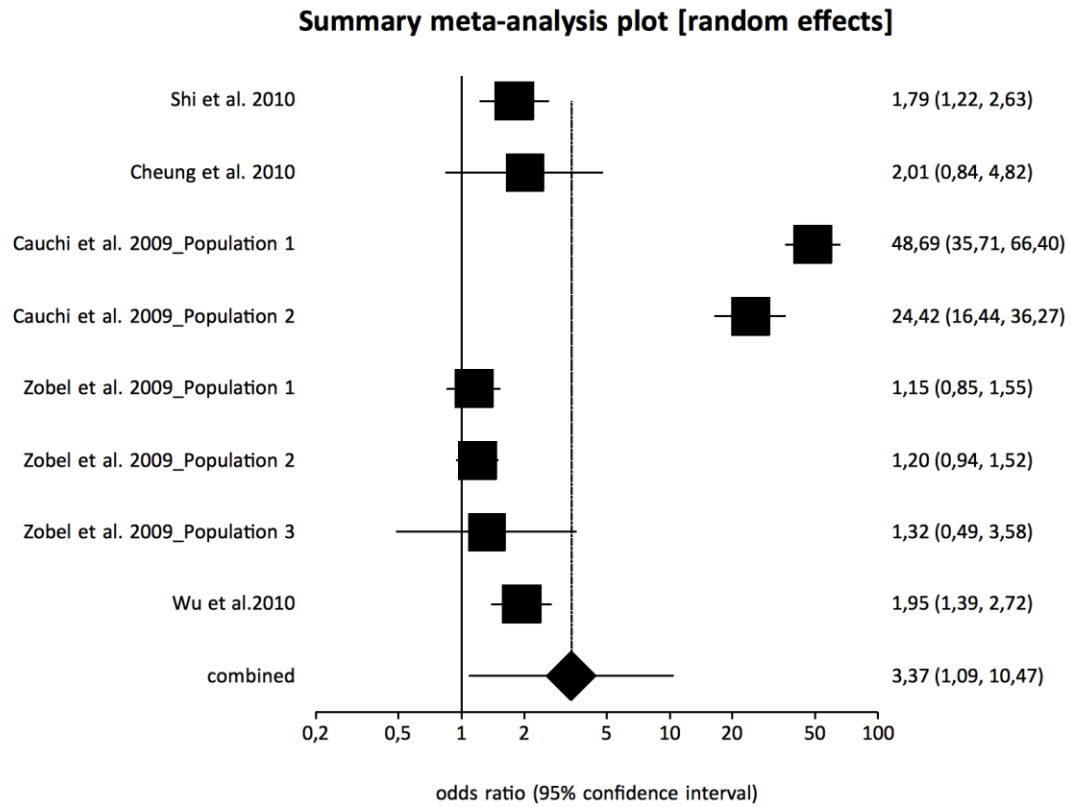


Abbildung 19: Forest Plot rs17782313 OB vs. NW rezessiv

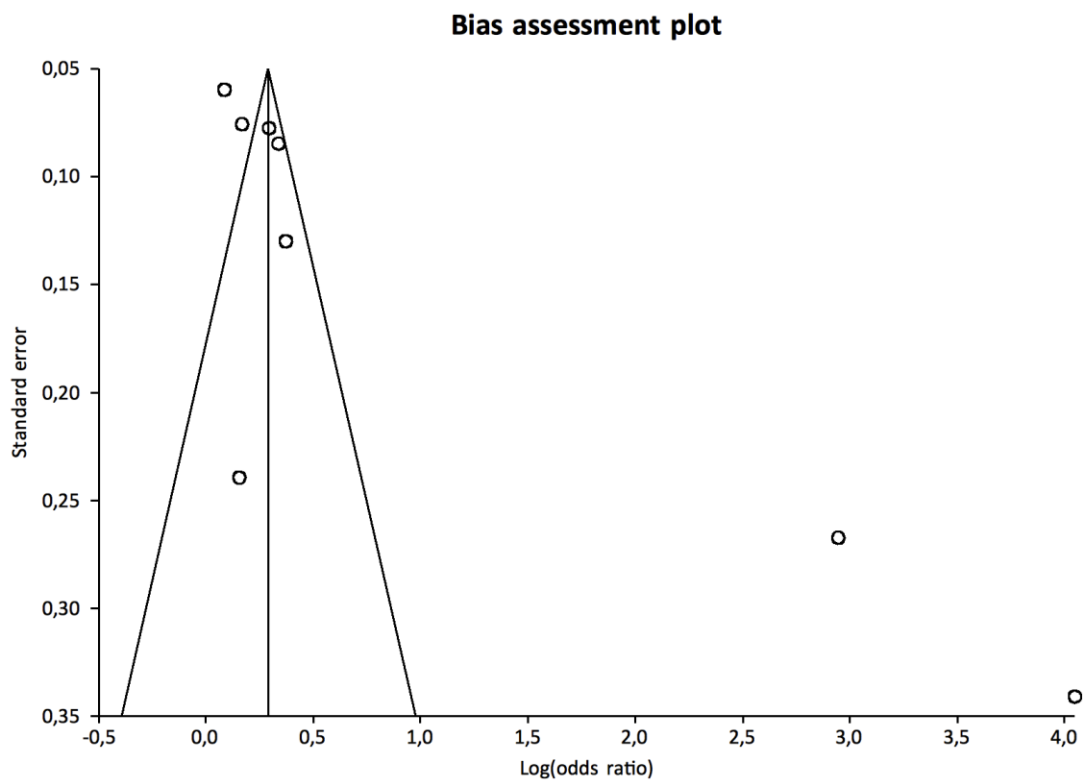


Abbildung 20: Funnel Plot rs17782313 OB vs. NW dominant

#### 4. Ergebnisse

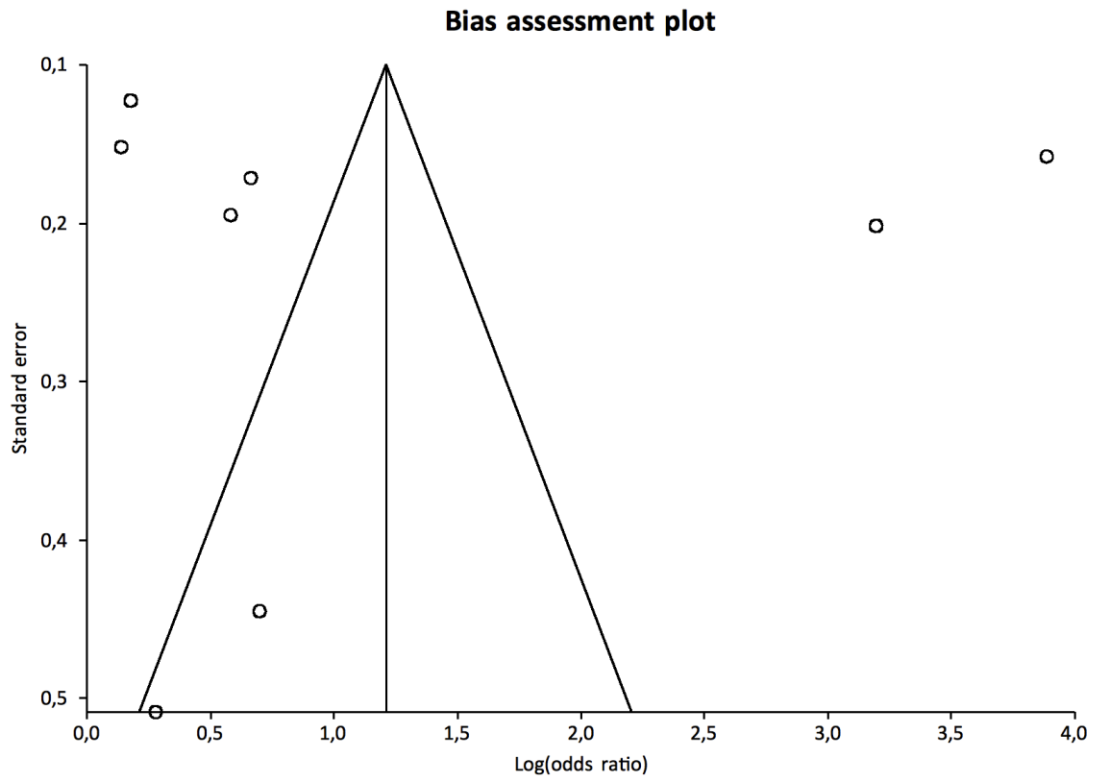


Abbildung 21: Funnel Plot rs17782313 OB vs. NW rezessiv

Die Abbildungen 22 und 23 stellen die Forests Plots des dominanten und rezessiven Modells der Metaanalyse zwischen den Übergewichtigen und Normalgewichtigen Probanden dar. Die Analysen schlossen insgesamt fünf Populationen mit ein.

Beide ergaben unter Nutzung des Fixed Effects Modells signifikante Ergebnisse.

Die Odds Ratio des dominanten Modell lag bei 1,14 (95%-KI = 1,07 bis 1,21) und die des rezessiven bei 1,18 (95%-KI = 1,04 bis 1,34).

Publikationsbias konnten mithilfe des Egger-Tests nicht festgestellt werden ( $P = 0,81$  bzw.  $P = 0,57$ ). Die Funnel Plots sind in den Abbildungen 24 und 25 dargestellt, wobei deren Aussagekraft aufgrund der geringen Studienanzahl gering ist.

## 4. Ergebnisse

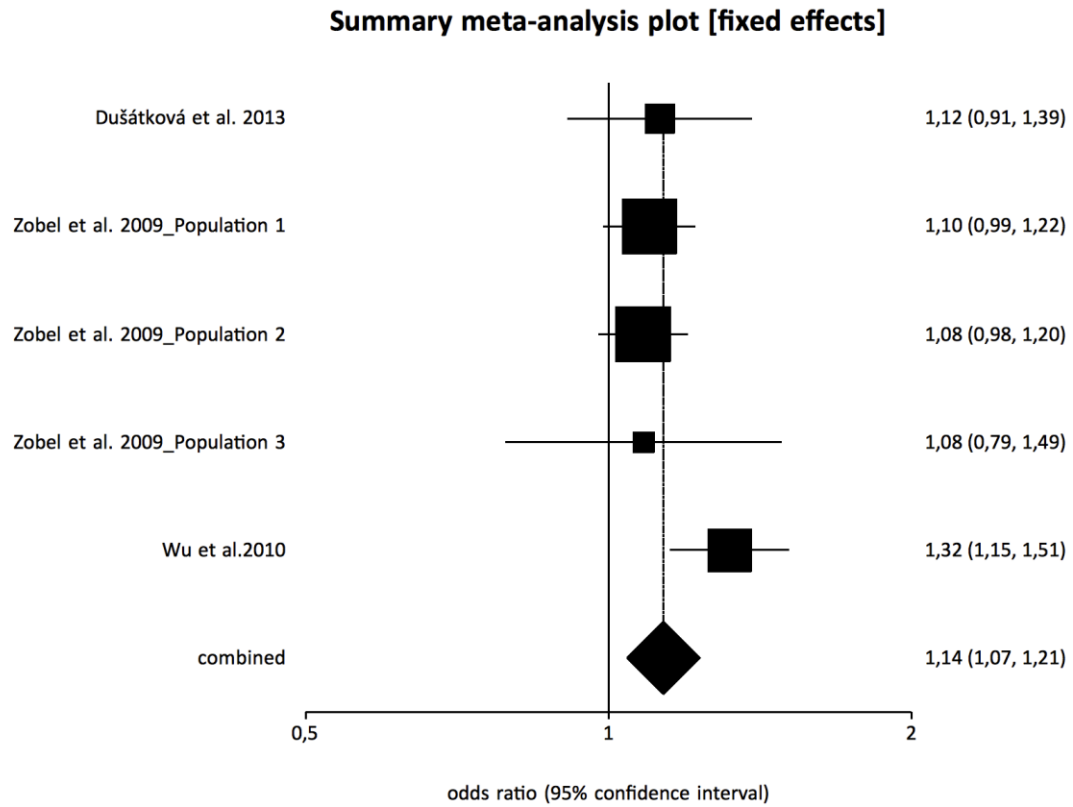


Abbildung 22: Forest Plot rs17782313 OW vs. NW dominant

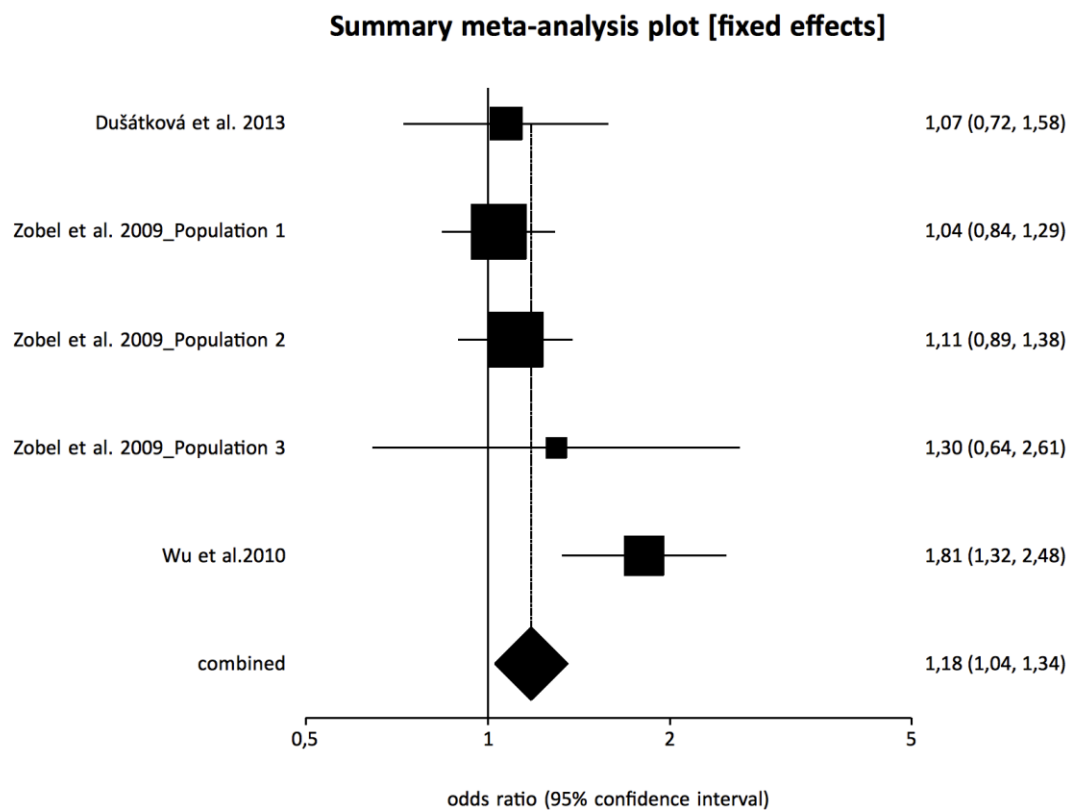


Abbildung 23: Forest Plot rs17782313 OW vs. NW rezessiv



#### 4. Ergebnisse

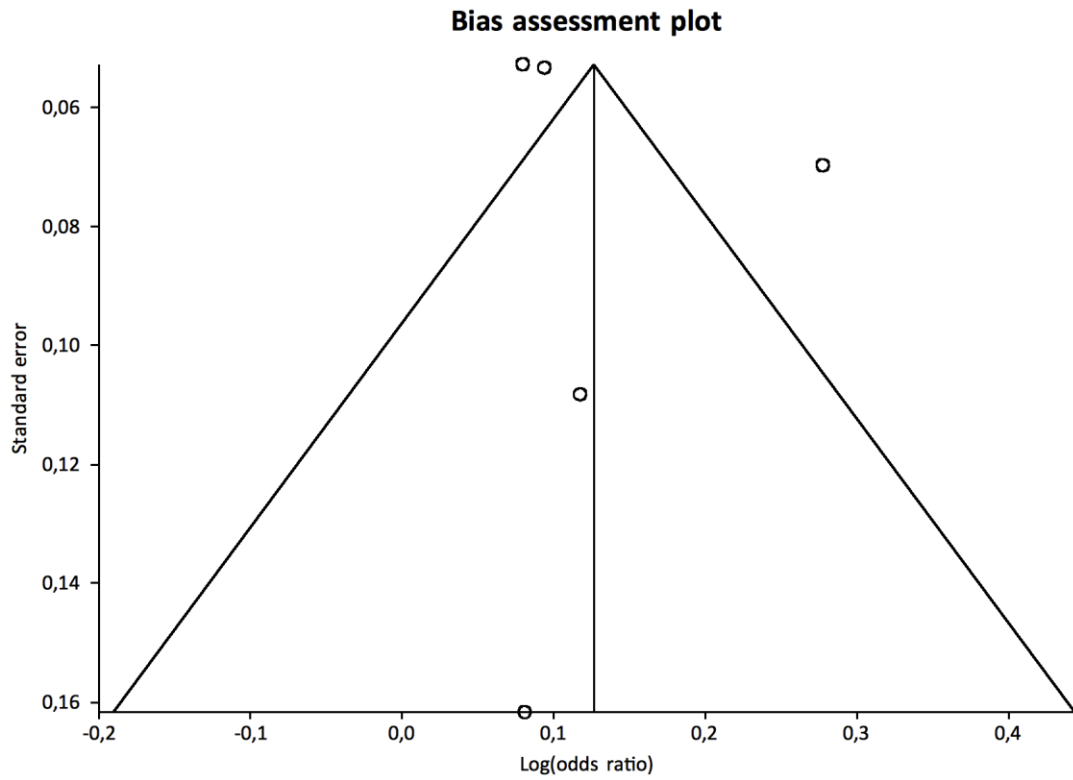


Abbildung 24: Funnel Plot rs17782313 OW vs. NW dominant

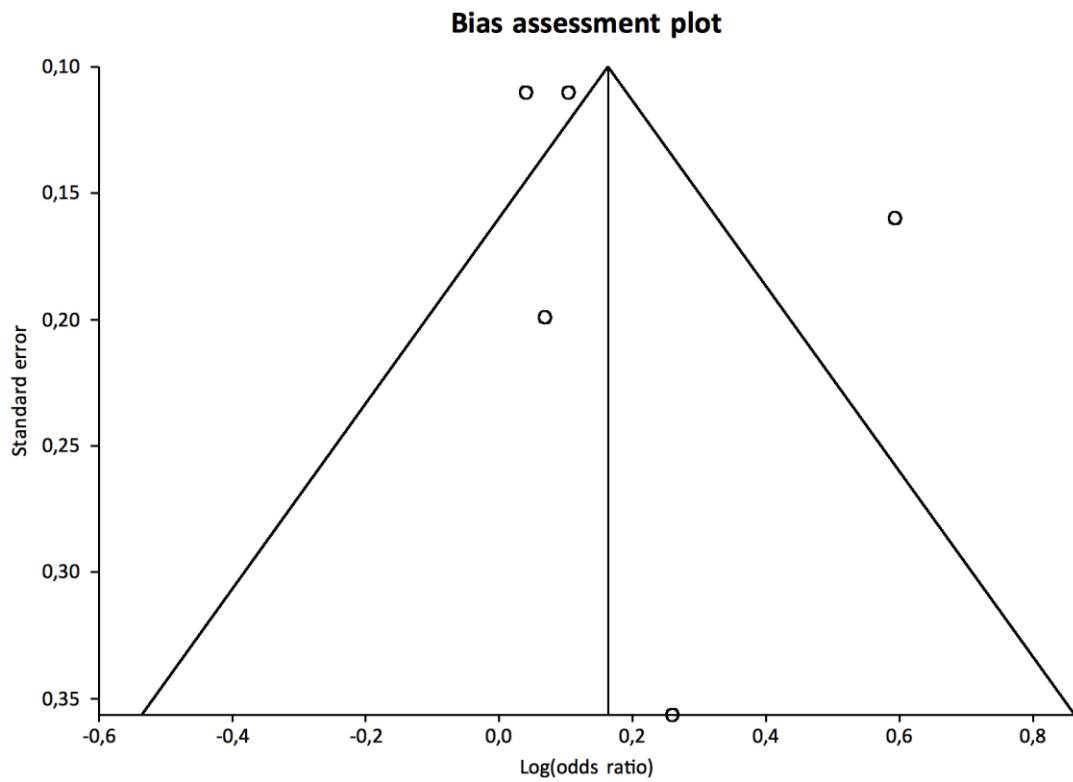


Abbildung 25: Funnel Plot rs17782313 OW vs. NW rezessiv

#### 4. Ergebnisse

In den anschließenden Sensitivitätsanalysen soll der Einfluss der Herkunft der Studienteilnehmer untersucht werden.

Hierzu wurden zunächst alle chinesischen Studien ausgeschlossen, um lediglich europäische Publikationen zu erhalten.

Dabei ergaben sich bei der Analyse der fettleibigen Fallgruppe und der nicht-fettleibigen Kontrollgruppe keine signifikanten Ergebnisse. Die Odds Ratio unter Verwendung des Random Effects Modell lag im dominanten Modell bei 1,07 (95%-KI = 0,99 – 1,16) und im rezessiven bei 1,16 (95%-KI = 1,00 – 1,34). Es zeigt sich demnach, dass der Ausschluss der chinesischen Studien einen Einfluss auf die Signifikanz dieser Metaanalyse hat. Die Forest Plots befinden sich im Anhang (Abbildung 60 und 61).

Ein statistisch signifikantes Ergebnis ergab die Analyse zwischen der adipösen Fall- und der normalgewichtigen Kontrollgruppe im dominanten Modell. Unter Nutzung des Random Effects Modell ließ sich eine Odds Ratio von 4,11 (95%-KI = 1,79 – 9,42) errechnen. Die Odds Ratio des rezessiven Modell hingegen lag bei 4,70 (95%-KI = 0,84 – 26,35), womit das Ergebnis als statistisch nicht signifikant einzustufen ist. Folglich beeinflusst der Ausschluss der asiatischen Publikationen die Signifikanz der Metaanalyse lediglich im rezessiven Modell. Im Anhang befinden sich die zugehörigen Forest Plots (Abbildung 62 und 63).

Die Analyse zwischen den übergewichtigen und normalgewichtigen Europäern ergab im dominanten Modell unter Einsatz des Fixed Effects Modell eine Odds Ratio von 1,09 (95%-KI = 1,02 – 1,17) und im rezessiven Modell von 1,08 (95%-KI = 0,94 – 1,24).

Dementsprechend zeigt sich im dominanten Modell ein statistisch signifikantes Ergebnis, im rezessiven Modell jedoch nicht. Somit hat der Ausschluss der Studien von Wu et al. [81] und Cheung et al. [13] nur Einfluss auf die Signifikanz der Metaanalyse des rezessiven Modells. Abgebildet sind die Forests Plots im Anhang (Abbildung 63 und 64).

Eine Sensitivitätsanalyse, bei der die europäischen Studien ausgeschlossen werden, um lediglich die asiatischen Studien zu untersuchen, hat sich aufgrund der Studienanzahl nur für die Analyse zwischen der adipösen Fallgruppe und der normalgewichtigen Kontrollgruppe angeboten.

Hierbei lag die Odds Ratio unter Nutzung des Fixed Effects Modell im dominanten Modell bei 4,47 (95%-KI = 2,07 – 10,13) und im rezessiven bei 6,16 (95%-KI = 1,34 – 28,41). Dies bedeutet, dass die Ergebnisse beider Modelle statistische Signifikanz zeigen. Auf das Ergebnis der Metaanalyse hat demnach das Auslassen der europäischen Studien keinen Einfluss. Die Abbildungen 66 und 67 im Anhang stellen die zugehörigen Forest Plots dar.

Die Tabelle 3 veranschaulicht alle Ergebnisse der Metaanalyse zu dem SNP rs17782313. Statistisch signifikante Ergebnisse sind jeweils fett gedruckt.

#### 4. Ergebnisse

Fall- und Kontrollgruppe	OR dominantes Modell	OR rezessives Modell	OR Sensitivitätsanalyse dominantes Modell	Kriterium für Sensitivitätsanalyse	OR Sensitivitätsanalyse rezessives Modell
OB vs. NO	<b>1,11 (95% KI = 1,04 - 1,19)</b>	<b>1,25 (95% KI = 1,09 - 1,43)</b>	1,07 (95% KI = 0,99 - 1,16)	Europa	1,16 (95% KI = 1,00 - 1,34)
OB vs. NW	<b>2,54 (95% KI = 1,66 - 3,88)</b>	<b>3,37 (95% KI = 1,09 - 10,47)</b>	<b>4,57 (95% KI = 2,07 - 10,13)</b>	Asien	<b>6,16 (95% KI = 1,34 - 28,41)</b>
			<b>4,11 (95% KI = 1,79 - 9,42)</b>	Europa	4,70 (95% KI = 0,84 - 26,35)
OW vs. NW	<b>1,14 (95% KI = 1,07 - 1,21)</b>	<b>1,18 (95% KI = 1,04 - 1,34)</b>	<b>1,09 (95% KI = 1,02 - 1,17)</b>	Europa	1,08 (95% KI = 0,94 - 1,24)

*Tabelle 3: Metaanalyse rs17782313*

#### 4. Ergebnisse

Studie	Population	Studien- design	n (m/w)	Herkunft (Ethnie)	Durchschnitts-BMI	Durchschnittsalter in Jahren	Einteilung Fall- /Kontrollgruppe	BMI-Grenzwerte	Hardy- Weinberg- Equilibrium
Dušátková et al. 2013 [18]		Fall-Kontroll-Studie	1443 (661/782)	Tschechien	BM-SDS UW: -1.4 (-1.6-1.2) NW: 0.0 (-0.5-0.5) OW:1.5 (1.3-1.8) OB: 3.3 (2.6-4.6)	Fälle: 15.8 Kontrollen: 16.2	Fallgruppe: OW Kontrollen: NW und UW	UW: BMI ≤10. Perzentile NW: BMI 10.-90. Perzentile OW: BMI 90.-97. Perzentile OB: BMI > 97. Perzentile [36]	Erfüllt
Shi et al. 2010 [65]		Fall-Kontroll-Studie	4145 Frauen	China	k.A.	k.A.	Fallgruppe: OB Kontrollgruppe: NW	OB: BMI > 27, 5 kg/m <sup>2</sup> NW: BMI 18-23 kg/m <sup>2</sup> [4]	Erfüllt
Zobel et al. 2009 - Population 1 [88]	population- based Inter99 sample	Fall-Kontroll-Studie	5807 (2882/ 2925)	Dänemark	26.2 kg/m <sup>2</sup> ± 4.5	46 ± 8	Fallgruppe: 1. OB 2. OW Kontrollgruppe: NW	NW: BMI < 25 kg/m <sup>2</sup> OW: BMI > 25 kg/m <sup>2</sup> OB: BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Zobel et al. 2009 - Population 2 [88]	ADDITION- Sample	Fall-Kontroll-Studie	8487 (4631/ 3856)	Dänemark	28.6 kg/m <sup>2</sup> ± 4.9	60 ± 7	Fallgruppe: 1. OB 2. OW Kontrollgruppe: NW	NW: BMI < 25 kg/m <sup>2</sup> OW: BMI > 25 kg/m <sup>2</sup> OB: BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Zobel et al. 2009 - Population 3 [88]	SDC study samples.	Fall-Kontroll-Studie	646 (321/ 325)	Dänemark	26.2 kg/m <sup>2</sup> ± 3.9	58 ± 9	Fallgruppe: 1. OB 2. OW Kontrollgruppe: NW	NW: BMI < 25 kg/m <sup>2</sup> OW: BMI > 25 kg/m <sup>2</sup> OB: BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Wu et al. 2010 [81]	BCAMS study	Querschnitts- studie	Fälle: 1884 (1115/769) Kontrollen: 1619 (667/952)	China	OB: 26.5 kg/m <sup>2</sup> ± 3.7 OW: 23.4 kg/m <sup>2</sup> ± 2.5 NW: 17.8 kg/m <sup>2</sup> ± 2.4	OB: 11.8 ± 2.9 OW: 13.3 ± 3 NW: 12.5 ± 3.2	Fallgruppe: 1. OB 2. OW Kontrollgruppe: NW	Chinesische Grenzwerte [31]	Erfüllt
Cauchi et al. 2009 - Population 1 [10]	NFBC 1986 16 Years	Fall-Kontroll-Studie	2297/2483 (667/952)	Finnland (Kaukasier)	21.29 kg/m <sup>2</sup> ± 3.79	16	Fallgruppe: OB Kontrollgruppe: NW	OB: BMI ≥ 97. kg/m <sup>2</sup> Perzentile NW: BMI: 10.-90. Perzentile kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Cauchi et al. 2009 - Population 2 [10]	DESIR Adult	Fall-Kontroll-Studie	1488/1679	Frankreich (Kaukasier)	24.31 kg/m <sup>2</sup> ± 3.53	46.6 ± 9.68	Fallgruppe: OB Kontrollgruppe: NW	OB: BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> NW: BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Cheung et al. 2010 [13]		Fall-Kontroll-Studie	Fälle: 470 (240/230), Kontrollen: 700 (318/382)	China	Fälle: 32.2 kg/m <sup>2</sup> ± 4.9 Kontrollen: 21.2 kg/m <sup>2</sup> ± 1.2	Fälle: 46.3 ± 11.9 Kontrollen: 45.0 ± 12.5	Fallgruppe: OB Kontrollgruppe: NW	OB: BMI > 27,5 kg/m <sup>2</sup> NW: BMI 18,5 - 23,0 kg/m <sup>2</sup> [31]	Erfüllt

Tabelle 4: Studieneigenschaften der Metaanalyse des Polymorphismus rs17782313

### 4.3 rs6235

Für die Metaanalyse des SNPs rs6235 wurden sieben Studien ausgewählt, deren Eigenschaften in Tabelle 6 abgebildet sind.

Von diesen sieben beinhalteten die Studien von Choquet et al. [14] fünf und von Benzinou et al. [5] sechs und die Studie von Villalobos-Comparán und Kollegen (2012) [77] zwei verschiedene Populationen, sodass sich insgesamt achtzehn unterschiedliche Populationen für den Polymorphismus ergaben.

Die Population sechs von Choquet et al. [14] wurde aufgrund einer zu kleinen Fallzahl von der Analyse ausgeschlossen.

Alle Studien wurden im Fall-Kontroll-Design erstellt.

Bei acht Populationen handelte es sich um Europäer, zwei stammten aus Asien und fünf Populationen hatten Amerikaner als Teilnehmer. Letztere teilen sich in zwei afro-amerikanische, eine lateinamerikanische und zwei europäisch-stämmige Populationen auf.

Die Gesamtzahl der Probanden belief sich in der Metaanalyse auf 46.719 Probanden mit einem Frauenanteil von ca. 55%.

Herauszustellen ist hierbei, dass die Studie von Shi et al. [65] nur Frauen untersuchte und in der Kontrollgruppe der Population drei von Benzinou et al. [5] keine Angaben zu der Geschlechterverteilung gemacht wurde.

Insgesamt gab es in der Metaanalyse der Adipösen und Nicht-Adipösen 10.204 Fälle und 23.897 Kontrollen, bei den Adipösen und Normalgewichtigen waren es 7.633 Fälle und 12.721 Kontrollen und die Metaanalyse der Übergewichtigen und Normalgewichtigen enthielt 14.247 Fälle und 9.778 Kontrollen.

Der Durchschnitts-BMI variierte in den Studien zwischen 21,1 und 42,8 kg/m<sup>2</sup>.

Nicht in Form des mittleren BMIs ablebar, waren die Angaben der Standardabweichungen bezogen auf die Perzentilenkurven bei Dušátková et al. [18].

Weder Angaben zum Durchschnitts-BMI noch zum -alter waren in der Studie von Shi et al. [65] und für die Kontrollgruppe der Population drei von Benzinou et al. [5] zu finden.

In den anderen Studien lag das mittlere Alter zwischen 9,4 und 63,9 Jahren. Die jüngsten Teilnehmer wählte man für die Population eins von Villalobos-Comparán et al. (2012) [77] und die ältesten für die Population vier von Choquet et al. [14] aus.

Die Population eins von Villalobos-Comparán et al. (2012) [77] und die Populationen vier und fünf von Benzinou et al. [5] untersuchten Kinder und Jugendliche, wobei die letzten beiden eine erwachsene Kontrollgruppe verwendeten.

#### 4. Ergebnisse

Unterschiede zwischen den Studien waren in Bezug auf BMI-Grenzwerte und Kriterien der Fall- und Kontrollgruppen zu verzeichnen.

In den Publikationen von Shi et al. [65], Choquet et al. [14] und in den Populationen drei und fünf von Benzinou et al. [5] wählte man als Fälle adipöse und als Kontrollen normalgewichtige Probanden aus, jedoch unterschieden diese sich in den Definitionen für Fettleibigkeit und Normalgewicht. Shi und Kollegen [65] definierten die chinesischen Teilnehmerinnen ab einem BMI von  $27,5 \text{ kg/m}^2$  als adipös und bei einem BMI zwischen 18 und  $23 \text{ kg/m}^2$  als normalgewichtig. Im Gegensatz dazu waren die Teilnehmer in der Studie von Choquet et al. [14] ab einem BMI von  $30 \text{ kg/m}^2$  adipös und unter  $25 \text{ kg/m}^2$  normalgewichtig.

Population fünf von Benzinou et al. [5] untersuchte adipöse Kinder als Fälle (BMI > 97. Perzentile) und normalgewichtige Erwachsene als Kontrollen (BMI <  $25 \text{ kg/m}^2$ ).

Neben einer fettleibigen Fall- (BMI >  $27 \text{ kg/m}^2$ ) und einer normalgewichtigen Kontrollgruppe (BMI <  $24 \text{ kg/m}^2$ ) enthielt die Studie von Hsiao et al. [27] zusätzlich eine nach dem taiwanischen Gesundheitsministerium [15] als übergewichtig definierte Gruppe ( $24 > \text{BMI} < 27 \text{ kg/m}^2$ ).

Kilpeläinen und Kollegen [34] unterteilten ihre adipösen Fälle in die einzelnen Adipositas-Grade, welche in der Metaanalyse als eine fettleibige Gruppe zusammengefasst wurde (BMI >  $30 \text{ kg/m}^2$ ). Zusätzlich zu der normalgewichtigen Kontrollgruppe (BMI <  $25 \text{ kg/m}^2$ ) machten die Autoren noch Angaben zu den nicht-adipösen Teilnehmern, sodass daraus für die Metaanalyse eine übergewichtige Fallgruppe berechnet werden konnte (BMI >  $25 \text{ kg/m}^2$ ).

Ebenfalls eine übergewichtige Fallgruppe (> 90. Perzentile) wiesen die Studie von Dušátková et al. [18] und die Population sechs von Benzinou et al. [5] auf. Deren Kontrollgruppen wurden in der Metaanalyse als normalgewichtig aufgefasst, auch wenn Dušátková et al. [18] alle Teilnehmer mit einem BMI bis zur 90. Perzentile und Benzinou et al. [5] in der Population sechs nur Kontrollen mit einem BMI zwischen der 16. und 85. Perzentile verwendeten.

In fünf Studien teilten die Autoren die Probanden in adipös und nicht-adipös ein. Hierbei wurden in der Population eins von Benzinou et al. [5] und in der Population zwei von Villalobos-Comparán et al. (2012) [77] Fettleibigkeit ab einem BMI von  $30 \text{ kg/m}^2$  definiert. Bei den Fällen in der Population eins von Villalobos-Comparán et al. (2012) [77] und in der vierten Population von Benzinou et al. [5] handelte es sich um Kinder, bei denen Adipositas ab der 95. Perzentile (Villalobos-Comparán et al. [77]) bzw. ab der 97. Perzentile (Benzinou et al. [5]) bestimmt wurde. Die erwachsene Kontrollgruppe (BMI <  $27 \text{ kg/m}^2$ ) der Population vier von Benzinou et al. [5] wurde in der Metaanalyse als nicht-adipös eingestuft.

