

Aus der Fachrichtung Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil
Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Metaanalyse zur genetischen Prädisposition bei Polyzystischem Ovarialsyndrom anhand von Polymorphismen

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Universität des Saarlandes

2019

Vorgelegt von
Kristin Charlotte Brückerhoff
geboren am 21.08.1993 in Stuttgart

Tag der Promotion: 12. Juli 2019

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

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

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. E. Meese

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	5
Summary	6
2 Definition	7
3 Klinik.....	9
3.1 Zyklusstörungen.....	9
3.2 Metabolische Störungen.....	9
3.3 Androgenisierung.....	10
3.4 Polyzystische Ovarien.....	10
3.5 Psychische Beeinträchtigung	10
4 Pathophysiologie	11
4.1 Oligo-/Amenorrhö.....	11
4.2 Hyperandrogenismus.....	11
5 Diagnostik	13
5.1 Anamnese.....	13
5.2 Körperliche Untersuchung und Bildgebung.....	13
5.3 Labor	14
6 Therapie.....	15
6.1 Hormontherapie.....	15
6.2 Topische Therapie.....	15
6.3 Operative Therapie.....	16
6.4 Psychotherapie	16
7 Untersuchte Gene	17
7.1 PPARG.....	17
7.2 INSR.....	17
7.3 ADIPOQ.....	18
7.4 CAPN10.....	18

7.5 FSHR.....	18
7.6 TCF7L2	19
8 Metaanalyse: Methodik und Material	20
8.1 Literatursuche.....	20
8.2 Einschlusskriterien/Studienselektion	20
8.3 Datenextraktion	21
8.4 Statistische Auswertung	21
8.4.1 Sensitivitätsanalysen	22
9 Metaanalyse: Ergebnisse	23
9.1 PPARG Pro12Ala C/G Polymorphismus, rs1801282.....	23
9.2 INSR His1085His C/T Polymorphismus, rs1799817	28
9.3 ADIPOQ +276 G/T (rs1501299) und +45 T/G (rs2241766) Polymorphismen.....	32
9.4 CAPN10 UCSNP-43 G/A, rs3792267	40
9.5 FSHR Ala307Thr G/A (rs6165) und Asn680Ser G/A (rs6166) Polymorphismen ...	45
9.6 TCF7L2 IVS3 C/T Polymorphismus, rs7903146	52
10 Diskussion	56
10.1 PPARG Pro12Ala C/G Polymorphismus, rs1801282.....	57
10.2 INSR His1085His C/T Polymorphismus, rs1799817	58
10.3 ADIPOQ +276 G/T (rs1501299) und +45 T/G (rs2241766) Polymorphismen.....	58
10.4 CAPN10 UCSNP-43 G/A, rs3792267	60
10.5 FSHR Ala307Thr G/A (rs6165) und Asn680Ser G/A (rs6166) Polymorphismen .	60
10.6 TCF7L2 IVS3 C/T Polymorphismus, rs7903146	61
11 Schlusswort	63
12 Literaturverzeichnis.....	65
13 Abkürzungsverzeichnis	71
14 Anhang	72
15 Danksagung.....	97

1 Zusammenfassung

Das Polyzystische Ovarialsyndrom (kurz: PCOS, auch bekannt als Stein-Leventhal-Syndrom) ist eine Endokrinopathie, die ausschließlich geschlechtsreife Frauen betrifft und mit Einsetzen der Pubertät symptomatisch wird. Sie zählt zu den häufigsten Störungen des weiblichen Hormonsystems. [1] Dennoch herrscht bis heute Unklarheit über die genaue Prävalenz des Syndroms, da bisher keine einheitliche Definition der Erkrankung existiert und unterschiedliche Kriterien zur Diagnose angewendet werden können. Die Angaben zu den weltweit betroffenen Frauen schwanken daher zwischen 4 und 20%. [2] [3] Auch die Pathophysiologie des Syndroms ist bis heute nicht vollständig geklärt und gilt als sehr komplex. [4] Es wird vermutet, dass die Krankheit eine multifaktorielle Genese hat und sowohl durch Umwelteinflüsse als auch durch genetische Faktoren verursacht wird. [5] [6] [7]

In den letzten Jahren wurden einige Suszeptibilitätsgene identifiziert, die durch eine Mutation an bestimmten Loci zu den häufigsten Symptomen des Syndroms führen: Übergewicht, Insulinresistenz und die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu gehören der Insulinrezeptor (INSR) und der Follikel-stimulierende Rezeptor (FSHR), die beide mit einer erhöhten Insulinresistenz in Zusammenhang gebracht wurden, [8] [9] sowie die Calpaine (CAPN-10) und der Transcription-factor 7-like 2 (TCF7L2), die für die Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2 verantwortlich gemacht werden. [10] [11] [12] Der Peroxisom-proliferator-aktivierte Rezeptor vom Subtyp gamma (PPAR-gamma) und das kodierende Gen für das Hormon Adiponektin (ADIPOQ) stehen sowohl mit einer erhöhten Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2, als auch mit Übergewicht im Zusammenhang. [13]–[16]

Ziel dieser Arbeit ist es, diese sechs Gene mit insgesamt acht Einzelnukleotidpolymorphismen zu analysieren und einen Zusammenhang zwischen den Mutationen und dem Auftreten des Syndroms zu untersuchen. Gegenstand der vorliegenden Metaanalyse sind die Polymorphismen Pro12Ala C/G (PPAR-gamma), His1085His C/T (INSR), +45 T/G und +276 G/T (beide ADIPOQ), UCSNP-43 G/A (CAPN-10), Ala307Thr G/A und Asn680Ser G/A (beide FSHR) und IVS3 C/T (TCF7L2).

Ein möglicher Zusammenhang kann für die Polymorphismen Pro12Ala, +45 T/G, +276 G/T sowie Asn680Ser gezeigt werden. Träger dieser Mutationen scheinen ein erhöhtes Risiko zu haben, am Polyzystischen Ovarialsyndrom zu erkranken.

Summary

Polycystic ovary syndrome (PCOS or Stein-Leventhal Syndrome) is one of the most common endocrinopathies that affects fertile women and only becomes symptomatic after puberty. [1] The exact prevalence of the disease remains uncertain as there is no standardized definition for its diagnosis. It is estimated that 4 to 20% of women worldwide are affected by the syndrome. [2] [3] In addition, the pathophysiology of the disease is highly complex and still not fully understood. [4] Its origin is believed to be multifactorial, with both environmental and genetic factors playing a role. [5] [6] [7]

Several susceptibility genes and single nucleotide polymorphisms have been identified that seem to influence the disease, especially the development of its most common symptoms: overweight, insulin resistance and type 2 diabetes. The insulin receptor gene (INSR) and the follicle-stimulating receptor gene (FSHR) have been linked to insulin resistance. [8] [9] Calpain 10 (CAPN-10) and transcription-factor 7-like 2 (TCF7L2) play a role in developing type 2 diabetes. [10] [11] [12] The peroxisome-proliferator-activated receptor gamma gene (PPAR-gamma) and the gene encoding for the hormone adiponectin (ADIPOQ) have been associated with all three symptoms. [13]–[16]

The aim of this doctoral dissertation is to analyze eight of these single nucleotide polymorphisms on six genes regarding their association with polycystic ovary syndrome. This meta-analysis studies the eight polymorphisms Pro12Ala C/G (PPAR-gamma), His1085His C/T (INSR), +45 T/G and +276 G/T (both ADIPOQ), UCSNP-43 G/A (CAPN-10), Ala307Thr G/A and Asn680Ser G/A (both FSHR) and IVS3 C/T (TCF7L2).

The findings of this dissertation show that women carrying the polymorphisms Pro12Ala, +45 T/G, +276 G/T and Asn680Ser seem to be more likely to develop polycystic ovary syndrome.

2 Definition

Anfangs wurde das Polyzystische Ovarialsyndrom als das kombinierte Auftreten von Übergewicht, männlichem Behaarungstyp (Hirsutismus), einem unregelmäßigen oder vollständig ausbleibendem Zyklus (Oligo- oder Amenorrhö) und vergrößerten oder zystisch veränderten Eierstöcken definiert. [1]

Im Jahr 1990 brachten die National Institutes of Health (NIH) folgende Diagnosekriterien heraus, von denen beide Punkte zur Diagnosestellung erfüllt sein müssen:

1. Oligo- oder Amenorrhö
2. Klinische und/oder biochemische Zeichen eines Androgenüberschusses

Die American Society for Reproductive Medicine (ASRM) und die European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) überarbeiteten diese Kriterien im Jahr 2003 auf der internationalen Konsensus-Konferenz in Rotterdam. Nun um einen Punkt, nämlich polyzystische Ovarien, erweitert, sind mindestens zwei der folgenden Punkte Voraussetzung für die Diagnosestellung:

1. Oligo- oder Amenorrhö
2. Klinische und/oder biochemische Zeichen eines Androgenüberschusses
3. Polyzystische Ovarien: ≥ 12 Zysten von 2-9mm Durchmesser in mindestens einem Ovar und/oder Ovarvolumen $\geq 10\text{ml}$

Im Jahr 2006 erfolgte eine erneute Überarbeitung der Kriterien durch die Androgen Excess and PCOS Society (AE-PCOS). Beide Punkte müssen erfüllt sein:

1. Hirsutismus und/oder Hyperandrogenismus
2. Oligomenorrhö und/oder polyzystische Ovarien [1] [17]

Ebenfalls im Jahr 2006 wurde von der Japanese Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) ein Vorschlag für Diagnosekriterien speziell für japanische Patienten gemacht, deren Symptome sich in den meisten Fällen von denen anderer Ethnien unterscheiden. Zur Diagnose müssen alle drei der folgenden Punkte zutreffen:

1. Oligo- oder Amenorrhö
2. Polyzystische Ovarien: randständige Zysten, ≥ 10 Stück von 2-9mm Durchmesser
3. Erhöhte Androgen- oder LH-Werte im Serum bei normalem FSH-Spiegel [18]

Obwohl die Kriterien nach Rotterdam am häufigsten genutzt werden, gibt es bis heute keine Einigung auf ihre einheitliche Anwendung. So existieren alle vier Richtlinien nebeneinander und erschweren damit auch die zweifelsfreie Diagnose des Syndroms.

Allen ist jedoch gemeinsam, dass das PCOS eine Ausschlussdiagnose ist. Andere Ursachen für die Merkmale der Krankheit sind zwar selten, können aber weitaus komplikationsreicher sein und müssen daher vorher abgeklärt werden. Zu ihnen zählen beispielsweise androgenproduzierende Tumore, das androgenitale Syndrom vom Late-onset-Typ, Hyperthecosis ovarii oder das Cushing-Syndrom. [1]

3 Klinik

Die Krankheit kann sich vielfältig präsentieren und ist in ihrer Gesamtheit noch nicht vollständig verstanden. Vorherrschendes Merkmal des Syndroms ist eine Störung der hypothalamisch-hypophysär-ovariellen Achse, die sich in Form von unregelmäßigen oder vollständig ausbleibenden Menstruationszyklen und einer konsekutiven Sterilität äußert. Viele Patienten sind adipös und es besteht ein Hyperandrogenismus bis hin zur Vermännlichung. Ein Großteil der Frauen leidet außerdem unter metabolischen Störungen und ihren Spätfolgen in Form von kardiovaskulären Erkrankungen. In der Sonografie können sich vergrößerte oder zystisch veränderte Eierstöcke zeigen. Insgesamt bedeutet das Syndrom eine starke physische und auch psychische Belastung für die Betroffenen. [19]

3.1 Zyklusstörungen

Schon mit Beginn der Pubertät weisen die Betroffenen Zyklusunregelmäßigkeiten auf. Meist ist der Zyklus verlängert oder er fehlt vollständig. Ursächlich hierfür ist eine chronisch erhöhte Konzentration von LH (Luteinisierendes Hormon), welches normalerweise in der Mitte des Zyklus vermehrt ausgeschüttet wird und so die Ovulation auslöst. [20] Durch die chronische Erhöhung des Hormons bleibt der Eisprung aus und die Frauen sind meist unfruchtbar. Außerdem ist der physiologische Umbau der Schleimhaut des Endometriums gestört und es kommt zu keiner Monatsblutung. In einigen Fällen kann es in einem Abstand von bis zu einem Jahr zu starken Durchbruchblutungen kommen. [1]

3.2 Metabolische Störungen

In 50-70% der Fälle sind die Frauen außerdem von einer Insulinresistenz mit einem konsekutiv erhöhten Insulinspiegel betroffen. [4] Damit steigt das Risiko für die Entwicklung von metabolischen Störungen. Etwa ein Drittel der betroffenen Frauen hat eine gestörte Glukosetoleranz und 10% entwickeln einen Diabetes mellitus Typ 2. [2] Längerfristig erhöht sich daher das Risiko für mögliche Spätfolgen, beispielsweise das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen, Hypertonie oder einer Fettleber. [1]

Da bei einigen Frauen keine Sterilität besteht und sich eine Schwangerschaft entwickeln kann, muss besonders bei ihnen auf Komplikationen geachtet werden. Durch die metabolischen Störungen steigt die Gefahr einer Frühgeburt oder eines Aborts sowie eines Gestationsdiabetes oder einer Präeklampsie. [1]

3.3 Androgenisierung

Es gibt viele Faktoren, die beim PCOS für eine Erhöhung der männlichen Sexualhormone sorgen und die bis heute nicht vollständig verstanden sind. In Kapitel 4 dieser Arbeit sind diese Erklärungsansätze genauer erläutert. Im Lauf der Zeit kommt es bei den Frauen durch den Androgenüberschuss zu einem Hirsutismus, also einem männlichen Behaarungsmuster. Hierzu gehört beispielsweise eine vermehrte Schambehaarung, die sich typischerweise bis zum Nabel ausbreitet. Außerdem können Haare an Brust und Oberschenkel sowie in der Lumbosakralregion wachsen. Auch ein Bartwuchs wird beobachtet. [19] Zusätzlich ist ein verstärkter Haarausfall in Form einer androgenetischen Alopezie möglich. [1]

Es kann außerdem zu einer Vermännlichung, dem Virilismus, kommen. Hier werden eine Klitorishypertrophie, die Ausbildung einer tieferen Stimme oder auch eine Hypotrophie der Brust beschrieben. [19]

3.4 Polyzystische Ovarien

Die namensgebenden Polyzysten der Ovarien fehlen in der Praxis tatsächlich bei etwa 40% der Betroffenen. [21] Die Bezeichnung der in der Sonografie nachweisbaren Befunde als „Zysten“ ist zusätzlich irreführend. Sie stellen sich zwar echoarm dar, es sind allerdings keine flüssigkeitsgefüllten Hohlräume, sondern multiple Follikel im Arrest. Meist sind sie subkortikal und perlschnurartig angeordnet. Das Ovar selbst ist oft vergrößert mit einem vermehrten Stromaanteil. [1] Da sich eine verdickte und echoreiche Kapsel zeigen kann, wird auch von Porzellanovarien gesprochen. [22]

3.5 Psychische Beeinträchtigung

Die vielfältigen und ausgeprägten Symptome verursachen einen hohen Leidensdruck bei den Patientinnen. Viele Betroffene sind noch sehr jung, da sich das Syndrom schon zu Beginn der Pubertät manifestieren kann. In dieser ohnehin sensiblen Phase bedeuten eine zusätzliche Gewichtszunahme oder Zeichen der Vermännlichung eine weitere Belastung. Dies trifft ebenfalls zu, wenn die Patientinnen das Syndrom erst später ausbilden und nun auch ein eventuell unerfüllter Kinderwunsch aufgrund der Unfruchtbarkeit relevant wird. Dies ist Grund dafür, dass bis zu 30% der Betroffenen Anzeichen einer Depression entwickeln können. [23]

4 Pathophysiologie

Der Pathomechanismus des PCOS ist sehr komplex und beruht auf einem komplizierten Zusammenspiel hormoneller Regelkreise. Im Folgenden werden die wichtigsten Mechanismen des Syndroms erläutert.

4.1 Oligo-/Amenorrhö

Normalerweise erfolgt eine pulsatile Ausschüttung des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH) aus dem Hypothalamus, was wiederum die Freisetzung von LH und FSH bedingt. Diese sorgen für eine erhöhte Androgensynthese im Ovar, die vermehrt zu Östrogenen aromatisiert werden. Durch einen so dauerhaft erhöhten Östrogenspiegel erfolgt einerseits ein negativer Feedbackmechanismus auf die Ausschüttung von FSH und andererseits ein positiver Feedbackmechanismus auf LH. So ist LH chronisch erhöht und die Peakbildung in der Mitte des Zyklus, die sonst den Eisprung auslöst, ist aufgehoben. Folglich bleibt die Ovulation aus. [20] [24]

Durch eine verdickte Lamina basalis des Ovars kann FSH außerdem nicht mehr seine ursprüngliche Wirkung auf die Granulosazellen der Follikel entfalten. So bleibt die Follikelreifung sowie die Selektion eines dominanten Follikels aus. Dies trägt ebenfalls zu einem gestörten Zyklus sowie einer unterdrückten Ovulation bei. [2] [19]

Zusätzlich sorgt der konstante Östrogeneinfluss für eine Hyperplasie des Endometriums. Da allerdings durch die ausbleibende Ovulation auch ein Progesteronmangel herrscht, fehlt der physiologische Umbau der Gebärmutter Schleimhaut. So kann es passieren, dass die Schleimhaut erst abgestoßen wird, wenn sie chronisch unterversorgt ist. Dies kann mehrere Monate dauern und zu starken Blutungen führen. Außerdem besteht die Gefahr einer malignen Entartung. [1]

4.2 Hyperandrogenismus

Der Androgenüberschuss beim PCOS wird durch mehrere Mechanismen beeinflusst und verstärkt. Aufgrund einer fehlenden Stimulation durch FSH kommt es zu einer mangelnden Aktivität der Granulosazellen im Eierstock, die physiologischerweise Androgene zu Östrogenen aromatisieren. Durch ihre Inaktivität wird das Überangebot an Androgenen verstärkt. [19]

Andere Gewebe des Körpers, beispielsweise das Fettgewebe, sind jedoch noch in der Lage zur Aromatisierung von Androgenen. So werden vermehrt Östrogene gebildet, die über einen positiven Feedbackmechanismus die LH-Freisetzung anregen. LH wiederum vermag die Thekazellen des Ovars direkt zur Androgenproduktion anzuregen. [20] [22]

Der Exzess an Androgenen vermindert die Sensitivität des GnRH-Pulsgenerators in der Hypophyse. Durch negatives Feedback erhöht sich die Freisetzung von GnRH und damit auch von LH. Auch auf diesem Weg werden also die Thekazellen zur Androgenbiosynthese angeregt. [19]

Auch die Insulinresistenz hat einen Einfluss auf die Produktion von männlichen Sexualhormonen. Einerseits stimuliert Insulin direkt die Androgenproduktion in den Thekazellen des Ovars und auch in der Nebennierenrinde. Andererseits vermindert es die Synthese von SHBG in der Leber, welches im gesunden Körper Testosteron bindet. So kommt es zu einem höheren Spiegel an freiem Testosteron. [1] [20]

5 Diagnostik

Aufgrund der vielfältigen und individuell unterschiedlichen Symptome kann es schwierig sein, die Diagnose des PCOS zu stellen. Nicht zuletzt muss beachtet werden, dass das Syndrom eine Ausschlussdiagnose ist und vorher andere Krankheiten abgeklärt werden müssen, die eine ähnliche Symptomatik hervorrufen können. Im Folgenden sind nicht nur die häufigsten, sondern vor allem die wichtigsten Differentialdiagnosen erläutert.

5.1 Anamnese

Zunächst sollte eine ausführliche Anamnese erfolgen. Da die meisten Patientinnen sich mit Zyklusunregelmäßigkeiten vorstellen, ist es wichtig zu erfahren, ob schon einmal eine Menstruationsblutung aufgetreten ist oder ob eine primäre Amenorrhö besteht. In beiden Fällen sollte, vor allem bei jungen Patientinnen, nach Ursachen wie Stress oder der Ausübung von Leistungssport gefragt werden. Auch eine verspätet einsetzende Pubertät oder die Möglichkeit einer bestehenden Essstörung sollte nicht außer Acht gelassen werden. [24] [25] Wichtig ist auch die Frage nach der Einnahme bestimmter Medikamente, die einen Androgenüberschuss auslösen können. Hierzu gehören Phenytoin, Anabolika oder Ciclosporin A. [19]

5.2 Körperliche Untersuchung und Bildgebung

Mit einer bimanuellen Tastuntersuchung (vaginal und abdominal) sowie der Sonografie können Hinweise auf eine eventuelle Fehlanlage der weiblichen Geschlechtsorgane gesucht werden. Sind keine Ovarien tast- oder darstellbar, spricht dies für eine Hypo- oder Aplasie. Auch eine komplette Androgenresistenz, bei der sich ein weiblicher Phänotyp mit männlichem 46,XY-Karyotyp ausbildet, kann bei der Sonografie diagnostiziert werden. Die Patienten haben funktionstüchtige, aber nicht descendierte Hoden und eine blind endende Vagina. [25] Möglich ist auch eine Hymenal- oder Vaginalatresie, bei der die inneren weiblichen Geschlechtsorgane regelrecht entwickelt sind, allerdings keine Verbindung nach außen besteht. Hier stehen aufgrund des aufgestauten Menstruationsblutes mit jedem Zyklus zunehmende Schmerzen im Mittelpunkt der Anamnese. [24]

Wenn im Ultraschall Zysten zu sehen sind, sollten diese vermessen werden. Vor der Ovulation beträgt der Durchmesser eines regelrechten Follikels etwa bis zu 25mm. Größere Zysten von etwa 3cm Durchmesser haben nicht immer einen Krankheitswert. Rund 20% der Frauen haben zyklusabhängige Zysten, die keine Beschwerden verursachen. Lediglich eine Spiegelbildung innerhalb der Zysten sowie inhomogene Zysten ab 5cm Größe sollten weiter abgeklärt werden, da sie endometriose- oder tumorverdächtig sein können. [2] Multiple randständige und perlschnurartig aufgereichte Zysten von unter einem Zentimeter Durchmesser innerhalb eines vergrößerten Ovars mit verdickter, echoreicher Kapsel deuten auf ein PCOS hin. [20]

5.3 Labor

Eine bedeutende Rolle in der Diagnostik spielt die Hormonuntersuchung. Zunächst sollte durch eine Messung des HCG eine Schwangerschaft sicher ausgeschlossen werden. Außerdem sollte eine Abklärung der Schilddrüsenwerte (TSH basal, fT3, fT4) erfolgen. Sowohl die Hyper- also auch die Hypothyreose können zu Zyklusunregelmäßigkeiten führen. Mit der Bestimmung von Prolaktin sollte eine Hyperprolaktinämie ausgeschlossen werden. [24]

Für eine Androgenisierung kann beispielsweise ein androgenitales Syndrom vom Late-onset-Typ ursächlich sein. Hierbei kommt es aufgrund eines verminderten Cortisolspiegels zu einer Erhöhung von ACTH und damit zu einem Anstieg der Androgene. Hier kann 17α -Hydroxyprogesteron erhöht nachgewiesen werden. Ein sehr seltener, aber möglicher Grund für eine Androgenisierung sind androgenproduzierende Tumore in den Ovarien oder der Nebenniere. Die Produktion der Hormone ist in diesem Fall allerdings sehr viel stärker ausgeprägt und die Patienten fallen durch eine schnell voranschreitende Virilisierung auf. Hierbei werden Testosteronwerte von über 1.5ng/ml gemessen. [1] [2]

Auch eine Hypophyseninsuffizienz sollte durch einen GnRH-Stimulationstest ausgeschlossen werden. Hierbei bleibt bei GnRH-Gabe ein Anstieg von LH und FSH aus, während beim PCOS eine massive LH-Ausschüttung erfolgen würde. Durch einen Östrogen- sowie Gestagentest kann eine Hormonresistenz ausgeschlossen werden. Durch die Gabe eines dieser beiden Hormone sollte physiologischerweise eine Entzugsblutung auftreten. [2] [19]

Beim Cushing-Syndrom ist eine Cortisolerhöhung für Stammfettsucht, periphere Muskelatrophie oder Menstruationsstörungen verantwortlich. Hier gibt es viele Unterformen, die mit verschiedenen Tests diagnostiziert werden können. Ihnen gemeinsam ist ein pathologischer Dexamethason-Hemmtest. [1]

Typische Laborwerte beim PCOS sind ein erhöhtes LH, ein normales FSH und ein dadurch erhöhter LH/FSH-Quotient (≥ 2). Außerdem können Testosteron, Androstendion, Dihydrotestosteron, $0,3,17\alpha$ -OH-Progesteron und DHEA erhöht sein. [26]

6 Therapie

Das PCOS ist nicht heilbar. Es existieren jedoch Therapien, die die Symptome erheblich verbessern und zum Teil beseitigen können. Auch ein eventueller Kinderwunsch der Patientinnen kann erfüllt werden. Zusätzlich ist die Therapie von großer Bedeutung, um den Frauen den hohen Leidensdruck der Krankheit zu nehmen.

Grundsätzlich kann dem Syndrom mit Antidiabetika, beispielsweise Metformin, begegnet werden. Es bessert den Hirsutismus und senkt die Testosteronspiegel. Auch das Diuretikum Spironolacton zeigt eine antiandrogene Wirkung. Der größte Erfolg wird mit einer Hormonbehandlung erzielt. Jeder Therapie sollte allerdings der Versuch einer Umstellung der Lebensgewohnheiten vorausgehen. Durch eine Gewichtsreduktion ist es möglich, die Therapiedosis der Wirkstoffe herabzusetzen und so weniger Nebenwirkungen zu riskieren. Außerdem zeigte sich, dass sich eine gesündere Lebensweise schon vor der Therapie positiv auf die metabolischen Störungen, also zum Beispiel die Insulinresistenz oder gestörte Glukosetoleranz, auswirken kann. [1]

6.1 Hormontherapie

Die Wahl des eingesetzten Hormons ist abhängig davon, ob die Patientin einen Kinderwunsch hat oder nicht. Bei bestehendem Kinderwunsch müssen follikelstimulierende Hormone eingenommen werden. Hier ist Clomifen Therapie der Wahl, es kann aber auch auf Gonadotropine, beispielsweise FSH, oder Glucocorticoide zurückgegriffen werden. Teilweise ist es sinnvoll, die Funktion des Ovars durch die Gabe von GnRH-Analoga zu unterdrücken, bevor eine Therapie begonnen wird, da sich schnell eine Überstimulation einstellen kann. Hierdurch kann das Risiko von Mehrlingsschwangerschaften bestehen.

Hat die Patientin keinen Kinderwunsch, ist die Einnahme eines Ovulationshemmers indiziert. Hier werden Kombinationspräparate aus einem Östrogen und einem Gestagen, bevorzugt mit antiandrogener Wirkung (Dienogest, Drospirenon oder Chlormandinonacetat) empfohlen, um die androgenetisch bedingten Symptome (Akne, Hirsutismus, Alopezie) zu verbessern. [1] [19]

6.2 Topische Therapie

Viele Patientinnen profitieren von einer Laserbehandlung oder einer Epilation. Mit diesen Mitteln kann das männliche Behaarungsmuster weitestgehend kontrolliert werden. Eflornithin hat eine hemmende Wirkung auf das Haarwachstum, besonders im Gesicht. Minoxidil wird bei der androgenetischen Alopezie zur Stimulation der Haarfollikel angewendet. [1] [19]

6.3 Operative Therapie

Es gibt auch operative Ansätze, die jedoch heute nicht mehr als Therapie der Wahl eingesetzt werden. Stein und Leventhal führten zur Zeit der Erstbeschreibung des Syndroms eine Keilresektion der Ovarien durch, mit dem androgenproduzierende Zellen vermindert wurden. Einen ähnlichen, aber minimalinvasiven Eingriff stellt heutzutage das laparoskopische ovarielle Drilling (kurz LOD) dar, bei dem die Follikel im Arrest mit einem Laser anpunktiert werden. Gegenüber der Hormontherapie ist dieser Eingriff mit einem höheren Sterilitätsrisiko verbunden, da die Follikel dauerhaft geschädigt werden. [1]

6.4 Psychotherapie

Im Hinblick auf den Leidensdruck der Patientinnen kann es hilfreich sein, diese zu einer psychotherapeutischen Behandlung zu motivieren. Die Akzeptanz der Krankheit und ihrer möglichen Folgen sowie die Stabilisierung des Selbstwertes sollten wesentliche Ziele einer solchen Therapie sein. Eine adäquate Betreuung kann die Bewältigung der Symptomatik erleichtern und zudem die Compliance für die längerfristig notwendige medizinische Behandlung erhöhen.

7 Untersuchte Gene

7.1 PPARG

Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPAR), in dieser Arbeit der Subtyp PPAR-gamma, sind ligandenaktivierte, intrazellulär gelegene Rezeptoren, die die Gentranskription kontrollieren und eine Rolle in der Differenzierung der Adipozyten spielen. [27] Das PPARG-Gen, welches für den Rezeptor codiert, liegt auf Chromosom 3p25. [28]

Da PPAR-gamma den Stoffwechsel der Adipozyten reguliert, ist der Rezeptor im Zusammenhang mit PCOS von besonderem Interesse und vielfach untersucht worden. [13] Das für ihn codierende Gen wurde bereits mit einem erhöhten Risiko für Insulinresistenz, Atherosklerose, Hyperandrogenismus, Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2 in Verbindung gebracht. [13], [15], [16]

PPAR-gamma ist außerdem Angriffspunkt für Insulin-Sensitizer (Glitazone), die auch zur Behandlung der vorherrschenden Symptome bei PCOS zum Einsatz kommen. [28]

Aufgrund dieser Zusammenhänge wurden besonders zwei Polymorphismen des Gens untersucht: Pro12Ala auf Exon 2 und His447His auf Exon 6. Für beide SNPs gibt es widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf die Prädisposition für PCOS. [29] In dieser Metaanalyse wird der Polymorphismus Pro12Ala analysiert.

7.2 INSR

Ein wichtiges und sehr häufiges Merkmal der Erkrankung ist die Insulinresistenz. Es liegt also nahe, die mögliche Ursache des Syndroms in einem Defekt des Insulinrezeptors (INSR) zu suchen. Das Gen, welches für diesen Rezeptor codiert, liegt auf dem kurzen Arm des Chromosoms 19 auf Position 13.2 (19p13.2). [30]

Der Insulinrezeptor (INSR) ist ein transmembranärer Tyrosinkinase-Rezeptor, der von fast allen Zellen exprimiert wird. Er besteht aus zwei alpha- und zwei beta-Untereinheiten, die durch Disulfidbrücken verbunden sind, und bildet so ein Tetramer. Nach Insulinbindung an die alpha-Untereinheit kommt es zur Autophosphorylierung der beta-Untereinheiten und durch eine Signalkaskade wird vermehrt Glukose in die Zelle aufgenommen. Der Vorgang folgt dem Prinzip der „receptor-down-regulation“. So bestimmt die Hormonkonzentration die Rezeptordichte und folglich die Glukoseaufnahme. [8]

Der Rezeptor besitzt allerdings nicht nur eine bedeutende Rolle in der Regulation des Blutzuckerspiegels. Eine Dysfunktion wurde auch schon mit der Entstehung von Krebs oder Morbus Alzheimer in Verbindung gebracht. [31]

Zahlreiche Studien haben die Assoziation von Veränderungen des Insulinrezeptorgens mit dem Auftreten des PCOS untersucht; dennoch ist der Zusammenhang nicht eindeutig belegt und bis heute

umstritten. [32] In dieser Metaanalyse soll der Zusammenhang zwischen dem His1085His Polymorphismus auf dem Insulinrezeptorgen und dem Auftreten des PCOS untersucht werden.

7.3 ADIPOQ

Das Gen ADIPOQ, welches für das Hormon Adiponektin codiert, besteht aus drei Exons und zwei Introns und liegt auf dem langen Arm von Chromosom 3 (3q27). Dieser Locus wurde schon öfter mit einem erhöhten Risiko für Stoffwechselstörungen bis hin zum metabolischen Syndrom in Verbindung gebracht. [14]

Adiponektin wird von Fettzellen sezerniert und hat, abhängig von der Höhe des Spiegels, verschiedene Wirkungen. Ein hoher Spiegel ist mit einem niedrigeren Blutfettgehalt, Cholesterinspiegel, Blutdruck und Body Mass Index vergesellschaftet, und hat so eine positive Wirkung auf den Körper. Gleichzeitig wirkt es antiinflammatorisch und schützt vor kardiovaskulären Ereignissen. [14]

Eine niedrigere Konzentration von Adiponektin ist mit Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ 2 und Übergewicht in Zusammenhang gebracht worden. [33] Da diese Merkmale zu den Symptomen des PCOS gehören können, liegt eine genauere Betrachtung des Gens ADIPOQ und seinem Einfluss auf die Krankheit nahe.

Besonders zwei SNPs sind dahingehend genauer untersucht worden, die auch Gegenstand dieser Metaanalyse sind. Es handelt sich um +45T/G auf Exon 2 und +276G/T auf Intron 2.

7.4 CAPN10

CAPN10 ist ein Mitglied der Familie der Calpaine (Calcium-dependent papain-like proteinases) und gehört zu den Cystein-Endopeptidasen. Es fungiert als Enzym, welches bei hohen Calciumspiegeln aktiviert wird und in der Lage ist, durch Proteolyse einen Zelluntergang zu induzieren. [34]

Das codierende Gen liegt auf dem langen Arm von Chromosom 2 (2q37.3). CAPN10 wird ubiquitär exprimiert; allerdings wurde eine erhöhte Transkriptionsaktivität in den Inselzellen des Pankreas sowie in Leber- und Muskelzellen festgestellt. Daher wird angenommen, dass das Enzym eine Rolle im Insulinstoffwechsel und bei der Entstehung von Insulinresistenz spielt. [10] [11]

In einigen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen Polymorphismen im CAPN10-Gen und dem Auftreten von Diabetes mellitus Typ 2 hergestellt. [35] Somit lohnt sich eine genauere Betrachtung des Enzyms im Hinblick auf das PCOS, welches sehr häufig mit Diabetes vergesellschaftet ist.

7.5 FSHR

Der Follikel-stimulierende Hormonrezeptor (FSHR, Follicle stimulating hormone receptor) ist ein transmembranärer Rezeptor mit einem intra- und extrazellulären Anteil. Das codierende Gen liegt auf

dem kurzen Arm von Chromosom 2 (2p21) und besteht aus 10 Exons und 9 Introns. [36] [37] Beide Polymorphismen, die in dieser Metaanalyse untersucht werden, liegen auf Exon 10. [6]

Der Rezeptor wird sowohl auf den Sertoli-Zellen des Hodens als auch auf den Granulosazellen des Ovars exprimiert. Dort bindet er FSH, welches in beiden Geschlechtern eine wichtige Rolle bei der Gametogenese spielt. [38] Durch die Bindung an den Rezeptor werden die Eizellreifung und das Follikelwachstum stimuliert. Bei einer Störung dieses Ablaufs bleiben die Follikel im Arrest und es kommt zu einer Amenorrhö mit einer erhöhten FSH-Konzentration im Blut. Hierdurch verschiebt sich der FSH/LH-Quotient und es kann in der Folge zu einer Insulinresistenz und erhöhten männlichen Sexualhormonen kommen. [9]

Da die gestörte Rezeptor-Liganden-Interaktion zu Symptomen führt, die auch charakteristisch für das PCOS sein können, sind Polymorphismen des FSH-Rezeptor Gegenstand von zahlreichen Studien, die ihre Assoziation mit dem Syndrom untersuchen. In dieser Arbeit werden die Polymorphismen Ala307Thr und Asn680Ser analysiert.

7.6 TCF7L2

Der Transcription-factor 7-like 2 ist ein Protein, welches als Transkriptionsfaktor agiert. Das codierende Gen liegt auf dem langen Arm von Chromosom 10 (10q25.2-3) und besitzt 19 Introns. [4] Das Protein wird in vielen Geweben exprimiert, so beispielsweise dem Fettgewebe, aber auch in Leberzellen, den β -Zellen des Pankreas und im Gehirn. Es ist Teil des Wnt-Pathways, der für die Zellproliferation und -differenzierung des Körpers eine wichtige Rolle spielt. Eine gestörte Funktion dieses Signalweges wurde mit der Entstehung von Krebs und Krankheiten mit pathologischem Zelluntergang (z.B. Morbus Alzheimer) in Zusammenhang gebracht. [39]

Es wurde festgestellt, dass TCF7L2 in übergewichtigen Diabetes-Patienten weniger stark exprimiert wird als in übergewichtigen Kontrollen und außerdem negativ mit der Insulinfreisetzung korreliert ist. [39] Zudem ist ein starker Zusammenhang zwischen dem IVS3-Polymorphismus, der auch in dieser Arbeit untersucht wird, und der Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Europäern bestätigt worden. [12]

Da Diabetes mellitus Typ 2 ein häufiges Symptom bei PCOS ist, steht der IVS3-Polymorphismus im Verdacht, auch zu dieser Krankheit beizutragen. In dieser Arbeit werden die Studien analysiert, die den Zusammenhang zwischen diesem Polymorphismus und dem Auftreten von PCOS untersucht haben.

8 Metaanalyse: Methodik und Material

8.1 Literatursuche

Für die Literaturrecherche wurde die Online-Datenbank PubMed verwendet. Veröffentlichungen, die nach dem 1. Juni 2018 erschienen, wurden für die Metaanalyse nicht mehr berücksichtigt. Die Literatursuche wurde am 2. Juni 2018 beendet.

Entsprechend den Suchfunktionen der Datenbank wurde im ersten Schritt mit verschiedenen Kombinationen der Begriffe „polycystic ovary syndrome“, „PCOS“, „genetic predisposition“, „polymorphism“, „susceptibility“ und „SNP“ nach passenden Arbeiten gesucht. Auch häufig gebrauchte synonyme Bezeichnungen der Krankheit wie „Stein-Leventhal-syndrome“ oder „polycystic ovarian disease“ wurden bei der Suche berücksichtigt.

Hiermit ergaben sich 906 Treffer, die im Anschluss mit Hilfe des Literaturverwaltungsprogramms Zotero ausgewertet wurden. Doppelte Publikationen wurden ausgeschlossen. Die restlichen Arbeiten wurden nach den in ihnen untersuchten Polymorphismen sortiert.

In einem zweiten Schritt wurde eine gezieltere Suche unter Verwendung der Bezeichnungen der am häufigsten genannten Gene und ihrer Polymorphismen durchgeführt. Dies beinhaltete „PPARG“ und „Pro12Ala“, „INSR“ und „His1085His“, „ADIPOQ“ und „+276“ sowie „+45“, „CAPN10“ und „UCSNP-43“, „FSHR“ und „Ala307Thr“ sowie „Asn680Ser“, „TCF7L2“ und „IVS3“ und die jeweils zugeordneten Reference SNP Identifikationsnummern (rs-Codes). Zusammengenommen ergaben sich so 153 Studien, die für die Metaanalyse in Betracht kamen und im Volltext untersucht wurden.

8.2 Einschlusskriterien/Studienselektion

Um in die vorliegende Metaanalyse aufgenommen zu werden, musste eine Studie ein Fall-Kontroll-Design aufweisen und die Auswirkung eines der festgelegten Polymorphismen auf das PCOS beim Menschen untersuchen. Nicht eingeschlossen wurden familienbasierte Studien und Untersuchungen von Haplotypen.

Es wurden nur Studien verwendet, die auf Englisch veröffentlicht wurden und die ihre Daten öffentlich zugänglich gemacht hatten.

Reviews und Metaanalysen wurden zwar ausgeschlossen, aber dennoch auf eventuell verwendbare Datensätze untersucht, die entweder vorher nicht zugänglich oder in einer anderen Sprache verfasst worden waren. Auf diese Weise konnten insgesamt vier Datensätze gewonnen werden.

Es blieben insgesamt 83 Studien im Volltext übrig, die für die Metaanalyse verwendet werden konnten. Hiervon entfielen 25 auf den PPARG Pro12Ala, 12 auf den INSR His1085His, 13 auf den ADIPOQ +276 G/T, 16 auf den ADIPOQ +45 T/G, 10 auf den CAPN10 UCSNP-43 G/A, 10 auf den

FSHR Ala307Thr G/A, 12 auf den FSHR Asn680Ser G/A und 8 auf den TCF7L2 IVS3 C/T Polymorphismus.

8.3 Datenextraktion

Jede dieser Studien wurde vollständig gelesen. Folgende Informationen wurden ihnen entnommen: Der Erstautor, das Jahr der Veröffentlichung, Fall- und Kontrollzahlen, das mittlere Alter der Studienteilnehmer (in Jahren \pm Standardabweichung; in einigen Fällen war nur das älteste und das jüngste Alter der Probanden angegeben), die jeweils verwendeten Diagnosekriterien, das Herkunftsland und die Ethnie der Probanden sowie Angaben zur Erfüllung des Hardy-Weinberg-Equilibriums. Sofern dieses nicht angegeben war, wurde es manuell mit Hilfe eines HWE-Calculators [40] ausgerechnet. Einige Studien gaben sowohl die Diagnosekriterien nach Rotterdam als auch nach NIH an. Da die Kriterien nach Rotterdam ein Merkmal mehr zur Diagnosestellung fordern als die des NIH und somit strenger sind, wurden die Studien in diesen Fällen denjenigen zugeordnet, die sich ausschließlich an die Rotterdam-Richtlinien hielten.

8.4 Statistische Auswertung

Für die statistische Analyse der Studiendaten wurde das Softwareprogramm StatsDirect (StatsDirect Statistical Software, Version 3.1.20) verwendet.

Ein p-Wert unter 0.05 wurde als statistisch signifikant gedeutet. Die Odds Ratio hat ein Konfidenzintervall von 95%. Hatte der p-Wert des Cochran's Q-Tests einen Wert größer 0.05, so wurde mit dem Fixed Effects Model gearbeitet. Ergab der Test einen Wert kleiner 0.05, wurde das Random Effects Model verwendet.

