

Diplomarbeit

Homeostasis Model Assessment (HOMA-Index) zur Bestimmung der Insulinresistenz bei infertilen Paaren und seine Rolle in der Reproduktionsmedizin

eingereicht von

Viktoria Meir

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Kinderwunsch Institut Schenk GmbH

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr. med. univ. Michael Schenk, MAS

Zweitbetreuer*in:

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Barbara Obermayer-Pietsch

Dr. scient. med. Gregor Weiss, MSc.

Graz, am 05. Mai 2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 05. Mai 2023

Viktoria Meir eh

Vorwort

Aufgrund meines Interesses im Fach der Gynäkologie und Geburtshilfe und dem damit verbundenen Bereich der Reproduktionsmedizin, begann ich im Februar 2022 im Kinderwunsch Institut Schenk GmbH als studentische Mitarbeiterin tätig zu werden. Von Beginn an wurde mir die Möglichkeit geboten, mich im Bereich der Forschung zu beteiligen und meine Diplomarbeit im Institut zu schreiben, was ich dankend annahm.

Im Kinderwunsch Institut Schenk GmbH ist die Bestimmung des Parameters „HOMA-Index“ seit geraumer Zeit fester Bestandteil der Basisabklärung bei Kinderwunsch-PatientInnen. Dieser Insulinresistenz-Index scheint vielversprechend im Bereich der Reproduktionsmedizin zu sein, genießt allerdings noch wenig Bekanntheit im Fachbereich. Diese Tatsache macht ihn zu einem interessanten Parameter, welcher im Rahmen dieser Arbeit genau untersucht werden sollte.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die durch ihre fachliche und persönliche Unterstützung zum Gelingen dieser Diplomarbeit beigetragen haben.

Mein Dank gilt dem Chef des Kinderwunsch Instituts Schenk GmbH, Priv.-Doz. Dr. med. univ. Michael Schenk, MAS, der mir beratend zur Seite stand und maßgeblich Anteil daran hatte, dass ich mich für dieses Themengebiet entschieden habe.

Herzlichst bedanken möchte ich mich auch bei Dr. scient. med. Gregor Weiss, MSc, dem Forschungsleiter im Kinderwunsch Institut Schenk GmbH, der mich mit hilfreichen Anregungen und konstruktiver Kritik betreut hat. Ohne seine Unterstützung würde die Arbeit in ihrer jetzigen Form nicht vorliegen.

Ebenso danke ich Univ.-Prof. Dr. med. univ. Barbara Obermayer-Pietsch für die Zweitbetreuung und den fachlichen Input bei der Verfassung der Arbeit.

Sehr dankbar bin ich auch Helene Schenk, B.Sc., die mir bei der statistischen Auswertung der Daten eine große Hilfe war.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie von ganzem Herzen bedanken. Einerseits für die finanzielle, sowie emotionale Unterstützung während des gesamten Studiums und dafür, dass sie mir während der Erstellung der vorliegenden Diplomarbeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	1
Danksagungen	2
Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	9
Zusammenfassung	10
Abstract	12
1 Einleitung	14
<i>1.1 Fertilität, Infertilität, Sterilität</i>	<i>14</i>
1.1.1 Definition.....	14
1.1.2 Epidemiologie.....	14
1.1.3 Ätiologie	15
1.1.3.1 Ursachen der Infertilität bei beiden Geschlechtern	15
1.1.3.2 Ursachen der Infertilität beim weiblichen Geschlecht	18
1.1.3.3 Ursachen der Infertilität beim männlichen Geschlecht	21
<i>1.2 Homeostasis Model Assessment</i>	<i>24</i>
1.2.1 Insulinresistenz	24
1.2.1.1 Behandlung.....	25
1.2.2 Bestimmung.....	26
1.2.3 Grenzwerte.....	27
1.2.4 Alternativen	28
1.2.5 Bedeutung in der Medizin	29
1.2.5.1 Polyzystisches Ovarialsyndrom.....	29
1.2.5.2 Metabolisches Syndrom	30
1.2.5.3 (Prä-) Adipositas.....	31
1.2.5.4 Diabetes mellitus Typ II	31

1.2.5.5	Gestationsdiabetes	32
1.2.5.6	Kindes- und Jugendalter	32
1.3	<i>Relevante Parameter in der Reproduktionsmedizin</i>	33
1.3.1	Alter	33
1.3.2	Body-Mass-Index	33
1.3.3	Nikotinabusus	34
1.3.4	Alkoholabusus	35
1.4	<i>Methoden in der Reproduktionsmedizin</i>	36
1.4.1	Intrauterine Insemination	36
1.4.2	Ovarielle Stimulation	36
1.4.2.1	Ovarielles Hyperstimulationssyndrom	37
1.4.3	In-vitro-Fertilisation	37
1.4.4	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion	37
1.5	<i>Ablauf einer Kinderwunschbehandlung</i>	38
1.5.1	Oozytenqualität	38
1.5.2	Embryoqualität	39
1.5.3	Embryotransfer	41
1.5.3.1	Frischer vs. Kryo-Embryotransfer	41
1.5.3.2	Single vs. Doppelter Embryotransfer	42
1.5.4	Humanes Choriongonadotropin	43
1.6	<i>Forschungsfrage</i>	44
2	Material und Methoden	45
2.1	<i>Studiendesign</i>	45
2.2	<i>PatientInnenkollektiv</i>	45
2.2.1	Einschlusskriterien	45
2.2.2	Ausschlusskriterien	45
2.2.3	Hauptzielgrößen	45
2.2.4	Nebenzielgrößen	46
2.2.5	Datenschutz	46
2.3	<i>Statistische Analyse</i>	47

3	Ergebnisse.....	48
3.1	<i>Klassifizierung des HOMA-Index und Anteil an Insulinresistenz</i>	<i>48</i>
3.2	<i>Assoziation von HOMA-Index und relevanten Parametern in der Reproduktionsmedizin</i>	<i>49</i>
3.3	<i>Zusammenhang von HOMA-Index und Ergebnissen bei ART.....</i>	<i>53</i>
4	Diskussion.....	57
4.1	<i>Einfluss des HOMA-Index auf relevante Parameter der Reproduktionsmedizin</i>	<i>57</i>
4.2	<i>Assoziation zwischen HOMA-Index und Outcome bei Eizellen, Embryonen und klinischer Schwangerschaftsrate nach ART</i>	<i>60</i>
4.3	<i>Conclusio</i>	<i>62</i>
5	Literaturverzeichnis.....	64

Abkürzungsverzeichnis

(e)FET	(elektiv) gefrorener Embryotransfer
AES	Androgen Excess Society
AMH	Anti-Müller-Hormon
ART	assistierte Reproduktionstechniken
AZF	Azoospermiefaktor
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CF	Zystische Fibrose
CFTR-Gen	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Gen
DET	Doppelter Embryotransfer
DM	Diabetes mellitus
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ET	Embryotransfer
et al.	et alia
etc.	et cetera
FSH	follikelstimulierendes Hormon
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
h	Stunde
HOMA	Homeostasis Model Assessment
HVL	Hypophysenvorderlappen
HWI	Harnwegsinfekt
ICSI	intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IR	Insulinresistenz
IUI	intrauterine Insemination
IVF	in-vitro-Fertilisation
LH	luteinisierendes Hormon
MetS	metabolisches Syndrom
MII	Metaphase-II
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
NICHD	National Institutes of Child Health and Human Development

oGTT	oraler Glukosetoleranztest
OHSS	ovarielles Hyperstimulationssyndrom
PCOS	polyzystisches Ovarialsyndrom
PID	Pelvic inflammatory disease
PN	Pronucleus
POI	vorzeitige Ovarialinsuffizienz
SET	Single Embryotransfer
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
SPSS	Statistical Package of the Social Science
SS	Schwangerschaft
TLS	Time-lapse System
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TyG-Index	Triglycerid-Glukose-Index
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Wirkungsweise von Insulin und Manifestation von IR.....	25
Abbildung 2: Intrazytoplasmatische Spermieninjektion	38
Abbildung 3: Methoden zur Beurteilung der Embryonenqualität	41
Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung des HOMA-Index im PatientInnenkollektiv	48
Abbildung 5: HOMA-Index und Patientinnen mit und ohne PCOS	49
Abbildung 6: HOMA-Index und Patientinnen mit und ohne Endometriose	50
Abbildung 7: HOMA-Index und PatientInnen mit und ohne Adipositas	50
Abbildung 8: HOMA-Index und BMI.....	51
Abbildung 9: HOMA-Index und Nikotinabusus	52
Abbildung 10: HOMA-Index und Samenbefund	52
Abbildung 11: HOMA-Index und Eizellanzahl nach ovarieller Stimulation	53
Abbildung 12: HOMA-Index und Anzahl reifer (MII) Eizellen nach Punktion	54
Abbildung 13: HOMA-Index und Anzahl befruchteter (2PN) Eizellen nach ART	54
Abbildung 14: Embryoanzahl und -qualität am Tag 3 bei HOMA-Index <2 und ≥ 2	55
Abbildung 15: Embryoanzahl und -qualität am Tag 5 bei HOMA-Index <2 und ≥ 2	55
Abbildung 16: HOMA-Index und Schwangerschaftsrate nach ART	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beispiele für Ursachen von Unfruchtbarkeit	15
Tabelle 2: Übersicht Diagnosekriterien bei PCOS	20
Tabelle 3: Studienergebnisse - Perzentil-Methode des HOMA-Index-Grenzwerts	27
Tabelle 4: Studienergebnisse - ROC-Methode des HOMA-Index-Grenzwerts	28
Tabelle 5: Einteilung des PatientInnenkollektivs in HOMA-Index <2 und ≥ 2	48

Zusammenfassung

Hintergrund:

Infertilität ist ein globales Phänomen, mit stetig steigenden Zahlen an Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch. Gründe dafür liegen vor allem im steigenden Durchschnittsalter der Patientinnen, gynäkologischen Pathologien oder genetischen Vorerkrankungen. Zusätzlich spielen Lifestyle-Faktoren (Nikotinabusus, BMI, etc.) eine entscheidende Rolle bei infertilen Paaren. Das Homeostasis Model Assessment (HOMA-Index) zur Bestimmung der Insulinresistenz (IR) ist in diesem Zusammenhang ein noch wenig bekannter Parameter in der Reproduktionsmedizin. Vor allem der Zusammenhang zwischen HOMA-Index/Insulinresistenz und Parametern der Kinderwunschbehandlung (Samenqualität, Anzahl an Eizellen nach erfolgter ovarieller Stimulation, Embryoqualität oder Schwangerschaftsraten) wurde in der Literatur bis dato nur teilweise beschrieben. Deshalb soll im Rahmen der vorliegenden Arbeit die Relevanz des Parameters für die Kinderwunschbehandlung geklärt werden.

Methoden:

In dieser retrospektiven Datenauswertung wurden alle PatientInnen aus der Datenbank des Kinderwunsch Instituts Schenk GmbH gefiltert, von denen im Zeitraum Dezember 2021 bis Mai 2022 der HOMA-Index bestimmt wurde. Es handelt sich um eine Anzahl von 175 PatientInnen (25 Männer und 150 Frauen).

Der HOMA-Index wurde mittels einer Blutabnahme, aus den Werten Glukose (mg/dl) und Insulin (μ U/ml) im Nüchternzustand, berechnet. Nach erfolgter Datenerhebung wurde der HOMA-Index mit Diagnosen und Parametern der Kinderwunschbehandlung korreliert (polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS), Endometriose, Adipositas, Body-Mass-Index (BMI), Nikotinabusus, Samenqualität, Eizellanzahl nach ovarieller Stimulation, Anzahl reifer Eizellen nach Punktion, Anzahl befruchteter Eizellen nach assistierter Reproduktionstechnik (ART), Embryoqualität und Schwangerschaftsrate).

Ergebnisse:

Im Gesamtkollektiv (n=175) wurde bei 51,4% der PatientInnen (n=90) ein HOMA-Index ≥ 2 und somit eine IR nachgewiesen. Ein erhöhter HOMA-Index ≥ 2 zeigte sich vor allem bei PatientInnen mit Adipositas (n=36; 80%), Patientinnen mit PCOS (n=22; 70,97%),

ovariellem Hyperstimulationssyndrom (OHSS) (n=17; 77,27%) und schlechter Embryoqualität (n=249; 91,54%). Eine signifikant positive Korrelation zeigte sich zwischen HOMA-Index und PCOS (p<0,001), Adipositas (p<0,001) und Eizellanzahl nach ovarieller Stimulation (p<0,05). Die Schwangerschaftsrate korrelierte signifikant negativ mit dem HOMA-Index (p<0,001). Weiters konnten Trends positiver Korrelation von hohen HOMA-Indizes bei Endometriose, steigendem BMI, pathologischen Samenbefunden, RaucherInnen und erhöhter Anzahl an Metaphase-II-Eizellen nach Punktion und Eizellen im 2PN-Stadium nach ART festgestellt werden.

Diskussion:

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass der HOMA-Index mit Parametern der Kinderwunschbehandlung assoziiert ist und Ergebnisse reproduktionsmedizinischer Maßnahmen maßgeblich beeinflusst. Eine diagnostizierte Insulinresistenz mit einem HOMA-Index ≥ 2 steht mit einem ungesunden Lebensstil und negativem Outcome bei ART in Verbindung. Die Überprüfung des Glukose- und Insulinstoffwechsels mittels HOMA-Index zu Beginn einer reproduktionsmedizinischen Behandlung und das rechtzeitige Therapieren einer diagnostizierten IR, könnte maßgeblich zu einer Optimierung der Ergebnisse von Eizellanzahl, Embryoqualität und erfolgreicher Schwangerschaft beitragen. Der HOMA-Index sollte somit zukünftig zu einem festen Bestandteil der Basisabklärung in der Reproduktionsmedizin werden.

Abstract

Background:

Infertility is a global phenomenon, with steadily increasing numbers of couples trying to conceive. The main reasons for this are the increasing average age of the patients, gynecological pathologies, or genetic diseases. In addition, lifestyle factors (nicotine abuse, BMI, etc.) play a crucial role in infertile couples. In this context, the Homeostasis Model Assessment (HOMA-Index) for determining insulin resistance (IR) is still a largely unknown parameter in reproductive medicine. In particular, the connection between the HOMA-Index/insulin resistance and parameters of fertility treatment (semen quality, number of oocytes after ovarian stimulation, embryo quality or pregnancy rates) has only been partially described in the literature till today. Therefore, the relevance of the parameter for reproductive medicine should be clarified in the present work.

Methods:

In this retrospective data analysis, 175 patients (25 men and 150 women) with determined HOMA-Index from December 2021 to May 2022 were filtered from the database of the Kinderwunsch Institut Schenk GmbH.

The HOMA-Index was calculated by taking a blood sample and measuring the values of glucose (mg/dl) and insulin (μ U/ml) in the fasting state. After data collection, the HOMA-Index was correlated with diagnoses and parameters of fertility treatment (polycystic ovarian syndrome (PCOS), endometriosis, obesity, Body-Mass-Index (BMI), nicotine abuse, semen quality, number of oocytes after ovarian stimulation, number of mature oocytes after puncture, number of fertilized oocytes after assisted reproductive technology (ART), embryo quality and pregnancy rate).

Results:

In the total collective (n=175), 51.4% of the patients (n=90) had a HOMA-Index ≥ 2 and thus IR. An increased HOMA-Index ≥ 2 was found primarily in patients with obesity (n=36; 80%), PCOS (n=22; 70.97%), ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) (n= 17; 77.27%) and poor embryo quality (n=249; 91.54%). A significant positive correlation was found between HOMA-Index and PCOS ($p < 0.001$), obesity ($p < 0.001$) and number of oocytes after ovarian stimulation ($p < 0.05$). The pregnancy rate correlated negatively with the HOMA-

Index ($p < 0.001$). Furthermore, trends of positive correlations of high HOMA-Indices in endometriosis, increasing BMI, pathological semen findings, smokers and increased number of metaphase II oocytes after puncture and oocytes in the 2PN stage after ART were determined.

Discussion:

In the present work it was shown that the HOMA-Index is associated with parameters of fertility treatment and has a significant influence on the results of reproductive medicine outcome parameters. A diagnosed insulin resistance with a HOMA-Index ≥ 2 is associated with an unhealthy lifestyle and negative outcome in ART. Checking the glucose and insulin metabolism, using the HOMA-Index at the beginning of reproductive medicine treatment and treating a diagnosed IR in time, could make a significant contribution to optimize the results of the number of oocytes, embryo quality and successful pregnancy. The HOMA-Index should therefore become an integral part of basic diagnostics in reproductive medicine in the future.

1 Einleitung

1.1 Fertilität, Infertilität, Sterilität

1.1.1 Definition

Unter Fertilität, auch Fruchtbarkeit genannt, versteht man die Fähigkeit zur Fortpflanzung. Ein Paar, das fruchtbar ist, ist demnach in der Lage, eine klinische Schwangerschaft herbeizuführen. Als Gegensatz zur Fertilität wird der Begriff der Infertilität, auch Unfruchtbarkeit, verwendet und bezeichnet das Nichteintreten einer klinischen Schwangerschaft und somit eine Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit. Per definitionem ist die Infertilität zeitlich begrenzt und unterscheidet sich dadurch vom Begriff der Sterilität, der die Unfruchtbarkeit als dauerhaften Zustand beschreibt. Der Zustand der reduzierten Fruchtbarkeit bei Paaren mit unerwünschten Kinderwunsch wird als Subfertilität bezeichnet (1).

Laut Definition leidet ein Paar an Infertilität, wenn nach zwölf Monaten regelmäßigem und ungeschütztem Geschlechtsverkehr keine Schwangerschaft eintritt (2). Unfruchtbarkeit wird subkategorisiert in primäre und sekundäre Infertilität. Nach Erfüllung der Definition von Infertilität und noch nie diagnostizierter klinischer Schwangerschaft, spricht man von primärer Infertilität. Die Unfähigkeit, nach einer vorangegangenen Schwangerschaft erneut schwanger zu werden, wird als sekundäre Infertilität bezeichnet (1).

1.1.2 Epidemiologie

Schätzungen zufolge sind weltweit zwischen 8 und 12% der Paare im gebärfähigen Alter von Infertilität betroffen. Das entspricht über 186 Millionen Menschen weltweit, die an Unfruchtbarkeit leiden. Die größte Rate an Unfruchtbarkeit wird den Menschen in Entwicklungsländern zugeschrieben. Im Vergleich zur Westlichen Welt, wo eines von sieben Paaren von Infertilität betroffen ist, beträgt die Zahl in den Entwicklungsländern eines von vier Paaren (1).

Sehr hohe Raten von Infertilität, sowohl primärer als auch sekundärer, finden sich vor allem in Ländern Zentralafrikas. Zurückzuführen ist diese hohe Unfruchtbarkeitsrate auf unzureichende oder unbehandelte Infektionen der Fortpflanzungsorgane. Die Form der sekundären Infertilität betrifft insgesamt mehr als 10% der Frauen im gebärfähigen Alter und ist somit weltweit die häufigste Art der weiblichen Unfruchtbarkeit (3).

1.1.3 Ätiologie

Die Ursachen der Infertilität und die Fruchtbarkeit beeinflussenden Faktoren sind vielseitig. Sie können geschlechtsspezifisch sein und somit den weiblichen oder männlichen Partner betreffen oder unabhängig vom Geschlecht vom Paar ausgehen (1).

Beide Geschlechter	
Hypogonadotroper Hypogonadismus	
Hyperprolaktinämie	
Funktionsstörung der Zilien	
Zystische Fibrose	
Infektionen	
Weiblich	Männlich
Frühzeitige ovarielle Insuffizienz	Hodenfunktionsstörungen
Polyzystisches Ovarialsyndrom	Posttestikuläre Störungen
Endometriose	
Uterusmyome	
Endometriumpolypen	
Adenomyose	

Tabelle 1: Beispiele für Ursachen von Unfruchtbarkeit (1,4)

1.1.3.1 Ursachen der Infertilität bei beiden Geschlechtern

Hypogonadotroper Hypogonadismus

Der hypogonadotrope Hypogonadismus bezeichnet eine Fehlfunktion der zentralen Regulation mit nachfolgender Unterfunktion der Gonaden. Durch eine fehlende bzw. unzureichende Sekretion des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH) im Hypothalamus oder einer direkten Beeinträchtigung der Hypophyse, speziell des Hypophysenvorderlappens (HVL), kommt es zur verminderten Freisetzung des luteinisierenden Hormons (LH) und follikelstimulierenden Hormons (FSH). Die Störung der LH und FSH Freisetzung aus dem Hypothalamus hat eine unzureichenden Stimulation der Keimdrüsen zur Folge (1).

Hyperprolaktinämie

Bei einer Hyperprolaktinämie ist die Konzentration des Hormons Prolaktin erhöht. Prolaktin hemmt die Freisetzung des GnRH aus dem Hypothalamus und schwächt dessen Wirkung auf den HVL. Mit dem Verlust der GnRH-Sekretion werden die Hormone LH und FSH nicht aus dem HVL freigesetzt und beeinträchtigen dadurch die Östrogen- und Testosteronfreisetzung aus den Keimdrüsen. Physiologische Ursachen der Hyperprolaktinämie umfassen Schwangerschaft, Stillzeit, Brustwarzenstimulation, Orgasmus und Stress. Erkrankungen des Hypothalamus und der Hypophyse, Drogenkonsum, Prolaktin-sezernierende Hypophysenadenome, Hypothyreose, chronisches Nierenversagen, Cushing-Syndrom und Leberzirrhose zählen zu den pathologischen Ursachen eines erhöhten Prolaktinspiegels (5). Als Folge der verringerten FSH-Werte wird bei Frauen die Follikulogenese in den Eierstöcken behindert, was zu einer Verringerung der Östrogenproduktion führt. Durch den fehlenden LH-Anstieg kommt es zum Ausbleiben des Eisprungs und die Entwicklung des Endometriums ist beeinträchtigt, was den Embryo an seiner Einnistung hindert. Bei Männern kann Hyperprolaktinämie durch den niedrigen Testosteronspiegel zu Unfruchtbarkeit und sexueller Dysfunktion führen (1,5).