#### 4. Ergebnisse

Die Population zwei von Benzinou et al. [5] enthielt ebenfalls eine adipöse Fall- und eine nicht-adipöse Kontrollgruppe, jedoch wurden keine Angaben zu einer Definition von Fettleibigkeit gemacht.

Zusätzlich wurde die Population drei von Benzinou et al. [5] zu der Analyse der Adipösen und Nicht-Adipösen aufgenommen, da hier die Kontrollgruppe der normalen Bevölkerung entsprach und diese aufgrund eines fehlenden Durchschnitts-BMIs als am ehesten nicht fettleibig charakterisiert wurde. Die Fallgruppe der Studie beinhaltete adipöse Teilnehmer dritten Grades, wozu es jedoch keine Definition gab.

Das Hardy-Weinberg-Equilibrium war nach Angaben der Autoren in allen Studien erfüllt.

Bei der Analyse zwischen den Fettleibigen und Nicht-Fettleibigen wurden insgesamt sieben Studien mit einbezogen.

Im dominanten Modell zeigte sich unter Einsatz des Random Effects Modell eine Odds Ratio von 0,80 (95%-KI = 0,65 - 0,99) und im rezessiven Modell von 0,85 (95%-KI = 0,77 - 0,93).

Somit zeigten sich signifikante Ergebnisse, deren Forest Plots in Abbildung 26 und 27 zu sehen sind.

Der Egger-Test brachte im dominanten Modell keinen Hinweis für eine Publikationsbias ( $P = 0,38$ ), im rezessiven Modell hingegen schon ( $P = 0,0448$ ).

Abbildung 28 und 29 zeigen die Funnel Plots, die jedoch aufgrund der geringen Studienanzahl keinen Hinweis für eine Bias geben können.

## 4. Ergebnisse

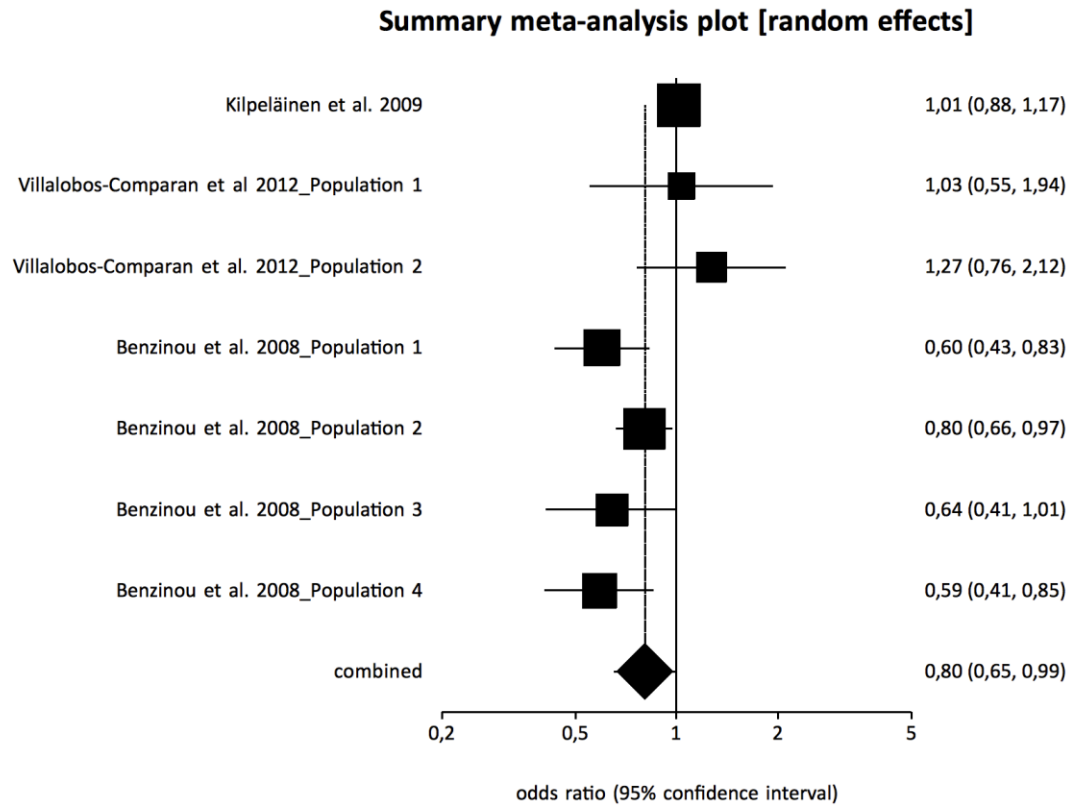


Abbildung 26: Forest Plot rs6235 OB vs. NO dominant

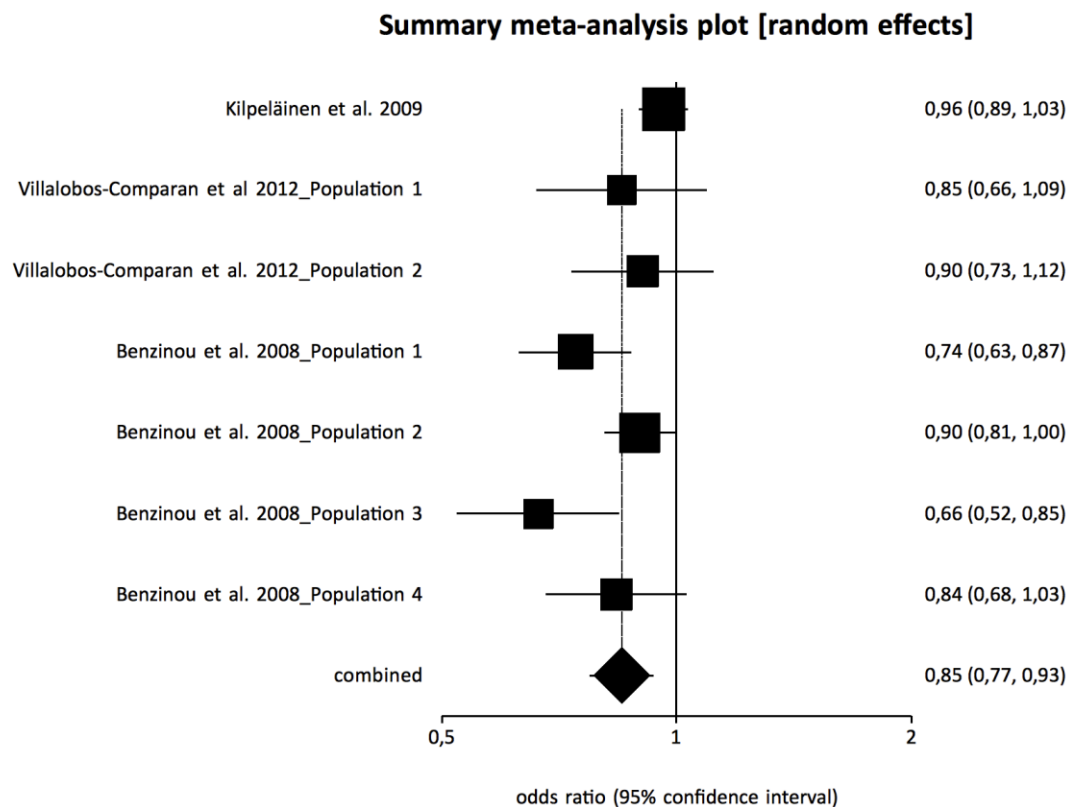


Abbildung 27: Forest Plot rs6235 OB vs. NO rezessiv



#### 4. Ergebnisse

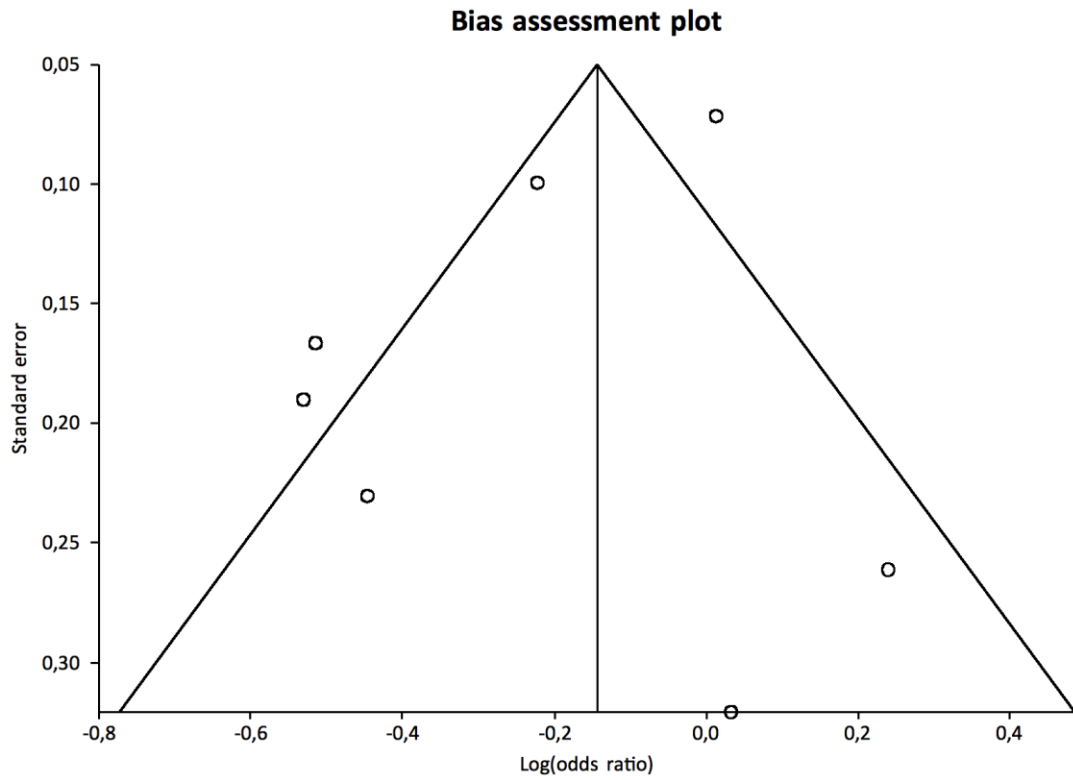


Abbildung 28: Funnel Plot rs6235 OB vs. NO dominant

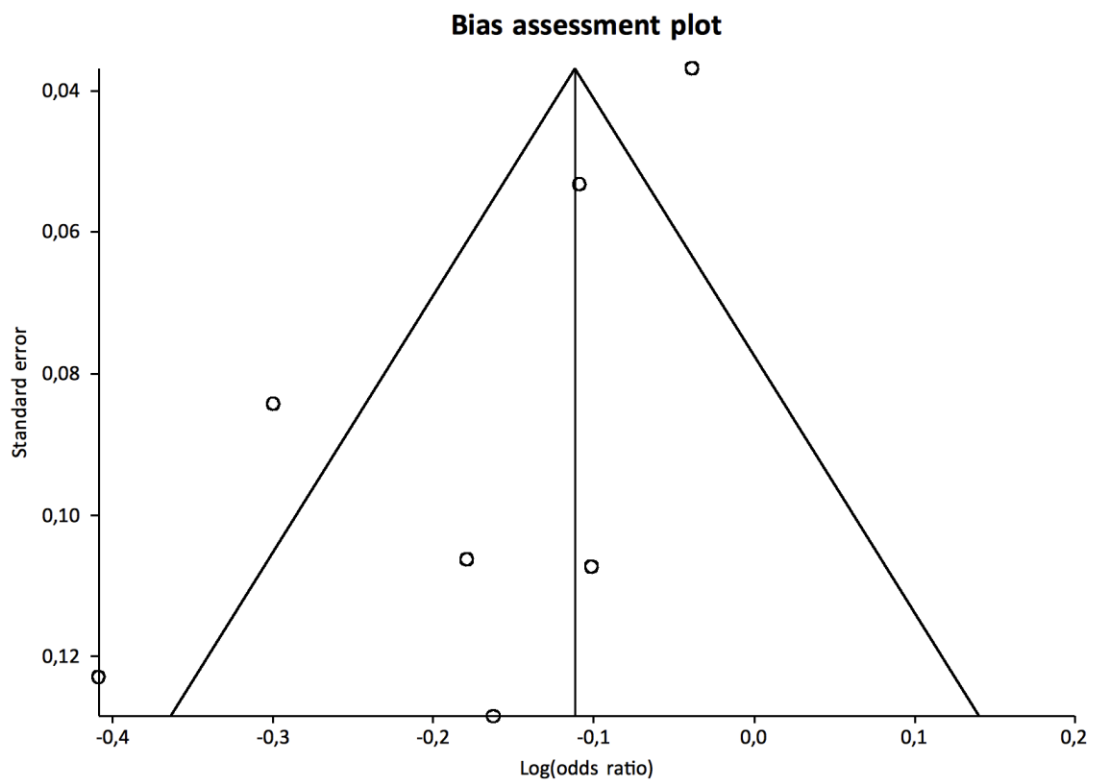


Abbildung 29: Funnel Plot rs6235 OB vs. NO rezessiv

#### 4. Ergebnisse

Kein statistisch signifikantes Ergebnis konnte für die Metaanalyse zwischen den Adipösen und Normalgewichtigen erstellt werden. Hierbei flossen neun Studien in die Analyse ein.

Die Odds Ratio im dominanten Modell lag bei 0,81 (95%-KI: 0,60 – 1,08) und die im rezessiven Modell bei 0,85 (95%-KI: 0,60 – 1,19). Bei beiden wurde das Random Effects Modell benutzt. Die Abbildungen 30 und 31 zeigen die Forest Plots beider genetischer Modelle.

Laut des Egger-Tests lag keine Publikationsbias vor ( $P = 0,18$  bzw.  $P = 0,78$ ). Die Funnel Plots beider Modelle sind in den Abbildungen 32 und 33 dargestellt, auch wenn ihre Aussagekraft durch die geringe Studienanzahl limitiert ist.

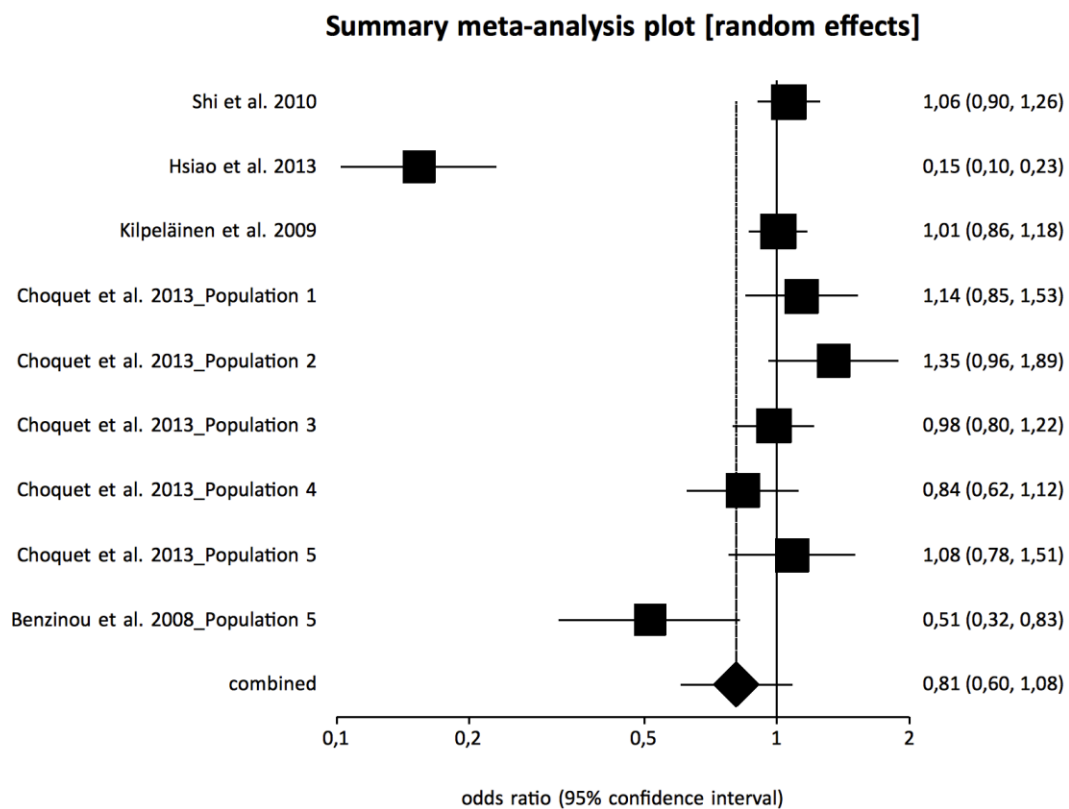


Abbildung 30: Forest Plot rs6235 OB vs. NW dominant

## 4. Ergebnisse

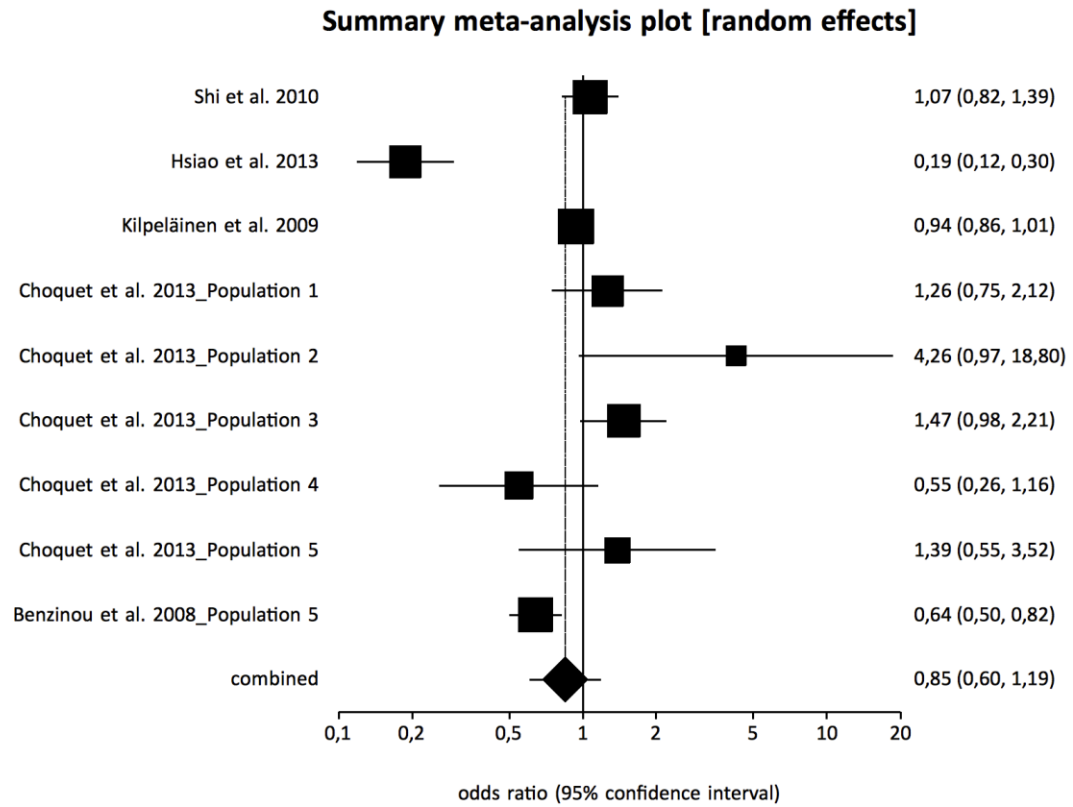


Abbildung 31: Forest Plot rs6235 OB vs. NW rezessiv

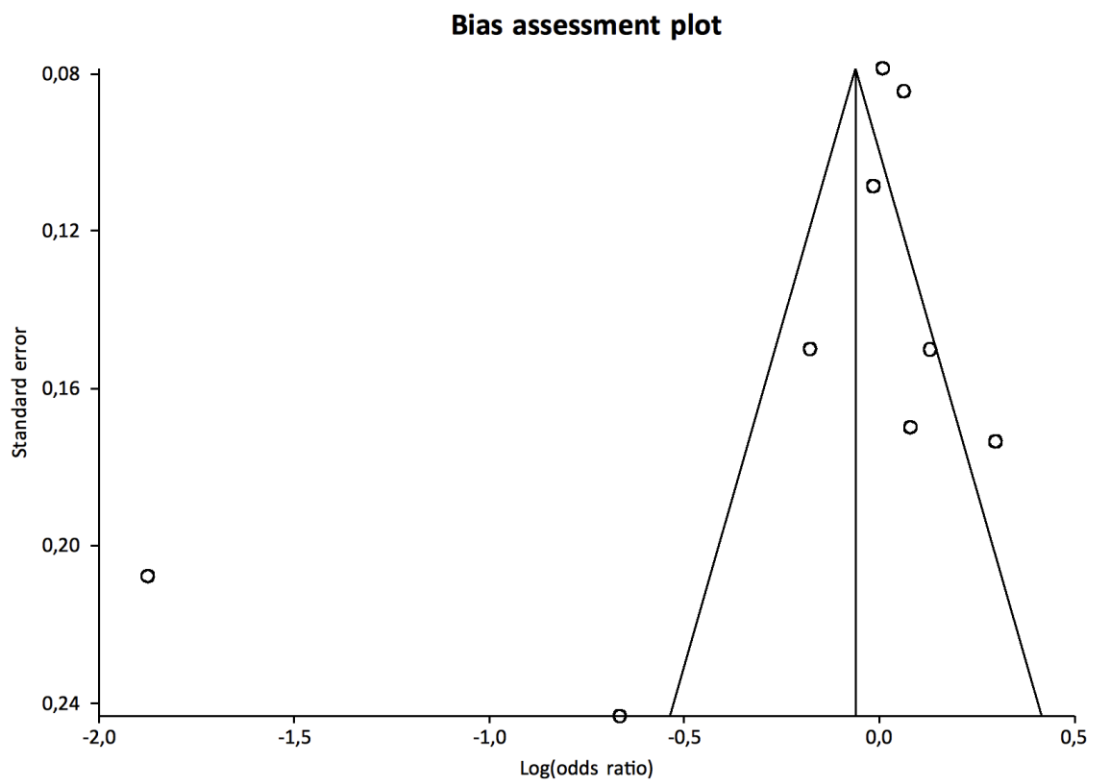


Abbildung 32: Funnel Plot rs6235 OB vs. NW dominant

#### 4. Ergebnisse

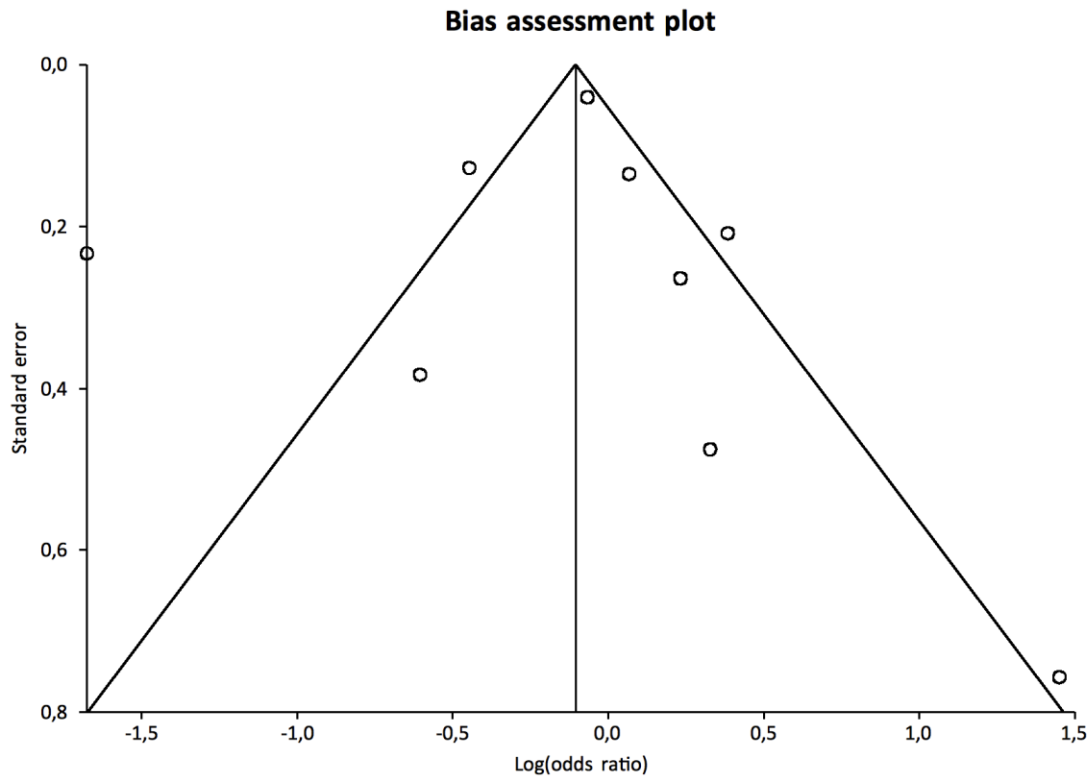


Abbildung 33: Funnel Plot rs6235 OB vs. NW rezessiv

Vier Studien konnten für den Vergleich zwischen den Übergewichtigen und den Normalgewichtigen verwendet werden. Die Ergebnisse des dominanten und rezessiven Modells unter Einsatz des Random Effects Modells erbrachten mit einer Odds Ratio von 0,58 (95%-KI: 0,27 – 1,22) bzw. 0,60 (95%-KI: 0,27 – 1,29) ebenfalls keine statistische Signifikanz. Die zugehörigen Forests Plots stellen die Abbildungen 34 und 35 dar.

Der P-Wert des Egger-Test lag bei 0,41 (dominantes Modell), bzw. 0,45 (rezessives Modell), sodass anzunehmen ist, dass keine Publikationsbias vorlag. Die Abbildungen 36 und 37 zeigen die Funnel Plots, auch wenn ihr Ergebnis durch die geringe Studienanzahl begrenzt ist.

## 4. Ergebnisse

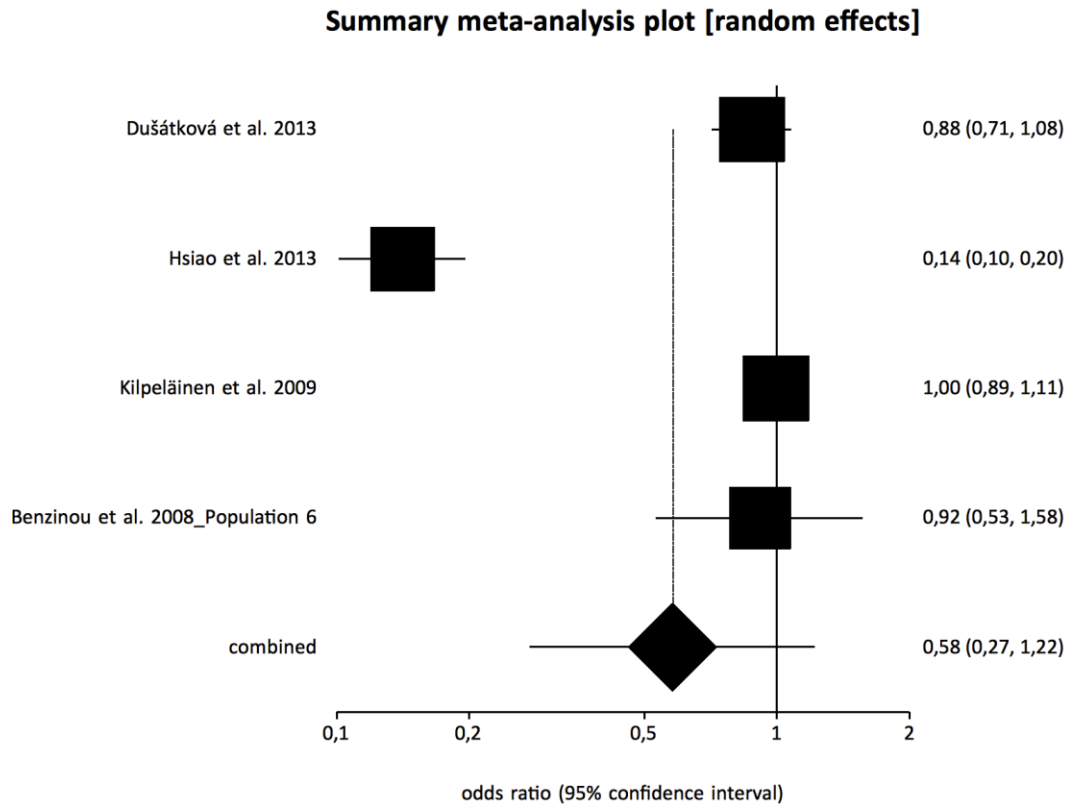


Abbildung 34: Forest Plot rs6235 OW vs. NW dominant

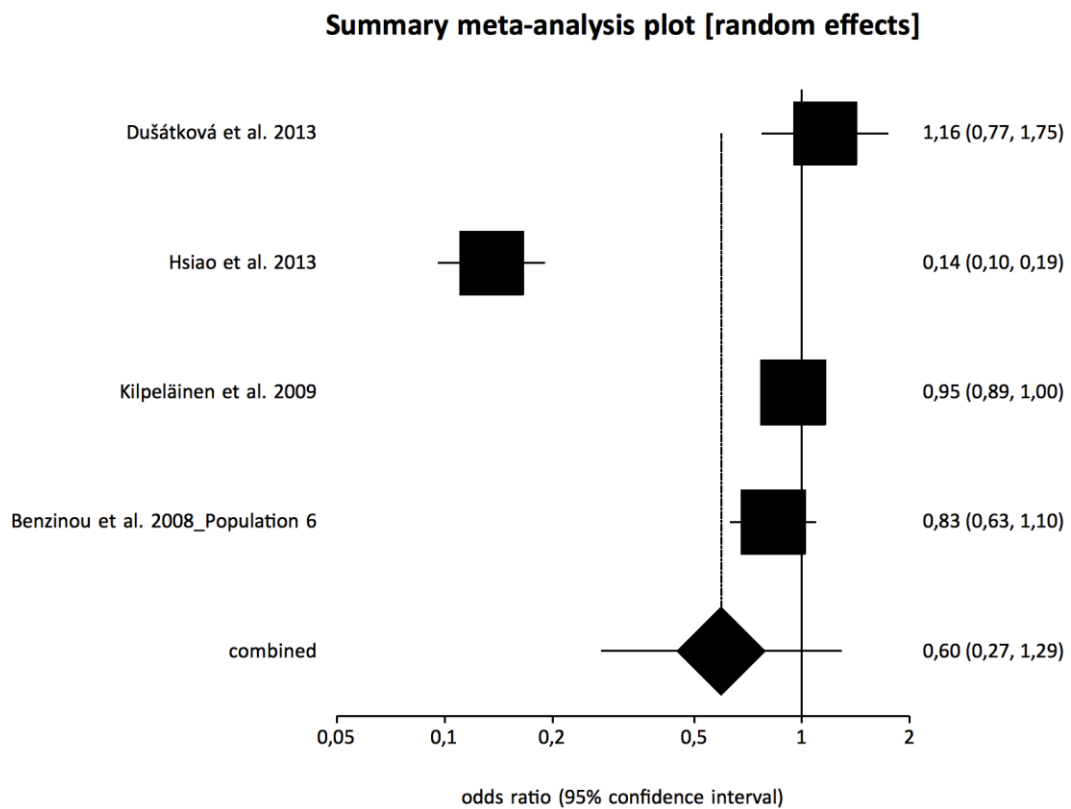


Abbildung 35: Forest Plot rs6235 OW vs. NW rezessiv

#### 4. Ergebnisse

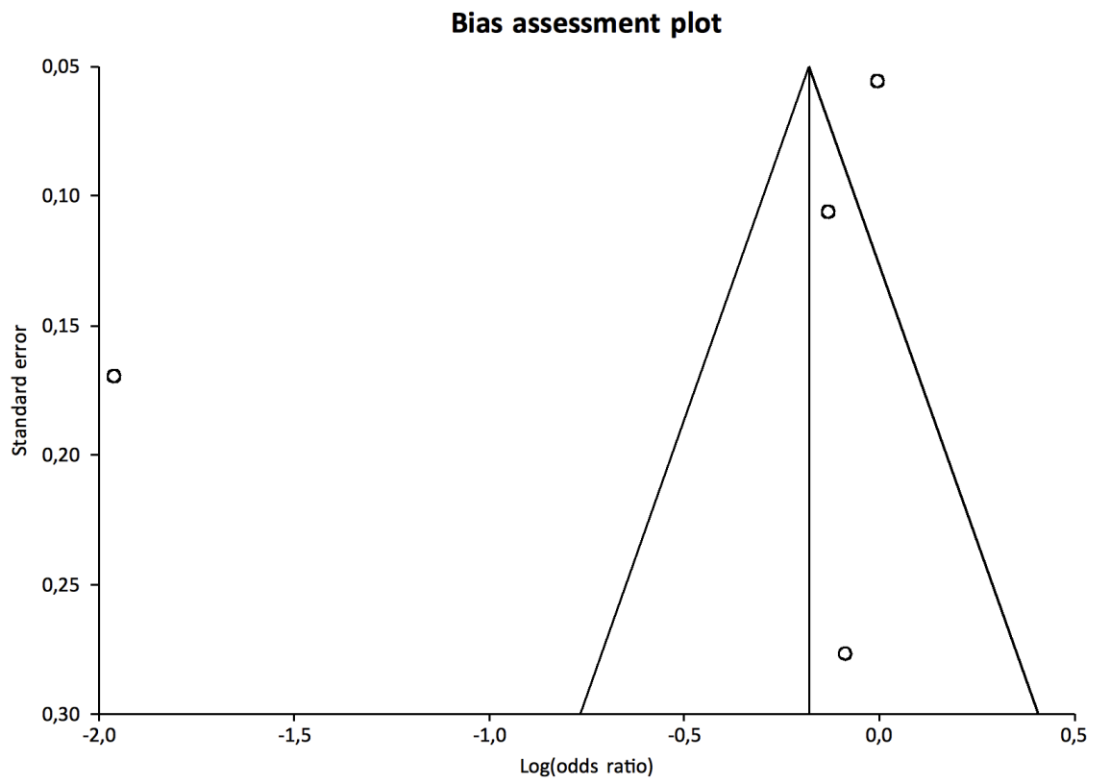


Abbildung 36: Funnel Plot rs6235 OW vs. NW dominant

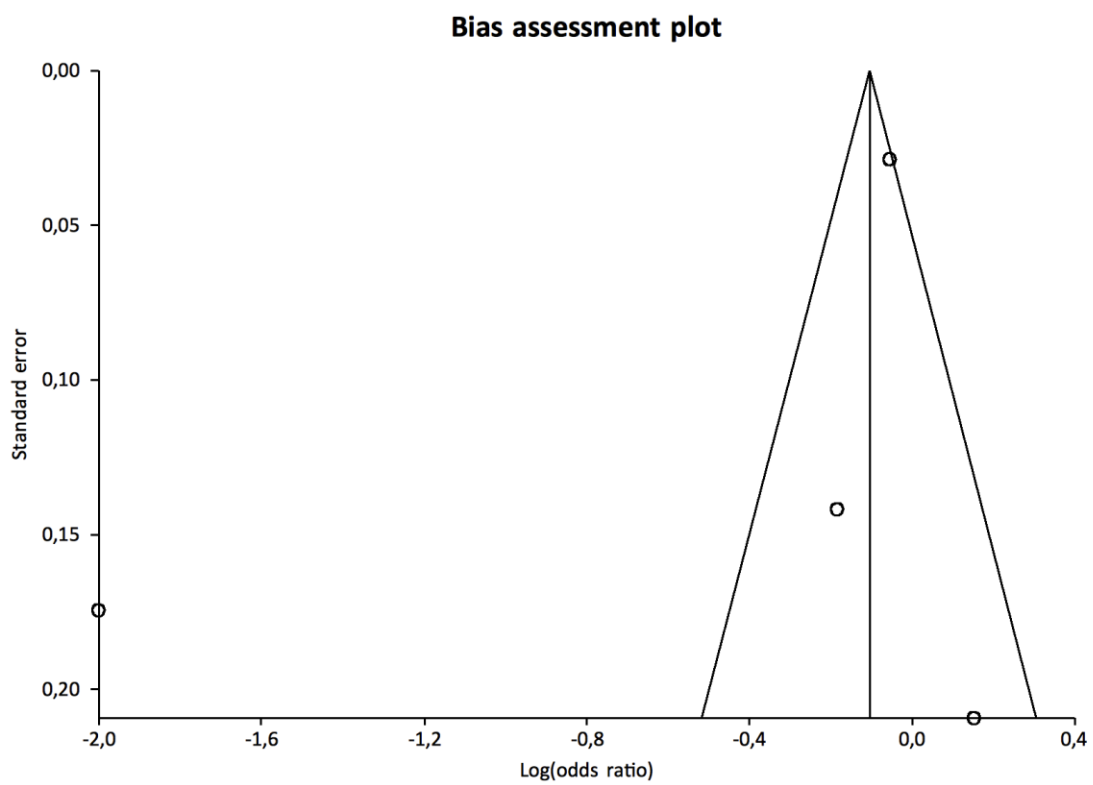


Abbildung 37: Funnel Plot rs6235 OW vs. NW rezessiv

#### 4. Ergebnisse

Anschließend wurden für die Sensitivitätsanalysen alle nicht-europäischen Teilnehmer ausgeschlossen, wobei die Populationen eins und drei von Choquet et al. [14], die Amerikaner mit europäischer Herkunft beinhalteten, hier als Europäer gewertet wurden.