Zu jedem Polymorphismus wurden das dominante und rezessive Modell untersucht. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die jeweiligen Modelle. Zu jedem Modell wurde ein Forest Plot erstellt. Um einen möglichen Hinweis auf einen Publication Bias zu finden, wurden im Anschluss der Egger's Test durchgeführt und Funnel Plots konstruiert.

SNP	Dominantes Modell	Rezessives Modell
PPARG Pro12Ala C/G	GG+CG vs. CC	GG vs. CG+CC
INSR His1085His C/T	TT+CT vs. CC	TT vs. CT+CC
ADIPOQ +276 G/T	TT+GT vs. GG	TT vs. GT+GG
ADIPOQ +45 T/G	GG+GT vs. TT	GG vs. GT+TT
CAPN10 UCSNP-43 G/A	AA+GA vs. GG	AA vs. GA+GG
FSHR Ala307Thr G/A	AA+GA vs. GG	AA vs. GA+GG
FSHR Asn680Ser G/A	AA+GA vs. GG	AA vs. GA+GG
TCF7L2 IVS3 C/T	TT+CT vs. CC	TT vs. CT+CC

Tabelle 1: Dominante und rezessive Modelle der untersuchten Polymorphismen

8.4.1 Sensitivitätsanalysen

Zu jedem Polymorphismus wurden mehrere Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Sofern mehrere Studien das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht erfüllten, wurden sie probeweise aus der Berechnung genommen. So wurde getestet, ob der Ausschluss derjenigen Studien, die der Allelfrequenz einer „idealen Population“ nicht entsprechen, eine Auswirkung auf das zuvor berechnete Ergebnis hatte.

Da ein Großteil der Studien europäischen oder asiatischen Ursprungs war, war die getrennte Analyse dieser beiden Populationen ebenfalls interessant. Es wurde beschrieben, dass asiatische Patientinnen eine unterschiedliche Ausprägung der Symptome im Gegensatz zu Kaukasiern aufweisen können. So sind sie bei den ersten Anzeichen des Syndroms meist jünger, haben eine geringere Insulinsensitivität und einen höheren Nüchternblutzucker. Außerdem ist das Auftreten von Hirsutismus, Akne und sekundärer Infertilität signifikant häufiger. [41]

Aufgrund der uneinheitlichen Diagnosekriterien wurde zu jedem Polymorphismus auch eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der jeweils alle Studien zusammengeführt wurden, die entweder die Rotterdam- oder die NIH-Kriterien verwendet hatten.

Eine Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt, sobald mindestens zwei Studien in die Berechnung einfließen konnten. Da die Ergebnisse der einzelnen Analysen nicht alle im Text erwähnt werden, geben die Tabellen 10-17 im Anhang einen Überblick.

9 Metaanalyse: Ergebnisse

9.1 PPARG Pro12Ala C/G Polymorphismus, rs1801282

Für diesen Polymorphismus wurden 26 Fall-Kontroll-Studien aus 15 Ländern untersucht. Abbildung 1 zeigt die Literaturrecherche im Detail.

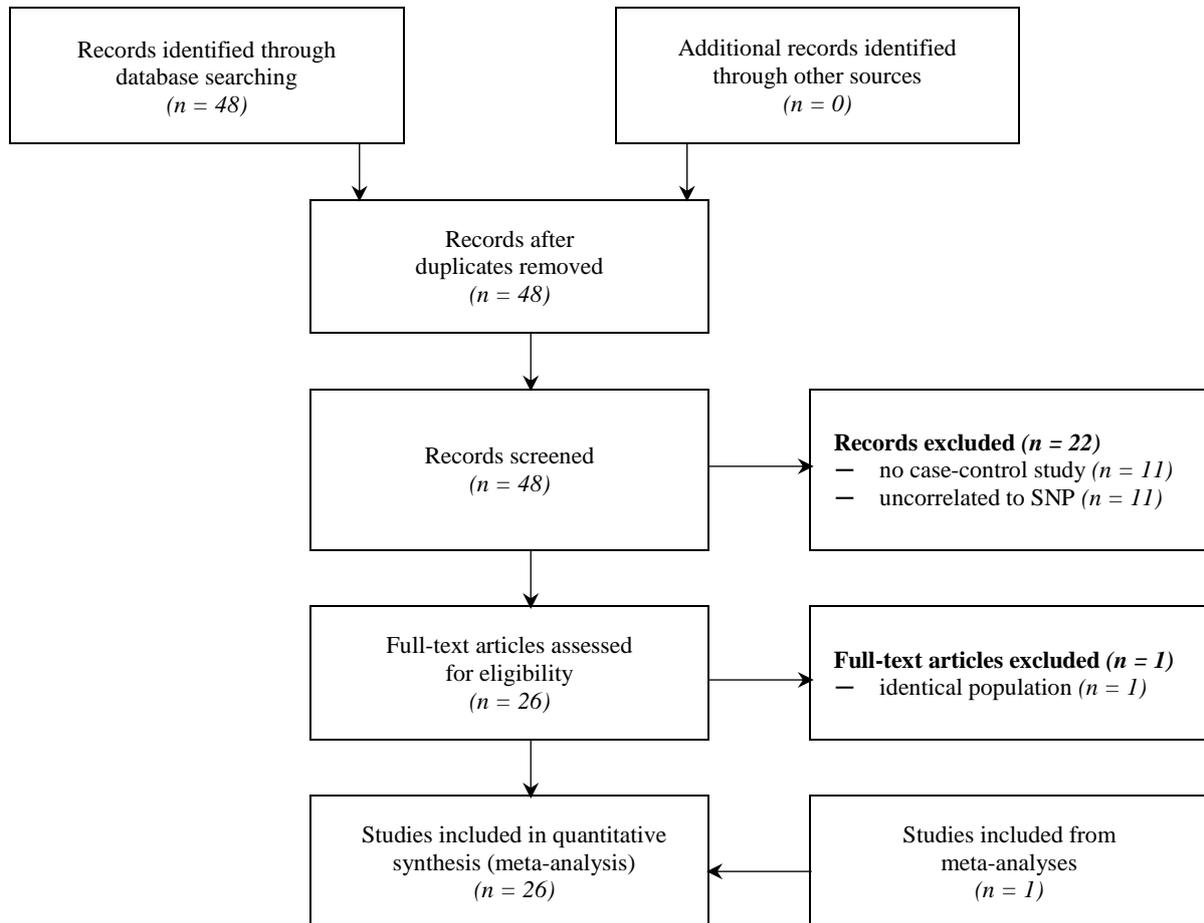


Abbildung 1: Flussdiagramm der Literaturrecherche zum Pro12Ala Polymorphismus

Tabelle 2 zeigt die Merkmale der einzelnen Studien. Zwölf Studien stammen aus Europa, elf aus Asien, zwei aus Amerika und eine aus Afrika. Insgesamt beinhalten die Studien 3978 Fälle und 4223 Kontrollen. Die Gesamtzahl der Probanden liegt pro Studie zwischen 106 und 750 Personen. Das mittlere Alter der Fallgruppe reicht von 22.46 bis 29.1 Jahren, in der Kontrollgruppe von 22.2 bis 38.9 Jahren. Die Angabe des mittleren Alters wurde für die Fälle fünfmal, für die Kontrollen sechsmal nicht angegeben oder nicht berechnet. 17 Studien verwendeten die Rotterdam Kriterien, in neun Studien waren es die NIH Kriterien.

Autor	Jahr	n(F)	n(K)	mittleres Alter (F)	mittleres Alter (K)	Diagnosekriterien	Land	Ethnie	HWE erfüllt
Antoine [27]	2007	285	187	13-49	14-60	NIH	USA	Kaukasier	ja
Baldani [42]	2014	151	179	26.9±5.9	29.2±4.7	Rotterdam	Kroatien	Kroaten	ja
Bidzinska-Speichert [15]	2011	54	51	25.7±6.54	29.33±7.82	Rotterdam	Polen	Niederschlesier	nein (F); ja (K)
Chae [28]	2010	184	256	25.5±5.8	28.6±3.6	Rotterdam	Südkorea	Koreaner	nein
Christopoulos [43]	2010	183	148	23.9±5.17	26.24±7.08	Rotterdam	Griechenland	Griechen	nein (F), ja (K)
Dasgupta [13]	2012	250	299	14-40	14-47	Rotterdam	Indien	Südinder	nein
Gu und Baek [29]	2009	238	125	n.a.	n.a.	Rotterdam	Südkorea	Koreaner	ja (F), nein (K)
Guzman [44]	2007	50	75	29.1±8.1	29.3±9.3	NIH	Chile	Chilenen	ja
Haap [45]	2005	57	567	27.4±1	38.9±1	Rotterdam	Deutschland	Deutsche	ja
Hahn [46]	2005	102	104	27±5.3	28±5.4	NIH	Deutschland	Deutsche	ja
Koika [47]	2009	156	56	22.46±4.41	22.91±1.5	Rotterdam	Griechenland	Griechen	ja (F), nein (K)
Korhonen [48]	2003	135	115	n.a.	n.a.	Rotterdam	Finnland	Finnen	ja
Orio [49]	2003	100	100	23.1±4.3	23.0±3.4	NIH	Italien	Italiener	ja
Orio [50]	2004	120	120	23.1±4.3	23±3.4	NIH	Italien	Italiener	ja
Rahimi [51]	2018	50	233	23.6±5.3	22.2±4.2	Rotterdam	Iran	Kurden	ja
Reddy [52]	2016	250	299	14-40	14-47	Rotterdam	Indien	Südinder	ja
San Millán [53]	2004	72	42	24.6±6.9	31.1±8	NIH	Spanien	Kaukasier	ja
San Millán [54]	2010	161	113	25±6	31±8	NIH	Spanien	Kaukasier	ja
Shaikh [55]	2013	450	300	24.8±0.3	25.78±0.46	Rotterdam	Indien	Inder	ja (F), nein (K)
Thangavelu [56]	2017	169	169	27.52±0.61	26.92±0.66	Rotterdam	Indien	Südinder	ja
Tok [57]	2005	60	60	23.71±0.81	23.47±0.70	Rotterdam	Türkei	Türken	ja
Wang [58]	2006	201	147	26.16±4.02	n.a.	Rotterdam	China	Han-Chinesen	ja
Xita [59]	2009	180	140	23.7±6.4	24.8±6.9	NIH	Griechenland	Griechen	ja
Yang [60]	2013	120	118	23.96±6.62	31.82±1.06	NIH	China	Chinesen	ja
Yilmaz [61]	2006	100	100	23.62±6.54	24.12±7.03	Rotterdam	Türkei	Türken	ja
Zaki [62]	2017	100	120	24±2.3	23±2.5	Rotterdam	Ägypten	Ägypter	ja

Tabelle 2: Übersicht der Studien zum Pro12Ala Polymorphismus

Abbildung 2 zeigt den Forest Plot zum dominanten Modell (GG+CG vs. CC) unter Verwendung des Random Effects Models. Die Odds Ratio liegt bei 0.83 (95% CI: 0.69-1) und zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis. Für das rezessive Modell (GG vs. CG+CC, Abbildung 3) wurde das Fixed Effects Model verwendet, hierbei ergab sich eine Odds Ratio von 0.93 (95% CI: 0.67-1.31). Für diese Analysen liegt also kein statistisch signifikantes Ergebnis vor.

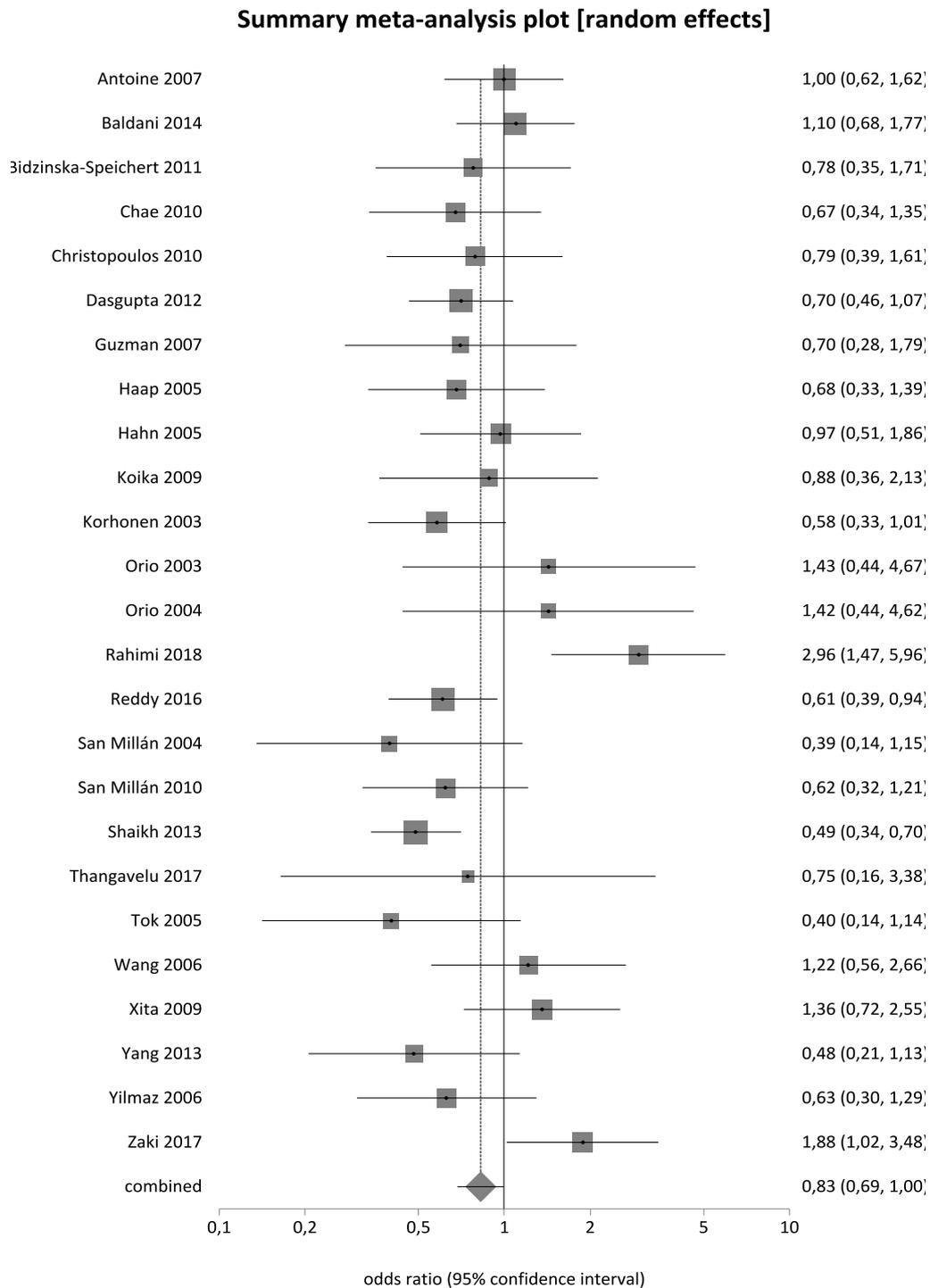


Abbildung 2: Forest Plot zum Pro12Ala Polymorphismus: dominantes Modell (GG+CG vs. CC)

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

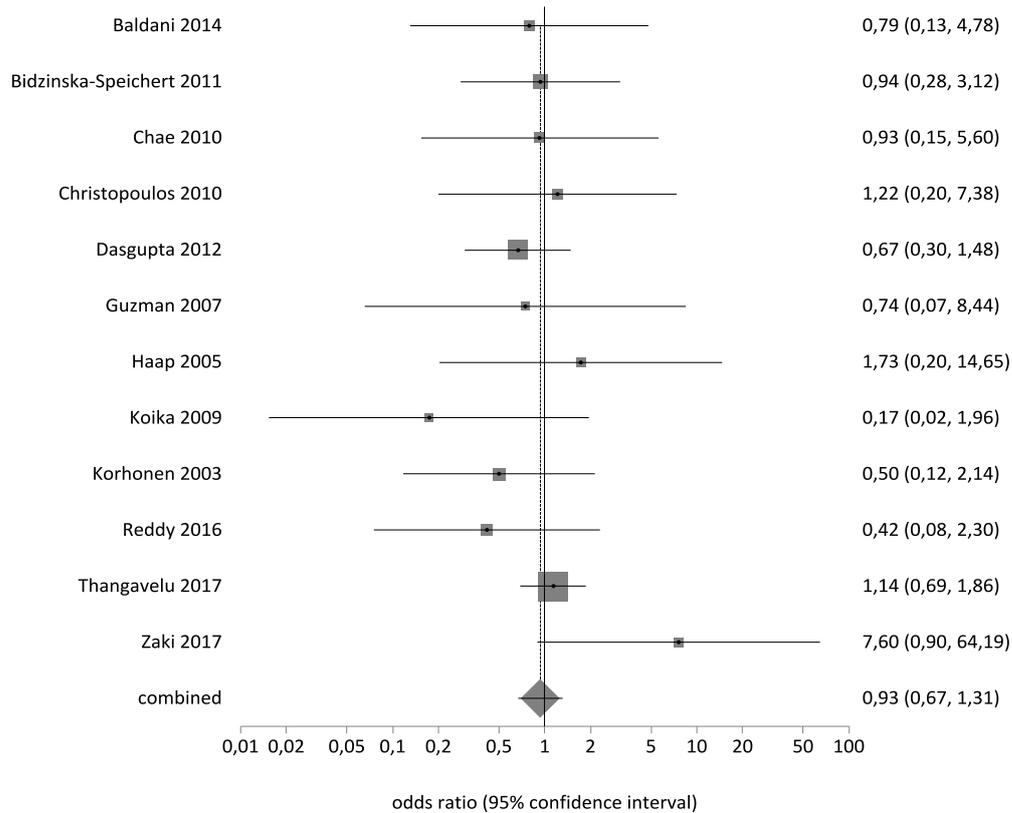


Abbildung 3: Forest Plot zum Pro12Ala Polymorphismus: rezessives Modell (GG vs. CG+CC)

Abbildungen 4 und 5 zeigen die zugehörigen Funnel Plots, mit denen ein Hinweis auf einen möglichen Publication Bias erkannt werden kann. Für das dominante Modell ergab der Egger's Test einen Wert von $p=0.3863$ und für das rezessive Modell einen Wert von $p=0.6555$. Somit liegt kein Hinweis für einen Publication Bias vor.

Die im Anschluss durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu diesem Polymorphismus (Anhang, Abbildungen 39-42, Tabelle 10) führten ausschließlich für das dominante Modell (GG+CG vs. CC) zu einer Veränderung, da im Gegensatz zur ursprünglichen Untersuchung mit allen Studien keine der Analysen ein statistisch signifikantes Ergebnis ergab. Im rezessiven Modell (GG vs. CG+CC) zeigte sich keine Veränderung. Alle Sensitivitätsanalysen führten hier wie in der Gesamtuntersuchung zu einem nicht signifikanten Resultat.

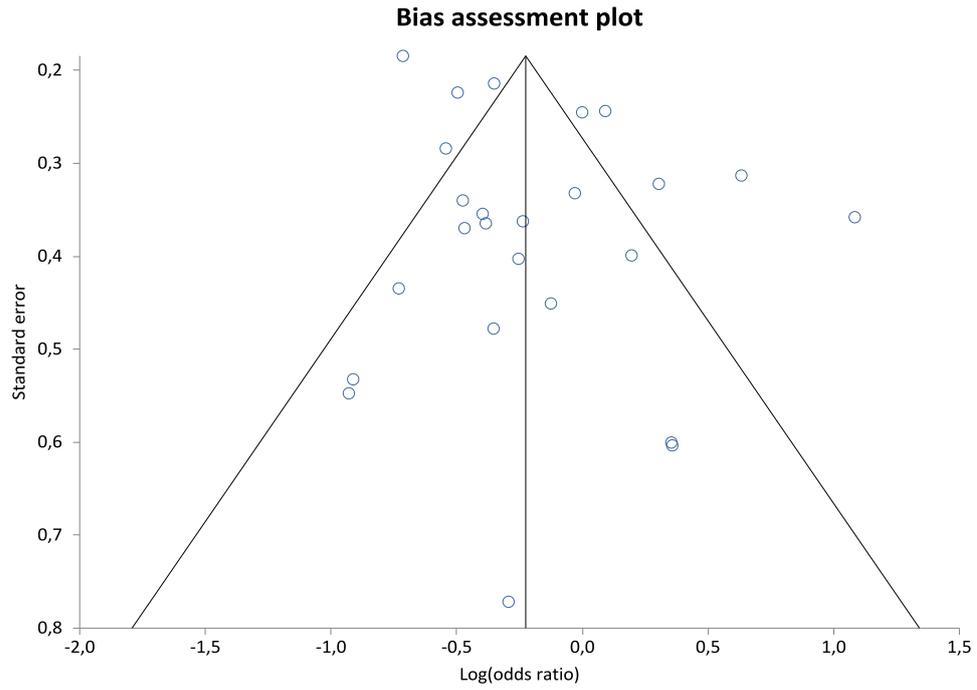


Abbildung 4: Funnel plot zum Pro12Ala-Polymorphismus (GG+CG vs. CC)

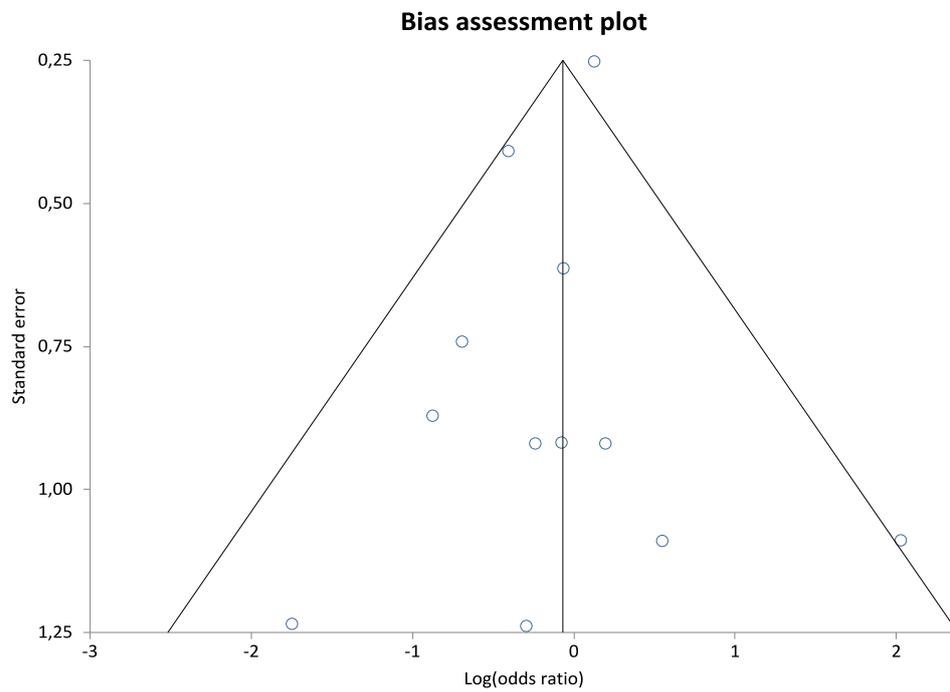


Abbildung 5: Funnel plot zum Pro12Ala-Polymorphismus (GG vs. CG+CC)

9.2 INSR His1085His C/T Polymorphismus, rs1799817

Nach dem Abschluss der Literaturrecherche (Abbildung 6) wurden 14 Studien aus acht Ländern in die Metaanalyse eingeschlossen. Der überwiegende Teil stammt aus Asien; zwei aus Europa und eine aus Amerika. Die Teilnehmerzahl beläuft sich insgesamt auf 1558 Fälle und 1415 Kontrollen. Pro Studie reicht die Gesamtzahl der Probanden von 30 bis 342. Die Angabe zum mittleren Alter der Teilnehmer wurde in drei Studien nicht angegeben. Die PCOS-Patientinnen waren zwischen 14.5 und 31.07 Jahren alt; die Kontrollen zwischen 14.0 und 32 Jahren. Acht Studien beriefen sich auf die Rotterdam-Kriterien, während sechs die des NIH verwendeten. Anhand Tabelle 3 lassen sich die Merkmale der Studien im Einzelnen nachvollziehen.

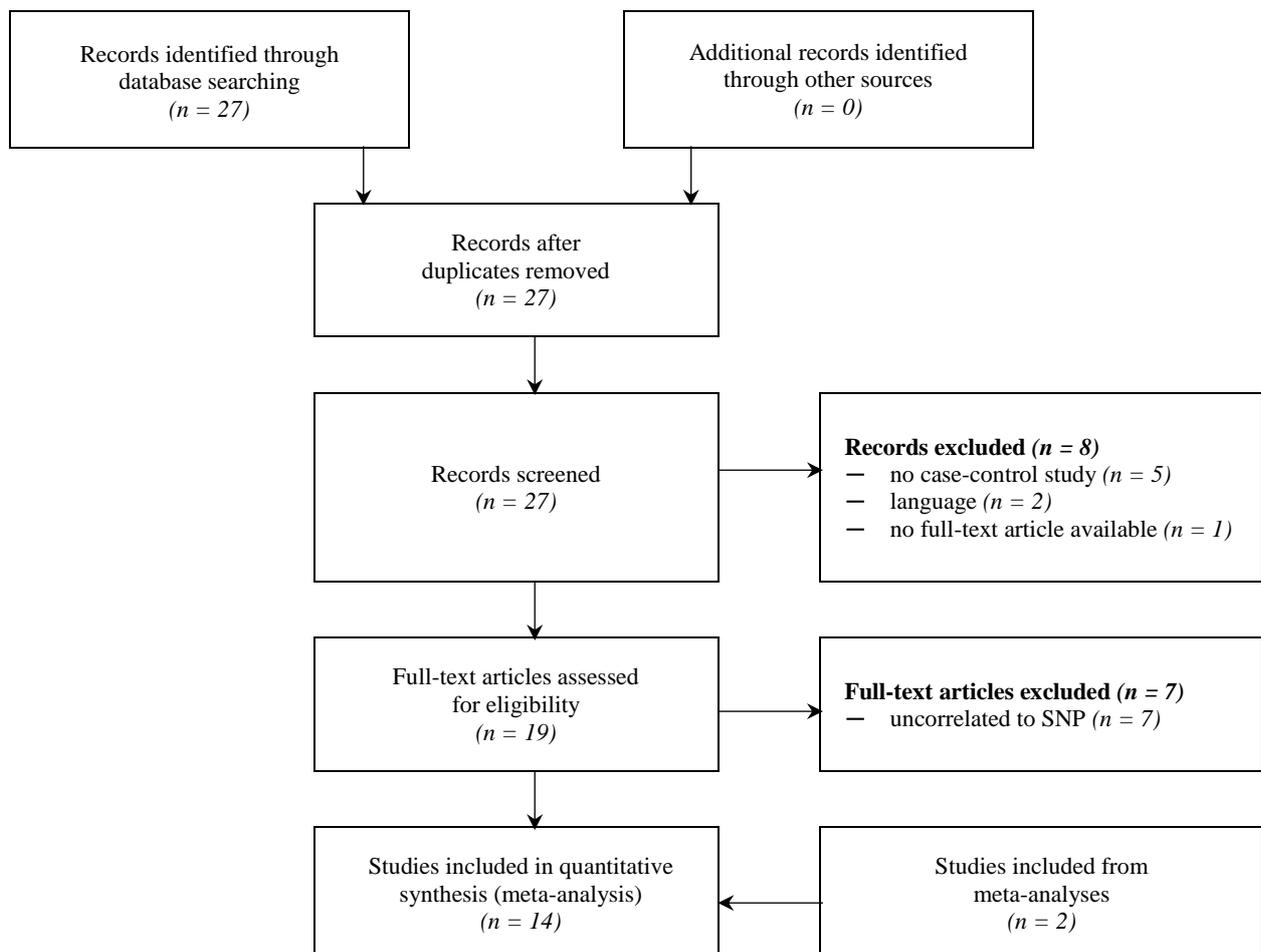


Abbildung 6: Flussdiagramm zum His1085His Polymorphismus

Für das dominante Modell (TT+CT vs. CC, Abbildung 7) wurde das Random Effects Model verwendet, wobei sich eine Odds Ratio von 0.86 (95% CI: 0.66-1.12) und somit kein statistisch signifikantes Ergebnis zeigte. Beim rezessiven Modell (TT vs. CT+CC, Abbildung 8) wurde mit dem Fixed Effects Model gearbeitet. Hier lag die Odds Ratio bei 0.80 (95% CI: 0.64-1.00), somit war auch hier das Ergebnis nicht statistisch signifikant.

Autor	Jahr	n(F)	n(K)	mittleres Alter (F)	mittleres Alter (K)	Diagnose-kriterien	Land	Ethnie	HWE erfüllt
Bagheri [63]	2015	50	47	n.a.	n.a.	Rotterdam	Iran	Iraner	ja
Conway [64]	1994	22	8	n.a.	n.a.	NIH	UK	n.a.	ja (F), nein (K)
Gangopadhyay [30]	2016	50	50	23.56±4.86	24.36±5.54	Rotterdam	Indien	Inder	ja
Lee [65]	2006	174	93	31±0	32±0	Rotterdam	Südkorea	Koreaner	ja
Lee [66]	2008	134	100	n.a.	n.a.	Rotterdam	Südkorea	Koreaner	ja
Mahmoudi [67]	2015	35	35	30.29±0	28.43±0	NIH	Iran	Iraner	ja
Mukherjee [68]	2009	180	150	24.82±5.26	24.94±5.46	Rotterdam	Indien	Inder	ja
Mutib [69]	2014	84	65	29.02±4.50	30.31±3.71	NIH	Irak	Iraker	ja
Ramezani [70]	2013	186	156	26.6±5.6	30.8±5.6	NIH	Iran	Iraner	nein (F), ja (K)
Ranjzad [71]	2012	181	181	31.07±0	27.13±0	NIH	Iran	Iraner	ja
Siegel [72]	2002	99	136	28±0	28±0	NIH	USA	Kaukasier	nein
Skrgatic [73]	2013	150	175	26.7±5.9	29.1±4.7	Rotterdam	Kroatien	Kroaten	ja
Thangavelu [56]	2017	169	169	26.92±0.66	27.52±0.61	Rotterdam	Indien	Inder	ja
Unsal [11]	2009	44	50	14.5±1.3	14.0±3.3	Rotterdam	Türkei	Kaukasier	nein

Tabelle 3: Übersicht der Studien zum His1085His Polymorphismus

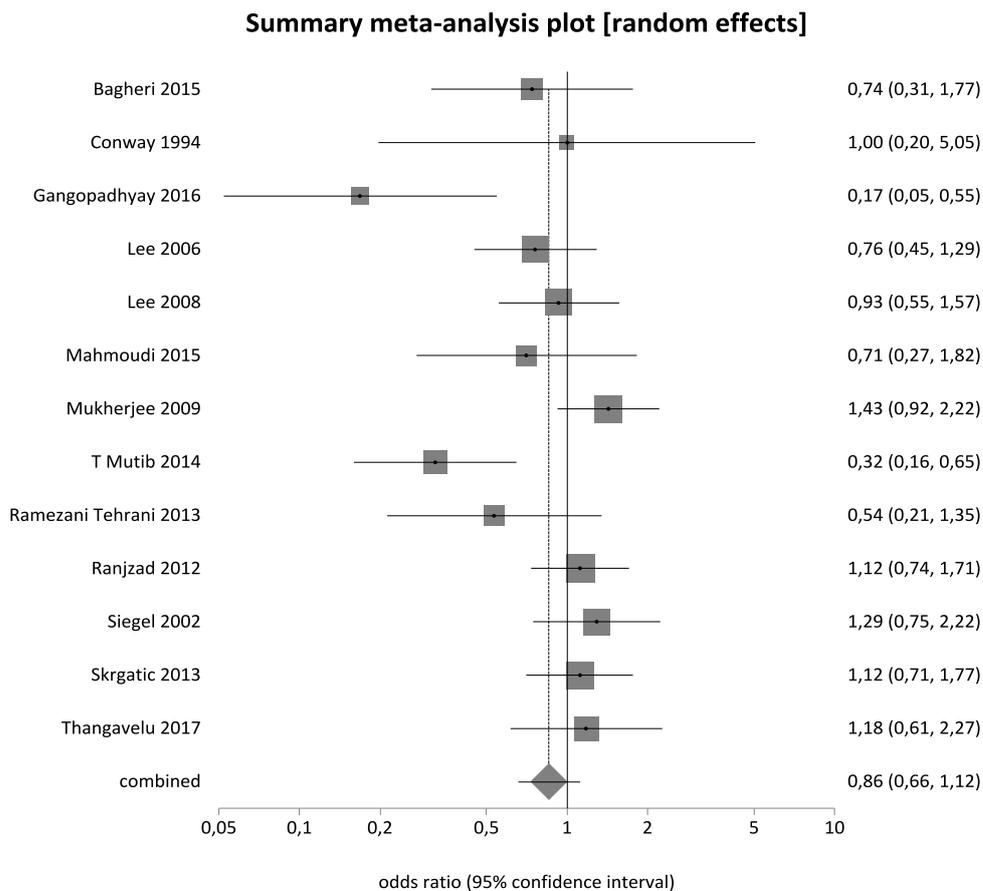


Abbildung 7: Forest Plot zum His1085His Polymorphismus (TT+CT vs. CC)

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

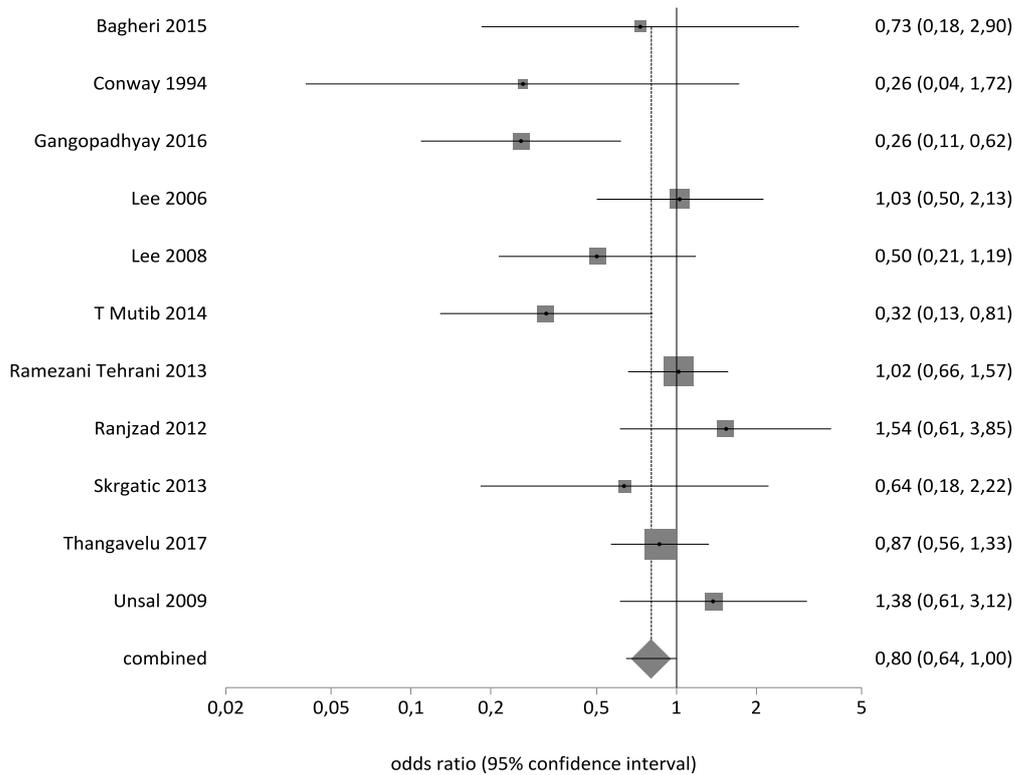


Abbildung 8: Forest Plot zum His1085His Polymorphismus (TT vs. CT+CC)

Im Anschluss wurde durch die Anwendung des Egger's Tests ein Hinweis auf Publication Bias gesucht. Dies bestätigte sich beim dominanten Modell (Abbildung 9) mit einem Wert von $p=0.0263$, jedoch nicht beim rezessiven Modell (Abbildung 10), hier lag der Wert bei $p=0.1891$.

Auf das Ergebnis des dominanten Modells (TT+CT vs. CC) hatten die anschließend durchgeführten Sensitivitätsanalysen keinen Einfluss. Hier blieben alle Werte ohne statistische Signifikanz. Bei der Berechnung des rezessiven Modells (TT vs. CT+CC) änderten sich jedoch in zwei Fällen die Ergebnisse und zeigten nun eine statistische Signifikanz. Dies betraf die Sensitivitätsanalyse der Studien, die das HWE erfüllten (OR 0.71, 95% CI: 0.54-0.93) sowie derer, die die Rotterdam-Diagnosekriterien angewendet hatten (OR 0.71, 95% CI: 0.52-0.95). (Anhang, Abbildungen 43-46, Tabelle 11)

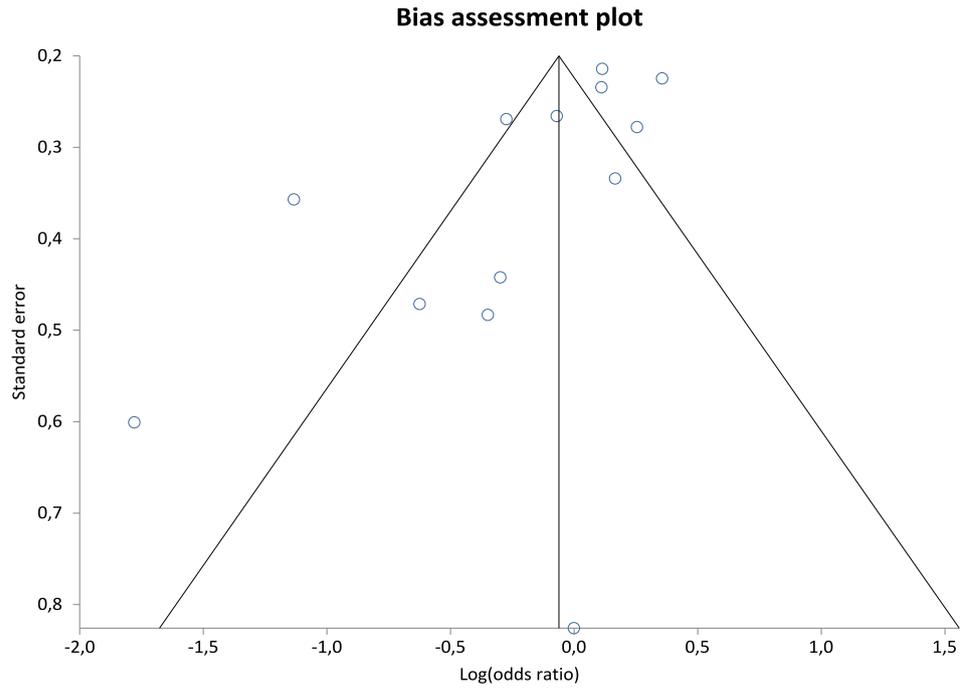


Abbildung 9: Funnel Plot zum His1085His Polymorphismus (TT+CT vs. CC)

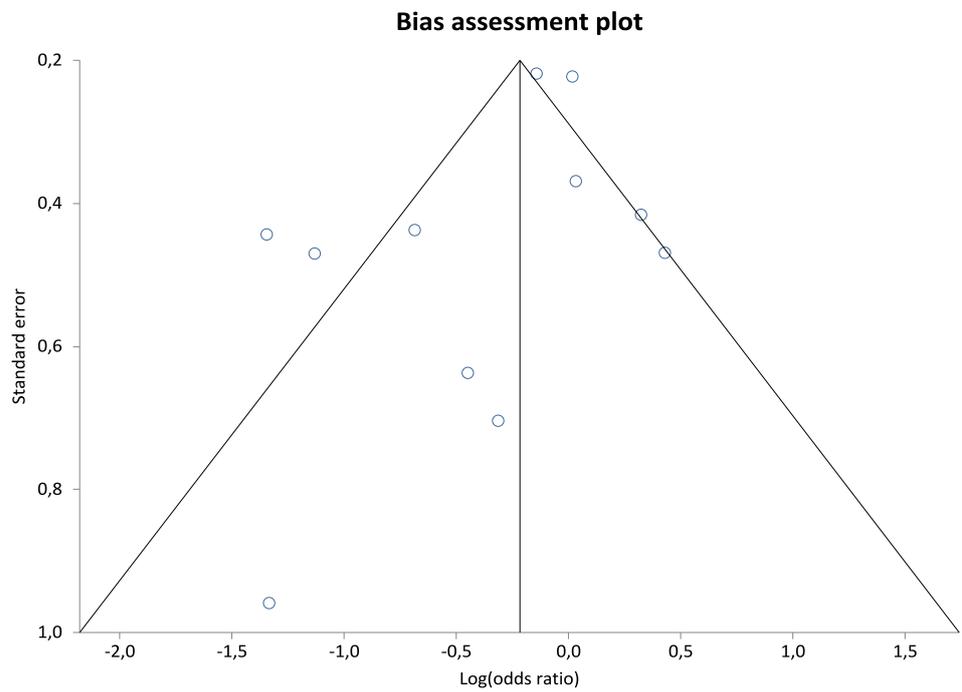


Abbildung 10: Funnel Plot zum His1085His Polymorphismus (TT vs. CT+CC)

9.3 ADIPOQ +276 G/T (rs1501299) und +45 T/G (rs2241766)

Polymorphismen

Ein Großteil der Studien untersuchte beide Polymorphismen zusammen. Hinzu kommen drei zusätzliche Arbeiten, die nur den +45 T/G Polymorphismus analysierten. Das Flussdiagramm in Abbildung 11 verdeutlicht dies. In den Tabellen 4 und 5 sind die Studienmerkmale für beide Polymorphismen getrennt aufgeführt.