Zilienfunktion

Für den effektiven Transport von Spermien, Eizellen und Embryonen entlang der Eileiter ist eine adäquate Zilienfunktion verantwortlich. Diverse Krankheitserreger oder Entzündungen können Zilien schädigen und deren Aktivität im Eileiter beeinträchtigen. Die primäre Ziliendysgenese (PCD) ist eine seltene, autosomal-rezessive Erkrankung der Zilien. Durch die Funktionsstörung der Zilien ist bei mit PCD diagnostizierten Frauen der Transport im Eileiter gefährdet. Bei Männern führt die Erkrankung durch Veränderungen der Geißel an Samenzellen zu deren Unbeweglichkeit. Die Prävalenz von PCD wird auf 1 von 10.000 bis 40.000 Lebendgeburten geschätzt und ist in Gemeinden mit Blutsverwandtschaften erhöht (1).

Mukoviszidose

Mukoviszidose, auch als Zystische Fibrose (CF) bezeichnet, ist eine seltene Erkrankung, bei der eine Mutation des CFTR-Gens (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) vorliegt und Bevölkerungsgruppen auf der ganzen Welt betrifft. Durch die Genmutation kommt es zu einer gestörten Schleimsekretion. Der Zervixschleim bei Frauen verändert sich und wird zähflüssiger, was das Eindringen der Spermien in die

Gebärmutterhöhle behindert. Männer mit CF leiden meist an einer bi- oder unilateralen Hypoplasie oder Aplasie der Samenleiter und -bläschen (1).

Infektionskrankheiten

Chlamydia trachomatis und Neisseria gonorrhoeae zählen zu den häufigsten Erregern, deren Infektionen Unfruchtbarkeit nach sich ziehen. Infektionskrankheiten können bei Männern Organ- und Zellschäden, sowie Obstruktion der Samenleiter verursachen (1). Epididymitis wird bei sexuell aktiven Männern unter 35 hauptsächlich durch die oben genannten Erreger und bei weniger sexuell aktiven Männern über 35 Jahre meist durch einen Harnwegsinfekt (HWI) ausgelöst. Diese Entzündung der Nebenhoden kann zu einer Nebenhodengangstenose und Hodenatrophie und dadurch zu einer Abnahme der Spermienanzahl, bis hin zu einer Azoospermie führen (6). Bei Frauen führt eine Infektion des Genitaltrakts zu Adhäsionen im Becken- und Eileiterbereich. Der häufigste infektiöse Prozess, der zur weiblichen Unfruchtbarkeit führt, wird Pelvic inflammatory disease (PID) genannt und fasst Entzündungen des oberen Genitaltrakts zusammen (5).

Systemische Erkrankungen

Systemische Erkrankungen, wie Sepsis, Autoimmunerkrankungen, instabiler Diabetes mellitus (DM), Nieren- und Schilddrüsenerkrankungen, werden mit einer geringeren Empfängniswahrscheinlichkeit in Verbindung gebracht. U.a. bringt ein schlecht eingestellter DM beim Mann eine eingeschränkte Spermienmotilität mit sich. Das metabolische Syndrom (MetS) und die damit einhergehenden körperlichen Störungen, wie arterieller Hypertonus, Dyslipidämie, Adipositas, haben ebenfalls einen negativen Effekt auf die männliche Fruchtbarkeit und können zur erektilen Dysfunktion führen. Eine Frau mit Antikörpern gegen Schilddrüsengewebe muss mit einer höheren Fehlgeburtsrate und Komplikationen bei der Empfängnis rechnen (1).

Lifestyleparameter

Lifestyleparameter, sowie Nikotinabusus und Adipositas, haben nicht nur für die allgemeine Gesundheit enorme Auswirkungen, sondern beeinträchtigen auch die Fortpflanzungsfähigkeit. Der Konsum von Zigaretten beim Mann geht mit negativen Auswirkungen auf die Samenqualität einher. Veränderungen der Spermienproduktion, -motilität und -morphologie, sowie DNA-Schäden der Samenzellen können als Folge des Zigarettenrauchens auftreten (2). Aufgrund der im Zigarettenrauch enthaltenen Schadstoffe

sind bei einer rauchenden Frau alle Stadien der Fortpflanzung, von der Reifung der Follikel, bis zur Reifung des Endometriums, betroffen (1). Auch der Hormonhaushalt wird beeinflusst und den Spermien wird das Eindringen in die Eizelle erschwert. Im Gegensatz zu Nichtraucherinnen, setzt bei Raucherinnen die Menopause meist ein bis vier Jahre früher ein. Bei Menschen mit auffälligem Body-Mass-Index (BMI) (<20 oder ≥ 25), kommt es zu Schwankungen im Hormonhaushalt und es kann bei Frauen zur ovulatorischen Dysfunktion kommen (2).

1.1.3.2 Ursachen der Infertilität beim weiblichen Geschlecht

Ursachen, die zur weiblichen Unfruchtbarkeit führen, können grob in folgende Kategorien eingeteilt werden: Ovulatorische Dysfunktion, Eizellqualität, Erkrankungen der Tuben oder/und des Uterus. Vom Alter der Frau am meisten abhängig und ausschlaggebend für ihre Fruchtbarkeit, ist die Qualität der Eizellen. Der Überbegriff „ovulatorische Dysfunktion“ steht für vom Alter unabhängige Ursachen, wie hypogonadotroper Hypogonadismus, Hyperprolaktinämie und die vorzeitige Ovarialinsuffizienz (POI). Weitere, die weibliche Fertilität beeinflussende Krankheitsbilder, sind das polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS), Endometriose, Uterusmyome, Adenomyose und Endometriumpolypen (5,6).

Ovarialinsuffizienz

Die vorzeitige Ovarialinsuffizienz (POI), auch primäre Ovarialinsuffizienz genannt, bezeichnet die Erschöpfung der Ovarialfollikel und das Ausbleiben der Menstruationszyklen vor dem 40. Lebensjahr. Bei 1% der Frauen ist POI nachgewiesen (1). Kennzeichen der ovariellen Insuffizienz sind ein niedriger Östrogenspiegel, fehlende Follikulogenese und der Verlust von Eizellen. Die häufigste Ursache der POI ist das Turner-Syndrom, eine genetische Erkrankung, bei der eine abnormale Anzahl der Geschlechtschromosomen vorliegt. Anstatt der physiologischen zwei X-Chromosomen einer Frau, ist nur ein X-Chromosom vorhanden. Weiters verantwortlich für POI können andere genetische, idiopathische, infektiöse und umweltbedingte Ursachen, sowie Autoimmunerkrankungen und Chemotherapien sein (5).

Alter

Die Fruchtbarkeit einer Frau ist vor allem von ihrem Alter abhängig. Die Abnahme der Fruchtbarkeit setzt bereits im Alter von 25-30 Jahren ein. Während der Fertilitätsverlust im Alter von 25 Jahren 4,5% beträgt, liegt er mit 35 Jahren bei 12%, mit 41 bei 50% und nähert

sich auf 100% im Alter von 50 Jahren (1). Die Reduktion der Fruchtbarkeit macht sich durch eine Abnahme der Anzahl und Qualität der Eizellen, einem Anstieg des FSH- und einer Abnahme des AMH-Spiegels bemerkbar. Die Abnahme der Eizellanzahl in den Eierstöcken durch Atresie ist ein natürlicher und fortschreitender Prozess. Bei einem weiblichen Fötus in der 20. SSW beträgt die maximale Anzahl an Eizellen 6-7 Millionen. Die Anzahl der Oozyten sinkt bei der Geburt auf 1-2 Millionen Eizellen, nimmt in der Pubertät auf 300.000–500.000 ab, beträgt im Alter von 37 noch 25.000 und mit 51 Jahren liegt sie lediglich bei 1.000 (7). Eine Frau befindet sich in der Menopause, wenn die Anzahl der verbleibenden Follikel unter einen Schwellenwert von etwa 750 bis 1000 sinkt (8). Das erhöhte Risiko für Aneuploidie, vor allem die autosomale Trisomie, und die Spontanabortrate sind mit dem Alterungsprozess verbunden (7).

Polyzystisches Ovarialsyndrom

Das polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS) ist eine rezidivierende reproduktive und die am weitesten verbreitete endokrinologische Störung bei Frauen im gebärfähigen Alter, mit einer geschätzten weltweiten Prävalenz von 20% (9). Es handelt sich um eine multifaktorielle, sehr komplexe Endokrinopathie, zu deren typische Zeichen Unfruchtbarkeit, Akne, Amenorrhoe/Oligomenorrhoe, Hirsutismus, Insulinresistenz, Adipositas, Hyperandrogenismus und polyzystische Ovarien zählen. Des Weiteren steht das Syndrom in Zusammenhang mit Endometriumkarzinomen und etlichen Stoffwechselstörungen. Frauen mit PCOS haben ein höheres Risiko, in ihrem späteren Leben DM Typ II, Dyslipidämie, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, arteriellen Hypertonus und ein metabolisches Syndrom zu entwickeln. Es geht ebenso mit psychischen Belastungen, wie geringem Selbstwertgefühl und Depression, sowie einer generell verringerten Lebensqualität einher (10). Die Diagnose des PCOS kann u.a. anhand der Rotterdam-Kriterien gestellt werden. Dabei müssen mindestens zwei der folgenden drei Kriterien erfüllt sein: Oligomenorrhoe oder Amenorrhoe, klinische Anzeichen von Hyperandrogenismus und/oder ein morphologisch auffälliger Ultraschall (5) (mindestens 12 Follikel mit einem Durchmesser von 2-9 mm in den Ovarien oder $\geq 10 \text{ cm}^3$ Eierstockvolumen (9)).

PCOS-Kriterien*	
Rotterdam	Zwei der folgenden: Hyperandrogenismus, chronische Anovulation, polyzystische Ovarien (PCO)
NICHD	Hyperandrogenismus + chronische Anovulation
AES	Hyperandrogenismus + ovarielle Dysfunktion (Oligoanovulation und/oder PCO)

*Alle diese Kriterien erfordern den Ausschluss anderer Erkrankungen: Hyperprolaktinämie, nicht-klassischer 21-Hydroxylase-Mangel, Schilddrüsenfunktionsstörung, Androgen-sezernierende Neoplasmen, Cushing-Syndrom (11).

Tabelle 2: Übersicht Diagnosekriterien bei PCOS (11)

Endometriose

Endometriose beschreibt das Vorhandensein von Endometriumdrüsen und Stroma außerhalb der Gebärmutterhöhle, vor allem im Beckenperitoneum, in den Ovarien und im rektovaginalen Septum. 6 -10% aller Frauen leiden an der benignen Erkrankung und deren Folgen, wie Dysmenorrhoe, Dyspareunie, chronische Bauchschmerzen, unregelmäßiger Menstruationszyklus und unerfüllter Kinderwunsch. Dadurch führt Endometriose bei betroffenen Frauen zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität (12). Die genaue Pathogenese der Endometriose ist noch nicht eindeutig geklärt. Entzündungen könnten eine wesentliche Rolle bei der Entstehung spielen (13). Durch die Erkrankung entstehende Adhäsionen und Fibrosen, sowie endokrine Anomalien und immunologische Auffälligkeiten sind Faktoren, welche die Fruchtbarkeit negativ beeinflussen (5).

Uterusmyome

Uterusmyome zählen zu den Leiomyomen und sind die häufigsten benignen Tumore im weiblichen Fortpflanzungstrakt (5). Die Inzidenz bei Frauen während ihrer reproduktiven Jahre wird auf 20 – 40 % geschätzt. Die Häufigkeit des Auftretens von Myomen korreliert mit dem Alter, der Vererbung und Lifestyleparametern wie Adipositas und Alkoholkonsum. Durch Östrogene wird das Wachstum der Myome angeregt, das macht eine niedrige Parität und frühe Menarche zu Risikofaktoren. Der Großteil der Myome, etwa 50 – 80%, verlaufen asymptomatisch. Wenn Symptome auftreten, können sie Uterusblutungen, Becken- und Bauchschmerzen, Blähungen, Dysmenorrhoe und intra- und postpartale Komplikationen verursachen (14). Uterus-Leiomyome treten in höherer Anzahl und größerem Durchmesser bei dunkelhäutigen Frauen auf. Ihre Auswirkung auf die Fruchtbarkeit ist bis heute nicht vollständig geklärt. Es wird davon ausgegangen, dass das Endometrium in seiner Anatomie,

Blutversorgung und Empfänglichkeit beeinflusst wird (5). Die Myome werden nach ihrer Lage in Zervix- und Uterusmyome eingeteilt. Innerhalb der Uteruswand können sie weiter in gestielte, intramurale, subseröse und submuköse Myome eingestuft werden. Myome vom subserösen Typ scheinen keinen Einfluss auf die Fruchtbarkeitsereignisse zu haben, während die intramuralen mit einer reduzierten Fruchtbarkeit und einem erhöhten Fehlgeburtsrisiko einhergehen. Die submukösen Myome haben ebenfalls einen negativen Einfluss auf die Fruchtbarkeit: sie führen zu einer Störung des Spermientransports, einer Verzerrung der Gebärmutterhöhle und behindern eine physiologische Embryonenimplantation (14).

Adenomyose

Bei der Adenomyose befinden sich ektopische, nicht neoplastische, endometriale Drüsen und Stroma im Myometrium. Durch die Veränderung der Kontraktionsfähigkeit und Architektur des Myometriums wird die normale Uterusperistaltik nicht gewährleistet und der Spermientransport behindert. Adenomyose kann ebenfalls zu einer gestörten Dezidualisierung führen, die sich mit einer verringerten Empfänglichkeit des Endometriums manifestiert (4).

Endometriumpolypen

Endometriumpolypen treten bei Frauen mit einer Prävalenz von 32% auf. Durch Freisetzung von Molekülen kommt es zu mechanischen Störungen, Beeinträchtigung des Spermientransports und der Embryonenimplantation. Sie gehen mit verringerten Konzentrationen der molekularen Marker HOXA-10 und HOXA-11 einher, die nachgewiesen mit der Empfänglichkeit des Endometriums in Zusammenhang stehen (4).

1.1.3.3 Ursachen der Infertilität beim männlichen Geschlecht

Testikuläre Dysfunktion

Die Testikuläre Dysfunktion geht mit einer Störung der Spermatogenese einher und ist eine häufige Ursache für Probleme der männlichen Fruchtbarkeit. Hodenfunktionsstörungen können angeborene, erworbene oder idiopathische Ursachen zu Grunde liegen (1).

Zu den angeborenen Funktionsstörungen zählen Anorchie, Hodendysgenese und Kryptorchismus. Die häufigsten genetischen Anomalien sind das Klinefelter-Syndrom und die Y-Chromosom-Mikrodeletion (1).

Von **Kryptorchismus** sind 1% aller Säuglinge betroffen. Der Hodenhochstand führt innerhalb des ersten Lebensjahres zur Degeneration der Keimzellen, daher ist eine Orchidopexie in den ersten 12 Lebensmonaten sinnvoll, um die Anzahl der Spermien zu verbessern und das Risiko für Hodenkrebs im Erwachsenenalter zu reduzieren. Die Unfruchtbarkeitsrate bei Männern mit anamnestisch unilateralem Kryptorchismus ist nahezu ident mit der von Männern ohne Kryptorchismus. Bei bilateralem Hodenhochstand in der Vorgeschichte beträgt die Fertilitätsrate 35-53%. Kryptorchismus steht mit einem höheren Risiko für Hypogonadismus und Hodenkrebs in Verbindung (6).

Das **Klinefelter-Syndrom** ist die häufigste Anomalie der Geschlechtschromosomen beim Mann, mit einer geschätzten Häufigkeit von 1:500 bis 1:1000. Die Krankheit ist gekennzeichnet durch ein zusätzliches X-Chromosom (47, XXY), anstelle des üblichen männlichen Karyotyps 46, XY (15). Männer mit diagnostiziertem Klinefelter-Syndrom zeigen phänotypisch kleine Hoden, Gynäkomastie, breite Hüften und eine spärliche Körperbehaarung, sowie einen pathologischen Samenbefund in Form von Azoospermie oder Oligozoospermie mit Hyalinisierung und Fibrose der Hodenkanälchen (15). Im Labor lässt sich ein hypergonadotroper Hypogonadismus, mit dafür typisch niedrigem Testosteronspiegel und hohen FSH- und LH-Werten, nachweisen (1,11).

Bei der **Y-Chromosom-Mikrodeletion** fehlen DNA-Segmente oder Gene des funktionell aktiven Teils des Y-Chromosoms (16). Die AZF (Azoospermiefaktor)-Region des Y-Chromosoms wird in die Subregionen AZFa, AZFb und AZFc unterteilt. Eine Mikrodeletion in diesem Bereich kann mit einer Veränderung der Spermienparameter, dem Sertoli-Cell-Only-Syndrom und Hypospermatogenese einhergehen. Die häufigste Mikrodeletion findet sich in der AZFc Unterregion und wird von einer mäßigen bis schweren Oligozoospermie begleitet. Mikrodeletionen in den anderen zwei Subregionen, AZFa und AZFb, verursachen eine Azoospermie (1).

Ursachen der erworbenen Hodeninsuffizienz beinhalten Traumata, Hodentorsion, Orchitis, exogene Faktoren (z.B. Medikamente), endogene Faktoren (z.B. Varikozele, systemische Erkrankungen) oder Operationsfehler (1).

Varikozelen kommen bei 15% der Männer ohne Fruchtbarkeitsprobleme und bei 35-40% der unfruchtbaren Männer vor (6). Der genaue Mechanismus, wie eine Varikozele die Fruchtbarkeit eines Mannes beeinflusst, ist noch nicht bekannt. Es wird angenommen, dass es sich um keinen einzelnen Faktor, sondern mehrere ablaufende komplexe pathophysiologische Prozesse handelt, bei denen oxidativer Stress eine zentrale Rolle spielt. Durch den Einfluss der Varikozele auf nicht-spermatogene Zellen und der Basallamina von Hodenkanälchen kommt es zur Induktion der Apoptose und Keimzellen werden dadurch direkt oder indirekt geschädigt. Eine Verschiebung des Gleichgewichts der reaktiven Sauerstoffspezies und der antioxidativen Kapazität führt zur Oxidation von Fettsäuren in den Spermienmembranen, dadurch entstehen Änderungen der Morphologie, Beweglichkeit und Fruchtbarkeit der Spermien. Weitere mögliche Einflüsse der Varikozele auf die männliche Fruchtbarkeit umfassen Skrotalhyperthermie, Hypoxie, hormonelle Ungleichgewichte, renale und adrenale Metabolite und die Bildung von Antispermien-Antikörpern (1). Eine Behandlung der Varikozele hat positive Auswirkungen auf die Spermienparameter bei Männern mit pathologischem Spermiogramm (6).

Post-testikuläre Störungen

Unter post-testikulären Beeinträchtigungen werden Gründe der männlichen Infertilität, die sich auf Obstruktionen der Nebenhoden, Samenleiter oder Ejakulationsgang beziehen, zusammengefasst. Diese verursachen eine Ejakulationsstörung oder eine Behinderung der Spermienabgabe. Post-testikuläre Mängel können angeboren oder erworben sein (1).

Eine Nebenhodenobstruktion ist die häufigste Ursache für eine erworbene post-testikuläre Störungen. Die erworbene Samenleiterobstruktion kann das Ergebnis einer Infektion, Vasektomie oder Hernienoperation sein. Fehlende bilaterale Samenleiter sind angeboren und bei 1 von 1600 Männern nachweisbar. Meist tritt die angeborene Samenleiterobstruktion bei Männern mit CF auf, 1-3% der post-testikulären Insuffizienz sind Obstruktionen des Ejakulationsgangs. Vollständige Verschlüsse des Ejakulationsgangs, angeboren oder erworben, sind häufig mit niedrigem Samenvolumen, verringerter oder fehlender Samenfruktose und einem sauren pH-Wert der Samenflüssigkeit verbunden. Obstruktionen des Ejakulationsgangs können in zystische oder postinflammatorische Obstruktionen unterteilt werden. Die Müller-Gang-Zyste oder Sinus-Urogenitalis/Utrikular-Zyste zählen zu den zystischen Verschlüssen und befinden sich medial in der Prostata zwischen den

Ejakulationsgängen. Postinflammatorische Obstruktionen entstehen meist als Folge einer urethralen Prostatitis (1).

1.2 Homeostasis Model Assessment

Der HOMA-Index wurde erstmals 1985 von Matthews et al. (17) mit einer Formel zur ungefähren Schätzung der Insulinsensitivität beschrieben. Das Homeostasis Model Assessment (homöostatische Modellbewertung, HOMA-Index) ist eine Methode, die mithilfe der beiden Parameter Nüchternblutglukose und Nüchterninsulin oder C-Peptid-Konzentration zur Bewertung der Insulinresistenz (IR), seltener der β -Zellfunktion, herangezogen wird (18).

Das Verhältnis zwischen Glukose und Insulin im Grundzustand spiegelt das Gleichgewicht zwischen hepatischer Glukoseabgabe und Insulinsekretion wider, das durch eine Rückkoppelung zwischen Leber und β -Zellen des Pankreas aufrechterhalten wird. Die Homöostase-Modellbewertung misst die IR, indem sie von dieser Rückkoppelung zwischen der Leber und den β -Zellen des Pankreas ausgeht (18,19).