Die Abbildungen 68 und 69 im Anhang zeigen die Forest Plots der Analyse zwischen den Adipösen und Nicht-Adipösen. Mit einer Odds Ratio von 0,74 (95%-KI = 0,59 – 0,94) im dominanten bzw. von 0,84 (95%-KI: 0,74 – 0,94) im rezessiven Modell waren die Ergebnisse unter Nutzung des Random Effects Modell statistisch signifikant. Dies bedeutet, dass der Ausschluss der südamerikanischen Populationen keinen Einfluss auf die Signifikanz der Metaanalyse hat.

Darüber hinaus zeigte die Metaanalyse zwischen den übergewichtigen Europäern und den normalgewichtigen im dominanten Modell mit einer Odds Ratio von 0,97 (95%-KI: 0,88 – 1,06) kein statistisch signifikantes Ergebnis. Hierfür wurde das Fixed Effects Modell angewendet.

Im rezessiven Modell hingegen zeigte sich unter Anwendung des Fixed Effects Modells ein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Odds Ratio ergab hier einen Wert von 0,95 (95%-KI = 0,89 – 0,99). Somit hat der Ausschluss der asiatischen Studie nur im Hinblick auf das rezessive Modell Einfluss auf die Signifikanz.

Die Abbildungen 70 und 71 im Anhang zeigen die Forests Plot beider Analysen.

Weitere Analysen bezüglich der Herkunft wurden aufgrund der zu geringen Studienanzahl nicht erstellt.

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurden alle Studien ausgeschlossen, deren Fallgruppe aus Kindern und Kontrollgruppe aus Erwachsenen bestand.

Abbildungen 72 und 73 im Anhang zeigen die Forest Plots der Analyse zwischen den fettleibigen und nicht-fettleibigen Studienteilnehmern.

Im dominanten Modell zeigte sich hierbei unter Gebrauch des Random Effects Modell mit einer Odds Ratio von 0,85 (95%-KI: 0,68 – 1,04) keine statistische Signifikanz. Folglich hat der Ausschluss der Population vier von Benzinou et al. [5] Einfluss auf die Signifikanz der Metaanalyse.

Dagegen ergab das Ergebnis im rezessiven Modell ein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Odds Ratio lag unter Nutzung des Random Effects Modell bei 0,85 (95%-KI: 0,76 – 0,94), was bedeutet, dass hierbei der Ausschluss keine Rolle für die Signifikanz der Metaanalyse spielt.

Des Weiteren zeigte die Sensitivitätsanalyse zwischen der adipösen Fall- und der normalgewichtigen Kontrollgruppe keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

#### 4. Ergebnisse

Die Odds Ratio ergab im dominanten Modell einen Wert von 0,85 (95%-KI: 0,63 – 1,15) und im rezessiven Modell von 0,90 (95%-KI: 0,61 – 1,34). Für beide Berechnungen wurde das Random Effects Modell benutzt. Schlussfolgernd hat der Ausschluss der Population fünf von Benzinou et al. [5] Einfluss auf das Ergebnis der Metaanalyse.

Die Forest Plots befinden sich in den Abbildungen 74 und 75 im Anhang.

Die Studien, die für die Metaanalyse zwischen den Übergewichtigen und Normalgewichtigen verwendet wurden, beinhalteten keine Fallgruppen mit Kindern und Erwachsenen Kontrollen, weshalb hier keine Sensitivitätsanalyse erstellt wurde.

Die Tabelle 5 stellt alle Ergebnisse der Metaanalyse zu dem SNP rs6235 dar. Statistisch signifikante Ergebnisse sind jeweils fett gedruckt.

Fall- und Kontrollgruppe	OR dominantes Modell	OR rezessives Modell	OR Sensitivitäts-analyse dominantes Modell	Kriterium für Sensitivitätsanalyse	OR Sensitivitäts-analyse rezessives Modell
OB vs. NO	<b>0,80 (95% KI = 0,65 - 0,99)</b>	<b>0,85 (95% KI = 0,77 - 0,93)</b>	<b>0,74 (95% KI = 0,59 - 0,94)</b>	Europa	<b>0,84 (95% KI = 0,74 - 0,94)</b>
			0,85 (95% KI = 0,68 - 1,04)	Fälle Kinder, Kontrollen Erwachsene	<b>0,85 (95% KI = 0,76 - 0,94)</b>
OB vs. NW	0,81 (95% KI = 0,60 - 1,08)	0,85 (95% KI = 0,60 - 1,19)	0,85 (95% KI = 0,63 - 1,15)	Fälle Kinder, Kontrollen Erwachsene	0,90 95% KI = 0,60 - 1,34)
OW vs. NW	0,58 (95% KI = 0,27 - 1,22)	0,60 (95% KI = 0,27 - 1,29)	0,97 (95% KI = 0,88 - 1,06)	Europa	<b>0,95 (95% KI = 0,89 - 0,99)</b>

Tabelle 5: Metaanalyse rs6235



## 4. Ergebnisse

Studie	Population	Studien- design	n (m/w)	Herkunft (Ethnie)	Durchschnitts-BMI	Durchschnitts- alter in Jahren	Einteilung der Fall- /Kontrollgruppen	BMI Definition	Hardy- Weinberg- Equilibrium
Dušíková et al. 2013 [18]		Fall- Kontroll- Studie	1443 (661/782)	Tschechien	BM-SDS: UW: -1.4 (-1.6–1.2) NW: 0.0 (-0.5–0.5) OW: 1.5 (1.3–1.8) OB: 3.3 (2.6–4.6)	Fälle: 15,8 Kontrollen: 16,2	Fallgruppe: OW und OB Kontrollen: NW und UW	UW: BMI ≤10. Perzentile NW: BMI 10.–90. Perzentile OW: BMI 90.–97. Perzentile OB: BMI > 97. Perzentile [36]	Erfüllt
Shi et al. 2010 [65]		Fall- Kontroll- Studie	4145 Frauen	China	k.A.	k.A.	Fallgruppe: OB Kontrollgruppe: NW	OB: BMI ≥ 27.5 kg/m <sup>2</sup> NW: BMI < 23 kg/m <sup>2</sup> [4]	Erfüllt
Kilpeläinen et al. 2009 [34]		Fall- Kontroll- Studie	20249 (9998/10251)	Groß- britannien	m: 26.5 kg/m <sup>2</sup> ± 3.3 w: 26.1 ± 4.2	M: 59.1 ± 9.3 W: 58.6 ± 9.3	Fallgruppe: 1. OB 2. NO Kontrollgruppe: NW	NW: BMI < 25 kg/m <sup>2</sup> OW: BMI 25–30 kg/m <sup>2</sup> OB I: BMI 30–35 kg/m <sup>2</sup> OB II: BMI 35–40 kg/m <sup>2</sup> OB III: BMI > 40 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Hsiao et al. 2014 [27]		Fall- Kontroll- Studie	Fälle: 465 (331/134) Kontrollen: 499 (253/246)	Taiwan	OB: 30.1 kg/m <sup>2</sup> ± 3.2 OW: 25.3 kg/m <sup>2</sup> ± 0.9 NW: 21.5 kg/m <sup>2</sup> ± 1.8	OB: 39.8 ± 10.9 OW: 41.0 ± 10.9 NW: 39.7 ± 12.4	Fallgruppe: 1. OB 2. OW Kontrollgruppe: NW	OB: BMI ≥ 27 kg/m <sup>2</sup> OW: BMI ≥ 27 kg/m <sup>2</sup> NW: BMI < 24 kg/m <sup>2</sup> [15]	Erfüllt
Choquet et al. 2013 Population 1 [14]	Cardia European- American	Fall- Kontroll- Studie	Fälle: 263 (117/146) Kontrollen: 547 (194/353)	Amerika (euro- päischer Herkunft)	Fälle: 36.42 kg/m <sup>2</sup> ± 5.14 Kontrollen: 22.28 kg/m <sup>2</sup> ± 1.84	Fälle: 40.89 ± 3.43 Kontrollen: 40.62 ± 3.38	Fallgruppe: OB Kontrollgruppe: NW	OB: BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> NW: BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Choquet et al. 2013 Population 2 [14]	Cardia African- American	Fall- Kontroll- Studie	Fälle: 453 (140/313) Kontrollen: 251 (116/135)	Amerika (Afro- Amerikaner)	Fälle: 37.84 kg/m <sup>2</sup> ± 6.26 Kontrollen: 22.40 kg/m <sup>2</sup> ± 1.98	Fälle: 39.8 ± 63.96 Kontrollen: 38.97 ± 3.87	Fallgruppe: OB Kontrollgruppe: NW	OB: BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> NW: BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Choquet et al. 2013 Population 3 [14]	Mesa European- American	Fall- Kontroll- Studie	Fälle: 631 (320/311) Kontrollen: 738 (480/258)	Amerika (europäischer Herkunft)	Fälle: 34.19 kg/m <sup>2</sup> ± 3.82 Kontrollen: 22.66 kg/m <sup>2</sup> ± 1.76	Fälle: 61.07 ± 9.61 Kontrollen: 62.71 ± 10.71	Fallgruppe: OB Kontrollgruppen: NW	OB: BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> NW: BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Choquet et al. 2013 Population 4 [14]	Mesa African- American	Fall- Kontroll- Studie	Fälle: 744 (477/267) Kontrollen: 293 (137/156)	Amerika (Afro- Amerikaner)	Fälle: 35.20 kg/m <sup>2</sup> ± 4.58 Kontrollen: 22.75 kg/m <sup>2</sup> ± 1.82	Fälle: 61.02 ± 9.77 Kontrollen: 63.77 ± 10.66	Fallgruppe: OB Kontrollgruppe: NW	OB: BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> NW: BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Choquet et al. 2013 Population 5 [14]	Mesa Hispanic	Fall- Kontroll- Studie	Fälle: 505 (304/201) Kontrollen: 219 (113/106)	Lateinamerika	Fälle: 34.4 kg/m <sup>2</sup> ± 64.20 Kontrollen: 23.06 kg/m <sup>2</sup> ± 1.51	Fälle: 60.64 ± 9.82 Kontrollen: 34.40 ± 4.20	Fallgruppe: OB Kontrollgruppe: NW	OB: BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> NW: BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt

## 4. Ergebnisse

Studie	Population	Studien- design	n (m/w)	Herkunft (Ethnie)	Durchschnitts-BMI	Durchschnitts- alter in Jahren	Einteilung der Fall- /Kontrollgruppen	BMI Definition	Hardy- Weinberg- Equilibrium
Benzinou et al. 2008 Population 1 [5]	French Adult Obesity	Fall- Kontroll- Studie	Fälle: 1045 (711/334) Kontrollen: 1265 (569/696)	Frankreich	Fälle: 42.8 ± 6.1 Kontrollen: 22.8 ± 2	Fälle: 46.7 ± 12.7 Kontrollen: 51 ± 10	Fallgruppe: OB Kontrollgruppe: NO	OB: BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Benzinou et al. 2008 Population 2 [5]	Danish Adult obesity	Fall- Kontroll- Studie	Fälle: 3074 (1506/1568) Kontrollen: 2790 (1395/1395)	Dänemark	Fälle: 33.8 kg/m <sup>2</sup> ± 2.6 Kontrollen: 22.7 kg/m <sup>2</sup> ± 1.7	Fälle: 57.3 ± 7.9 Kontrollen: 55.5 ± 10.1	Fallgruppe: OB Kontrollgruppe: NO	k.A.	Erfüllt
Benzinou et al. 2008 Population 3 [5]	Swiss Adult Obesity	Fall- Kontroll- Studie	Fälle: 542 (108/434) Kontrollen: 551	Schweiz	Fälle: 46.8 kg/m <sup>2</sup> ± 6.2 Kontrollen: k.A.	Fälle: 42.9 ± 10.5 Kontrollen: k.A.	Fallgruppe: OB III Kontrollgruppe: normale Bevölkerung	OB III: k.A.	Erfüllt
Benzinou et al. 2008 Population 4 [5]	French Childhood Obesity 1	Fall- Kontroll- Studie	Fälle: 580 (261/319) Kontrollen: 1010 (293/717)	Frankreich	Fälle: k.A. Kontrollen: 22.3 kg/m <sup>2</sup> ± 2.3	Fälle: 10.64 ± 3.5 Kontrollen: 49 ± 5.5	Fallgruppe: OB Kontrollgruppe: NO	OB: BMI > 97. Perzentile NO: BMI < 27 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Benzinou et al. 2008 Population 5 [5]	French Childhood Obesity 2	Fall- Kontroll- Studie	Fälle: 505 (197/308) Kontrollen: 532 (287/254)	Frankreich	Fälle: 29.75 kg/m <sup>2</sup> ± 5.8 Kontrollen: 21.11 kg/m <sup>2</sup> ± 2	Fälle: 11.75 ± 3.1 Kontrollen: 21.95 ± 3.7	Fallgruppe: OB Kontrollgruppe: NW	OB: BMI > 97. Perzentile NW: BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt
Benzinou et al. 2008 Population 6 [5]	German Childhood Obesity	Fall- Kontroll- Studie	Fälle: 283 (127/165) Kontrollen: 715 (329/386)	Deutschland	Fälle: 30.4 kg/m <sup>2</sup> ± 6.2 Kontrollen: 18.1 kg/m <sup>2</sup> ± 2.1	Fälle: 11.5 ± 3.7 Kontrollen: 11 ± 2.7	Fallgruppe: OW Kontrollgruppe: NW	OW: BMI > 90. Perzentile NW: zw. 16.-85. Perzentile	Erfüllt
Villabos- Comparán et al. 2012 Population 1 [77]	Children	Fall- Kontroll- Studie	1206 (596/610)	Mexiko	BMI Z-Score Fälle: 2.08 ± 0.28 Kontrollen: 0.31 ± 1.00	Fälle: 10.25 ± 2.27 Kontrollen: 9.40 ± 1.92	Fallgruppe: OB Kontrollen: NO	OB: BMI > 95. Perzentile NO: BMI < 95. Perzentile [67]	Erfüllt
Villabos- Comparán et al. 2012 Population 2 [77]	Adults	Fall- Kontroll- Studie	1176 (370/806)	Mexiko	Fälle: 38.51 kg/m <sup>2</sup> ± 7.65 Kontrollen: 24.20 ± 2.67	Fälle: 41.91 ± 12.68 Kontrollen: 47.40 ± 14.73	Fallgruppe: OB Kontrollen: NO	Fallgruppe: BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> Kontrollgruppe: BMI < 30 kg/m <sup>2</sup>	Erfüllt

Tabelle 6: Studieneigenschaften der Metaanalyse des Polymorphismus rs6235

### 4.4 Weitere Ergebnisse

Durch die Literaturrecherche wurden über 150 Polymorphismen gefunden, die aber aufgrund der unzureichenden Zahl an Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten, nicht in der eigentlichen Metaanalyse untersucht wurden.

Von diesen enthielten, bis auf den Polymorphismus rs10913469, alle weiteren lediglich ein bis drei relevante Studien.

Für diese Ausnahme konnten vier relevante Studien gefunden werden, die bereits in den vorherigen Kapiteln vorgestellt wurden. Dabei handelt es sich um die Studien von Hotta et al. [26], Shi et al. [65], Dušátková et al. [18] und Cheung et al. [13].

Das dominante Modell wurde für CC + CT vs. TT und das rezessive Modell für CC vs. CT + TT analysiert.

Die Ergebnisse der Untersuchungen werden in Form von Forest Plots im Anhang dargestellt (Abbildungen 76 und 77).

Unter Nutzung des Fixed Effects Modell lag die Odds Ratio bei 1,40 (95%-KI = 1,28 – 1,54) im dominanten Modell und bei 1,18 (95%-KI = 0,95 – 1,47) im rezessiven Modell. Somit war nur das Ergebnis des dominanten Modells statistisch signifikant.

Anschließend wurde eine Analyse ohne die Studie von Dušátková et al. [18] durchgeführt, um lediglich Fallgruppen mit Adipösen und Kontrollgruppen mit Normalgewichtigen vergleichen zu können.

Hierbei zeigte sich im dominanten Modell unter Gebrauch des Fixed Effects Modell eine Odds Ratio von 1,43 (95%-KI = 1,29 – 1,58) und im rezessiven von 1,17 (95%-KI = 0,93 – 1,48). Folglich zeigte lediglich das Ergebnis des dominanten Modells statistische Signifikanz. Die Abbildungen 78 und 79 im Anhang stellen die Forest Plots dieser Analyse dar.

### 5. Diskussion

In den letzten vier Jahrzehnten hat sich die Zahl der fettleibigen Menschen fast verdreifacht, sodass man 2016 über 650 adipöse Menschen weltweit zählte.

Vor allem bedenklich ist, dass sich die Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit einem erhöhten BMI auf 340 Millionen im Jahr 2016 belief.

Adipositas ist längst nicht nur ein Problem der wohlhabenden Staaten, auch Länder mit niedrigem oder mittlerem Einkommen haben eine Erhöhung ihrer fettleibigen und übergewichtigen Bürger zu verzeichnen. [80]

Etliche Komorbiditäten können durch Adipositas entstehen.

Häufig erkranken Betroffene z.B. an einem Diabetes mellitus, einem Schlaf-Apnoe-Syndrom oder einer Fettleber.

Darüber hinaus ist das Erkrankungsrisiko bei Adipositas neben Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems, wie zum Beispiel KHK, Hypertonie und Schlaganfall, auch für Karzinome z.B. von Leukämien oder Kolonkarzinom erhöht. [24]

Aber nicht nur für den Einzelnen, sondern auch für die Ökonomie ist Fettleibigkeit ein Problem. So belaufen sich die Kosten für die gesundheitlichen Folgen von Adipositas in Deutschland jährlich auf mehr als 20 Milliarden Euro. Damit übersteigt der Wert die Folgekosten, die in der Summe durch Alkohol und Rauchen entstehen. [8]

Die Ursachen der Entstehung von Adipositas sind multifaktoriell.

Zum einen kann ein ungesunder Lebensstil durch zu wenig Bewegung und falsche Ernährung zu Fettleibigkeit oder Übergewicht führen.

Zum anderen spielen auch psychosoziale Faktoren, wie z.B. Stress, Depression oder ein niedriger sozialer Status, bei der Genese von Adipositas eine Rolle.

Auch endokrine Erkrankungen und Medikamente können einen erhöhten BMI bedingen. [24]

Nicht zuletzt sind aber auch genetische Ursachen erwiesen. Insgesamt wurden über 75 verschiedene Genloci gefunden, die mit Adipositas in Verbindung gebracht wurden. [45]

Erkenntnisse über die genetischen Hintergründe können Ansatzpunkte für Therapiemöglichkeiten werden.

Des Weiteren kann es sinnvoll sein, Risikopersonen mittels eines genetischen Screenings schon früh zu identifizieren, um die Prävention von Adipositas zu verbessern. [33]

Durch die obigen Ausführungen erschließt sich die Relevanz einer Metaanalyse, die den aktuellen Wissensstand zu einzelnen Polymorphismen aufzeigt.

## 5. Diskussion

In dieser Metaanalyse wurden die SNPs rs9939609, rs17782313 und rs6235 auf einen Zusammenhang mit Adipositas anhand von insgesamt 42 Studien untersucht.

Zudem wurde noch der SNP rs10913469, der jedoch nicht detailliert betrachtet wurde, berücksichtigt.

Zu den genannten Polymorphismen existieren diverse Publikationen, die sich in ihren Ergebnissen zum Teil unterscheiden. [5] [13] [18] [34] [45] [82][5,13,18,34,45,83][4,11,16,32,43,81]

Weiterhin fand bisher in anderen Metaanalysen nicht immer die unterschiedlichen BMI-Grenzwerte bzw. die ungleichen Fallgruppen Berücksichtigung. [54] [57] [71] [83]

Schlussfolgernd wird die Wichtigkeit dieser Metaanalyse betont.

### 5.1 rs9939609

Der Polymorphismus rs9939609 liegt im ersten Intron des FTO-Gens und steht seit seiner Entdeckung im Fokus der Forschung. [45][20]

Das FTO-Gen kodiert eine Nukleinsäure-Demethylase, die eventuell eine Rolle bei der Nukleinsäuren-Reparatur oder -Modifikation spielt. [21]

Vermutungen zur Folge führt das FTO-Gen durch eine erhöhte Energieaufnahme zu Adipositas. Die molekularen Mechanismen, die dazu führen, sind bisher noch unklar. [73]

Für die Metaanalyse des SNPs rs9939609 wurden insgesamt 33 Studien, bzw. 50 Populationen, berücksichtigt.

Die Analyse zwischen der adipösen Fall- und der nicht-adipösen Kontrollgruppe ergab eine Odds Ratio von 1,23 (95%-KI = 1,10 bis 1,37) im dominanten bzw. von 1,37 (95%-KI = 1,24 bis 1,51) im rezessiven Modell. Hierbei zeigten 21 Studien ein statistisch signifikantes und neun ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis. Dass Gonzalez et al. (2009) [23] in beiden Studien als Ausreißer auffiel, kann möglicherweise entweder daran liegen, dass Teilnehmer erst ab einem BMI von 40 kg/m<sup>2</sup> als Fälle gewertet wurden oder daran, dass die Kontrollen im Gegensatz zu den übrigen Studien der normalen Population entsprachen und keine Aussagen über deren BMI-Verteilung gemacht wurde. Warum die Populationen zwei und vierzehn von Frayling et al. [20], bzw. die Population vier von Andreasen et al. [2] als abweichend von der gepoolten Odds Ratio auffielen, ist unklar, da diese sich weder durch ihre Fallzahlen noch durch andere entnommene Angaben abhoben.

Bei der Analyse der Adipösen und Normalgewichtigen zeigte sich eine Odds Ratio von 1,28 (95%-KI = 1,11 bis 1,48) im dominanten Modell und von 1,57 (95%-KI = 1,39 bis 1,78) im

## 5. Diskussion

rezessiven Modell. Keine statistische Signifikanz wiesen im dominanten elf und im rezessiven Modell zwölf Studien von insgesamt 38 auf.

Dass die japanische Population von Hotta et al. [26] als stärkster Ausreißer auffiel, kann eventuell damit erklärt werden, dass hier im Gegensatz zu den anderen beiden japanischen Publikationen andere BMI-Grenzwerte Anwendung fanden.

Auch die Studie von Luperini und Kollegen [48] fiel als stärker abweichend von der gepoolten Odds Ratio auf, was vielleicht daran lag, dass die dort untersuchte Population die einzige brasilianische in dieser Analyse darstellte.

Der Grund, weshalb auch die Publikation von Shi et al. [65] als Ausreißer notiert wurde, ist durch die erhobenen Daten nicht ersichtlich.

Daneben belief sich die Odds Ratio der Metaanalyse zwischen den Übergewichtigen und Normalgewichtigen auf 1,24 (95%-KI = 1,18 bis 1,30) im dominanten und auf 1,36 (95%-KI = 1,26 bis 1,47) im rezessiven Modell. Bei dieser Analyse waren im dominanten Modell dreizehn Publikationen von 27 und zwölf im rezessiven statistisch nicht signifikant.

Im Forest Plot zeigte sich die Publikation von Dušátková et al. [18] als Ausreißer, was eventuell daran lag, dass die Kontrollgruppe im Gegensatz zu den anderen nicht nur normalgewichtige, sondern auch untergewichtige Probanden enthielt.

Auch die Population drei von Andreassen et al. [2] stellte sich als abweichend dar, wobei hier aus den entnommenen Daten keine Gründe dafür ersichtlich waren.

Zudem stach die Population zwei von Frayling et al. [20] in beiden Modellen mit einem statistisch nicht signifikanten Ergebnis und einem breiten Konfidenzintervall hervor. Ursache hierfür kann die im Vergleich kleine Kontrollgruppe von 56 Personen sein.

Die Sensitivitätsanalysen, bei denen die Kohortenstudien ausgeschlossen wurden, zeigten minimale Veränderungen der Odds Ratio, sodass nicht von einer Verzerrung der Odds Ratio durch die Kohortenstudien ausgegangen werden kann.

Unter Ausschluss der Studien, die als Fallgruppe Kinder und als Kontrollen Erwachsene verwendeten, wich die Odds Ratio ebenfalls nur marginal von der Ausgangs-Metaanalyse ab.

Die Sensitivitätsanalysen bezüglich der asiatischen Herkunft der Studienteilnehmer ergab nur für den Vergleich zwischen den Adipösen und Nicht-Adipösen ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einer Odds Ratio von 1,31 (95%-KI = 1,18 bis 1,44) im dominanten und von 1,70 (95%-KI = 1,25 bis 2,31) im rezessiven Modell.

## 5. Diskussion

Bei diesen Ergebnissen gilt es jedoch zu beachten, dass hier nur vier Studien in die Analyse miteinbezogen wurden, von denen zwei kein statistisch signifikantes Ergebnis zeigten, und somit das Endergebnis nur schwer für die Gesamtheit der Asiaten angewendet werden kann.

In den europäischen Studien konnte der stärkste Zusammenhang bei Annahme des rezessiven Modells zwischen den Trägern des Risikoallels und Fettleibigkeit in der Fallgruppe der Adipösen im Vergleich zu den Normalgewichtigen festgestellt werden. Die Odds Ratio lag hier bei 1,45 (95%-KI = 1,35 bis 1,56) und zeigt somit eine mittlere Effektstärke.

Von den 30 Studien, die für diese Analyse genutzt wurden, erbrachten neun Publikationen kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Zusammengefasst ist ersichtlich, dass unter den Europäern, die das Risikoallel tragen, ein statistisch signifikantes und klinisch moderates Risiko besteht, fettleibig zu werden.

Insgesamt betrachtet, zeigte die fettleibige Fallgruppe im Vergleich zu den Normalgewichtigen bei Annahme des rezessiven Modells den stärksten Zusammenhang mit einer mittleren Effektstärke.

Bei den übrigen Analysen sind die Effektstärken als gering zu bewerten, was bedeutet, dass der Einfluss des Tragens des Risikoallels A zwar einen statistisch signifikanten, aber klinisch wenig relevanten Einfluss auf die Entstehung von Fettleibigkeit zu haben scheint.

Anzumerken ist an dieser Stelle, dass der statistisch signifikante Zusammenhang sowohl bei Europäern als auch bei Asiaten sichtbar war.

Zu ähnlichen Ergebnissen wie in dieser Metaanalyse kamen auch andere Autoren. Eine etwas kleinere Odds Ratio von 1,15 (95%-KI = 1,08 – 1,21) berechneten Vasan et al. [75] in einer Metaanalyse, die aus 28.394 indische Probanden aus zwölf Populationen bestand.

Bei den 96.551 asiatischen Studienteilnehmern, die Li et al. [41] für ihre Metaanalyse verwendeten, wick die Odds Ratio (OR = 1,25; 95%-KI = 1,19 - 1,31) noch weniger von dieser Studie ab. Dabei ist anzumerken, dass fünf der 32 Populationen, die in der Publikation von Shi et al. [65] vorkamen, auch in dieser Studie benutzt wurden.

Nicht nur asiatische Publikationen untersuchten Peng et al. [57], wobei auch diese Autoren teilweise dieselben Populationen wie in dieser Metaanalyse gebrauchten. Jedoch führten Peng et al. [57] keine Subanalysen anhand der Fall- und Kontrolleinteilungen durch. Die Ergebnisse sind dennoch mit den hier errechneten zu vergleichen. So lag die Odds Ratio insgesamt bei 1,31 (95%-KI = 1,25 – 1,37 ).

Zu erwähnen ist, dass sich die Odds Ratio in den drei vorgestellten Metaanalysen jeweils auf das additive genetische Modell bezieht.

### 5.2 rs17782313

In der Nähe des MC4R-Gens liegt der Polymorphismus rs17782313, der mit Übergewicht und Fettleibigkeit in Zusammenhang gebracht wurde. [62]

Der Melanokortin-4-Rezeptor, der durch das MC4R-Gen kodiert wird, ist neben der Sexualfunktion, dem Lernen, Angstzuständen und dem circadianen Rhythmus auch für die Weiterleitung des Sättigungsgefühls zuständig. [72] [35]

Für die Metaanalyse des Polymorphismus rs17782313 wurden sechs Studien bzw. neun Populationen einbezogen.

Eine Odds Ratio von 1,11 (95%-KI = 1,04 – 1,19) im dominanten und von 1,25 (95%-KI = 1,09 – 1,43) im rezessiven Modell wurde für die Analyse der fettleibigen Fall- und der nicht-fettleibigen Kontrollgruppe errechnet. Hierbei konnten jedoch nur vier Populationen berücksichtigt werden, von denen zwei im dominanten und drei im rezessiven Modell keine statistisch signifikanten Ergebnisse verzeichnen konnten. Zwar ist das Ergebnis insgesamt statistisch signifikant, doch aufgrund der geringen Studienanzahl kann es nur bedingt auf die Gesamtheit übertragen werden.

Fünf Studien flossen in die Metaanalyse von den Übergewichtigen und Normalgewichtigen ein. Die Odds Ratio lag im dominanten Modell bei 1,14 (95%-KI = 1,07 – 1,21) und im rezessiven bei 1,18 (95%-KI = 1,04 – 1,34). Somit war das Ergebnis insgesamt statistisch signifikant, wenngleich vier der Studien keine signifikanten Ergebnisse erzielten.

Den größten Zusammenhang zwischen dem Tragen des Risikoallels und Adipositas konnte in dem Vergleich der adipösen Fall- und der normalgewichtigen Kontrollgruppe gezeigt werden.

Im dominanten Modell lag die Odds Ratio bei 2,54 (95%-KI = 1,66 – 3,88) und im rezessiven bei 3,37 (95%-KI = 1,09 – 10,47). Beide Ergebnisse waren demnach statistisch signifikant. Von den acht verwendeten Studien zeigten im dominanten Modell drei und im rezessiven Modell vier keine statistische Signifikanz.

Auffällig in beiden Forests Plots waren die Ausreißer der beiden Populationen von Cauchi et al. [10]. Der Grund für das Abweichen ist jedoch durch die entnommenen Angaben nicht ersichtlich, da die Studien weder in Bezug auf Herkunft und Fallzahl der Teilnehmer noch durch die Einteilung der Fall- und Kontrollgruppen mittels BMI-Grenzwerte auffällig waren.

Zwar zeigten die Endergebnisse der Analysen statistische Signifikanz, jedoch ist die Aussagekraft des Ergebnisses des rezessiven Modells aufgrund des breiten Konfidenzintervalls eingeschränkt. Zudem ergab der Egger-Test des dominanten Modells



## 5. Diskussion

einen Hinweis auf Publikationsbias, woraus sich ableiten lässt, dass es eventuell Studien gab, die nicht veröffentlicht wurden.

In den Sensitivitätsanalysen, bei der die europäischen Studien untersucht wurden, zeigte sich lediglich im dominanten Modell der Analyse der Adipösen und Normalgewichtigen und in der Analyse der Übergewichtigen und Normalgewichtigen statistische Signifikanz.

Den stärksten Zusammenhang zwischen den Risikoallelträgern und Fettleibigkeit zeigte die Analyse zwischen den europäischen Fettleibigen und Normalgewichtigen mit einer Odds Ratio von 4,11 (95%-KI = 1,79 – 9,42), obgleich mit dem breiten Konfidenzintervall eine Unsicherheit des Ergebnisses verbunden ist.

Das Risiko der europäischen Träger des Risikoallels übergewichtig zu werden, war jedoch kaum höher, als das der Grundgesamtheit (OR = 1,09; 95%-KI = 1,02 – 1,17).

Ebenfalls eine geringe Effektstärke wies die Analyse der europäischen adipösen Fall- mit der nicht-adipösen Kontrollgruppe auf. Die Odds Ratio des dominanten Modells lag bei 1,07 (95%-KI = 0,99 – 1,16) und im rezessiven bei 1,16 (95%-KI = 0,99 – 1,34), sodass sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse zeigten.

Für eine Sensitivitätsanalyse zwischen den asiatischen Studien bot sich aufgrund der Studienanzahl nur die Fallgruppe der Adipösen im Vergleich mit der Kontrollgruppe der Nicht-Adipösen an. Hierbei zeigten beide Modelle statistische Signifikanz: Das dominante Modell erbrachte eine Odds Ratio von 4,57 (95%-KI = 2,07 – 10,13) und das rezessive Modell eine Odds Ratio von 1,89 (95%-KI = 1,48 – 2,42). Es zeigt sich somit bei Annahme des rezessiven Modells ein fast zweifach erhöhtes Risiko der asiatischen Risikoallelträger fettleibig zu werden. Bei Annahme des dominanten Modells ist das Risiko sogar mehr als das Vierfache erhöht. Jedoch zeigt das breite Konfidenzintervall letzterer Analyse auch eine Unsicherheit des Ergebnisses.

Außerdem konnten bei beiden Analysen nur drei Studien verwendet werden, wovon die Publikation Cheung et al. [13] kein statistisch signifikantes Ergebnis erzielen konnte. Dies kann durch die im Vergleich kleinere Fallzahl der Studie erklärt werden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus rs17782313 und dem Auftreten von Fettleibigkeit besteht. Laut den Ergebnissen haben Träger des Risikoallels ein um ca. 2,5-fach erhöhtes Risiko Adipositas zu entwickeln in der Analyse der Fettleibigen im Vergleich zu den Normalgewichtigen. Bei den europäischen Risikopersonen ist das Risiko sogar um das Vierfache erhöht. Auch bei den Asiaten konnte eine klinisch relevante Erhöhung des Risikos festgestellt werden.

## 5. Diskussion

Ein klinisch geringes Risiko konnte bei den Analysen zwischen den Adipösen und Nicht-Adipösen, bzw. den Übergewichtigen und Normalgewichtigen verzeichnet werden.

In einer Metaanalyse von Xi et al. [83] wurden 13 Populationen, von denen auch einige in dieser Studie verwendet werden, auf den Zusammenhang zwischen dem SNP rs17782313 und Fettleibigkeit im dominanten und rezessiven Modell untersucht. Hierbei zeigte sich eine Odds Ratio von 1,26 (95%-KI = 1,18 -1,34), bzw. 1,41 (95%-KI = 1,23 -1,63). Vergleichbar sind diese Werte mit den Ergebnissen aus den obigen Analysen zwischen den Fettleibigen und Nicht-Fettleibigen, bzw. zwischen den Übergewichtigen und Normalgewichtigen. Da Xi und Kollegen [83] leider keine differenzierte Analyse bezüglich der Fall- und Kontrollgruppeneinteilung erstellten, kann nicht verglichen werden, ob die höheren Ergebnisse der Odds Ratio zwischen den Fettleibigen und Normalgewichtigen dieser Analyse mit denen von Xi et al. [83] übereinstimmen würden.

