

Diplomarbeit

Nüchternblutzucker und Risiko einer Insulinresistenz beim Polyzystischen Ovar Syndrom

eingereicht von

Barbara Lerchbaumer

Mat.Nr.: 0311313

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin (UKIM)
Klin. Abt. f. Endokrinologie und Nuklearmedizin**

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr. Barbara Obermayer-Pietsch

Graz, am _____

Unterschrift: _____
Barbara Lerchbaumer

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

Unterschrift

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich von Herzen bei all jenen bedanken, die mir bei der Entstehung dieser Arbeit zu Seite gestanden haben.

Ganz besonderer Dank gebührt meiner Betreuerin Ao. Univ-Prof. Dr. Barbara Obermayer-Pietsch für ihre wertvolle Unterstützung und die stets motivierenden Worte. Ihre Anregungen und Ideen ermöglichten mir mein internistisches Wissen zu erweitern und erste Erfahrungen im wissenschaftlichen Arbeiten zu sammeln.

Ich bedanke mich herzlich bei meiner Familie und bei meinen Freunden, für den Rückhalt, den ich durch sie immer wieder erfahre. Ich danke auch meinem Bruder Peter, für seine große und geduldige Hilfe bei der statistischen Auswertung und den Layoutarbeiten.

Letztendlich gebührt mein größter Dank meinen Eltern, die mir durch ihre liebevolle Unterstützung meinen Bildungsweg erst ermöglicht haben.

Zusammenfassung

Einleitung

Das Polyzystische-Ovar-Syndrom (PCOS) betrifft ca. 10% der Frauen im reproduktiven Alter. Es ist gekennzeichnet durch Hyperandrogenismus, Ovulationsstörungen und polyzystische Ovarien.

Zusätzlich liegen auch vermehrt metabolische Störungen wie Insulinresistenz (IR), viszerale Adipositas, Dyslipidämie und eine gestörte Glukosetoleranz vor. Ein hohes Risiko für frühe kardiovaskuläre Komplikationen ist bereits bekannt. Als zentraler Faktor wird, neben dem Androgenexzess, die Insulinresistenz angesehen.

Methoden

256 Probandinnen mit Verdacht auf PCOS wurden mittels metabolischer Parameter, Hormonstatus, oGTT, Hirsutismus-Score und Fragebögen phänotypisiert, anthropometrische Daten wurden erhoben. Die IR wurde mittels HOMA-Index ermittelt.

Ergebnisse

Nur 9% der PCOS-Patientinnen mit Insulinresistenz hatten einen pathologischen NBZ. Aufgrund der funktionellen Glukosestoffwechselfdaten erhielten 34% der initial untersuchten Frauen Metformin. Davon wurden 43% bei einer Kontrolle im Mittel nach drei Monaten nachuntersucht.

Der Gesamt-Testosteronspiegel sank unter Metformin-Einnahme im Mittel um 17%. Auch das mittlere freie Testosteron und die mittleren SHBG-Serumwerte wurden günstig beeinflusst. Eine starke Korrelation zwischen BMI und HOMA-Index war erkennbar ($r^2=0,49$; $p<0,01$).

Schlussfolgerung

Bereits nach drei Monaten wurden unter einer im Allgemeinen gut verträglichen Metformintherapie die Testosteronwerte bei PCOS-Patientinnen um fast 20% signifikant gesenkt, allerdings ohne deutliche Veränderungen im Glukose-Stoffwechsel. Damit wird eine deutliche Normalisierung des Zyklus und der Ovulation

möglich. Eine Verbesserung des Körpergewichts bei einzelnen Patientinnen und des Hormonstatus unter Metformintherapie war erkennbar.

Der Beobachtungszeitraum ist derzeit allerdings noch zu kurz - weitere Untersuchungen zur Beurteilung der Langzeit-Effekte sind im Laufen.