Der HOMA-Index ist der am häufigsten verwendete Insulinresistenzindex und weist eine hohe Sensitivität und Spezifität für dessen Messung auf (19,20).

1.2.1 Insulinresistenz

Insulin wird als Reaktion auf die Glukoseaufnahme von den β -Zellen des Pankreas sezerniert und reguliert die Glukosehomöostase. Es stimuliert die Glukoseaufnahme bei insulinempfindlichem Zielgewebe, Adipozyten sowie Skelett- und Herzmuskulatur und hemmt die hepatische Glukoseproduktion. Durch die Wirkung von Insulin auf die Glukoseproduktion in der Leber, wird die Lipolyse unterdrückt und führt zu einer Abnahme der zirkulierenden freien Fettsäuren (siehe **Abbildung 1**) (11).

Die IR betrifft alle Gewebe des Körpers, hauptsächlich Leber, Muskel- und Fettgewebe, und wird als verringerte Empfindlichkeit oder Reaktionsfähigkeit der metabolischen Wirkung von Insulin auf die Glukoseaufnahme, Glukoseproduktion und/oder Lipolyse definiert (siehe **Abbildung 1**) (11,21). Auf zellulärer Ebene ist der molekulare Mechanismus, der der

Entwicklung von IR zugrunde liegt, die Verschlechterung des Insulinsignalwegs in Insulinresponsiven Zellen (Adipozyten, Myozyten, Hepatozyten und β -Zellen) (21).

Die Glukosekonzentration im Blut wird durch eine insulinabhängige Glukoseproduktion in der Leber reguliert, während die Insulinspiegel von der Reaktion der β -Zellen des Pankreas auf die Glukosekonzentration abhängen. Folglich steht eine reduzierte Reaktion auf eine durch Glukose stimulierte Insulinsekretion mit einem Mangel an β -Zellfunktion in Verbindung. IR kann somit durch die verringerte Wirkung von Insulin auf die Glukoseproduktion in der Leber beobachtet werden. Um dennoch eine Kontrolle des Glukosehaushalts zu erreichen und eine Ketose zu verhindern, sind höhere Insulinspiegel erforderlich, die β -Zellen produzieren mehr Insulin und als Kompensation tritt eine Hyperinsulinämie auf (22). Wenn die Grenze der Insulinproduktion erreicht ist, tritt eine Dysfunktion der β -Zellen auf (21).

IR steht häufig mit Adipositas, arteriellem Hypertonus, kardiovaskulären Erkrankungen und DM Typ II in Verbindung. Die aus der IR hervorgehende Hyperinsulinämie spielt ebenfalls eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Fortpflanzungsstörungen (23).

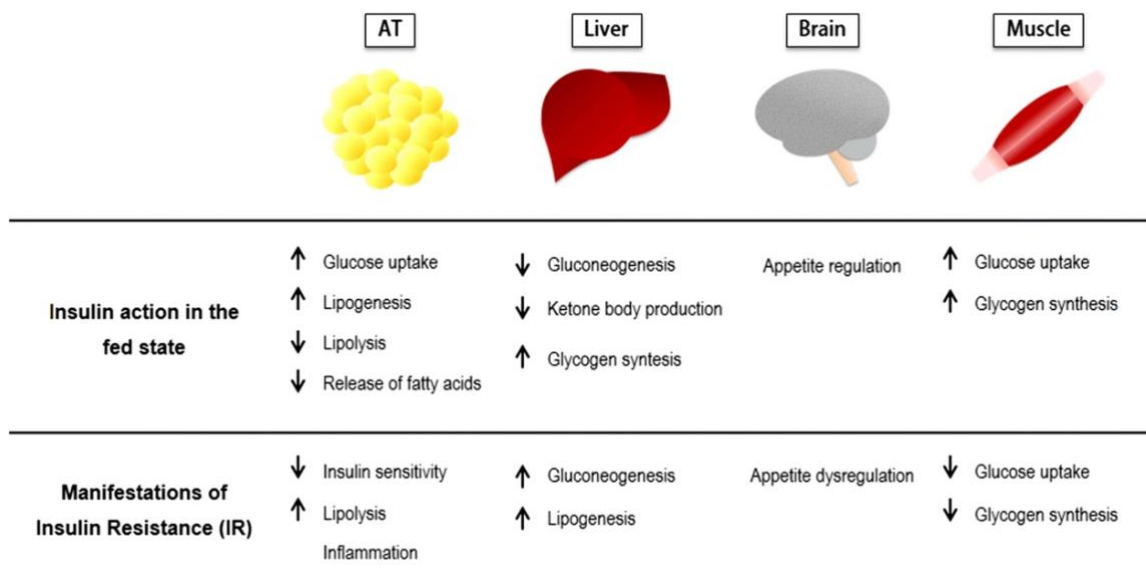


Abbildung 1: Wirkungsweise von Insulin und Manifestation von IR (21)

1.2.1.1 Behandlung

Bereits eine moderate Gewichtsabnahme von nur 5-10% kann zu einer Verbesserung der IR führen. Im Vergleich zu anderen energiearmen Diäten, hat sich die mediterrane Ernährung als besonders hilfreich in Bezug auf Gewichtsreduktion und IR-Optimierung erwiesen.

Diese überwiegend pflanzliche Ernährungsweise ist kalorienarm und beruht auf dem Konsum großer Mengen funktioneller Lebensmittel, die arm an gesättigten Fettsäuren und reich an für den Körper wertvollen Komponenten sind, darunter Vitamine, Carotinoide und ungesättigte Fettsäuren (24). Ein positiver Effekt auf die IR durch regelmäßige körperliche Betätigung ist ebenfalls nachgewiesen (25).

Eine medikamentöse Behandlung mit Metformin findet auch häufig Verwendung in der Behandlung von IR. Vor allem bei Frauen mit PCOS und IR kommt es durch die Einnahme des Medikaments zur Verbesserung der metabolischen Komplikationen und reproduktiven Dysfunktion. Metformin führt zu einer Senkung des Blutdrucks, Körpergewichts und Plasmainsulinspiegels. Zusätzlich wird die übermäßige Androgenproduktion gehemmt und die Menstruationszyklen sowie die Ovulation bei PCOS-Patientinnen verbessert (26). Nach der Studie von Tso et al. führt die Verwendung von Metformin bei Frauen mit PCOS im Zuge von assistierten Reproduktionstechniken (ART) zu einer Erhöhung der klinischen Schwangerschaftsrate (27).

1.2.2 Bestimmung

Das HOMA-Modell verwendet Nüchtern glukose- und Nüchterninsulinkonzentration, um eine Schätzung der Insulinsensitivität und der β -Zellfunktion zu erhalten. Die mathematischen Gleichungen des ursprünglichen Modells von Matthews et al. (17) werden dafür häufig in vereinfachter Form verwendet (18):

- Für Insulinresistenz: $\text{HOMA-IR} = (\text{FPI} \times \text{FPG}) / 22,5$
- Für β -Zellfunktion: $\text{HOMA-\%B} = (20 \times \text{FPI}) / (\text{FPG} - 3,5)$

(FPI = fasting plasma insulin concentration = nüchtern Plasma-Insulin-Konzentration in mU/l;

FPG = fasting plasma glucose = nüchtern Plasma-Blutzucker in mmol/l)

Die Berechnung der IR basiert somit auf einem vereinfachten Algorithmus, der das Produkt aus Nüchtern glukose und Nüchterninsulin dividiert durch 405 ausdrückt (28). Der Nenner in der Formel für IR ergibt sich aus dem Normalwert des Nüchterninsulins von 5 U/ml und Nüchtern glukose von 4,5 mmol/l (22).

Für die Untersuchung der essenziellen Parameter wird eine Plasmaprobe benötigt, die auf Glukose und Insulin im nüchternen Zustand untersucht wird (18).

1.2.3 Grenzwerte

Es gibt keinen einheitlichen Grenzwert des HOMA-IR und er geht mit hoher Variabilität einher. Für die Bestimmung der Grenzwerte für die Insulinresistenz bieten sich mehrere Möglichkeiten an (22).

Der erste Ansatz bezieht sich auf ein bestimmtes Perzentil einer Population ohne Stoffwechselstörungen, wie das 75. oder 90. Perzentil (22). Bei dieser Perzentil-Analysemethode innerhalb einer Bevölkerung fehlt die Sensitivität und Spezifität aufgrund des nicht Vorhandenseins der Klassifizierung von Probanden (29).

Beim zweiten Ansatz kommt die Verwendung von klinischen Befunden der IR, z.B. von Patientin mit metabolischem Syndrom, zum Einsatz. Durch das Miteinbeziehen dieser klinischen Daten, wird dieser als der geeignetere Ansatz angesehen. Hier werden Grenzwertoptimierungskurven, sogenannte ROC-Kurven, zur Schätzung des Cut-off-Punktes verwendet, die von bestimmten Populationen abgeleitet werden. Die Auswahl der Grenzwerte bei diesem Verfahren basieren auf Sensitivität, Spezifität und anderen Indizes. Die Schwankungen des HOMA-IR ergeben sich aus den demographischen Merkmalen der Probanden wie Alter, Geschlecht und Ethnizität, was die Abschätzung des idealen Cut-off-Punktes erschwert (22).

Bevölkerung	HOMA-IR-Grenzwert	Perzentile
Thailand	1,55	90
USA	2,73	66
Brasilien	2,77	90
Italien	2,77	80
Frankreich	3,8	75
Japan	1,7	90
Schweden	2	75

Tabelle 3: Studienergebnisse - Perzentil-Methode des HOMA-Index-Grenzwerts (22)

Bevölkerung	HOMA-IR-Grenzwert
Portugal	2,41
Japan	1,7
Iran	1,8
Spanien	2
Korea	2,34

Tabelle 4: Studienergebnisse - ROC-Methode des HOMA-Index-Grenzwerts (22)

1.2.4 Alternativen

Der Goldstandard zur Messung der IR ist der hyperinsulinämisch-euglykämische Clamp (HIEC) von DeFronzo et al. (30). Bei dieser Methode wird die Plasmainsulinkonzentration akut erhöht und bleibt mittels intravenöser Insulininfusion auf etwa 100 mU/ml, während die Plasmaglukosekonzentration, nach dem Prinzip der negativen Rückkoppelung, durch Glukoseinfusion auf einem Grundniveau konstant gehalten wird. Die Geschwindigkeit der Glukoseinfusion entspricht unter euglykämischen Bedingungen der Glukoseaufnahme aller Körpergewebe und kann als Maß für die Empfindlichkeit des Gewebes gegenüber exogenem Insulin herangezogen werden (22). Aufgrund von Kosten-, Zugänglichkeits- und Reproduzierbarkeitsproblemen findet er nur begrenzt Anwendung und macht die Entwicklung von Ersatzverfahren (z.B. HOMA-Index) für eine einfachere IR Bestimmung notwendig (19). Verschiedene Studien konnten eine starke Korrelation zwischen HEC und HOMA-IR aufzeigen (22).

Eine Alternative zum HOMA-Index stellt der TyG (Triglycerid-Glukose)-Index dar. Der TyG-Index ist ein Marker für die Vorhersage des MetS und wird anhand der Laborparameter Triglyceride und Glukose berechnet. Er korreliert mit dem HOMA-Index und kann daher für die Messung der IR herangezogen werden. Die Gleichung zur Berechnung des TyG-Index lautet:

$$\ln[\text{Triglyceride (mg/dl)} \times \text{Nüchtern glukose (mg/dl)} / 2]$$

Wie beim HOMA-Index gestaltet sich bei dieser Methode die Bestimmung der Grenzwerte ebenfalls schwierig und variiert je nach demographischen Merkmalen der Probanden. Aufgrund der Verwendung von Serumtriglyceridtests, anstelle von Insulintests, ist der TyG-Index die kostengünstigere Alternative und in Ländern mit begrenzter Kapazität praktikabler (22).

Der orale Glukosetoleranztest (oGTT) ist die am häufigsten verwendete Methode zur Bewertung der Glukosetoleranz und gilt als Goldstandard für die Diagnosestellung eines DM. Die Beurteilung der β -Zellfunktion und somit IR ist mit diesem Testverfahren ebenfalls möglich. Im Anschluss an eine orale Einnahme einer 75 g Glukose Lösung, wird mittels Blutabnahme, gemäß der jeweiligen Vorgehensweise, nach 0, 30, 60, 90 und 120 Minuten die Glukose- und Insulinkonzentration ermittelt. Im Vergleich zur HIEC ist der oGTT einfacher, sicherer und kostengünstiger. Auch die durch den oGTT geschätzte β -Zellfunktion zeigt ein physiologischeres Muster bei der Veränderung von Glukose- und Insulinwerten, als die HIEC (31,32).

Weitere Möglichkeiten der IR-Bestimmung, die eine Beurteilung des Insulinspiegels erfordern, sind: quantitativer Insulin-Sensitivitäts-Check-Index (QUICKI), Matsuda-Index, McAuley-Index, Belfiore, Cederholm, Avignon und Stumvoll (22).

1.2.5 Bedeutung in der Medizin

1.2.5.1 Polyzystisches Ovarialsyndrom

Beim PCO-Syndrom handelt es sich um eine der häufigsten Stoffwechsel- und Fortpflanzungsstörung von Frauen im gebärfähigen Alter. PCOS-Patientinnen leiden häufig an Adipositas und bei 50 – 70% ist eine IR mit Hyperinsulinämie nachweisbar (33). Zur Messung der IR bei PCOS-Patientinnen findet der HOMA-Index als nützliche und relativ einfache Methode häufig Verwendung (34). Die Durchführung eines oGTT mit Insulinmessung wird allerdings empfohlen und gilt als Test der Wahl (35).

Die Pathogenese des PCO-Syndroms ist bis heute noch nicht vollständig geklärt. Es wird davon ausgegangen, dass die IR zu einem hormonellen Ungleichgewicht beiträgt, indem es durch die verringerte Bindung von Androgen an sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) zu einer vermehrten Produktion von Androgen und freiem Androgen kommen könnte. Diese Störungen im Hormonhaushalt unterstützen die Entstehung von metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen (36).

Durch die Verschlechterung der IR im Laufe der Zeit steigt v.a. bei adipösen PCOS-Patientinnen das Risiko für eine frühe Entwicklung eines DM Typ II. Zu hohe Insulinwerte

bei Frauen mit PCOS wirken sich auch negativ auf die Fertilität aus. Durch die Steigerung der Östrogen- und Progesteronproduktion kommt es durch die Hyperinsulinämie zu einer erhöhten Steroidgenese, einer Störung der Granulosazelldifferenzierung und einem Stillstand des Follikelwachstums. Basierend auf den Diagnosekriterien nach Rotterdam können vier Phänotypen (A-D) des PCOS abgeleitet werden, die mit unterschiedlicher Prävalenz für IR einhergehen:

- Typ A: Hyperandrogenismus, chronische Anovulation und polyzystische Ovarien
- Typ B: Hyperandrogenismus, chronische Anovulation
- Typ C: Hyperandrogenismus und polyzystische Ovarien
- Typ D: chronische Anovulation und polyzystische Ovarien

Patientinnen mit „klassischem PCOS“ (Typ A+B) sind in ca. 50% adipös und leiden häufiger an Dyslipidämie, IR und am metabolischen Syndrom. Typ A PCOS-diagnostizierte Frauen neigen noch eher zur Entwicklung einer IR und ausgeprägterer Hyperandrogenämie als Frauen vom Typ B (37). Beim Typ C, auch „ovulatorisches PCOS“ genannt, werden mittlere Serumspiegel von Androgenen und Insulin sowie eine mittlere Prävalenz zum MetS nachgewiesen. Der geringste Grad an endokriner und metabolischer Dysfunktion und damit auch IR sowie die niedrigste Prävalenz des MetS finden sich bei Frauen mit Typ D („nicht hyperandrogenes PCOS“) (38).

1.2.5.2 Metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom (MetS) ist ein Sammelbegriff für verschiedene Krankheiten und Risikofaktoren, die die Entstehung von atherosklerotischen Herzkreislauferkrankungen und DM Typ II begünstigen. Für adipöse Personen mit Dyslipidämie, Glukoseintoleranz und arteriellem Hypertonus wird zusammenfassend der Überbegriff des MetS verwendet. Einer der vorherrschende Risikofaktor für das MetS, neben pathologisch erhöhtem intraabdominalem Fettanteil, ist die IR (39).

Die Prävalenz des MetS ist im Vergleich zu DM Typ II dreimal so hoch und global sind geschätzt mehr als eine Milliarde Menschen von dieser Stoffwechselerkrankung betroffen. In Abhängigkeit der ethnischen Zugehörigkeit, des Alters und Geschlechts liegt die weltweite Prävalenz des MetS zwischen 10% bis 84%. Die Tendenz ist weiterhin steigend und führt folglich zu einem erhöhten Risiko für die Entstehung von DM Typ II und schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die letal sein können (22).

Es wurde beobachtet, dass PatientInnen mit diagnostiziertem MetS, eine 4,1-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer IR aufweisen (40). Die frühzeitige Erkennung der IR beim MetS ist wichtig, damit rechtzeitig und so früh wie möglich mit einer Behandlung begonnen werden kann (22). Laut Endukuru et al. (41) zeigt der HOMA-IR die höchste Vorhersagekraft für die Identifizierung des MetS (19).

Der Lebensstil ist sowohl für die Entwicklung vom MetS, als auch der IR ein ausschlaggebender Faktor, allerdings gibt es immer mehr Hinweise darauf, dass eine Entstehung auch durch genetische Komponenten begünstigt wird. Es wurden genetische Loci identifiziert, die mit IR und den Krankheitsbildern des MetS in Verbindung stehen (42,43).

1.2.5.3 (Prä-) Adipositas

Adipositas geht häufig mit DM Typ II, Entzündungen, überschüssigem Fett in der Leber und im Pankreas und mit arteriellem Hypertonus einher (44). Durch einen erhöhten HOMA-Index ist sie ein häufiger Begleiter der IR und eine der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung von Stoffwechselerkrankungen, wie DM Typ II und MetS. Der Konsum von hochkalorischer und kohlenhydratreicher Nahrung unterstützt die Entwicklung von Übergewicht, das wiederum die Sensitivität auf Insulin herabsetzt, insbesondere wenn das übermäßige Körperfett in der Bauchregion lokalisiert ist. Frühzeitiges Erkennen der gesundheitsschädigenden Situation (z.B. durch Bestimmung der IR mittels HOMA-Index) und rechtzeitiges Entgegenwirken durch den Verlust von Körpergewicht, verringert die Häufigkeit von DM und wirkt allen Erkrankungen, die sich aufgrund des MetS auf tun können, entgegen (45,46).

1.2.5.4 Diabetes mellitus Typ II

Diabetes mellitus (DM) Typ II stellt eines der größten Gesundheitsprobleme mit weltweit zunehmender Prävalenz dar. Diese chronische Stoffwechselstörung ist gekennzeichnet durch Hyperglykämie und gestörtem Kohlenhydrat-, Lipid- und Proteinstoffwechsel mit fehlender Insulinsekretion oder gestörter Insulinempfindlichkeit. Komplikationen von DM Typ II zählen heutzutage zu den Hauptursachen für Morbidität und Mortalität (47).

Daher sind Prävention und Früherkennung dieser Stoffwechselerkrankung wichtige Werkzeuge in Bezug auf deren Eindämmung. Ziel der Früherkennung ist es, Personen mit

hohem DM Typ II Risiko zu identifizieren und dadurch die Ausbreitung zu verzögern oder sogar zu verhindern. Für das Diabetes Screening ist der HOMA-Index eine gute Option, da die Methode verfügbare Ressourcen nutzt, zuverlässig ist und in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen durchgeführt werden kann (48).

1.2.5.5 Gestationsdiabetes

Gestationsdiabetes mellitus (GDM) ist, mit zunehmender Prävalenz in den letzten Jahren, eine der häufigsten medizinischen Komplikationen während einer Schwangerschaft. Bei dieser Form von DM wird die gestörte Glukosetoleranz erstmals in der Schwangerschaft diagnostiziert. GDM hat langfristig einen Einfluss auf den Stoffwechsel von Mutter und Fötus und geht mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte perinatale Folgen, wie Makrosomie, schwangerschaftsinduziertes Hypertonesyndrom und Frühgeburten, einher. Mütterliche IR ist physiologischer Bestandteil der Stoffwechsellage während einer Schwangerschaft, eine übermäßige IR kann allerdings signifikant zur Entstehung des GDM beitragen. Auch hier kann der HOMA-Index als wertvolle und sichere Ressource in Bezug auf die frühzeitige Abschätzung der IR in der Schwangerschaft (SS) zum Einsatz kommen (49).

1.2.5.6 Kindes- und Jugendalter

IR im Jugendalter kann ein physiologischer Zustand sein, der die Gewichtszunahme und Entwicklung in der Pubertät unterstützen kann. Die Phase der Pubertät ist durch ausgeprägte Abnahme der Insulinsensitivität und einer kompensatorischen Erhöhung der Insulinsekretion gekennzeichnet (50,51). Der Höhepunkt an IR wird mit dem Eintritt in die Pubertät erlangt und fällt postpubertär auf den Ausgangswert vor der Pubertät ab (50).

In der Pädiatrie stellt Adipositas den Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer abnormalen IR dar und IR ist wiederum die häufigste Stoffwechselstörung im Zusammenhang mit Adipositas. Bei 50% der Jugendlichen, die an Adipositas leiden, wird eine IR diagnostiziert (51). Insbesondere in der pubertären Phase, kann die IR bei adipösen Jugendlichen pathologische Werte annehmen und sie dadurch einem deutlich erhöhten Risiko an späteren kardiometabolischen Ereignissen aussetzen. Adipositas in Verbindung mit den klassischen Risikofaktoren führt zur Entstehung des MetS und all seinen gesundheitlichen Komplikationen (50). U.a. steigt das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Kindern mit zunehmender Adipositas, was zu frühzeitigen Ablagerungen

von Plaques in den Koronararterien von Jugendlichen und im Erwachsenenalter letztendlich fatale bis letale Folgen haben kann (40).