### 5.3 rs6235

Der Polymorphismus rs6235 liegt im Bereich des C-terminalen Endes der Proprotein-Konvertase-Typ 1, die für die Aktivierung von verschiedenen Vorläuferproteinen des Energie-Metabolismus wie z.B. POMC, Proglukagon und Proinsulin zuständig ist. [64][11]

Für die Metaanalyse des SNPs rs6235 kamen sieben relevante Studien mit insgesamt achtzehn verschiedenen Populationen in Betracht.

Auffällig war, zum einen, dass nur in der Analyse zwischen der adipösen Fall- und der nicht-adipösen Kontrollgruppe ein statistisch signifikanter Zusammenhang bestand. Zum anderen implizierte die Odds Ratio von 0,80 (95%-KI = 0,65 – 0,99) im dominanten bzw. von 0,85 (95%-KI = 0,77 – 0,93) im rezessiven Modell, dass das Tragen des G-Allels einen leicht protektiven Faktor für die Entwicklung von Adipositas besitzt.

Insgesamt zeigten drei der für diese Analyse verwendeten Populationen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang.

Eine Publikationsbias war laut des Egger-Tests nicht auszuschließen, was bedeutet, dass eventuell diverse Studien nicht veröffentlicht wurden.

Ebenfalls keine Erhöhung des Risikos zwischen Tragen des Risikoallels und Adipositas zeigten die restlichen Analysen, auch wenn die Ergebnisse keine statistische Signifikanz zeigten.

Zu bemerken ist, dass Hsiao et al. [27] als Ausreißer im Forest Plot auffiel. Dies kann eventuell, damit erklärt werden, dass es sich hierbei um die einzige Publikation aus Taiwan

## 5. Diskussion

handelte. Eine Analyse mit weiteren Populationen aus Taiwan wäre an dieser Stelle interessant, um die Ergebnisse bestätigen zu können.

In der Sensitivitätsanalyse, bei der nur die europäischen Studien untersucht wurden, konnte auch für die Analyse zwischen den Übergewichtigen und Normalgewichtigen im rezessiven Modell ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einer Odds Ratio von 0,95 (95%-KI: 0,89 – 0,99) erzeugt werden. Es zeigt sich demnach, dass weder ein erhöhtes noch ein erniedrigtes Risiko zwischen G-Allel-Trägern und der Entwicklung von Übergewicht besteht. Hierbei konnten jedoch nur drei Studien in die Metaanalyse eingeschlossen werden, wodurch eine Übertragung der Aussage auf die Grundgesamtheit nur eingeschränkt möglich ist.

Die Analyse zwischen den adipösen und nicht-adipösen Europäern wiederum deckte einen leicht protektiven Effekt des G-Allels sowohl im dominanten 0,74 (95%-KI = 0,59 – 0,94) als auch im rezessiven Modell 0,84 (95%-KI = 0,74 – 0,94) auf.

Weitere Analysen bezüglich der Herkunft der Studienteilnehmer wurden aufgrund der begrenzten Studienanzahl nicht durchgeführt.

Das Auslassen der Studien, die als Fallgruppe Kinder und als Kontrollgruppe Erwachsene verwendeten, zeigte nur im rezessiven Modell zwischen den Adipösen und Nicht-Adipösen einen statistisch signifikanten und klinisch leicht protektiven Zusammenhang für die Entwicklung von Adipositas bei Risikoallelträgern (OR = 0,85 ; 95%-KI = 0,76 – 0,94).

Im dominanten Modell dieser Analyse und in den beiden genetischen Modellen zwischen der fettleibigen Fall- und der normalgewichtigen Kontrollgruppe konnten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge dargestellt werden. Dies zeigt, dass das Auslassen der Studien nur auf die Signifikanz der Analysen des dominanten Modells der Fettleibigen und Nicht-Fettleibigen hatte.

Insgesamt zeigte sich in den Analysen für die Träger des G-Allels des SNPs rs6235 kein erhöhtes, sondern ein etwas geringeres Risiko für die Entwicklung von Fettleibigkeit oder Übergewicht. Trotzdem ist das Ergebnis aufgrund der wenigen Studien eingeschränkt und eine Publikationsbias nicht auszuschließen.

Des Weiteren erbrachten viele Analysen kein statistisch signifikantes Ergebnis. Somit konnte ein Zusammenhang zwischen dem SNP rs6235 und Fettleibigkeit oder Übergewicht nicht belegt werden.

Tang et al. [71] untersuchten ebenfalls in einer Metaanalyse den Zusammenhang zwischen dem SNP rs6235 und Adipositas. Dafür wurden sechs Studien verwendet, von denen auch in dieser Metaanalyse fünf in Anspruch genommen wurden. Allerdings erfolgte bei Tang und Kollegen [71] keine differenzierte Analyse, um die Unterschiede zwischen den Fall- und Kontrollgruppen zu minimieren, sodass Fall- und Kontrollgruppen mit unterschiedlichen Kriterien zusammengefasst wurden. Dadurch kann das statistisch nicht signifikante Ergebnis mit einer Odds Ratio von 1,04 (95% KI = 1,97 – 1,12) bei Tang et al. [71] erklärt werden. Keine Angaben wurden hier zu der Art des genetischen Modells gemacht.

Nead et al. [54] benutzten ebenfalls Populationen, die auch in der vorliegenden Metaanalyse untersucht wurden und kamen zu einem ähnlichen statistisch signifikanten Ergebnis mit einer Odds Ratio von 1,07 (95% KI = 1,04 – 1,10) im additiven Modell. Auch diese Autoren führten ihre Fall- und Kontrollgruppen trotz unterschiedlicher Einteilungen zusammen und nahmen darüber hinaus noch den SNP rs6234, den sie als vergleichbar einstufen, mit in ihre Analysen auf. [54]

Zusammengefasst zeigen sich dennoch in beiden Publikationen Ergebnisse, die mit den Vorliegenden in etwa übereinstimmen.

### 5.4 Einschränkungen

Zuletzt soll noch auf Einschränkungen der Studie eingegangen werden.

Sowohl die Literaturrecherche als auch das Anfertigen der Analysen wurden lediglich durch eine Einzelperson durchgeführt und nicht von einer weiteren Person kontrolliert. Damit verbunden, kann nicht ausgeschlossen werden, dass zum Teil einzelne relevante Studien nicht berücksichtigt wurden und gleichzeitig einzelne Übertragungsfehler aufgetreten sein könnten.

Außerdem wurde in der Literaturrecherche nur nach in englisch verfassten Studien gesucht. Ob und inwieweit also anderssprachige Publikationen oder Studien, die ihre Daten bezüglich der Genotypverteilung nicht zu Verfügung stellten, das Ergebnis der Metaanalyse verändert hätten, ist unklar.

Da die verschiedenen Studien ihre Fall- und Kontrollgruppen nach unterschiedlichen BMI-Grenzwerten einordneten, wurde durch die Erstellung von Untergruppen versucht, die Unterschiede zwischen den Studien zu verringern. Da aber nicht jede Studie ihre Angaben entsprechend präsentiert hatte, konnten nicht alle Publikationen in jeder Metaanalyse Eingang finden.

Darüber hinaus waren die Daten in den Studien auch nicht dahingehend aufbereitet, dass zum Beispiel eine Analyse bezüglich des Geschlechts oder der sozialen Herkunft möglich gewesen wäre.

## 5. Diskussion

Auch bezogen auf die Herkunft konnten nur für Europa und Asien Aussagen gemacht werden, und nicht für andere Kontinente aufgrund der zu geringen Studienanzahl.

Des Weiteren machten auch nicht alle Autoren Aussagen darüber, ob und welche Teilnehmer an metabolischen Erkrankungen litten, die eine Adipositas zur Folge haben können.

Gleichwohl in den wenigsten Analysen eine Publikationsbias laut Egger-Test und Funnel Plot vorlag, ist diese dennoch nicht auszuschließen, vor allem im Hinblick darauf, dass bei einer Studienanzahl unter zehn die Aussagekraft des Funnel-Plots beschränkt ist. Ob es also eine Dunkelziffer an nicht veröffentlichten Studien gibt, bleibt unklar.

Ferner wurden nur das dominante und rezessive Modell berechnet, andere genetischen Modelle wurden nicht berücksichtigt.

Außerdem muss auch beachtet werden, dass in dieser Metaanalyse Adipositas anhand des BMI-Wertes definiert wurde. Es gibt jedoch auch andere Methoden, wie z.B. die Messung des Taillenumfangs, mit dem das Fettverteilungsmuster gemessen werden kann. [24]

Generell wäre es wünschenswert in zukünftigen Studien, die Probanden nach einheitlichen BMI-Grenzwerten zu unterteilen und die Ergebnisse klarer und transparenter nach einer einheitlichen Richtlinie wie zum Beispiel der Prisma Checkliste zu präsentieren. [50]

### 5.5 Schlusswort

Abschließend lässt sich feststellen, dass zwischen dem Polymorphismus rs9939609 ein zwar statistisch signifikanter, aber schwacher bis mäßiger klinischer Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Adipositas und Trägern des A-Allels herrscht.

Den stärksten Zusammenhang ließ sich bei den fettleibigen Trägern des C-Allels des SNPs rs17782313 in der Analyse der Fettleibigen und Normalgewichtigen ableiten.

Für den Polymorphismus rs6235 konnten nur wenig statistisch signifikante Ergebnisse berechnet werden. Außerdem zeigte sich hier das Allel G eher als Schutz denn als Risiko für das Auftreten von Adipositas.

Es ist sinnvoll, noch weitere Studien durchzuführen, um diese Ergebnisse zu verifizieren. Dadurch könnten in Zukunft genetische Risikoscores Anwendung finden, um das Auftreten von Adipositas einzudämmen.

Darüber hinaus sind auch Entwicklungen in der Pharmaindustrie denkbar, die Betroffenen bei der Gewichtsabnahme helfen könnten.

Dennoch bleibt zu bedenken, dass die Entstehung von Adipositas ein multifaktorielles Geschehen ist und somit der Fokus auf die Lebensstiländerung, zu der unter anderem gesunde Ernährung und Bewegung gehören, bei der Prävention und Therapie nicht außer Acht gelassen werden darf.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Albuquerque D, Nóbrega C, Manco L (2013) Association of FTO Polymorphisms with Obesity and Obesity-Related Outcomes in Portuguese Children. *PLoS ONE* 8:e54370
2. Andreasen CH, Stender-Petersen KL, Mogensen MS, Torekov SS, Wegner L, Andersen G, Nielsen AL, Albrechtsen A, Borch-Johnsen K, Rasmussen SS, Clausen JO, Sandbaek A, Lauritzen T, Hansen L, Jorgensen T, Pedersen O, Hansen T (2008) Low Physical Activity Accentuates the Effect of the FTO rs9939609 Polymorphism on Body Fat Accumulation. *Diabetes* 57:95–101
3. Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter Definition der Adipositas. URL: <https://aga.adipositas-gesellschaft.de/index.php?id=210>
4. Barba C, Manila M, Cutter J (2004) Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *The Lancet* 363:157–163
5. Benzinou M, Creemers JWM, Choquet H, Lobbens S, Dina C, Durand E, Guerardel A, Boutin P, Jouret B, Heude B, Balkau B, Tichet J, Marre M, Potoczna N, Horber F, Le Stunff C, Czernichow S, Sandbaek A, Lauritzen T, Borch-Johnsen K, Andersen G, Kiess W, Körner A, Kovacs P, Jacobson P, Carlsson LMS, Walley AJ, Jørgensen T, Hansen T, Pedersen O, Meyre D, Froguel P (2008) Common nonsynonymous variants in PCSK1 confer risk of obesity. *Nat Genet* 40:943–945
6. Branca F, Nigosian H, Lobstein T (2007) Die Herausforderung Adipositas und Strategien zu ihrer Bekämpfung in der Europäischen Region der WHO: Zusammenfassung. WHO Regionalbüro für Europa, Kopenhagen
7. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung BZgA Body Mass Index. URL: <https://www.bzga-kinderuebergewicht.de/vertiefende-informationen/body-mass-index/>
8. BVMed - Bundesverband Medizintechnologie Adipositas: Bedeutung für Patienten und das Gesundheitssystem. URL: <https://www.bvmed.de/de/technologien/magen-und-darm/adipositas-bedeutung-fuer-patienten-und-das-gesundheitssystem>
9. Cacciari E, Milani S, Balsamo A, Dammacco F, De Luca F, Chiarelli F, Pasquino A, Tonini G, Vanelli M (2002) Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (6–20 y). *Eur J Clin Nutr* 56:171–180
10. Cauchi S, Stutzmann F, Cavalcanti-Proença C, Durand E, Pouta A, Hartikainen A-L, Marre M, Vol S, Tammelin T, Laitinen J, Gonzalez-Izquierdo A, Blakemore AI, Elliott P, Meyre D, Balkau B, Järvelin M-R, Froguel P (2009) Combined effects of MC4R and FTO common genetic variants on obesity in European general populations. *J Mol Med* 87:537–546
11. Chambers JC, Elliott P, Zabaneh D, Zhang W, Li Y, Froguel P, Balding D, Scott J, Kooner JS (2008) Common genetic variation near MC4R is associated with waist

## 6. Literaturverzeichnis

circumference and insulin resistance. *Nat Genet* 40:716–718

12. Chang Y-C, Liu P-H, Lee W-J, Chang T-J, Jiang Y-D, Li H-Y, Kuo S-S, Lee K-C, Chuang L-M (2008) Common Variation in the Fat Mass and Obesity-Associated (FTO) Gene Confers Risk of Obesity and Modulates BMI in the Chinese Population. *Diabetes* 57:2245–2252
13. Cheung CYY, Tso AWK, Cheung BMY, Xu A, Ong KL, Fong CHY, Wat NMS, Janus ED, Sham PC, Lam KSL (2010) Obesity Susceptibility Genetic Variants Identified from Recent Genome-Wide Association Studies: Implications in a Chinese Population. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1395–1403
14. Choquet H, Kasberger J, Hamidovic A, Jorgenson E (2013) Contribution of Common PCSK1 Genetic Variants to Obesity in 8,359 Subjects from Multi-Ethnic American Population. *PLoS ONE* 8:e57857
15. Chu N-F (2005) Prevalence of obesity in Taiwan. *Obes Rev* 6:271–274
16. Cole TJ, Freeman JV, Preece MA (1995) Body mass index reference curves for the UK, 1990. *Arch Dis Child* 73:25–29
17. Cole TJ (2000) Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 320:1240–1240
18. Dušátková L, Zamrazilová H, Sedláčková B, Včelák J, Hlavatý P, Hainerová IA, KoRenková V, Bradnová O, Bendlová B, Kunešová M, Hainer V (2013) Association of Obesity Susceptibility Gene Variants with Metabolic Syndrome and Related Traits in 1,443 Czech Adolescents. *59:11*
19. Dwivedi OP, Tabassum R, Chauhan G, Ghosh S, Marwaha RK, Tandon N, Bharadwaj D (2012) Common Variants of FTO Are Associated with Childhood Obesity in a Cross-Sectional Study of 3,126 Urban Indian Children. *PLoS ONE* 7:e47772
20. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, Perry JRB, Elliott KS, Lango H, Rayner NW, Shields B, Harries LW, Barrett JC, Ellard S, Groves CJ, Knight B, Patch A-M, Ness AR, Ebrahim S, Lawlor DA, Ring SM, Ben-Shlomo Y, Jarvelin M-R, Sovio U, Bennett AJ, Melzer D, Ferrucci L, Loos RJF, Barroso I, Wareham NJ, Karpe F, Owen KR, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Palmer CNA, Doney ASF, Morris AD, Smith GD, The Wellcome Trust Case Control Consortium, Hattersley AT, McCarthy MI (2007) A Common Variant in the FTO Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. *Science* 316:889–894
21. Gerken T, Girard CA, Tung Y-CL, Webby CJ, Saudek V, Hewitson KS, Yeo GSH, McDonough MA, Cunliffe S, McNeill LA, Galvanovskis J, Rorsman P, Robins P, Prieur X, Coll AP, Ma M, Jovanovic Z, Farooqi IS, Sedgwick B, Barroso I, Lindahl T, Ponting CP, Ashcroft FM, O'Rahilly S, Schofield CJ (2007) The Obesity-Associated FTO Gene Encodes a 2-Oxoglutarate-Dependent Nucleic Acid Demethylase. *Science* 318:1469–1472

## 6. Literaturverzeichnis

22. González JR, González-Carpio M, Hernández-Sáez R, Serrano Vargas V, Torres Hidalgo G, Rubio-Rodrigo M, García-Nogales A, Núñez Estévez M, Luengo Pérez LM, Rodríguez-López R (2012) FTO Risk Haplotype Among Early Onset and Severe Obesity Cases in a Population of Western Spain. *Obesity* 20:909–915
23. González-Sánchez JL, Zabena C, Martínez-Larrad MT, Martínez-Calatrava MJ, Pérez-Barba M, Serrano-Ríos M (2009) Variant rs9939609 in the *FTO* gene is associated with obesity in an adult population from Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)* 70:390–393
24. Hauner H, Moss A, Berg A, Bischoff SC, Colombo-Benkmann M, Ellrott T, Heintze C, Kanthak U, Kunze D, Stefan N, Teufel M, Wabitsch M, Wirth A (2014) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“: der Deutschen Adipositas-Gesellschaft e.V.; der Deutschen Diabetes Gesellschaft; der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V.; der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. *Adipositas - Ursachen Folgeerkrankungen Ther* 179–221
25. Hinney A, Nguyen TT, Scherag A, Friedel S, Brönner G, Müller TD, Grallert H, Illig T, Wichmann H-E, Rief W, Schäfer H, Hebebrand J (2007) Genome Wide Association (GWA) Study for Early Onset Extreme Obesity Supports the Role of Fat Mass and Obesity Associated Gene (FTO) Variants. *PLoS ONE* 2:e1361
26. Hotta K, Nakata Y, Matsuo T, Kamohara S, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Masuzaki H, Yoneda M, Nakajima A, Miyazaki S, Tokunaga K, Kawamoto M, Funahashi T, Hamaguchi K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Nakao K, Sakata T, Matsuzawa Y, Tanaka K, Kamatani N, Nakamura Y (2008) Variations in the *FTO* gene are associated with severe obesity in the Japanese. *J Hum Genet* 53:546–553
27. Hsiao T-J, Hwang Y, Chang H-M, Lin E (2014) Association of the rs6235 variant in the proprotein convertase subtilisin/kexin type 1 (*PCSK1*) gene with obesity and related traits in a Taiwanese population. *Gene* 533:32–37
28. Jackson RS, Creemers JWM, Ohagi S, Raffin-Sanson M-L, Sanders L, Montague CT, Hutton JC, O’Rahilly S (1997) Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nat Genet* 16:303–306
29. Jacobsson JA, Danielsson P, Svensson V, Klovins J, Gyllensten U, Marcus C, Schiöth HB, Fredriksson R (2008) Major gender difference in association of *FTO* gene variant among severely obese children with obesity and obesity related phenotypes. *Biochem Biophys Res Commun* 368:476–482
30. Jacobsson JA, Risérus U, Axelsson T, Lannfelt L, Schiöth HB, Fredriksson R (2009) The common *FTO* variant rs9939609 is not associated with BMI in a longitudinal study on a cohort of Swedish men born 1920-1924. *BMC Med Genet* 10:
31. Ji C-Y, Working Group on Obesity in China (2005) Report on childhood obesity in China (1)--body mass index reference for screening overweight and obesity in Chinese



## 6. Literaturverzeichnis

school-age children. *Biomed Environ Sci* 18:390–400

32. Karasawa S, Daimon M, Sasaki S, Toriyama S, Oizumi T, Susa S, Kameda W, Wada K, Muramatsu M, Fukao A, Kubota I, Kawata S, Kayama T, Kato T (2010) Association of the Common Fat Mass and Obesity Associated (FTO) Gene Polymorphism with Obesity in a Japanese Population. *Endocr J* 57:293–301
33. Khera AV, Chaffin M, Wade KH, Zahid S, Brancale J, Xia R, Distefano M, Senol-Cosar O, Haas ME, Bick A, Aragam KG, Lander ES, Smith GD, Mason-Suares H, Fornage M, Lebo M, Timpson NJ, Kaplan LM, Kathiresan S (2019) Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood. *Cell* 177:587-596.e9
34. Kilpelainen TO, Bingham SA, Khaw K-T, Wareham NJ, Loos RJF (2009) Association of variants in the PCSK1 gene with obesity in the EPIC-Norfolk study. *Hum Mol Genet* 18:3496–3501
35. Kirac D, Kasimay Cakir O, Avcilar T, Deyneli O, Kurtel H, Yazici D, Kaspar EC, Celik N, Guney AI (2016) Effects of *MC4R*, *FTO*, and *NMB* gene variants to obesity, physical activity, and eating behavior phenotypes: Genes Related with Obesity, Physical Activity and Eating Behavior. *IUBMB Life* 68:806–816
36. Kobzová J (2004) The 6th Nationwide Anthropological Survey of Children and Adolescents in the Czech Republic in 2001. *Cent Eur J Publ Health* 126–130
37. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, von Hippel A, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller JM, Niemann-Pilatus A, Remer T, Schaefer F, Wittchen H-U, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A, Hebebrand J (2001) Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd* 149:807–818
38. Kułaga Z, Litwin M, Tkaczyk M, Palczewska I, Zajączkowska M, Zwolińska D, Krynicki T, Wasilewska A, Moczulska A, Morawiec-Knysak A, Barwicka K, Grajda A, Gurzkowska B, Napieralska E, Pan H (2011) Polish 2010 growth references for school-aged children and adolescents. *Eur J Pediatr* 170:599–609
39. Legry V, Cottel D, Ferrières J, Arveiler D, Andrieux N, Bingham A, Wagner A, Ruidavets J-B, Ducimetière P, Amouyel P, Meirhaeghe A (2009) Effect of an FTO polymorphism on fat mass, obesity, and type 2 diabetes mellitus in the French MONICA Study. *Metabolism* 58:971–975
40. Li H, Wu Y, Loos RJF, Hu FB, Liu Y, Wang J, Yu Z, Lin X (2008) Variants in the Fat Mass and Obesity-Associated (FTO) Gene Are Not Associated With Obesity in a Chinese Han Population. *Diabetes* 57:264–268
41. Li H, Kilpeläinen TO, Liu C, Zhu J, Liu Y, Hu C, Yang Z, Zhang W, Bao W, Cha S, Wu Y, Yang T, Sekine A, Choi BY, Yajnik CS, Zhou D, Takeuchi F, Yamamoto K, Chan JC, Mani KR, Been LF, Imamura M, Nakashima E, Lee N, Fujisawa T, Karasawa S, Wen W, Joglekar

## 6. Literaturverzeichnis

- CV, Lu W, Chang Y, Xiang Y, Gao Y, Liu S, Song Y, Kwak SH, Shin HD, Park KS, Fall CHD, Kim JY, Sham PC, Lam KSL, Zheng W, Shu X, Deng H, Ikegami H, Krishnaveni GV, Sanghera DK, Chuang L, Liu L, Hu R, Kim Y, Daimon M, Hotta K, Jia W, Kooner JS, Chambers JC, Chandak GR, Ma RC, Maeda S, Dorajoo R, Yokota M, Takayanagi R, Kato N, Lin X, Loos RJF (2012) Association of genetic variation in FTO with risk of obesity and type 2 diabetes with data from 96,551 East and South Asians. *Diabetologia* 55:981–995
42. Liu Y, Liu Z, Song Y, Zhou D, Zhang D, Zhao T, Chen Z, Yu L, Yang Y, Feng G, Li J, Zhang J, Liu S, Zhang Z, He L, Xu H (2010) Meta-analysis Added Power to Identify Variants in FTO Associated With Type 2 Diabetes and Obesity in the Asian Population. *Obesity* 18:1619–1624
43. Livingstone KM, Celis-Morales C, Navas-Carretero S, San-Cristobal R, Forster H, O'Donovan CB, Woolhead C, Marsaux CFM, Macready AL, Fallaize R, Kolossa S, Tsirigoti L, Lambrinou CP, Moschonis G, Godlewska M, Surwiłło A, Dreven CA, Manios Y, Traczyk I, Gibney ER, Brennan L, Walsh MC, Lovegrove JA, Martinez JA, Saris WHM, Daniel H, Gibney M, Mathers JC (2016) Fat mass- and obesity-associated genotype, dietary intakes and anthropometric measures in European adults: the Food4Me study. *Br J Nutr* 115:440–448
44. Löffler D, Behrendt S, Creemers JWM, Klammt J, Aust G, Stanik J, Kiess W, Kovacs P, Körner A (2017) Functional and clinical relevance of novel and known PCSK1 variants for childhood obesity and glucose metabolism. *Mol Metab* 6:295–305
45. Loos RJF, Yeo GSH (2014) The bigger picture of FTO—the first GWAS-identified obesity gene. *Nat Rev Endocrinol* 10:51–61
46. Lubrano-Berthelie C, Cavazos M, Le Stunff C, Haas K, Shapiro A, Zhang S, Bougneres P, Vaisse C (2003) The Human MC4R Promoter: Characterization and Role in Obesity. *Diabetes* 52:2996–3000
47. Luczynski W, Zalewski G, Bossowski A (2012) The association of the FTO rs9939609 polymorphism with obesity and metabolic risk factors for cardiovascular diseases in polish children. 8
48. Luperini BCO, Almeida DC, Porto MP, Marcondes JPC, Prado RP, Rasera I, Oliveira MRM, Salvadori DMF (2015) Gene polymorphisms and increased DNA damage in morbidly obese women. *Mutat Res Mol Mech Mutagen* 776:111–117
49. Mangge H, Renner W, Almer G, Weghuber D, Möller R, Horejsi R (2011) Rs9939609 Variant of the Fat Mass and Obesity-Associated Gene and Trunk Obesity in Adolescents. *J Obes* 2011:1–4
50. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG (2009) Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol* 62:1006–1012

## 6. Literaturverzeichnis

51. Moleres A, Ochoa MC, Rendo-Urteaga T, Martínez-González MA, Azcona San Julián MC, Martínez JA, Marti A (2012) Dietary fatty acid distribution modifies obesity risk linked to the rs9939609 polymorphism of the fat mass and obesity-associated gene in a Spanish case-control study of children. *Br J Nutr* 107:533–538
52. Mottagui-Tabar S, Hoffstedt J, Brookes AJ, Jiao H, Arner P, Dahlman I (2008) Association of *ADRB1* and *UCP3* Gene Polymorphisms with Insulin Sensitivity but Not Obesity. *Horm Res Paediatr* 69:31–36
53. Müller TD, Hinney A, Scherag A, Nguyen TT, Schreiner F, Schäfer H, Hebebrand J, Roth CL, Reinehr T (2008) „Fat mass and obesity associated“ gene (FTO): No significant association of variant rs9939609 with weight loss in a lifestyle intervention and lipid metabolism markers in German obese children and adolescents. *BMC Med Genet* 9:
54. Nead KT, Li A, Wehner MR, Neupane B, Gustafsson S, Butterworth A, Engert JC, Davis AD, Hegele RA, Miller R, den Hoed M, Khaw K-T, Kilpelainen TO, Wareham N, Edwards TL, Hallmans G, Varga TV, Kardina SLR, Smith JA, Zhao W, Faul JD, Weir D, Mi J, Xi B, Quinteros SC, Cooper C, Sayer AA, Jameson K, Grontved A, Fornage M, Sidney S, Hanis CL, Highland HM, Haring H-U, Heni M, Lasky-Su J, Weiss ST, Gerhard GS, Still C, Melka MM, Pausova Z, Paus T, Grant SFA, Hakonarson H, Price RA, Wang K, Scherag A, Hebebrand J, Hinney A, BioBank Japan, AGEN-BMI, GIANT Consortium, Franks PW, Frayling TM, McCarthy MI, Hirschhorn JN, Loos RJ, Ingelsson E, Gerstein HC, Yusuf S, Beyene J, Anand SS, Meyre D (2015) Contribution of common non-synonymous variants in PCSK1 to body mass index variation and risk of obesity: a systematic review and meta-analysis with evidence from up to 331 175 individuals. *Hum Mol Genet* 24:3582–3594
55. Olza J, Ruperez AI, Gil-Campos M, Leis R, Fernandez-Orth D, Tojo R, Cañete R, Gil A, Aguilera CM (2013) Influence of FTO variants on obesity, inflammation and cardiovascular disease risk biomarkers in Spanish children: a case-control multicentre study. *BMC Med Genet* 14:
56. Peeters A, Beckers S, Verrijken A, Roevens P, Peeters P, Van Gaal L, Van Hul W (2008) Variants in the FTO gene are associated with common obesity in the Belgian population. *Mol Genet Metab* 93:481–484
57. Peng S, Zhu Y, Xu F, Ren X, Li X, Lai M (2011) FTO gene polymorphisms and obesity risk: a meta-analysis. *BMC Med* 9:
58. Price RA, Li W-D, Zhao H (2008) FTO gene SNPs associated with extreme obesity in cases, controls and extremely discordant sister pairs. *BMC Med Genet* 9:
59. Ramos-Molina B, Martin MG, Lindberg I (2016) PCSK1 Variants and Human Obesity. ElsevierURL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877117315002380>
60. Rampersaud E, Mitchell BD, Pollin TI, Fu M, Shen H, O'Connell JR, Ducharme JL, Hines S, Sack P, Naglieri R, Shuldiner AR, Snitker S (2008) Physical Activity and the

## 6. Literaturverzeichnis

Association of Common FTO Gene Variants With Body Mass Index and Obesity. *Arch Intern Med* 168:1791

61. Riffo B, Asenjo S, Sáez K, Aguayo C, Muñoz I, Bustos P, Celis-Morales C, Lagos J, Sapunar J, Ulloa N (2012) FTO gene is related to obesity in Chilean Amerindian children and impairs HOMA-IR in prepubertal girls: FTO gene related to obesity, HOMA-IR in Chilean Amerindian. *Pediatr Diabetes* 13:384–391
62. Ruth J F Loos, Cecilia M Lindgren, Zhao JH, Prokopenko I, Inouye M, Freathy RM, Attwood AP, Beckmann JS, Berndt SI, Bergmann S, Bennett AJ, Bingham SA, Bochud M, Brown M, Cauchi S, Connell JM, Cooper C, Smith GD, Day I, Dina C, De S, Dermitzakis ET, Doney ASF, Elliott KS, Elliott P, Evans DM, Sadaf Farooqi I, Froguel P, Ghorri J, Groves CJ, Gwilliam R, Hadley D, Hall AS, Hattersley AT, Hebebrand J, Heid IM, Herrera B, Hinney A, Hunt SE, Jarvelin M-R, Johnson T, Jolley JDM, Karpe F, Keniry A, Khaw K-T, Luben RN, Mangino M, Marchini J, McArdle WL, McGinnis R, Meyre D, Munroe PB, Morris AD, Ness AR, Neville MJ, Nica AC, Ong KK, O’Rahilly S, Owen KR, Palmer CNA, Papadakis K, Potter S, Pouta A, Qi L, Randall JC, Rayner NW, Ring SM, Sandhu MS, Scherag A, Sims MA, Song K, Soranzo N, Speliotes EK, Syddall HE, Teichmann SA, Timpson NJ, Tobias JH, Uda M, Ganz Vogel CI, Wallace C, Waterworth DM, Weedon MN, Willer CJ, Wraight VL, Yuan X, Zeggini E, Hirschhorn JN, Strachan DP, Ouwehand WH, Caulfield MJ, Samani NJ, Frayling TM, Vollenweider P, Waeber G, Mooser V, Deloukas P, McCarthy MI, Wareham NJ, Barroso I (2008) Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet* 40:768–775
63. Scuteri A, Sanna S, Chen W-M, Uda M, Albai G, Strait J, Najjar S, Nagaraja R, Orru M, Usala G, Dei M, Lai S, Maschio A, Busonero F, Mulas A, Ehret GB, Fink AA, Weder AB, Cooper RS, Galan P, Chakravarti A, Schlessinger D, Cao A, Lakatta E, Abecasis GR (2007) Genome-Wide Association Scan Shows Genetic Variants in the FTO Gene Are Associated with Obesity-Related Traits. *PLoS Genet* 3:11
64. Sebastiano FILETTI Adipositas durch Melanokortin 4 Rezeptor Mangel. URL: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=71529&Ing=DE](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=71529&Ing=DE)
65. Shi J, Long J, Gao Y-T, Lu W, Cai Q, Wen W, Zheng Y, Yu K, Xiang Y-B, Hu FB, Zheng W, Shu X-O (2010) Evaluation of Genetic Susceptibility Loci for Obesity in Chinese Women. *Am J Epidemiol* 172:244–254
66. Sobradillo B (2004) Curvas y tablas de crecimiento (estudios longitudinal y transversal) (Growth Curves and Tables (Longitudinal and Transverse Studies)).
67. Sondik EJ, Anderson JR (2002) 2000 CDC growth charts for the United States. Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, Hyattsville, Md
68. Song Y, You N, Hsu Y-H, Howard BV, Langer RD, Manson JE, Nathan L, Niu T,

## 6. Literaturverzeichnis

- Tinker LF, Liu S (2008) *FTO* Polymorphisms Are Associated With Obesity but Not Diabetes Risk in Postmenopausal Women. *Obesity* 16:2472–2480
69. Statistisches Bundesamt Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>
70. Tabara Y, Osawa H, Guo H, Kawamoto R, Onuma H, Shimizu I, Takara Y, Nishida W, Yamamoto M, Makino H, Kohara K, Miki T (2009) Prognostic significance of *FTO* genotype in the development of obesity in Japanese: the J-SHIP study. *Int J Obes* 33:1243–1248
71. Tang L, Ye H, Hong Q, Chen F, Wang Q, Xu L, Bu S, Liu Q, Ye M, Wang D, Mai Y, Duan S (2014) Meta-analyses between 18 candidate genetic markers and overweight/obesity. *Diagn Pathol* 9:56
72. Tao Y-X (2010) The Melanocortin-4 Receptor: Physiology, Pharmacology, and Pathophysiology. *Endocr Rev* 31:506–543
73. Tung Y-CL, Ayuso E, Shan X, Bosch F, O’Rahilly S, Coll AP, Yeo GSH (2010) Hypothalamic-Specific Manipulation of *Fto*, the Ortholog of the Human Obesity Gene *FTO*, Affects Food Intake in Rats. *PLoS ONE* 5:e8771
74. U.S. Department of Health & Human Services (2019) About Child & Teen BMI | Healthy Weight | CDC. URL: [https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/childrens\\_bmi/about\\_childrens\\_bmi.html](https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/childrens_bmi/about_childrens_bmi.html)
75. Vasan SK, Karpe F, Gu HF, Brismar K, Fall CH, Ingelsson E, Fall T (2014) *FTO* genetic variants and risk of obesity and type 2 diabetes: A meta-analysis of 28,394 Indians: Meta-Analysis of *FTO* Variants and Obesity/T2DM Risk in Indians. *Obesity* 22:964–970
76. Villalobos-Comparán M, Flores-Dorantes MT, Villarreal-Molina MT, Rodríguez-Cruz M, García-Ulloa AC, Robles L, Huertas-Vázquez A, Saucedo-Villarreal N, López-Alarcón M, Sánchez-Muñoz F, Domínguez-López A, Gutiérrez-Aguilar R, Menjivar M, Coral-Vázquez R, Hernández-Stengele G, Vital-Reyes VS, Acuña-Alonzo V, Romero-Hidalgo S, Ruiz-Gómez DG, Riaño-Barros D, Herrera MF, Gómez-Pérez FJ, Froguel P, García-García E, Tusié-Luna MT, Aguilar-Salinas CA, Canizales-Quinteros S (2008) The *FTO* Gene Is Associated With Adulthood Obesity in the Mexican Population. *Obesity* 16:2296–2301
77. Villalobos-Comparán M, Villamil-Ramírez H, Villarreal-Molina T, Larrieta-Carrasco E, León-Mimila P, Romero-Hidalgo S, Jacobo-Albavera L, Liceaga-Fuentes AE, Campos-Pérez FJ, López-Contreras BE, Tusié-Luna T, del Río-Navarro BE, Aguilar-Salinas CA, Canizales-Quinteros S (2012) *PCSK1* rs6232 Is Associated with Childhood and Adult Class III Obesity in the Mexican Population. *PLoS ONE* 7:e39037
78. von Schnurbein J, Wabitsch M (2017) Monogene Adipositas: Pathophysiologie – Diagnostik – Therapieoptionen. *Med Genet* 29:348–359
79. Wardle J, Carnell S, Haworth CMA, Farooqi IS, O’Rahilly S, Plomin R (2008) Obesity