Schlagwörter: PCOS, Nüchternblutzucker, Insulinresistenz, Therapie mit Insulinsensitizer, Metformin

Abstract

Background

Polycystic ovary syndrome is one of the most common endocrine disorders among women of reproductive age, affecting about 10% of premenopausal females. PCOS is characterized by increased androgen production and disordered gonadotropin secretion. Furthermore it is associated with metabolic disturbances, such as insulin-resistance, obesity, dyslipidaemia and impaired glucose tolerance. Women with PCOS might also have an increased risk for cardiovascular diseases. Insulin-resistance seems to be an important factor beside androgen excess.

Methods

We investigated 256 women in suspicion with PCOS. Metabolic, endocrine and anthropometric measurements and oral glucose tolerance test were performed. Insulin-resistance was calculated by HOMA-index.

Results

The prevalence of an abnormal fasting glucose in PCOS-women with insulin-resistance was only 9%. However, based on the functional evaluation of glucose metabolism, 34% of the women received an insulin-sensitizing therapy with Metformin. After three month 43% of these women with PCOS were reexamined. Under Metformin-therapy, mean testosterone levels decreased by about 17%. Even mean free-testosterone-levels and mean SHBG-levels were favorably influenced by this therapy. A strong correlation between BMI and HOMA-index was found ($r^2=0,49$; $p<0,01$).

Conclusion

Three months after a generally well tolerated Metformin-therapy, mean testosterone levels were significantly reduced by almost 20%, though without significant changes in glucose metabolism. This may leads to a normalization of the menstrual cycle and ovulation. Moreover, our study shows an improvement of hormonal status and body weight by Metformin-therapy.

However, the period of observation is too short, by now. More studies to evaluate long-term effects are in progress.

Key words: PCOS, fasting-glucose, insulin-resistance, insulin-sensitizer therapy, Metformin

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Eidesstattliche Erklärung | 2 |
| Danksagung | 3 |
| Zusammenfassung | 4 |
| Abstract | 6 |
| 1 Einleitung | 11 |
| 2 PCOS..... | 12 |
| 2.1 Definition | 12 |
| 2.2 Pathogenese | 13 |
| 2.2.1 Gonadotropine | 14 |
| 2.2.2 Insulin | 15 |
| 2.2.3 Genetische Faktoren | 16 |
| 2.2.4 Umwelteinflüsse..... | 16 |
| 2.3 Klinik..... | 17 |
| 2.3.1 Reproduktive Beeinträchtigung..... | 17 |
| 2.3.2 Metabolische und kardiovaskuläre Störungen | 17 |
| 2.3.3 Kutane Manifestationen | 20 |
| 2.3.4 Zusammenhang mit Neoplasien | 22 |
| 2.3.5 Psychische Alteration | 22 |
| 2.4 Diagnostik | 24 |
| 2.4.1 Anamnese | 24 |
| 2.4.2 Hautmanifestationen..... | 24 |
| 2.4.3 Körperliche Untersuchung | 25 |
| 2.4.4 Laboruntersuchungen..... | 25 |
| 2.4.5 Oraler Glukosetoleranztest..... | 26 |
| 2.4.6 Insulinresistenz..... | 26 |
| 2.4.7 LHRH-Test..... | 27 |
| 2.4.8 Fettverteilung..... | 27 |
| 2.4.9 Bildgebung..... | 28 |