Somit ist die Erkennung und Unterscheidung von auffälligen und physiologischen Werten der IR bei Jugendlichen von großer klinischer Relevanz. Betroffene junge Erwachsene sollen frühzeitig identifiziert werden, damit an Präventionsprogrammen und Therapien gearbeitet werden kann, um der gesundheitsschädigenden Situation entgegenzuwirken und Langzeitfolgen zu verhindern (50).

1.3 Relevante Parameter in der Reproduktionsmedizin

1.3.1 Alter

Sowohl bei Männern und Frauen nimmt die Fruchtbarkeit mit zunehmenden Lebensjahren ab. Bei Männern kommt es zu einer Senkung des Testosteronspiegels und häufig zu Hypogonadismus. Im Alter von 35 macht sich eine stetige Verschlechterung der Samenparameter bemerkbar: Abnahme des Samenvolumens/-motilität und Abnormalitäten in der Morphologie. Nach dem 40. Lebensjahr weisen Spermien zusätzlich vermehrte DNA-Schäden sowie eine geringere Lebensfähigkeit auf (52).

Mit zunehmendem Alter der Frau nimmt die Anzahl der Eizellen ab und die Chance, eine Schwangerschaft zu erreichen sinkt. Ebenfalls gestaltet sich die Aufrechterhaltung einer Schwangerschaft als zunehmend schwierig. Die Empfängniswahrscheinlichkeit einer Frau unter 30 Jahren beträgt 71%, bei einer Frau über 36 liegt diese nur noch bei 41% (52).

1.3.2 Body-Mass-Index

Untergewicht (BMI $<18,5$ kg/m²) sowie Übergewicht (BMI ≥ 25 kg/m²) und Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) gehen mit einem erhöhten Risiko für Infertilität einher (53).

Die Prävalenz von Adipositas steigt weltweit und damit verbunden die Rate an Unfruchtbarkeit. Übergewichtige Frauen leiden häufiger an Menstruationsunregelmäßigkeiten durch Anovulation und einer Beeinträchtigung der Eizellentwicklung und -qualität. In der Reproduktionsmedizin sind höhere Medikamentendosierungen und längere Stimulationsdauern notwendig, während die

Chancen auf eine Schwangerschaft bei ART sinken und mit einem gesteigerten Fehlgeburtsrisiko einhergehen (54).

Adipöse Männer weisen im Gegensatz zu Normalgewichtigen dreimal häufiger einen abnormalen Samenbefund und somit Einschränkungen bei der Samenqualität auf. Die Erhöhung des BMI korreliert mit einer Abnahme der Samenkonzentration und -beweglichkeit und einer Zunahme der Sperma-DNA-Schäden. Durch das Enzym Aromatase, das sich vor allem im Fettgewebe vorfindet, kommt es bei Männern mit erhöhtem Körperfettanteil verstärkt zur Umwandlung von Androgenen in Östradiol. Adipöse Männer leiden u.a. durch diesen gesteigerten Östradiolspiegel im Serum häufiger an erektiler Dysfunktion (52).

Untergewicht wird beim männlichen Geschlecht mit erniedrigten Spermienkonzentrationen und bei Frauen mit ovarieller Dysfunktion in Verbindung gebracht. Essstörungen, wie Anorexia nervosa, können durch negativen Einfluss auf die Menstruation, in Form von Amenorrhoe oder Oligomenorrhoe, die weibliche Fruchtbarkeit beeinträchtigen (52).

1.3.3 Nikotinabusus

Jährlich sterben mehr als sechs Millionen Menschen an den Folgen des Tabakkonsums und Passivrauchens. Trotz der nachweislich gesundheitsschädigenden Wirkung, die damit einhergeht, konsumieren weltweit mehr als ein Drittel (35%) aller männlichen und 30% aller weiblichen Erwachsenen Tabak (52,55).

Tabakrauch enthält Substanzen wie Nikotin, Blei, Superoxid, Cadmium und Hydroxylradikale, diese verursachen oxidativen Stress und DNA-Schäden. Dadurch führt Rauchen bei Männern zu einer Veränderung der Spermienparameter in Bezug auf die Morphologie, Beweglichkeit, Konzentration und Lebensfähigkeit. Auch die für die Befruchtung erforderlichen Prozesse der Akrosomreaktion und Kapazitation werden durch Tabakkonsum in Mitleidenschaft gezogen (55,56). Es ist nachgewiesen, dass Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern mit einer verminderten Fruchtbarkeit und somit auch Erfolgsrate rechnen müssen (52).

Frühzeitiges Einsetzen der Menopause, reduzierte Qualität der Eizellen, Abnahme der Eierstockfunktion und -reserve, Störung der endokrinen Funktion und des

Hormonhaushalt - Rauchen hat Auswirkung auf fast alle Bereiche der weiblichen Fortpflanzung (52,57). Bei Tabakkonsum ist das Risiko einer Eileiterschwangerschaft durch eine Beeinträchtigung der glatten Muskulatur der Eileiter erhöht, durch eine verringerte Empfänglichkeit des Endometriums wird die Implantation verzögert und das Auftreten von Menstruationsstörungen, in Form von Oligomenorrhoe, Dysmenorrhoe und Menstruationsbeschwerden, steigt (57). Die Zona pellucida kann bei rauchenden Frauen dicker werden und erschwert dadurch den Spermien das Eindringen in die Eizelle (56).

Nikotinkarenz wird bei Paaren mit Kinderwunsch dringend empfohlen und kann die Chance auf Empfängnis, sowohl *in-vivo*, als auch *in-vitro*, erheblich verbessern (56).

1.3.4 Alkoholabusus

Alkohol ist eines der beliebtesten Genussmittel der heutigen Zeit. Neben Schädigung multipler Organe des menschlichen Körpers, wie Leber, Herz und Nervensystem, wird auch die reproduktive Gesundheit nachhaltig beeinflusst. Wie stark das negative Ausmaß auf die Fruchtbarkeit ist, korreliert stark mit der Menge und Dauer des Alkoholkonsums. Durch den Entzug vieler für den Körper essenzieller Nährstoffe, wie Vitamin B, Zink, Eisen, Magnesium, Kalzium, etc., schränkt Alkohol die meisten körperlichen Funktionen, u.a. auch die Fortpflanzung, ein (56).

Es wurde beobachtet, dass Alkoholkonsum mit einem Anstieg des β -Endorphin-Spiegels einhergeht, der bei Männern Hodenschäden und Apoptose induzieren kann. Auch die Kernreife und DNA-Integrität von Spermien kann gestört werden (55). Alkohol greift in den Hormonhaushalt ein, indem die Hormonsynthese auf den Ebenen des Hypothalamus, des HVL und der Keimdrüsen unterdrückt wird. Durch den Einfluss auf das Nervensystem kann Alkoholkonsum bei Männern aufgrund von Libido- und Erektionsverlust zu sexueller Impotenz führen (56).

Konsumieren Frauen während der Schwangerschaft Alkohol, hat dies nachteilige Auswirkung auf die Gesundheit des Fötus und kann Fehl- oder Totgeburten verursachen. Durch die Einschränkungen der Kontraktilität der Eileitermuskelzellen, die verminderte Umwandlung von Pregnenolon in Progesteron in der Leber, die Erhöhung des Östrogenspiegel und die Verminderung der Expression von LH, beeinflusst der Alkoholkonsum ebenfalls die

Möglichkeit schwanger zu werden (57). Bei ART muss mit einem schlechteren Ergebnis gerechnet werden, da die Oozytenausbeute und die Lebendgeburtenrate verringert sind (56).

Somit soll auch alkoholkonsumierenden Paaren die Alkoholkarenz nahe gelegt werden, da abgesehen von den zahlreichen gesundheitlichen Risiken, der Erfolg einer ART-Behandlung und die Chance, gesund schwanger zu werden, durch Alkohol sinken (56).

1.4 Methoden in der Reproduktionsmedizin

Die Assistierte Reproduktionstechnik (ART) befasst sich mit allen Eingriffen, die eine *in-vitro*-Manipulation von Eizellen, Spermien oder Embryonen zum Zweck der Fortpflanzung vorsehen (58).

1.4.1 Intrauterine Insemination

Als First-Line-Therapie einer Fruchtbarkeitsbehandlung bei Paaren mit ungeklärter Infertilität ist die intrauterine Insemination (IUI) aufgrund ihrer Wirksamkeit, Wirtschaftlichkeit und Sicherheit die Therapie der Wahl. Bei der IUI wird die Samenprobe vorab im Labor aufbereitet, um aktive Spermien ohne Samenplasma zu erhalten. Diese verarbeiteten Spermien werden anschließend durch einen weichen IUI-Katheter direkt in den Uterus eingeführt. Voraussetzung für ein positives Ergebnis ist das zeitgerechte Vorhandensein einer Ovulation, die medikamentös (z.B. mittels β -hCG) ausgelöst werden kann (59).

1.4.2 Ovarielle Stimulation

Die ovarielle Stimulation zählt zu den Schlüsselkomponenten der ART, mit dem Ziel, die Anzahl der Eizellen innerhalb einer Eizell-Punktion zu erhöhen, um Defizite der *in-vitro*-Fertilisation (IVF)/intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) auszugleichen, indem sie die Auswahl eines oder mehrerer Embryonen für den Embryotransfer ermöglicht. Die Verabreichung von exogenem Gonadotropinen hält die FSH- und LH-Spiegel über einem kritischen Schwellenwert, der erforderlich ist, um die Entwicklung vieler Follikel zu stimulieren, wodurch die Gewinnung mehrere Eizellen in einem Zyklus ermöglicht wird. Um einen vorzeitigen LH-Anstieg zu verhindern, der bei der Entstehung mehrerer dominanter Follikel auftreten kann, werden gleichzeitig GnRH-Agonisten oder -Antagonisten verabreicht. Stimulationsprotokolle zielen darauf ab, die gesamte Eizellanzahl in einem Zyklus zu maximieren, um mehrere Embryonen zu erhalten. Dies ermöglicht eine

größere Auswahl qualitativ guter Embryonen für den Transfer und die zukünftige Verwendung von kryokonservierten Embryonen in nicht stimulierten Kryo-Zyklen (60,61).

1.4.2.1 Ovarielles Hyperstimulationssyndrom

Das ovarielle Hyperstimulationssyndrom (OHSS) ist eine schwerwiegende Komplikation bei der ovariellen Stimulation im Zuge der ART, gekennzeichnet durch bilaterale, zystisch vergrößerte Ovarien und Extravasation von Flüssigkeit in die Bauchhöhle, was zu Aszites, Hypovolämie und Hämokonzentration führt. Die Inzidenz mittelschwer ausgeprägter OHSS wird auf 6% pro Zyklus und schwer ausgeprägter auf 2% geschätzt. Moderate klinische Manifestationen umfassen abdominelle Ausdehnung, Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit. Als schwere Nebenwirkungen können Nierenversagen, thrombembolisches Geschehen und Dyspnoe auftreten, was eine krankenhäusliche Behandlung erfordert. Eine sorgfältige Überwachung der ovariellen Reaktion im Zuge einer Stimulationstherapie kann das Risiko schwerer Komplikationen verringern. Aufgrund der hohen Empfindlichkeit von polyzystischen Ovarien gegenüber der ovariellen Stimulation, haben PCOS-Patientinnen ein deutlich höheres Risiko für die Entstehung eines OHSS (62,63).

1.4.3 In-vitro-Fertilisation

Die IVF umfasst die hormonelle Stimulation der Ovarien, gefolgt von der chirurgischen Entnahme der Eizellen und deren Befruchtung im Labor (64). In den 1970er Jahren wurden die ersten IVF-Versuche, durch die Verwendung von Kunststoffschläuchen mit Mikroporen als Ersatz für blockierte Eileiter, bei unfruchtbaren Frauen durchgeführt (65). Heute ist sie als wirksame Methode zur erfolgreichen Behandlung von Unfruchtbarkeit zum Hauptbestandteil der ART geworden. Bei stark eingeschränkter Spermienqualität zeigt die klassische IVF schlechtere Resultate als die ICSI, weshalb bei schwerer männlicher Unfruchtbarkeit die ICSI, als Modifikation der IVF, eher eingesetzt wird (66). Im Gegensatz zur ICSI kommt es bei der IVF nicht zur Injektion des Spermiums in die Oozyte, sondern lediglich zur Inkubation beider (58).

1.4.4 Intrazytoplasmatische Spermieninjektion

Bei der Methode der ICSI wird ein einzelnes Spermium *in-vitro* mechanisch mit einer Glasmikropipette in das Zytoplasma einer Eizelle injiziert. Aufgrund der Wirksamkeit, der Standardisierung des Verfahrens und der Behandlungsmöglichkeit aller Arten der

Unfruchtbarkeit, ist die ICSI von einer Modifikation der klassischen IVF zu der am meisten verwendeten Befruchtungsmethode der ART aufgestiegen und kommt globalen Schätzungen zufolge in 70% aller jährlichen Zyklen der ART zum Einsatz (67,68). Die intrazytoplasmatische Spermieninjektion ist die Methode der Wahl bei schweren Formen der männlichen Unfruchtbarkeit. Im Vergleich zur IVF geht die ICSI bei Paaren mit ungeklärter Unfruchtbarkeit mit einer geringeren Befruchtungsfehlerrate einher (68).

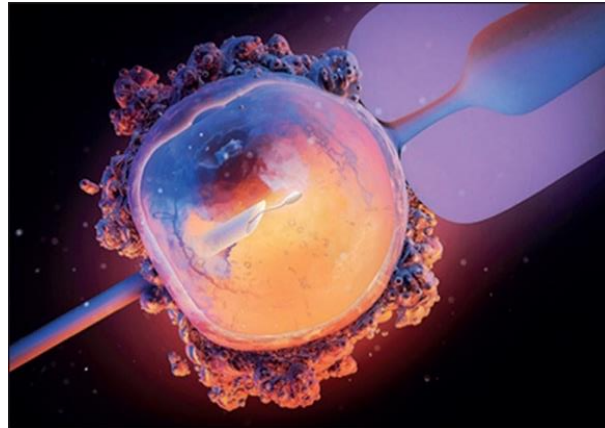


Abbildung 2: Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (67)

1.5 Ablauf einer Kinderwunschbehandlung

Die Kinderwunschbehandlung beginnt mit einem ausführlichen Anamnesegespräch. Basierend auf den erhobenen Informationen wird im Rahmen einer Beratung, die für das Paar passende Therapieform (IUI, IVF, ICSI) gewählt und es findet eine entsprechende Aufklärung mit anschließender Einholung der Einverständnis statt. Bei IVF und ICSI ist die Auswahl hochwertig qualitativer Eizellen und Embryonen der Schlüssel zum Erfolg.

1.5.1 Oozytenqualität

Bereits vor der Befruchtung im Zuge der ART ist es sinnvoll, Eizellen mit hohem und niedrigem Entwicklungspotential zu differenzieren. Traditionell kommt dafür die visuelle Beurteilung von Oozyten und später auch Embryonen zum Einsatz. Gesunde Metaphase-II-Oozyten (MII) sind durch ein klares, mäßig granuliertes Zytoplasma, einen kleinen Perivitellraum, einen intakten ersten Polkörper und einer farblosen Zona pellucida gekennzeichnet und werden als Indiz herangezogen, dass die nukleare und auch zytoplasmatische Eizellreifung ungestört ablaufen. Erfüllt eine Oozyte diese Eigenschaften, bringt sie nachweislich qualitativ hochwertige Embryonen hervor und erzielt hohe Schwangerschaftsraten (69). Wiederholtes Versagen einer ART, könnte auf eine niedrige

Qualität der Oozyte zurückzuführen sein und zeigt sich durch eine fehlende Spermienpenetration, fehlgeschlagene Aktivierung der Oozyten oder Blockierung der Embryonenqualität (70).

Mittels Polarisationsmikroskopie kann die Struktur der Metaphasenspindel in der Oozyte bewertet werden und Hinweise auf eine Anomalie der Spindelstruktur geben, die Aneuploidien verursachen und die Entwicklung des resultierenden Embryos beeinträchtigen kann (69).

1.5.2 Embryoqualität

Um die Rate an erfolgreichen Schwangerschaften mittels ART zu maximieren, ist es wichtig, geeignete Verfahren anzuwenden, um den Embryo mit der besten Qualität und damit verbunden der größten Erfolgsrate zu identifizieren. Der Embryo mit dem höchsten Wachstumspotenzial stellt für den Einzelembryotransfer die erste Wahl dar (71).

Nach der Befruchtung der Eizelle können die jeweiligen Embryonen anhand mehrerer Kriterien in unterschiedliche Entwicklungsstadien eingeteilt werden (siehe **Abbildung 3**) (69). Die morphologische Bewertung der Embryonen ist seit Beginn der IVF-Anwendungen die primäre Methode zur Identifizierung der Embryoentwicklung und dient der Auswahl derer mit dem höchsten Implantationspotential. Zu den wichtigsten Eigenschaften der Embryomorphologie zählen: Zellzahl, Fragmentierungsrate, Zellgröße, Anzahl multinukleärer/mononukleärer Zellen, Expansionsgrad im Blastozystenstadium, innere Zellmasse und Status des Trophektoderms. Die morphologische Beurteilung erfolgt zu festgelegten Zeiten, die Embryoqualität wird an bestimmten Tagen der Teilung begutachtet und dokumentiert (71):

Am Tag 1 der Embryoentwicklungsphase werden 1-Zell-Embryonen (Zygoten) anhand der Morphologie ihrer Vorkerne eingestuft. Die zwei Vorkerne jedes Embryos, mit genetischem Material der mütterlichen Eizelle und Chromosomen der väterlichen Spermien, werden durch die Anzahl und Verteilung der Nukleonen, Größe der Vorkerne und Strukturen innerhalb der Vorkerne, die für die rRNA-Synthese verantwortlich sind, in ihrer Qualität beurteilt. Die Lokalisation von Nukleolen im Bereich der Vorkernapposition sowie eine gleiche Anzahl von Nukleolen in beiden Vorkernen korreliert mit positiven IVF-Ergebnissen. Auch während der Teilungsstadien kann die Embryomorphologie betrachtet

werden, dabei eignet sich besonders die erste Zellteilung (vom 1- zum 2-Zell-Stadium) als guter Indikator für die embryonale Qualität. Zygoten, die sich rechtzeitig oder früher (25-27 h nach der Befruchtung) teilen, erreichen häufiger das Stadium der Blastozyste und führen zu besseren Schwangerschaftsraten.

Nach der Teilungsrate, am 2. und 3. Tag der Entwicklung (2-8 Zellstadien), erreichen die qualitativ besten Embryonen am zweiten Tag das Vier-Fünf-Blastomerenstadium und weisen am dritten Tag sieben oder mehr Blastomere auf. Ein Indiz für einen gesunden Embryo ist die Anzahl gleich großer Blastomere. Eine ungleiche Größe zeigt eine ungleichmäßige Trennung des genetischen Materials während der Teilung, einen aktivierten Kontrollpunkt oder ein Versagen der Zytokinese auf und verringert somit das Entwicklungspotential des Embryos.

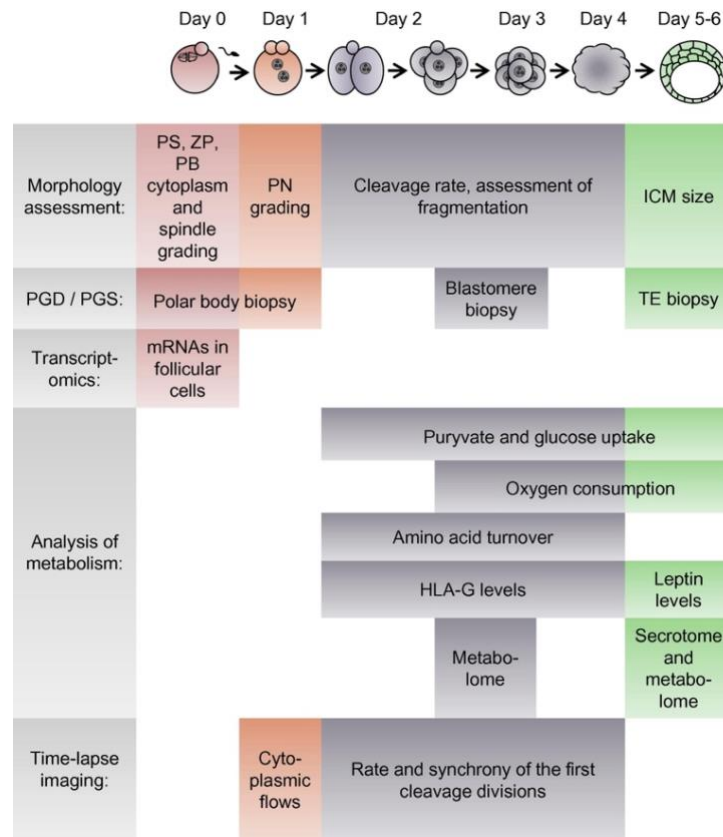
Die letzte morphologische Untersuchung der Embryonen im Blastozystenstadium erfolgt an Tag 5 oder 6 und ermöglicht durch das vollständig aktivierte embryonale Genom zu diesem Zeitpunkt eine zuverlässige Beurteilung der Embryoqualität. Eine qualitativ hochwertige Blastozyste zeigt sich an einer ausgeprägten Blastocoele, einer Trophektodermis und einer inneren Zellschicht (69).