## 6. Literaturverzeichnis

Associated Genetic Variation in *FTO* Is Associated with Diminished Satiety. *J Clin Endocrinol Metab* 93:3640–3643

80. World Health Organization Obesity and overweight. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

81. Wu L, Xi B, Zhang M, Shen Y, Zhao X, Cheng H, Hou D, Sun D, Ott J, Wang X, Mi J (2010) Associations of Six Single Nucleotide Polymorphisms in Obesity-Related Genes With BMI and Risk of Obesity in Chinese Children. *Diabetes* 59:3085–3089

82. Xi B, Shen Y, Zhang M, Liu X, Zhao X, Wu L, Cheng H, Hou D, Lindpaintner K, Liu L, Mi J, Wang X (2010) The common rs9939609 variant of the fat mass and obesity-associated gene is associated with obesity risk in children and adolescents of Beijing, China. *BMC Med Genet* 11:

83. Xi B, Chandak GR, Shen Y, Wang Q, Zhou D (2012) Association between Common Polymorphism near the MC4R Gene and Obesity Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 7:e45731

84. Yuji Matsuzawa, Japan Society for the Study of Obesity (2002) New Criteria for 'Obesity Disease' in Japan. *Circ J* 6

85. Zabena C, González-Sánchez JL, Martínez-Larrad MT, Torres-García A, Alvarez-Fernández-Represa J, Corbatón-Anchuelo A, Pérez-Barba M, Serrano-Ríos M (2009) The *FTO* Obesity Gene. Genotyping and Gene Expression Analysis in Morbidly Obese Patients. *Obes Surg* 19:87–95

86. Zavattari P, Loche A, Pilia S, Ibba A, Moi L, Guzzetti C, Casini MR, Loche S (2011) rs9939609 in the *FTO* Gene is Associated with Obesity but not with Several Biochemical Parameters in Sardinian Obese Children: *FTO* in Obese Sardinian Children. *Ann Hum Genet* 75:648–654

87. Zhang M, Zhao X, Cheng H, Wang L, Xi B, Shen Y, Hou D, Mi J (2014) Age- and Sex-Dependent Association between *FTO* rs9939609 and Obesity-Related Traits in Chinese Children and Adolescents. *PLoS ONE* 9:e97545

88. Zobel DP, Andreasen CH, Grarup N, Eiberg H, Sorensen TIA, Sandbaek A, Lauritzen T, Borch-Johnsen K, Jorgensen T, Pedersen O, Hansen T (2009) Variants Near MC4R Are Associated With Obesity and Influence Obesity-Related Quantitative Traits in a Population of Middle-Aged People: Studies of 14,940 Danes. *Diabetes* 58:757–764

## 7. Abkürzungsverzeichnis

BMI	Bodymassindex
SNP	Single-Nucleotid-Polymorphism
POMC	Proopiomelanocortin
OR	Odds Ratio
95%-CI	95%-Confidence interval
95%-KI	95%-Konfidenzintervall
n	Anzahl
m	männlich
w	weiblich
OB	Adipositas
OW	Übergewicht
NW	Normalgewicht
Kb	Kilo-Basenpaare
vs.	versus