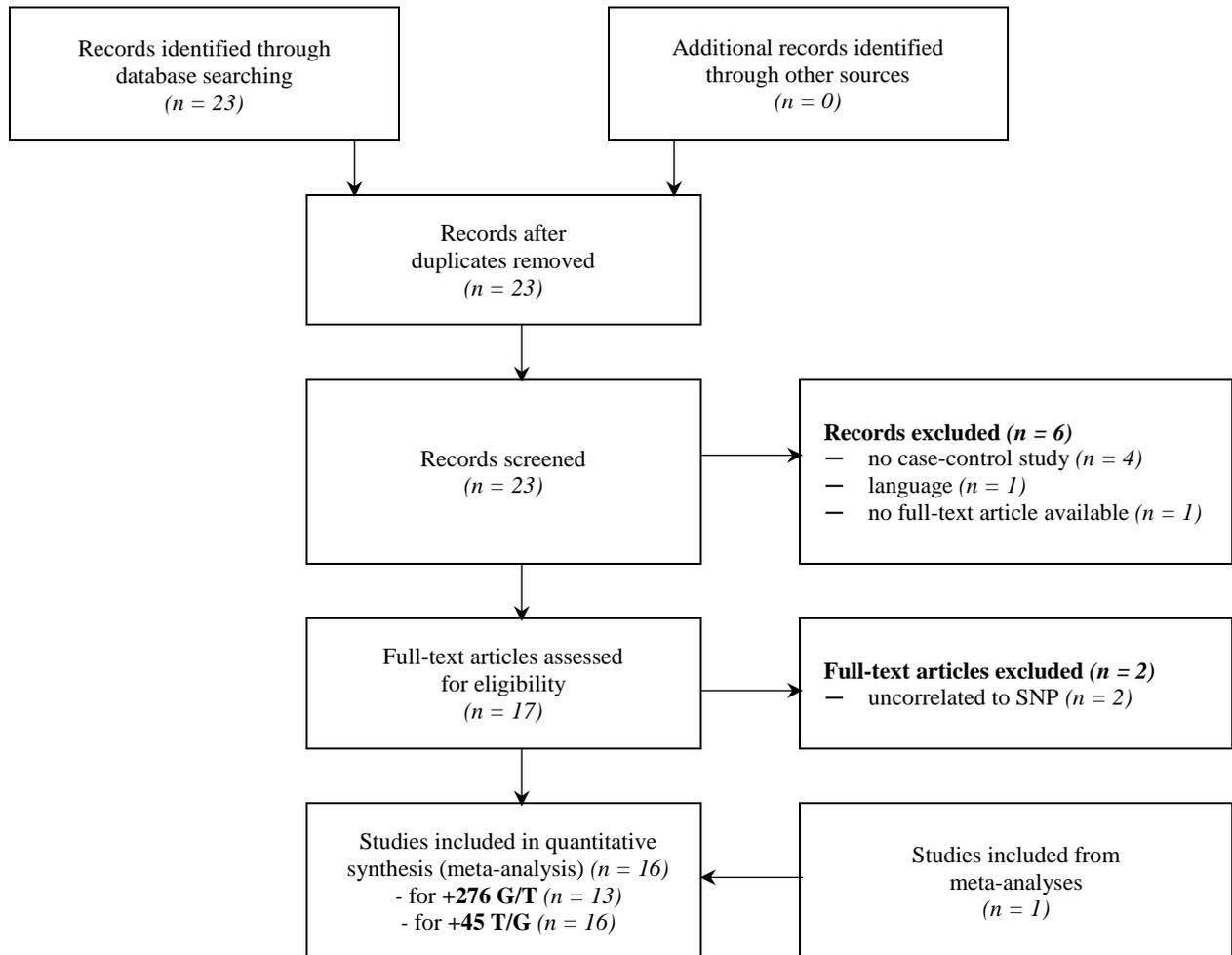


Abbildung 11: Flussdiagramm zum +276 G/T und +45 T/G Polymorphismus

Für den +45 T/G Polymorphismus ergaben sich 2172 Fälle und 3867 Kontrollen. Die Studien für den +276 G/T Polymorphismus weisen eine Gesamtzahl von 1887 Fällen und 3107 Kontrollen auf. Die kleinste Studie umfasste bei beiden Polymorphismen eine Probandenzahl von insgesamt 114, die größte von 580 Teilnehmern. Das mittlere Alter reichte bei den Fällen von 21.3 bis 31.07 Jahren, bei den Kontrollen waren die jüngsten Patienten 22.7 Jahre alt. Beim +276 G/T Polymorphismus waren die ältesten Kontrollen 31.11, beim +45 T/G Polymorphismus dagegen 38.9 Jahre alt. Drei Studien machten keine Angaben zum Alter der Probanden.

Autor	Jahr	n(F)	n(K)	mittleres Alter (F)	mittleres Alter (K)	Diagnose-kriterien	Land	Ethnie	HWE erfüllt
Alfaqih [74]	2018	150	149	24.2±5.1	23.9±5.1	Rotterdam	Jordanien	Jordanier	ja (F), nein (K)
Czeczuga-Semeniuk [75]	2018	294	78	24.77±4.34	23.17±1.54	Rotterdam	Polen	Polen	ja (F), nein (K)
Escobar-Morreale [76]	2006	76	40	26±6	31±8	Rotterdam	Spanien	Kaukasier	ja
Heinonen [77]	2005	143	245	n.a.	n.a.	Rotterdam	Finnland	Finnen	ja
Li [33]	2011	144	159	n.a.	n.a.	Rotterdam	Südkorea	Koreaner	ja (F), nein (K)
Nambiar [78]	2016	282	200	28.64±5.06	31.11±5.13	Rotterdam	Indien	Südinder	ja
Radavelli-Bagatini [14]	2013	80	1500	21.3±0.6	22.7±0.4	Rotterdam	Brasilien	Kaukasier, Afrikaner	ja
Ramezani Tehrani [70]	2013	186	156	26.6±5.6	30.8±5.6	NIH	Iran	Iraner	ja
Ranjzad [71]	2012	181	181	31.07±5.84	27.13±5.29	NIH	Iran	Iraner	ja
San Millán [53]	2004	72	42	24.6±6.9	31.1±8.0	NIH	Spanien	Kaukasier	ja
Xita [79]	2005	100	140	23.7±6.4	24.8±6.9	NIH	Griechenland	Griechen	ja
Yoshihara [80]	2009	59	97	n.a.	n.a.	JSOG	Japan	Asiaten	ja (F), nein (K)
Zhang [81]	2008	120	120	28.74±3.36	29.57±3.67	Rotterdam	China	Han-Chinesen	ja

Tabelle 4: Übersicht der Studien zum +276 G/T Polymorphismus

Autor	Jahr	n(F)	n(K)	mittleres Alter (F)	mittleres Alter (K)	Diagnose-kriterien	Land	Ethnie	HWE erfüllt
Alfaqih [74]	2018	150	149	24.2±5.1	23.9±5.1	Rotterdam	Jordanien	Jordanier	nein
Czeczuga-Semeniuk [75]	2018	294	78	24.77±4.34	23.17±1.54	Rotterdam	Polen	Polen	ja
Demirci [82]	2010	96	93	24.12±5.13	23.79±6.08	Rotterdam	Türkei	Türken	nein (F), ja (K)
Escobar-Morreale [76]	2006	76	40	26±6	31±8	Rotterdam	Spanien	Kaukasier	ja
Haap [45]	2005	57	567	27.4±1	38.9±1	Rotterdam	Deutschland	Deutsche	nein
Heinonen [77]	2005	143	245	n.a.	n.a.	Rotterdam	Finnland	Finnen	ja
Li [33]	2011	144	159	n.a.	n.a.	Rotterdam	Südkorea	Koreaner	ja
Nambiar [78]	2016	282	200	28.64±5.06	31.11±5.13	Rotterdam	Indien	Südinder	ja
Panidis [83]	2004	132	100	23.38±5.29	29.42±5.7	Rotterdam	Griechenland	Griechen	ja
Radavelli-Bagatini [14]	2013	80	1500	21.3±0.6	22.7±0.4	Rotterdam	Brasilien	Kaukasier, Afrikaner	ja
Ramezani Tehrani [70]	2013	186	156	26.6±5.6	30.8±5.6	NIH	Iran	Iraner	ja
Ranjzad [71]	2012	181	181	31.07±5.84	27.13±5.29	NIH	Iran	Iraner	ja
San Millán [53]	2004	72	42	24.6±6.9	31.1±8.0	NIH	Spanien	Kaukasier	ja
Xita [79]	2005	100	140	23.7±6.4	24.8±6.9	NIH	Griechenland	Griechen	ja
Yoshihara [80]	2009	59	97	n.a.	n.a.	JSOG	Japan	Asiaten	nein
Zhang [81]	2008	120	120	28.74±3.36	29.57±3.67	Rotterdam	China	Han-Chinesen	ja

Tabelle 5: Übersicht der Studien zum +45 T/G Polymorphismus

Die Arbeiten, die den +276 G/T Polymorphismus analysierten, kamen aus elf Ländern, hiervon fünf aus Europa, sieben aus Asien und eine aus Südamerika. Acht Arbeiten richteten sich nach den Rotterdam-Kriterien, vier nach denen des NIH. Eine Arbeit nutzte die JSOG-Kriterien aus dem Jahr 2006, die aufgrund der unterschiedlichen Ausprägung der Krankheit in Japan eingeführt wurden.

Durch die drei zusätzlichen Studien, die sich ausschließlich mit dem +45 T/G Polymorphismus befassten, ändern sich hier einige Angaben. So kamen die Arbeiten aus 13 Ländern, davon sieben aus Europa, acht aus Asien und eine aus Südamerika. Zehn Studien nutzten die Rotterdam-Kriterien, vier die des NIH und eine die der JSOG.

Abbildung 12 zeigt den Forest Plot für das dominante Modell (TT+GT vs. GG) des +276 G/T Polymorphismus. Es wurde das Fixed Effects Model verwendet. Hierbei ergab sich eine Odds Ratio von 0.79 (95% CI: 0.68-0.92), womit ein statistisch signifikantes Ergebnis vorliegt. Für das rezessive Modell (TT vs. GT+GG, Abbildung 13) wurde das Random Effects Model angewendet: die Odds Ratio liegt hier bei 0.9 (95% CI: 0.66-1.22) und es zeigt sich keine statistische Signifikanz.

Für beide Polymorphismen wurde anschließend mit Hilfe des Egger's Tests ein Hinweis auf Publication Bias gesucht. Die zugehörigen Funnel Plots, zunächst für +276 G/T, zeigen Abbildung 14 (dominantes Modell) und Abbildung 15 (rezessives Modell). Der Test ergab für das dominante Modell $p=0.293$ und für das rezessive Modell $p=0.4204$. Ein Publication Bias ist damit unwahrscheinlich.

In einer Sensitivitätsanalyse (Anhang, Abbildungen 47-50, Tabelle 12) konnte das statistisch signifikante Ergebnis des dominanten Modells (TT+GT vs. GG) in drei Fällen bestätigt werden. Dies betraf die getrennte Analyse von Europäern sowie derjenigen Studien, die entweder das HWE erfüllt oder die Rotterdam-Kriterien zur Diagnose genutzt hatten (OR 0.72, 95% CI: 0.56-0.92; OR 0.82, 95% CI: 0.68-0.98; OR 0.70, 95% CI: 0.59-0.84). In der Einzelanalyse der asiatischen Studien sowie der NIH-Studien ergab sich jedoch nun ein nicht signifikantes Ergebnis. Bei der Betrachtung des rezessiven Modells änderte sich nichts am ursprünglichen Ergebnis. Hier blieben alle Werte statistisch nicht signifikant.

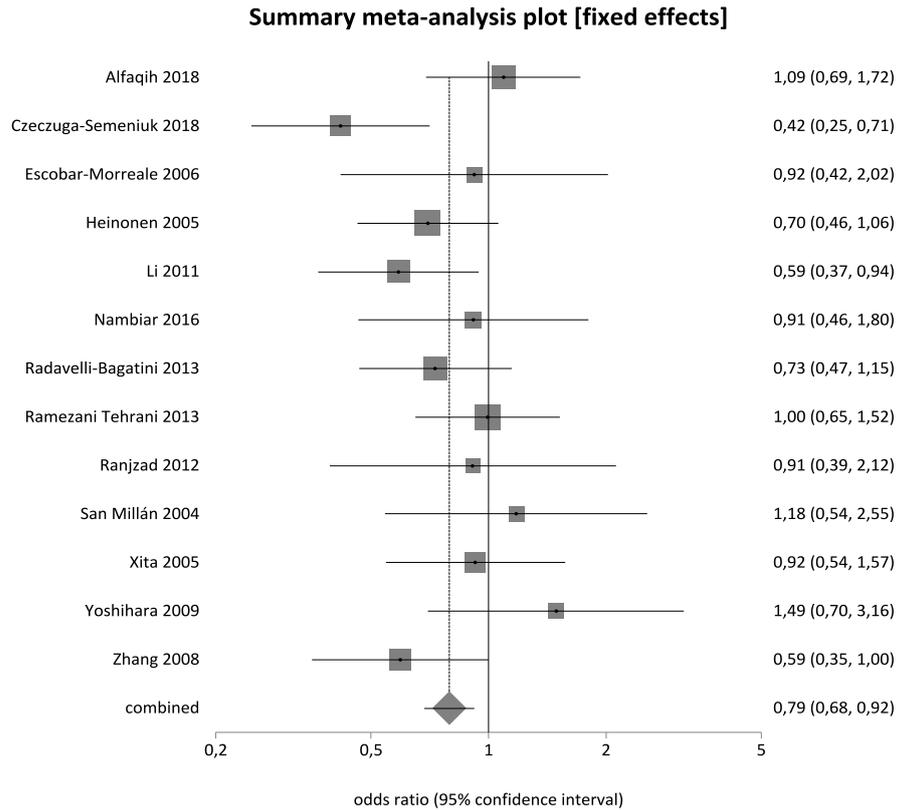


Abbildung 12: Forest Plot zum +276 G/T Polymorphismus (TT+GT vs. GG)

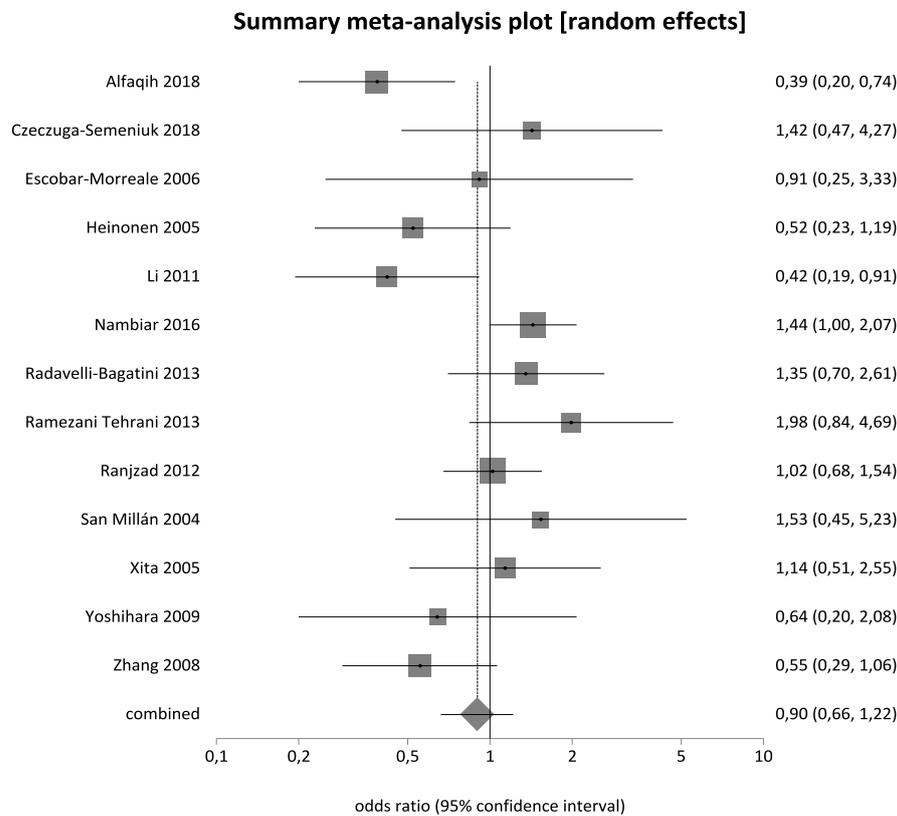


Abbildung 13: Forest Plot zum +276 G/T Polymorphismus (TT vs. GT+GG)

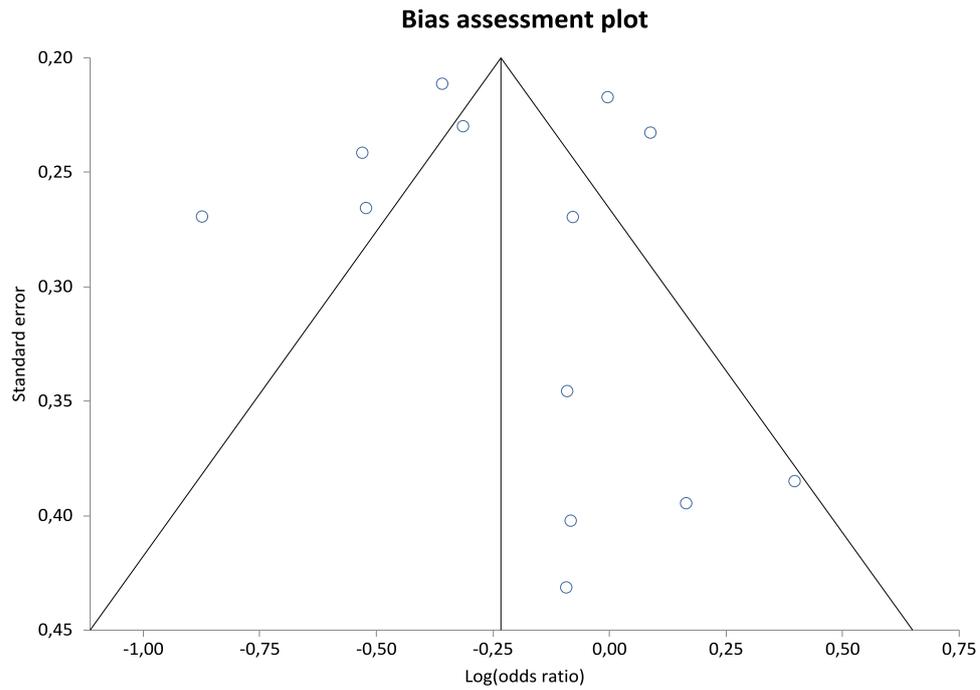


Abbildung 14: Funnel Plot zum +276 G/T Polymorphismus (TT+GT vs. GG)

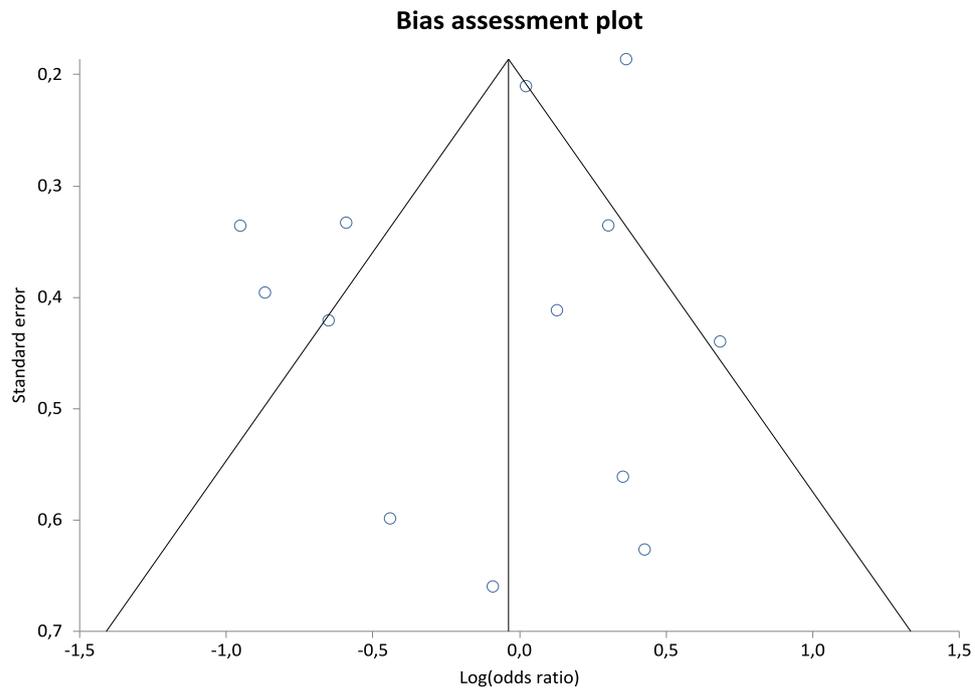


Abbildung 15: Funnel Plot zum +276 G/T Polymorphismus (TT vs. GT+GG)

Der Forest Plot für das dominante Modell (GG+GT vs. TT) des +45 T/G Polymorphismus ist in Abbildung 16 zu sehen. Unter Verwendung des Random Effects Models ergab sich eine Odds Ratio von 0.98 (95% CI: 0.80-1.20), sodass hier kein statistisch signifikantes Ergebnis vorliegt. Für das rezessive Modell (GG vs. GT+TT) wurde hingegen das Fixed Effects Model verwendet (Abbildung 17), wobei sich hier mit einer Odds Ratio von 1.6 (95% CI: 1.10-2.31) ein statistisch signifikantes Ergebnis zeigt.

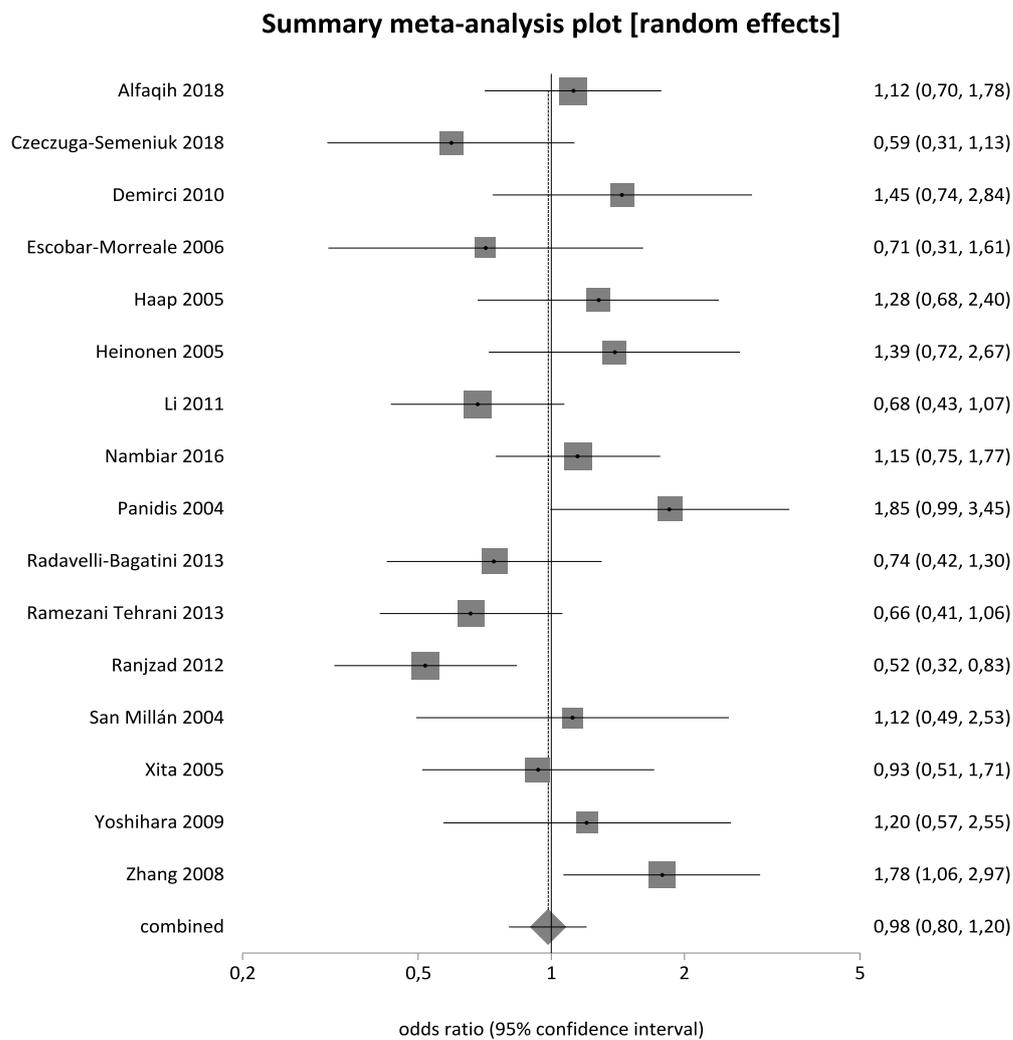


Abbildung 16: Forest Plot zum +45 T/G Polymorphismus (GG+GT vs. TT)

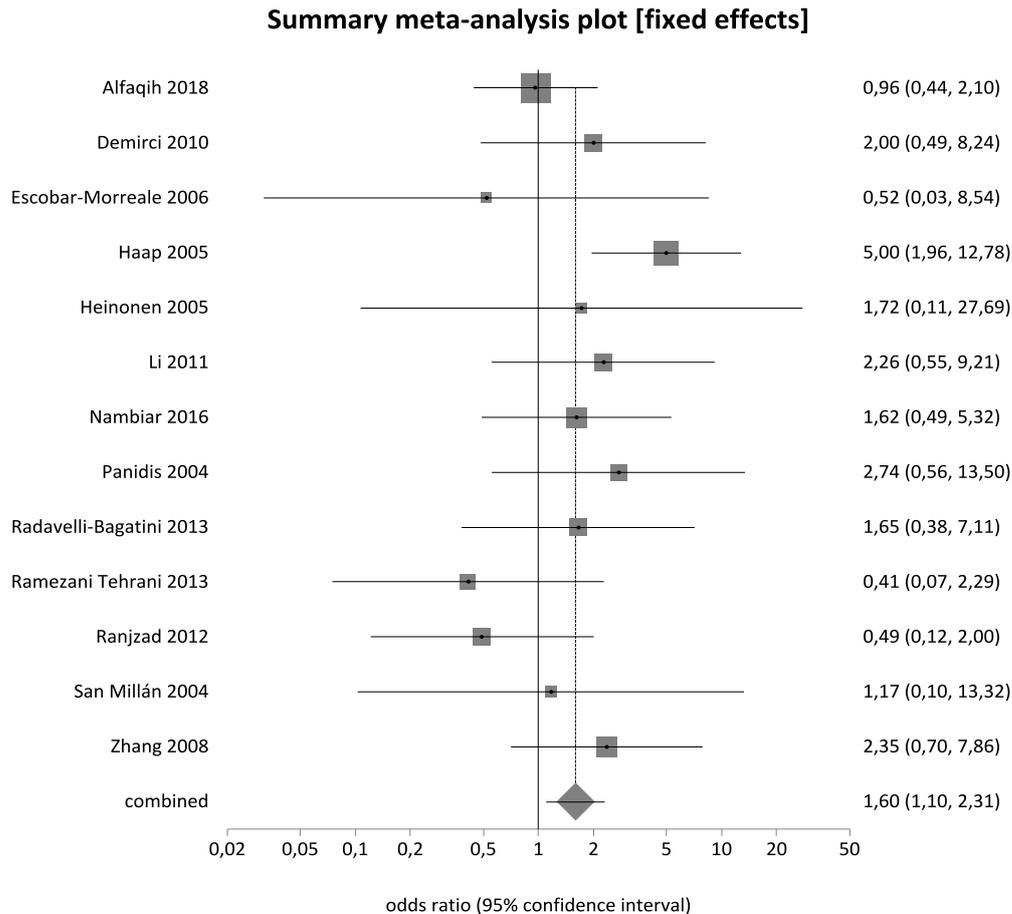


Abbildung 17: Forest Plot zum +45 T/G Polymorphismus (GG vs. GT+TT)

Die Funnel Plots, nun für den +45 T/G Polymorphismus, sind in Abbildung 18 (dominantes Modell) und 19 (rezessives Modell) dargestellt. Der Egger's Test ergab für das dominante Modell einen Wert von $p=0.39$ und für das rezessive Modell einen Wert von $p=0.51$. Ein Hinweis auf Publication Bias liegt also auch bei diesem Polymorphismus nicht vor.

Die anschließend durchgeführten Sensitivitätsanalysen führten im dominanten Modell (GG+GT vs. TT) nur zu einer Änderung als alle Studien eingeschlossen wurden, die die NIH-Kriterien zur Diagnose genutzt hatten. Hier war das Ergebnis nun statistisch signifikant (OR 0.69, 95% CI: 0.53-0.91). Bei der Analyse des rezessiven Modells (GG vs. GT+TT) hatten drei Untersuchungen Einfluss auf das Resultat. Dies betraf ebenfalls die NIH-Studien sowie diejenigen, die das HWE erfüllten oder asiatischen Ursprungs waren. In diesen Fällen war das Ergebnis jedoch nun nicht mehr signifikant (Anhang, Abbildungen 51-54, Tabelle 13).

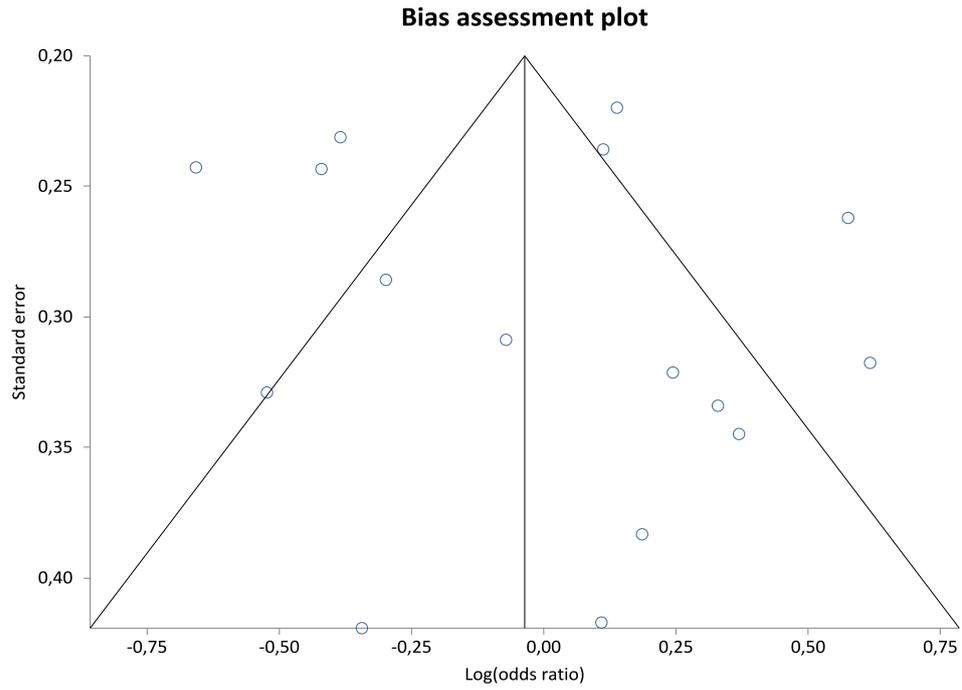


Abbildung 18: Funnel Plot zum +45 T/G Polymorphismus (GG+GT vs. TT)

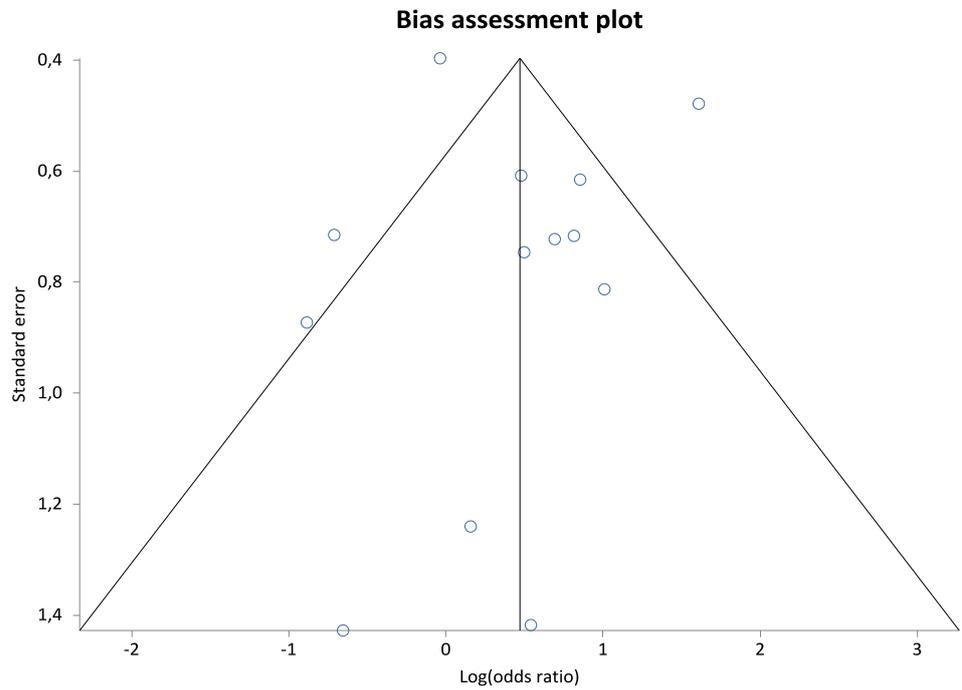


Abbildung 19: Funnel Plot zum +45 T/G Polymorphismus (GG vs. GT+TT)

9.4 CAPN10 UCSNP-43 G/A, rs3792267

Durch die Literaturrecherche (Abbildung 20) wurden zehn Studien zum UCSNP-43 gefunden. Sie stammen aus insgesamt acht Ländern, davon jeweils vier aus Asien und Europa und zwei aus Südamerika. Die Gesamtzahl der Fälle beläuft sich auf 1869, die der Kontrollen auf 2157 Probanden. Die Teilnehmerzahl reichte von 94 bis zu insgesamt 868 in der größten Studie. Das mittlere Alter der Probanden war für die Fälle in drei Arbeiten nicht angegeben; in den verbleibenden Studien waren die jüngsten Patienten 14.5 und die ältesten 28.8 Jahre alt. Die Kontrollen waren zwischen 14 und 38.9 Jahre alt, wobei die Altersangabe bei fünf Studien fehlte. Achtmal wurden die Diagnosekriterien nach der Richtlinie aus Rotterdam verwendet, zweimal nach den Empfehlungen des NIH. Die Details zu jeder Studie sind Tabelle 6 zu entnehmen.

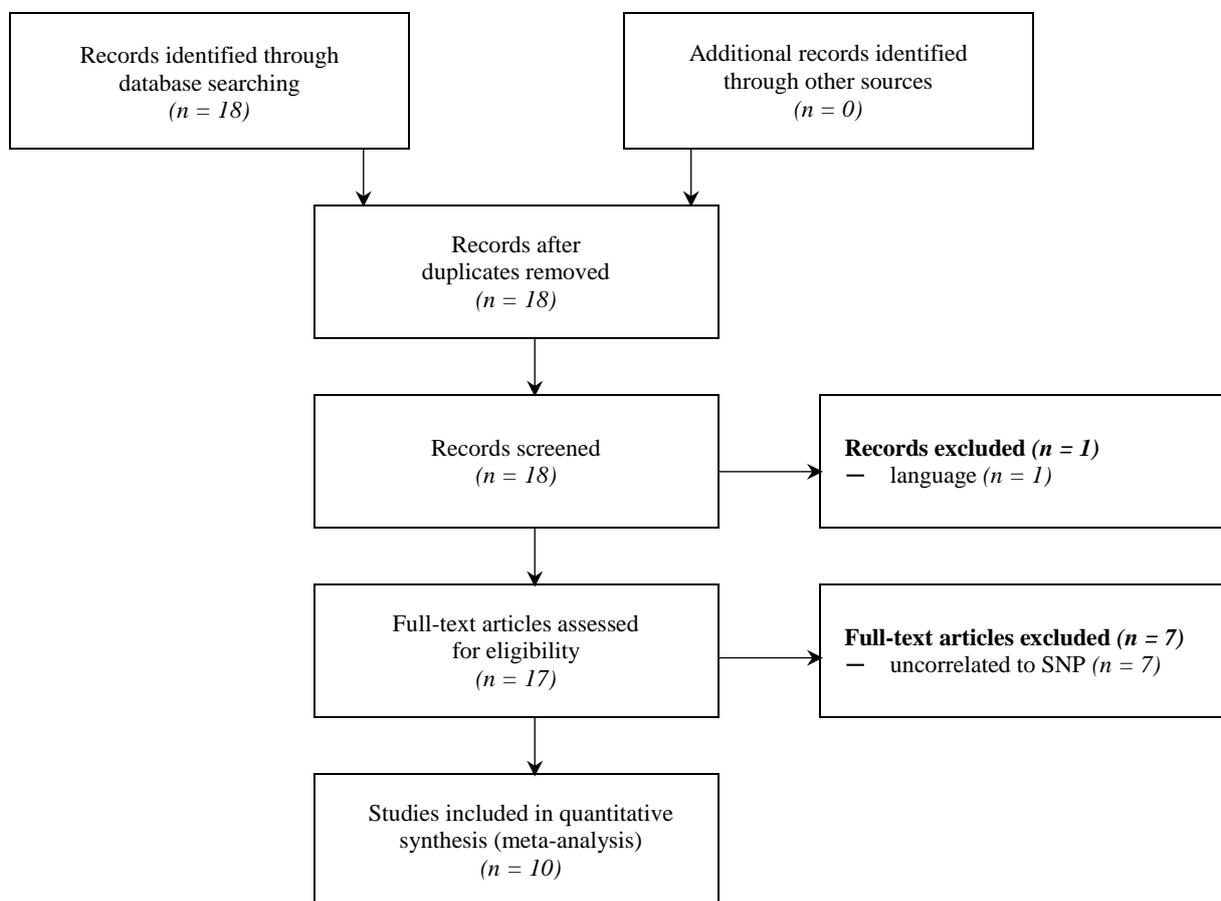


Abbildung 20: Flussdiagramm zum UCSNP-43

Autor	Jahr	n(F)	n(K)	mittleres Alter (F)	mittleres Alter (K)	Diagnosekriterien	Land	Ethnie	HWE erfüllt
Anastasia [10]	2015	668	200	24.23±5.89	n.a.	Rotterdam	Griechenland	Griechen	ja
Dasgupta [84]	2012	250	299	n.a.	n.a.	Rotterdam	Indien	Sünder	ja (F), nein (K)
González [85]	2002	55	93	n.a.	n.a.	Rotterdam	Spanien	Kaukasier	ja
Haap [45]	2005	57	567	27.4±1	38.9±1	Rotterdam	Deutschland	Deutsche	ja
Haddad [35]	2002	331	525	n.a.	n.a.	Rotterdam	UK	Europäer	ja
Márquez [86]	2008	50	70	28.8±8.2	28.6±8.6	NIH	Chile	Chilenen	ja
Reddy [52]	2016	248	210	19-35	n.a.	Rotterdam	Indien	Inder	ja
Unsal [11]	2009	44	50	14.5±1.3	14.0±3.3	Rotterdam	Türkei	Türken	ja
Wiltgen [87]	2007	59	29	20.63±5.83	26.48±10.43	NIH	Brasilien	Südbrasilianer	ja
Yilmaz [88]	2009	107	114	26.12±5.14	25.68±6.78	Rotterdam	Türkei	Türken	ja

Tabelle 6: Übersicht der Studien zum UCSNP-43

Abbildungen 21 und 22 zeigen die Forest Plots zum dominanten (AA+GA vs. GG) und zum rezessiven Modell (AA vs. GA+GG). In beiden Fällen wurde mit dem Fixed Effects Model gearbeitet. Dabei ergab sich für das dominante Modell eine Odds Ratio von 1.12 (95% CI: 0.94-1.33) und für das rezessive Modell von 1.06 (95% CI: 0.73-1.53). Somit liegt für keine der beiden Analysen ein statistisch signifikantes Ergebnis vor.