Durch die in den letzten Jahren entwickelten Time-lapse Systeme (TLS), können in kurzen Zeitabständen digitale Bilder von Embryonen aufgenommen werden und machen eine kontinuierliche Beurteilung der Embryoqualität unter konstanten und standardisierten Bedingungen möglich (72).

Ein Embryo schlechter Qualität hat trotz der Mängel in der Beurteilung die Möglichkeit, eine erfolgreiche Schwangerschaft zu erreichen, geht allerdings mit einer höheren Anzahl an Spontanaborten und niedrigeren Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate einher. Beim Transfer eines einzelnen qualitativ hochwertigen Embryos ist die Rate an Schwangerschaften und Lebendgeburten fast doppelt so hoch wie bei Verwendung eines Embryos von schlechter Qualität (73).

In den letzten Jahren wurden zusätzliche Methoden, sowohl invasiv als auch nichtinvasiv, entwickelt, um den Implantationserfolg weiter zu erhöhen. Bei den nichtinvasiven Verfahren erfolgt die Selektion basierend auf den morphokinetischen Veränderungen einzelner Embryonen in frühen Entwicklungsstadien mittels Zeitrafferfotografie sowie auf dem Sauerstoffverbrauch auf den verschiedenen biochemischen Markern im Kulturmedium der

Embryonen und auf oxidativem Stress, dem einzelne Embryonen ausgesetzt sind (=Omics-Technologien). Präimplantationsgenetik-Diagnose-Technologien kommen ebenfalls für die Auswahl des Embryos mit der höchsten Implantationsrate zum Einsatz. Die Anwendung dieser neuen Technologien bleibt in der klinischen Praxis kontroversiell diskutiert und findet keine routinemäßige Verwendung in IVF-Kliniken (71).



(PS: perivitelliner Raum; ZP: Zona pellucida; PB: Polkörper, PN: Vorkern, ICM: innere Zellmasse, PGD/PGS: genetische Präimplantationsdiagnostik/-screening, TE: Trophektoderm, mRNA: messenger Ribonukleinsäure, HLA-G: humanes Leukozytenantigen-G)

Abbildung 3: Methoden zur Beurteilung der Embryonenqualität (69)

1.5.3 Embryotransfer

1.5.3.1 Frischer vs. Kryo-Embryotransfer

Der frische Embryotransfer (ET) nach einer IVF oder ICSI stellt die Routine in Kinderwunschpraxen dar. Ein oder mehrere Embryonen mit der besten, zuvor morphologisch verifizierten Qualität, werden in einem stimulierten Zyklus übertragen. Die überschüssigen lebensfähigen Embryonen mit angemessener Qualität werden für eine eventuell zukünftige Verwendung eingefroren (74).

Das Einfrieren aller Embryonen mit dem Transfer in einem nachfolgenden Zyklus wird als elektiver gefrorener Embryotransfer (eFET), „Freeze-All“, verzögerter ET oder Zyklussegmentierung bezeichnet und ist eine geeignete Alternative zum frischen ET, um das Auftreten des OHSS zu reduzieren, negative Auswirkungen auf das Endometrium während der ovariellen Stimulation zu verhindern und das klinische Ergebnis der IVF-Zyklen zu optimieren (74,75).

Die Kryokonservierungstechnik ermöglicht der Reproduktionsmedizin die Lagerung und spätere Verwendung von überzähligen Eizellen und Embryonen, die aus diversen Gründen nicht für einen frischen Embryotransfer ausgewählt wurden. Durch die Möglichkeit der Wiederverwendung der überzähligen, gefrorenen Eizellen oder Embryonen, erspart man dem Paar weitere seelische und körperliche Belastung durch einen erneuten ovariellen Stimulationszyklus. Ein verzögerter ET mit Kryokonservierung ist nützlich bei erhöhtem Risiko einer OHSS, bei einem vorzeitigem Progesteronanstieg oder bei Paaren, die ein genetisches Präimplantationsscreening der Blastozyste/des Trophektoderms wünschen (76).

Durch die Verbesserung der Kryokonservierungstechniken mittels Vitrifikation haben sich die Überlebensraten von Embryonen nach dem Auftauprozess erhöht und führen zu denselben klinischen Ergebnissen für den Transfer von gefrorenen und aufgetauten Embryonen wie für den Transfer frischer Embryonen (74).

1.5.3.2 Single vs. Doppelter Embryotransfer

Mehrlingsschwangerschaften gelten aufgrund der hohen Inzidenz mütterlicher, perinataler und neonataler Morbidität und Mortalität als Hochrisikoschwangerschaften für Mutter und Kind (77). Um das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft nach einer Behandlung mit ART zu verringern, stellt der Single Embryotransfer (SET) den effizientesten Ansatz dar (78).

Laut Neubourg et al. (79) ist die Wirksamkeit des SET gleichzusetzen mit der des Doppelten Embryotransfers (DET), zusätzlich verringert der SET die mit einer Mehrlingsschwangerschaft verbundenen perinatalen und neonatalen Komplikationen. Aufgrund der selben Effektivität und höheren Sicherheit des SET im Gegensatz zum DET, sollte der SET allen Paaren mit Kinderwunsch als Goldstandard empfohlen werden (79).

1.5.4 Humanes Choriongonadotropin

Das humane Choriongonadotropin (hCG) ist ein wichtiger Parameter, der häufig für die Früherkennung und Überwachung bei Eintreten einer Schwangerschaft verwendet wird. HCG ist ein Glykoprotein-Hormon und besteht aus zwei Untereinheiten, der α -Einheit aus 93 und der β -Einheit aus 145 Aminosäuren. Die α -Untereinheit ist homolog zu verschiedenen Hypophysenhormonen, wie den Gonadotropinen LH und FSH, sowie dem Schilddrüsen-stimulierenden Hormon (TSH). Die β -Untereinheit ist spezifisch für hCG und für dessen biologische Aktivität verantwortlich. Die Produktion des hCG erfolgt hauptsächlich von Trophoblast-Zellen in der Frühschwangerschaft. Durch seinen Einfluss auf die mütterliche Immuntoleranz, Trophoblasteninvasion, Dezidualisierung, Förderung der Angiogenese, Empfänglichkeit des Endometriums durch Regulation von Zytokinen und Immunzellen (z.B. natürliche Killerzellen), die eine wesentliche Rolle bei der Embryoimplantation spielen, ist das hCG für die Entstehung und Aufrechterhaltung einer Schwangerschaft essenziell (80).

Weltweit enden 15,3% der klinisch bestätigten Schwangerschaften mit einem Schwangerschaftsverlust, davon treten 85% vor der 12. Schwangerschaftswoche auf und werden als frühe Schwangerschaftsverluste bezeichnet. Frühzeitiger Schwangerschaftsverlust ist eine häufige Komplikation bei der Behandlung mit ART, die Rate ist bis zu 29% höher als bei natürlicher Empfängnis. Die genauen Ursachen für die hohe Rate an Schwangerschaftsabbrüchen bei ART ist nicht vollständig bekannt (80,81).

Die beiden wichtigsten Faktoren für das Erreichen einer Schwangerschaft bei ART sind das Vorhandensein einer qualitativ hochwertigen, euploiden Blastozyste und ein rezeptives Endometrium (76).

1.6 Forschungsfrage

Stellt der HOMA-Index, zum Nachweis einer Insulinresistenz, einen aussagekräftigen Parameter in der Reproduktionsmedizin dar?

Um diese Frage zu beantworten, wurden Zusammenhänge zwischen diversen Parametern mit Relevanz in der Reproduktionsmedizin und dem HOMA-Index untersucht, sowie die Schwangerschaftsrate bei ART bei infertilen Patientinnen ohne/mit IR (HOMA-Index $<2/\geq 2$) betrachtet. Zudem wurde der Einfluss der erhobenen HOMA-Indizes auf die Qualität der ART-Ergebnisse analysiert. Anhand der Auswertungen wurde die Aussagekraft des HOMA-Index im Feld der Reproduktionsmedizin untersucht.

Teilfragen, die im Zuge dieser Diplomarbeit bearbeitet wurden, um eine Antwort auf die Forschungsfrage zu erhalten:

- *Wie viele der infertilen PatientInnen des PatientInnenkollektivs sind tatsächlich von einem auffälligem HOMA-Index betroffen?*
- *Korreliert der HOMA-Index mit Faktoren, die sich negativ auf die Fruchtbarkeit auswirken?*
- *Hat eine mittels HOMA-Index berechnete IR einen Einfluss auf das IVF/ICSI Ergebnis?*
- *Wie wirkt sich ein auffälliger HOMA-Index auf die biochemische SS-Rate aus?*

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Diese Diplomarbeit beinhaltet eine Pilotstudie, die sich mit der Analyse retrospektiver Daten aus dem Kinderwunsch Institut Schenk GmbH auseinandersetzt. Ein aufrechtes Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (34-454 ex 21/22) wurde für die Verfassung der Arbeit zeitgerecht eingeholt.

2.2 PatientInnenkollektiv

In diese Studie wurden 175 PatientInnen, davon 150 Frauen und 25 Männer, eingeschlossen, bei denen im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung im Zeitraum von Dezember 2021 bis Mai 2022 der HOMA-Index im Kinderwunsch Institut Schenk GmbH bestimmt wurde.

2.2.1 Einschlusskriterien

- PatientInnen bei denen im Zeitraum Dezember 2021 bis Mai 2022 der HOMA-Index aus Nüchtern glukose und Nüchterninsulin mittels Blutabnahme aus venösem Blut bestimmt wurde
- PatientInnen mit unerfülltem Kinderwunsch nach mehr als einem Jahr ungeschütztem Geschlechtsverkehr (primär und sekundär sterile PatientInnen)
- PatientInnen im Rahmen reproduktionsmedizinischer Maßnahmen
- PatientInnen im Alter zwischen 18 und 45 Jahren

2.2.2 Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien beschränkten sich auf eine mangelnde Anamnese, wenn die Erhebung der zu untersuchenden Parameter nicht möglich war und diese PatientInnen somit nicht in die Studie aufgenommen werden konnten.

2.2.3 Hauptzielgrößen

Der HOMA-Index, zum Nachweis einer IR, stellt die Hauptzielgröße der Studie dar. Erhoben wurde der HOMA-Index mittels einer Blutabnahme im Nüchternzustand - berechnet mit der Formel nach dem Modell von Matthews et al. (17): Nüchterninsulin (mU/l) x Nüchtern glukose (mmol/l)/405. Ziel der Studie war es, die Hypothese zu testen, dass der HOMA-Index den Ausgang der Kinderwunschbehandlung beeinflusst. Der Grenzwert, der

bei unserer Studie für die Diagnose IR herangezogen wurde, liegt bei einem HOMA-Index von ≥ 2 .

2.2.4 Nebenzielgrößen

Folgende relevante Parameter der Reproduktionsmedizin wurden als Nebenzielparameter erhoben:

- Diagnosen: PCOS, Endometriose, Adipositas
- BMI: berechnet aus der anamnestisch erhobenen Körpergröße und Körpergewicht der PatientInnen mit der Formel: $\text{Gewicht}/(\text{Größe})^2$ in kg/m^2 .
- Nikotinabusus: PatientInnen, die angegeben haben, >5 Zigaretten pro Tag zu konsumieren
- Samenbefund: Spermioogramme wurden anhand der Spermatozoenkonzentration, -motilität, -morphologie und -volumen befundet
- β -hCG: mittels Bauabnahme erhoben, ab einem Laborwert von $>5,3$ mIU/ml als positiv gewertet
- Eizellanzahl: Anzahl der gewonnenen Eizellen nach ovarieller Stimulation und anschließender Punktion im Zuge einer IVF/ICSI, sowie Anzahl an reifen (MII) und befruchteten (2PN) Eizellen nach ART
- Embryoqualität am Tag 3: ein Embryo mit der Einstufung in *8A1*, *9A1*, *8B1* oder *9B1* am Tag 3, wird als Embryo guter Qualität eingestuft
- Embryoqualität am Tag 5: ein Embryo mit der Einstufung in *B4A* oder *B5A* am Tag 5, wird als Embryo guter Qualität eingestuft

2.2.5 Datenschutz

Die Daten der PatientInnen, die im Zuge dieser Pilotstudie für die Analyse herangezogen wurden, wurden anonymisiert. Das Kinderwunsch Institut Schenk GmbH verwendet ein Kodierungssystem, in welchem PatientInnen eindeutig einer Identifikationsnummer zugeordnet sind. Über diese Nummer können Nachverfolgungen bezüglich sekundärer Endpunkte der Studie alleine durch das Kinderwunsch Institut Schenk GmbH überwacht werden.

2.3 Statistische Analyse

Nachdem es kaum vergleichbare Studien über die Auswirkung des HOMA-Index auf den Erfolg der Kinderwunschbehandlung gibt, erfolgt in dieser Pilotstudie eine erste Abschätzung, ob sich der HOMA-Index auf quantitative Variablen in der Kinderwunschbehandlung auswirkt.

Die vollständige Analyse der quantitativen Variablen (Nebenzielparameter) wurde nach Abschluss der gesamten Studie mittels deskriptiver Statistik bei unabhängigen Stichproben mit dem Programm SPSS (Statistical Package of the Social Science) abgewickelt. Es wurden einfache Regressions-, sowie Korrelationsanalysen mit dem Pearson-Korrelationskoeffizient, dem Eta- und Phi-Koeffizient durchgeführt, um einen möglichen Zusammenhang zwischen HOMA-Index und Outcome der Kinderwunschbehandlung sowie relevanten Parametern der Reproduktionsmedizin festzustellen. Statistische Signifikanzniveaus wurden unter Verwendung von p-Werten interpretiert. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant gesehen. Für die graphische Darstellung der Ergebnisse wurden Boxplots, Histogramme, Streu- und Balkendiagramme verwendet.

- Nullhypothese H_0 : „Der HOMA-Index hat keine Auswirkung auf den Ausgang der Kinderwunschbehandlung.“
- Alternativhypothese H_1 : „Der HOMA-Index hat Auswirkung auf den Ausgang der Kinderwunschbehandlung.“

3 Ergebnisse

3.1 Klassifizierung des HOMA-Index und Anteil an Insulinresistenz

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	<2	85	48,6	48,6	48,6
	≥2	90	51,4	51,4	100,0
Gesamt		175	100,0	100,0	

Tabelle 5: Einteilung des PatientInnenkollektivs in HOMA-Index <2 und ≥2

Das gesamte PatientInnenkollektiv (n=175), mit 150 weiblichen und 25 männlichen Teilnehmern, wurde auf den HOMA-Index untersucht. Ab einem HOMA-Index ≥2, spricht man von einem auffälligen HOMA-Index und eine IR kann diagnostiziert werden. Die Klassifizierung der PatientInnen in unauffälligen (<2) und auffälligen (≥2) HOMA-Index ist in **Tabelle 5** aufgelistet. 85 PatientInnen (48,6%) haben einen unauffälligen HOMA-Index <2, während bei 90 PatientInnen (51,4%) ein auffälliger HOMA-Index ≥2 nachgewiesen werden kann.

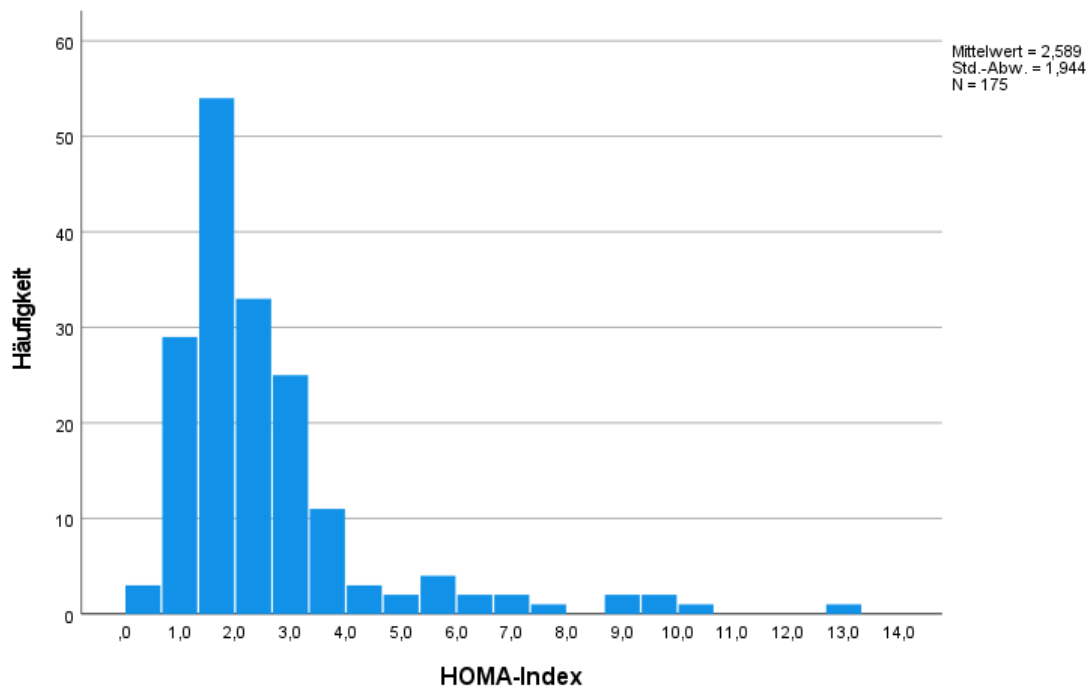


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung des HOMA-Index im PatientInnenkollektiv

Abbildung 4 zeigt die Häufigkeit der HOMA-Indizes verteilt im gesamten PatientInnenkollektiv (n=175). Am häufigsten finden sich HOMA-Indizes zwischen 1,5 und 2,0. Der durchschnittliche HOMA-Index aller PatientInnen beträgt $2,59 \pm 1,944$. Der Mittelwert des HOMA-Index bei PatientInnen mit IR (n=90) liegt bei 3,6 und nimmt den Wert 1,42 bei PatientInnen ohne IR (n=85) an. Ein HOMA-Index von 13,04 ist das höchste Messergebnis im gesamten PatientInnenkollektiv, während der niedrigste Wert bei 0,18 liegt.

3.2 Assoziation von HOMA-Index und relevanten Parametern in der Reproduktionsmedizin

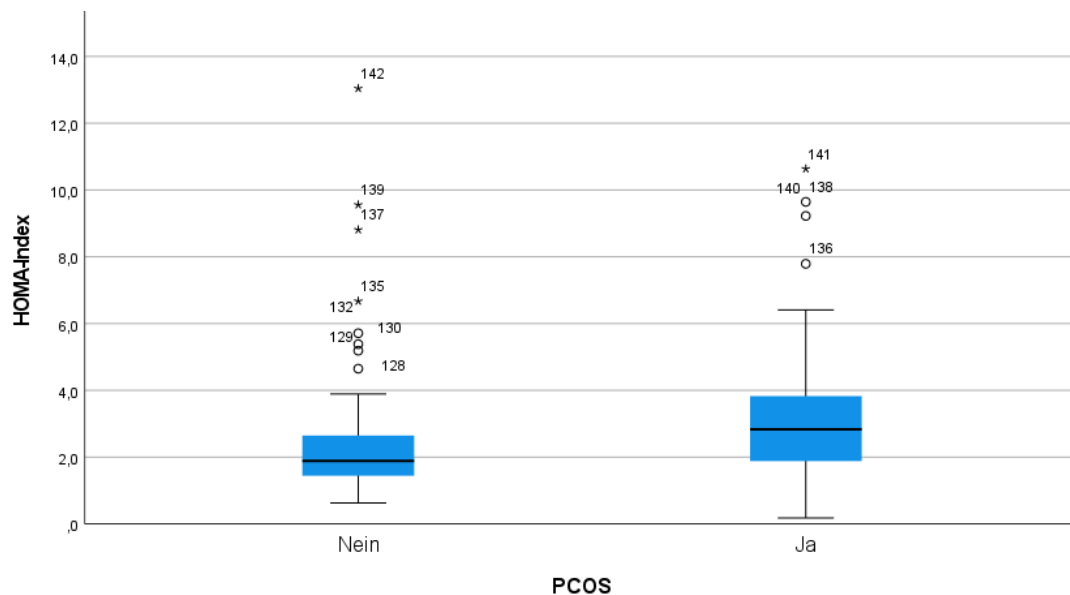


Abbildung 5: HOMA-Index und Patientinnen mit und ohne PCOS

31 Patientinnen (20,67%) von gesamt 150 wurden mit PCOS diagnostiziert. In **Abbildung 5** ist der Vergleich der HOMA-Indizes zwischen Frauen mit und ohne PCOS dargestellt. PCOS-Patientinnen weisen signifikant höhere HOMA-Indizes im Vergleich zu den HOMA-Indizes von nicht PCOS-Patientinnen auf (durchschnittlicher HOMA-Index 3,6 versus 2,24). Bei den PCOS-Patientinnen sind 22 (70,97%) von IR (HOMA-Index ≥ 2) betroffen, bei den Patientinnen ohne PCOS (n=120) sind es 52 (43,33%). Eine signifikante Korrelation ($p < 0,001$) zwischen HOMA-Index und PCOS ist vorhanden.