## 8. Anhang

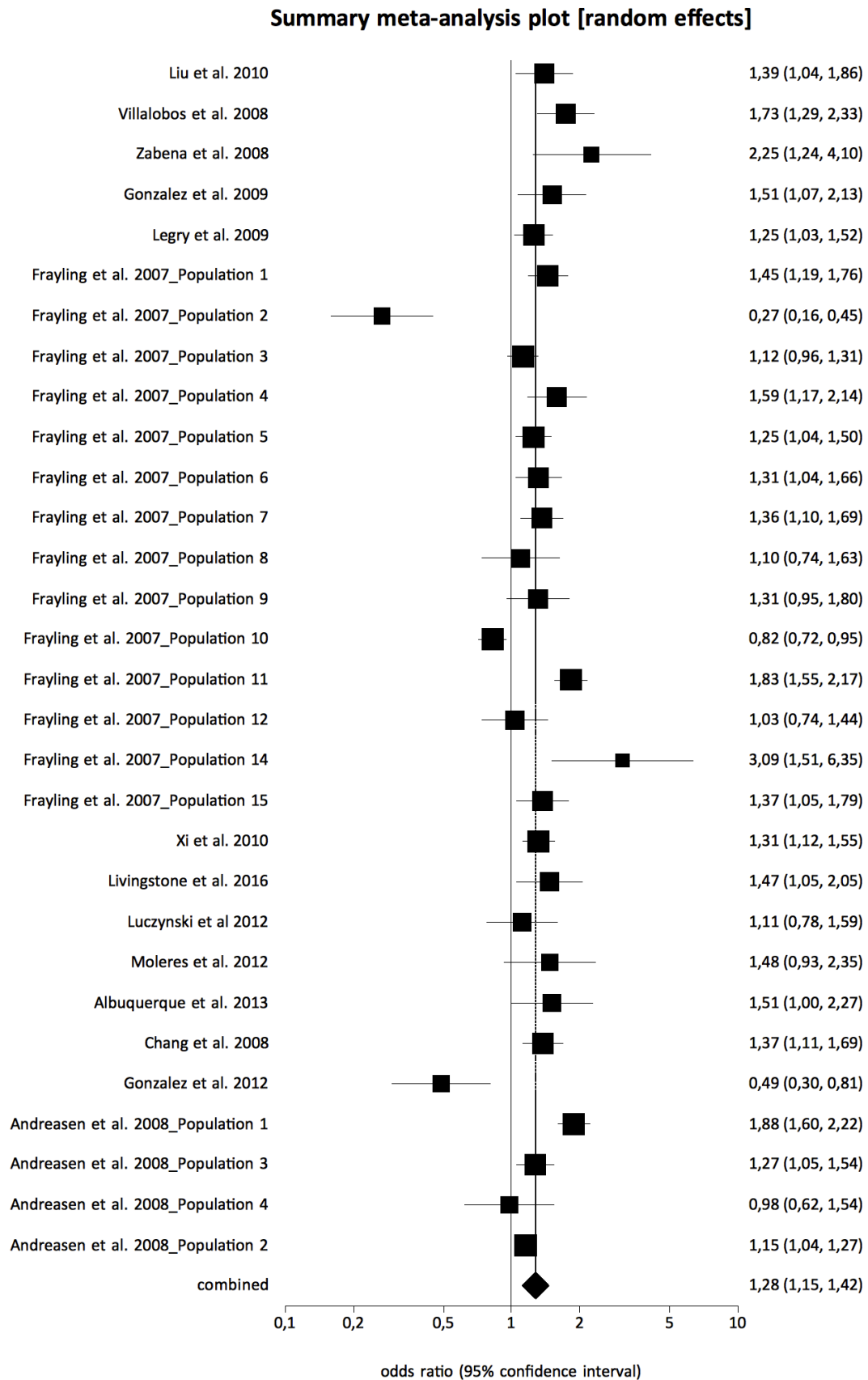


Abbildung 38: Forest Plot rs9939609 OB vs. NO ohne Kohortenstudien dominant



## 8. Anhang

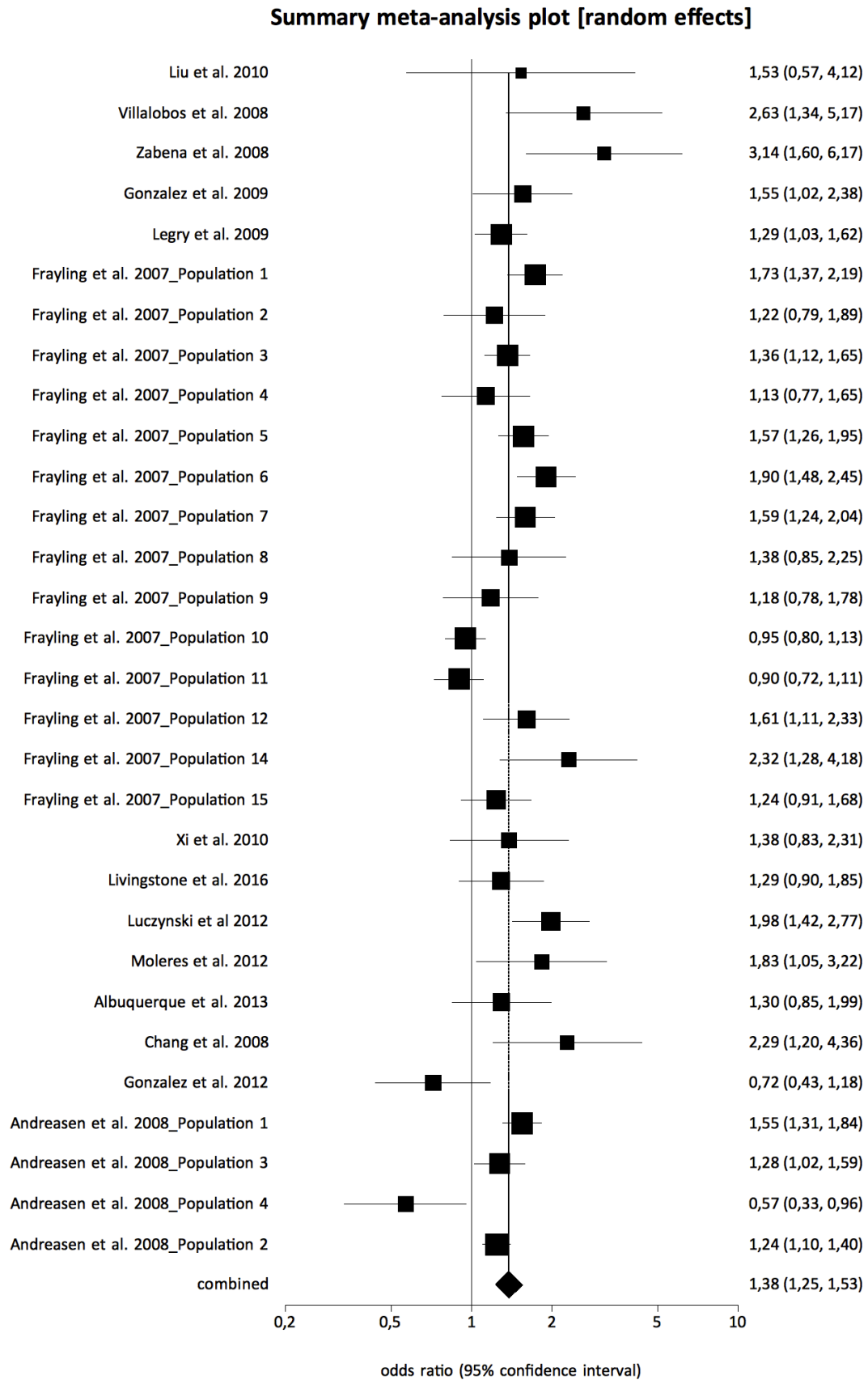


Abbildung 39: Forest Plot rs9939609 OB vs. NO ohne Kohortenstudien rezessiv

## 8. Anhang

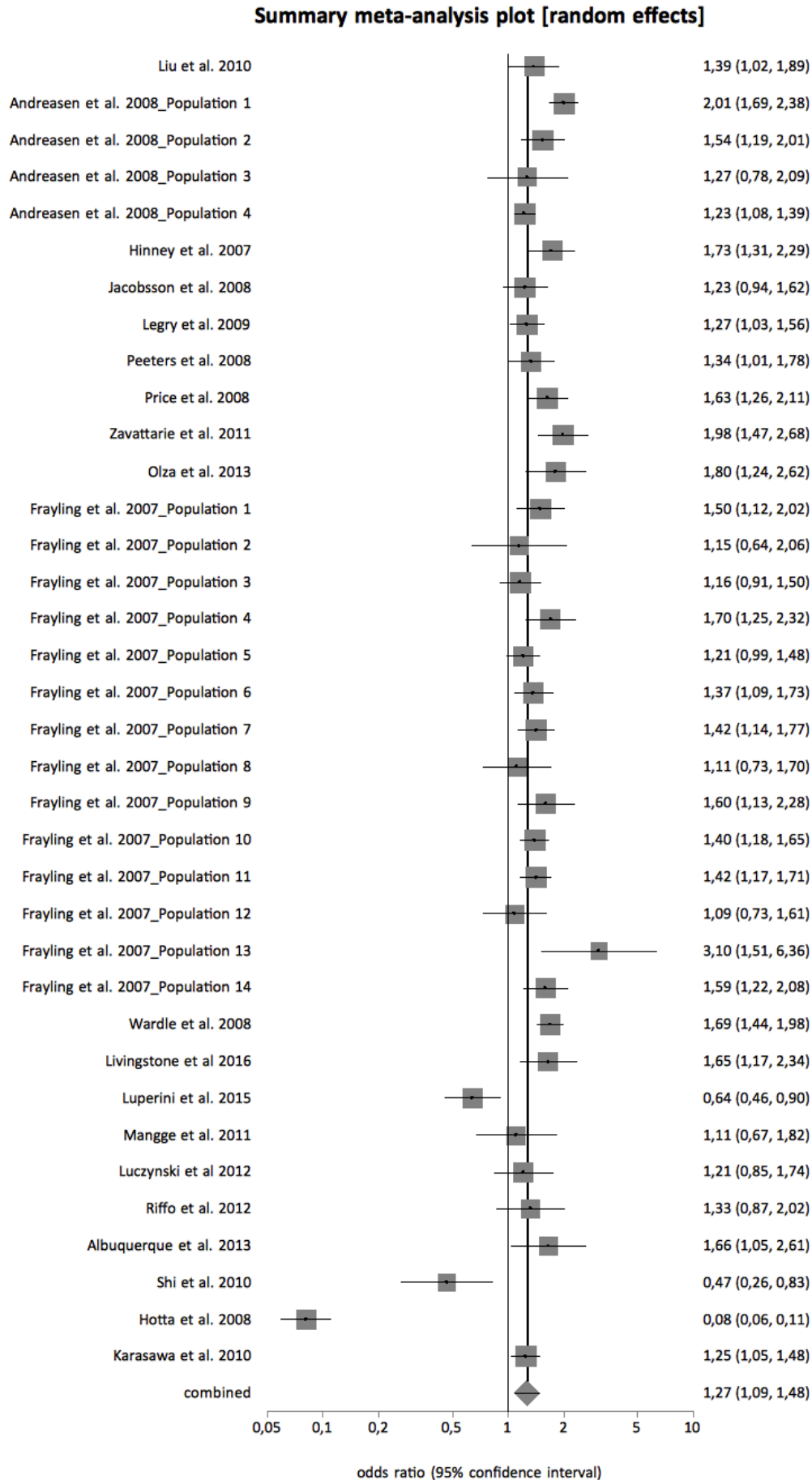


Abbildung 40: Forest Plot rs9939609 OB vs. NW ohne Kohortenstudien dominant

## 8. Anhang

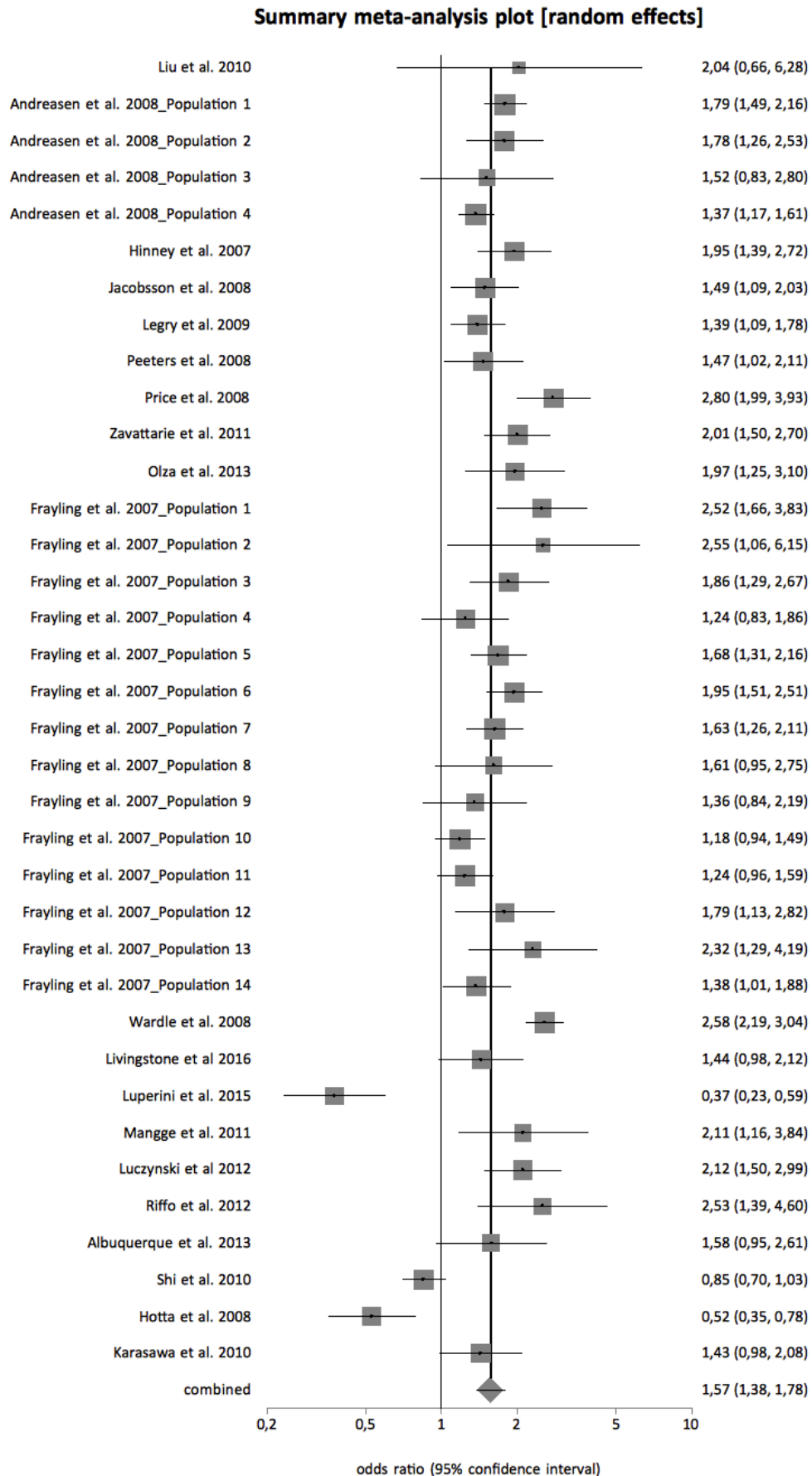


Abbildung 41: Forest Plot rs9939609 OB vs. NW ohne Kohortenstudien rezessiv

## 8. Anhang

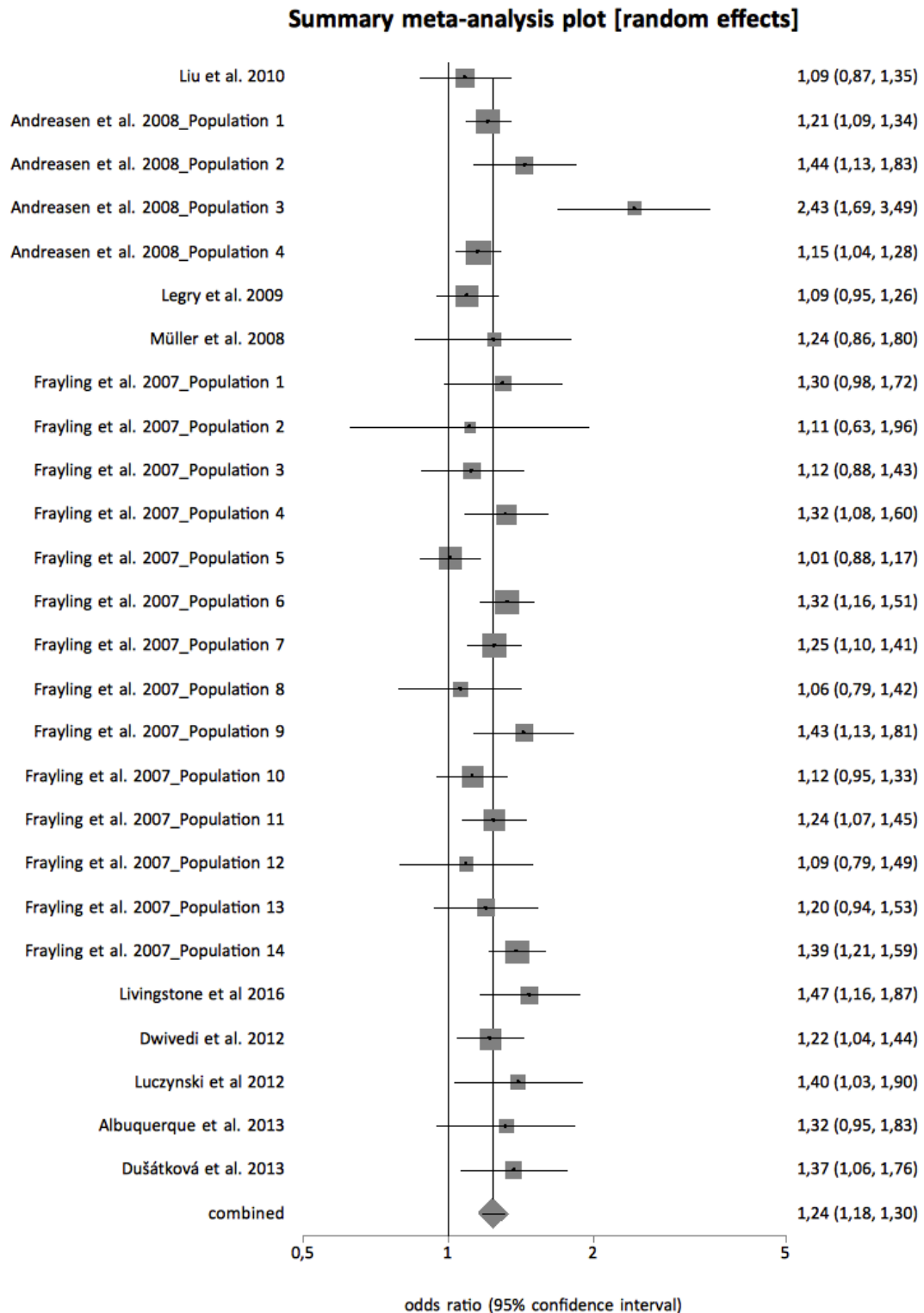


Abbildung 42: Forest Plot rs9939609 OW vs. NW ohne Kohortenstudien dominant

## 8. Anhang

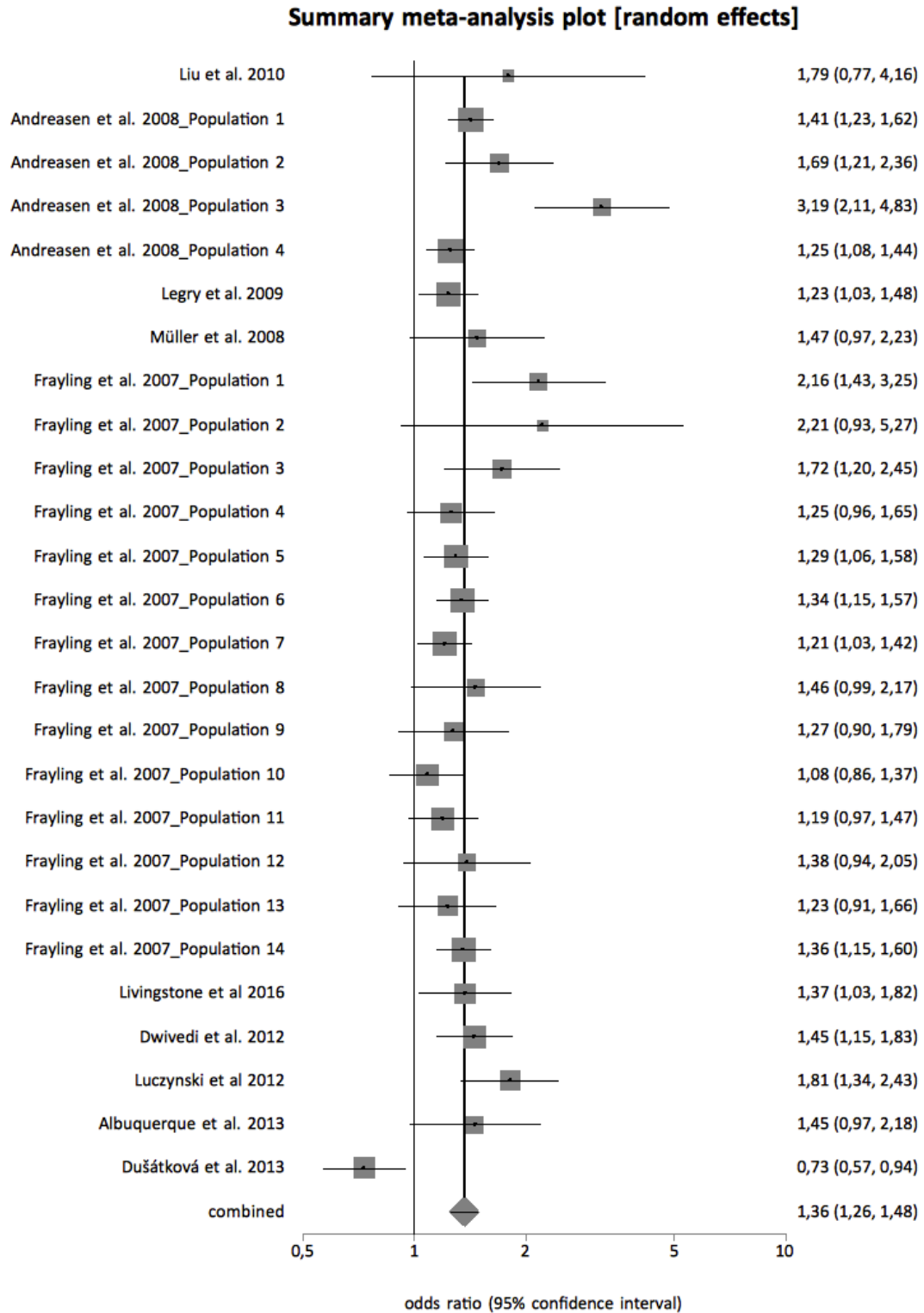


Abbildung 43: Forest Plot rs9939609 OW vs. NW ohne Kohortenstudien rezessiv

## 8. Anhang

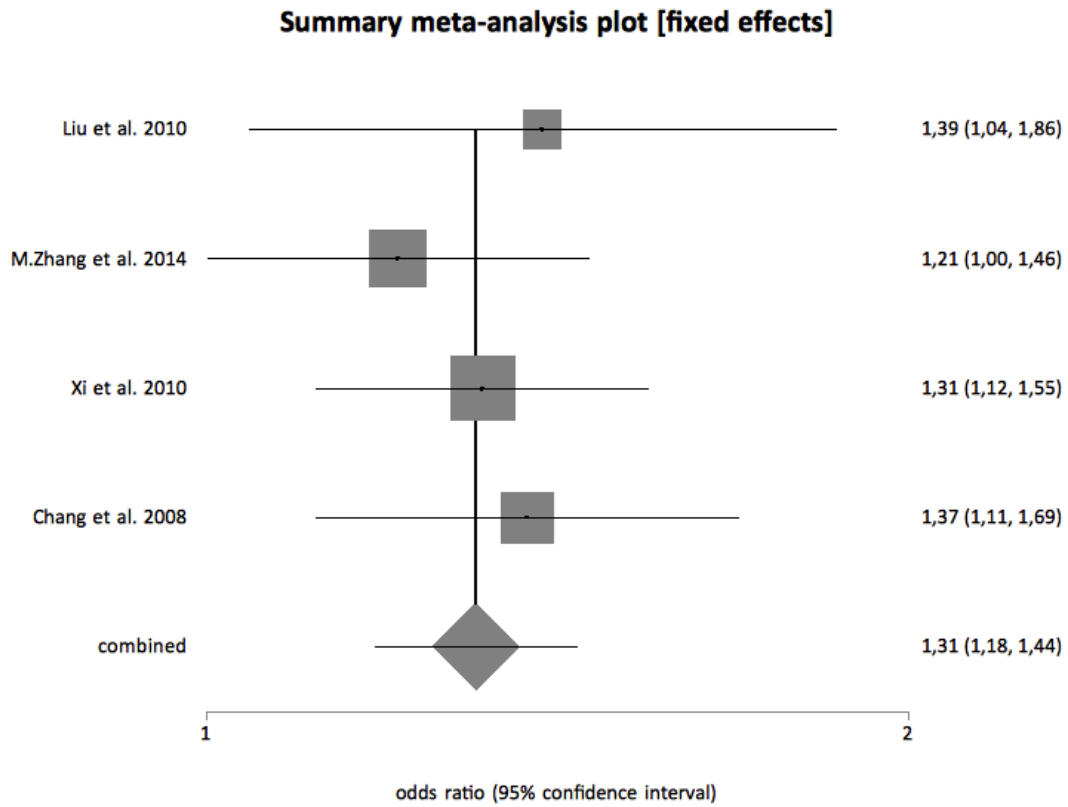


Abbildung 44: Forest Plot rs9939609 OB vs. NO Asien dominant

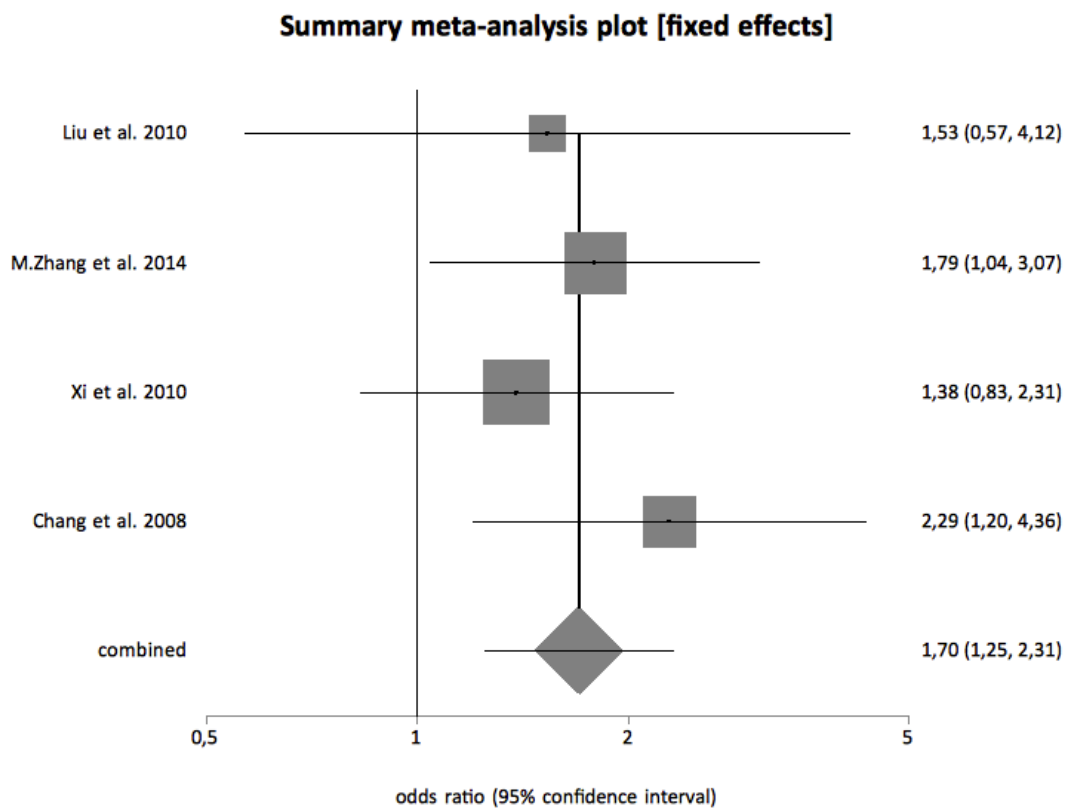


Abbildung 45: Forest Plot rs9939609 OB vs. NO Asien rezessiv

## 8. Anhang

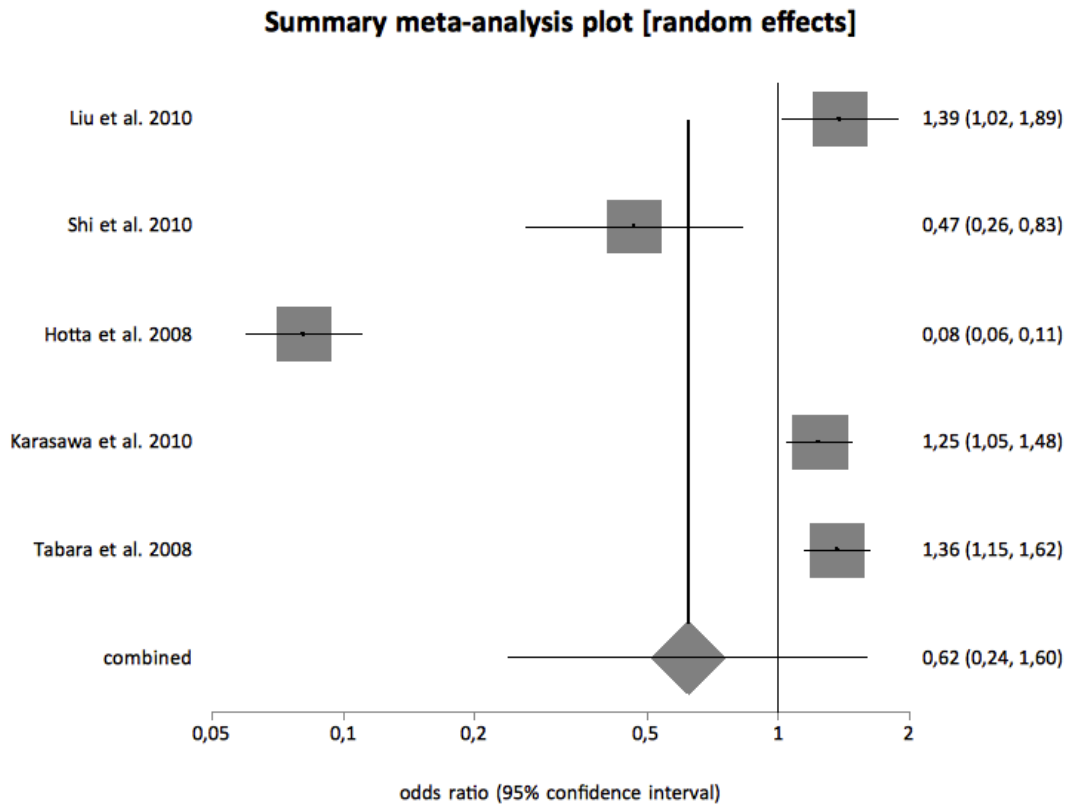


Abbildung 46: Forest Plot rs9939609 OB vs. NW Asien dominant

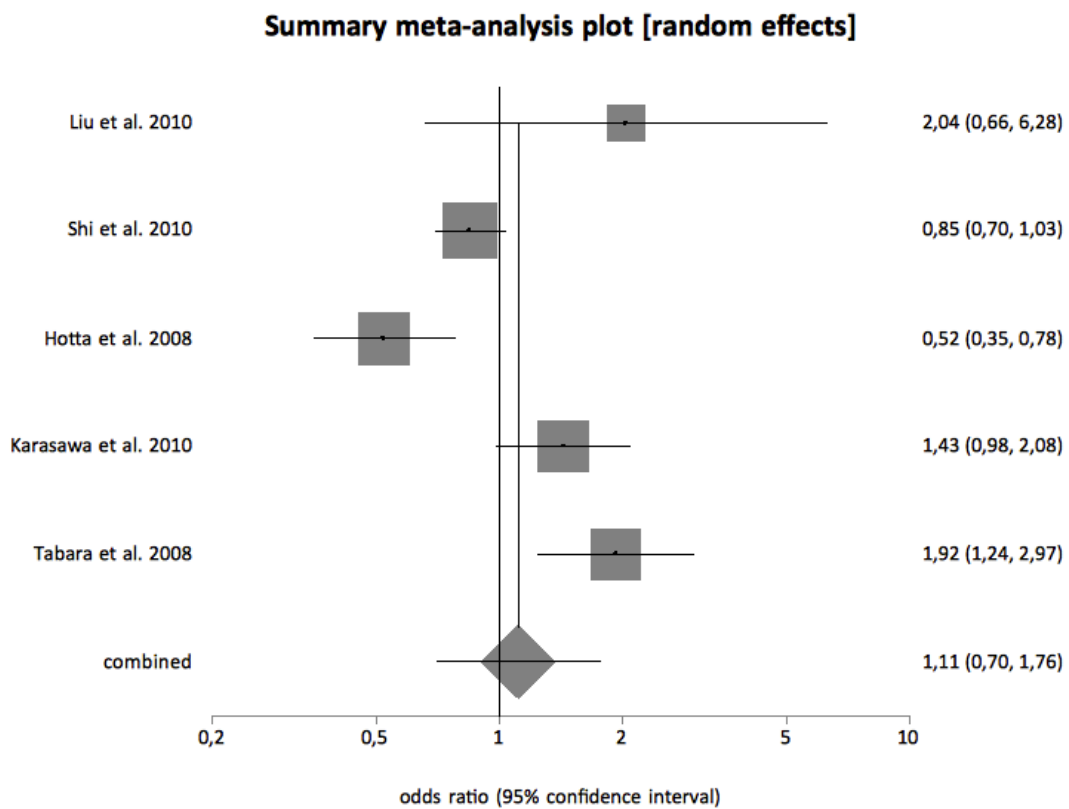


Abbildung 47: Forest Plot rs9939609 OB vs. NW Asien rezessiv

## 8. Anhang

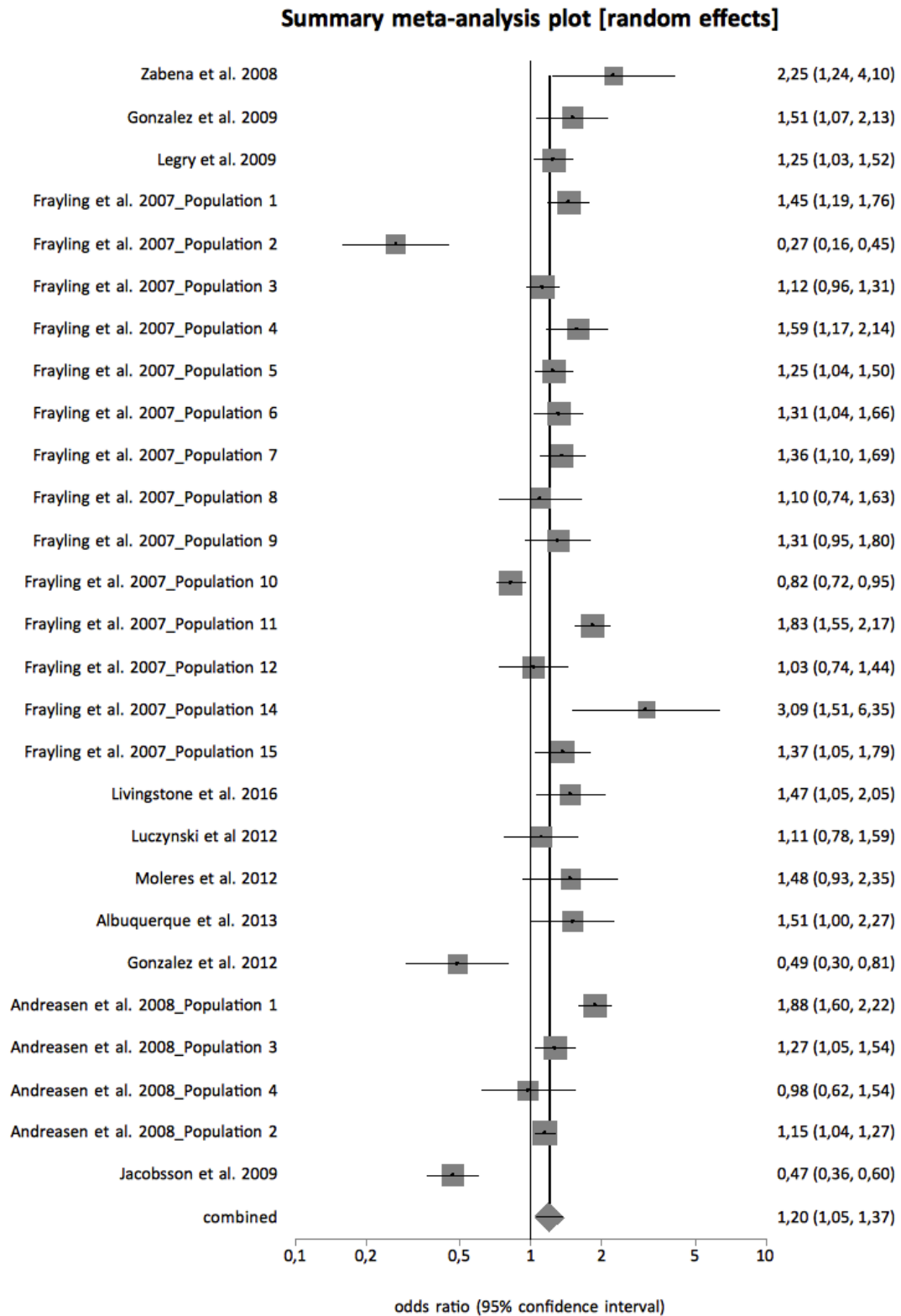


Abbildung 48: Forest Plot rs9939609 OB vs. NO Europa dominant



## 8. Anhang

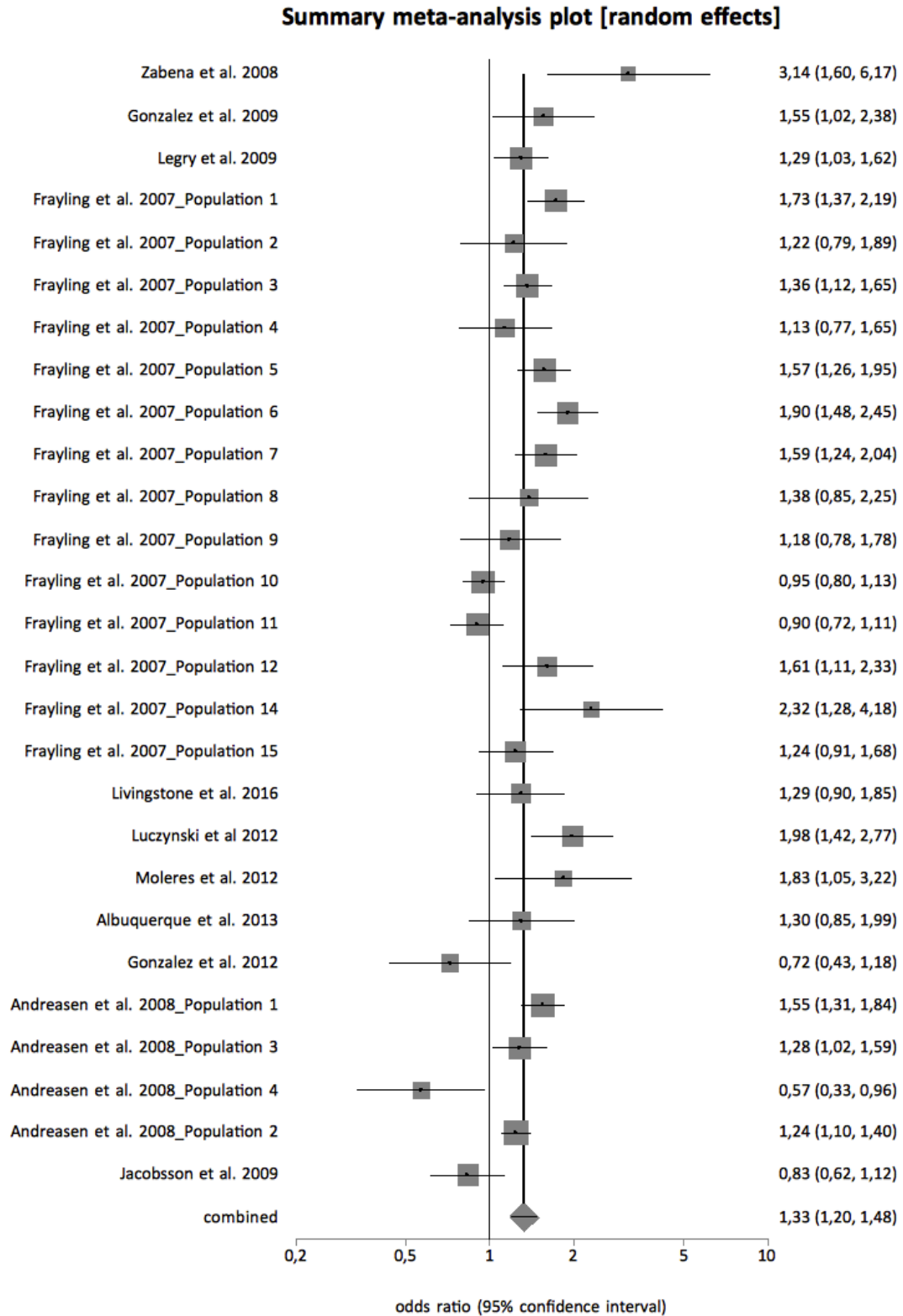


Abbildung 49: Forest Plot rs9939609 OB vs. NO Europa rezessiv

## 8. Anhang

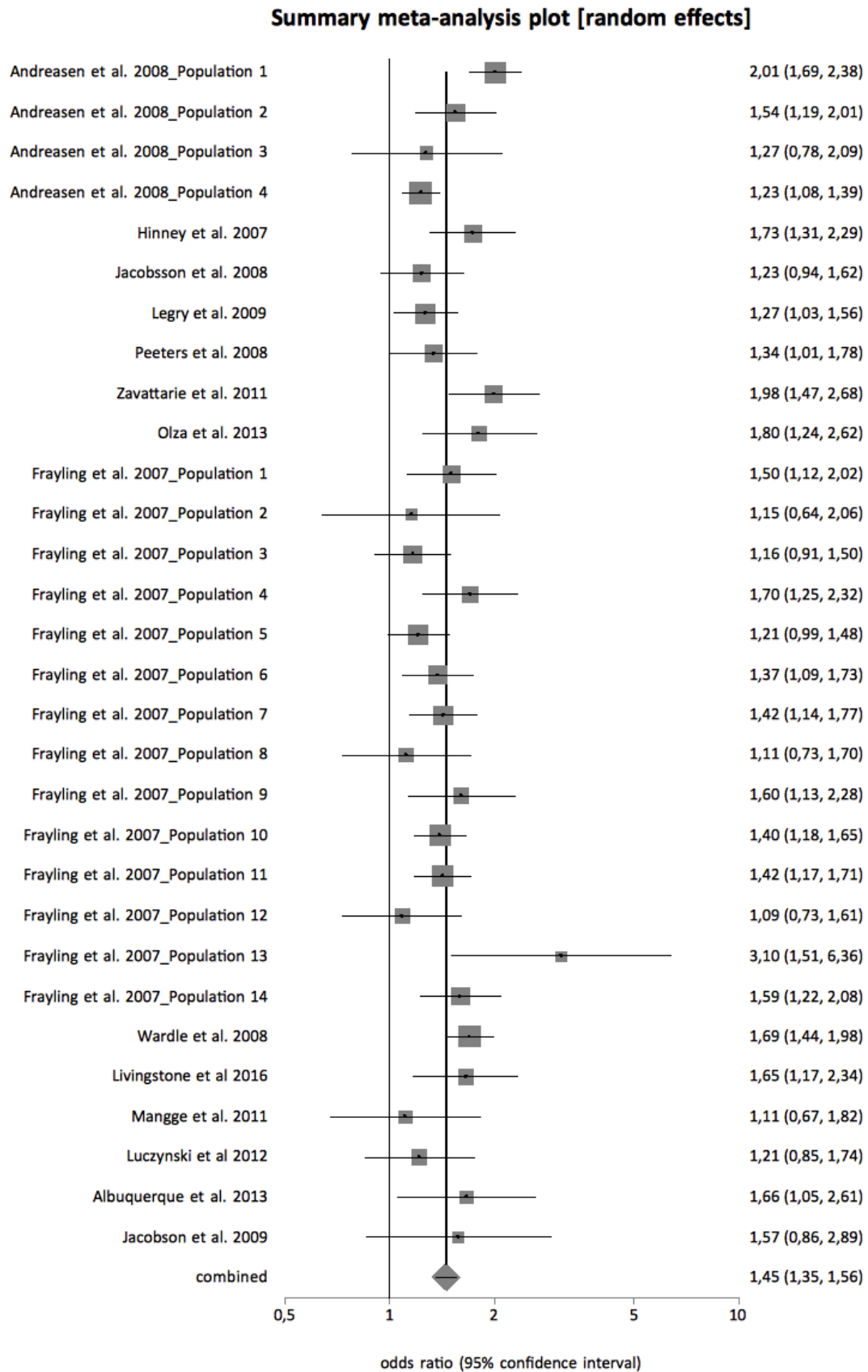


Abbildung 50: Forest Plot rs9939609 OB vs. NW Europa dominant

## 8. Anhang

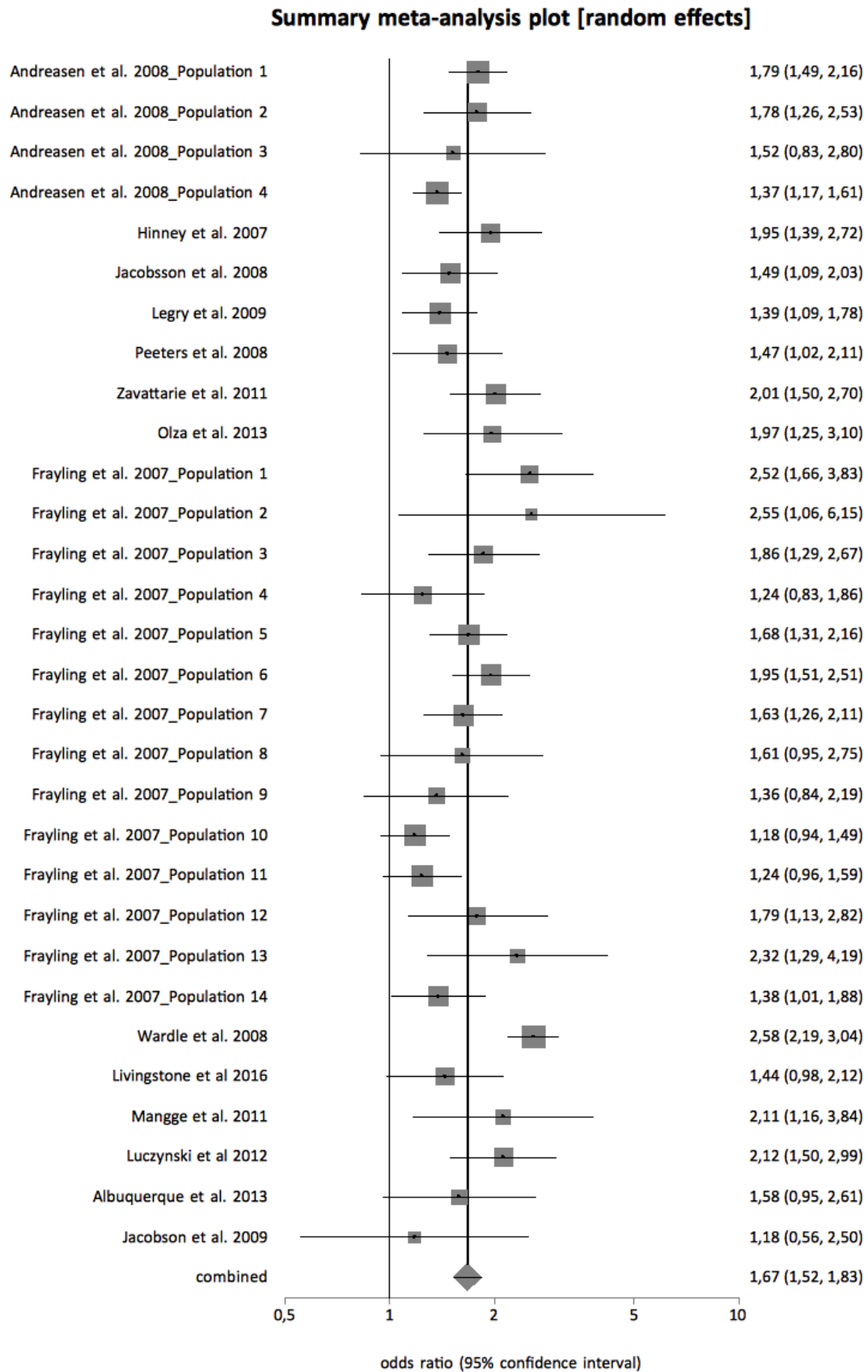


Abbildung 51: Forest Plot rs9939609 OB vs. NW Europa rezessiv

## 8. Anhang

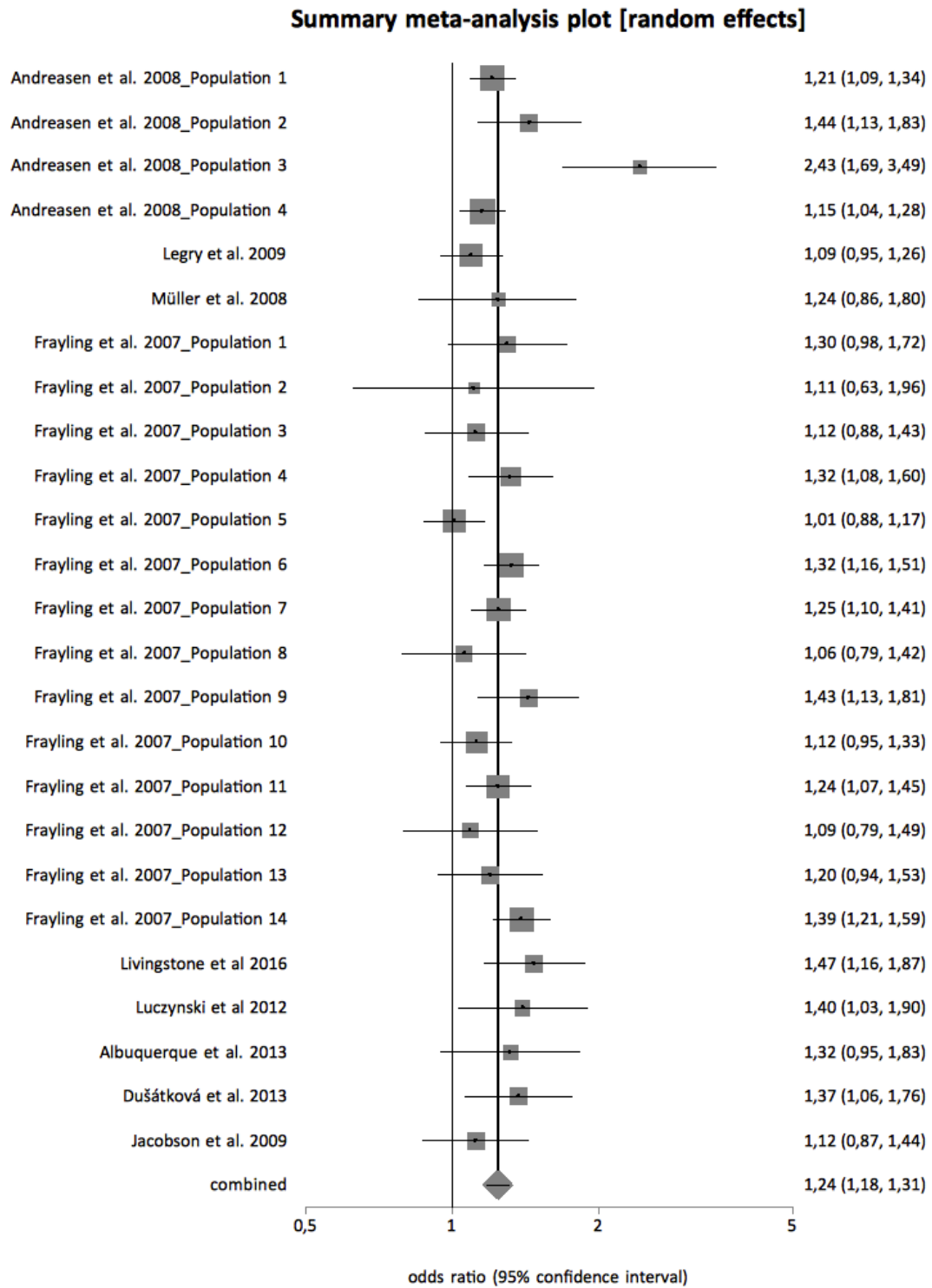


Abbildung 52: Forest Plot rs9939609 OW vs. NW Europa dominant

## 8. Anhang

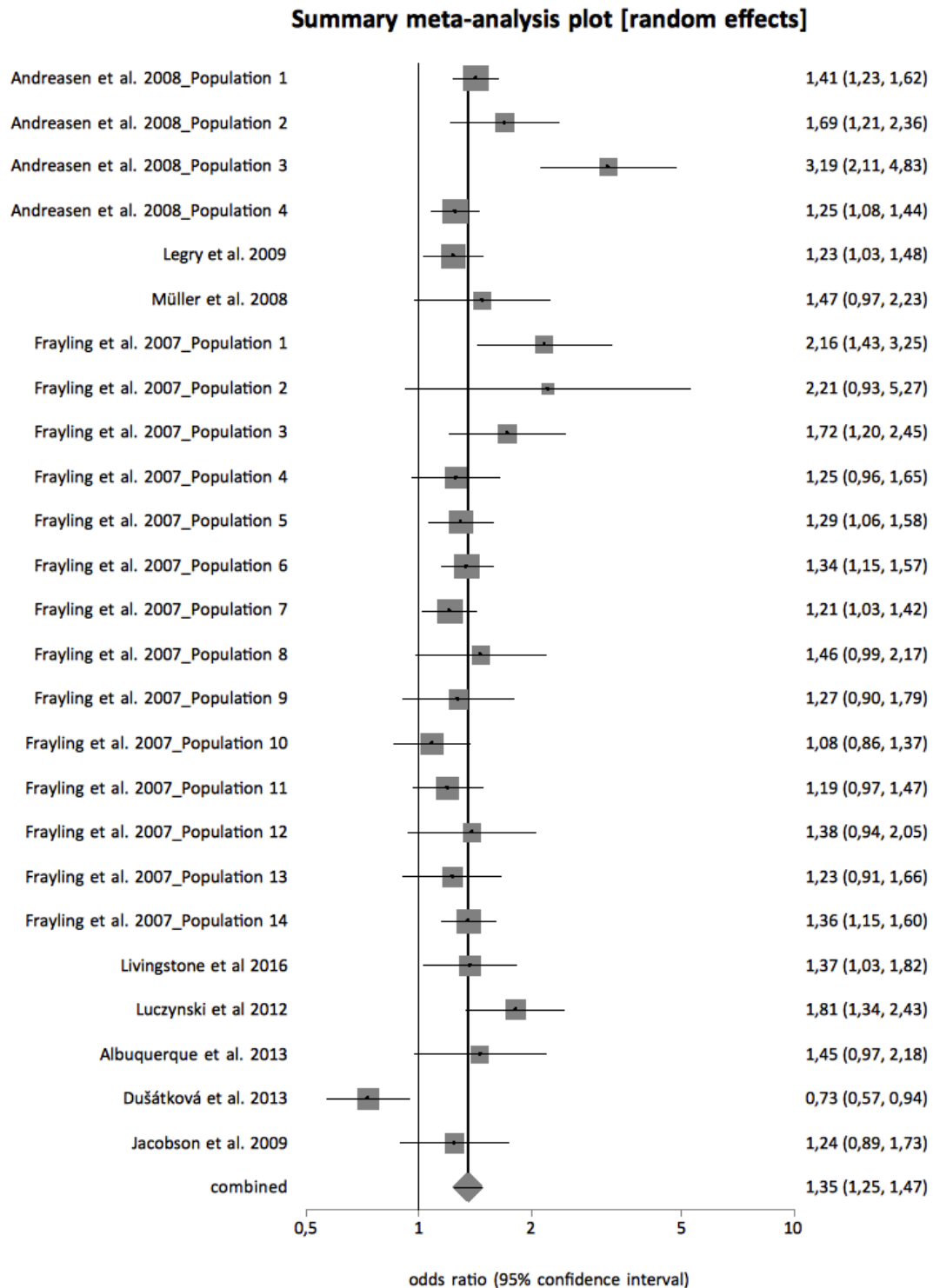


Abbildung 53: Forest Plot rs9939609 OW vs. NW Europa rezessiv

## 8. Anhang

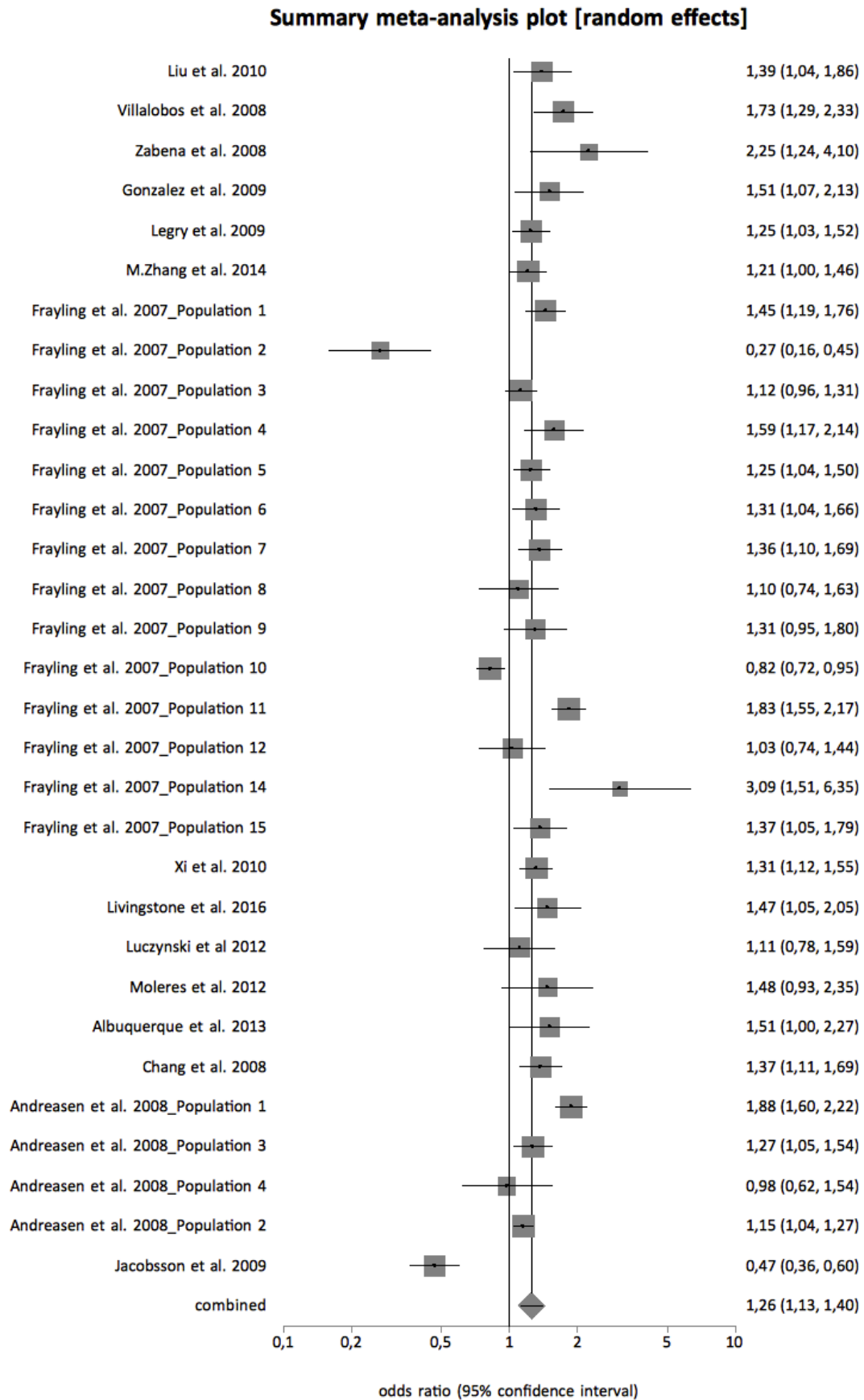


Abbildung 54: Forest Plot rs9939609 OB vs. NO ohne Studien mit Kinder als Fälle und Erwachsene als Kontrollen dominant

## 8. Anhang

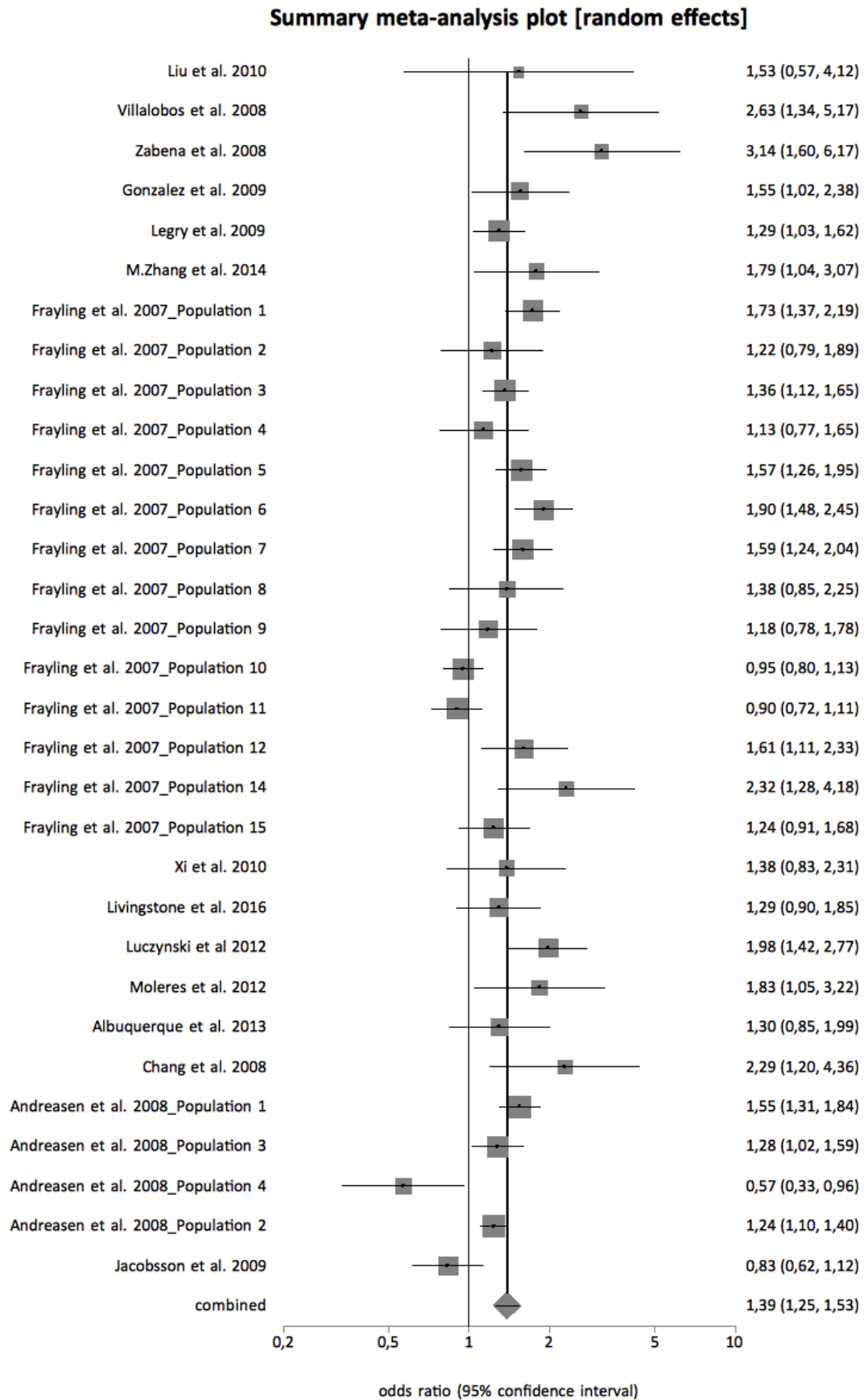


Abbildung 55: Forest Plot rs9939609 OB vs. NO ohne Studien mit Kinder als Fälle und Erwachsene als Kontrollen rezessiv