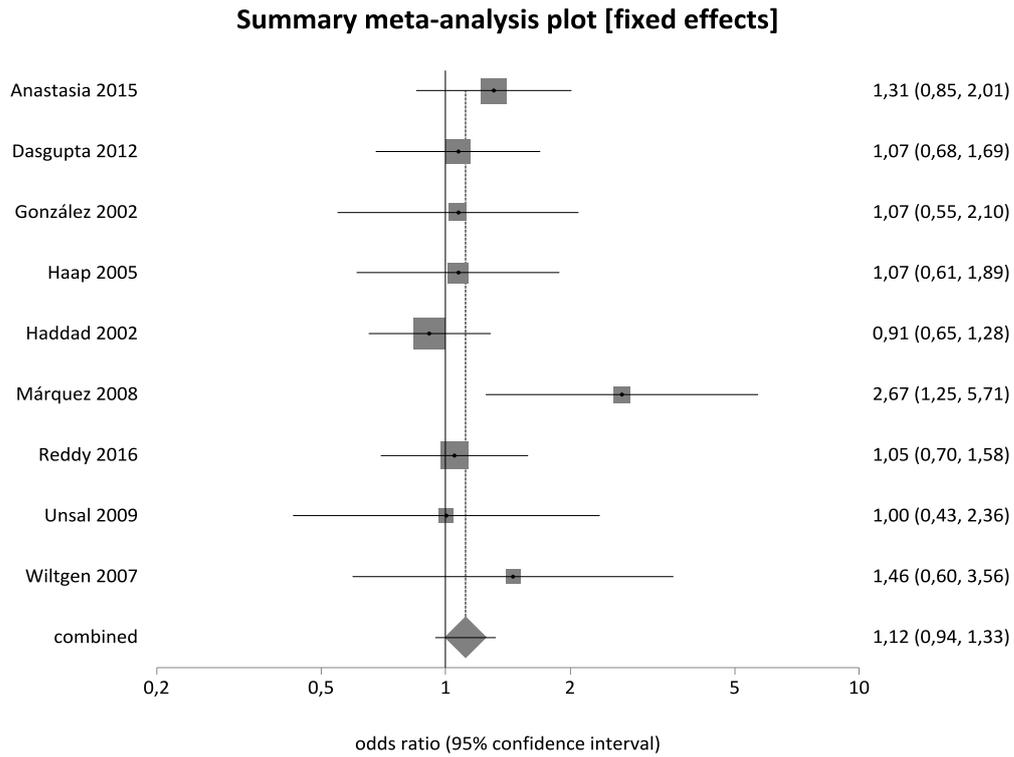


Abbildung 21: Forest Plot zum UCSNP-43 (AA+GA vs. GG)

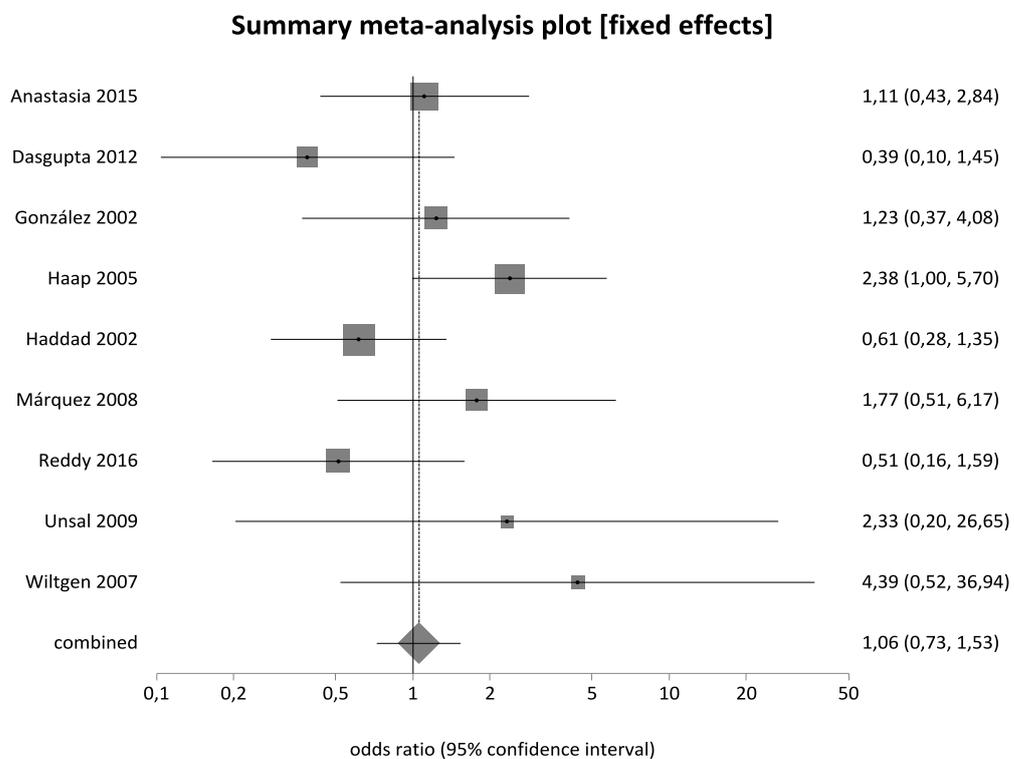


Abbildung 22: Forest Plot zum UCSNP-43 (AA vs. GA+GG)

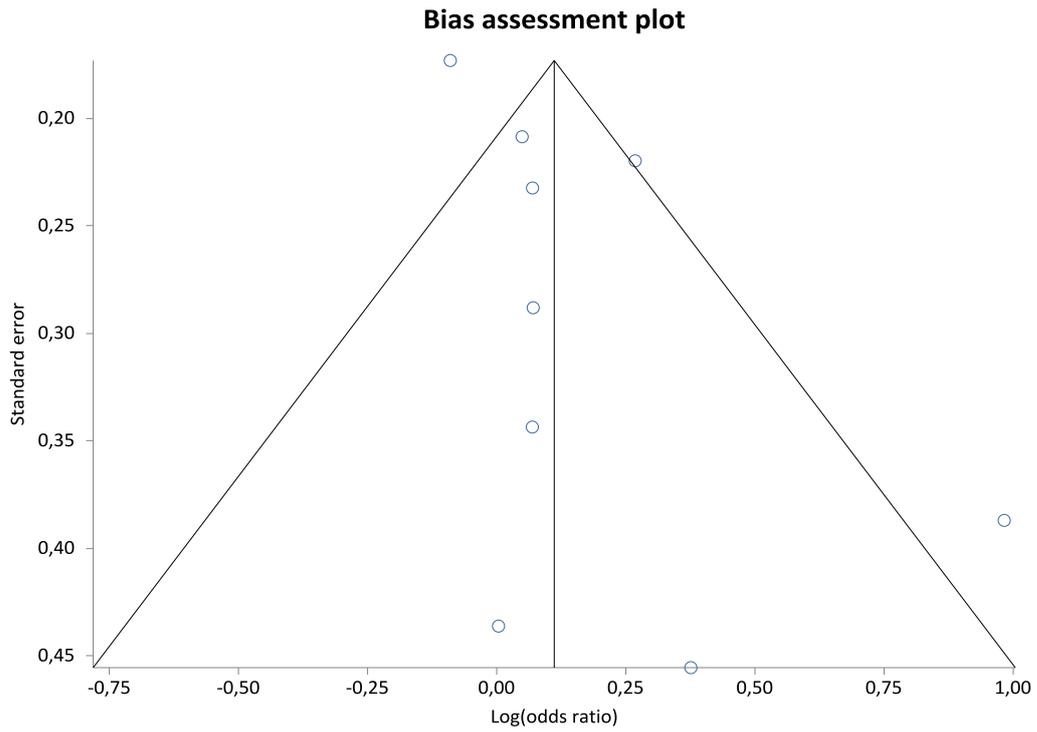


Abbildung 23: Funnel Plot zum UCSNP-43 (AA+GA vs. GG)

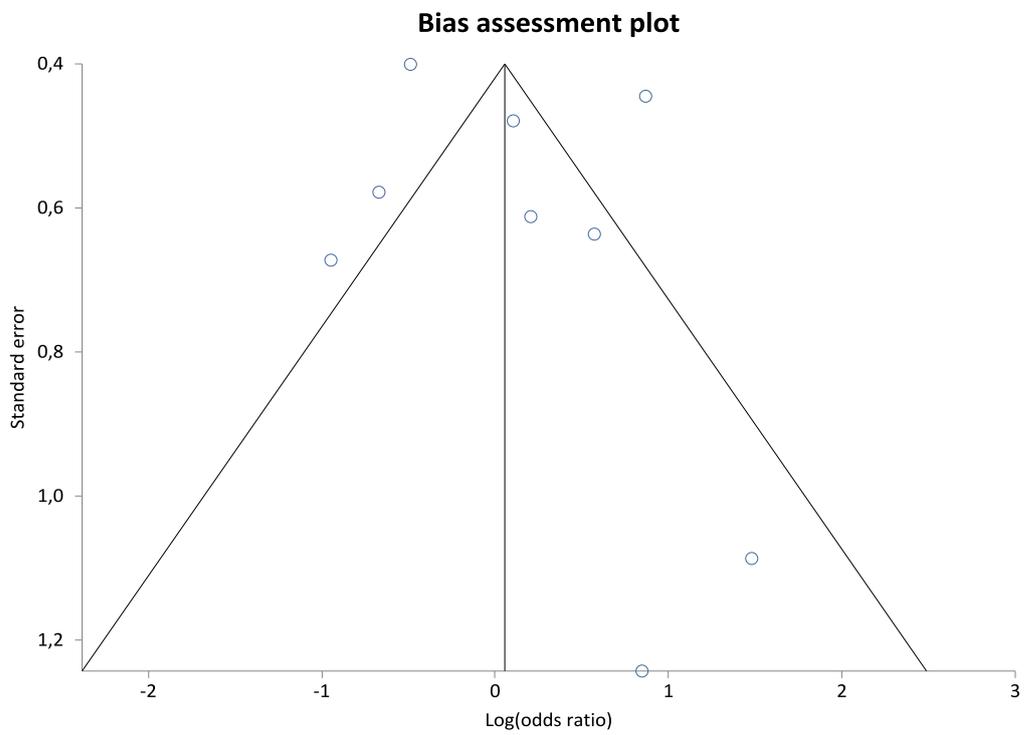


Abbildung 24: Funnel Plot zum UCSNP-43 (AA vs. GA+GG)

Um einen möglichen Publication Bias erkennen zu können, wurde jeweils ein Funnel Plot erstellt, der in Abbildung 23 (dominantes Modell) und in Abbildung 24 (rezessives Modell) zu sehen ist. Die Durchführung des Egger's Test ergab jedoch für beide Modelle keinen Hinweis auf einen Publication Bias (dominant: $p=0.1268$, rezessiv: $p=0.4743$).

Bei der Untersuchung des dominanten Modells (AA+GA vs. GG) zeigte eine Sensitivitätsanalyse ein statistisch signifikantes Ergebnis. Hierbei handelte es sich um diejenigen Arbeiten, die die Kriterien des NIH zur Diagnose verwendet hatten (OR 2.07, 95% CI: 1.16-3.70). Im rezessiven Modell (AA vs. GA+GG) blieben alle Analysen statistisch nicht signifikant (Anhang, Abbildungen 55-58, Tabelle 14).

Eine Arbeit hatte Frauen mit idiopathischem Hirsutismus als Kontrollen rekrutiert. Da der Grund hierfür nicht geklärt werden konnte und diese Probanden im Gegensatz zu den anderen Studienkontrollen also nicht vollständig gesund waren, wurde diese Arbeit in einer Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen. Auch dies beeinflusste das Ergebnis jedoch nicht: Mit einer Odds Ratio von 1.11 (95% CI: 0.93-1.33) im dominanten Modell und von 0.82 (95% CI: 0.54-1.26) im rezessiven Modell lag auch hier keine statistische Signifikanz vor (Daten nicht gezeigt).

9.5 FSHR Ala307Thr G/A (rs6165) und Asn680Ser G/A (rs6166) Polymorphismen

Insgesamt wurden 13 Studien gefunden, wovon neun Stück beide Polymorphismen untersuchten. Drei Arbeiten kamen für den Asn680Ser Polymorphismus hinzu und eine Arbeit für den Ala307Thr Polymorphismus. Im Flussdiagramm in Abbildung 25 ist dies genauer beschrieben.

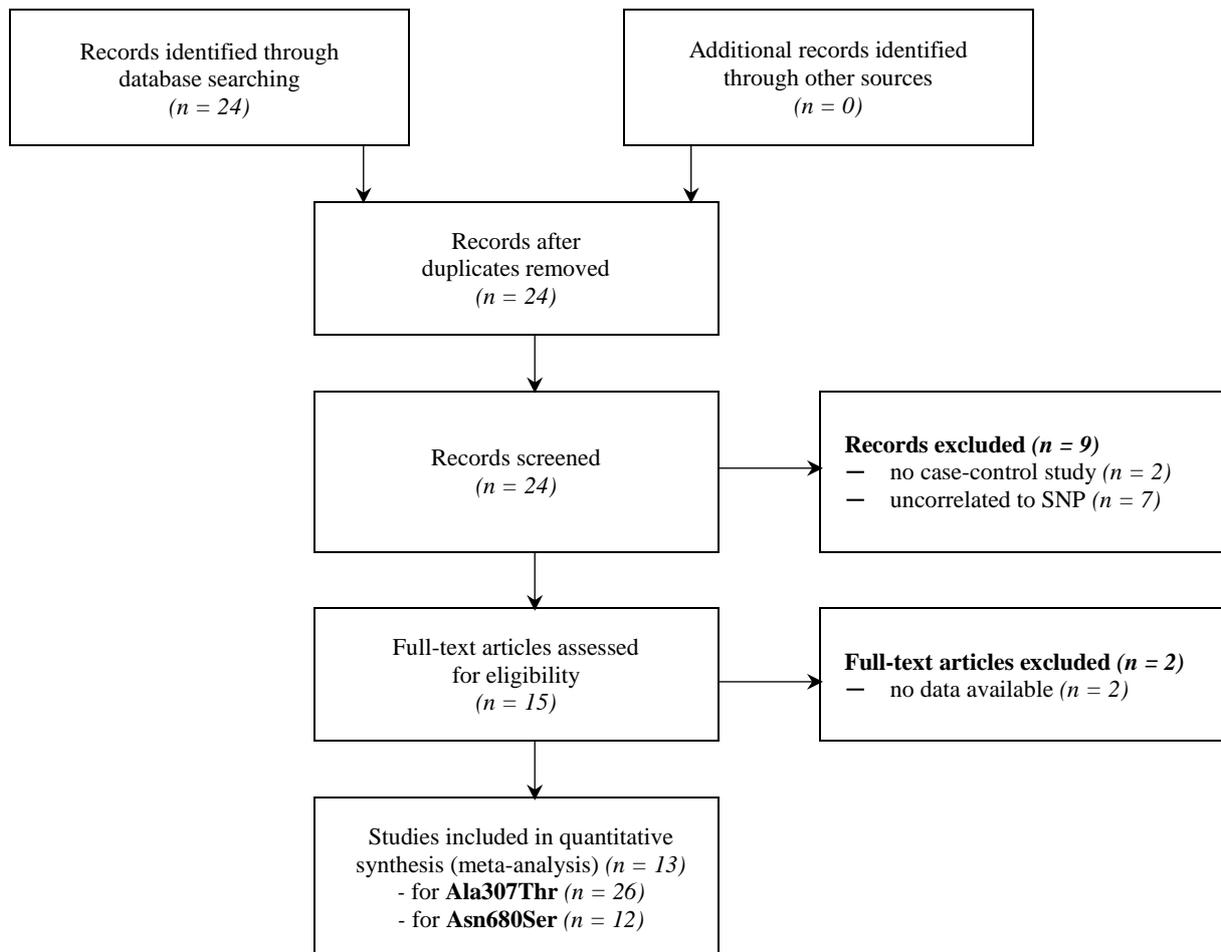


Abbildung 25: Flussdiagramm zum Ala307Thr und Asn680Ser Polymorphismus

Die Analyse des Ala307Thr Polymorphismus beinhaltet zehn Studien aus sieben Ländern. Bis auf eine europäische Arbeit stammen alle aus Asien. Die Probandenzahl beläuft sich insgesamt auf 1708 Fälle und 2161 Kontrollen, wobei die kleinste Studie 94 und die größte 1152 Personen untersuchte. Das mittlere Alter wurde für die Fälle zweimal, für die Kontrollen dreimal nicht angegeben oder nicht berechnet. Es reicht in den übrigen Studien von 14.5 bis 32.73 (Fälle) und von 14 bis 33.25 Jahren (Kontrollen). Alle Studien verwendeten die Diagnosekriterien nach Rotterdam.

Für den Asn680Ser Polymorphismus wurden insgesamt zwölf Studien aus neun Ländern gefunden. Auch hier kam der überwiegende Teil mit zehn Arbeiten aus Asien, lediglich zwei waren europäischen Ursprungs. Es wurden insgesamt 2447 Fälle und 5382 Kontrollen untersucht. Die Probandenzahl pro Studie reichte von 94 bis 3514 Personen. Das mittlere Alter betrug für die Fälle 14.5 bis 31.1 und für

die Kontrollen 14 bis 32.7 Jahren. Hier war der Wert in fünf Studien nicht angegeben oder berechnet worden. Alle Arbeiten nutzten die Rotterdam-Richtlinien für die Diagnose. Die Studienmerkmale sind in den Tabellen 7 und 8 zu erkennen.

Autor	Jahr	n(F)	n(K)	mittleres Alter (F)	mittleres Alter (K)	Diagnose-kriterien	Land	Ethnie	HWE erfüllt
Dolfín [38]	2011	40	66	32.73±2.98	33.25±2.76	Rotterdam	Italien	Italiener	ja (F), nein (K)
Du [36]	2010	60	92	n.a.	n.a.	Rotterdam	China	Han-Chinesen	ja
Fu [6]	2013	384	768	28.3±2.2	27.7±1.8	Rotterdam	China	Han-Chinesen	ja
Gu [37]	2010	235	128	n.a.	n.a.	Rotterdam	Süd-korea	Koreaner	ja
Kim [3]	2017	377	388	28.5±4.9	28.5±4.9	Rotterdam	Süd-korea	Koreaner	ja
Liaqat [89]	2015	96	96	26.87±4.42	26.02±3.52	Rotterdam	Pakistan	Pakistaner	ja
Singhasena [90]	2014	133	132	26.6±5.3	20-40	Rotterdam	Thailand	Thailänder	ja
Tong [91]	2000	124	236	25.4±6.7	32.7±4.6	Rotterdam	Singapur	Chinesen	ja
Unsal [11]	2009	44	50	14.5±1.3	14.0±3.3	Rotterdam	Türkei	Türken	ja
Wu [92]	2014	215	205	30.02±4.92	31.06±4.89	Rotterdam	China	Han-Chinesen	ja

Tabelle 7: Übersicht der Studien zum Ala307Thr Polymorphismus

Autor	Jahr	n(F)	n(K)	mittleres Alter (F)	mittleres Alter (K)	Diagnose-kriterien	Land	Ethnie	HWE erfüllt
Almawi [9]	2015	203	211	28.3±6.1	26.9±7.7	Rotterdam	Bahrain	Araber	ja
Du [36]	2010	60	92	n.a.	n.a.	Rotterdam	China	Han-Chinesen	ja
Fu [6]	2013	384	768	28.3±2.2	27.7±1.8	Rotterdam	China	Han-Chinesen	ja
Gu [37]	2010	235	128	n.a.	n.a.	Rotterdam	Südkorea	Koreaner	nein (F), ja (K)
Kim [3]	2017	377	388	28.5±4.9	28.5±4.9	Rotterdam	Südkorea	Koreaner	ja
Liaqat [89]	2015	96	96	26.87±4.42	26.02±3.52	Rotterdam	Pakistan	Pakistaner	ja
Mohiyiddeen [93]	2012	58	80	31.1±4.3	n.a.	Rotterdam	UK	n.a.	ja
Singhasena [90]	2014	133	132	26.6±5.3	20-40	Rotterdam	Thailand	Thailänder	ja
Tong [91]	2001	124	236	25.4±6.7	32.7±4.6	Rotterdam	Singapur	Chinesen	ja (F), nein(K)
Unsal [11]	2009	44	50	14.5±1.3	14.0±3.3	Rotterdam	Türkei	Türken	ja
Valkenburg [94]	2009	518	2996	n.a.	n.a.	Rotterdam	Niederlande	Kaukasier	ja
Wu [92]	2014	215	205	30.02±4.92	31.06±4.89	Rotterdam	China	Han-Chinesen	ja

Tabelle 8: Übersicht der Studien zum Asn680Ser Polymorphismus

Der Forest Plot zum dominanten Modell (AA+GA vs. GG) des Ala307Thr Polymorphismus ist in Abbildung 26 zu sehen. Unter Verwendung des Random Effects Models ergab sich eine Odds Ratio von 0.91 (95% CI: 0.65-1.26). Somit liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor. Für das rezessive Modell (AA vs. GA+GG, Abbildung 27) wurde dagegen das Fixed Effects Model genutzt. Die Odds Ratio lag hier bei 0.96 (95% CI: 0.84-1.09) und zeigt ebenfalls keine statistische Signifikanz.

Summary meta-analysis plot [random effects]

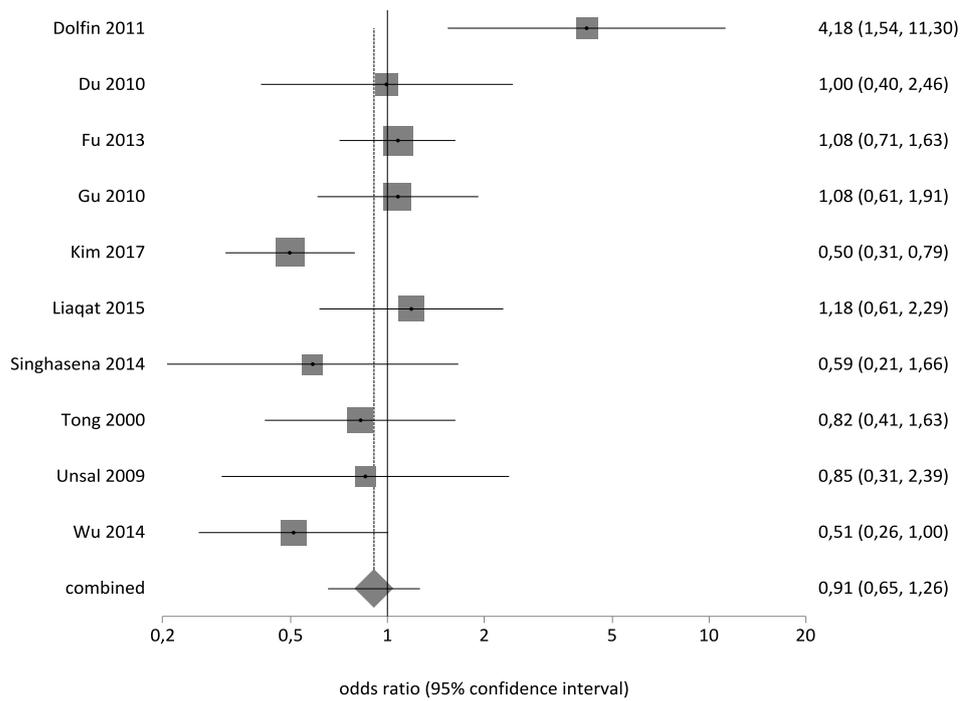


Abbildung 26: Forest Plot zum Ala307Thr Polymorphismus (AA+GA vs. GG)

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

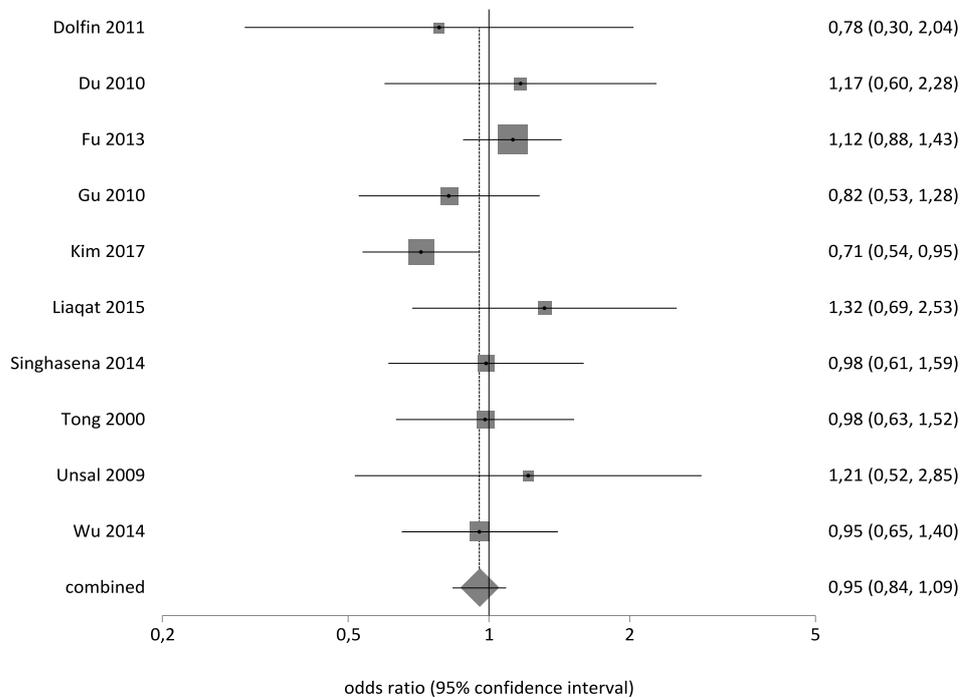


Abbildung 27: Forest Plot zum Ala307Thr Polymorphismus (AA vs. GA+GG)

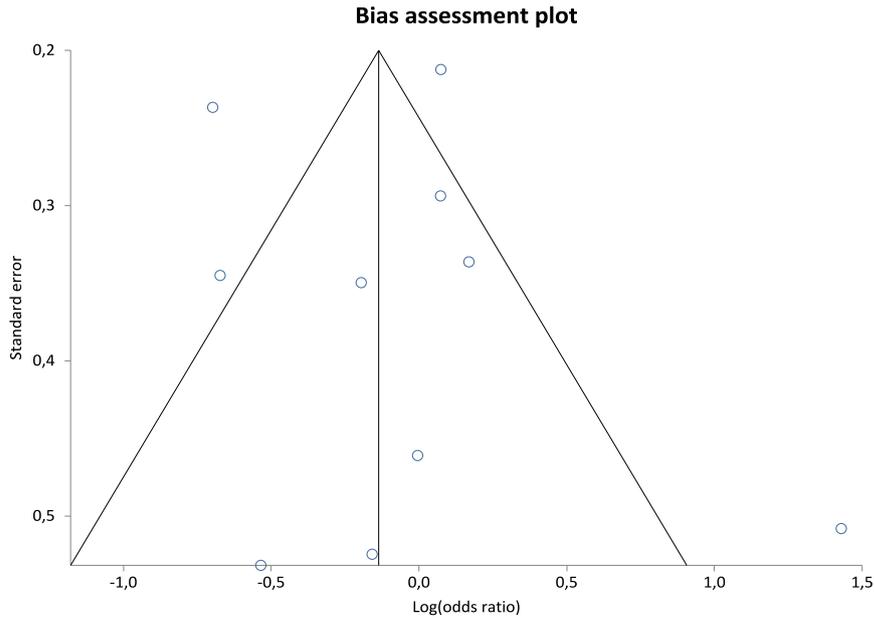


Abbildung 28: Funnel Plot zum Ala307Thr Polymorphismus (AA+GA vs. GG)

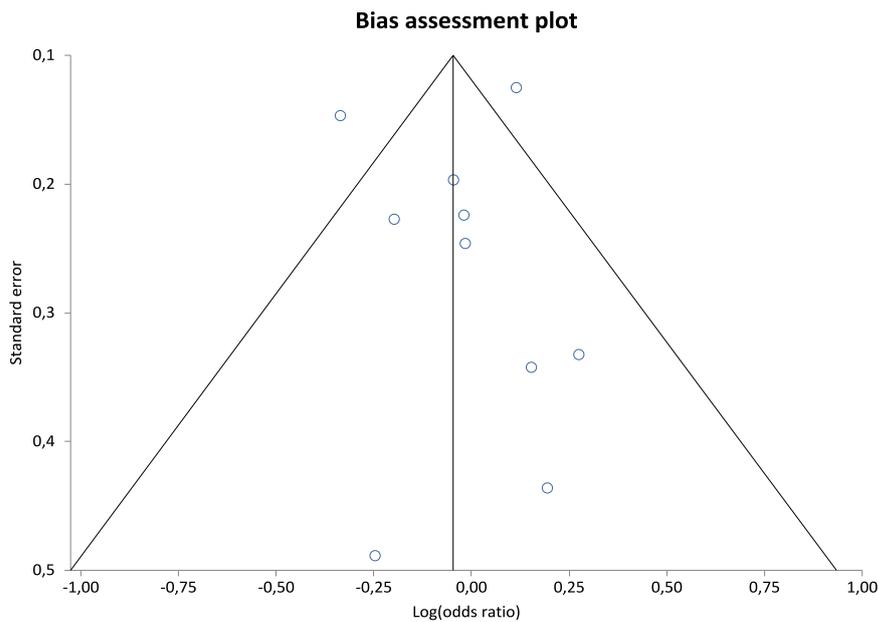


Abbildung 29: Funnel Plot zum Ala307Thr Polymorphismus (AA vs. GA+GG)

Anschließend wurde für beide Modelle der Egger's Test durchgeführt. Beim dominanten Modell ergab er einen Wert von $p=0.4861$ und beim rezessiven Modell einen Wert von $p=0.6405$. Somit liegt in keiner der beiden Analysen ein Hinweis auf Publication Bias vor. Abbildungen 28 und 29 zeigen die dazugehörigen Funnel Plots.

Keine der anschließend durchgeführten Sensitivitätsanalysen hatte einen Einfluss auf die Ergebnisse (Anhang, Abbildungen 59-62, Tabelle 15).

Für das dominante Modell (AA+GA vs. GG) des Asn680Ser Polymorphismus wurde mit dem Fixed Effects Model gearbeitet. Es ergab sich eine Odds Ratio von 0.82 (95% CI: 0.71-0.95). Somit liegt eine statistische Signifikanz vor. Abbildung 30 verdeutlicht die Analyse. Ebenso wurde das Fixed Effects Model für das rezessive Modell verwendet (AA vs. GA+GG, Abbildung 31). Auch hier ergab sich kein statistisch signifikantes Ergebnis: die Odds Ratio lag bei 0.92 (95% CI: 0.83-1.03).

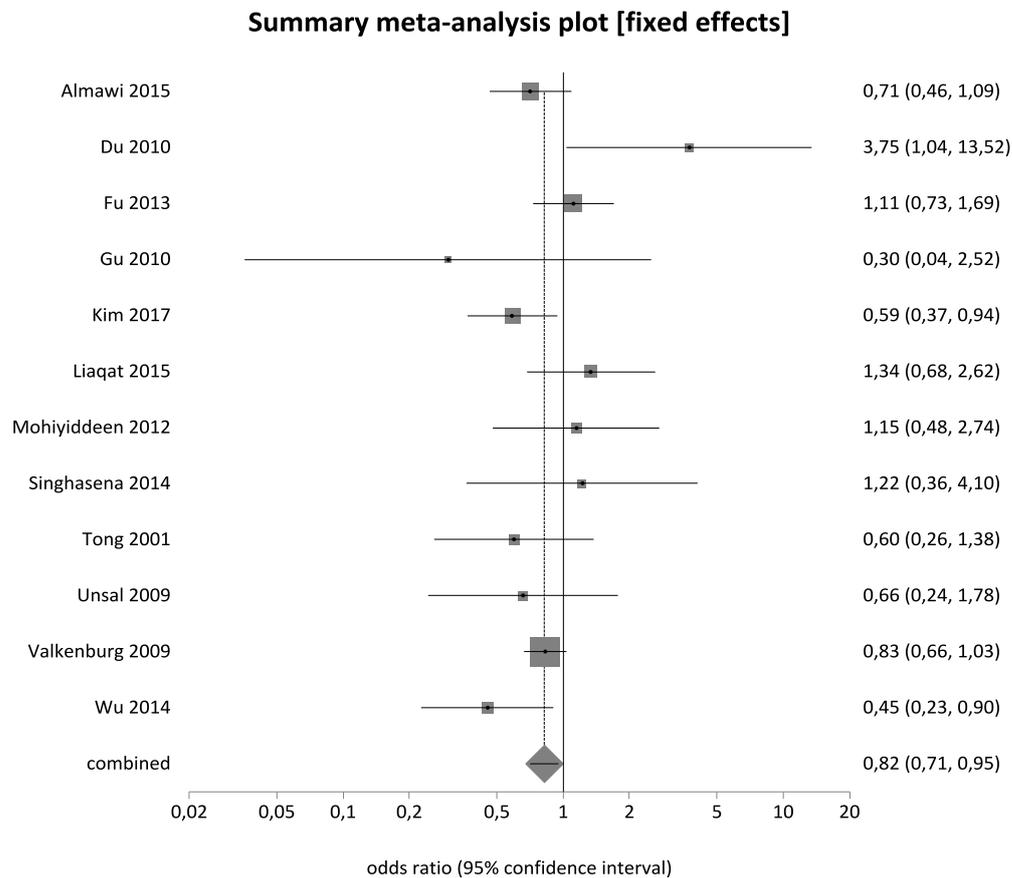


Abbildung 30: Forest Plot zum Asn680Ser Polymorphismus (AA+GA vs. GG)

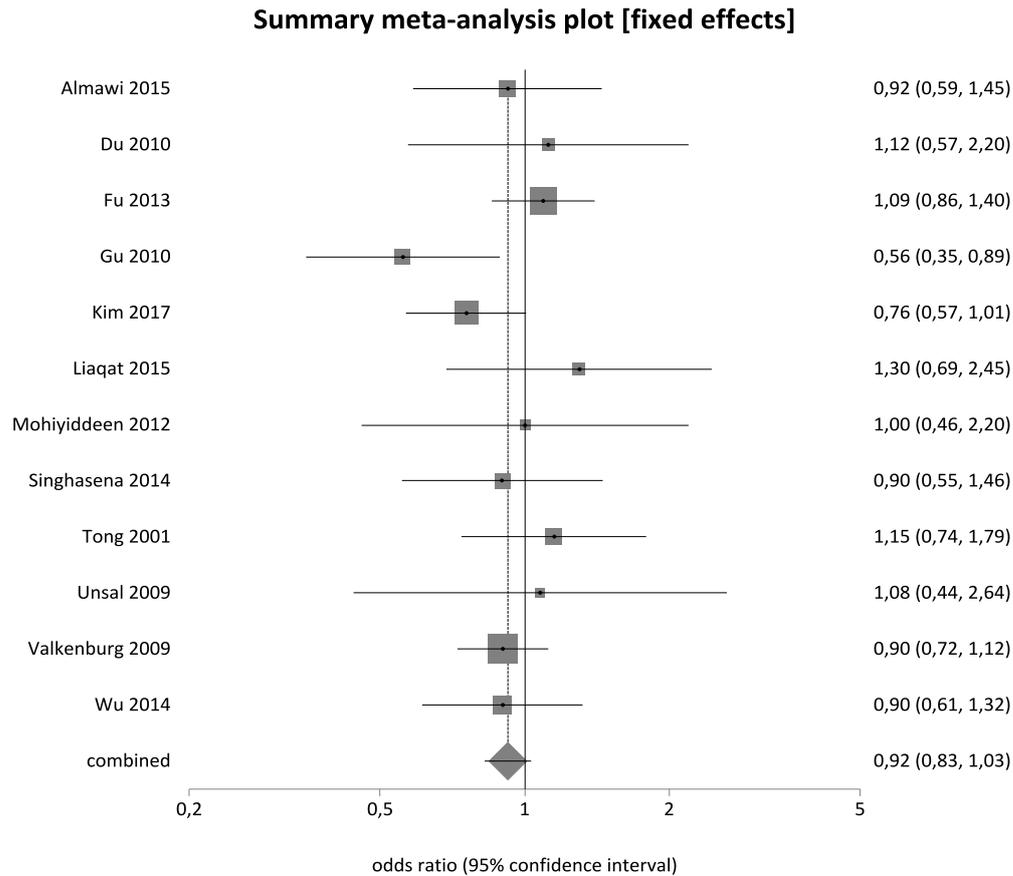


Abbildung 31: Forest Plot zum Asn680Ser Polymorphismus (AA vs. GA+GG)

Abbildungen 32 und 33 zeigen die Funnel Plots, die für beide Modelle erstellt wurden. Der Egger's Test für das dominante Modell ergab einen Wert von $p=0.7908$, der für das rezessive Modell von $p=0.7083$. In beiden Fällen lässt sich also kein Publication Bias vermuten.

Im dominanten Modell (AA+GA vs. GG) hatte lediglich die Sensitivitätsanalyse der europäischen Studien einen Einfluss auf das Ergebnis und zeigte nun keine statistische Signifikanz mehr. Im Falle des rezessiven Modells (AA vs. GA+GG) änderte sich keins der Resultate, sodass alle Werte statistisch nicht signifikant blieben (Anhang, Abbildungen 63-66, Tabelle 16).

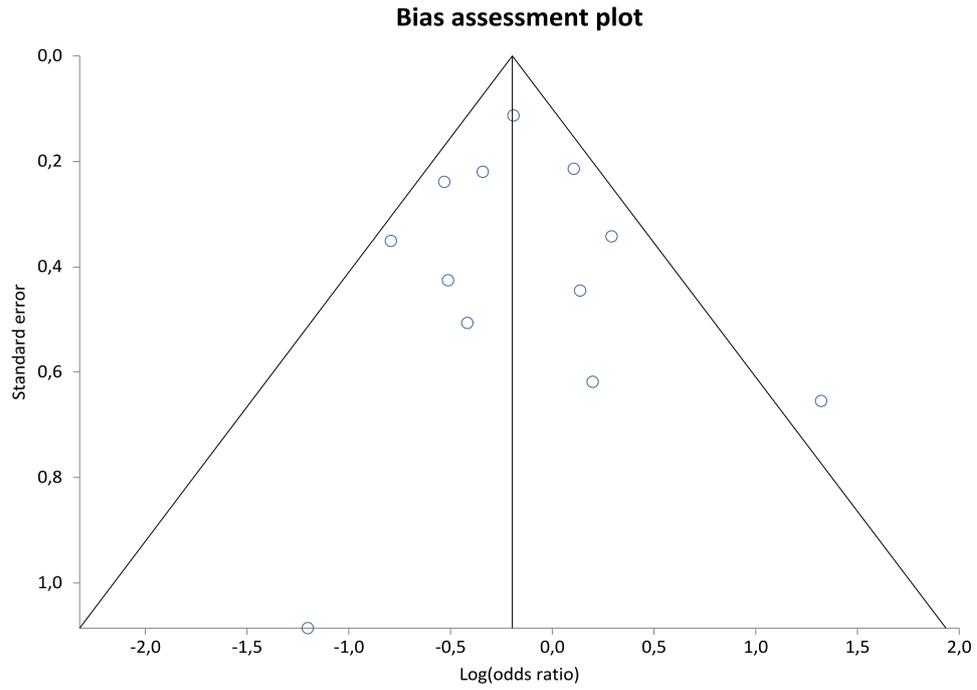


Abbildung 32: Funnel Plot zum Asn680Ser Polymorphismus (AA+GA vs. GG)

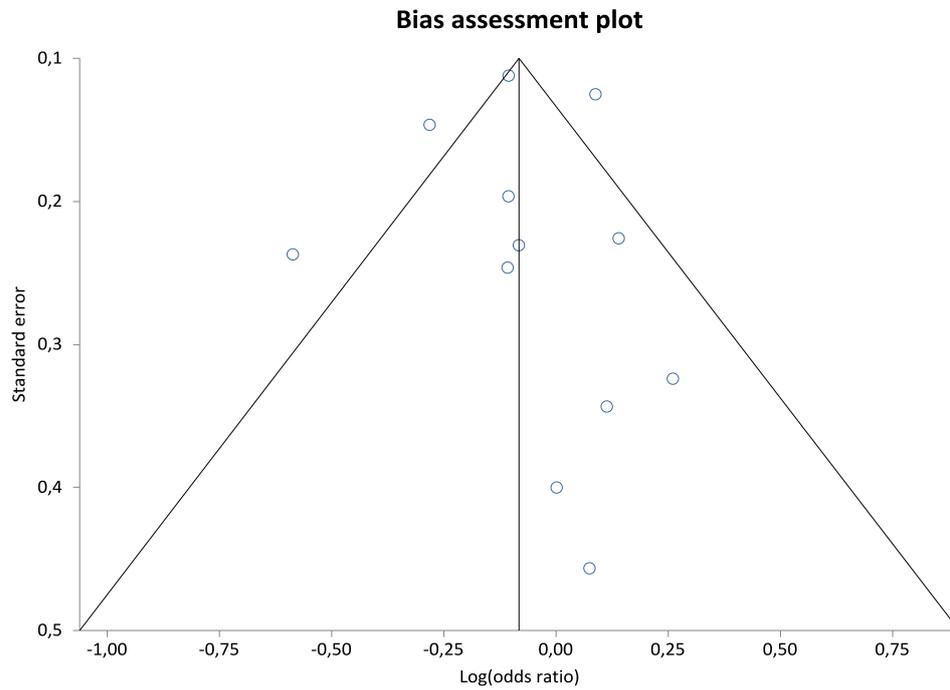


Abbildung 33: Funnel Plot zum Asn680Ser Polymorphismus (AA vs. GA+GG)

9.6 TCF7L2 IVS3 C/T Polymorphismus, rs7903146

Es wurden acht Studien zu diesem Polymorphismus gefunden, wovon eine Arbeit zwei getrennte Kohorten britischen und finnischen Ursprungs untersuchte. Die Daten hieraus wurden für die statistische Untersuchung in dieser Metaanalyse sowie in den Sensitivitätsanalysen wie zwei einzelne Studien behandelt, im übrigen Text werden sie allerdings als eine Veröffentlichung gezählt. Abbildung 34 zeigt den Ablauf der Literaturrecherche.