| | | |
|-------|--|----|
| 2.5 | Therapie | 29 |
| 2.5.1 | Kutane Manifestationen: Hirsutismus und Akne | 29 |
| 2.5.2 | Oligo- und Amenorrhoe | 30 |
| 2.5.3 | Insulinresistenz und Glukoseintoleranz | 31 |
| 2.5.4 | Lebensstilmodifikation | 33 |
| 2.5.5 | Vitamin D | 33 |
| 3 | <i>Insulinresistenz bei PCOS</i> | 35 |
| 3.1 | Molekulare Aspekte der Insulinsignaltransduktion..... | 35 |
| 3.2 | Insulinwirkung in PCOS-Adipozyten..... | 37 |
| 3.3 | Insulinwirkung in PCOS-Fibroblasten..... | 38 |
| 3.4 | Insulinwirkung in PCOS-Skelettmuskulatur | 40 |
| 3.5 | Insulinwirkung in Theka-Zellen..... | 43 |
| 3.6 | Insulinresistenz in PCOS: Fortschritt und Paradoxie..... | 44 |
| 3.7 | Diabetes mellitus | 45 |
| 4 | <i>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</i> | 46 |
| 4.1 | Hypertonie | 46 |
| 4.2 | Dyslipidämie..... | 46 |
| 4.3 | Adipositas..... | 47 |
| 4.4 | Metabolisches Syndrom | 47 |
| 4.5 | Endotheliale Funktion..... | 47 |
| 4.6 | Intima-Media Dicke..... | 48 |
| 4.7 | Arterielle-Kalzifizierung..... | 48 |
| 4.8 | Chronische Entzündung | 49 |
| 4.9 | Beeinträchtigte Fibrinolyse | 49 |
| 5 | <i>Methoden</i> | 52 |
| 5.1 | Design | 52 |
| 5.2 | Einschluss/ Ausschluss Kriterien..... | 52 |
| 5.3 | Funktionelle Untersuchungen..... | 53 |
| 5.4 | Labormethoden | 53 |
| 5.5 | Statistik..... | 53 |
| 6 | <i>Ergebnisse</i> | 55 |
| 7 | <i>Diskussion</i> | 58 |
| 8 | <i>Literaturverzeichnis</i> | 62 |

| | | |
|------|---|----|
| 9 | Abbildungsverzeichnis | 69 |
| 10 | Tabellenverzeichnis | 70 |
| 11 | Abkürzungen | 71 |
| 12 | Anhang..... | 73 |
| 12.1 | Patienteninformation und Einwilligungserklärung | 73 |
| 12.2 | Patientinnen-Fragebogen | 75 |
| 12.3 | Lebenslauf..... | 78 |

1 Einleitung

Stein und Leventhal beschrieben 1935 sieben Frauen mit Adipositas, Hirsutismus, Amenorrhoe und polyzystisch veränderte Ovarien. So entstand eine der ersten Beschreibungen einer metabolisch komplexen Erkrankung, dem Polycystischen Ovar Syndrom (PCOS) [Ehrmann].

Dem PCOS scheint eine multifaktorielle Ätiologie zu Grunde zu liegen, wobei mehrere prädisponierende Gene, umweltbedingte und ethnische Faktoren eine Rolle spielen.

Die Prävalenz des PCOS beträgt weltweit zirka 6-22% aller Frauen, abhängig von umweltbedingten und ethnischen Faktoren, eine höhere Zahl wird jedoch angenommen. Somit ist vermutlich jede 10. Frau von den hormonellen und metabolischen Folgen des PCOS betroffen.

PCOS ist gekennzeichnet durch erhöhte, ovarielle und adrenale Androgensekretion, hyperandrogenämische Symptome, wie Hirsutismus und Akne, Zyklusunregelmäßigkeiten und polyzystische Ovarien. Zusätzlich liegen vermehrt metabolische Störungen wie Insulinresistenz und Hyperinsulinämie vor, die wiederum das Risiko eines Diabetes mellitus Typ 2 beinhalten.

2 PCOS

2.1 Definition

Das PCOS ist ein Syndrom und kann nicht durch ein einzelnes Kriterium oder durch einen einzelnen klinischen Test diagnostiziert werden. Schwierigkeiten in der Diagnosestellung ergeben sich durch die Heterogenität des klinischen Erscheinungsbildes und durch die Variabilität über die Zeit [Ehrmann]. Drei Definitionen für das PCOS sind derzeit in Verwendung. Die NIH-Definition (National Institute of Health, Konsensuskonferenz 1990) spricht von einem PCOS, wenn ein Hyperandrogenismus sowie eine chronische Anovulation (Oligo- oder Amenorrhoe) unter Ausschluss aller anderen ursächlichen Erkrankungen vorliegen.