## 8. Anhang

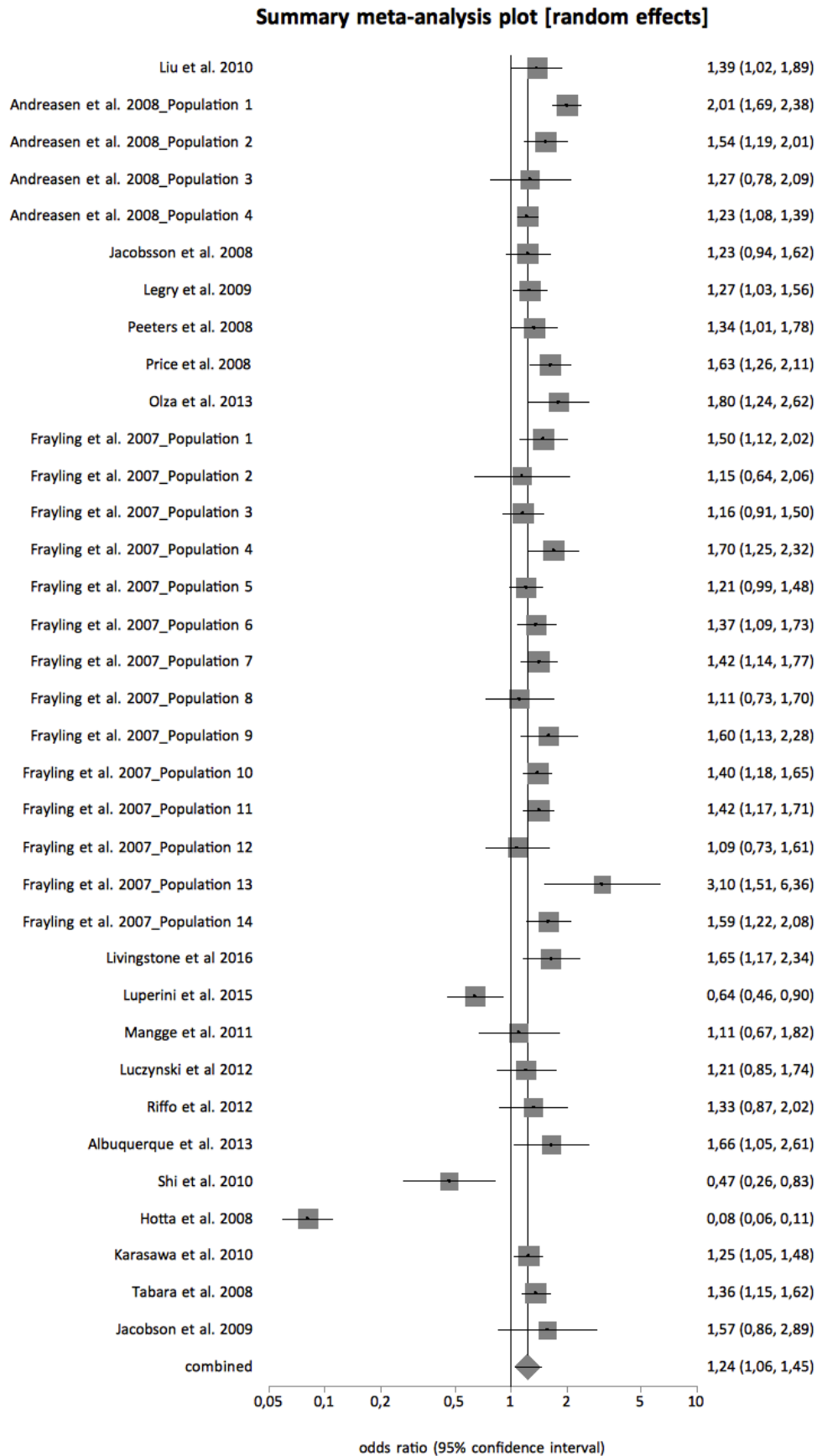


Abbildung 56: Forest Plot rs9939609 OB vs. NW ohne Studien mit Kinder als Fälle und Erwachsene als Kontrollen dominantes Modell



## 8. Anhang

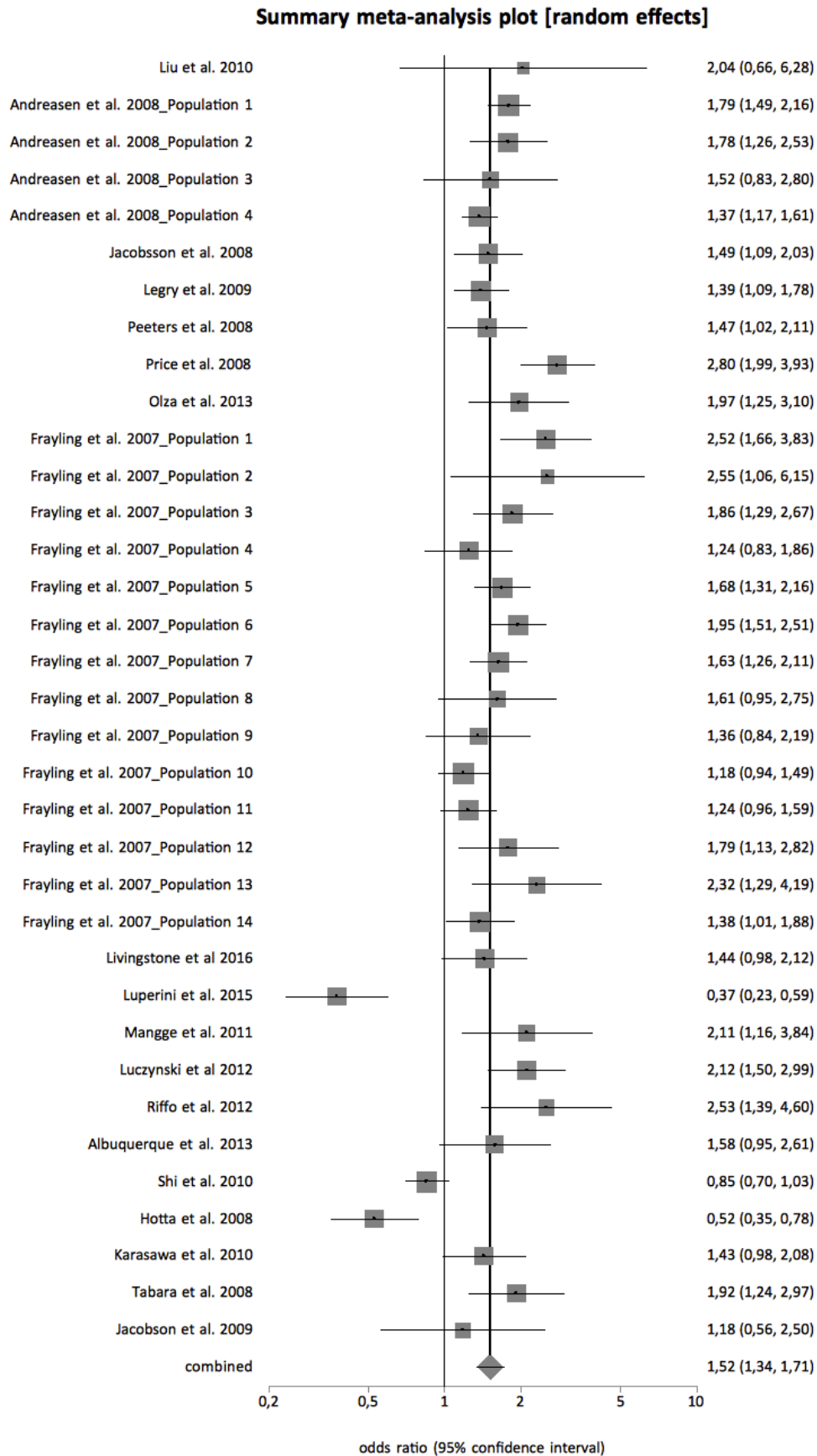


Abbildung 57: Forest Plot rs9939609 OB vs. NW ohne Studien mit Kinder als Fälle und Erwachsene als Kontrollen rezessiv

## 8. Anhang

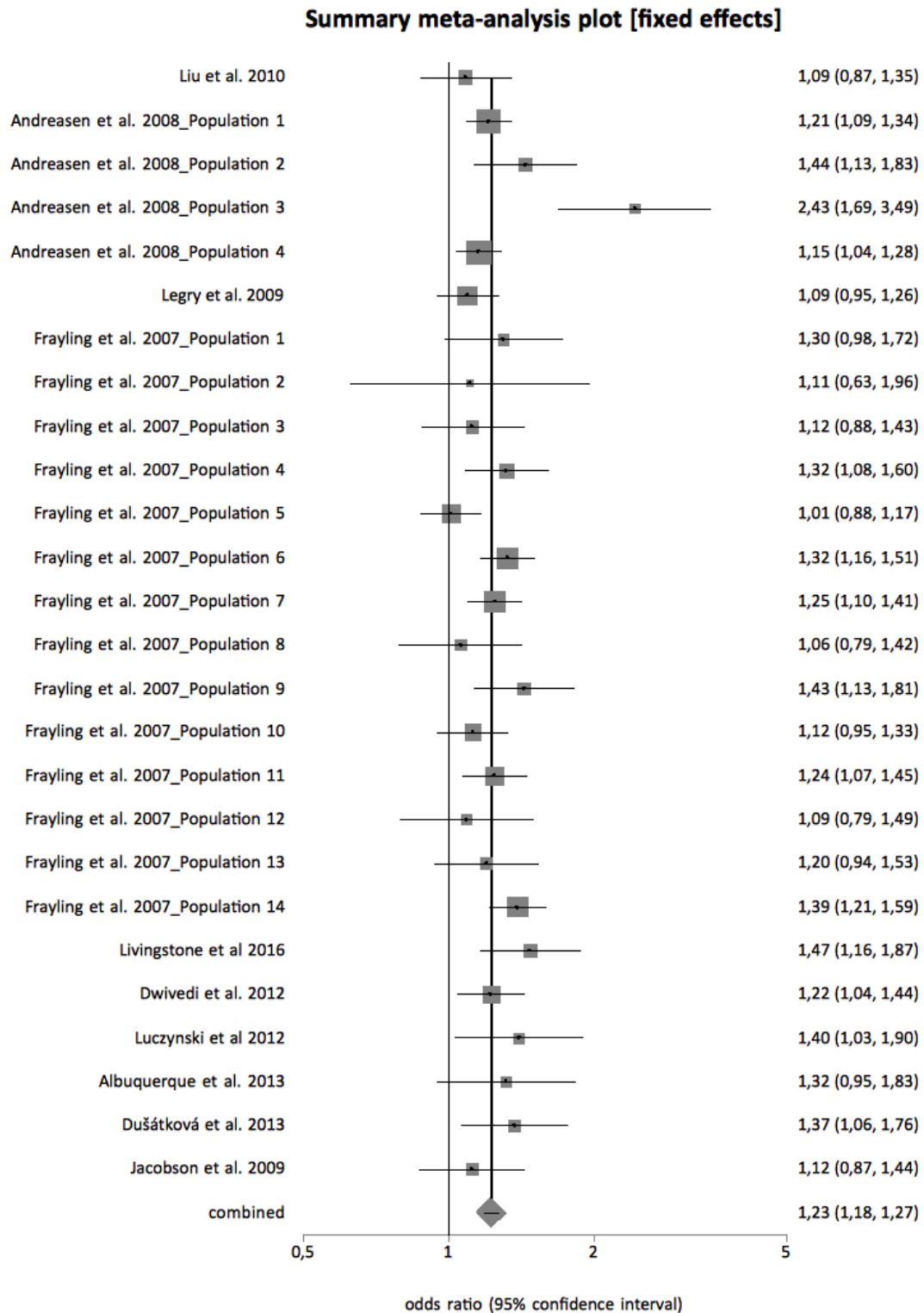


Abbildung 58: Forest Plot rs9939609 OW vs. NW ohne Studien mit Kinder als Fälle und Erwachsene als Kontrollen dominant

## 8. Anhang

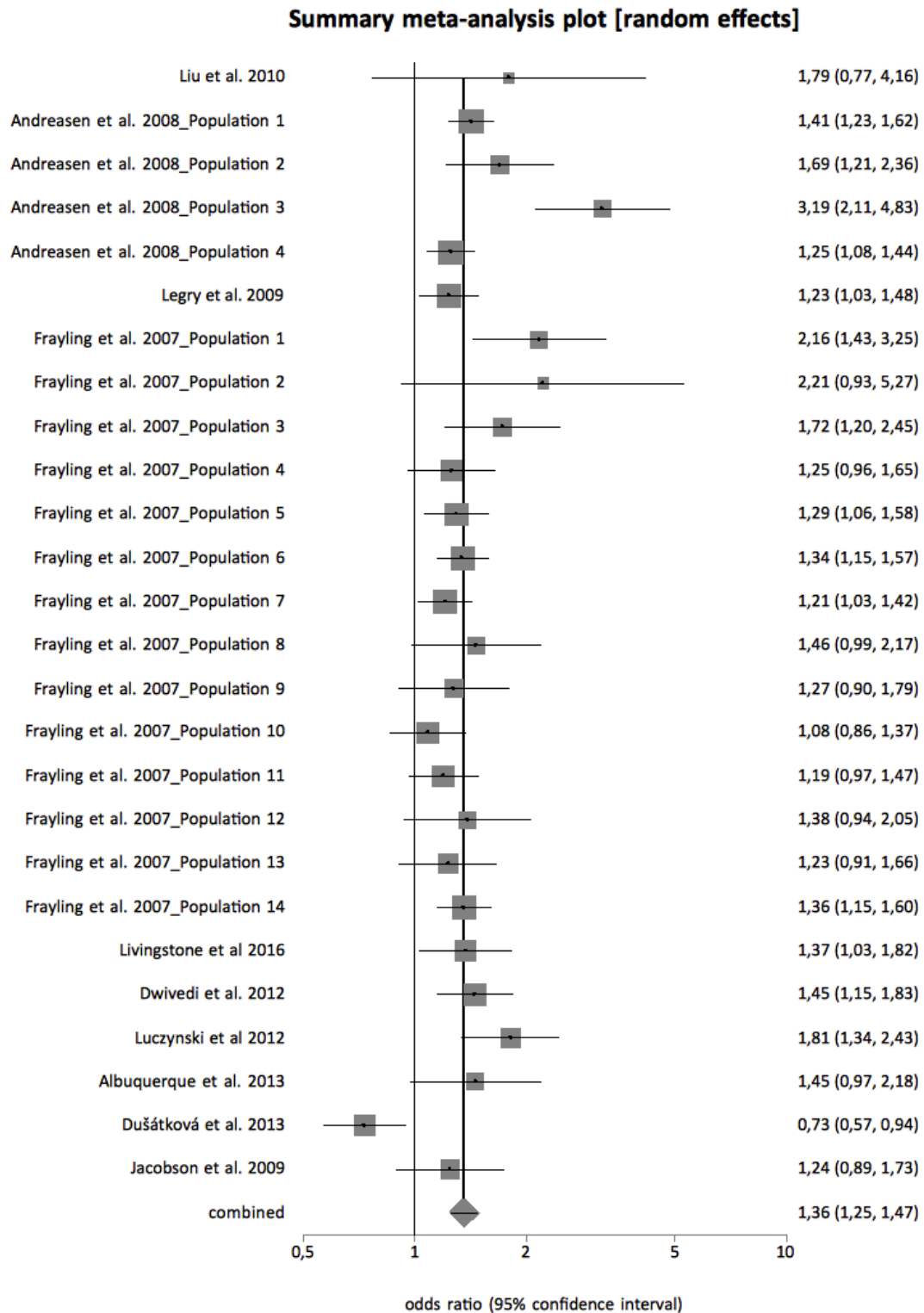


Abbildung 59: Forest Plot rs9939609 OW vs. NW ohne Studien mit Kinder als Fälle und Erwachsene als Kontrollen rezessiv