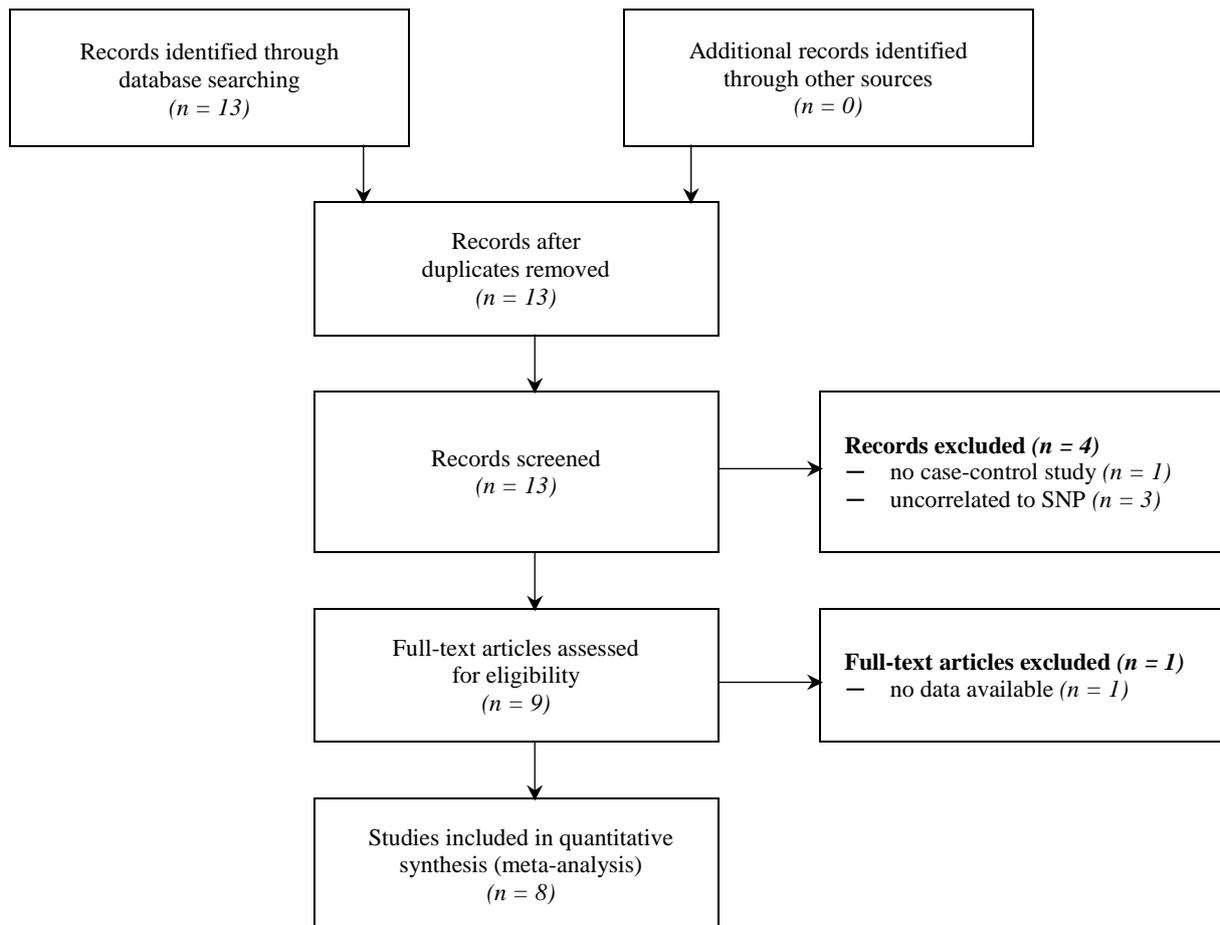


Abbildung 34: Flussdiagramm zum IVS3 C/T Polymorphismus

Tabelle 9 zeigt die Details der einzelnen Arbeiten. Sie stammen aus acht Ländern, davon kommen vier aus Asien, drei aus Europa und eine aus Südamerika. Insgesamt zählten die Studien 2616 Fälle und 3841 Kontrollen; die kleinste Studie hatte 269, die größte 1601 Teilnehmer. Das mittlere Alter der Fallgruppe reichte von 22.8 bis 32 Jahren. Eine Studie hatte diesen Wert nicht berechnet. Die Kontrollen hatten ein mittleres Alter von 25.2 bis 30.6 Jahren, wobei hier zwei Studien keine Angaben machten. Alle Arbeiten richteten sich nach den Rotterdam-Diagnosekriterien.

Autor	Jahr	n(F)	n(K)	mittleres Alter (F)	mittleres Alter (K)	Diagnosekriterien	Land	Ethnie	HWE erfüllt
Barber UK cohort [95]	2007	358	1243	32.0±7.1	n.a.	Rotterdam	UK	Briten, Iren	ja
Barber FIN cohort [95]	2007	476	936	31±0	31±0	Rotterdam	UK	Finnen	ja
Ben-Salem [96]	2014	119	150	29.8±4.7	30.6±5.9	Rotterdam	Bahrain	Tunesier	ja
Christopoulos [12]	2008	183	148	23.9±5.17	26.24±7.08	Rotterdam	Griechenland	Griechen	nein (F), ja (K)
Kim [97]	2012	377	386	28.5±4.9	28.5±4.9	Rotterdam	Südkorea	Koreaner	ja
Ramos [98]	2013	200	102	22.8±6.6	25.2±7.6	Rotterdam	Brasilien	Südbrasilianer	nein (F), ja (K)
Reddy [52]	2016	248	210	14-40	14-47	Rotterdam	Indien	Südinder	ja
Včelák [39]	2012	329	376	27.5±6.3	29.9±10.8	Rotterdam	Tschechien	Tschechen	ja
Xu [4]	2010	326	290	26.39±4.12	30.06±3.47	Rotterdam	China	Han-Chinesen	ja

Tabelle 9: Übersicht der Studien zum IVS3 C/T Polymorphismus

In Abbildung 35 ist der Forest Plot zum dominanten Modell (TT+CT vs. CC) zu sehen. Hier wurde das Fixed Effects Model verwendet und es ergab sich eine Odds Ratio von 1.05 (95% CI: 0.93-1.18). Somit liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, ebenso wie für das rezessive Modell (TT vs. CT+CC, Abbildung 36): Auch hier wurde mit dem Fixed Effects Model gearbeitet und die Odds Ratio lag bei 1.16 (95% CI: 0.94-1.44).

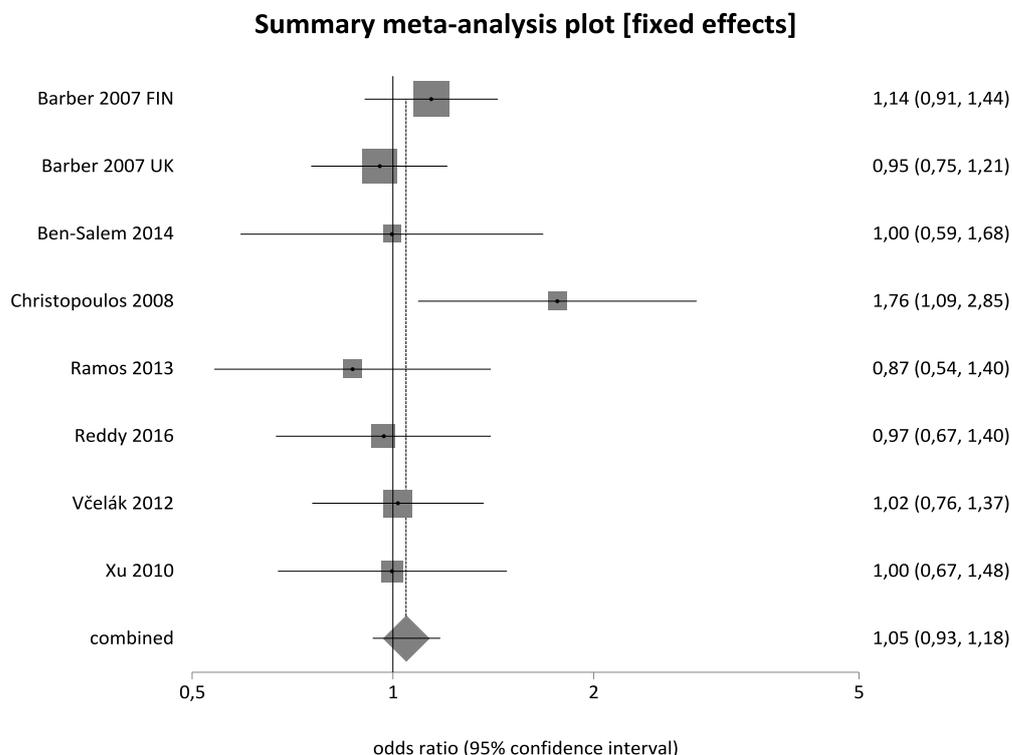


Abbildung 35: Forest Plot zum IVS3 C/T Polymorphismus (TT+CT vs. CC)

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

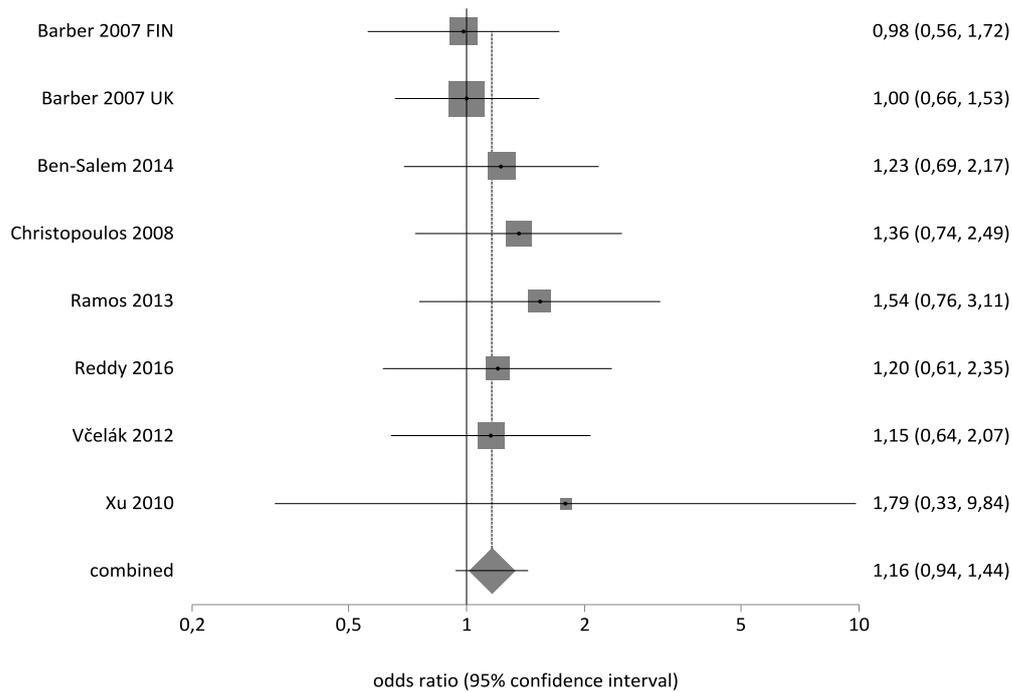


Abbildung 36: Forest Plot zum IVS3 C/T Polymorphismus (TT vs. CT+CC)

Anschließend wurde der Egger's Test angewendet, um einen Hinweis auf Publication Bias zu suchen. Für das dominante Modell betrug das Ergebnis $p=0.7516$, für das rezessive $p=0.0557$. Somit kann angenommen werden, dass kein Publication Bias vorliegt. Abbildungen 37 und 38 zeigen die jeweiligen Funnel Plots.

Die Sensitivitätsanalysen hatten sowohl für das dominante (TT+CT vs. CC) als auch für das rezessive Modell (TT vs. CT+CC) keinen Einfluss auf die Resultate der ursprünglichen Analyse. Somit blieben alle Werte ohne statistische Signifikanz (Anhang, Abbildungen 67-70, Tabelle 17).

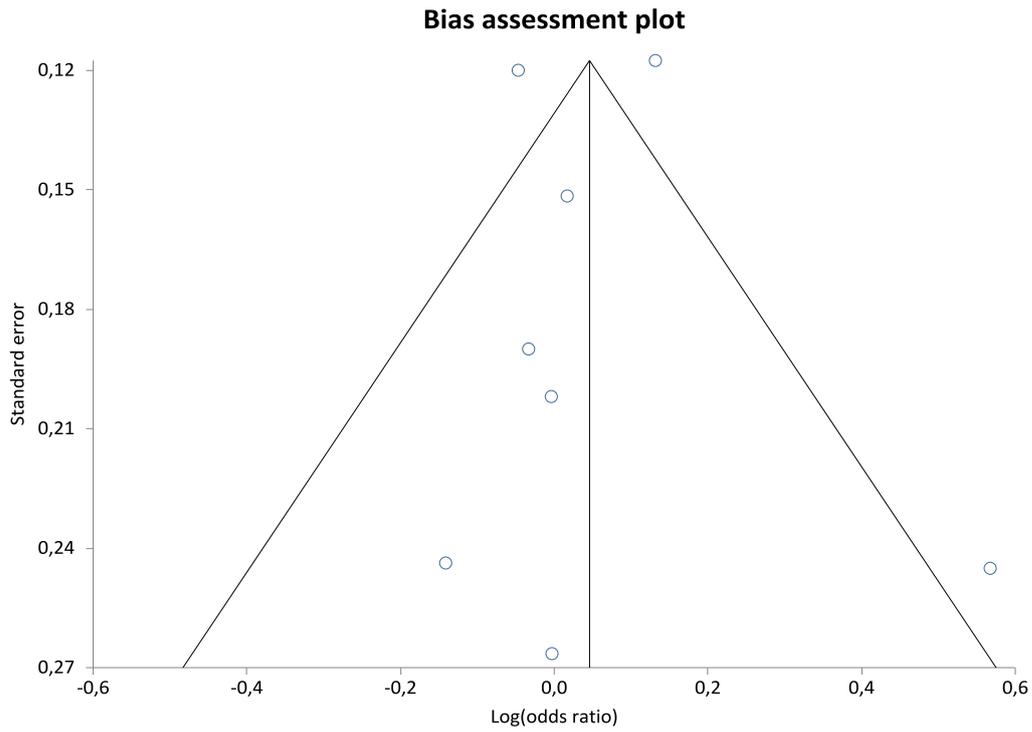


Abbildung 37: Funnel Plot zum IVS3 C/T Polymorphismus (TT+CT vs. CC)

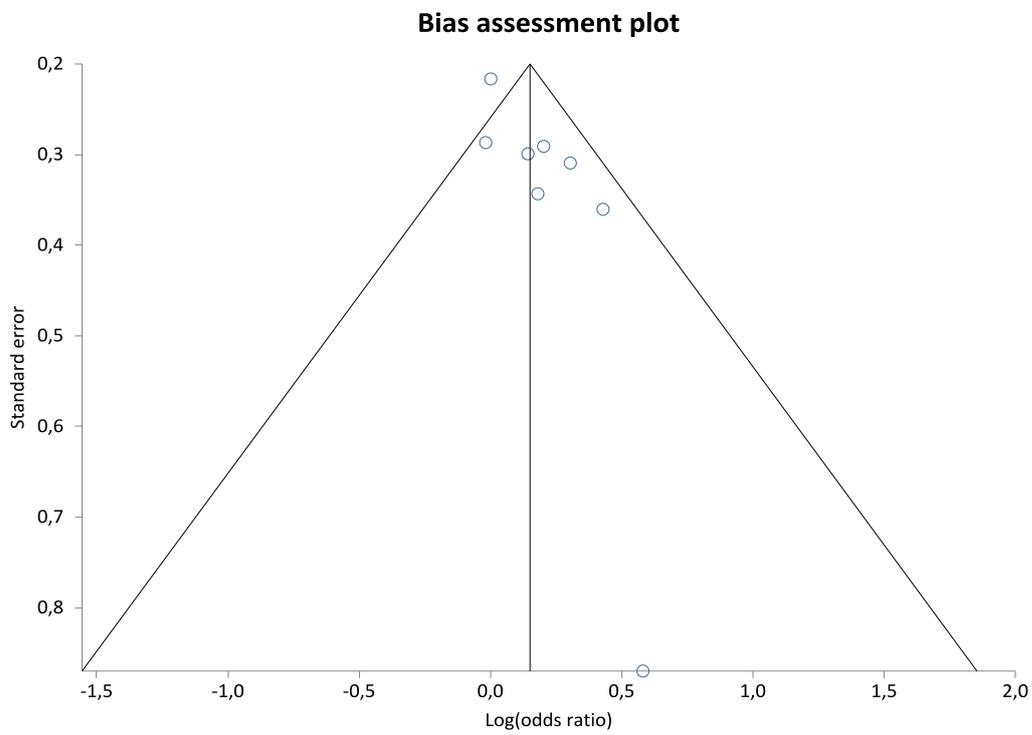


Abbildung 38: Funnel Plot zum IVS3 C/T Polymorphismus (TT vs. CT+CC)

10 Diskussion

Das Polyzystische Ovarialsyndrom ist eine der häufigsten endokrinologischen Störungen bei Frauen geschlechtsreifen Alters. Es wird vermutet, dass jede 4. bis 20. Frau an diesem Syndrom leidet. Eine genauere Prävalenz lässt sich schwierig bestimmen, da bis heute Uneinigkeit über die Diagnosekriterien herrscht und die Betroffenen nicht immer die gleichen Symptome aufweisen.

Typische Kennzeichen des Syndroms sind Oligo- oder Amenorrhö mit konsekutiver Sterilität und ein Hyperandrogenismus. Zusätzlich können sich multiple kleine Zysten des Ovars im Ultraschall zeigen. Sehr häufig finden sich auch metabolische Störungen wie eine Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ 2 oder Adipositas. Aufgrund komplexer hormoneller Regelkreise und Feedbackmechanismen entsteht mit der Zeit ein Teufelskreis, der die einzelnen Symptome bei fehlender Behandlung weiter verschlimmert.

Die Krankheit kann sich schon ab der Pubertät entwickeln und wirkt sich erheblich auf das körperliche Erscheinungsbild sowie die Familienplanung der Patientinnen aus. Hinzu kommen längerfristige Gesundheitsrisiken. Die Betroffenen haben daher einen hohen Leidensdruck und profitieren von einer frühen Therapie.

Obwohl die Therapie lebenslang erfolgen muss und keine definitive Heilung möglich ist, ist das PCOS gut behandelbar. Hierzu werden Antidiabetika und Kontrazeptiva eingesetzt. Auch ein Kinderwunsch der Patientinnen lässt sich durch eine adäquate Hormontherapie realisieren. Aufgrund der starken psychischen Belastung, vor allem zu Beginn der Krankheit, muss auf eine angemessene Begleitung durch den Arzt und gegebenenfalls auch einen Psychotherapeuten geachtet werden.

Die Ursachen des Syndroms sind bis heute noch weitgehend unbekannt. Es wird davon ausgegangen, dass die Krankheit eine multifaktorielle Genese hat, die durch persönlichen Lebensstil, Umwelteinflüsse oder Ethnie beeinflusst wird. Aufgrund der Ergebnisse einiger familienbasierten Studien wird auch eine genetische Prädisposition als mögliche Ursache angesehen. Allerdings stellte sich in zahlreichen Untersuchungen noch keine Genveränderung als eindeutig risikobehaftet heraus. Die meisten Veröffentlichungen kommen zu widersprüchlichen Ergebnissen und es ist daher interessant, diese genauer zu betrachten.

In der vorliegenden Metaanalyse wurden acht Polymorphismen von sechs Genen im Hinblick auf ihre Assoziation mit PCOS untersucht. Dazu gehörten der PPARG Pro12Ala C/G-, INSR His1085His C/T, ADIPOQ +276 G/T-, ADIPOQ +45 T/G-, CAPN10 UCSNP-43 G/A, FSHR Ala307Thr G/A-, FSHR Asn680Ser G/A- und TCF7L2 IVS3 C/T-Polymorphismus. Insgesamt flossen 83 Volltextstudien und die Daten aus vier Metaanalysen in die Untersuchung ein. Sie beinhalteten zusammen 16,388 Betroffene und 23,112 gesunde Kontrollen.

10.1 PPARG Pro12Ala C/G Polymorphismus, rs1801282

Der Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor vom Gamma-Subtyp ist Teil einer Rezeptorenfamilie, die intrazellulär liegen und den Stoffwechsel von Adipozyten regulieren. Während schon ein Zusammenhang zwischen Mutationen des PPARG-Gens und Insulinresistenz, Hyperandrogenismus und Diabetes mellitus hergestellt werden konnte, ist die Assoziation mit PCOS noch nicht belegt. Da das Syndrom allerdings häufig diese Symptome aufweist, ist eine Untersuchung des Gens im Hinblick auf die Prädisposition von PCOS naheliegend. In dieser Arbeit wurde der Pro12Ala-Polymorphismus untersucht, der auch schon Gegenstand vieler Studien war. Es konnten jedoch noch keine eindeutigen Ergebnisse gefunden werden.

In dieser Analyse des dominanten Modells (GG+CG vs. CC) konnte ein statistisch signifikantes Ergebnis nachweisen. Somit haben Träger des G-Allels ein erniedrigtes Risiko, PCOS zu entwickeln. Die Odds Ratio lag hier bei 0.83 (95% CI: 0.69-1). Dies war beim rezessiven Modell (GG vs. CG+CC) nicht der Fall: 0.93 (95% CI: 0.67-1.31).

Vier der hier untersuchten Arbeiten konnten eine Assoziation zwischen dem Pro12Ala Polymorphismus und PCOS feststellen. [51], [52], [55], [62] Rahimi et al. und Zaki et al. fanden ein signifikant erhöhtes Risiko für die Träger des G-Allels, an PCOS zu erkranken. [51], [62] Reddy et al. und Shaikh et al. dagegen stellten das Gegenteil fest: Laut ihren Ergebnissen schützt das G-Allel vor der Entwicklung des Syndroms. [52], [55]

Auch die anderen Studien kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen. So hatten Träger des G-Allels in einer Studie einen statistisch signifikant geringeren BMI [42] oder eine höhere Konzentration an HDL [28] und somit insgesamt einen protektiven Einfluss der Mutation. Auch Hahn et al. fanden einen statistisch signifikanten protektiven Einfluss auf Insulinresistenz, Glukosestoffwechsel und Hirsutismus. [46]

Es gab aber auch Studien, die diesen positiven Einfluss nicht bestätigen konnten. So stellte eine Arbeit einen Zusammenhang zwischen der Mutation und Übergewicht her [15] und Koika et al. brachten den Polymorphismus mit einem signifikant geringerem Grundumsatz der Probanden in Verbindung. [47]

Es wurden auch die bisher veröffentlichten Metaanalysen zu diesem Polymorphismus gelesen. Im Jahr 2012 waren drei Metaanalysen veröffentlicht worden, die zu dem Ergebnis kamen, dass die Mutation eher protektiv wirkt. [99]–[101] He et al. fanden ein erhöhtes Risiko für PCOS bei Trägern des C-Allels und einen protektiven Effekt gegenüber der Krankheit mit zusätzlich geringerem BMI und Nüchternblutzucker bei Trägern des G-Allels. Zhang et al. konnten einen protektiven Effekt bei Europäern, nicht jedoch bei Asiaten nachweisen. Tang et al. fanden ebenfalls einen eher protektiven Einfluss der Mutation. Zhang et al. [102] konnte im Jahr 2015 ebenfalls einen protektiven Effekt des Polymorphismus sowohl bei Kaukasiern als auch bei Asiaten feststellen.

10.2 INSR His1085His C/T Polymorphismus, rs1799817

Das INSR-Gen codiert für den transmembranären Insulinrezeptor, der durch die Bindung an seinen Liganden Insulin eine Signalkaskade auslöst, die zu einer erhöhten Glukoseaufnahme in die Zelle führt. Da das PCOS sowohl mit Diabetes mellitus Typ 2 als auch mit einer peripheren Insulinresistenz vergesellschaftet ist, lohnt sich eine genauere Untersuchung von Polymorphismen, die dieses Gen verändern können.

In dieser Analyse ergab weder das dominante Modell (TT+CT vs. CC) mit einer Odds Ratio von 0.86 (95% CI: 0.66-1.12) noch das rezessive Modell (TT vs. CT+CC) mit einer Odds Ratio von 0.80 (95% CI: 0.64-1.00) ein statistisch signifikantes Ergebnis. Eine Assoziation des His1085His Polymorphismus und der Entstehung von PCOS konnte also nicht nachgewiesen werden. Eine getrennte Analyse der Studien, die sich nach den Rotterdam-Diagnosekriterien richtete, führte zu einem statistisch signifikanten Ergebnis. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass einheitliche Diagnosekriterien für das PCOS zu eindeutigeren Studienergebnissen führen könnten.

Gangopadhyay et al. und T Mutib et al. stellen ein signifikant erhöhtes Risiko für Träger des C-Allels fest, PCOS zu entwickeln. [30], [69] Dem stehen die Ergebnisse von Mukherjee et al. und Siegel et. al. gegenüber. [68], [72] Obwohl das Gesamtergebnis dieser beiden Studien keine statistische Signifikanz zeigte, wurde in einer Subgruppenanalyse festgestellt, dass schlanke Träger des T-Allels ein signifikant erhöhtes Risiko zur Ausbildung der Krankheit aufweisen.

Es wurden drei Metaanalysen gefunden, die den His1085His Polymorphismus ebenfalls untersuchten. Allerdings konnte keine von ihnen ein statistisch signifikantes Ergebnis zur Prädisposition finden. [103]–[105]

Insgesamt sind also auch die Ergebnisse zu diesem Polymorphismus widersprüchlich.

10.3 ADIPOQ +276 G/T (rs1501299) und +45 T/G (rs2241766)

Polymorphismen

Das ADIPOQ-Gen codiert für das Hormon Adiponektin. Dieses wird von Fettzellen produziert und ist negativ mit Blutfettwerten, Blutdruck und dem BMI korreliert. Ein niedriger Spiegel hat also eine positive Wirkung auf den Körper. Höhere Spiegel wurden bei Personen mit Insulinresistenz, Adipositas oder Diabetes mellitus beobachtet. Aus diesem Grund ist das Gen Gegenstand der Forschung zu einem erhöhten Risiko von PCOS, welches diese Symptome zeigen kann. Besonders zwei SNPs stehen hierbei im Fokus, die auch Teil dieser Metaanalyse sind. Es handelt sich um den +276 G/T- und den +45 T/G-Polymorphismus.

Das dominante Modell des +276 G/T Polymorphismus (TT+GT vs. GG) ergab eine Odds Ratio von 0.79 (95% CI: 0.68-0.92) und zeigte durch das statistisch signifikante Ergebnis ein erniedrigtes Risiko

für Träger des T-Allels, ein PCOS zu entwickeln. Dies war für das rezessive Modell mit einer Odds Ratio von 0.90 (95% CI: 0.66-1.22) nicht der Fall (TT vs. GT+GG). Bei einer Sensitivitätsanalyse mit den Studien, die das PCOS nach den Rotterdam-Richtlinien diagnostiziert hatten, konnte ein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt werden. Wie beim His1085His SNP könnte dies bedeuten, dass einheitliche Diagnosekriterien die Suche nach genetisch prädisponierenden Polymorphismen erleichtern könnten. Außerdem ergab sich ein signifikantes Ergebnis für europäische Patienten, nicht jedoch für die asiatischen. Dies zeigt, dass einzelne Polymorphismen ethniespezifisch sein können und nur in bestimmten Bevölkerungsgruppen eine Krankheit verursachen können.

Fünf Studien stellten fest, dass das G-Allel mit einem höheren Risiko für PCOS verbunden ist. [33], [74], [75], [77], [81] Alfaqih et al., Li et al. und Zhang et al. konstatierten ein erhöhtes Risiko bei Trägern des G-Allels, während Czczuga-Semeniuk et al. und Heinonen et al. eine protektive Wirkung des T-Allels, also der Mutante, beobachteten. Obwohl Xita et al. [79] insgesamt zu keinem statistisch signifikanten Ergebnis gelangten, stellten sie in einer Subgruppenanalyse einen signifikanten Zusammenhang zwischen Trägern des G-Allels und einem erhöhten BMI her.

Das dominante Modell des +45 T/G Polymorphismus (GG+GT vs. TT) ergab eine Odds Ratio von 0.98 (95% CI: 0.80-1.20) und damit kein statistisch signifikantes Ergebnis. Im rezessiven Modell lag hingegen mit einer Odds Ratio von 1.60 (95% CI: 1.10-2.31) eine statistische Signifikanz vor (GG vs. GT+TT). Träger des GG-Genotyps haben demnach ein erhöhtes Risiko, an PCOS zu erkranken. Ein statistisch signifikantes Ergebnis lag auch bei der Sensitivitätsanalyse vor, die nur die Studien untersuchte, die die NIH-Kriterien verwendet hatte. Auch hier zeigt sich wieder, dass einheitliche Diagnosekriterien einen erheblichen Einfluss auf die Resultate haben können.

Drei Studien [45], [81], [83] konnten das G-Allel als einen Risikofaktor für PCOS identifizieren. Nambiar et al. [78] kam zwar insgesamt zu keinem statistisch signifikanten Ergebnis, allerdings wurde hier eine Beziehung zwischen Trägern des G-Allels und signifikant erniedrigten Adiponektinspiegeln im Blut gefunden. Adiponektin in geringeren Konzentrationen ist mit metabolischen Stoffwechselstörungen vergesellschaftet, die beim PCOS häufig auftreten. Allein Ranjzad et al. [71] identifizierte ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bei Trägern des T-Allels.

Xian et al. [80] veröffentlichten im Jahr 2012 eine Metaanalyse, in der sie das T-Allel des +276 G/T Polymorphismus als risikobehaftet beschrieben. Für den +45 T/G Polymorphismus war das G-Allel mit einem höheren Risiko für PCOS verbunden. Beide Ergebnisse stimmen also mit den Analysen der vorliegenden Arbeit überein.

Obwohl zumindest für den +45 T/G Polymorphismus einheitlichere Ergebnisse vorzuliegen scheinen, gibt es für beide SNPs insgesamt erneut widersprüchliche Resultate und ein eindeutiger Zusammenhang mit PCOS kann nicht belegt werden. Xian et al. bemerken in ihrer Metaanalyse, dass die Loci beider Polymorphismen nur 200 Basenpaare voneinander entfernt sind. Sie gehen davon aus,

dass hier eine Interaktion stattfinden könnte, sodass weniger ein einzelner, sondern vielmehr beide Polymorphismen zusammen ein Risiko für die Entwicklung von PCOS verursachen könnten. [80] Radavelli-Bagatini et al. bestätigten dies ein Jahr später in einer Untersuchung von Haplotypen, bei der sich ein signifikant erhöhtes Risiko für den TGTG-Haplotyp beider Polymorphismen zeigte. [14]

10.4 CAPN10 UCSNP-43 G/A, rs3792267

Das Gen CAPN10 codiert für eine Reihe von Enzymen, die Calpaine. Sie werden durch Calcium aktiviert und spielen eine wichtige Rolle im Insulinstoffwechsel. Es existieren mehrere Polymorphismen auf dem CAPN10-Gen, die vielfach untersucht wurden. Da Mutationen in diesem Gen schon mit Diabetes mellitus Typ 2 in Verbindung gebracht wurden, ist auch eine Untersuchung im Hinblick auf ein eventuell erhöhtes Risiko für die Entwicklung von PCOS interessant. In dieser Analyse wurde UCSNP-43 genauer untersucht.

Das dominante Modell (AA+GA vs. GG) ergab eine Odds Ratio von 1.12 (95% CI: 0.94-1.33) und das rezessive Modell (AA vs. GA+GG) von 1.06 (95% CI: 0.73-1.53). Somit zeigte sich in beiden Fällen kein statistisch signifikantes Ergebnis. Es kann geschlussfolgert werden, dass der Polymorphismus das Risiko für PCOS nicht erhöht. Die Durchführung einer Sensitivitätsanalyse hatte hierauf nur einen Einfluss, als diejenigen Studien getrennt analysiert wurden, die nach den Richtlinien des NIH diagnostiziert hatten. Wieder ist erkennbar, dass eine Einigung auf einheitliche Diagnosekriterien erstrebenswert wäre, damit die Analysen mehr Aussagekraft bekommen.

Nur eine Studie konnte ein signifikant erhöhtes Risiko für Träger des A-Allels feststellen. [86] Wiltgen et al. [87] konnten lediglich in einer Subgruppenanalyse ein vermehrtes Auftreten von metabolischen Störungen bei Trägern des A-Allels feststellen, nicht jedoch eine Assoziation zum PCOS. Gonzalez et al. [85] führten eine Haplotypenanalyse durch, die ein signifikant erhöhtes Risiko für Probanden ergab, die eine Kombination aus den UCSNP-43, -19 und -63 trugen. Für UCSNP-43 allein konnte dies nicht bestätigt werden.

Huang et al. [106] kamen im Jahr 2012 in einer Metaanalyse ebenfalls zu dem Schluss, dass UCSNP-43 nicht mit PCOS assoziiert zu sein scheint.

10.5 FSHR Ala307Thr G/A (rs6165) und Asn680Ser G/A (rs6166)

Polymorphismen

Das FSHR-Gen codiert für den Follikel-stimulierenden Hormonrezeptor, der in beiden Geschlechtern exprimiert wird. Im weiblichen Körper bindet er im Ovar an das Follikel-stimulierende Hormon und induziert so die Reifung der Eizelle. Eine gestörte Funktion kann weitreichende Folgen haben. So stellt sich bei fehlender Follikelreifung eine Amenorrhö ein und ein erhöhtes – da nicht mehr

gebundenes – FSH kann über verschiedene Regelkreise zu Insulinresistenz und einem Überschuss an Androgenen führen.

Das dominante Modell (AA+GA vs. GG) zum Ala307Thr SNP ergab eine Odds Ratio von 0.91 (95% CI: 0.65-1.26). Im rezessiven Modell (AA vs. GA+GG) betrug die Odds Ratio 0.96 (95% CI: 0.84-1.09). Somit zeigte sich in keinem der beiden Modelle ein erhöhtes Risiko für PCOS, auch nicht nach Durchführung der Sensitivitätsanalysen.

Nur zwei der hier untersuchten Studien [3], [38] konnten ein signifikant erhöhtes Risiko für Träger der Mutation nachweisen. Fu et al. [6] kamen nicht zu einem statistisch signifikanten Ergebnis, wiesen das A-Allel jedoch häufiger bei Erkrankten nach.

Beim Asn680Ser Polymorphismus ergab sich für das dominante Modell (AA+GA vs. GG) mit einer Odds Ratio von 0.82 (95% CI: 0.71-0.95) ein statistisch signifikantes Ergebnis. Dies traf nicht zu für das rezessive Modell (AA vs. GA+GG). Hier lag die Odds Ratio bei 0.92 (95% CI: 0.83-1.03). Auch die Sensitivitätsanalysen änderten nichts an diesem Resultat.

Wu et al. und Kim et al. [3], [92] konnten ein signifikant erhöhtes Risiko für Träger des G-Allels feststellen. Valkenburg et al. [94] kamen zu keinem statistisch signifikanten Ergebnis, beobachteten allerdings stärkere Symptome des Syndroms bei Mutationsträgern, so zum Beispiel einen höheren Androgenspiegel.

Auffällig war, dass mehrere Studien ein Koppelungsungleichgewicht zwischen Ala307Thr und Asn680Ser feststellten. So scheinen beide Mutationen zusammen einen Einfluss auf die Entstehung von PCOS zu haben. [3], [6], [36]

Zusätzlich zu ihrer Studie veröffentlichten Du et al. [36] im Jahr 2010 eine Metaanalyse zum Ala307Thr- und Asn680Ser-SNP. Sie konnten einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit PCOS für das rezessive Modell (AA vs. GA+GG) nachweisen. Demzufolge haben Träger des AA-Genotyps ein erhöhtes Risiko, das Syndrom zu entwickeln.

10.6 TCF7L2 IVS3 C/T Polymorphismus, rs7903146

Der Transkriptionsfaktor 7-like 2 spielt eine wichtige Rolle in der Zellentwicklung und wird in zahlreichen Geweben des Körpers exprimiert. Eine gestörte Funktion wurde mit der Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2 in Verbindung gebracht, sodass ein Polymorphismus auf dem codierenden Gen auch für diese Arbeit von besonderem Interesse war.

Weder das dominante Modell (TT+CT vs. CC) mit einer Odds Ratio von 1.05 (95% CI: 0.93-1.18) noch das rezessive (TT vs. CT+CC) mit einer Odds Ratio von 1.16 (95% CI: 0.94-1.44) konnte einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Erkrankung zeigen. Somit ließ sich kein erhöhtes

Risiko für Träger des Polymorphismus feststellen, ein PCOS zu entwickeln. Dies änderte sich auch nicht in den anschließend durchgeführten Sensitivitätsanalysen.

Ein erhöhtes Risiko konnten jedoch Christopoulos et al. [12] für Träger des T-Allels belegen. Včelák et al. [39] bestätigten den signifikanten Zusammenhang zwar nicht mit PCOS, aber mit Diabetes mellitus vom Typ 2.

Im Jahr 2014 wurden zwei Metaanalysen zur Suszeptibilität des PCOS im Hinblick auf den IVS3-Polymorphismus verfasst. Shen et al. [107] konnten bei Asiaten und Kaukasiern ein erhöhtes Risiko für Träger des T-Allels bestätigen. Lin et al. [108] beobachteten zwar ein vermehrtes Auftreten von PCOS im dominanten, rezessiven und homozygoten Modell, diese Ergebnisse waren jedoch nicht statistisch signifikant. Im Jahr 2015 kamen Ramos et al. [5] zu einem gegenteiligen Ergebnis und konnten weder für Asiaten, noch für Nicht-Asiaten einen Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus und einem erhöhten Risiko für das Syndrom feststellen.

Da TCF7L2 eindeutig einen Einfluss auf die Insulinsekretion hat, scheint es nach heutigem Kenntnisstand wahrscheinlicher, dass ein Polymorphismus in diesem Gen die Insulinausschüttung erhöht und über diesen Weg auch die Freisetzung von Testosteron. Der IVS3-Polymorphismus trägt so vermutlich zu der Manifestation des PCOS bei, ohne es jedoch direkt zu verursachen.

11 Schlusswort

Diese Metaanalyse unterliegt einigen Einschränkungen. Die Sammlung und Auswertung der Daten wurde stets nur von einer Person durchgeführt. Trotz großer Sorgfalt ist es also möglich, dass relevante Studien übersehen und nicht eingeschlossen wurden, oder dass einzelne Fehler in den Berechnungen unterlaufen sind.

Einige Studien konnten in die Metaanalyse nicht aufgenommen werden. Hierzu zählten Veröffentlichungen in anderen Sprachen als Englisch oder Artikel, die von den Autoren nicht zugänglich gemacht worden waren. Es kann keine Aussage darüber gemacht werden, welchen Einfluss diese Arbeiten auf die Analyse gehabt hätten.

Die Arbeit beinhaltet keine Subgruppenanalysen. Fälle und Kontrollen wurden demnach immer als Gesamtheit betrachtet. Eine Aufteilung der Probanden, beispielsweise nach Höhe des BMI oder Androgenspiegels, ist nicht vorgenommen worden. Eine Trennung nach Geschlechtern war ebenfalls nicht möglich, da das PCOS ausschließlich Frauen betrifft.

Es wurden für jeden Polymorphismus nur das dominante und das rezessive Modell untersucht, die Analyse anderer Modelle (beispielsweise hetero- oder homozygot), wurde nicht durchgeführt. Außerdem kann ein Publication Bias trotz Erstellung der Funnel Plots nie sicher ausgeschlossen werden. Es ist möglich, dass relevante, aber unveröffentlichte Arbeiten zu diesem Thema existieren.

Diese Arbeit beinhaltet nur eine Auswahl an Polymorphismen, die mit dem PCOS in Verbindung gebracht worden sind und am häufigsten untersucht wurden. Die Literatursuche ergab noch einige andere SNPs, die im Hinblick auf ihre Prädisposition analysiert worden sind, aber nicht Teil dieser Arbeit sind.

Nicht zuletzt ist das PCOS eine Erkrankung, über die in der Literatur bis heute Uneinigkeit herrscht, da sie sich in einem äußerst komplexen und sehr individuellen Bild äußern kann. Die unterschiedlichen Angaben zur Prävalenz verdeutlichen, dass die Diagnose des PCOS schwierig zu stellen ist und die Krankheit aufgrund der vielfältigen Symptome oft unentdeckt bleibt. Erschwerend kommt hinzu, dass keine klaren Diagnosekriterien existieren.

Da das Syndrom eine der häufigsten endokrinologischen Erkrankungen der Frau ist, wäre eine Einigung in naher Zukunft wünschenswert, um den Betroffenen eine frühe und wirkungsvolle Therapie anbieten zu können und um eine gezieltere Forschung betreiben zu können. Dennoch deuten die Erkenntnisse insgesamt darauf hin, dass einige Suszeptibilitätsgene für das PCOS vorhanden sind. In dieser Arbeit konnte ein Zusammenhang zwischen dem Syndrom und den Polymorphismen Pro12Ala (dominantes Modell), +276 G/T (dominantes Modell), +45 T/G (rezessives Modell) sowie Asn680Ser (dominantes Modell) nachgewiesen werden.

Zahlreiche Studien belegen einen Zusammenhang zwischen dem PCOS und verschiedenen Polymorphismen, obwohl es auch viele widersprüchliche Arbeiten gibt. Eine eindeutige Aussage ist daher nach aktuellem Kenntnisstand nicht möglich. Das PCOS ist jedoch Gegenstand einer stetig vorangetriebenen Forschung. Es bleibt abzuwarten, ob eine genetische Prädisposition in Zukunft belegt werden kann.