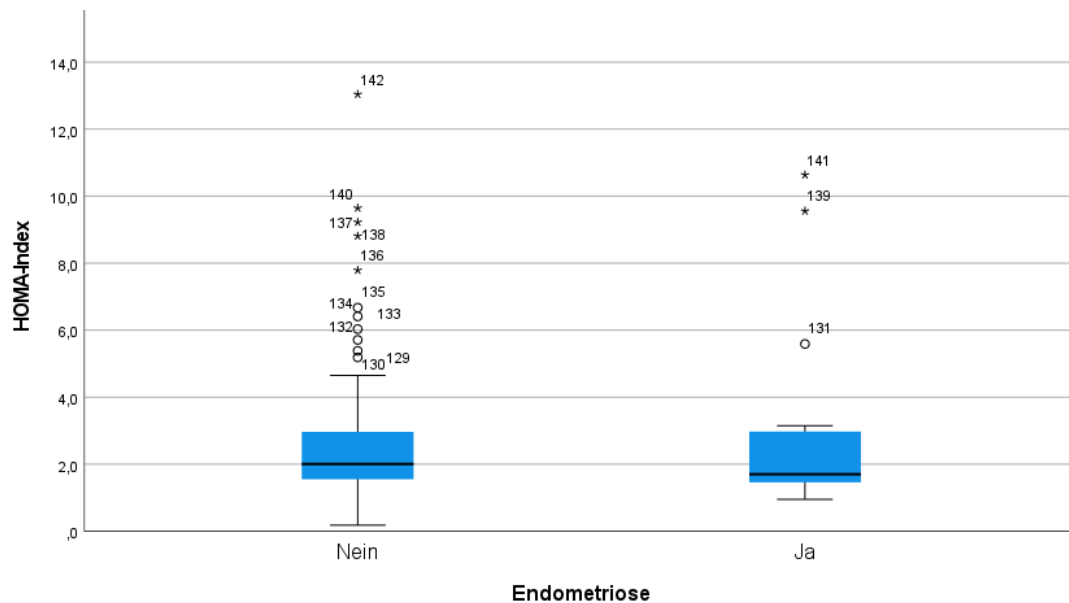


Abbildung 6: HOMA-Index und Patientinnen mit und ohne Endometriose

Endometriose wurde bei 22 Patientinnen diagnostiziert. **Abbildung 6** stellt die Verteilung des HOMA-Index bei Endometriose-Patientinnen und Frauen ohne dieser Erkrankung (n=128) dar. 10 Patientinnen (45,45%), die an Endometriose leiden, haben einen HOMA-Index ≥ 2 , bei Patientinnen, die keine Endometriose haben, wurde bei 65 Frauen (50,78%) ein auffälliger HOMA-Index nachgewiesen. Es besteht eine geringe Korrelation zwischen HOMA-Index und Endometriose, die nicht signifikant ist.

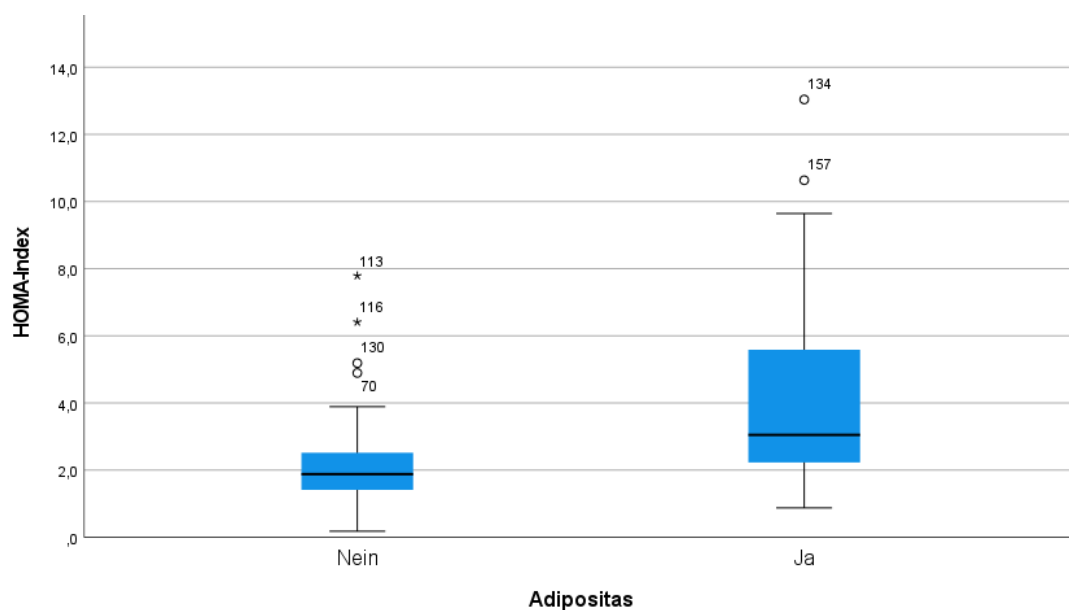


Abbildung 7: HOMA-Index und PatientInnen mit und ohne Adipositas

45 (25,71%) der 175 PatientInnen des Patientenkollektivs leiden an Adipositas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). **Abbildung 7** stellt die Ergebnisse des HOMA-Index bei nicht adipösen ($n=130$) und adipösen PatientInnen ($n=45$) gegenüber. Ein höherer Anteil der adipösen PatientInnen ($n=36$) sind von einem auffälligem HOMA-Index betroffen, im Gegensatz zu PatientInnen mit einem $\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ ($n=53$) (80% vs. 40,77%). Eine starke und signifikante Korrelation zwischen HOMA-Index und Adipositas wurde aufgezeigt ($p < 0,001$). 79 PatientInnen sind mit einem $\text{BMI} < 24,9 \text{ kg/m}^2$ normalgewichtig, davon haben 22 (27,85%) einen HOMA-Index ≥ 2 . 16 der 31 PCOS-Patientinnen sind mit einem $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ adipös.

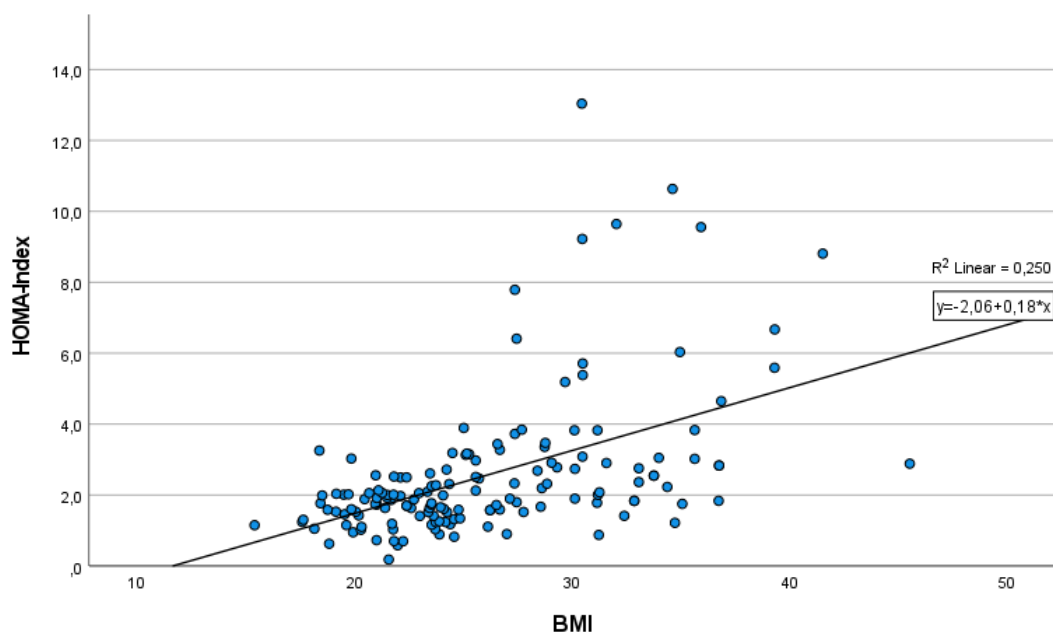


Abbildung 8: HOMA-Index und BMI

Im Rahmen der anamnestischen Abklärung wurde bei allen PatientInnen ($n=175$) die Körpergröße und das Körpergewicht erhoben und daraus der BMI berechnet. Der durchschnittliche BMI des PatientInnenkollektivs liegt bei $26,23 \text{ kg/m}^2$. **Abbildung 8** zeigt einen signifikanten Zusammenhang ($p < 0,001$) mit einem positiven Korrelationskoeffizient von $+0,18$ ($R^2=0,250$) zwischen HOMA-Index und BMI.

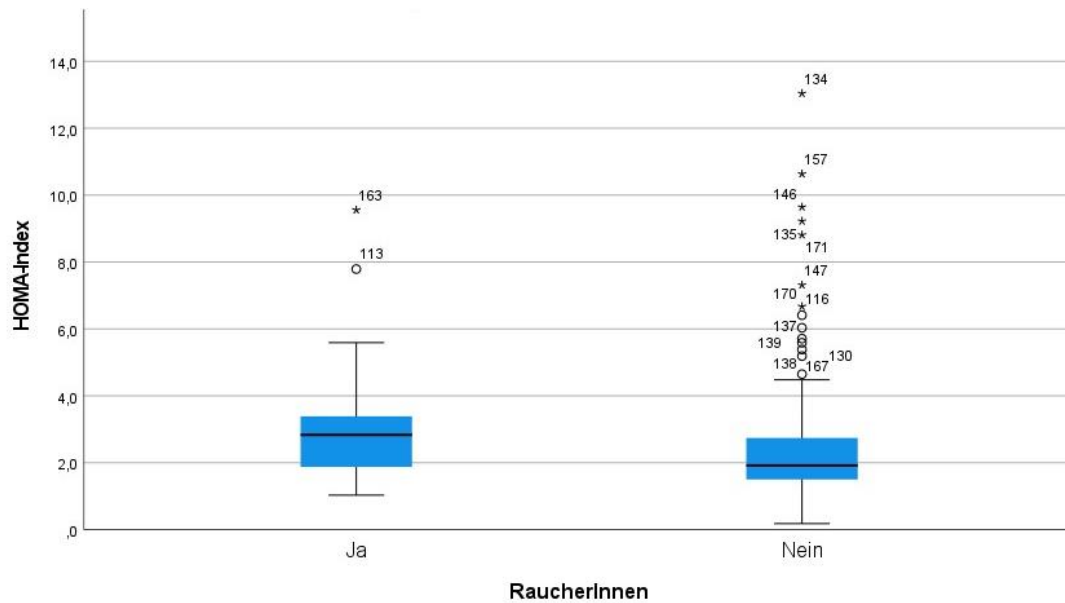


Abbildung 9: HOMA-Index und Nikotinabusus

Vom gesamten PatientInnenkollektiv (n=175) geben 33 PatientInnen (18,86%) an, regelmäßig Nikotin zu konsumieren. In **Abbildung 9** sind die Werte des HOMA-Index bei RaucherInnen (n=33) und NichtraucherInnen (n=142) abgebildet. 24 RaucherInnen (72,73%) und 53 NichtraucherInnen (37,32%) haben einen HOMA-Index ≥ 2 . Die Korrelation zwischen Nikotinabusus und HOMA-Index ist schwach und nicht signifikant.

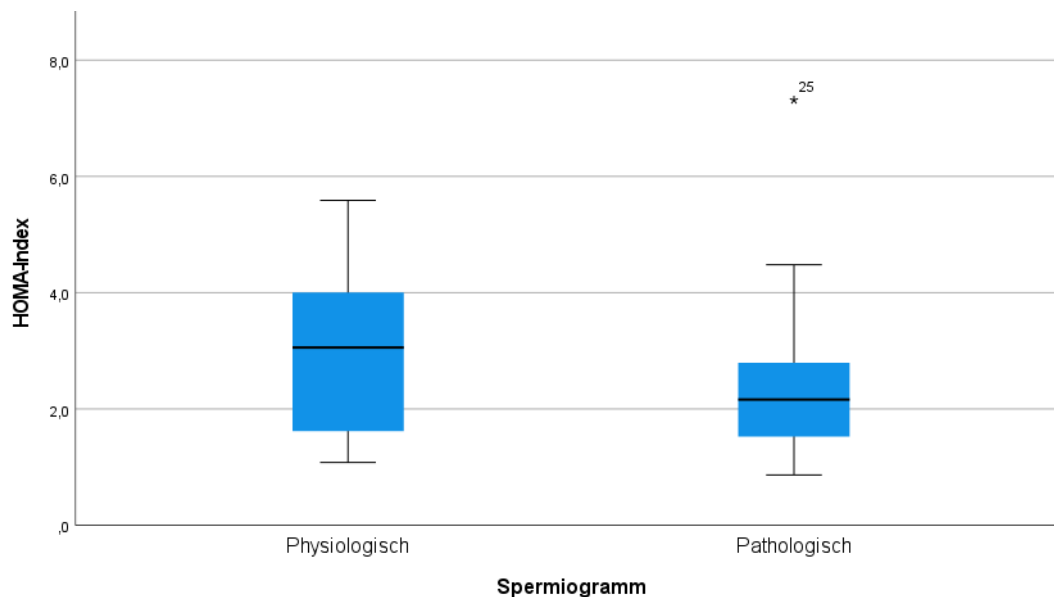


Abbildung 10: HOMA-Index und Samenbefund

25 Samenbefunde, davon 11 mit physiologischem und 14 mit pathologischem Ergebnis, werden in **Abbildung 10** mit Bezug auf den HOMA-Index abgebildet. 50% der Männer mit

schlechtem Spermogramm und 54,55% der Männer mit normaler Samenqualität haben einen auffälligeren HOMA-Index ≥ 2 . Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sind nicht signifikant.

3.3 Zusammenhang von HOMA-Index und Ergebnissen bei ART

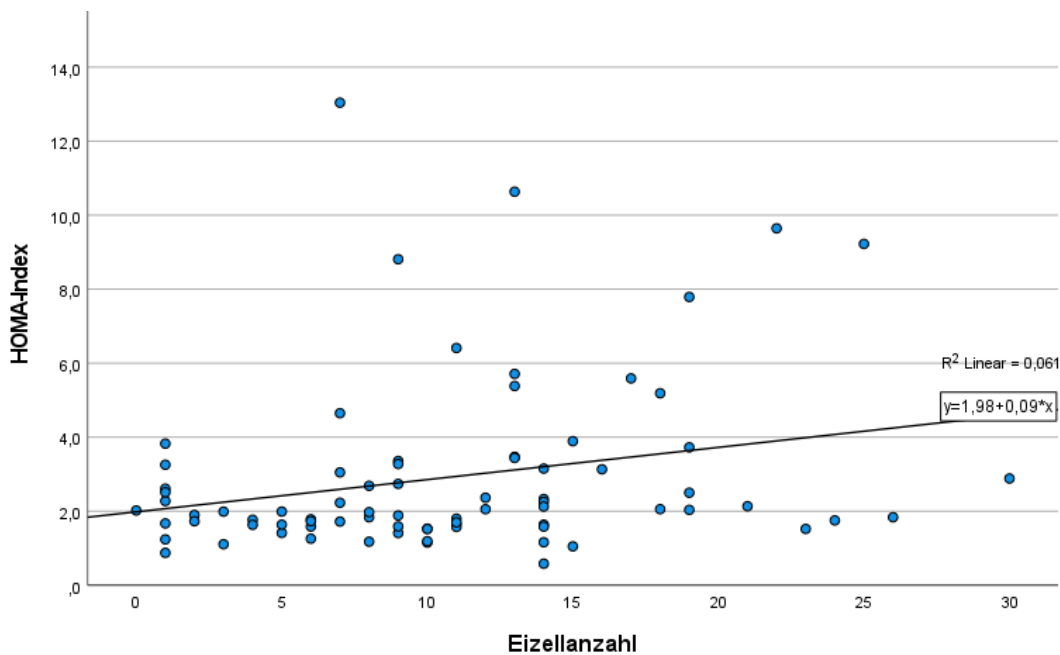


Abbildung 11: HOMA-Index und Eizellanzahl nach ovarieller Stimulation

81 der 150 Patientinnen unterzogen sich im Zuge der ART einer ovariellen Stimulation. Nach der Eizellpunktion erzielte eine Patientin in unserem Kollektiv im Durchschnitt 10 Eizellen. Insgesamt wurden von allen 81 Frauen 860 Eizellen via Punktion entnommen. Bei 25 Patientinnen kam es im Zuge der Stimulation zum OHSS (>14 Eizellen), davon hatten 17 Patientinnen (77,27%) einen auffälligen HOMA-Index. **Abbildung 11** zeigt den schwachen Zusammenhang mit einem positivem Korrelationskoeffizient von +0,09 ($R^2=0,061$) zwischen HOMA-Index und Eizellanzahl.

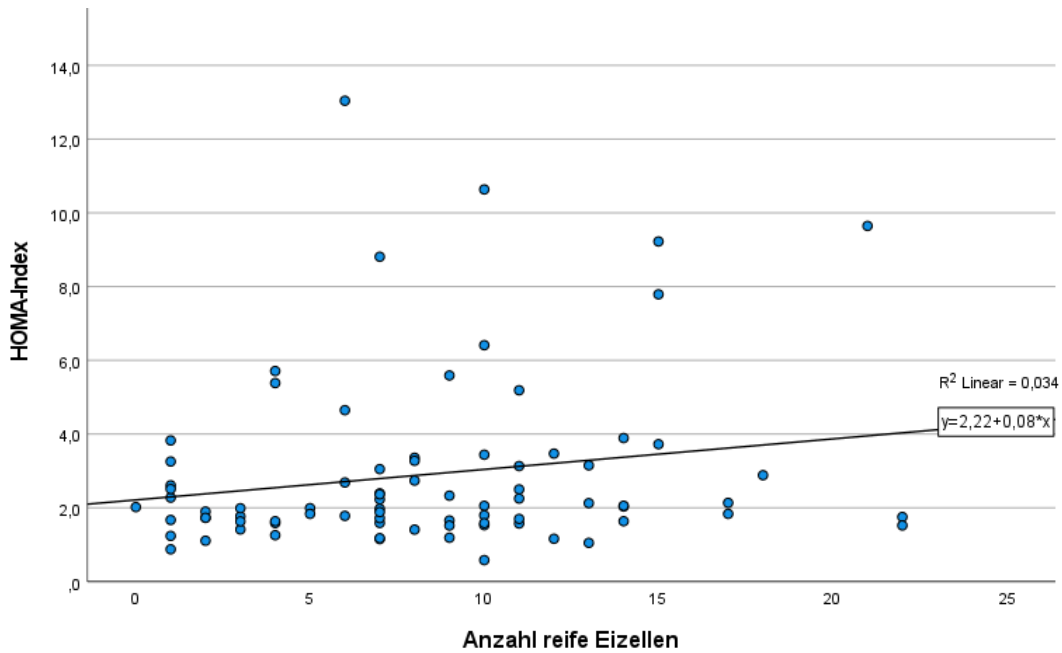


Abbildung 12: HOMA-Index und Anzahl reifer (MII) Eizellen nach Punktion

Von den 860 bei der Punktion entnommen Eizellen entwickelten sich 663 zu reifen MII-Eizellen. **Abbildung 12** veranschaulicht den Zusammenhang, mit einem positivem Korrelationskoeffizienten von +0,08 ($R^2 = 0,034$), zwischen HOMA-Index und der Anzahl an Metaphase-II-Eizellen.

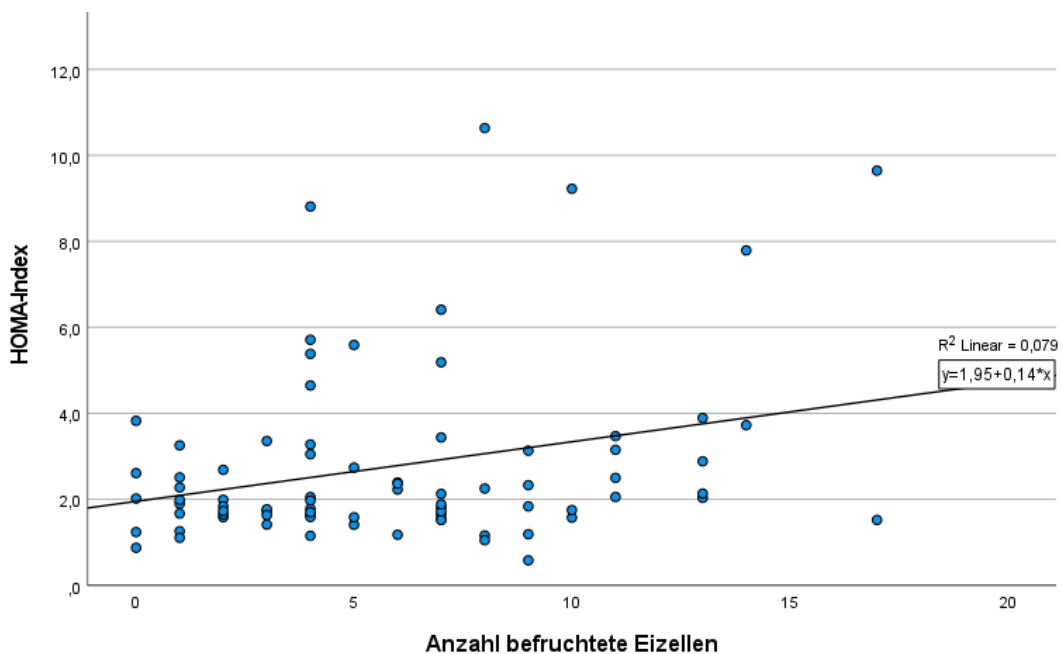


Abbildung 13: HOMA-Index und Anzahl befruchteter (2PN) Eizellen nach ART

466 der 663 reifen Eizellen wurden erfolgreich fertilisiert und bildeten zwei Polkörper aus. Der positive Zusammenhang zwischen HOMA-Index und der Anzahl an befruchteten

Eizellen ist in **Abbildung 13** ersichtlich. Der Korrelationskoeffizient beträgt $+0,14$ ($R^2 = 0,079$).