## 8. Anhang

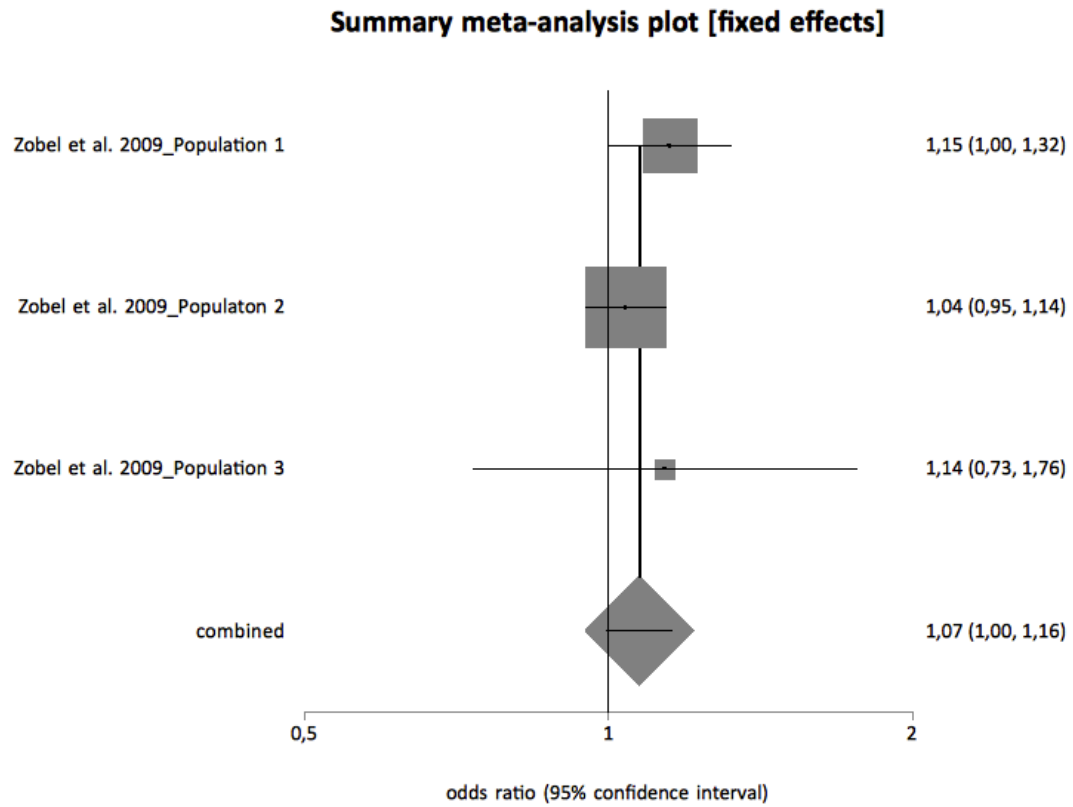


Abbildung 60: Forest Plot rs17782313 OB vs. NO Europa dominant

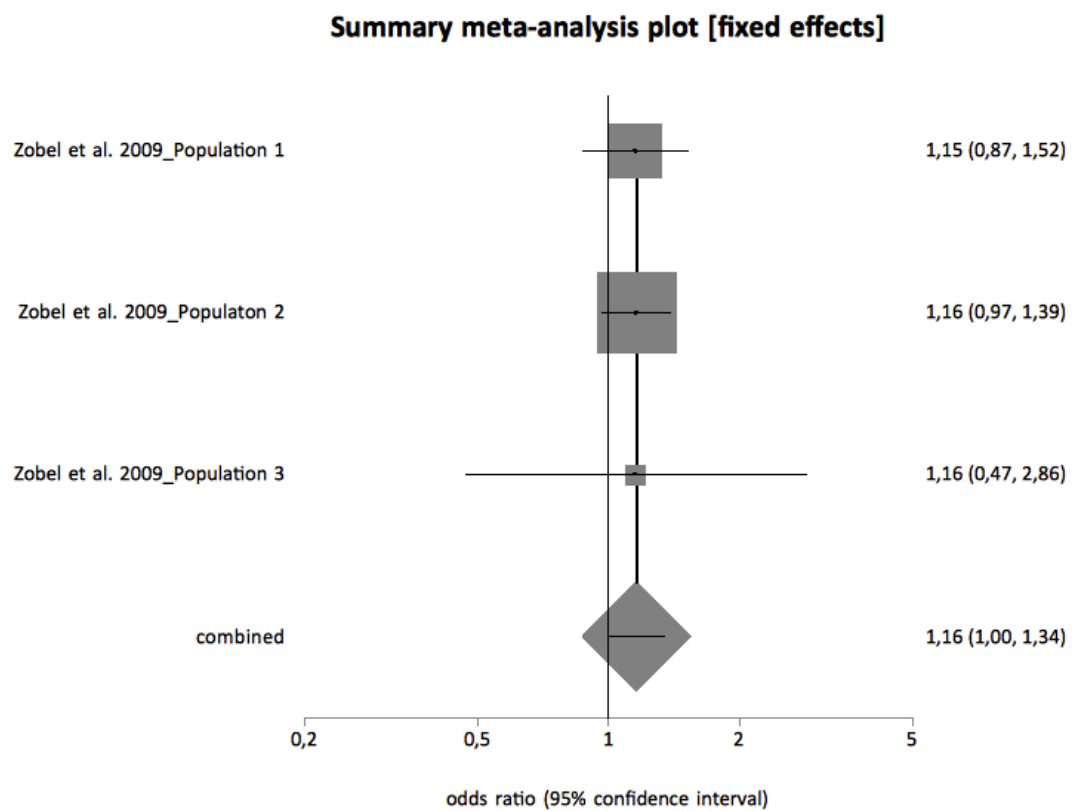


Abbildung 61: Forest Plot rs17782313 OB vs. NO Europa rezessiv

## 8. Anhang

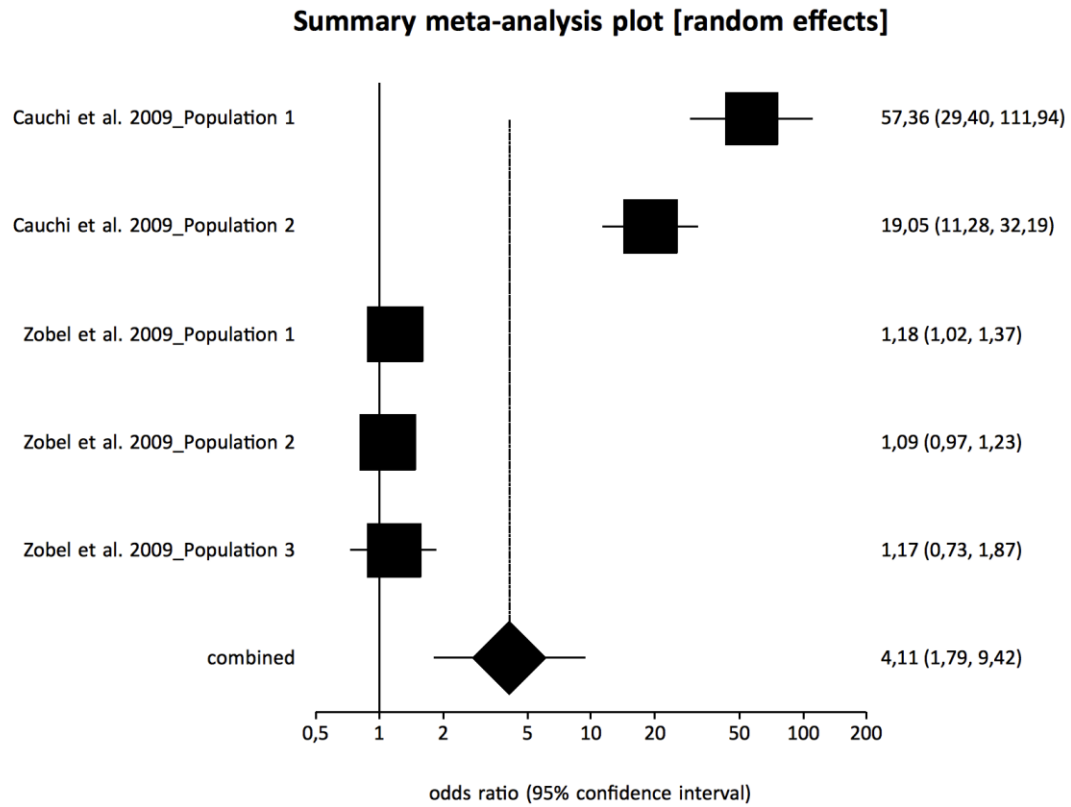


Abbildung 62: Forest Plot rs17782313 OB vs. NW Europa dominant

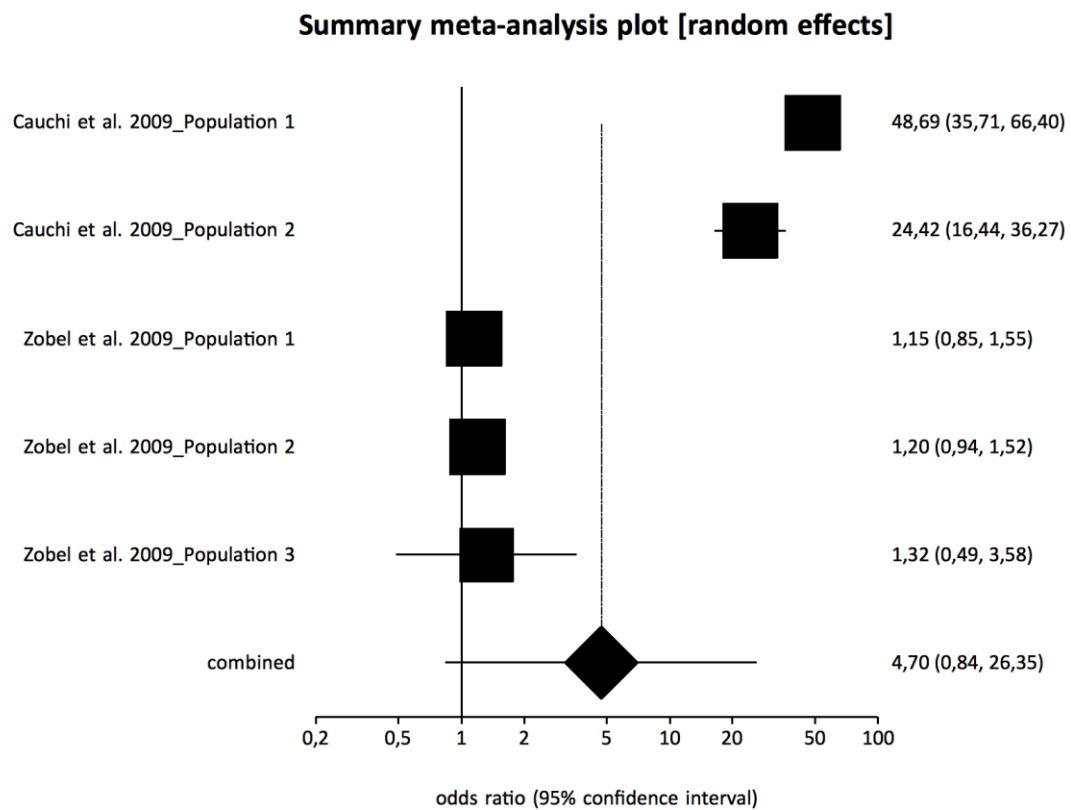


Abbildung 63: Forest Plot rs17782313 OB vs. NW Europa dominant

## 8. Anhang

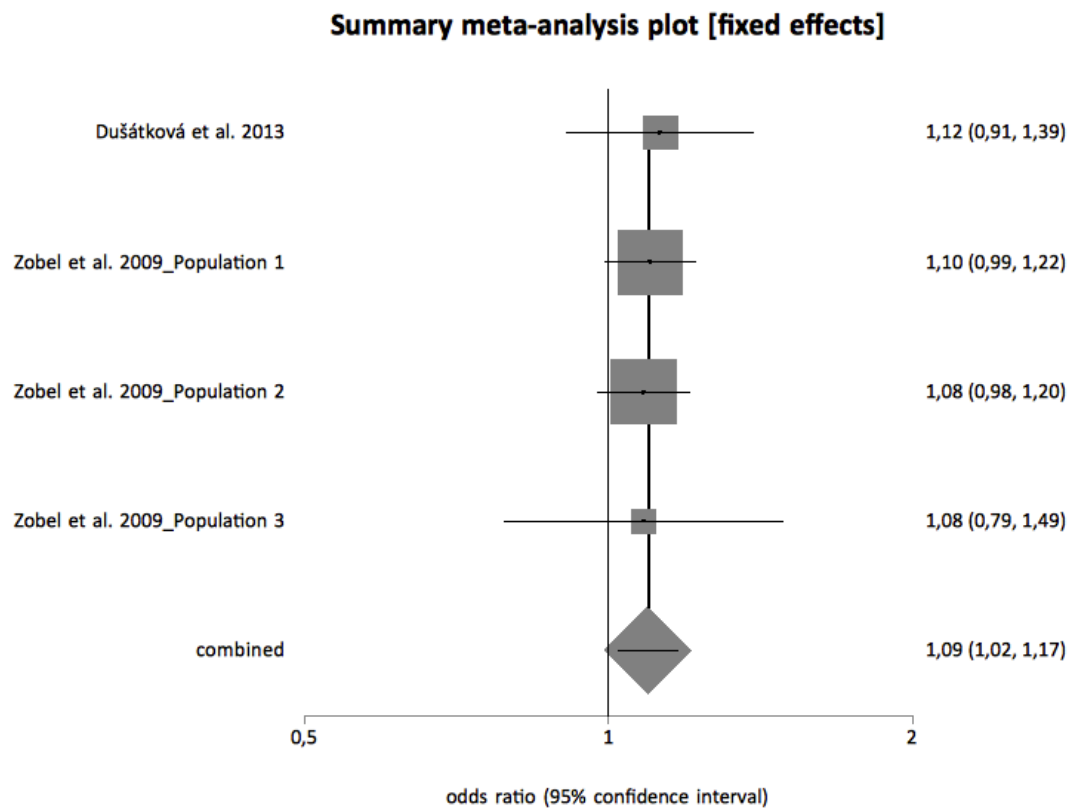


Abbildung 64: Forest Plot rs17782313 OW vs. NW Europa dominant

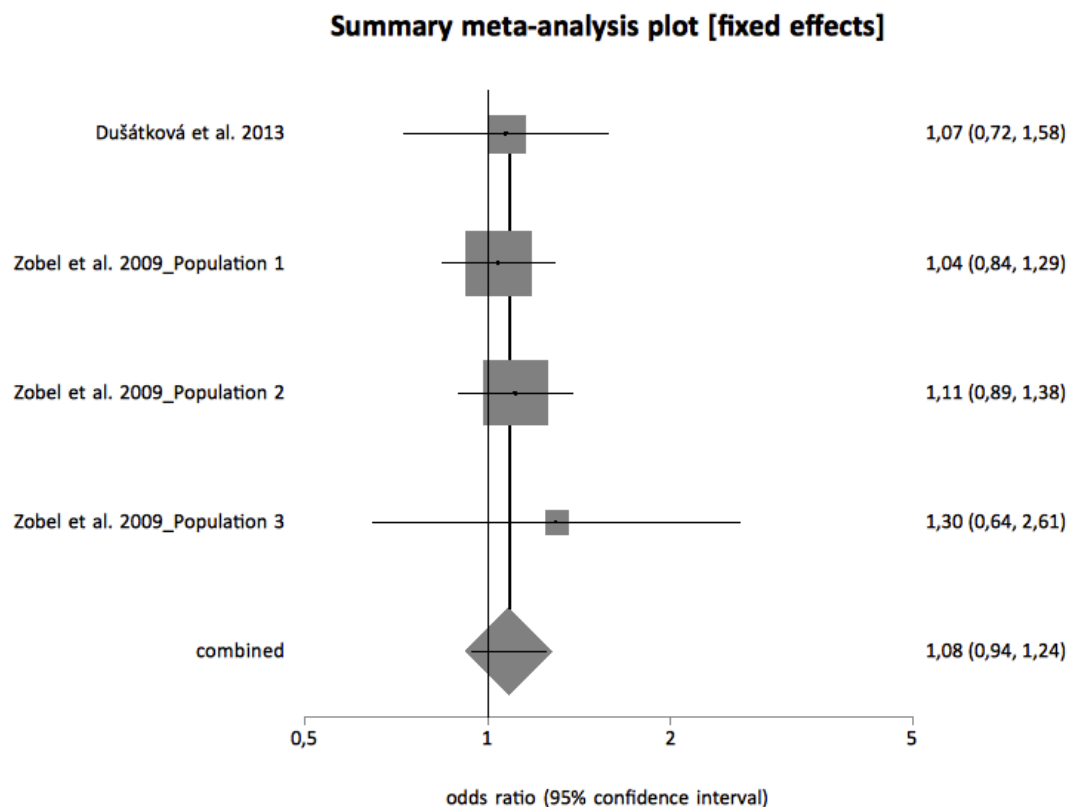


Abbildung 65: Forest Plot rs17782313 OW vs. NW Europa rezessiv

## 8. Anhang

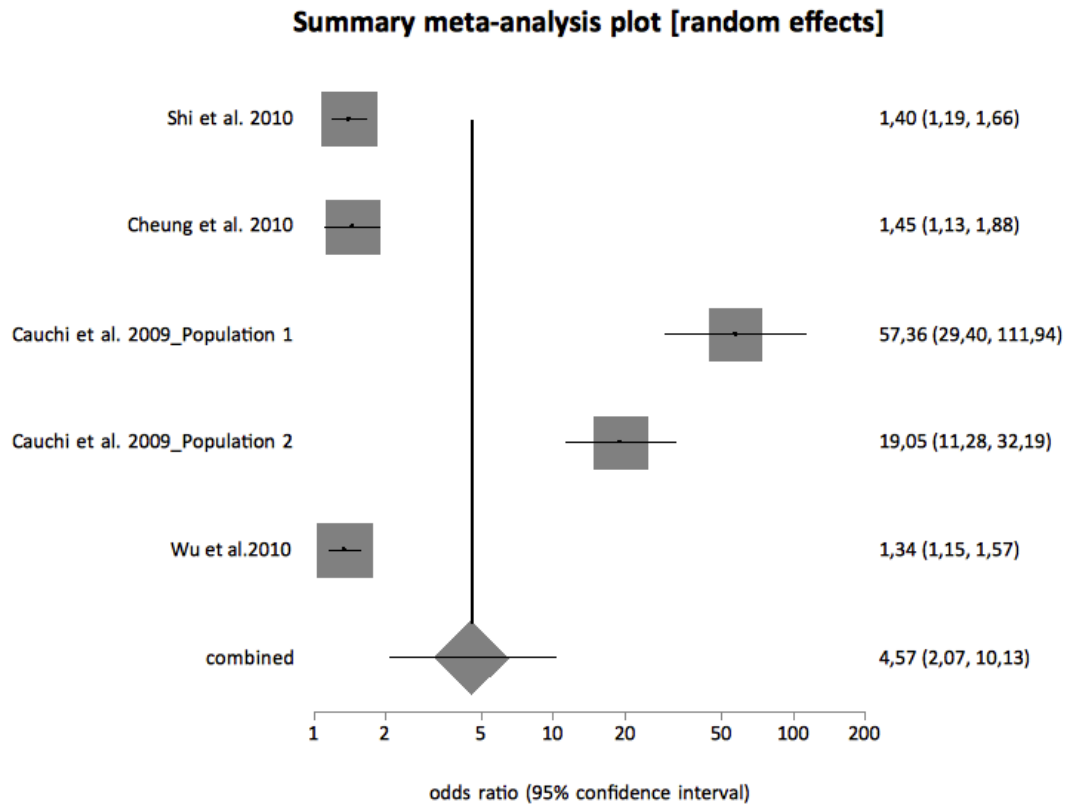


Abbildung 66: Forest Plot rs17782313 OB vs. NW Asien dominant

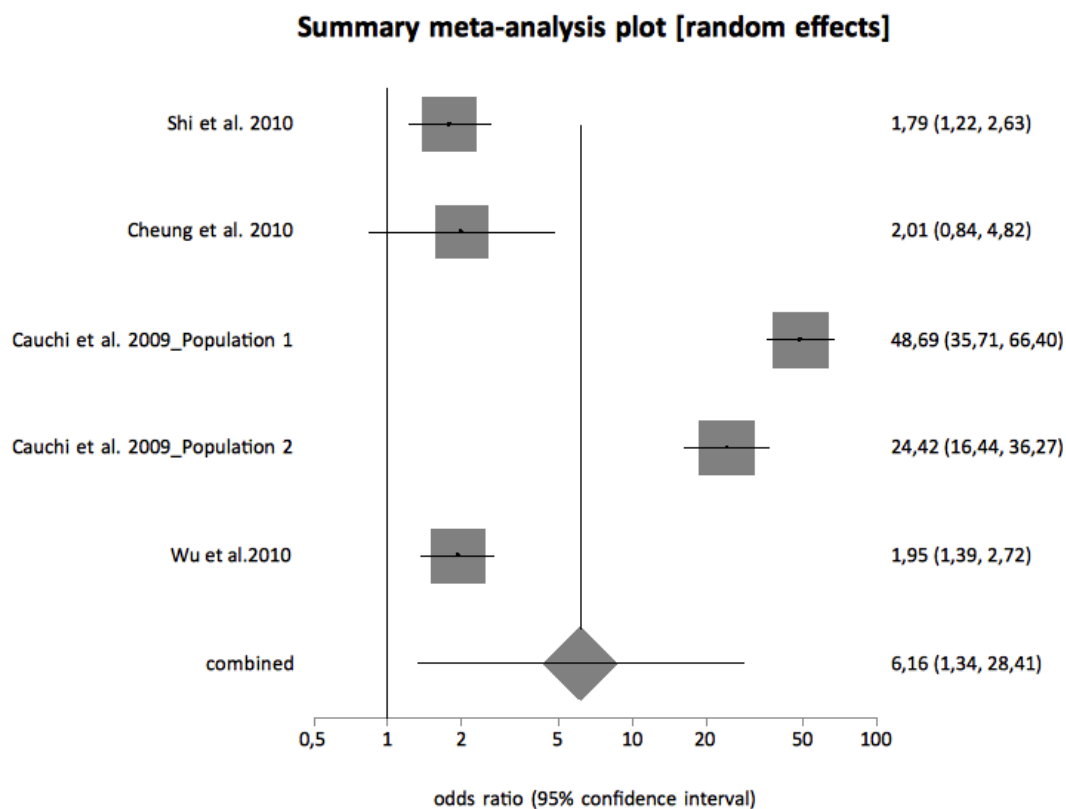


Abbildung 67: Forest Plot rs17782313 OB vs. NW Asien rezessiv

## 8. Anhang

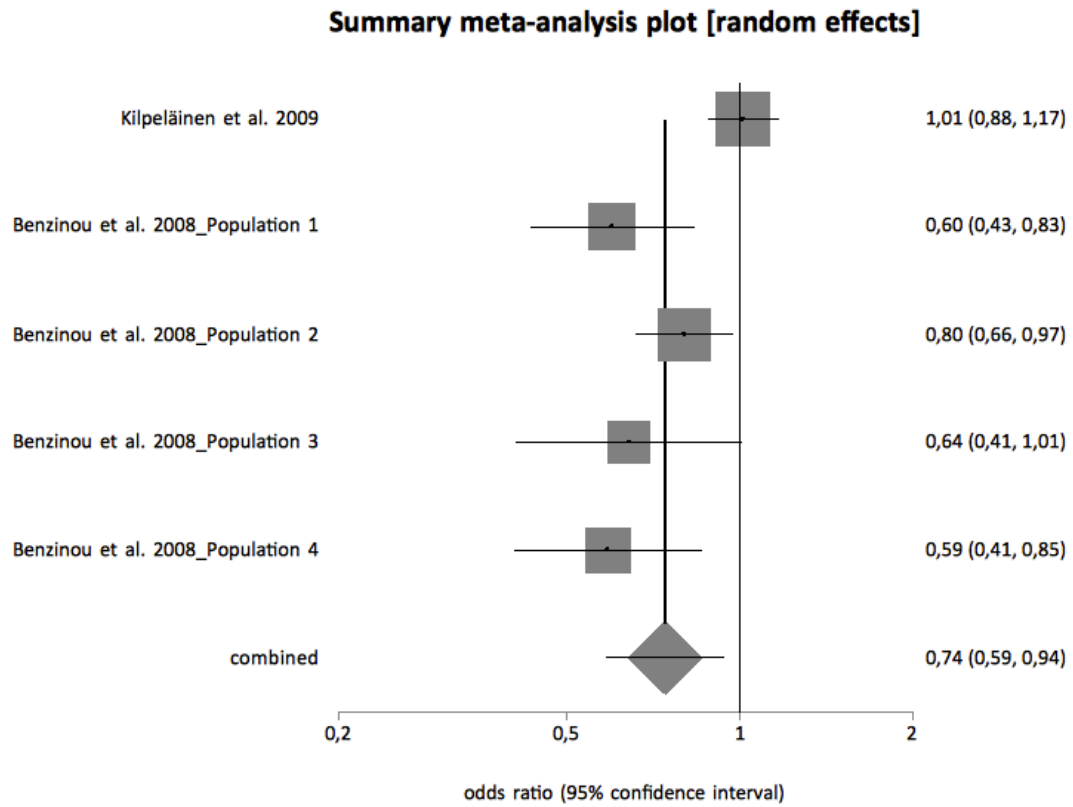


Abbildung 68: Forest Plot rs6235 OB vs. NO Europa dominant

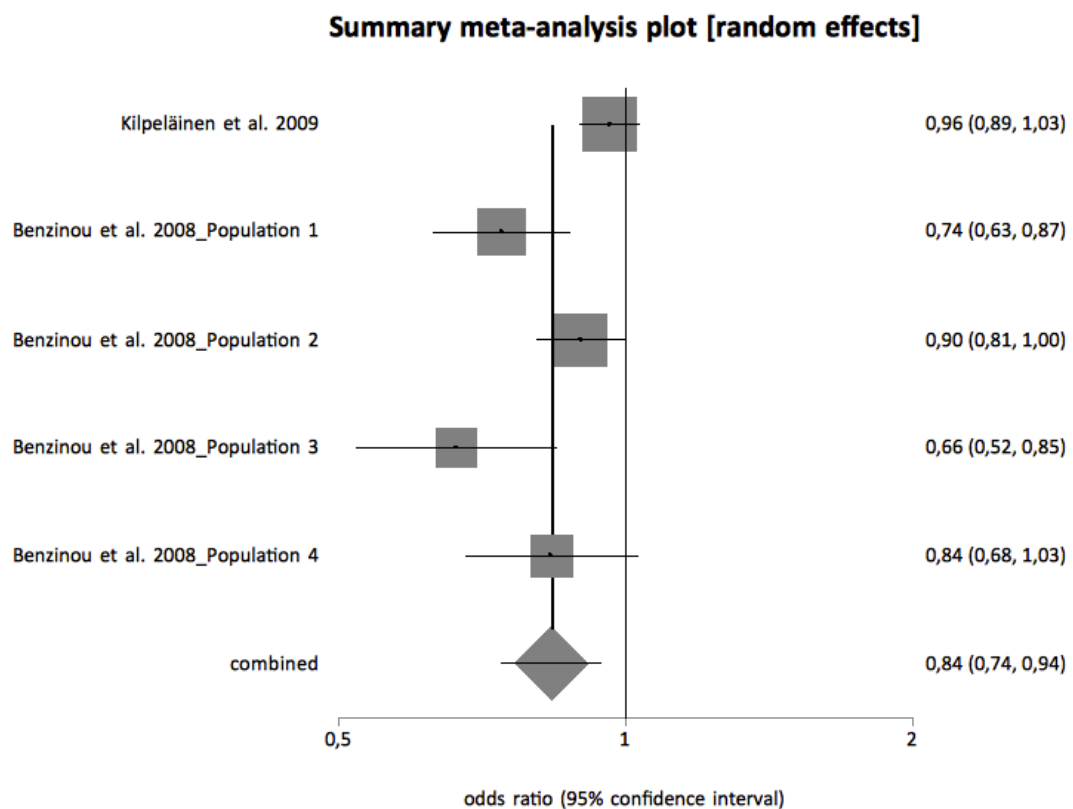


Abbildung 69: Forest Plot rs6235 OB vs. NO Europa rezessiv



## 8. Anhang

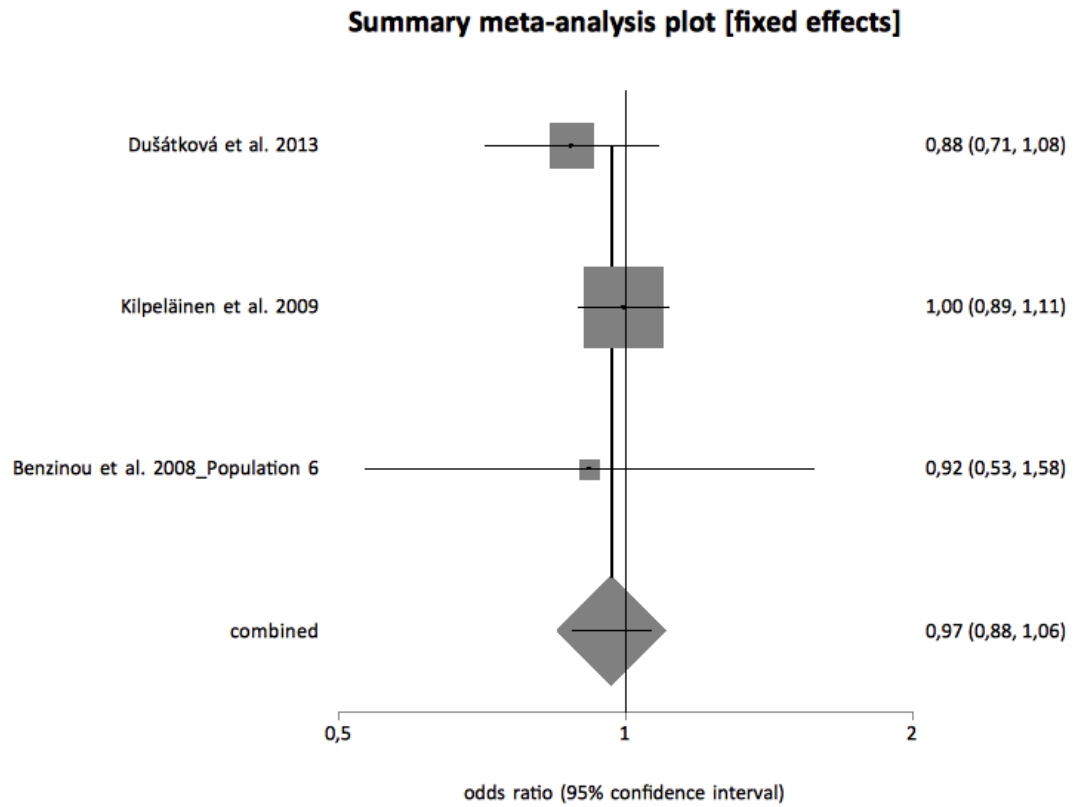


Abbildung 70: Forest Plot rs6235 OW vs. NW Europa dominant

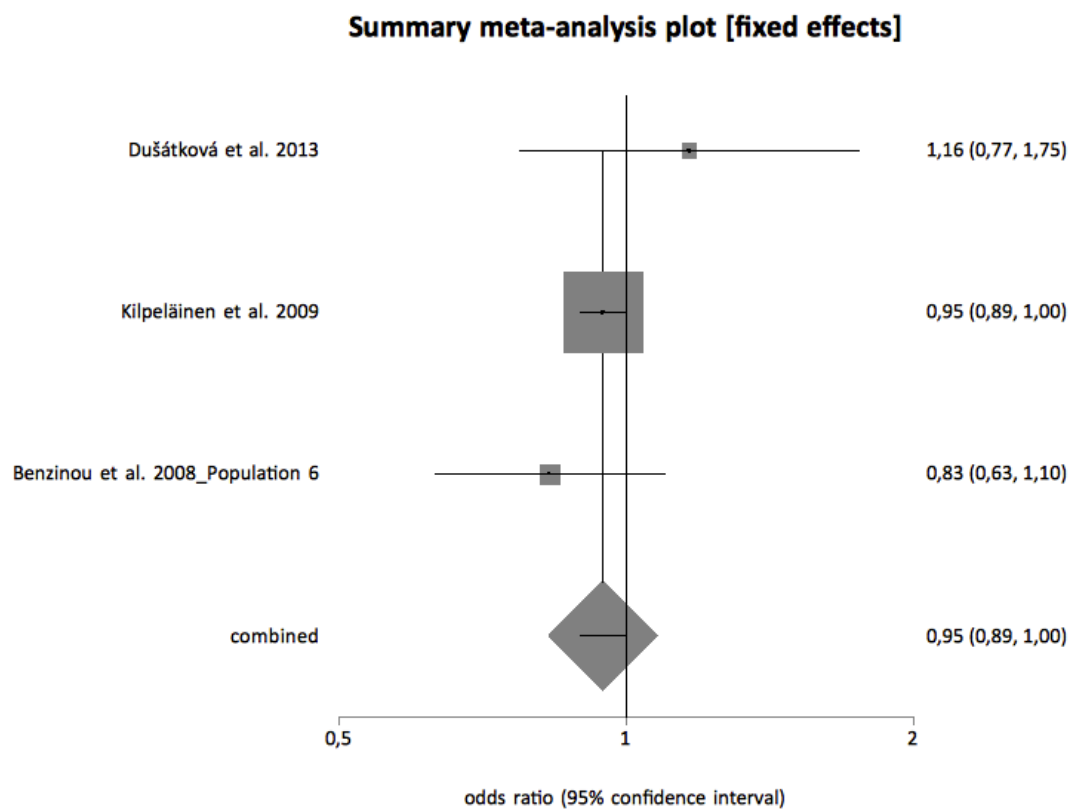


Abbildung 71: Forest Plot rs6235 OW vs. NW Europa rezessiv

## 8. Anhang

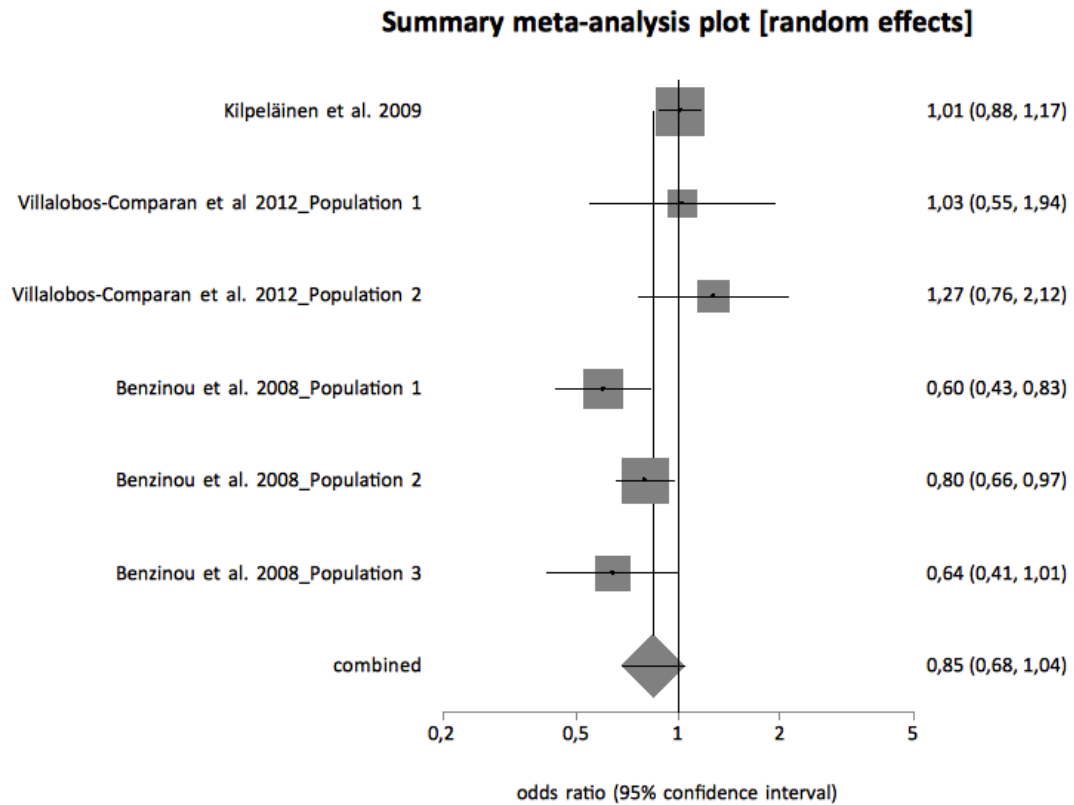


Abbildung 72: Forest Plot rs6235 OB vs. NO ohne Studien mit Kinder als Fälle und Erwachsene als Kontrollen dominant

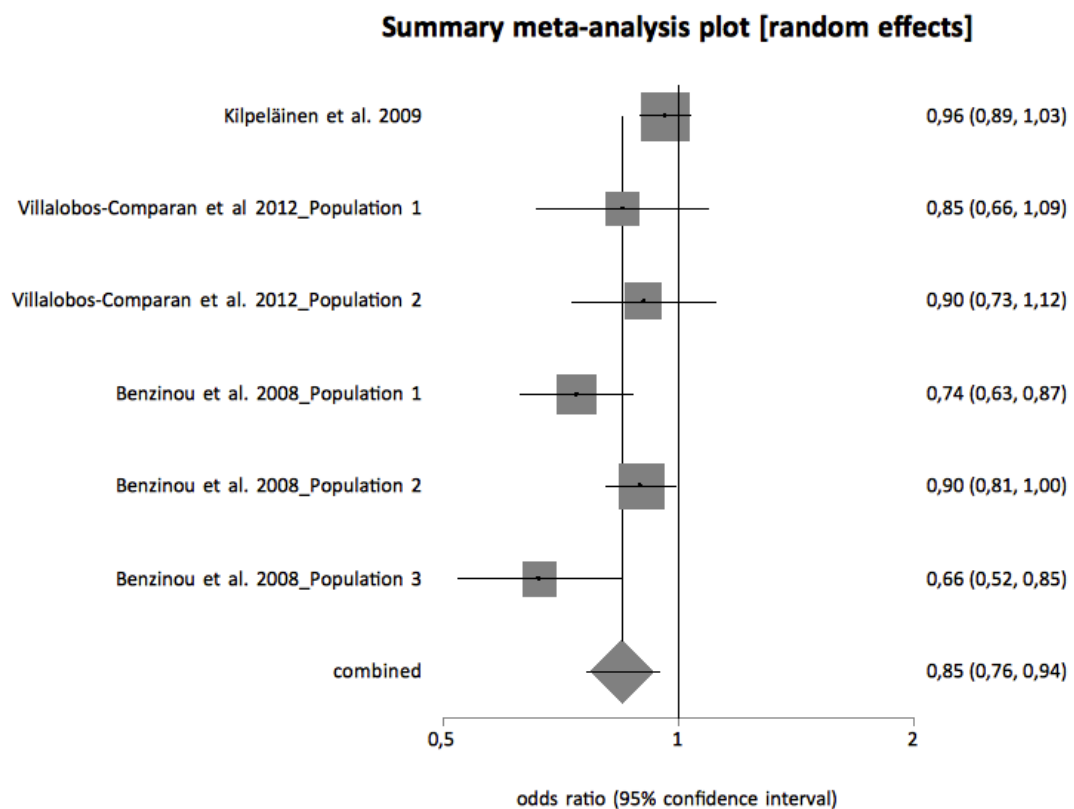


Abbildung 73: Forest Plot rs6235 OB vs. NO ohne Studien mit Kinder als Fälle und Erwachsene als Kontrollen rezessiv

## 8. Anhang

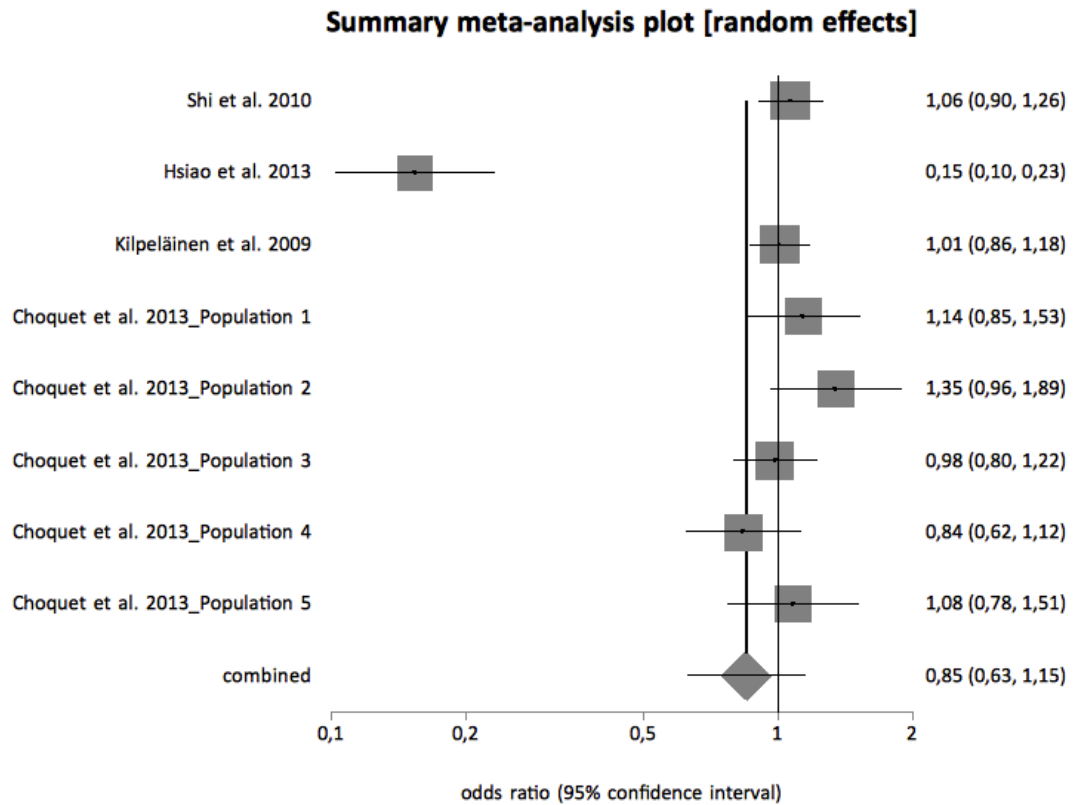


Abbildung 74: Forest Plot rs6235 OB vs. NW ohne Studien mit Kinder als Fälle und Erwachsene als Kontrollen dominant

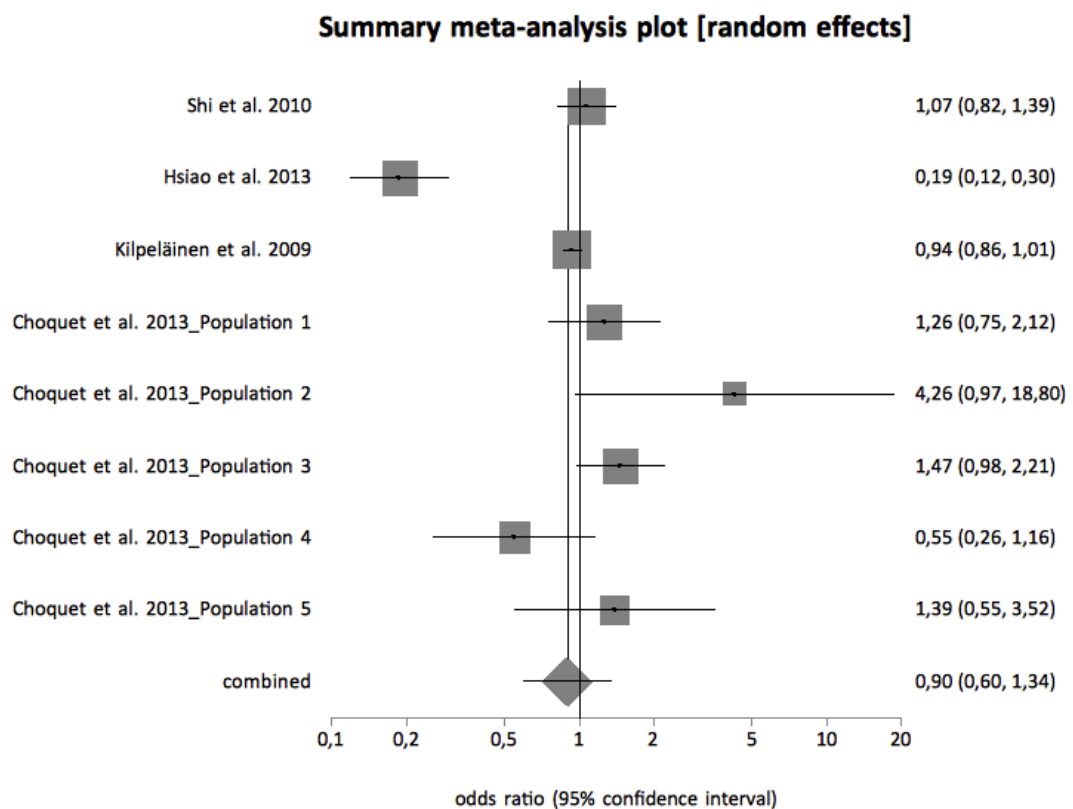


Abbildung 75: Forest Plot rs6235 OB vs. NW ohne Studien mit Kinder als Fälle und Erwachsene als Kontrollen rezessiv

## 8. Anhang

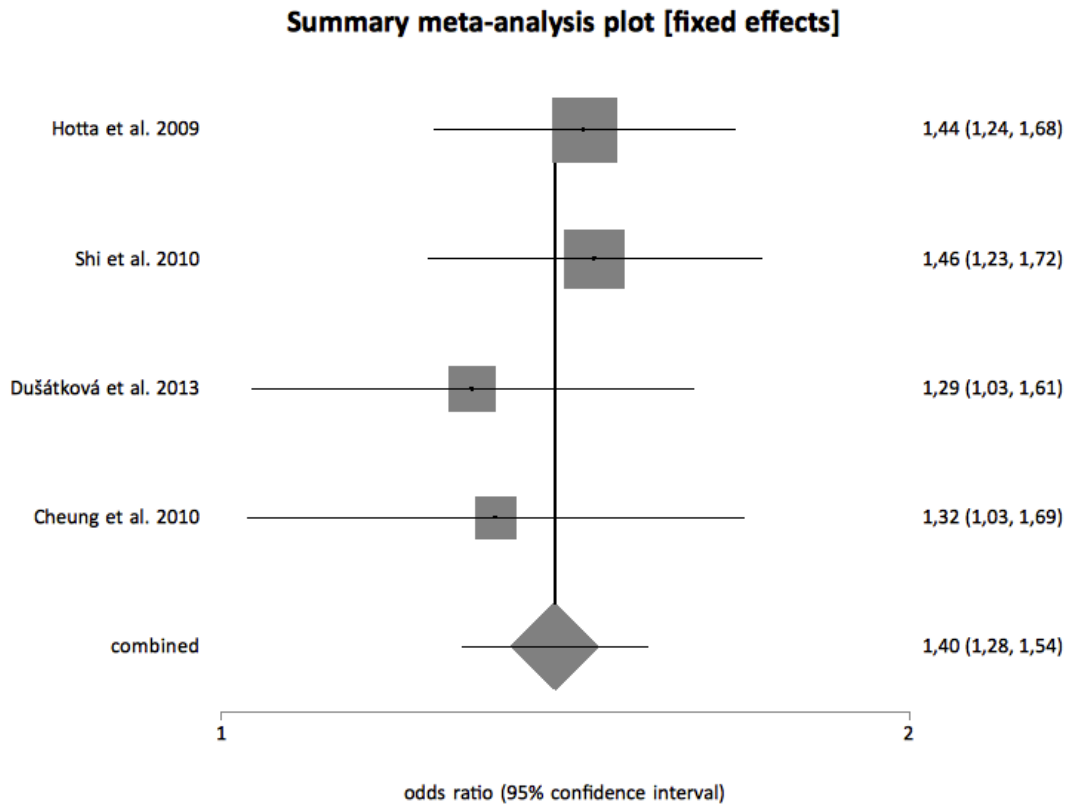


Abbildung 76: Forest Plot rs10913469 dominant

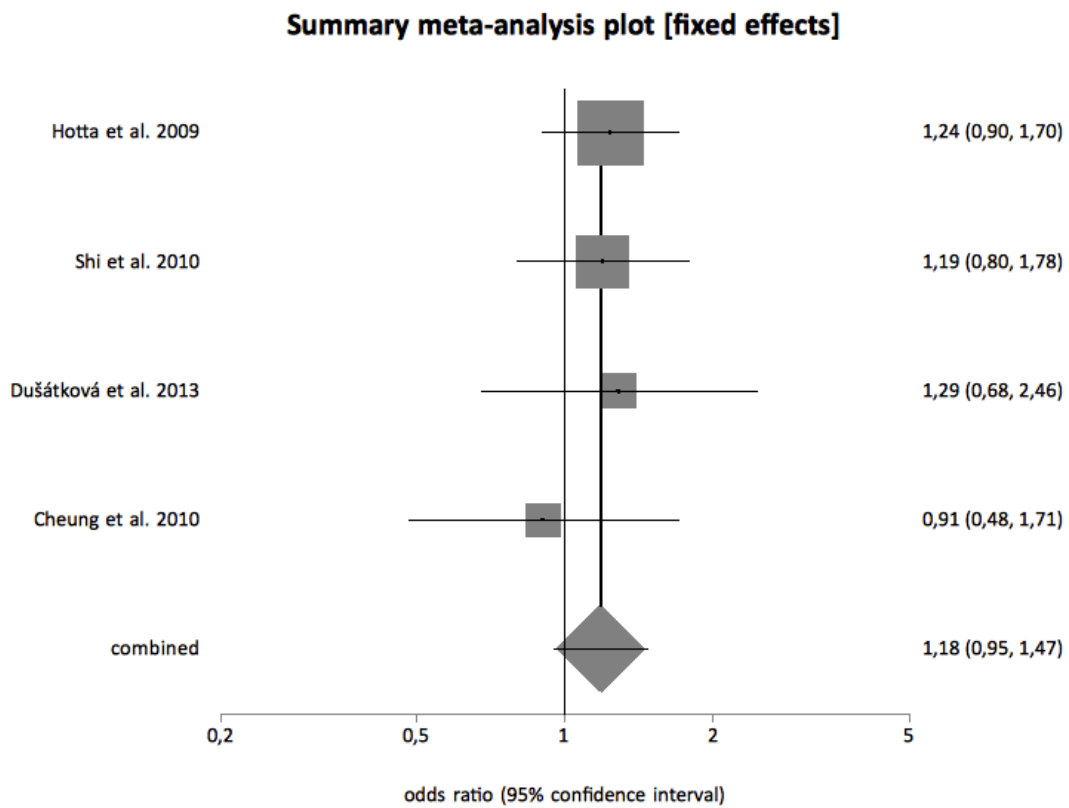


Abbildung 77: Forest Plot rs10913469 rezessiv

## 8. Anhang

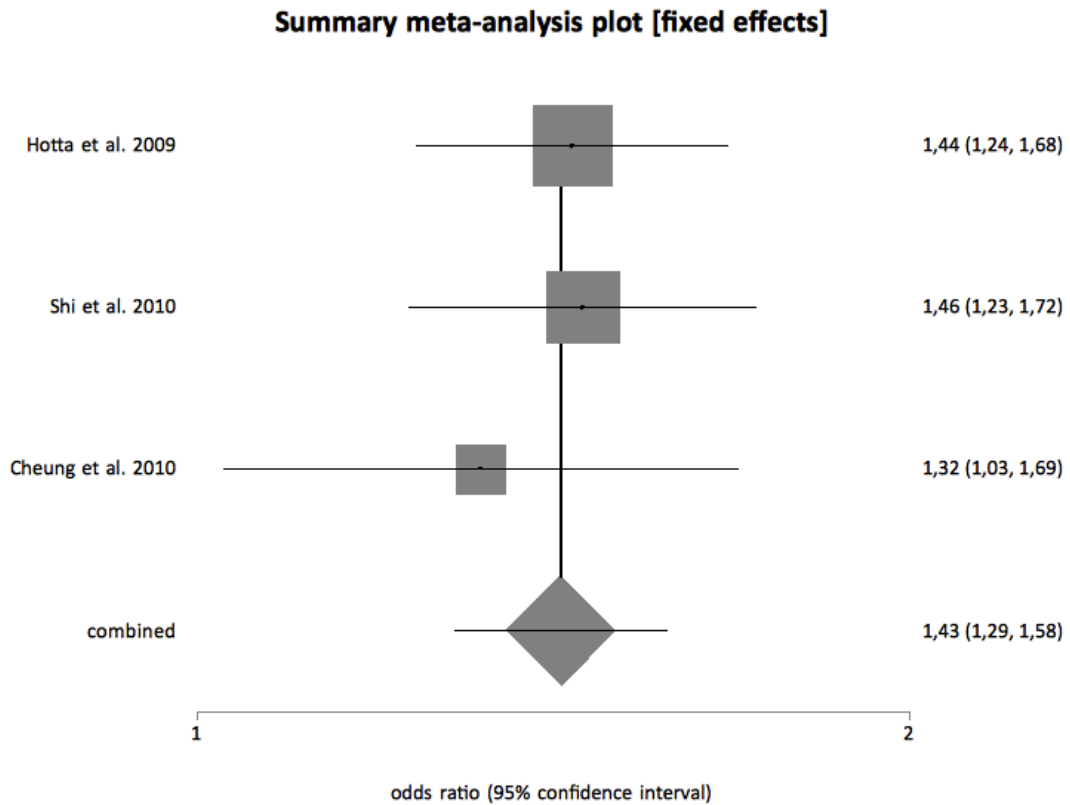


Abbildung 78: Forest Plot rs10913469 OB vs. NW dominant

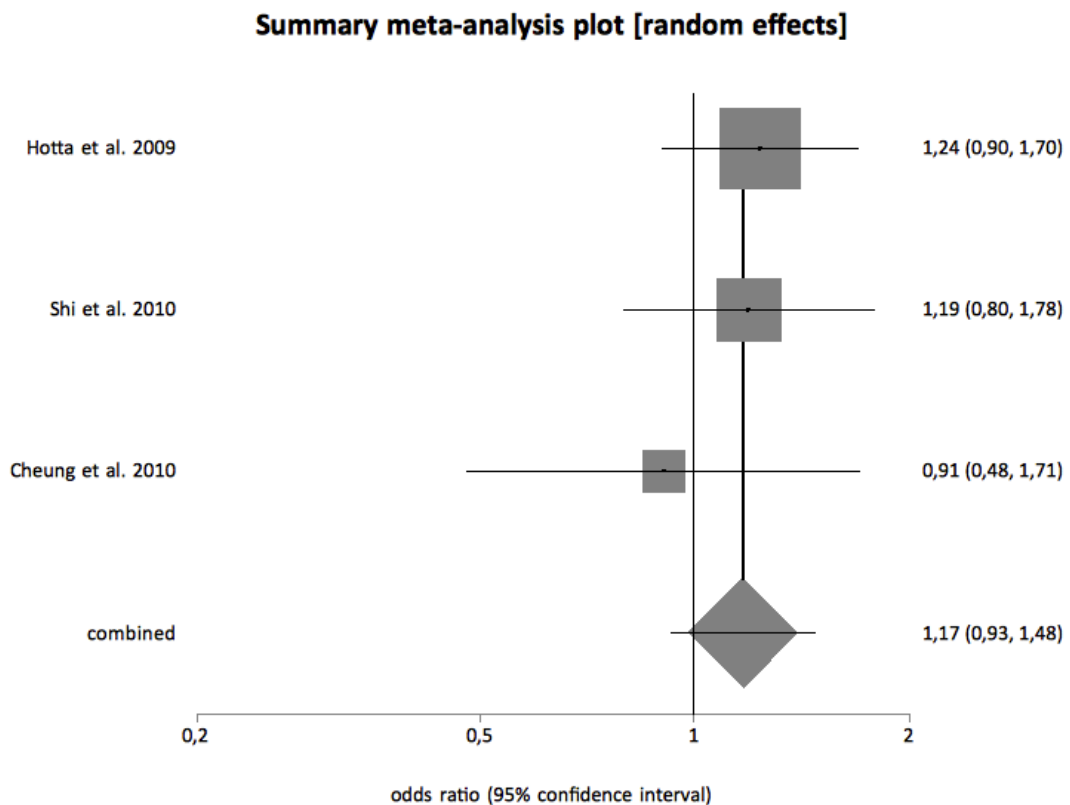


Abbildung 79: Forest Plot rs10913469 OB vs. NW rezessiv

## 9. Danksagung

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Professor Wagenpfeil, sowohl für die Ermöglichung dieser Dissertation als auch für die fachliche Hilfe und Unterstützung danken.

Außerdem danke ich meiner Familie, die mich nicht nur während der Arbeit an meiner Dissertation, sondern auch während des gesamten Studiums unterstützt hat. Insbesondere danke ich meiner Mutter für die konstruktiven Tipps zu dieser Arbeit.

Dank gebührt auch meiner besten Freundin Pia, die durch ihre Erfahrung im Verfassen von Hausarbeiten und ihrem anderen Blickwinkel sehr gute Ratschläge und Hinweise geben konnte.

Nicht zuletzt danke ich auch meinem Verlobten, der mir jederzeit sein offenes Ohr schenkt.

## 10. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.