12 Literaturverzeichnis

- [1] R. Gätje, C. Eberle, und C. Scholz, *Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*, 2. Auflage. Georg Thieme Verlag, 2015.
- [2] D. M. Müller, *Gynäkologie und Urologie für Studium und Praxis*, 7. Auflage. Breisach: Medizinische Verlags- und Informationsdienste, 2014.
- [3] J. J. Kim u. a., „FSH receptor gene p. Thr307Ala and p. Asn680Ser polymorphisms are associated with the risk of polycystic ovary syndrome“, *J. Assist. Reprod. Genet.*, Bd. 34, Nr. 8, S. 1087–1093, Aug. 2017.
- [4] P. Xu u. a., „Polymorphisms of TCF7L2 and HHEX genes in Chinese women with polycystic ovary syndrome“, *J. Assist. Reprod. Genet.*, Bd. 27, Nr. 1, S. 23–28, Jan. 2010.
- [5] R. B. Ramos, V. C. Fabris, L. de A. Brondani, und P. M. Spritzer, „Association between rs7903146 and rs12255372 polymorphisms of transcription factor 7-like 2 gene and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis“, *Endocrine*, Bd. 49, Nr. 3, S. 635–642, Aug. 2015.
- [6] L. Fu u. a., „Association study between FSHR Ala307Thr and Ser680Asn variants and polycystic ovary syndrome (PCOS) in Northern Chinese Han women“, *J. Assist. Reprod. Genet.*, Bd. 30, Nr. 5, S. 717–721, Juni 2013.
- [7] S. Zhao u. a., „Family-based analysis of eight susceptibility loci in polycystic ovary syndrome“, *Sci Rep*, Bd. 5, S. 12619, Juli 2015.
- [8] „Insulinrezeptor - Lexikon der Neurowissenschaft“. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.spektrum.de/lexikon/neurowissenschaft/insulinrezeptor/6131>. [Zugegriffen: 24-Okt-2018].
- [9] W. Y. Almawi u. a., „Leutinizierende hormone/choriogonadotropin-rezeptor und follikelstimulierende hormone-rezeptor-gene-varianten in polycystic ovary syndrome“, *J. Assist. Reprod. Genet.*, Bd. 32, Nr. 4, S. 607–614, Apr. 2015.
- [10] K. Anastasia u. a., „Association of Calpain (CAPN) 10 (UCSNP-43, rs3792267) gene polymorphism with elevated serum androgens in young women with the most severe phenotype of polycystic ovary syndrome (PCOS)“, *Gynecol. Endocrinol.*, Bd. 31, Nr. 8, S. 630–634, 2015.
- [11] T. Unsal u. a., „Genetic polymorphisms of FSHR, CYP17, CYP1A1, CAPN10, INSR, SERPINE1 genes in adolescent girls with polycystic ovary syndrome“, *J. Assist. Reprod. Genet.*, Bd. 26, Nr. 4, S. 205–216, Apr. 2009.
- [12] P. Christopoulos u. a., „Genetic variants in TCF7L2 and KCNJ11 genes in a Greek population with polycystic ovary syndrome“, *Gynecol. Endocrinol.*, Bd. 24, Nr. 9, S. 486–490, Sep. 2008.
- [13] S. Dasgupta, P. Sirisha, K. Neelaveni, K. Anuradha, G. Sudhakar, und B. M. Reddy, „Polymorphisms in the IRS-1 and PPAR- γ genes and their association with polycystic ovary syndrome among South Indian women“, *Gene*, Bd. 503, Nr. 1, S. 140–146, Juli 2012.
- [14] S. Radavelli-Bagatini u. a., „Haplotype TGTG from SNP 45T/G and 276G/T of the adiponectin gene contributes to risk of polycystic ovary syndrome“, *J. Endocrinol. Invest.*, Bd. 36, Nr. 7, S. 497–502, Aug. 2013.
- [15] B. Bidzińska-Speichert u. a., „Pro12Ala PPAR gamma2 gene polymorphism in women with polycystic ovary syndrome“, *Ginekol. Pol.*, Bd. 82, Nr. 6, S. 426–429, Juni 2011.
- [16] B. Bidzińska-Speichert, A. Lenarcik, U. Tworowska-Bardzińska, R. Słęczak, G. Bednarek-Tupikowska, und A. Milewicz, „Pro12Ala PPAR γ 2 gene polymorphism in PCOS women: the role of compounds regulating satiety“, *Gynecol. Endocrinol.*, Bd. 28, Nr. 3, S. 195–198, März 2012.
- [17] M. E. Lujan, D. R. Chizen, und R. A. Pierson, „Diagnostic Criteria for Polycystic Ovary Syndrome: Pitfalls and Controversies“, *J Obstet Gynaecol Can*, Bd. 30, Nr. 8, S. 671–679, Aug. 2008.
- [18] T. Kubota, „Update in polycystic ovary syndrome: new criteria of diagnosis and treatment in Japan“, *Reproductive Medicine and Biology*, Bd. 12, Nr. 3, S. 71–77, Juli 2013.
- [19] T. Weyerstahl und M. Stauber, *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*, 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2013.

- [20] M. Breckwoldt, M. Kaufmann, und A. Pfeleiderer, *Gynäkologie und Geburtshilfe*, 5. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2008.
- [21] W. Siegenthaler und H. E. Blum, *Klinische Pathophysiologie*, 9. Auflage. Georg Thieme Verlag, 2006.
- [22] K. J. Bühling und W. Friedmann, *Intensivkurs Gynäkologie und Geburtshilfe*, 2. Auflage. München: Elsevier, 2009.
- [23] Z. Shakerardekani, A. A. Nasehi, T. Eftekhar, A. Ghaseminezhad, M. A. Shaker Ardekani, und F. Raisi, „Evaluation of Depression and Mental Health Status in Women with Poly Cystic Ovary Syndrome.“, *Journal of Family & Reproductive Health*, Bd. 5, Nr. 3, S. 67–71, Sep. 2011.
- [24] H. Genzwürker, J. Hinkelbein, und J. Keil, *AllEx Alles fürs Examen. Das Kompendium für die 2. ÄP*, 2. Auflage., Bd. 2, 3 Bde. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2014.
- [25] P. Frank-Herrmann und T. Strowitzki, „Amenorrhö: Woran denken?“, *Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, S. 9, 2013.
- [26] D. med. K. Goerke, D. med. J. Steller MBA, und D. med. A. Valet, *Klinikleitfaden Gynäkologie Geburtshilfe*, 8. Auflage. München: Elsevier.
- [27] H. J. Antoine, M. Pall, B. C. Trader, Y.-D. I. Chen, R. Azziz, und M. O. Goodarzi, „Genetic variants in peroxisome proliferator-activated receptor gamma influence insulin resistance and testosterone levels in normal women, but not those with polycystic ovary syndrome“, *Fertil. Steril.*, Bd. 87, Nr. 4, S. 862–869, Apr. 2007.
- [28] S. J. Chae, J. J. Kim, Y. M. Choi, J. M. Kim, Y. M. Cho, und S. Y. Moon, „Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and its coactivator-1alpha gene polymorphisms in Korean women with polycystic ovary syndrome“, *Gynecol. Obstet. Invest.*, Bd. 70, Nr. 1, S. 1–7, 2010.
- [29] B.-H. Gu und K.-H. Baek, „Pro12Ala and His447His polymorphisms of PPAR-gamma are associated with polycystic ovary syndrome“, *Reprod. Biomed. Online*, Bd. 18, Nr. 5, S. 644–650, Mai 2009.
- [30] S. Gangopadhyay, N. Agrawal, A. Batra, B. C. Kabi, und A. Gupta, „Single-Nucleotide Polymorphism on Exon 17 of Insulin Receptor Gene Influences Insulin Resistance in PCOS: A Pilot Study on North Indian Women“, *Biochem. Genet.*, Bd. 54, Nr. 2, S. 158–168, Apr. 2016.
- [31] T. Gutmann, K. H. Kim, M. Grzybek, T. Walz, und Ü. Coskun, „Visualization of ligand-induced transmembrane signaling in the full-length human insulin receptor“, *J Cell Biol*, Feb. 2018.
- [32] E. Carmina, „Genetic and environmental aspect of polycystic ovary syndrome“, *J. Endocrinol. Invest.*, Bd. 26, Nr. 11, S. 1151–1159, Nov. 2003.
- [33] L. Li, J.-H. Yun, J.-H. Lee, S. Song, B.-C. Choi, und K.-H. Baek, „Association study of +45G15G(T/G) and +276(G/T) polymorphisms in the adiponectin gene in patients with polycystic ovary syndrome“, *Int. J. Mol. Med.*, Bd. 27, Nr. 2, S. 283–287, Feb. 2011.
- [34] „Calpain - Lexikon der Neurowissenschaft“. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.spektrum.de/lexikon/neurowissenschaft/calpain/1835>. [Zugegriffen: 24-Okt-2018].
- [35] L. Haddad u. a., „Variation within the type 2 diabetes susceptibility gene calpain-10 and polycystic ovary syndrome“, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Bd. 87, Nr. 6, S. 2606–2610, Juni 2002.
- [36] J. Du u. a., „Two FSHR variants, haplotypes and meta-analysis in Chinese women with premature ovarian failure and polycystic ovary syndrome“, *Mol. Genet. Metab.*, Bd. 100, Nr. 3, S. 292–295, Juli 2010.
- [37] B.-H. Gu, J.-M. Park, und K.-H. Baek, „Genetic variations of follicle stimulating hormone receptor are associated with polycystic ovary syndrome“, *Int. J. Mol. Med.*, Bd. 26, Nr. 1, S. 107–112, Juli 2010.
- [38] E. Dolfin, B. Guani, C. Lussiana, C. Mari, G. Restagno, und A. Revelli, „FSH-receptor Ala307Thr polymorphism is associated to polycystic ovary syndrome and to a higher responsiveness to exogenous FSH in Italian women“, *J. Assist. Reprod. Genet.*, Bd. 28, Nr. 10, S. 925–930, Sep. 2011.
- [39] J. Včelák u. a., „T2D risk haplotypes of the TCF7L2 gene in the Czech population sample: the association with free fatty acids composition“, *Physiol Res*, Bd. 61, Nr. 3, S. 229–240, 2012.
- [40] „Hardy-Weinberg calculator“. [Online]. Verfügbar unter: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:WdTtllGbh-EJ:www.dr-petrek.eu/documents/HWE.xls+&cd=1&hl=de&ct=clnk&gl=de>. [Zugegriffen: 03-Juni-2018].

- [41] C. N. Wijeyaratne, A. H. Balen, J. H. Barth, und P. E. Belchetz, „Clinical manifestations and insulin resistance (IR) in polycystic ovary syndrome (PCOS) among South Asians and Caucasians: is there a difference?“, *Clinical Endocrinology*, Bd. 57, Nr. 3, S. 343–350, Sep. 2002.
- [42] D. P. Baldani, L. Skrgatic, J. Z. Cerne, P. Ferik, V. Simunic, und K. Gersak, „Association of PPAR γ Pro12Ala polymorphism with insulin sensitivity and body mass index in patients with polycystic ovary syndrome“, *Biomed Rep*, Bd. 2, Nr. 2, S. 199–206, März 2014.
- [43] P. Christopoulos u. a., „Peroxisome proliferator-activated receptor- γ and - δ polymorphisms in women with polycystic ovary syndrome“, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, Bd. 1205, S. 185–191, Sep. 2010.
- [44] N. Guzmán, L. Erices, P. Valdés, und L. A. Salazar, „A Common 34C>G Variant at the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ 2- Gene in Chilean Women with Polycystic Ovary Syndrome and Controls“, *International Journal of Morphology*, Bd. 25, Nr. 4, Dez. 2007.
- [45] M. Haap u. a., „Genetic determinants of insulin action in polycystic ovary syndrome“, *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, Bd. 113, Nr. 5, S. 275–281, Mai 2005.
- [46] S. Hahn u. a., „The peroxisome proliferator activated receptor gamma Pro12Ala polymorphism is associated with a lower hirsutism score and increased insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome“, *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, Bd. 62, Nr. 5, S. 573–579, Mai 2005.
- [47] V. Koika u. a., „Association of the Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 with decreased basic metabolic rate in women with polycystic ovary syndrome“, *Eur. J. Endocrinol.*, Bd. 161, Nr. 2, S. 317–322, Aug. 2009.
- [48] S. Korhonen u. a., „Polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene in women with polycystic ovary syndrome“, *Hum. Reprod.*, Bd. 18, Nr. 3, S. 540–543, März 2003.
- [49] F. Orio u. a., „Exon 6 and 2 peroxisome proliferator-activated receptor-gamma polymorphisms in polycystic ovary syndrome“, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Bd. 88, Nr. 12, S. 5887–5892, Dez. 2003.
- [50] F. Orio u. a., „Lack of an association between peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene Pro12Ala polymorphism and adiponectin levels in the polycystic ovary syndrome“, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Bd. 89, Nr. 10, S. 5110–5115, Okt. 2004.
- [51] Z. Rahimi u. a., „The Association of PPAR γ Pro12Ala and C161T Polymorphisms with Polycystic Ovary Syndrome and Their Influence on Lipid and Lipoprotein Profiles“, *Int J Fertil Steril*, Bd. 12, Nr. 2, S. 147–151, Juli 2018.
- [52] B. M. Reddy, U. J. Kommoju, S. Dasgupta, und P. Rayabharapu, „Association of type 2 diabetes mellitus genes in polycystic ovary syndrome aetiology among women from southern India“, *Indian J. Med. Res.*, Bd. 144, Nr. 3, S. 400–408, Sep. 2016.
- [53] J. L. San Millán, M. Cortón, G. Villuendas, J. Sancho, B. Peral, und H. F. Escobar-Morreale, „Association of the polycystic ovary syndrome with genomic variants related to insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and obesity“, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Bd. 89, Nr. 6, S. 2640–2646, Juni 2004.
- [54] J. L. San-Millán und H. F. Escobar-Morreale, „The role of genetic variation in peroxisome proliferator-activated receptors in the polycystic ovary syndrome (PCOS): an original case-control study followed by systematic review and meta-analysis of existing evidence“, *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, Bd. 72, Nr. 3, S. 383–392, März 2010.
- [55] N. Shaikh, A. Mukherjee, N. Shah, P. Meherji, und S. Mukherjee, „Peroxisome proliferator activated receptor gamma gene variants influence susceptibility and insulin related traits in Indian women with polycystic ovary syndrome“, *J. Assist. Reprod. Genet.*, Bd. 30, Nr. 7, S. 913–921, Juli 2013.
- [56] M. Thangavelu, U. R. Godla, F. D. Paul Solomon, und R. Maddaly, „Single-nucleotide polymorphism of INS, INSR, IRS1, IRS2, PPAR-G and CAPN10 genes in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome“, *J. Genet.*, Bd. 96, Nr. 1, S. 87–96, März 2017.
- [57] E. C. Tok, A. Aktas, D. Ertunc, E. M. Erdal, und S. Dilek, „Evaluation of glucose metabolism and reproductive hormones in polycystic ovary syndrome on the basis of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-gamma2 Pro12Ala genotype“, *Hum. Reprod.*, Bd. 20, Nr. 6, S. 1590–1595, Juni 2005.

- [58] Y. Wang, X. Wu, Y. Cao, L. Yi, H. Fan, and J. Chen, „Polymorphisms of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and its coactivator-1alpha genes in Chinese women with polycystic ovary syndrome“, *Fertil. Steril.*, Bd. 85, Nr. 5, S. 1536–1540, Mai 2006.
- [59] N. Xita, L. Lazaros, I. Georgiou, and A. Tsatsoulis, „The Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma gene is not associated with the polycystic ovary syndrome“, *Hormones (Athens)*, Bd. 8, Nr. 4, S. 267–272, Dez. 2009.
- [60] J. Yang, H. Gong, W. Liu, and T. Tao, „The association of Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene with the metabolic characteristics in Chinese women with polycystic ovary syndrome“, *Int J Clin Exp Pathol*, Bd. 6, Nr. 9, S. 1894–1902, 2013.
- [61] M. Yilmaz, M. A. Ergün, A. Karakoç, E. Yurtçu, N. Cakir, and M. Arslan, „Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene in women with polycystic ovary syndrome“, *Gynecol. Endocrinol.*, Bd. 22, Nr. 6, S. 336–342, Juni 2006.
- [62] M. Zaki u. a., „Association of the Pro12Ala Polymorphism with the Metabolic Parameters in Women with Polycystic Ovary Syndrome“, *Open Access Maced J Med Sci*, Bd. 5, Nr. 3, S. 275–280, Juni 2017.
- [63] M. Bagheri, I. Abdi-Rad, N. Hosseini-Jazani, R. Zarrin, F. Nanbakhsh, and N. Mohammadzaie, „An Association Study between INSR/InsII (rs2059806) and INSR/PmlI (rs1799817) SNPs in Women with Polycystic Ovary Syndrome from West Azerbaijan Province, Iran“, *J Reprod Infertil*, Bd. 16, Nr. 2, S. 109–112, Juni 2015.
- [64] G. S. Conway, C. Avey, and G. Rumsby, „The tyrosine kinase domain of the insulin receptor gene is normal in women with hyperinsulinaemia and polycystic ovary syndrome“, *Hum. Reprod.*, Bd. 9, Nr. 9, S. 1681–1683, Sep. 1994.
- [65] E.-J. Lee, K.-J. Yoo, S.-J. Kim, S.-H. Lee, K. Y. Cha, and K.-H. Baek, „Single nucleotide polymorphism in exon 17 of the insulin receptor gene is not associated with polycystic ovary syndrome in a Korean population“, *Fertil. Steril.*, Bd. 86, Nr. 2, S. 380–384, Aug. 2006.
- [66] E.-J. Lee, B. Oh, J.-Y. Lee, K. Kimm, S.-H. Lee, and K.-H. Baek, „A novel single nucleotide polymorphism of INSR gene for polycystic ovary syndrome“, *Fertil. Steril.*, Bd. 89, Nr. 5, S. 1213–1220, Mai 2008.
- [67] T. Mahmoudi u. a., „Association of vitamin D receptor gene variants with polycystic ovary syndrome: A case control study“, *Int J Reprod Biomed (Yazd)*, Bd. 13, Nr. 12, S. 793–800, Dez. 2015.
- [68] S. Mukherjee u. a., „Genetic variation in exon 17 of INSR is associated with insulin resistance and hyperandrogenemia among lean Indian women with polycystic ovary syndrome“, *Eur. J. Endocrinol.*, Bd. 160, Nr. 5, S. 855–862, Mai 2009.
- [69] M. T Mutib, F. B Hamdan, and A. R Al-Salihi, „INSR gene variation is associated with decreased insulin sensitivity in Iraqi women with PCOs“, *Iran J Reprod Med*, Bd. 12, Nr. 7, S. 499–506, Juli 2014.
- [70] F. Ramezani Tehrani, M. Daneshpour, S. Hashemi, M. Zarkesh, and F. Azizi, „Relationship between polymorphism of insulin receptor gene, and adiponectin gene with PCOS“, *Iran J Reprod Med*, Bd. 11, Nr. 3, S. 185–194, März 2013.
- [71] F. Ranjzad u. a., „A common variant in the adiponectin gene and polycystic ovary syndrome risk“, *Mol. Biol. Rep.*, Bd. 39, Nr. 3, S. 2313–2319, März 2012.
- [72] S. Siegel u. a., „A C/T single nucleotide polymorphism at the tyrosine kinase domain of the insulin receptor gene is associated with polycystic ovary syndrome“, *Fertil. Steril.*, Bd. 78, Nr. 6, S. 1240–1243, Dez. 2002.
- [73] L. Skrgatić, D. P. Baldani, K. Gersak, J. Z. Cerne, P. Ferk, and M. Corić, „Genetic polymorphisms of INS, INSR and IRS-1 genes are not associated with polycystic ovary syndrome in Croatian women“, *Coll Antropol*, Bd. 37, Nr. 1, S. 141–146, März 2013.
- [74] M. A. Alfaqih, Y. S. Khader, A. N. Al-Dwairi, A. Alzoubi, O. Al-Shboul, and A. Hatim, „Lower Levels of Serum Adiponectin and the T Allele of rs1501299 of the ADIPOQ Gene Are Protective against Polycystic Ovarian Syndrome in Jordan“, *Korean J Fam Med*, Bd. 39, Nr. 2, S. 108–113, März 2018.
- [75] E. Czeczuga-Semieniuk, M. Galar, K. Jarzabek, P. Kozłowski, N. A. Sarosiek, and S. Wolczyński, „The preliminary association study of ADIPOQ, RBP4, and BCMO1 variants with

- polycystic ovary syndrome and with biochemical characteristics in a cohort of Polish women“, *Adv Med Sci*, Bd. 63, Nr. 2, S. 242–248, Feb. 2018.
- [76] H. F. Escobar-Morreale *u. a.*, „Adiponectin and resistin in PCOS: a clinical, biochemical and molecular genetic study“, *Hum. Reprod.*, Bd. 21, Nr. 9, S. 2257–2265, Sep. 2006.
- [77] S. Heinonen *u. a.*, „Associations between two single nucleotide polymorphisms in the adiponectin gene and polycystic ovary syndrome“, *Gynecol. Endocrinol.*, Bd. 21, Nr. 3, S. 165–169, Sep. 2005.
- [78] V. Nambiar, V. V. Vijesh, P. Lakshmanan, S. Sukumaran, and R. Suganthi, „Association of adiponectin and resistin gene polymorphisms in South Indian women with polycystic ovary syndrome“, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, Bd. 200, S. 82–88, Mai 2016.
- [79] N. Xita *u. a.*, „Effect of adiponectin gene polymorphisms on circulating adiponectin and insulin resistance indexes in women with polycystic ovary syndrome“, *Clin. Chem.*, Bd. 51, Nr. 2, S. 416–423, Feb. 2005.
- [80] L. Xian, W. He, F. Pang, and Y. Hu, „ADIPOQ gene polymorphisms and susceptibility to polycystic ovary syndrome: a HuGE survey and meta-analysis“, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, Bd. 161, Nr. 2, S. 117–124, Apr. 2012.
- [81] N. Zhang *u. a.*, „Association of +45G15G(T/G) and +276(G/T) polymorphisms in the ADIPOQ gene with polycystic ovary syndrome among Han Chinese women“, *Eur. J. Endocrinol.*, Bd. 158, Nr. 2, S. 255–260, Feb. 2008.
- [82] H. Demirci, M. Yilmaz, M. A. Ergun, E. Yurtcu, N. Bukan, and G. Ayvaz, „Frequency of adiponectin gene polymorphisms in polycystic ovary syndrome and the association with serum adiponectin, androgen levels, insulin resistance and clinical parameters“, *Gynecol. Endocrinol.*, Bd. 26, Nr. 5, S. 348–355, Mai 2010.
- [83] D. Panidis *u. a.*, „Association of the T45G polymorphism in exon 2 of the adiponectin gene with polycystic ovary syndrome: role of Delta4-androstenedione“, *Hum. Reprod.*, Bd. 19, Nr. 8, S. 1728–1733, Aug. 2004.
- [84] S. Dasgupta, P. V. S. Sirisha, K. Neelaveni, K. Anuradha, and B. M. Reddy, „Association of CAPN10 SNPs and haplotypes with polycystic ovary syndrome among South Indian Women“, *PLoS ONE*, Bd. 7, Nr. 2, S. e32192, 2012.
- [85] A. Gonzalez *u. a.*, „Comment: CAPN10 alleles are associated with polycystic ovary syndrome“, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Bd. 87, Nr. 8, S. 3971–3976, Aug. 2002.
- [86] J. L. Márquez, A. Pacheco, P. Valdés, und L. A. Salazar, „Association between CAPN10 UCSNP-43 gene polymorphism and polycystic ovary syndrome in Chilean women“, *Clin. Chim. Acta*, Bd. 398, Nr. 1–2, S. 5–9, Dez. 2008.
- [87] D. Wiltgen, L. Furtado, M. B. F. Kohek, und P. M. Spritzer, „CAPN10 UCSNP-43, UCSNP-19 and UCSNP-63 polymorphisms and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome“, *Gynecol. Endocrinol.*, Bd. 23, Nr. 3, S. 173–178, März 2007.
- [88] M. Yilmaz *u. a.*, „Calpain 10 gene single-nucleotide 44 polymorphism may have an influence on clinical and metabolic features in patients with polycystic ovary syndrome“, *J. Endocrinol. Invest.*, Bd. 32, Nr. 1, S. 13–17, Jan. 2009.
- [89] I. Liaqat, N. Jahan, G. Krikun, und H. S. Taylor, „Genetic polymorphisms in Pakistani women with polycystic ovary syndrome“, *Reprod Sci*, Bd. 22, Nr. 3, S. 347–357, März 2015.
- [90] W. Singhasena, T. Pantasri, W. Piromlertamorn, S. Samchimchom, und T. Vutyavanich, „Follicle-stimulating hormone receptor gene polymorphism in chronic anovulatory women, with or without polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study“, *Reprod. Biol. Endocrinol.*, Bd. 12, S. 86, Sep. 2014.
- [91] Y. Tong, W. X. Liao, A. C. Roy, und S. C. Ng, „Absence of mutations in the coding regions of follicle-stimulating hormone receptor gene in Singapore Chinese women with premature ovarian failure and polycystic ovary syndrome“, *Horm. Metab. Res.*, Bd. 33, Nr. 4, S. 221–226, Apr. 2001.
- [92] X. Wu, S. Xu, J. Liu, X. Bi, Y. Wu, und J. Liu, „Association between FSHR polymorphisms and polycystic ovary syndrome among Chinese women in north China“, *J. Assist. Reprod. Genet.*, Bd. 31, Nr. 3, S. 371–377, März 2014.
- [93] L. Mohiyiddeen *u. a.*, „PCOS and peripheral AMH levels in relation to FSH receptor gene single nucleotide polymorphisms“, *Gynecol. Endocrinol.*, Bd. 28, Nr. 5, S. 375–377, Mai 2012.

- [94] O. Valkenburg *u. a.*, „Genetic polymorphisms of GnRH and gonadotrophic hormone receptors affect the phenotype of polycystic ovary syndrome“, *Hum. Reprod.*, Bd. 24, Nr. 8, S. 2014–2022, Aug. 2009.
- [95] T. M. Barber *u. a.*, „Disparate genetic influences on polycystic ovary syndrome (PCOS) and type 2 diabetes revealed by a lack of association between common variants within the TCF7L2 gene and PCOS“, *Diabetologia*, Bd. 50, Nr. 11, S. 2318–2322, Nov. 2007.
- [96] A. Ben-Salem, M. Ajina, M. Suissi, H. S. Daher, W. Y. Almawi, und T. Mahjoub, „Polymorphisms of transcription factor-7-like 2 (TCF7L2) gene in Tunisian women with polycystic ovary syndrome (PCOS)“, *Gene*, Bd. 533, Nr. 2, S. 554–557, Jan. 2014.
- [97] J. J. Kim *u. a.*, „Polycystic ovary syndrome is not associated with polymorphisms of the TCF7L2, CDKAL1, HHEX, KCNJ11, FTO and SLC30A8 genes“, *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, Bd. 77, Nr. 3, S. 439–445, Sep. 2012.
- [98] R. B. Ramos, D. Wiltgen, und P. M. Spritzer, „Polymorphisms of TCF7L2 gene in South Brazilian women with polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study“, *Eur. J. Endocrinol.*, Bd. 169, Nr. 5, S. 569–576, Nov. 2013.
- [99] J. He, L. Wang, J. Liu, F. Liu, und X. Li, „A meta-analysis on the association between PPAR- γ Pro12Ala polymorphism and polycystic ovary syndrome“, *J. Assist. Reprod. Genet.*, Bd. 29, Nr. 7, S. 669–677, Juli 2012.
- [100] H. Zhang, Y. Bi, C. Hu, W. Lu, und D. Zhu, „Association between the Pro12Ala polymorphism of PPAR- γ gene and the polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of case-control studies“, *Gene*, Bd. 503, Nr. 1, S. 12–17, Juli 2012.
- [101] S.-T. Tang, C.-J. Wang, H.-Q. Tang, W.-J. Peng, Y.-M. Wang, und Q. Zhang, „Association of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor gamma with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis“, *Mol. Biol. Rep.*, Bd. 39, Nr. 10, S. 9649–9660, Okt. 2012.
- [102] S. Zhang *u. a.*, „Peroxisome proliferator-activated receptor gamma rs1801282 C>G polymorphism is associated with polycystic ovary syndrome susceptibility: a meta-analysis involving 7,069 subjects“, *Int J Clin Exp Med*, Bd. 8, Nr. 10, S. 17418–17429, 2015.
- [103] C. Feng *u. a.*, „The association between polymorphism of INSR and polycystic ovary syndrome: a meta-analysis“, *Int J Mol Sci*, Bd. 16, Nr. 2, S. 2403–2425, Jan. 2015.
- [104] A. Ioannidis, E. Ikonomi, N. L. Dimou, L. Douma, und P. G. Bagos, „Polymorphisms of the insulin receptor and the insulin receptor substrates genes in polycystic ovary syndrome: a Mendelian randomization meta-analysis“, *Mol. Genet. Metab.*, Bd. 99, Nr. 2, S. 174–183, Feb. 2010.
- [105] X. Shi, X. Xie, Y. Jia, und S. Li, „Associations of insulin receptor and insulin receptor substrates genetic polymorphisms with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis“, *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, Bd. 42, Nr. 7, S. 844–854, Juli 2016.
- [106] M. Huang, J. Xiao, X. Zhao, C. Liu, und Q. Chen, „Four polymorphisms of the CAPN 10 gene and their relationship to polycystic ovary syndrome susceptibility: a meta-analysis“, *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, Bd. 76, Nr. 3, S. 431–438, März 2012.
- [107] W.-J. Shen, T.-R. Li, Y.-J. Hu, H.-B. Liu, und M. Song, „Relationships between TCF7L2 genetic polymorphisms and polycystic ovary syndrome risk: a meta-analysis“, *Metab Syndr Relat Disord*, Bd. 12, Nr. 4, S. 210–219, Mai 2014.
- [108] L. Lin, J. Yang, Y. Ding, J. Wang, und L. Ting, „Genetic polymorphisms of TCF7L2 lack influence on risk of the polycystic ovary syndrome - a systemic analysis“, *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, Bd. 15, Nr. 7, S. 3331–3333, 2014.

13 Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADIPOQ	Adiponectin
AE-PCOS	Androgen Excess and PCOS Society
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
BMI	Body-Mass-Index
CAPN	Calpain
CI	Konfidenzintervall
DHEA, DHEAS	Dehydroepiandrosteron, Dehydroepiandrosteronsulfat
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
ft3, ft4	Freies Trijodthyronin, freies Thyroxin
F, K	Fälle, Kontrollen
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
FSHR	Follikel-stimulierendes Hormon Rezeptor
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon, Gonadoliberin
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HWE	Hardy-Weinberg-Equilibrium
INSR	Insulinrezeptor
JSOG	Japanese Society of Obstetrics and Gynecology
LH	Luteinisierendes Hormon
LOD	Laparoskopisches Ovarielles Drilling
NIH	National Institutes of Health
OR	Odds Ratio
PPARG	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
SNP	Single Nucleotide Polymorphism, Einzelnukleotid-Polymorphismus
TCF7L2	Transkriptionsfaktor 7-like 2
TSH	Thyreidea-stimulierendes Hormon, Thyreotropin

14 Anhang

Zu jedem untersuchten Polymorphismus wurden fünf Sensitivitätsanalysen durchgeführt, jeweils im dominanten und rezessiven Modell. Die vollständigen Forest Plots wurden jeweils für die Analysen „HWE erfüllt“ und „Asien“ abgebildet. Ausnahmen bilden der CAPN10 UCSNP-43 (Abbildungen 57 und 58) sowie der TCF7L2 IVS3 C/T Polymorphismus (Abbildungen 69 und 70). Aufgrund der geringen Anzahl an asiatischen Studien wurde hier jeweils der Forest Plot „Europa“ abgebildet. Die Ergebnisse aller Sensitivitätsanalysen können gesammelt den Tabellen 10 bis 17 am Ende des Anhangs entnommen werden.

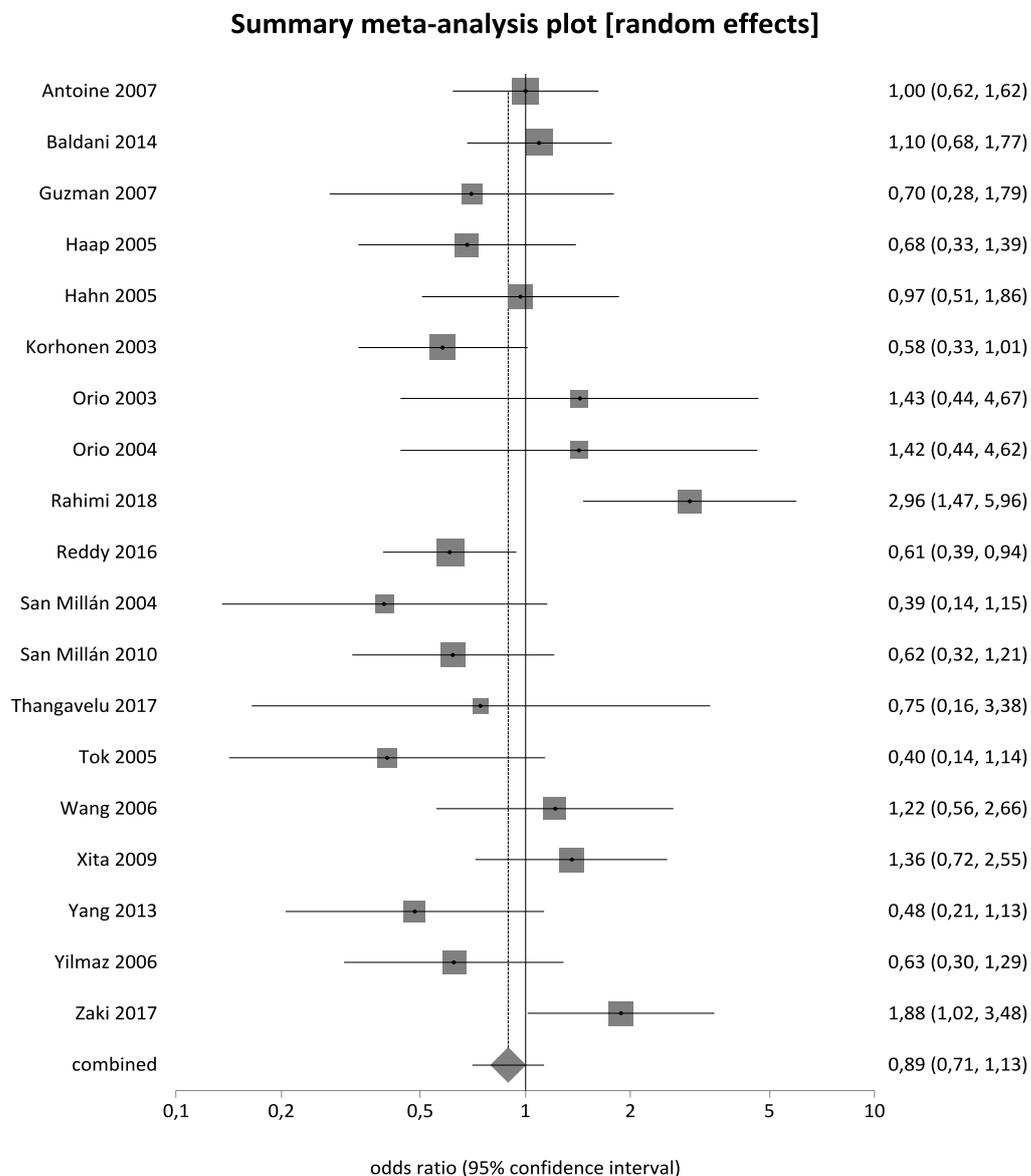


Abbildung 39: Sensitivitätsanalyse zum Pro12Ala Polymorphismus: HWE erfüllt (GG+CG vs. CC)

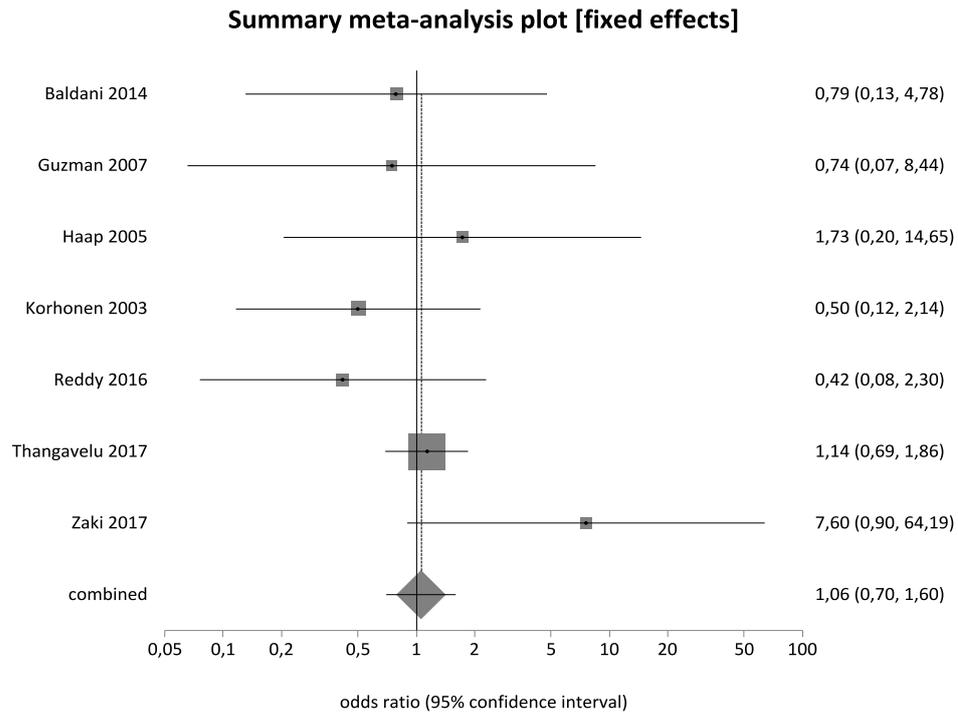


Abbildung 40: Sensitivitätsanalyse zum Pro12Ala Polymorphismus: HWE erfüllt (GG vs. CG+CC)

Summary meta-analysis plot [random effects]

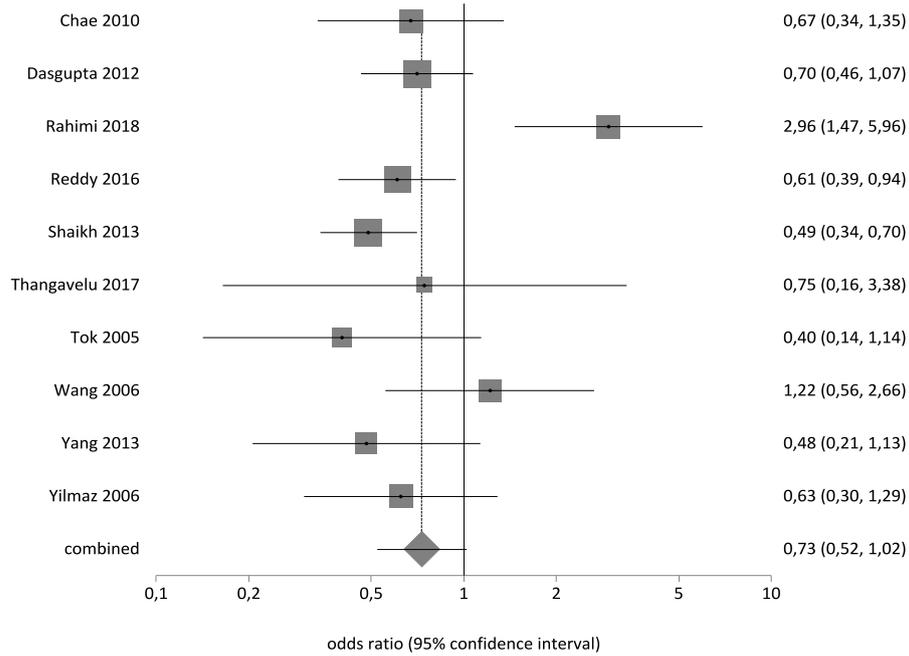


Abbildung 41: Sensitivitätsanalyse zum Pro12Ala Polymorphismus: Asien (GG+CG vs. CC)

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

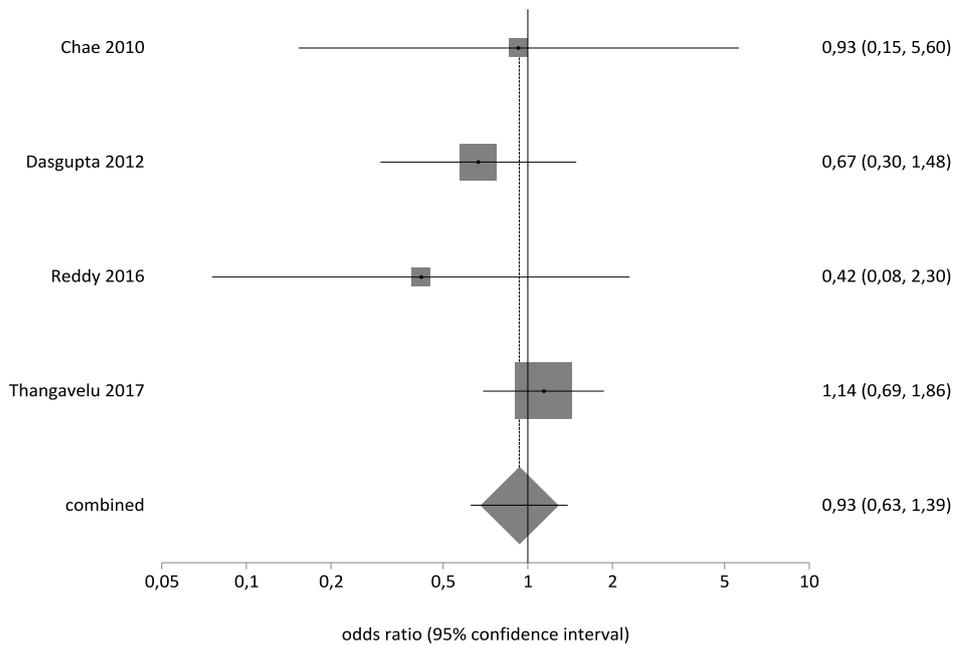


Abbildung 42: Sensitivitätsanalyse zum Pro12Ala Polymorphismus: Asien (GG vs. CG+CC)

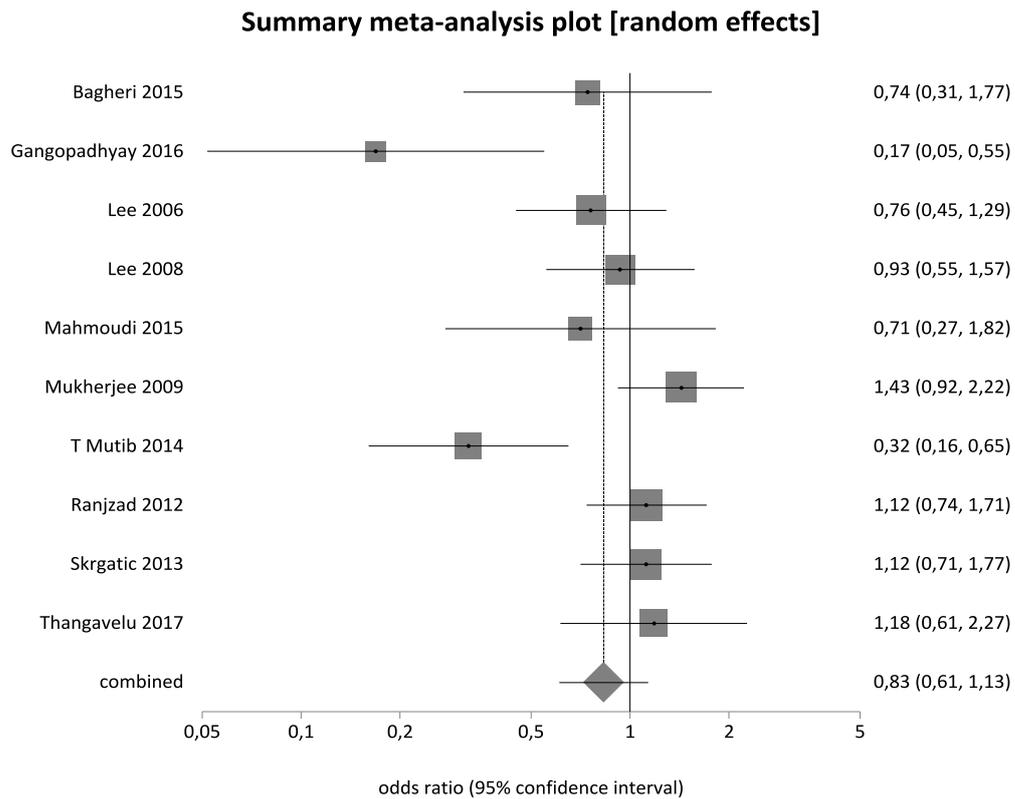


Abbildung 43: Sensitivitätsanalyse zum His1085His Polymorphismus: HWE erfüllt (TT+CT vs. CC)