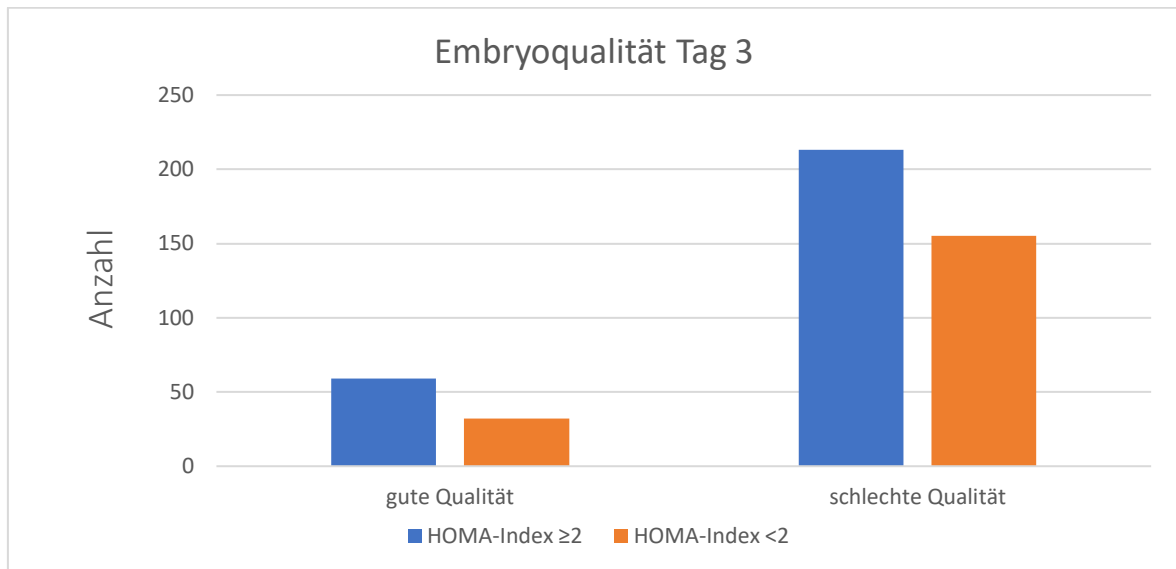


Abbildung 14: Embryoanzahl und -qualität am Tag 3 bei HOMA-Index < 2 und ≥ 2

In **Abbildung 14** ist die Anzahl und Qualität der Embryonen am Tag 3 der Patientinnen-Gruppen mit einem HOMA-Index ≥ 2 und < 2 aufgeschlüsselt. Patientinnen mit einem HOMA-Index ≥ 2 haben am Tag 3 der morphologischen Embryountersuchung von insgesamt 272 Embryonen 59 (21,69%) guter und 213 (78,31%) schlechter Qualität. Von den 187 Embryonen der Patientinnen mit einem HOMA-Index < 2 sind 32 (17,11%) qualitativ gut und 155 (82,89%) schlecht.

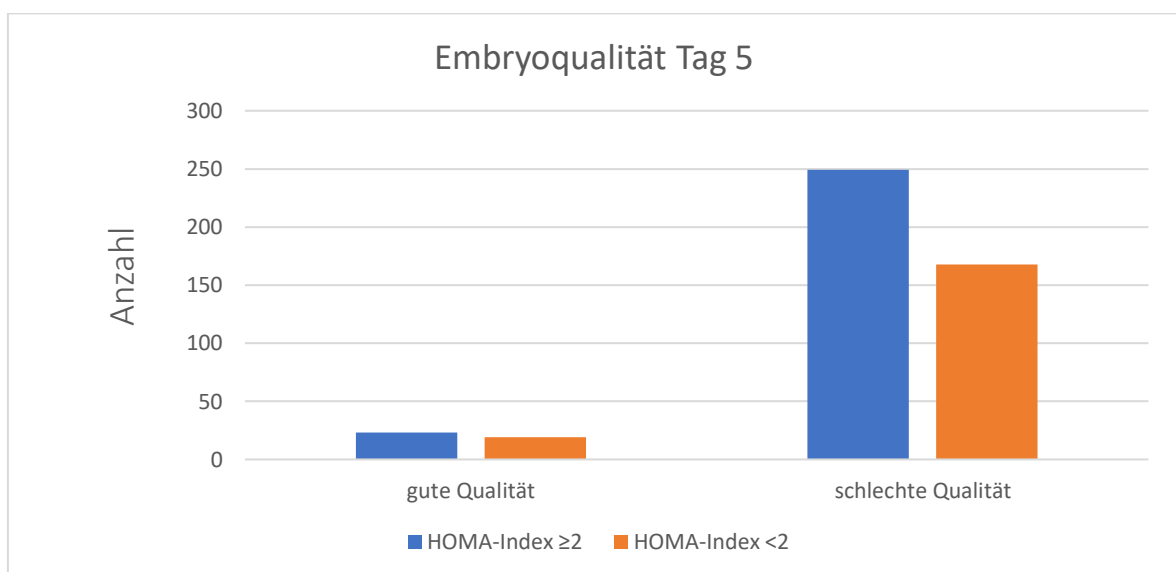


Abbildung 15: Embryoanzahl und -qualität am Tag 5 bei HOMA-Index < 2 und ≥ 2

Abbildung 15 zeigt die Embryoanzahl aufgeteilt in gute und schlechte Qualität bei Patientinnen mit auffälligem und unauffälligem HOMA-Index am Tag 5 der Embryoqualitätskontrolle. Der Anteil der Embryonen am Tag 5 mit guter Qualität, bezogen auf die Embryogesamtanzahl in beiden Patientinnen-Gruppen (272 vs. 187), hat abgenommen und beträgt bei den Patientinnen mit einem HOMA-Index ≥ 2 8,46% (n=23) und bei Patientinnen mit einem HOMA-Index < 2 10,16% (n=19). Der Prozentsatz an qualitativ schlechten Embryonen ist am Tag 5 bei Patientinnen mit auffälligem HOMA-Index auf 91,54% (n=249) und mit unauffälligem HOMA-Index auf 89,84% (n=168) gestiegen.

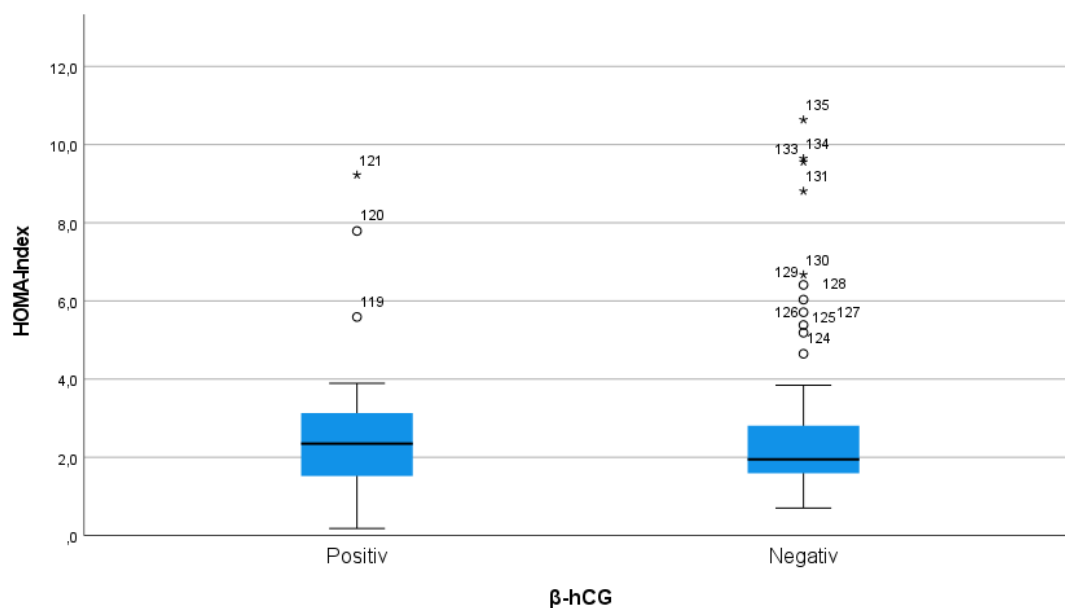


Abbildung 16: HOMA-Index und Schwangerschaftsrate nach ART

In **Abbildung 16** sind die Auswirkungen des HOMA-Index auf die biochemische SS-Rate (positiver β -hCG) abgebildet. 39 von 134 Patientinnen (29,1%), erhielten ein positives, 95 Patientinnen (70,9%) ein negatives β -hCG Ergebnis. 22 Patientinnen mit einem positivem β -hCG und 45 Patientinnen mit einem negativem β -hCG zeigen einen auffälligen HOMA-Index (56,41% vs. 47,37%). Ein positives β -hCG und ein auffälliger HOMA-Index ≥ 2 korrelieren negativ miteinander (Pearson-Korrelation=-0,004).

4 Diskussion

Die vorliegende retrospektive Pilotstudie zeigt die Auswirkungen eines auffälligen HOMA-Index ≥ 2 und somit einer IR auf infertile Paare und die ART. Der Anteil an männlichen und weiblichen PatientInnen mit IR zeigte eine signifikante Korrelation zu auffällig hohem Körpergewicht (BMI >30 kg/m²). Weiters konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit IR eine signifikante Korrelation zu PCOS, steigender Eizellanzahl nach Stimulationstherapie, einem negativen Schwangerschaftsnachweis und einem schlechteren Ergebnis bei der Qualität der Embryonen nach ART aufwiesen. Auch Endometriose, pathologische Samenqualität, Rauchen und vermehrte MII-Oozyten und Eizellen im 2PN-Stadium standen in einer Korrelation zu auffälligen HOMA-Indizes ≥ 2 .

4.1 Einfluss des HOMA-Index auf relevante Parameter der Reproduktionsmedizin

Bei über der Hälfte der PatientInnen (51,4%) wurde ein HOMA-Index ≥ 2 gemessen und eine IR konnte diagnostiziert werden. Aus dem Erfahrungsschatz am Kinderwunsch Institut war diese hohe Betroffenheit der IR erwartet. Im Vergleich zu anderen Studien lag in diesem Kollektiv ein deutlich erhöhter Anteil an PatientInnen mit IR vor (23,82). Dies könnte darin begründet sein, dass die IR häufig mit Fortpflanzungsstörungen in Verbindung gebracht wird, was dem vorliegenden PatientInnenkollektiv entspricht (23). Diese Schlussfolgerung bestätigt die Studie von Song et al. (46), in welcher das Patientinnenkollektiv ebenfalls nur aus Personen, die sich einer IVF unterzogen haben, und aus dem fast identen Prozentsatz an Patientinnen (51,06%), bei denen IR diagnostiziert wurde, besteht.

PCOS wurde bei 31 von 150 Patientinnen (20,67%) unseres Kollektivs nachgewiesen. Davon wurde bei 22 (70,97%) eine IR diagnostiziert. Diese Werte entsprechen auch den Beobachtungen aus anderen Studien, in welchen gezeigt werden konnte, dass 20% der weltweit gebärfähigen Frauen an PCOS leiden (9) und PCOS in 50-70% mit einer IR einhergeht (33). Im Vergleich zu der Gruppe von Patientinnen ohne PCOS waren deutlich mehr PCOS-Patientinnen von einem HOMA-Index ≥ 2 betroffen (43,33% vs. 70,97%) (siehe **Abbildung 5**). Die Auswertung zeigte eine stark signifikante Korrelation zwischen PCOS und auffälligem HOMA-Index. Der Anteil an auffälligen HOMA-Indizes bei Patientinnen mit und ohne PCOS ist vergleichbar mit dem Anteil in der Studie von Song et al. (46), in welcher ebenfalls 70% der PCOS-Patientinnen und 45,79% der Patientinnen ohne PCOS

von IR betroffen sind und ein signifikanter Zusammenhang zwischen hohem HOMA-Index und PCOS nachgewiesen wurde. Die genannten Ergebnisse bekräftigen den zuvor angenommenen Zusammenhang der zwei Diagnosen PCOS und IR (HOMA-Index ≥ 2).

Endometriose hat nachweislich einen negativen Einfluss auf die weibliche Fortpflanzungsfähigkeit (5). In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass Endometriose-Patientinnen keine signifikant höheren HOMA-Indizes im Vergleich zu Patientinnen ohne Endometriose aufweisen. Mit einem Anteil von 45,45% IR bei Patientinnen mit Endometriose und 50,78% bei Patientinnen ohne, ist das Vorhandensein eines auffälligen HOMA-Index ≥ 2 beinahe ident. Ein fehlender Zusammenhang von HOMA-Index und Endometriose kann durch die geringen Fallzahlen der Endometriose-Patientinnen im vorliegenden Kollektiv erklärt werden. Aufgrund der unklaren Genese der Endometriose ist die Verbindung zur IR jedoch nicht ausgeschlossen und bedarf weiterer Forschung. Auch Akbaba et al. (13) betont in seiner Studie, dass lediglich eine vermehrte Glykolyse bei Endometriosezellen nachgewiesen werden konnte, aber es bis dato keine Untersuchungen der IR bei Endometriose-Patientinnen gibt.

Vergleicht man den BMI unseres PatientInnenkollektivs mit dem bei Männern und Frauen im Alter zwischen 30 und 44 bei der aktuellsten Gesundheitsbefragung 2019 der Statistik Austria (83), zeigt sich ein deutlich höherer Durchschnitts-BMI bei den PatientInnen der vorliegenden Studie (26,23 kg/m²). Nach der Gesundheitsbefragung der Statistik Austria 2019 weisen 14,8% der Männer und Frauen im Alter von 30-44 Jahren einen BMI >30 kg/m² auf, verglichen mit unseren PatientInnen, bei denen 25,71% (n=45) an Adipositas leiden. Trotz nachgewiesenen Auswirkungen auf die Gesundheit und die Fruchtbarkeit, nimmt die Prävalenz an Übergewicht weltweit zu (44,52,54). In der vorliegenden Studie zeigten 36 von den 45 Personen mit Adipositas (80%) einen HOMA-Index ≥ 2 , während bei der Gruppe mit BMI $<29,9$ kg/m² lediglich 53 PatientInnen (40,77%) einen auffälligen HOMA-Index hatten. Somit waren doppelt so viele PatientInnen mit Adipositas von einer IR betroffen als PatientInnen ohne. Es konnte auch in der Literatur bereits gezeigt werden, dass Adipositas und IR häufig miteinander assoziiert sind (45). Auch im vorliegenden PatientInnenkollektiv bestand eine starke Korrelation zwischen Adipositas und erhöhtem HOMA-Index und aufgrund der vorhandenen Signifikanz konnten wir auch auf einen Zusammenhang dieser Parameter in der Grundgesamtheit schließen. Die vorliegenden Fertilitätsprobleme im

untersuchten Kollektiv könnten somit auch im hohen Anteil an adipösen PatientInnen begründet sein.

Der Korrelationskoeffizient von +0,18 unterstreicht unsere Annahme, dass eine Zunahme des BMI zu einer Erhöhung des HOMA-Index führt und somit ein signifikant positiver Zusammenhang besteht. Gobato et al. (40) kommt im Zuge ihrer Querschnittstudie sogar zur Schlussfolgerung, dass der BMI der effektivste anthropometrische Indikator zur Identifizierung einer IR ist. Verglichen zur vorliegenden Studie zeigen hier fast doppelt so viele PatientInnen (45,5% vs. 25,71%) einen auffälligen BMI, dafür deutlich weniger eine IR (29,1% vs. 80%). Es ist anzunehmen, dass diese Unterschiede auf das PatientInnenkollektiv zurückzuführen sind, da in dieser Querschnittstudie nur Jugendliche involviert waren. Weiters wurden im aktuellen Kollektiv keine oGTTs mit Insulinmessung durchgeführt, sodass die Erkennung einer IR dadurch möglicherweise eingeschränkt war.

Im vorliegenden PatientInnenkollektiv gibt es 33 RaucherInnen. Verglichen mit dem Ergebnis des Gesundheitsverhaltens bei der Statistik Austria von 2019 (84), wo 20,6% der Männer und Frauen als Raucher aufscheinen, decken sich diese Zahlen mit unserer PatientInnenkohorte, wo der RaucherInnenanteil 18,86% beträgt. Nikotinkonsum wirkt sich nachweislich negativ auf die Fertilität von Männern und Frauen aus (52,55–57). Im vorliegenden PatientInnenkollektiv ist der Anteil an RaucherInnen, im Vergleich zu der RaucherInnenanzahl in der Statistik Austria, etwas geringer. Dies könnte in der Tatsache begründet sein, dass Kinderwunsch-PatientInnen vermehrt versuchen, einen gesunden Lebensstil anzustreben. Die Analyse der vorliegenden Daten zeigte eine geringe, nicht signifikante Korrelation zwischen RaucherInnen und HOMA-Index. Dies könnte an der geringen Fallzahl an vorhandenen RaucherInnen liegen. Die Ergebnisse der Studie von Bergman et al. (85) ergaben, dass die Insulinsensitivität bei RaucherInnen signifikant geringer war als bei NichtraucherInnen. Somit kann Rauchen zu einer IR beitragen, die dafür verantwortlichen Mechanismen sind bis dato noch ungeklärt.

Im Zuge der Analyse wurde auch die Samenqualität der männlichen Patienten begutachtet. Interessanterweise zeigte sich, dass Männer mit Normozoospermie häufiger (54,55%) einen HOMA-Index ≥ 2 aufzeigen als Männer mit diagnostizierter Pathospermie (50%). Dieser Trend könnte in der geringen Fallzahl begründet sein (n=25). Die metabolischen Auswirkungen der IR auf die Samenqualität sind noch nicht vollständig erforscht. Ein

Zusammenhang zwischen IR und schlechter Samenqualität wurde in der Literaturrecherche von Zańko et al. (86) beschrieben. Die Ergebnisse der Studie von Mansour et al. (87) ergaben bei Männern mit auffälligem Samenbefund signifikant höhere HOMA-Indizes im Vergleich zu Männern ohne Fruchtbarkeitsproblematik. Bisher wurden nur wenige Studien durchgeführt, die die Samenqualität bei Männern mit IR beschreiben.

4.2 Assoziation zwischen HOMA-Index und Outcome bei Eizellen, Embryonen und klinischer Schwangerschaftsrate nach ART

Die Eizellanzahl wurde in diversen Stadien nach ovarieller Stimulation im Zuge einer ART erhoben: gewonnene Eizellen direkt nach Follikelpunktion, Anzahl von MII-Oozyten und Menge der befruchteten Eizellen. In Bezug auf die Eizellanzahl nach der Punktion zeigte sich eine leicht positive Korrelation zwischen der erreichten Eizellanzahl nach Stimulation bei 81 Frauen und dem gemessenen HOMA-Index. Eine schwach positive Korrelation konnte ebenfalls zwischen HOMA-Index und Eizellanzahl bei MII-Oozyten und befruchteten Eizellen nachgewiesen werden. In unserem PatientInnenkollektiv zeigte sich ein hoher Anteil an PCOS-Patientinnen (20,67%). Wie in der Literatur beschrieben, geht PCOS häufig mit IR, einem HOMA-Index ≥ 2 , einher (34). PCOS-Patientinnen neigen eher zur Entwicklung eines OHSS und somit zur Produktion von einer erhöhten Anzahl an Eizellen während einer Stimulationstherapie (62,63). Dies könnte die steigenden HOMA-Indizes bei steigender Eizellanzahl begründen.

Am Tag 3 der Embryonalentwicklung hatten Patientinnen mit einem HOMA-Index ≥ 2 , im Gegensatz zur Gruppe mit einem HOMA-Index < 2 , eine größere Gesamtembryoanzahl (272 vs. 187) und auch einen größeren Anteil an Embryonen guter Qualität (59 vs. 31). Allerdings zeigten Patientinnen mit auffälligerem HOMA-Index auch mehr Embryonen schlechter Qualität (213 vs. 155) (siehe **Abbildung 14**). In Relation zur Gesamtembryoanzahl der jeweiligen HOMA-Index Gruppen, hatte die Gruppe mit einem HOMA-Index ≥ 2 am Tag 3 einen Anteil von 21,69% guten und 78,31% schlechten Qualitäts-Embryonen und die Gruppe mit einem HOMA-Index < 2 einen Anteil von 17,11% guten und 82,89% schlechten. Somit hatten am Tag 3 Patientinnen beider HOMA-Index Gruppen beinahe dieselbe Quote an Embryonen guter bzw. schlechter Qualität.

Am Tag 5 der Embryonalentwicklung ist die Anzahl der qualitativ guten Embryonen sowohl in der HOMA-Index ≥ 2 Gruppe (von 59 auf 23) als auch in der HOMA-Index < 2 Gruppe (von 32 auf 19) gesunken und der Anteil an schlechten Embryonen gestiegen, bei Patientinnen mit einem HOMA-Index ≥ 2 , von 213 auf 249 und bei Patientinnen mit einem HOMA-Index < 2 von 155 auf 168. Die Anzahl der guten Embryonen bei auffälligen HOMA-Index Patientinnen ist zurückgegangen, sodass fast gleich viele Embryonen beider Gruppen (HOMA-Index ≥ 2 und < 2) unter guter Qualität (23 vs. 19) eingestuft sind (siehe **Abbildung 15**). Auf die Gesamtembryozahl bezogen bedeutet das, dass am Tag 5 ein größerer Anteil an qualitativ guten Embryonen in der HOMA-Index < 2 Gruppe vorhanden war als bei Patientinnen mit einem HOMA-Index ≥ 2 (10,16% vs. 8,46%). Die Anzahl der schlechten Embryonen hatte in beiden Gruppen einen Anstieg erfahren, wobei sich das Outcome für die Patientinnen mit auffälligem HOMA-Index deutlich verschlechtert hat. Hier fand sich eine Zunahme von 13,23% an schlechten Embryonen mit einem Anteil von 91,54%, während sich bei HOMA-Index < 2 lediglich eine Zunahme von 6,95% (insgesamt 89,84% schlechte Embryonen am Tag 5) zeigte.