Im Jahre 2003 wurden die erweiterten Rotterdam-Kriterien aufgestellt (Konsensuskonferenz der European Society of Human Reproduction, ESHRE, und der American Society of Reproductive Medicine, ASRM, 2003). Sie definieren PCOS durch das Auftreten von 2 der 3 nachfolgenden Kriterien: Oligo- und/ oder Anovulation, polyzystische Ovarien, klinisch und/ oder biochemischer Hyperandrogenismus. Diese Definition berücksichtigt auch das Auftreten sonographisch nachweisbarer polyzystischer Ovarien.

Die jüngste Definition kommt von der AE-PCOS Society 2006 (Androgen Excess and PCOS Society).

Diese Diagnosekriterien schließen Hyperandrogenismus (biochemisch und/ oder klinisch), ovarielle Dysfunktion (Oligo-bzw. Anovulation und/ oder polyzystische Ovarien) mit ein.

| | Mögliche Phänotypen | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|---------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | A | B | C | D | E | F | G | H | I | J | K | L | M | N | O | P |
| <i>Symptome</i> | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hyperandrogenämie | + | + | + | + | - | - | + | - | + | - | + | - | - | - | + | - |
| Hirsutismus | + | + | - | - | + | + | + | + | - | - | + | - | - | + | - | - |
| Oligo- oder Anovulation | + | + | + | + | + | + | - | - | - | + | - | - | + | - | - | - |
| Polyzystische Ovarien | + | - | + | - | + | - | + | + | + | + | - | + | - | - | - | - |
| <i>NIH 1990 Kriterien</i> | √ | √ | √ | √ | √ | √ | | | | | | | | | | |
| <i>Rotterdam 2003 Kriterien</i> | √ | √ | √ | √ | √ | √ | √ | √ | √ | √ | | | | | | |
| <i>AE-PCOS 2006 Kriterien</i> | √ | √ | √ | √ | √ | √ | √ | √ | √ | | | | | | | |

Tabelle 1: Mögliche Phänotypen des PCOS basierend auf Vorhandensein oder Fehlen von Oligo- oder Anovulation, Hyperandrogenämie, polyzystische Ovarien und Hirsutismus und die Definition nach NIH, Rotterdam und AE-PCOS-Kriterien [Azziz].

Alle angeführten Definitionen erfordern den Ausschluss von Erkrankungen, die gleichartige Symptome verursachen können. In Betracht gezogen werden müssen Hyperprolaktinämie, kongenitale adrenale Hyperplasie, Schilddrüsenfehlfunktionen, androgensezernierende Neoplasien und das Cushing Syndrom [Dunaif].

2.2 Pathogenese

Die genaue Pathogenese des PCOS ist noch nicht zur Gänze bekannt. Man geht aber davon aus, dass ätiologisch nicht nur eine Ursache dafür verantwortlich ist, sondern dass mehrere Faktoren in der Krankheitsentstehung zum Tragen kommen [Homburg].

2.2.1 Gonadotropine

Die Thekazellen des Ovars produzieren Androgene als Antwort auf die LH-Stimulation (Luteotropes Hormon) der Hypophyse. Die Androgenbiosynthese wird durch Cytochrom P-450c17, ein Enzym mit 17- α -Hydroxylase und 17,20-Lyase-Aktivität, vermittelt. Es entsteht Androstendion.

Dieses wird dann unter Beisein von 17 β -HSD (17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase) zu Testosteron oder durch das Enzym Aromatase (Cytochrom P-450arom) zu Östron aromatisiert.

Studien, sowohl in vitro als auch in vivo, haben gezeigt, dass Thekazellen von PCOS Patientinnen mehr Androgenvorstufen zu Testosteron umwandeln als Thekazellen von nicht betroffenen Frauen.

Das Hormon FSH (Follikelstimulierendes Hormon) aus der Hypophyse ist für die Regulation der Aromataseaktivität der Granulosazellen verantwortlich. FSH bestimmt, wieviel Östrogen aus den Androgenvorstufen produziert wird. Steigt die Konzentration von LH im Verhältnis zur Konzentration von FSH an, dann kommt es zur bevorzugten Produktion von Androgenen im Ovar.