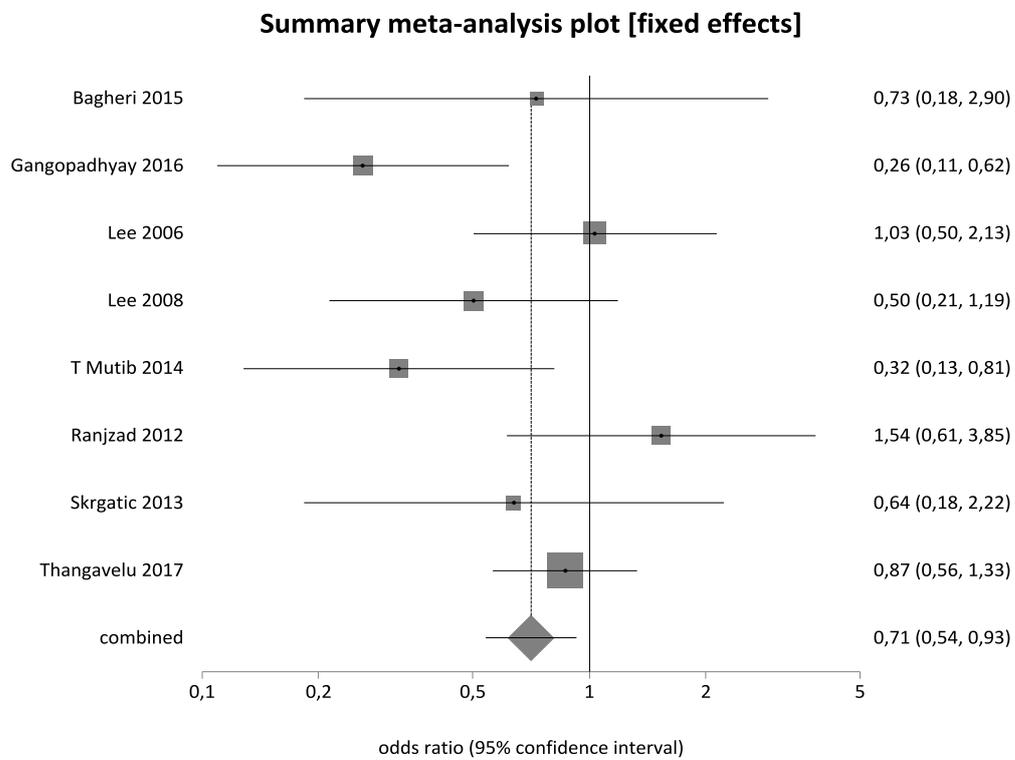


Abbildung 44: Sensitivitätsanalyse zum His1085His Polymorphismus: HWE erfüllt (TT vs. CT+CC)

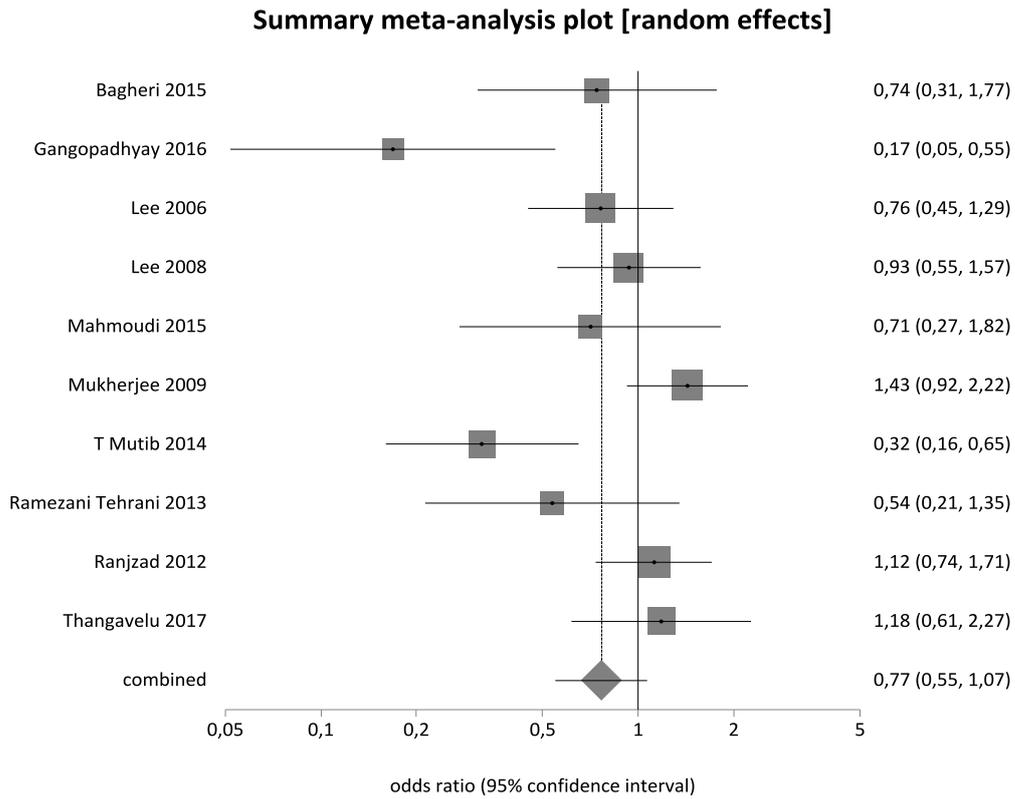


Abbildung 45: Sensitivitätsanalyse zum His1085His Polymorphismus: Asien (TT+CT vs. CC)

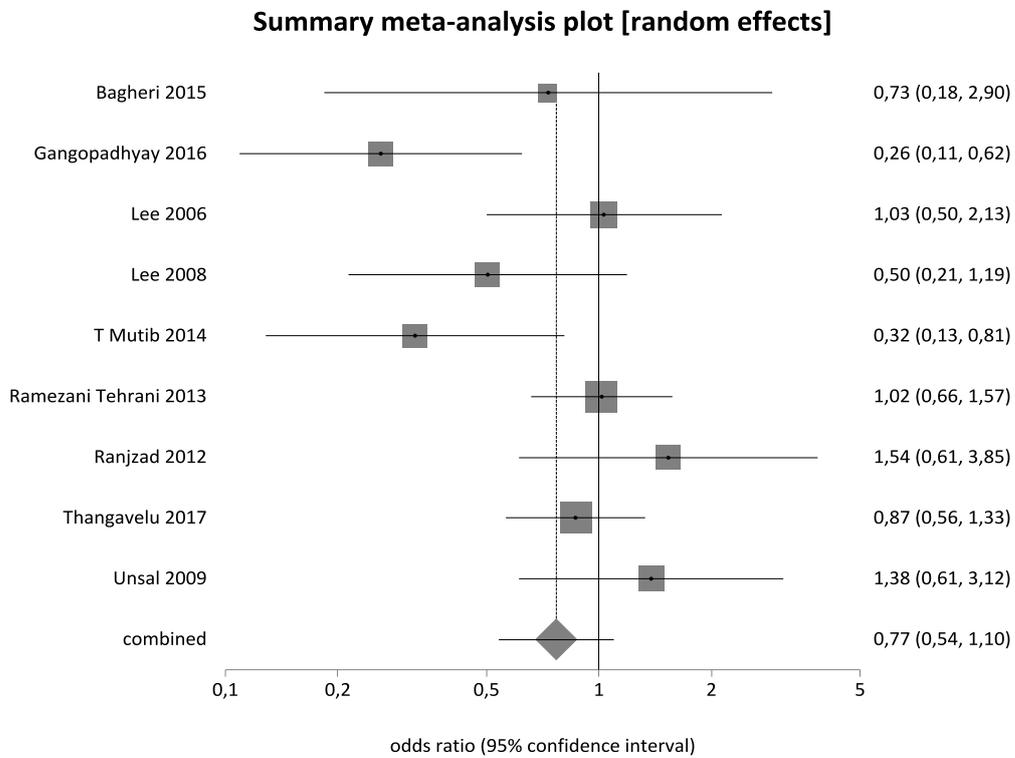


Abbildung 46: Sensitivitätsanalyse zum His1085His Polymorphismus: Asien (TT vs. CT+CC)

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

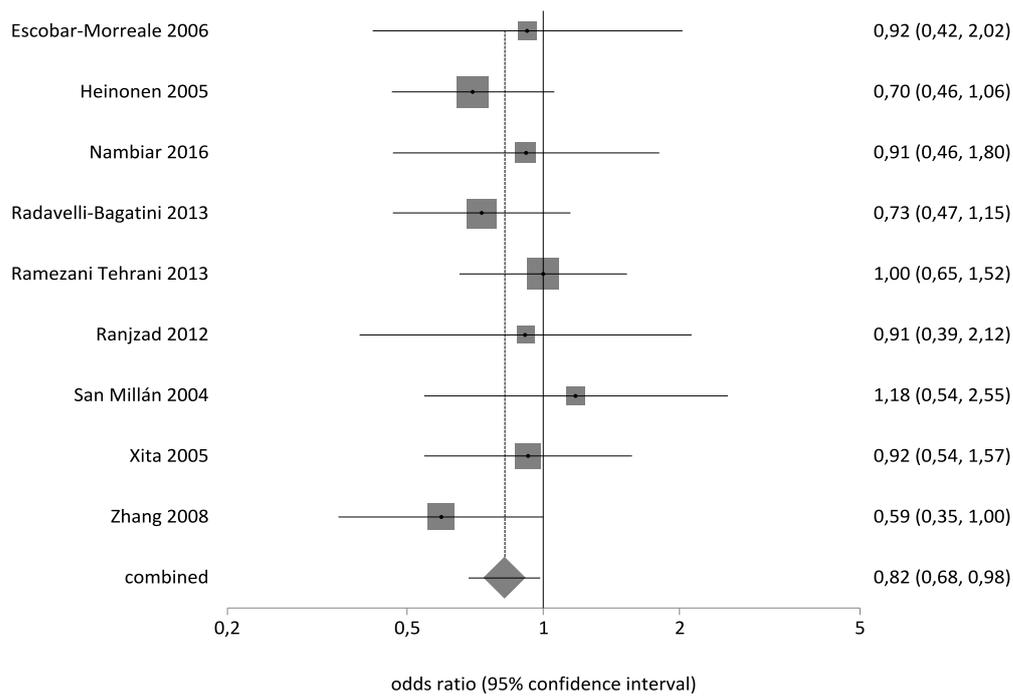


Abbildung 47: Sensitivitätsanalyse zum +276 G/T Polymorphismus: HWE erfüllt (TT+GT vs. GG)

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

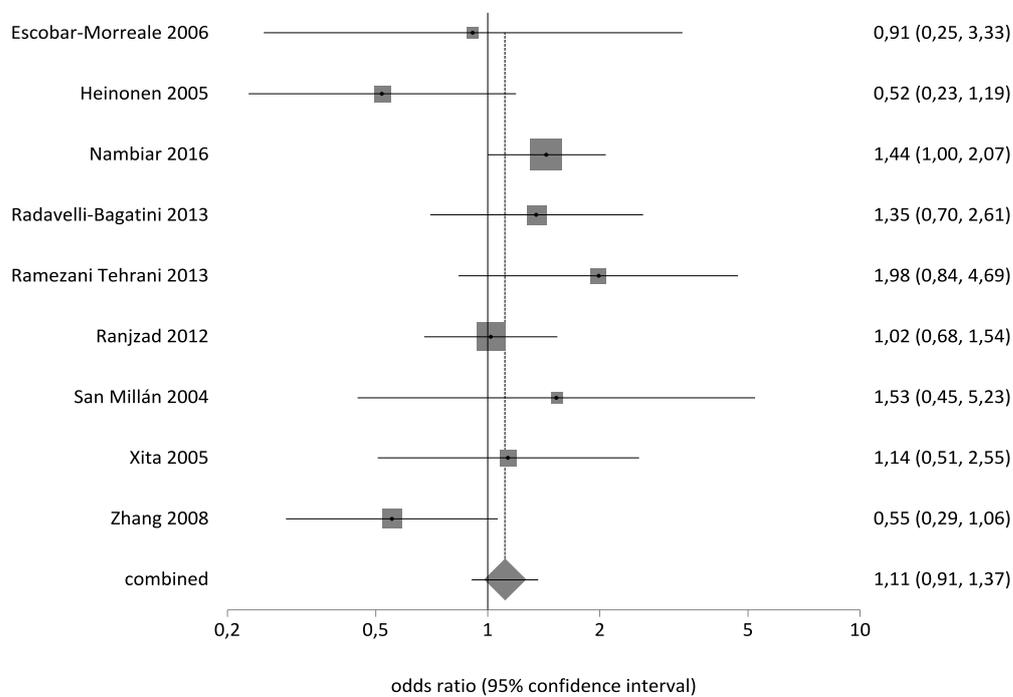


Abbildung 48: Sensitivitätsanalyse zum +276 G/T Polymorphismus: HWE erfüllt (TT vs. GT+GG)

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

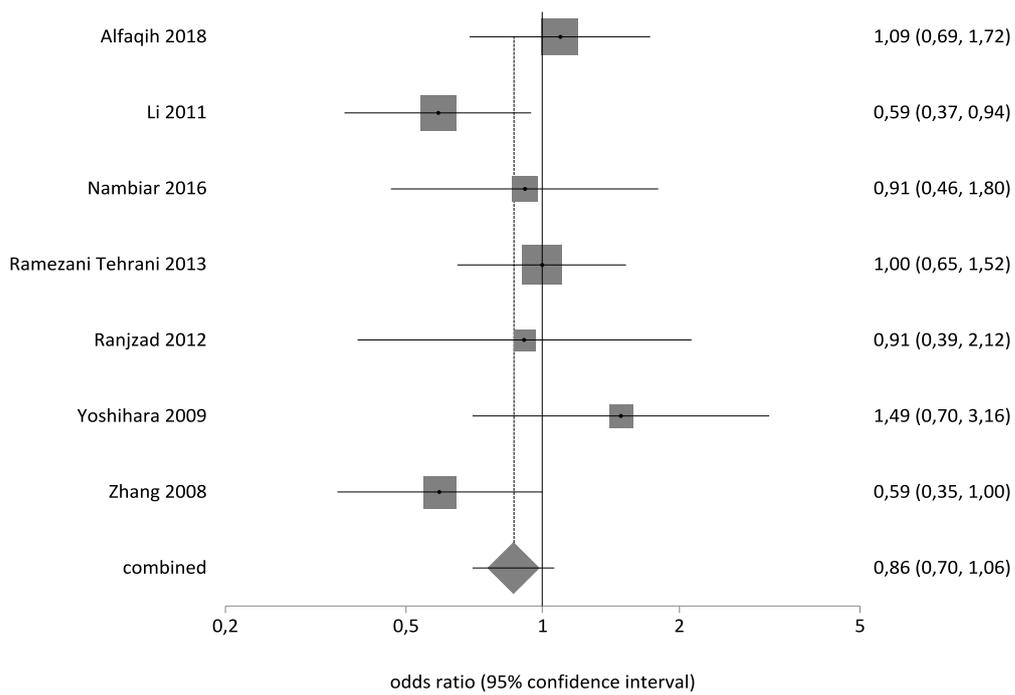


Abbildung 49: Sensitivitätsanalyse zum +276 G/T Polymorphismus: Asien (TT+GT vs. GG)

Summary meta-analysis plot [random effects]

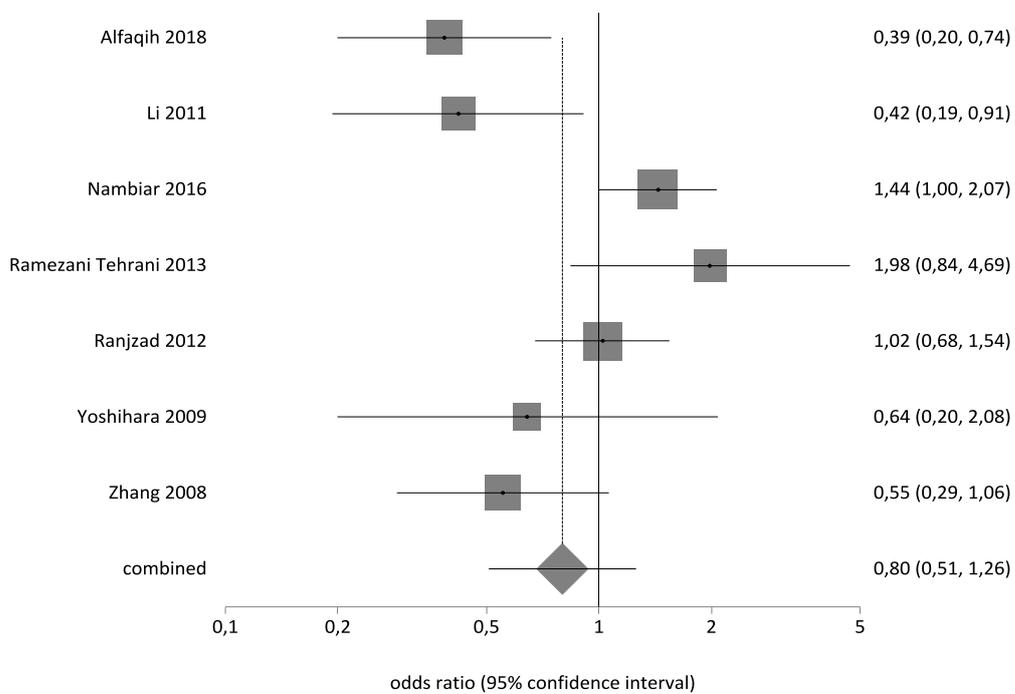


Abbildung 50: Sensitivitätsanalyse zum +276 G/T Polymorphismus: Asien (TT vs. GT+GG)

Summary meta-analysis plot [random effects]

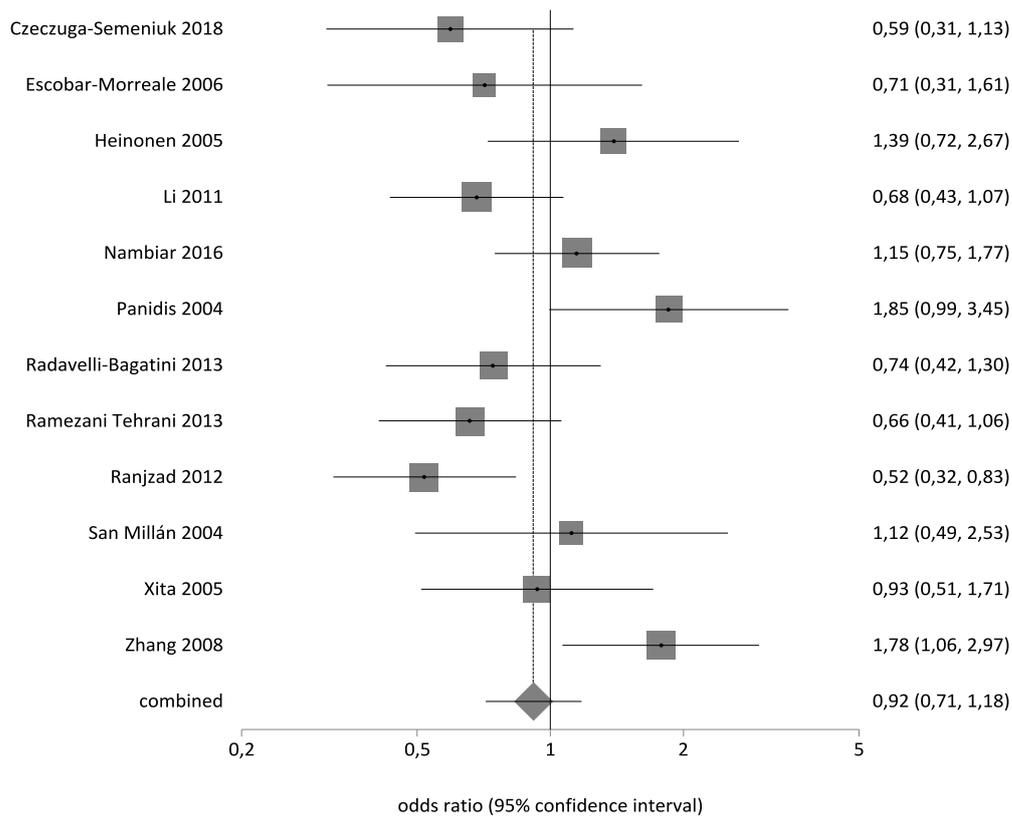


Abbildung 51: Sensitivitätsanalyse zum +45 T/G Polymorphismus: HWE erfüllt (GG+GT vs. TT)

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

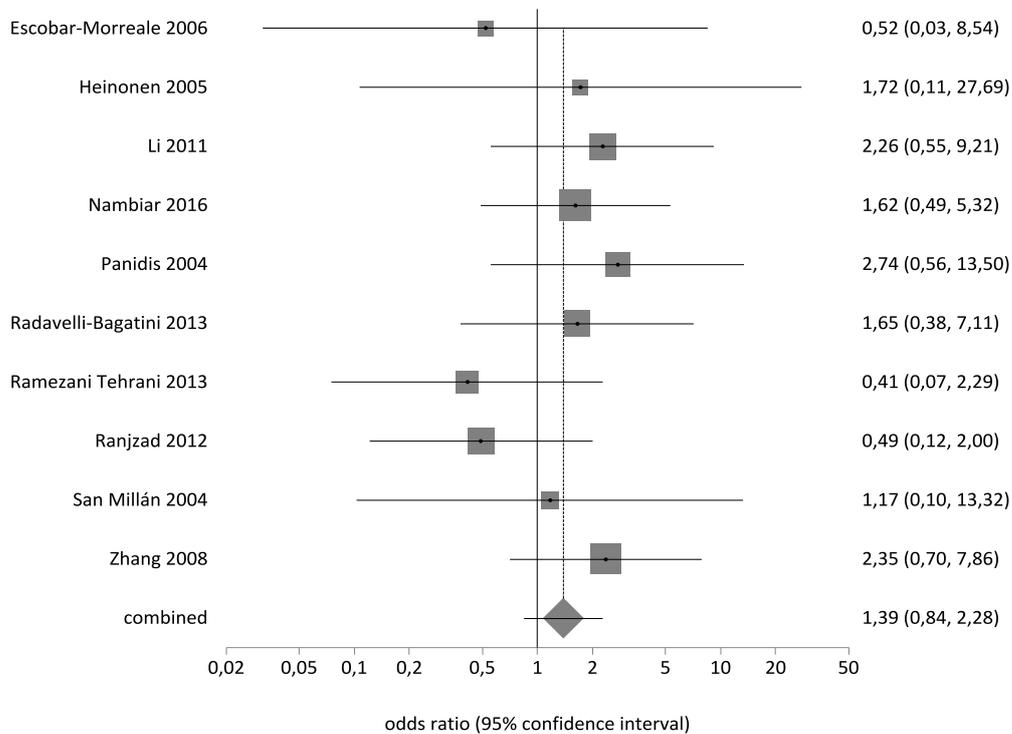


Abbildung 52: Sensitivitätsanalyse zum +45 T/G Polymorphismus: HWE erfüllt (GG vs. GT+TT)

Summary meta-analysis plot [random effects]

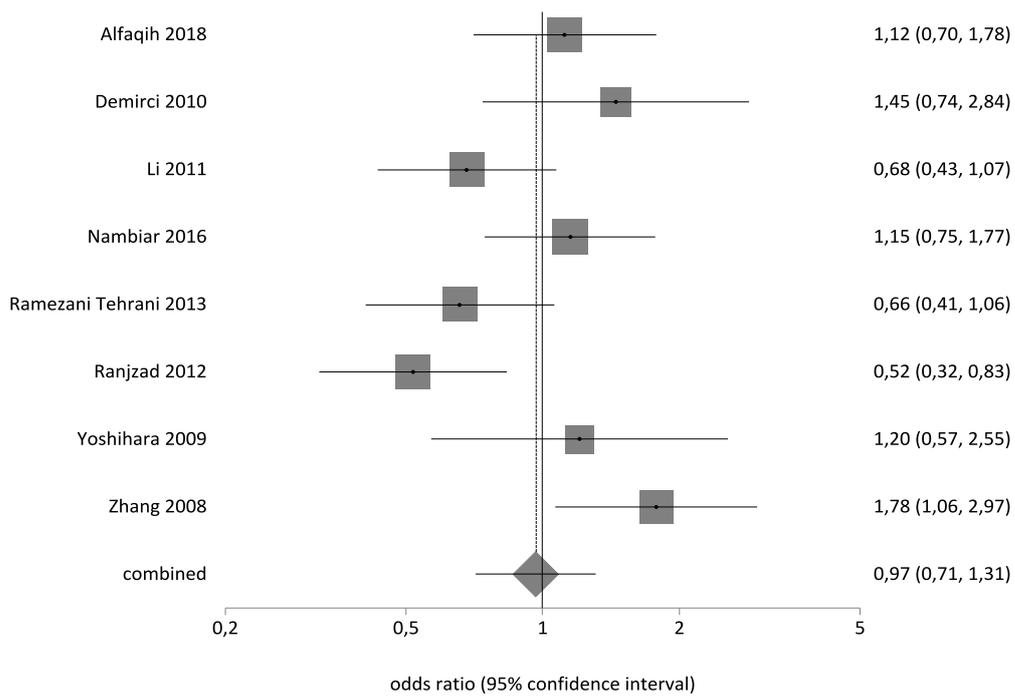


Abbildung 53: Sensitivitätsanalyse zum +45 T/G Polymorphismus: Asien (GG+GT vs. TT)

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

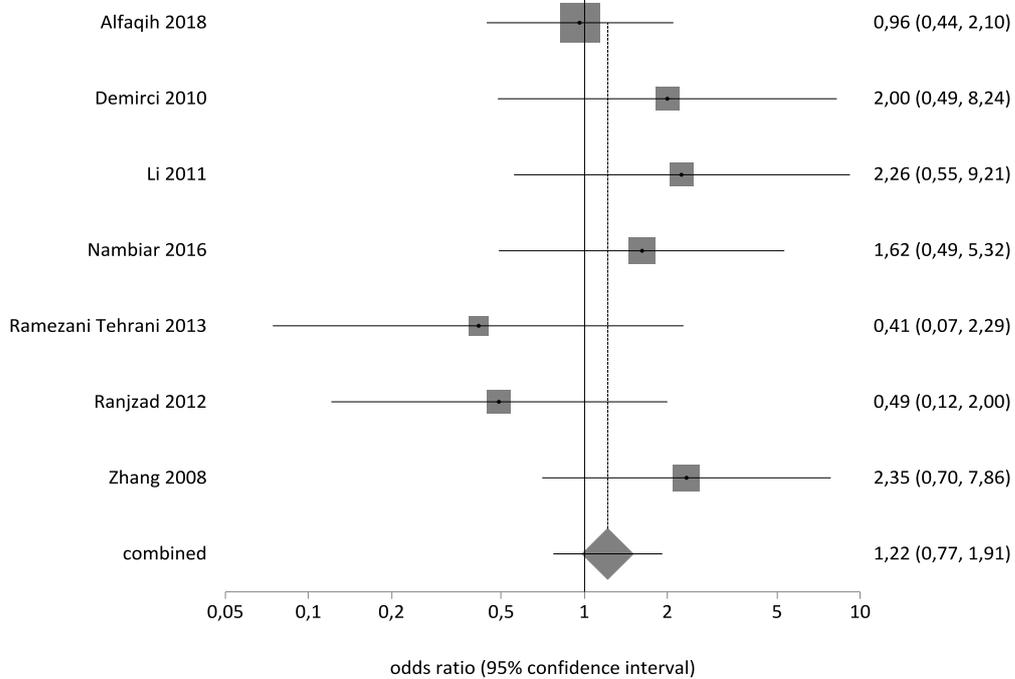


Abbildung 54: Sensitivitätsanalyse zum +45 T/G Polymorphismus: Asien (GG vs. GT+TT)

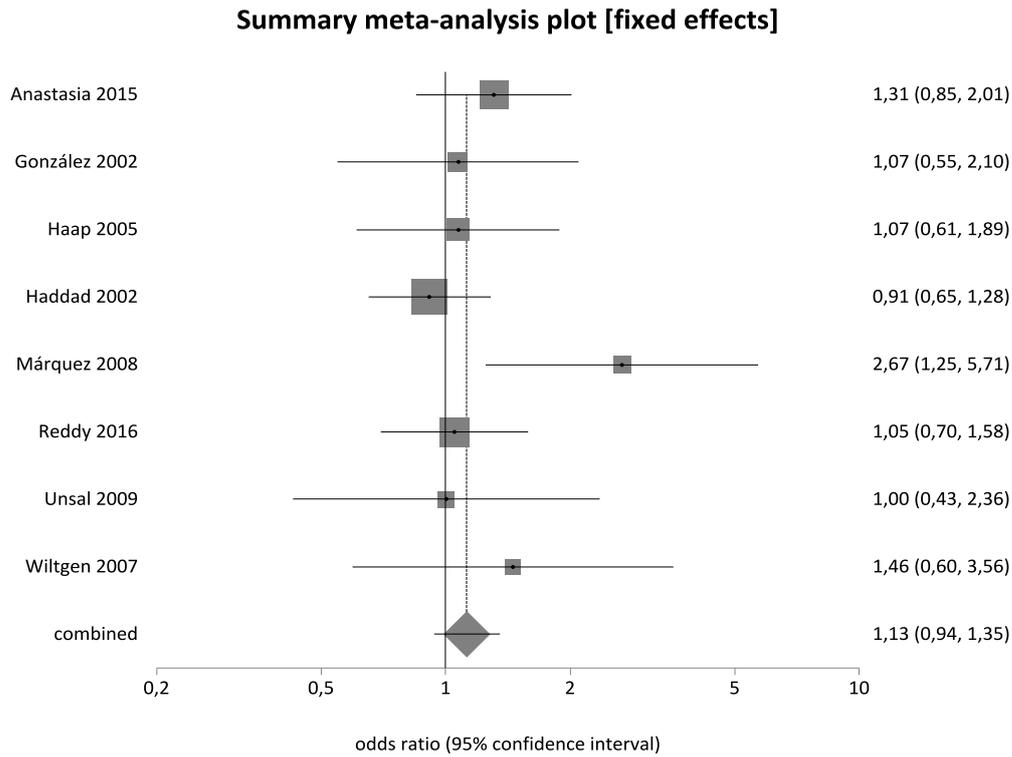


Abbildung 55: Sensitivitätsanalyse zum UCSNP-43: HWE erfüllt (AA+GA vs. GG)

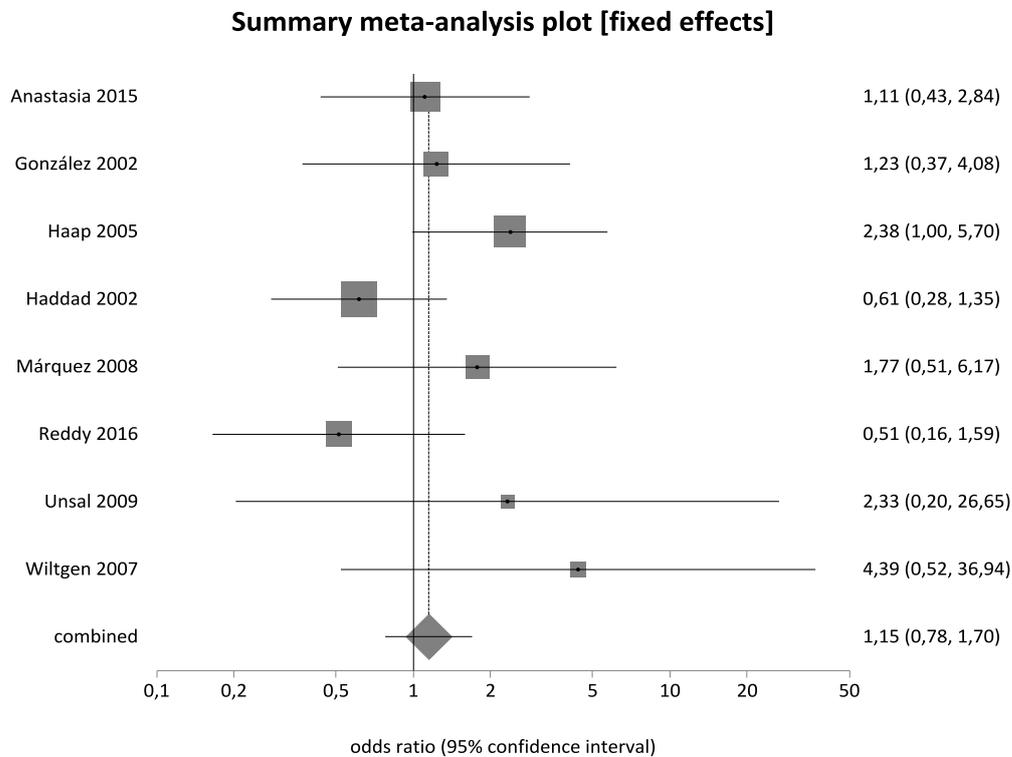


Abbildung 56: Sensitivitätsanalyse zum UCSNP-43: HWE erfüllt (AA vs. GA+GG)

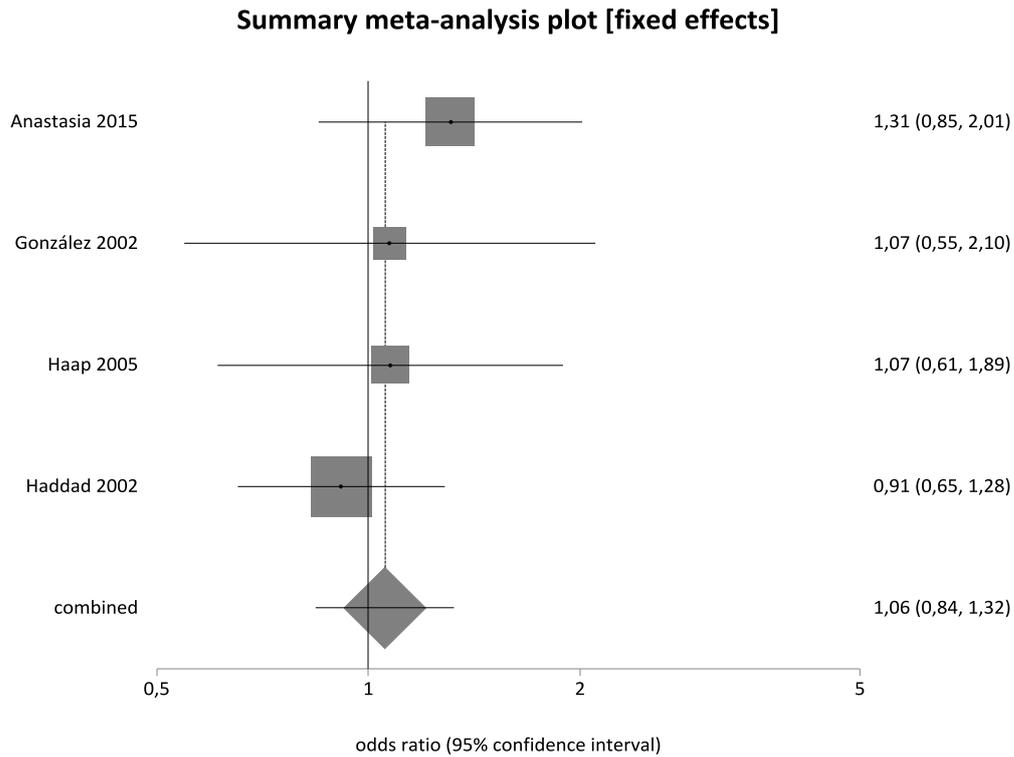


Abbildung 57: Sensitivitätsanalyse zum UCSNP-43: Europa (AA+GA vs. GG)

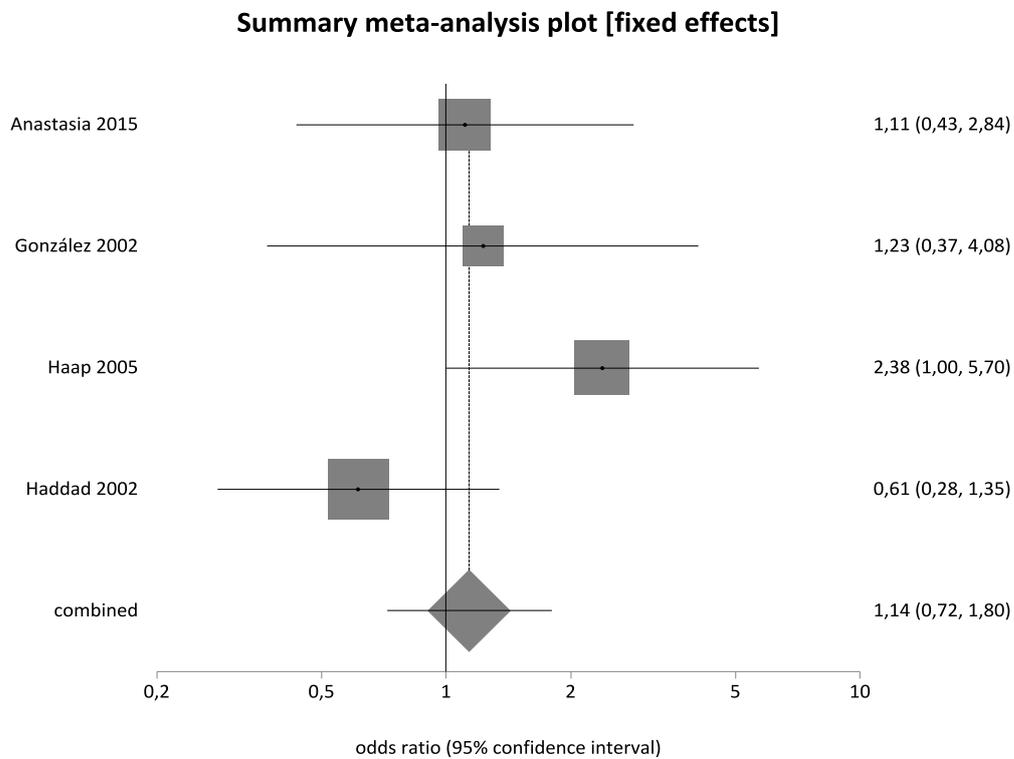


Abbildung 58: Sensitivitätsanalyse zum UCSNP-43: Europa (AA vs. GA+GG)

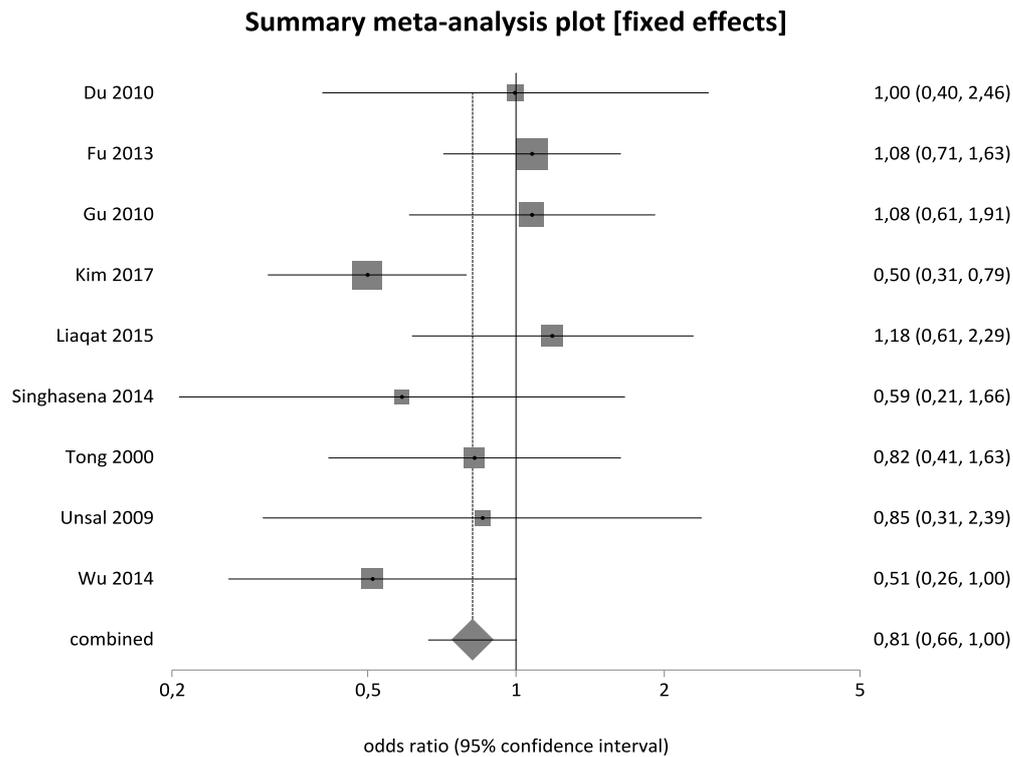


Abbildung 59: Sensitivitätsanalyse zum Ala307Thr Polymorphismus: HWE erfüllt (AA+GA vs. GG)