Trotz der Zunahme der Embryonen in der Kategorie schlechte Qualität in beiden Patientinnen-Gruppen fällt die Relation von guten zu schlechten Embryonen zu Gunsten der Patientinnen mit einem unauffälligem HOMA-Indizes < 2 aus und zeigt, dass der HOMA-Index einen Einfluss auf die im Zuge einer ART gewonnen Embryonen und somit auf das IVF/ICSI Ergebnis haben kann. Somit sind bei Patientinnen mit einem HOMA-Index ≥ 2 trotz der höheren Embryoausbeute am Tag 5 deutlich mehr qualitativ schlechte als gute Embryonen übrig. Dies bestätigt unsere Annahme, dass Patientinnen mit auffälligem HOMA-Index durch die Entwicklung vermehrter Eizellen bei ovarieller Stimulation (PCOS-Patientinnen) auch mehrere Embryonen erzielen, diese allerdings qualitativ schlechtere Ergebnisse hervorbringen als Embryonen bei Frauen ohne IR. Die vorliegenden Ergebnisse konnten auch in einer prospektiven Kohortenstudie von Wang et al. (23) bestätigt werden. Hier konnte gezeigt werden, dass IR mit schlechter Embryoqualität assoziiert ist.

39 Patientinnen unseres Kollektivs (n=151) hatten nach einer Kinderwunschbehandlung einen positiven Schwangerschaftsnachweis. Unsere Analyse ergab, dass der Anteil an auffälligen HOMA-Indizes bei Patientinnen mit positivem β -hCG (56,41%) höher war als bei Patientinnen mit negativem Schwangerschaftsergebnis (47,37%) (siehe **Abbildung 16**).

Trotz des höheren Anteils an HOMA-Indizes ≥ 2 bei Patientinnen mit einem positivem β -hCG-Wert in unserem Kollektiv, zeigte der Korrelationskoeffizient nach Pearson eine negative Korrelation zwischen HOMA-Index und Schwangerschaftsergebnis. Dies ist dadurch begründet, dass einige Patientinnen mit negativem β -hCG-Wert sehr hohe HOMA-Indizes aufwiesen. Aus den vorliegenden Daten lässt sich schließen, dass ein höherer HOMA-Index zu einer geringeren Schwangerschaftsrate führt. Die Studie von Song et al. (46), welche sich auch mit dem HOMA-Index und dem Schwangerschaftsergebnis bei IVF auseinandersetzt, kommt ebenfalls auf eine signifikante Korrelation zwischen steigendem HOMA-Index und Abnahme der Schwangerschaftsrate.

4.3 Conclusio

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass der HOMA-Index mit Parametern der Kinderwunschbehandlung assoziiert ist und Ergebnisse reproduktionsmedizinischer Maßnahmen maßgeblich beeinflusst. Die Ergebnisse zeigen die Wichtigkeit des Insulin- und Glukosestoffwechsels in Bezug auf die Fruchtbarkeit. Die IR steht in Wechselwirkung mit einem schlechten Gesundheitsverhalten, wie ungesunder Ernährung und Bewegungsmangel. Übergewicht und Rauchen waren mit einem erhöhten HOMA-Index assoziiert. Eine IR kann sich signifikant negativ auf die Fruchtbarkeit, sowohl beim weiblichen (Eizellanzahl, Embryoqualität, Schwangerschaftsrate) als auch männlichen Geschlecht (Samenqualität) auswirken.

Die Einleitung einer medikamentösen Therapie mit Metformin ist vor allem bei PatientInnen mit auffälligem HOMA-Index ein effizientes Behandlungsschema, da bereits gezeigt werden konnte, dass Metformin zu einer Verbesserung der klinischen SS-Rate führt. Ergebnisse zum weiteren Therapieverlauf mit Metformin wurden im Rahmen der vorliegenden Studie nicht erhoben und sind Gegenstand einer weiterführenden Untersuchung. Zusätzlich oder als Alternative zum medikamentösen Ansatz können Beratungen für eine gesundheitsbewusste Lebensweise, richtiges Ernährungsverhalten mit Diätmanagement oder Fitnessprogramme eingesetzt werden, um die Konsequenzen eines ungesunden Lebensstils zu bekämpfen. Neben dem Entgegenwirken der Entstehung metabolischer Erkrankungen, wie DM Typ II oder MetS, erhöht die Normalisierung des HOMA-Index bei Paaren mit Kinderwunsch die Chance auf einen Schwangerschaftserfolg und einen gesunden, komplikationslosen Verlauf einer Schwangerschaft für Mutter und Kind.

In Summe stellt sich der HOMA-Index als ein nützliches und wichtiges Werkzeug dar und ist bei der Abklärung von PatientInnen in der Reproduktionsmedizin von großem Vorteil.

5 Literaturverzeichnis

1. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* Dezember 2018;62:2–10.
2. Homan GF, Davies M, Norman R. The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility treatment: a review. *Hum Reprod Update.* 1. Mai 2007;13(3):209–23.
3. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update.* 1. Juli 2015;21(4):411–26.
4. Munro MG. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity. *Fertil Steril.* April 2019;111(4):629–40.
5. Edinoff AN, Silverblatt NS, Vervaeke HE, Horton CC, Girma E, Kaye AD, u. a. Hyperprolactinemia, Clinical Considerations, and Infertility in Women on Antipsychotic Medications. *Psychopharmacol Bull.* 3. März 2021;51(2):131.
6. Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, u. a. European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility. *Eur Urol.* 1. November 2021;80(5):603–20.
7. Female age-related fertility decline. *Fertil Steril.* 1. März 2014;101(3):633–4.
8. Vollenhoven B, Hunt S. Ovarian ageing and the impact on female fertility. *F1000Research.* 22. November 2018;7:1835.
9. Silvestris E, Lovero D, Palmirotta R. Nutrition and Female Fertility: An Interdependent Correlation. *Front Endocrinol.* 7. Juni 2019;10:346.
10. Khan MJ, Ullah A, Basit S. Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Current Perspectives. *Appl Clin Genet.* 2019;12:249.
11. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. *Endocr Rev.* 1. Dezember 2012;33(6):981.
12. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* September 2012;98(3):511–9.
13. Akbaba E, Sezgin B, Edgünlü T. The role of adropin, salusin- α , netrin-1, and nesfatin-1 in endometriosis and their association with insulin resistance. *J Turk Soc Obstet Gynecol.* 27. September 2021;18(3):175–80.
14. Tanos V, Berry KE. Benign and malignant pathology of the uterus. *Best Pract Res Clin*

Obstet Gynaecol. 1. Januar 2018;46:12–30.

15. Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Jannini EA, Ferlin A, u. a. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(2):123.

16. Rives N. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis, patient approach and genetic counseling. *Ann Endocrinol.* Mai 2014;75(2):112–4.

17. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1. Juli 1985;28(7):412–9.

18. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care.* 1. Juni 2004;27(6):1487–95.

19. Son DH, Lee HS, Lee YJ, Lee JH, Han JH. Comparison of triglyceride-glucose index and HOMA-IR for predicting prevalence and incidence of metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 1. März 2022;32(3):596–604.

20. Arellano-Ruiz P, García-Hermoso A, Cavero-Redondo I, Pozuelo-Carrascosa D, Martínez-Vizcaíno V, Solera-Martinez M. Homeostasis Model Assessment cut-off points related to metabolic syndrome in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 1. Dezember 2019;178(12):1813–22.

21. Izquierdo AG, Crujeiras AB. Role of epigenomic mechanisms in the onset and management of insulin resistance. *Rev Endocr Metab Disord.* 1. März 2019;20(1):89–102.

22. Tahapary DL, Pratisthita LB, Fitri NA, Marcella C, Wafa S, Kurniawan F, u. a. Challenges in the diagnosis of insulin resistance: Focusing on the role of HOMA-IR and Tryglyceride/glucose index. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 1. August 2022;16(8):102581.

23. Wang H, Zhang Y, Fang X, Kwak-Kim J, Wu L. Insulin Resistance Adversely Affect IVF Outcomes in Lean Women Without PCOS. *Front Endocrinol.* 6. September 2021;12:734638.

24. Mirabelli M, Chiefari E, Arcidiacono B, Corigliano DM, Brunetti FS, Maggisano V, u. a. Mediterranean Diet Nutrients to Turn the Tide against Insulin Resistance and Related Diseases. *Nutrients.* 12. April 2020;12(4):1066.

25. Myers J, Kokkinos P, Nyelin E. Physical Activity, Cardiorespiratory Fitness, and the Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 19. Juli 2019;11(7):1652.

26. Wen Q, Hu M, Lai M, Li J, Hu Z, Quan K, u. a. Effect of acupuncture and metformin on insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance: a three-

- armed randomized controlled trial. *Hum Reprod Oxf Engl*. März 2022;37(3):542.
27. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LET, Andriolo RB, Macedo CR. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 21. Dezember 2020;2020(12):CD006105.
28. Morciano A, Romani F, Sagnella F, Scarinci E, Palla C, Moro F, u. a. Assessment of insulin resistance in lean women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1. Juli 2014;102(1):250-256.e3.
29. Abdesselam A, Zidoum H, Zadjali F, Hedjam R, Al-Ansari A, Bayoumi R, u. a. Estimate of the HOMA-IR Cut-off Value for Identifying Subjects at Risk of Insulin Resistance Using a Machine Learning Approach. *Sultan Qaboos Univ Med J*. November 2021;21(4):604.
30. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. September 1979;237(3):E214.
31. Park SY, Gautier JF, Chon S. Assessment of Insulin Secretion and Insulin Resistance in Human. *Diabetes Metab J*. September 2021;45(5):641.
32. Kazama Y, Takamura T, Sakurai M, Shindo H, Ohkubo E, Aida K, u. a. New insulin sensitivity index from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Res Clin Pract*. Januar 2008;79(1):24–30.
33. Zhang D, Yang X, Li J, Yu J, Wu X. Effect of hyperinsulinaemia and insulin resistance on endocrine, metabolic and fertility outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing ovulation induction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. September 2019;91(3):440–8.
34. Chen F, Liao Y, Chen M, Yin H, Chen G, Huang Q, u. a. Evaluation of the Efficacy of Sex Hormone–Binding Globulin in Insulin Resistance Assessment Based on HOMA-IR in Patients with PCOS. *Reprod Sci*. 1. September 2021;28(9):2504–13.
35. Andersen M, Glintborg D. Diagnosis and follow-up of type 2 diabetes in women with PCOS: a role for OGTT? *Eur J Endocrinol*. September 2018;179(3):D1–14.
36. Wiweko B, Indra I, Susanto C, Natadisastra M, Hestiantoro A. The correlation between serum AMH and HOMA-IR among PCOS phenotypes. *BMC Res Notes*. Dezember 2018;11(1):114.
37. Macut D, Bjekić-Macut J, Rahelić D, Doknić M. Insulin and the polycystic ovary syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. August 2017;130:163–70.
38. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. Juli 2016;106(1):6–15.

39. Manu P, Tsang J, Napolitano BA, Lesser ML, Correll CU. Predictors of insulin resistance in the obese with metabolic syndrome. *Eur J Intern Med.* Oktober 2010;21(5):409–13.
40. Gobato AO, Vasques ACJ, Zambon MP, Antonio de Azevedo Barros F, Hessel G. Metabolic syndrome and insulin resistance in obese adolescents. *Rev Paul Pediatr.* März 2014;32(1):55.
41. Endukuru CK, Gaur GS, Yerrabelli D, Sahoo J, Vairappan B. Cut-off Values and Clinical Utility of Surrogate Markers for Insulin Resistance and Beta-Cell Function to Identify Metabolic Syndrome and Its Components among Southern Indian Adults. *J Obes Metab Syndr.* 12. Dezember 2020;29(4):281.
42. Brown AE, Walker M. Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *Curr Cardiol Rep.* 1. August 2016;18(8):1–8.
43. Watanabe RM. The Genetics of Insulin Resistance: Where’s Waldo? *Curr Diab Rep.* Dezember 2010;10(6):476.
44. Basciani S, Camajani E, Contini S, Persichetti A, Risi R, Bertoldi L, u. a. Very-Low-Calorie Ketogenic Diets With Whey, Vegetable, or Animal Protein in Patients With Obesity: A Randomized Pilot Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1. September 2020;105(9):2939–49.
45. Riccardi G, Giacco R, Rivellese AA. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin Nutr.* August 2004;23(4):447–56.
46. Song H, Yu Z, Li P, Wang Y, Shi Y. HOMA-IR for predicting clinical pregnancy rate during IVF. *Gynecol Endocrinol.* 2. Januar 2022;38(1):33–8.
47. Sampath Kumar A, Maiya AG, Shastry BA, Vaishali K, Ravishankar N, Hazari A, u. a. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med.* März 2019;62(2):98–103.
48. Carrillo-Larco RM, Miranda JJ, Gilman RH, Checkley W, Smeeth L, Bernabe-Ortiz A, u. a. The HOMA-IR Performance to Identify New Diabetes Cases by Degree of Urbanization and Altitude in Peru: The CRONICAS Cohort Study. *J Diabetes Res.* 16. Dezember 2018;2018:e7434918.
49. Song S, Zhang Y, Qiao X, Duo Y, Xu J, Peng Z, u. a. HOMA-IR as a risk factor of gestational diabetes mellitus and a novel simple surrogate index in early pregnancy. *Int J Gynecol Obstet.* 1. Juni 2022;157(3):694–701.
50. Shashaj B, Luciano R, Contoli B, Morino GS, Spreghini MR, Rustico C, u. a. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. *Acta Diabetol.* 1. April 2016;53(2):251–60.
51. Cardenas-Vargas E, Nava JA, Garza-Veloz I, Torres-Castañeda MC, Galván-Tejada CE,

- Cid-Baez MA, u. a. The Influence of Obesity on Puberty and Insulin Resistance in Mexican Children. *Int J Endocrinol*. 3. September 2018;2018:1–10.
52. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2013;11:66.
53. Boutari C, Pappas PD, Mintziori G, Nigdelis MP, Athanasiadis L, Goulis DG, u. a. The effect of underweight on female and male reproduction. *Metabolism*. Juni 2020;107:154229.
54. Best D, Avenell A, Bhattacharya S. How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence. *Hum Reprod Update*. 1. November 2017;23(6):681–705.
55. Sansone A, Di Dato C, de Angelis C, Menafra D, Pozza C, Pivonello R, u. a. Smoke, alcohol and drug addiction and male fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. Dezember 2018;16(1):3.
56. Emokpae MA, Brown SI. Effects of lifestyle factors on fertility: practical recommendations for modification. *Reprod Fertil*. Januar 2021;2(1):R13.
57. de Angelis C, Nardone A, Garifalos F, Pivonello C, Sansone A, Conforti A, u. a. Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. Dezember 2020;18(1):21.
58. Isikoglu M, Avci A, Kendirci Ceviren A, Aydinuraz B, Ata B. Conventional IVF revisited: Is ICSI better for non-male factor infertility? Randomized controlled double blind study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. September 2021;50(7):101990.
59. Guan H, Tang H, Pan L, Song H, Tang L. Pregnancy predictors in unexplained infertility after intrauterine insemination. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 1. Oktober 2021;50(8):102071.
60. Verberg MFG, Macklon NS, Nargund G, Frydman R, Devroey P, Broekmans FJ, u. a. Mild ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod Update*. 22. Oktober 2008;15(1):13–29.
61. Alper MM, Fauser BC. Ovarian stimulation protocols for IVF: is more better than less? *Reprod Biomed Online*. April 2017;34(4):345–53.
62. Fauser BCJM, Devroey P, Yen SSC, Gosden R, Crowley WF, Baird DT, u. a. Minimal ovarian stimulation for IVF: appraisal of potential benefits and drawbacks. *Hum Reprod*. 1. November 1999;14(11):2681–6.
63. Sun B, Ma Y, Li L, Hu L, Wang F, Zhang Y, u. a. Factors Associated with Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) Severity in Women With Polycystic Ovary Syndrome Undergoing IVF/ICSI. *Front Endocrinol*. 19. Januar 2021;11:615957.
64. Maheshwari A, Pandey S, Amalraj Raja E, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Is

- frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Hum Reprod Update*. 1. Januar 2018;24(1):35–58.
65. Trounson A. Development of in vitro fertilization in Australia. *Fertil Steril*. 1. Juli 2018;110(1):19–24.
66. Zheng D, Zeng L, Yang R, Lian Y, Zhu YM, Liang X, u. a. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) versus conventional in vitro fertilisation (IVF) in couples with non-severe male infertility (NSMI-ICSI): protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open*. September 2019;9(9):e030366.
67. Esteves SC. Intracytoplasmic sperm injection versus conventional IVF. *The Lancet*. 24. April 2021;397(10284):1521–3.
68. Esteves SC, Roque M, Bedoschi G, Haahr T, Humaidan P. Intracytoplasmic sperm injection for male infertility and consequences for offspring. *Nat Rev Urol*. September 2018;15(9):535–62.
69. Ajduk A, Zernicka-Goetz M. Quality control of embryo development. *Mol Aspects Med*. Oktober 2013;34(5):903–18.
70. Catalá MG, Izquierdo D, Rodríguez-Prado M, Hammami S, Paramio MT. Effect of oocyte quality on blastocyst development after in vitro fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in a sheep model. *Fertil Steril*. April 2012;97(4):1004–8.
71. Türkkani A, Seymen CM, Kahyaoğlu İ, Kaplanoğlu İ, İlhan AŞ, Elmas Ç, u. a. The relationship between good quality embryo rates and IVF outcomes/embryo transfer policies in extended embryo culture. *J Obstet Gynaecol*. 4. Juli 2022;42(5):1388–95.
72. Armstrong S, Arroll N, Cree LM, Jordan V, Farquhar C. Time-lapse systems for embryo incubation and assessment in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 27. Februar 2015;(2):CD011320.
73. Wintner EM, Hershko-Klement A, Tzadikévitch K, Ghetler Y, Gonen O, Wintner O, u. a. Does the transfer of a poor quality embryo together with a good quality embryo affect the In Vitro Fertilization (IVF) outcome? *J Ovarian Res*. Dezember 2017;10(1):2.
74. Le TMC, Ong PT, Nguyen QA, Roque M. Fresh versus elective frozen embryo transfer: Cumulative live birth rates of 7,236 IVF cycles. *JBRA Assist Reprod*. September 2022;26(3):450.
75. Roque M, Haahr T, Geber S, Esteves SC, Humaidan P. Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Hum Reprod Update*. 1. Januar 2019;25(1):2–14.

76. Lawrenz B, Coughlan C, Melado L, Fatemi HM. The ART of frozen embryo transfer: back to nature! *Gynecol Endocrinol*. 2. Juni 2020;36(6):479–83.
77. Fiddelers AAA, Severens JL, Dirksen CD, Dumoulin JCM, Land JA, Evers JLH. Economic evaluations of single- versus double-embryo transfer in IVF. *Hum Reprod Update*. 1. Januar 2007;13(1):5–13.
78. Wei D, Liu JY, Sun Y, Shi Y, Zhang B, Liu JQ, u. a. Frozen versus fresh single blastocyst transfer in ovulatory women: a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*. März 2019;393(10178):1310–8.
79. Neubourg DD, Dancet EAF, Pinborg A. Single-embryo transfer implies quality of care in reproductive medicine. *Reprod Biomed Online*. 1. November 2022;45(5):899–905.
80. Wang L, Jiang Y, Shen H, Ma X, Gao M, Jin P, u. a. Independent value of serum β -human chorionic gonadotropin in predicting early pregnancy loss risks in IVF/ICSI cycles. *Front Immunol*. 29. September 2022;13:992121.
81. Wang L, Wang L, Yang X, Jin P, Zhang R, Jiang Y, u. a. Risk factors related to early pregnancy loss in fresh IVF/ICSI: An analysis of 954 embryo transfer cycles. *Medicine (Baltimore)*. 26. August 2022;101(34):e30166.
82. Yang T, Yang Y, Zhang Q, Liu D, Liu N, Li Y, u. a. Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance Is Associated With Late Miscarriage in Non-Dyslipidemic Women Undergoing Fresh IVF/ICSI Embryo Transfer. *Front Endocrinol*. 17. Juni 2022;13:880518.
83. Übergewicht und Adipositas [Internet]. STATISTIK AUSTRIA. [zitiert 22. Februar 2023]. Verfügbar unter: <https://www.statistik.at/statistiken/bevoelkerung-und-soziales/gesundheit/gesundheitsverhalten/uebergewicht-und-adipositas>
84. Rauchen [Internet]. STATISTIK AUSTRIA. [zitiert 22. Februar 2023]. Verfügbar unter: <https://www.statistik.at/statistiken/bevoelkerung-und-soziales/gesundheit/gesundheitsverhalten/rauchen>
85. Bergman BC, Perreault L, Hunerdosse D, Kerege A, Playdon M, Samek AM, u. a. Novel and Reversible Mechanisms of Smoking-Induced Insulin Resistance in Humans. *Diabetes*. 1. Dezember 2012;61(12):3156–66.
86. Zańko A, Siewko K, Krękowski AJ, Milewski R. Lifestyle, Insulin Resistance and Semen Quality as Co-Dependent Factors of Male Infertility. *Int J Environ Res Public Health*. 30. Dezember 2022;20(1):732.
87. Mansour R, El-Faissal Y, Kamel A, Kamal O, Aboulserour G, Aboulghar M, u. a. Increased insulin resistance in men with unexplained infertility. *Reprod Biomed Online*. 1. November 2017;35(5):571–5.