Die Frequenz der Sekretion von GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon) aus dem Hypothalamus bestimmt teilweise die LH- bzw. FSH-Produktion der Hypophyse. Eine erhöhte GnRH-Ausschüttung bewirkt eine verstärkte LH-Synthese, eine erniedrigte GnRH-Ausschüttung fördert die FSH-Produktion.

Frauen mit PCOS scheinen eine erhöhte LH-Pulsationsfrequenz zu haben, was wiederum auf eine forcierte GnRH-Ausschüttung schließen lässt. Es ist zurzeit noch nicht geklärt, ob die gesteigerte GnRH-Sekretion auf eine intrinsische Störung zurückzuführen ist, oder aus dem sehr niedrigen Progesteronspiegel resultiert [Ehrmann]. Progesteron bewirkt nämlich eine Senkung der Pulsfrequenz und PCOS-Patientinnen weisen aufgrund der häufig anovulatorischen Zyklen einen verminderten Progesteronspiegel im Plasma auf, was eine Steigerung der GnRH-Pulsfrequenz und dadurch gleichzeitig auch die LH-Sekretion und Androgen-Synthese bewirken kann [Heutling].

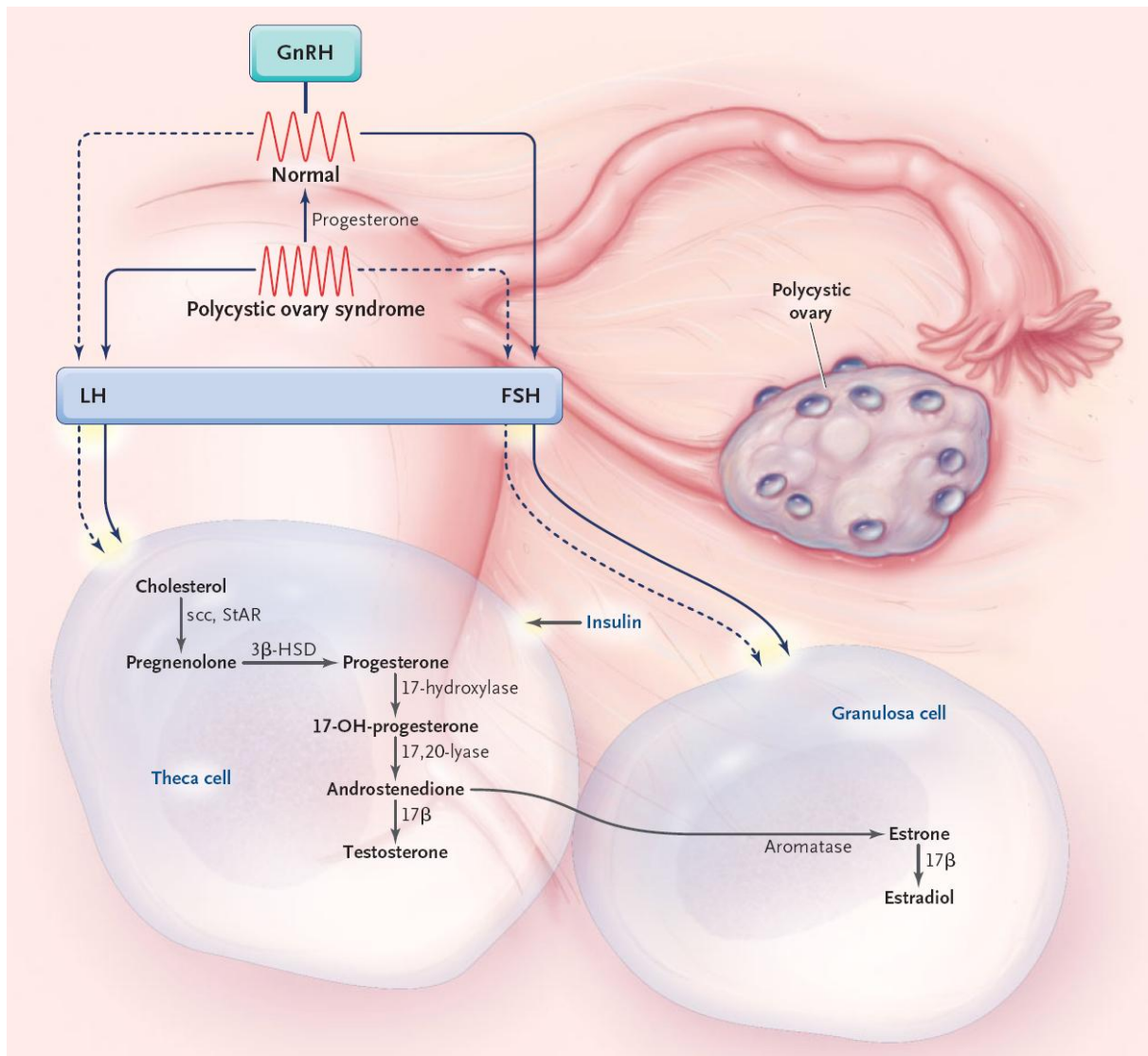


Abbildung 1: Pathogenese des PCOS

2.2.2 Insulin

Insulin fördert die Entstehung von Hyperandrogenämie beim PCOS in doppelter Hinsicht. Auf der einen Seite wirkt Insulin direkt auf die Theka- und Granulosazellen des Ovars und stimuliert die Steroidhormonbiosynthese. Die auftretende Hyperinsulinämie bei PCOS, bedingt durch Insulinresistenz, führt zu einer verstärkten Bildung von Androgen in den Ovarien. Außerdem wirkt Insulin synergistisch mit LH auf die Thekazellen und bewirkt eine zusätzliche Steigerung der Androgenproduktion.

Auf der anderen Seite unterdrückt das Peptidhormon die Synthese von SHBG (Sexualhormon-bindendes Globulin) in der Leber, welches das hauptverantwortliche Protein für die Bindung von Testosteron darstellt. Dadurch erhöht sich der Anteil an