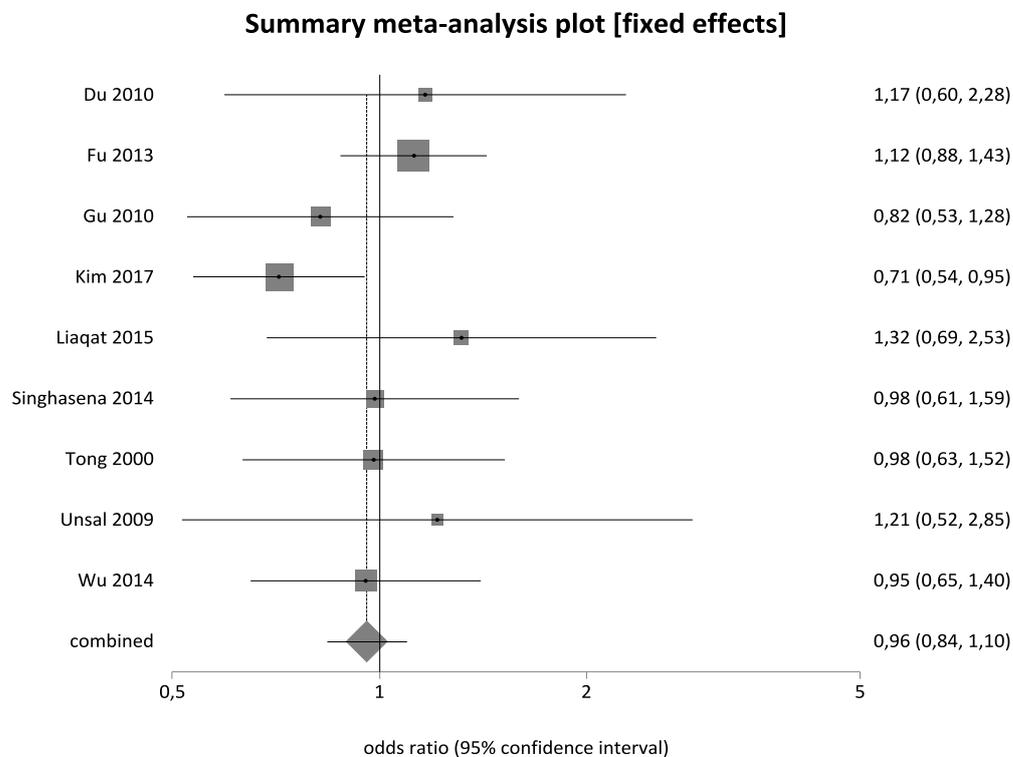


Abbildung 60: Sensitivitätsanalyse zum Ala307Thr Polymorphismus: HWE erfüllt (AA vs. GA+GG)

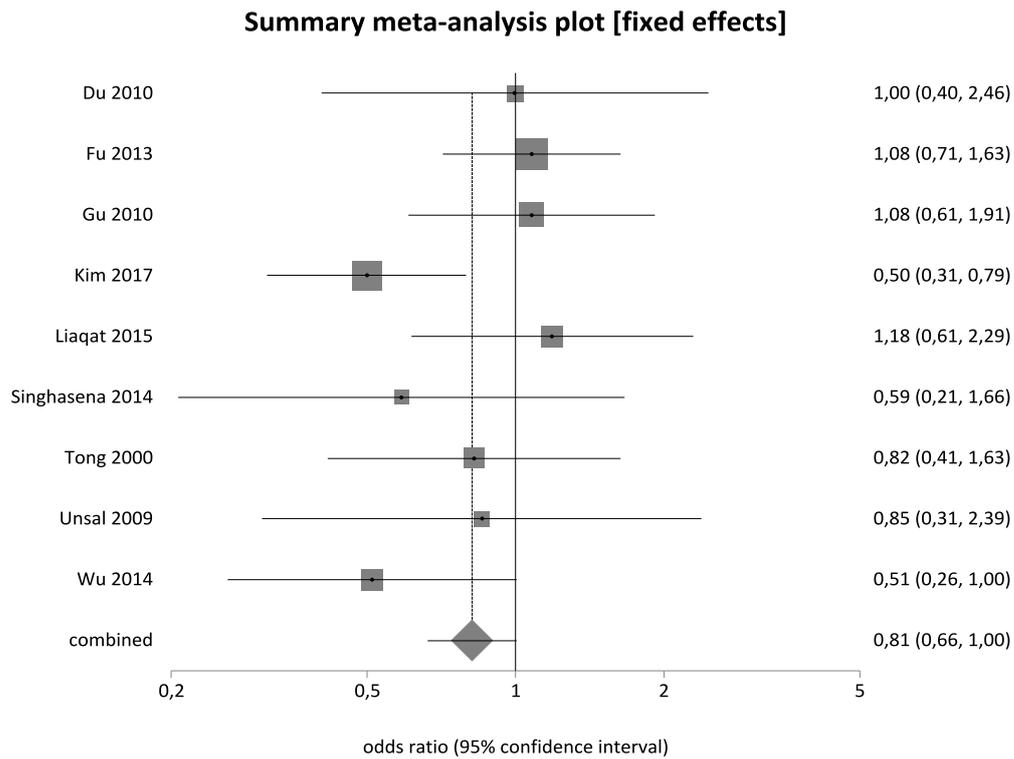


Abbildung 61: Sensitivitätsanalyse zum Ala307Thr Polymorphismus: Asien (AA+GA vs. GG)

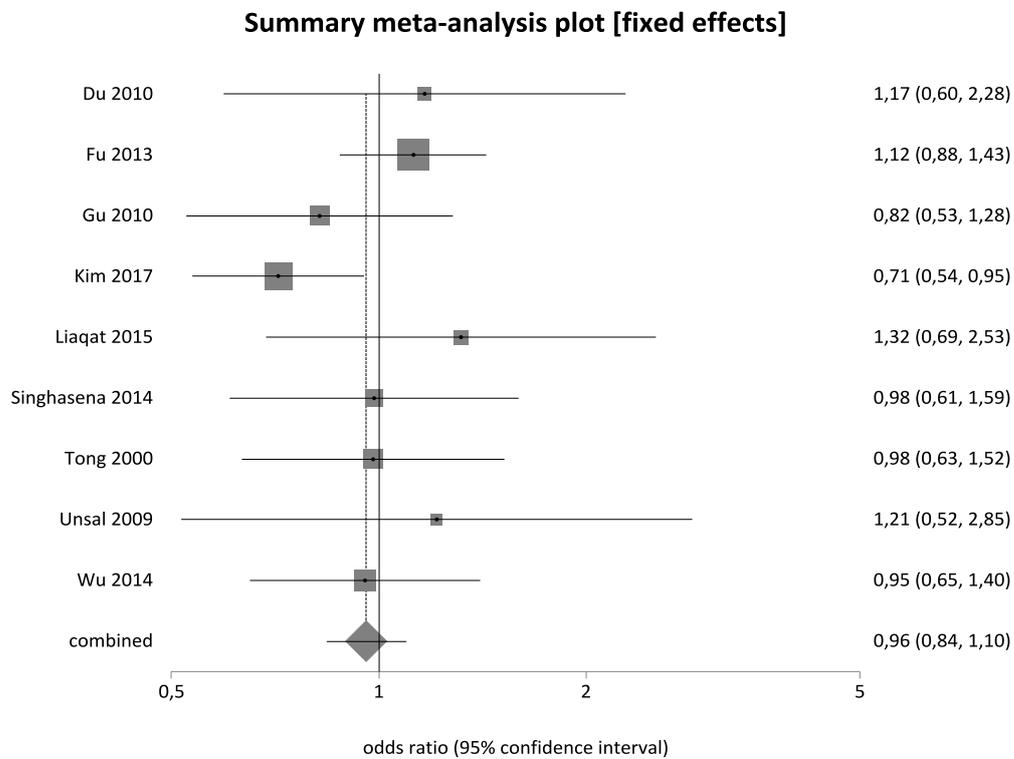


Abbildung 62: Sensitivitätsanalyse zum Ala307Thr Polymorphismus: Asien (AA vs. GA+GG)

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

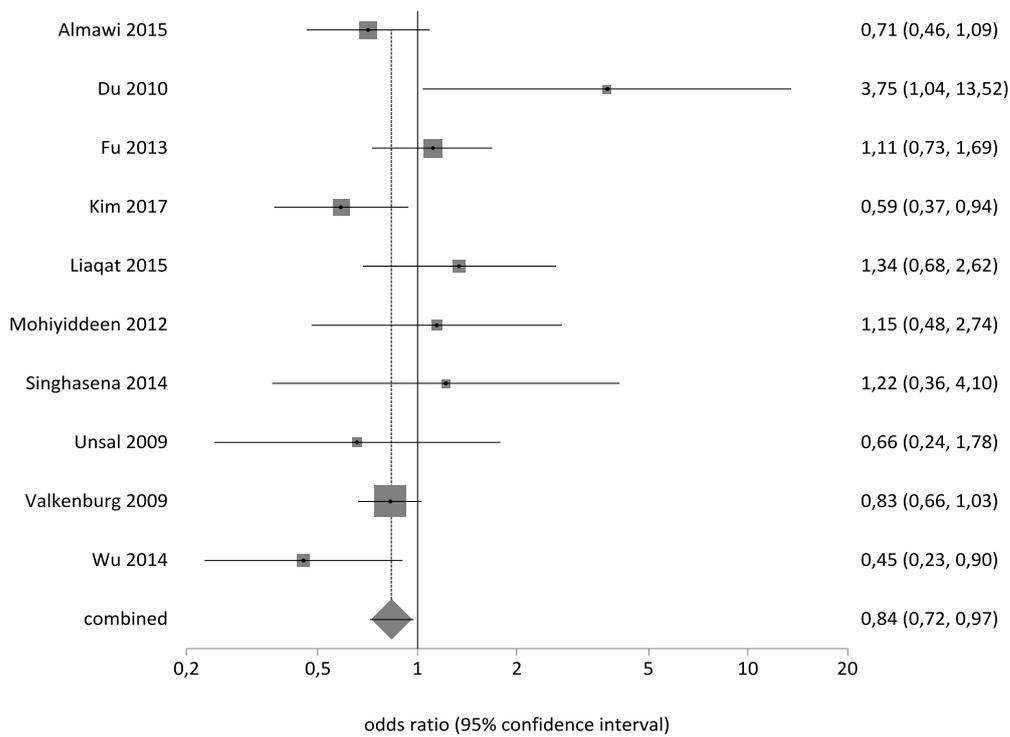


Abbildung 63: Sensitivitätsanalyse zum Asn680Ser Polymorphismus: HWE erfüllt (AA+GA vs. GG)

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

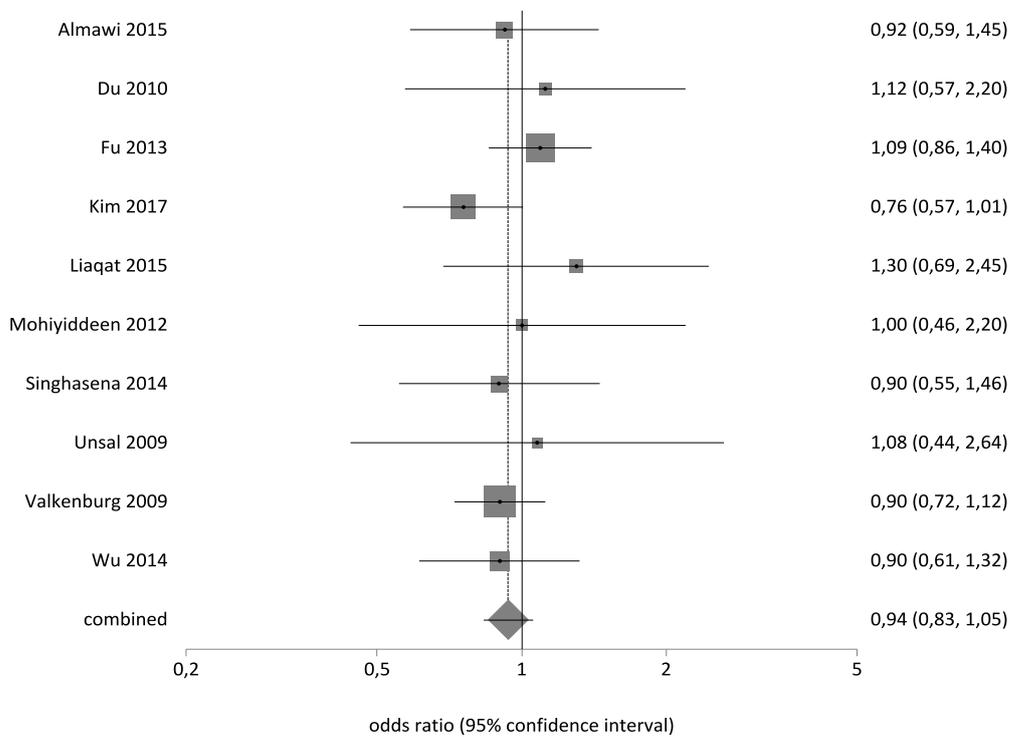


Abbildung 64: Sensitivitätsanalyse zum Asn680Ser Polymorphismus: HWE erfüllt (AA vs. GA+GG)

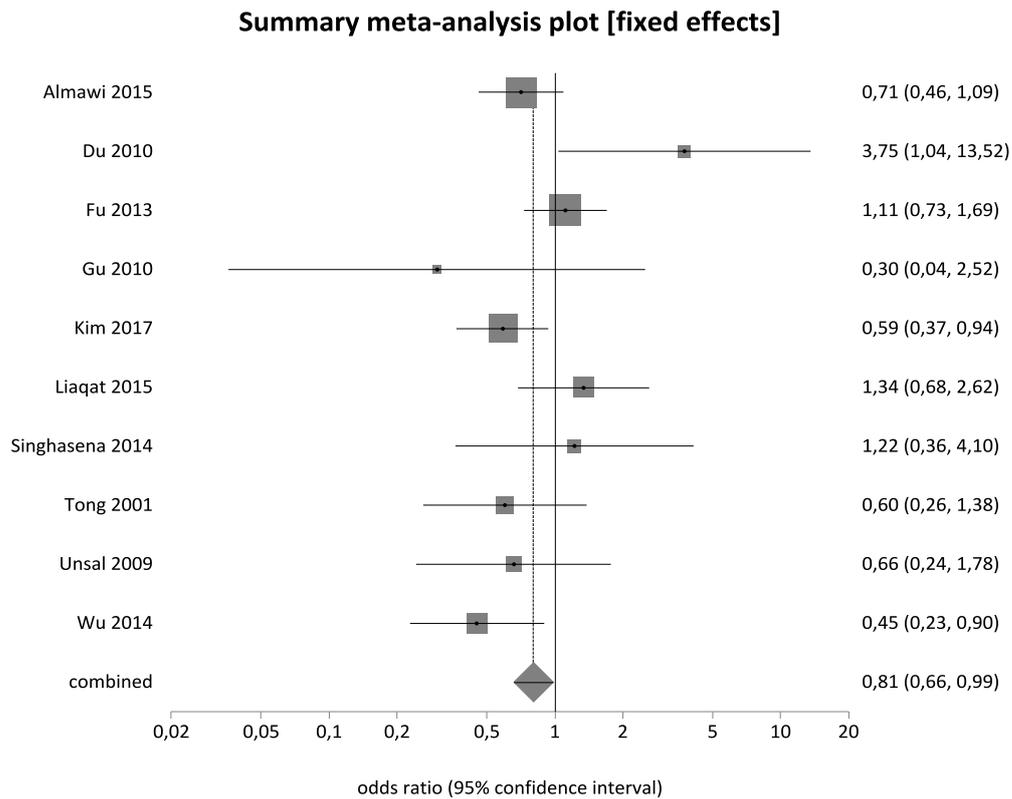


Abbildung 65: Sensitivitätsanalyse zum Asn680Ser Polymorphismus: Asien (AA+GA vs. GG)

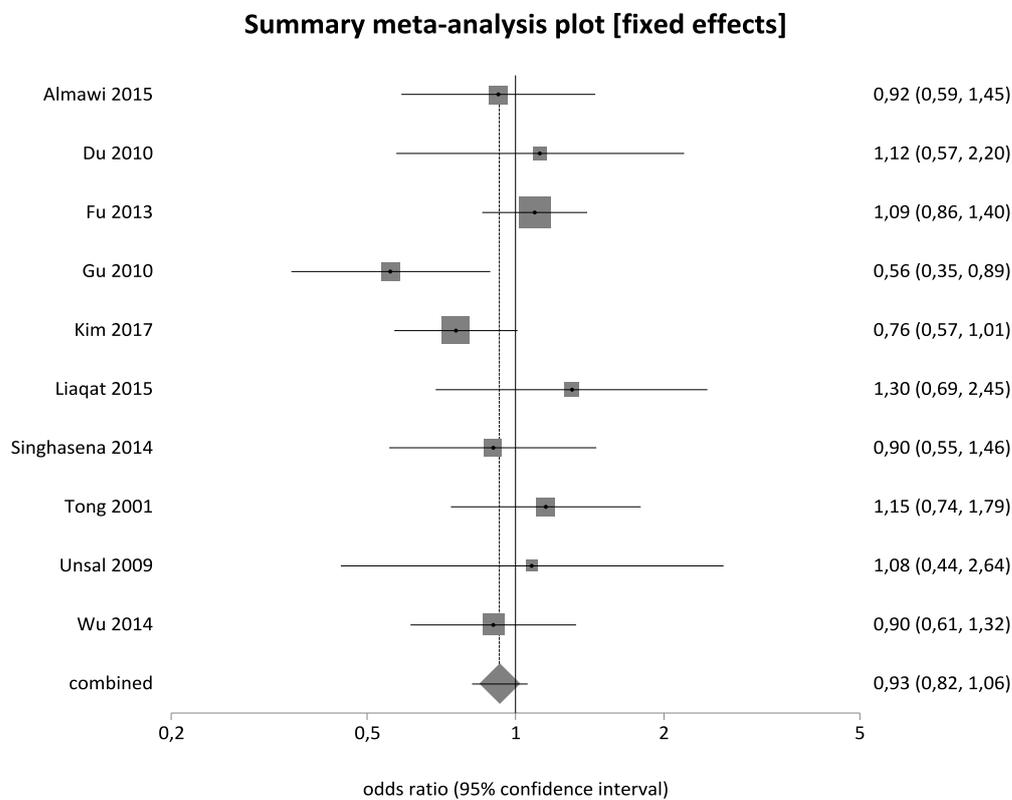


Abbildung 66: Sensitivitätsanalyse zum Asn680Ser Polymorphismus (AA vs. GA+GG)

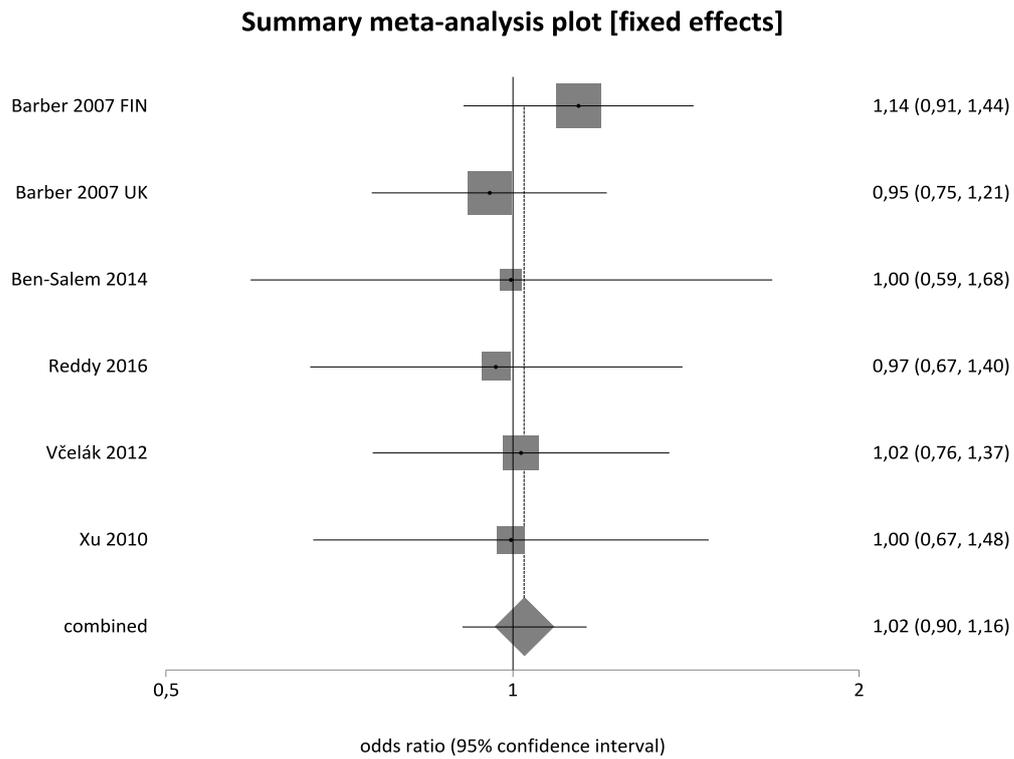


Abbildung 67: Sensitivitätsanalyse zum IVS3 Polymorphismus: HWE erfüllt (TT+CT vs. CC)

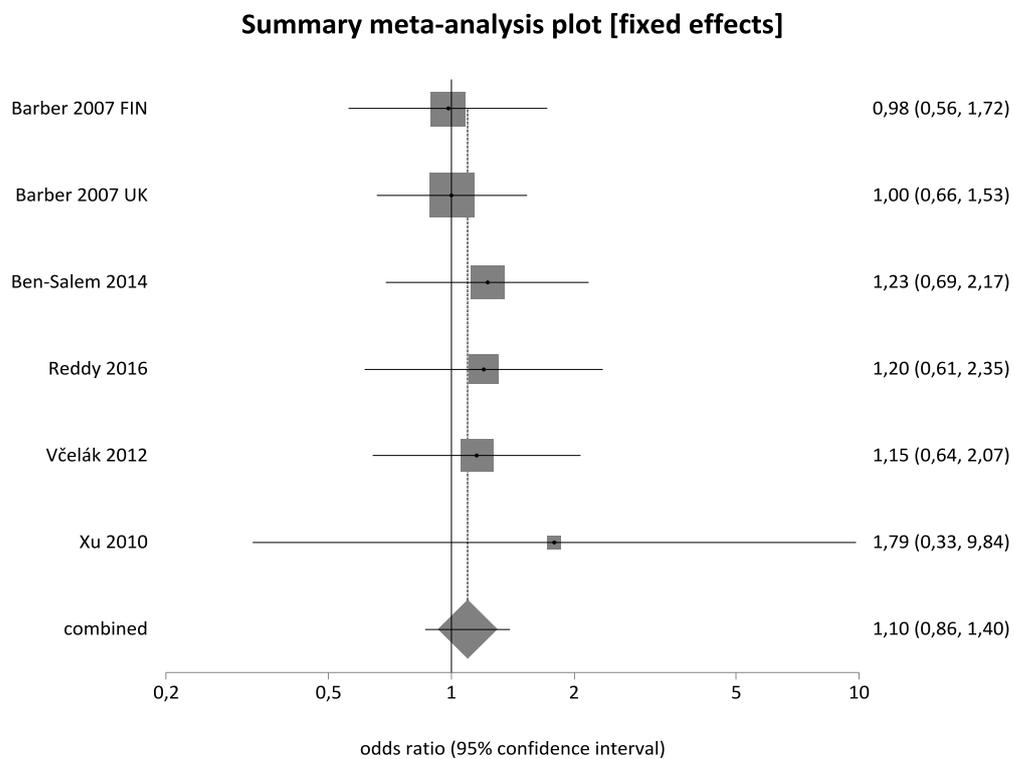


Abbildung 68: Sensitivitätsanalyse zum IVS3 Polymorphismus: HWE erfüllt (TT vs. CT+CC)

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

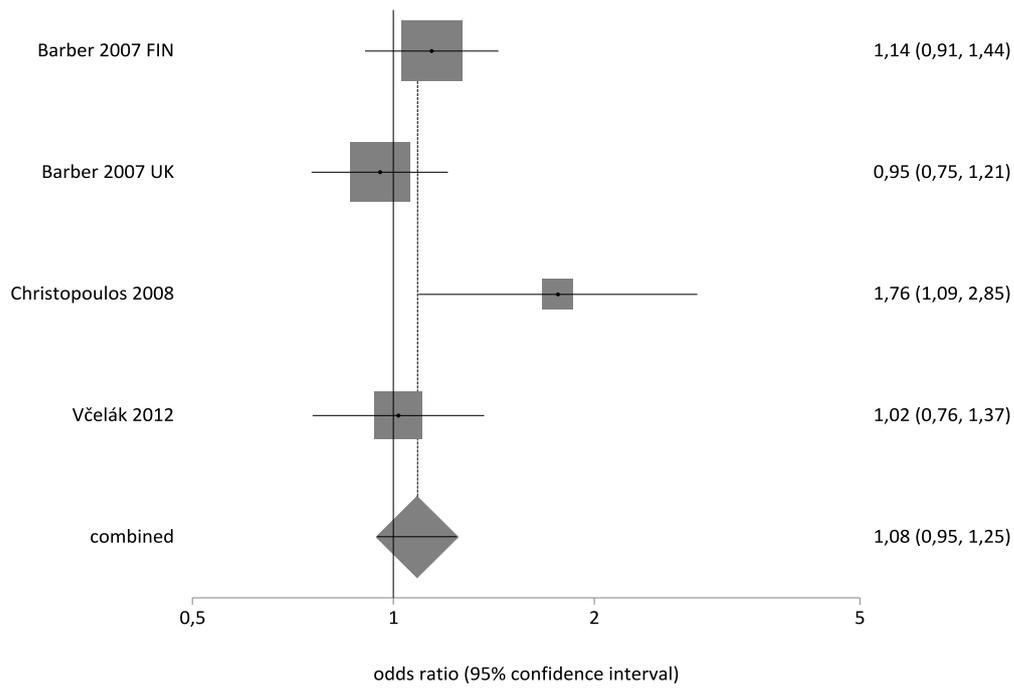


Abbildung 69: Sensitivitätsanalyse zum IVS3 Polymorphismus: Europa (TT+CT vs. CC)

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

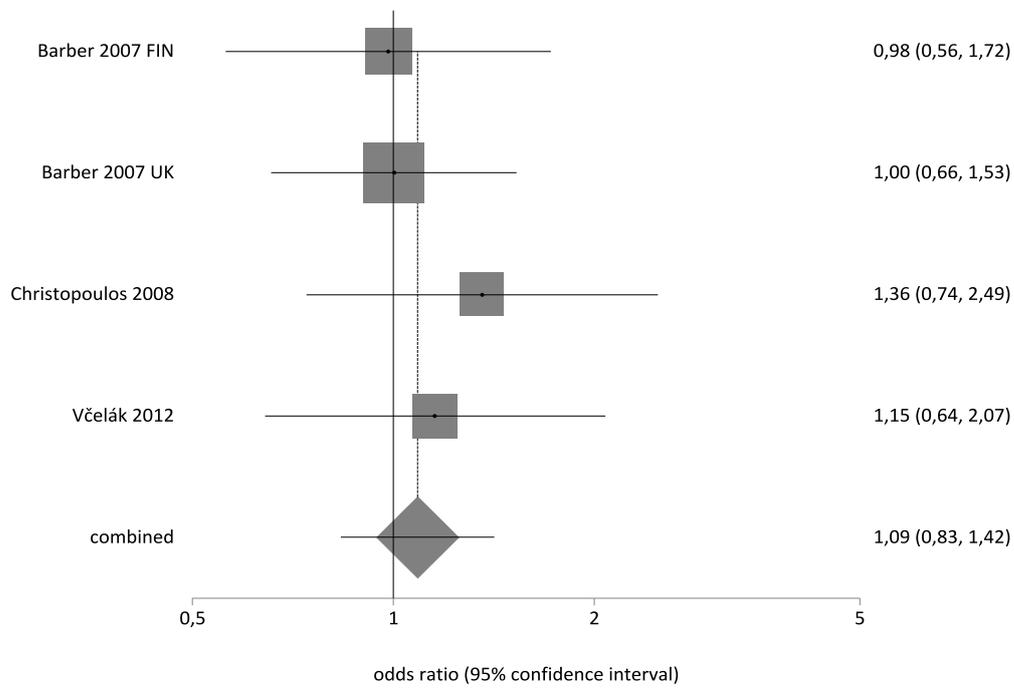


Abbildung 70: Sensitivitätsanalyse zum IVS3 Polymorphismus: Europa (TT vs. CT+CC)

Polymorphismus	Modell	Population	Anzahl Studien	P _{heterogeneity} (Cochrane Q)	I ² (%)	OR (95% CI)	p-Wert (Z-Test)
Pro12Ala rs1801282 PPAR-gamma	dominant	alle	26	0.005^b	47.5	0.83 (0.69-1.00)	0.047*
	(GG+CG vs. CC)	Asien	11	0.004 ^b	62.6	0.73 (0.52-1.02)	0.066
		Europa	12	0.539 ^a	0.0	0.85 (0.69-1.05)	0.125
		andere	3	–	–	–	–
		HWE erfüllt	19	0.007 ^b	49.9	0.89 (0.71-1.13)	0.343
		Rotterdam	16	0.002 ^b	58.5	0.82 (0.64-1.05)	0.109
		NIH	9	0.361 ^a	8.9	0.88 (0.69-1.13)	0.310
	rezessiv	alle	26	0.634^a	0.0	0.93 (0.67-1.31)	0.690
	(GG vs. CG+CC)	Asien	11	0.544 ^a	0.0	0.93 (0.63-1.39)	0.733
		Europa	12	0.748 ^a	0.0	0.77 (0.39-1.52)	0.453
		andere	3	–	–	–	–
		HWE erfüllt	7	0.434 ^a	0.0	1.06 (0.70-1.60)	0.787
		Rotterdam	11	0.547 ^a	0.0	0.94 (0.67-1.32)	0.712
		NIH	1	–	–	–	–

Tabelle 10: Übersicht der Sensitivitätsanalysen zum Pro12Ala Polymorphismus

^a=fixed effects model; ^b=random effects model; *=statistisch signifikant

Polymorphismus	Modell	Population	Anzahl Studien	$P_{\text{heterogeneity}}$ (Cochrane Q)	I^2 (%)	OR (95% CI)	p-Wert (Z-Test)
His1085His rs1799817 INSR	dominant	alle	14	0.010 ^b	54.4	0.86 (0.66-1.12)	0.253
	(TT+CT vs. CC)	Asien	11	0.004 ^b	62.5	0.77 (0.55-1.07)	0.118
		Europa	2	0.897 ^a	0.0	1.11 (0.71-1.72)	0.647
		andere	1	–	–	–	–
		HWE erfüllt	10	0.005 ^b	61.9	0.83 (0.61-1.13)	0.239
		Rotterdam	7	0.038 ^b	55.0	0.92 (0.65-1.28)	0.607
		NIH	6	0.029 ^b	59.9	0.77 (0.48-1.24)	0.281
	rezessiv	alle	14	0.052 ^a	45.0	0.80 (0.64-1.00)	0.051
	(TT vs. CT+CC)	Asien	11	0.034 ^b	51.9	0.77 (0.54-1.10)	0.146
		Europa	2	0.442 ^a	0.0	0.49 (0.17-1.38)	0.174
		andere	1	–	–	–	–
		HWE erfüllt	8	0.069 ^a	46.8	0.71 (0.54-0.93)	0.012*
		Rotterdam	6	0.178 ^a	34.4	0.71 (0.52-0.95)	0.023*
		NIH	4	0.047 ^b	62.4	0.72 (0.35-1.50)	0.386

Tabelle 11: Übersicht der Sensitivitätsanalysen zum His1085His Polymorphismus

^a=fixed effects model; ^b=random effects model; *=statistisch signifikant

Polymorphismus	Modell	Population	Anzahl Studien	$P_{\text{heterogeneity}}$ (Cochrane Q)	I^2 (%)	OR (95% CI)	p-Wert (Z-Test)
+276 G/T rs1501299 ADIPOQ	dominant	alle	13	0.178^a	26.3	0.79 (0.68-0.92)	0.002*
	(TT+GT vs. GG)	Asien	7	0.238 ^a	25.1	0.86 (0.70-1.06)	0.157
		Europa	5	0.141 ^a	42.1	0.72 (0.56-0.92)	0.009*
		andere	1	–	–	–	–
		HWE erfüllt	9	0.819 ^a	0.0	0.82 (0.68-0.98)	0.031*
		Rotterdam	8	0.230 ^a	25.0	0.70 (0.59-0.84)	0.0001*
		NIH	4	0.961 ^a	0.0	0.99 (0.74-1.31)	0.928
	rezessiv	alle	13	0.008^b	55.3	0.90 (0.66-1.22)	0.484
	(TT vs. GT+GG)	Asien	7	0.001 ^b	73.2	0.80 (0.51-1.26)	0.331
		Europa	5	0.505 ^a	0.0	0.95 (0.61-1.49)	0.834
		andere	1	–	–	–	–
		HWE erfüllt	9	0.146 ^a	34.0	1.11 (0.91-1.37)	0.301
		Rotterdam	8	0.002 ^b	68.7	0.76 (0.49-1.20)	0.242
		NIH	4	0.564 ^a	0.0	1.18 (0.85-1.63)	0.329

Tabelle 12: Übersicht der Sensitivitätsanalysen zum +276 G/T Polymorphismus

^a=fixed effects model; ^b=random effects model; *=statistisch signifikant

Polymorphismus	Modell	Population	Anzahl Studien	$P_{\text{heterogeneity}}$ (Cochrane Q)	I^2 (%)	OR (95% CI)	p-Wert (Z-Test)
+45 T/G rs2241766 ADIPOQ	dominant	alle	16	0.014^b	49.0	0.98 (0.80-1.20)	0.865
	(GG+TG vs. TT)	Asien	8	0.007 ^b	63.9	0.97 (0.71-1.31)	0.818
		Europa	7	0.216 ^a	27.8	1.08 (0.84-1.39)	0.558
		andere	1	–	–	–	–
		HWE erfüllt	12	0.007 ^b	57.4	0.92 (0.71-1.18)	0.492
		Rotterdam	11	0.051 ^a	45.1	1.08 (0.91-1.27)	0.383
		NIH	4	0.296 ^a	19.0	0.69 (0.53-0.91)	0.009*
	rezessiv	alle	16	0.283^a	16.0	1.60 (1.10-2.31)	0.013*
	(GG vs. TG+TT)	Asien	8	0.416 ^a	1.1	1.22 (0.77-1.91)	0.395
		Europa	7	0.497 ^a	0.0	3.14 (1.54-6.42)	0.002*
		andere	1	–	–	–	–
		HWE erfüllt	10	0.683 ^a	0.0	1.39 (0.84-2.28)	0.198
		Rotterdam	10	0.500 ^a	0.0	1.91 (1.28-2.84)	0.002*
		NIH	3	0.778 ^a	0.0	0.54 (0.20-1.44)	0.217

Tabelle 13: Übersicht der Sensitivitätsanalysen zum +45 T/G Polymorphismus

^a=fixed effects model; ^b=random effects model; *=statistisch signifikant

Polymorphismus	Modell	Population	Anzahl Studien	$P_{\text{heterogeneity}}$ (Cochrane Q)	I^2 (%)	OR (95% CI)	p-Wert (Z-Test)
UCSNP-43 rs3792267 CAPN10	dominant	alle	10	0.485^a	0.0	1.12 (0.94-1.33)	0.197
	(AA+GA vs. GG)	Asien	4	0.991 ^a	0.0	1.05 (0.79-1.40)	0.720
		Europa	4	0.649 ^a	0.0	1.06 (0.84-1.32)	0.641
		andere	2	–	–	–	–
		HWE erfüllt	8	0.384 ^a	6.0	1.13 (0.94-1.35)	0.205
		Rotterdam	7	0.948 ^a	0.0	1.05 (0.88-1.26)	0.556
		NIH	2	0.310 ^a	3.0	2.07 (1.16-3.70)	0.014*
	rezessiv	alle	10	0.159^a	32.4	1.06 (0.73-1.53)	0.779
	(AA vs. GA+GG)	Asien	4	0.441 ^a	0.0	0.55 (0.24-1.23)	0.142
		Europa	4	0.161 ^a	41.8	1.14 (0.72-1.80)	0.582
		andere	2	–	–	–	–
		HWE erfüllt	8	0.224 ^a	25.7	1.15 (0.78-1.70)	0.478
		Rotterdam	7	0.164 ^a	34.7	0.95 (0.64-1.42)	0.808
		NIH	2	0.471 ^a	0.0	2.23 (0.76-6.56)	0.143

Tabelle 14: Übersicht der Sensitivitätsanalysen zum UCSNP-43

^a=fixed effects model; ^b=random effects model; *=statistisch signifikant

Polymorphismus	Modell	Population	Anzahl Studien	$P_{\text{heterogeneity}}$ (Cochrane Q)	I^2 (%)	OR (95% CI)	p-Wert (Z-Test)
Ala307Thr G/A rs6165 FSHR	dominant	alle	10	0.015^b	56.2	0.91 (0.65-1.26)	0.562
	(AA+GA vs. GG)	Asien	9	0.224 ^a	24.7	0.81 (0.66-1.00)	0.054
		Europa	1	–	–	–	–
		andere	0	–	–	–	–
		HWE erfüllt	9	0.224 ^a	24.7	0.81 (0.66-1.00)	0.054
		Rotterdam	10	0.015 ^b	56.2	0.91 (0.65-1.26)	0.562
		NIH	0	–	–	–	–
	rezessiv	alle	10	0.558^a	0.0	0.96 (0.84-1.09)	0.494
	(AA vs. GA+GG)	Asien	9	0.475 ^a	0.0	0.96 (0.84-1.10)	0.535
		Europa	1	–	–	–	–
		andere	0	–	–	–	–
		HWE erfüllt	9	0.475 ^a	0.0	0.96 (0.84-1.10)	0.535
		Rotterdam	10	0.558 ^a	0.0	0.96 (0.84-1.09)	0.494
		NIH	0	–	–	–	–

Tabelle 15: Übersicht der Sensitivitätsanalysen zum Ala307Thr Polymorphismus

^a=fixed effects model; ^b=random effects model; *=statistisch signifikant

Polymorphismus	Modell	Population	Anzahl Studien	$P_{\text{heterogeneity}}$ (Cochrane Q)	I^2 (%)	OR (95% CI)	p-Wert (Z-Test)
Asn680Ser G/A rs6166 FSHR	dominant	alle	12	0.101^a	36.2	0.82 (0.71-0.95)	0.010*
	(AA+GA vs. GG)	Asien	10	0.054 ^a	46.0	0.81 (0.66-0.99)	0.038*
		Europa	2	0.476 ^a	0.0	0.84 (0.68-1.04)	0.118
		andere	0	–	–	–	–
		HWE erfüllt	10	0.071 ^a	43.0	0.84 (0.72-0.97)	0.020*
		Rotterdam	12	0.101 ^a	36.2	0.82 (0.71-0.95)	0.010*
		NIH	0	–	–	–	–
	rezessiv	alle	12	0.455^a	0.0	0.92 (0.83-1.03)	0.151
	(AA vs. GA+GG)	Asien	10	0.292 ^a	16.4	0.93 (0.82-1.06)	0.256
		Europa	2	0.797 ^a	0.0	0.91 (0.73-1.12)	0.369
		andere	0	–	–	–	–
		HWE erfüllt	10	0.808 ^a	0.0	0.94 (0.83-1.05)	0.284
		Rotterdam	12	0.455 ^a	0.0	0.92 (0.83-1.03)	0.151
		NIH	0	–	–	–	–

Tabelle 16: Übersicht der Sensitivitätsanalysen zum Asn680Ser Polymorphismus

^a=fixed effects model; ^b=random effects model; *=statistisch signifikant

Polymorphismus	Modell	Population	Anzahl Studien	$P_{\text{heterogeneity}}$ (Cochrane Q)	I^2 (%)	OR (95% CI)	p-Wert (Z-Test)
IVS3 C/T rs7903146 TCF7L2	dominant	alle	8	0.477^a	0.0	1.05 (0.93-1.18)	0.441
	(TT+CT vs. CC)	Asien	2	0.915 ^a	0.0	0.98 (0.75-1.29)	0.888
		Europa	4	0.142 ^a	44.8	1.08 (0.95-1.25)	0.247
		andere	2	–	–	–	–
		HWE erfüllt	6	0.934 ^a	0.0	1.02 (0.90-1.16)	0.708
		Rotterdam	8	0.477 ^a	0.0	1.05 (0.93-1.18)	0.441
		NIH	0	–	–	–	–
	rezessiv	alle	8	0.963^a	0.0	1.16 (0.94-1.44)	0.170
	(TT vs. CT+CC)	Asien	2	0.668 ^a	0.0	1.26 (0.68-2.36)	0.462
		Europa	4	0.845 ^a	0.0	1.09 (0.83-1.42)	0.535
		andere	2	–	–	–	–
		HWE erfüllt	6	0.972 ^a	0.0	1.10 (0.86-1.40)	0.452
		Rotterdam	8	0.963 ^a	0.0	1.16 (0.94-1.44)	0.170
		NIH	0	–	–	–	–

Tabelle 17: Übersicht der Sensitivitätsanalysen zum IVS3 Polymorphismus

^a=fixed effects model; ^b=random effects model; *=statistisch signifikant

15 Danksagung

Ich danke Herrn Professor Stefan Wagenpfeil für die fachliche Betreuung und die konstruktiven Gespräche, die ich mit ihm führen konnte.

Herrn Professor Eckart Meese danke ich für die Erstellung des Zweitgutachtens.

Herrn Jakob Schöpe und Frau Dr. med. Lena Wildenberg danke ich für die hilfreichen Hinweise, die mir zu Beginn meiner Arbeit den inhaltlichen und methodischen Einstieg in die Thematik erleichtert haben.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, die mich während der Fertigstellung dieser Arbeit immer unterstützt und bestärkt hat.