freiem, biologisch aktivem Testosteron im Blut. Die Konzentration des Gesamt-Testosterons ist währenddessen im oberen Normbereich oder nur leicht erhöht [Ehrmann].

2.2.3 Genetische Faktoren

Die genaue Ätiologie des PCOS ist bislang noch nicht geklärt. Dennoch lässt die familiäre Häufung von PCOS-Fällen auf einen genetischen Hintergrund dieser komplexen Erkrankung schließen. Vor allem bei weiblichen Verwandten der PCOS-Frauen, waren 35% der prämenopausalen Mütter und 40% der Schwestern von PCOS betroffen. Diese Erkrankungsrate ist deutlich höher als die Frequenz von 6-7% der beobachteten PCOS-Fälle in der allgemeinen Bevölkerung [Palomba]. Familienuntersuchungen weisen auf eine deutliche genetische Komponente für die Entwicklung dieses Syndroms auf, wobei in der Mehrzahl der Fälle ein autosomal-dominantes Vererbungsmuster zu Tage tritt. Auch männliche Verwandte zeigen hormonelle, metabolische und dermatologische Veränderungen (z.B. frühzeitige Glatzenbildung bei gleichzeitig starker Körperbehaarung). Zahlreiche Kandidatengene dürften in der Entstehung des PCOS involviert sein. Bisher sind polymorphe Gene in der Differenzierungskaskade der Steroidhormone, etwa der Enzyme 5-alpha-Reduktase oder 11- β -Hydroxysteroiddehydrogenase (11 β -HSD), aber auch Membranproteine wie Syndecan-3 (SDC3), oder das Fat-mass-and Obesity-associated-Gen (FTO) untersucht worden. Eine strikte Assoziation von genetischen Varianten mit PCOS-Phänotypen wurde noch nicht beschrieben.

2.2.4 Umwelteinflüsse

Der Anteil an Umweltexposition bei Familien mit PCOS-Häufung ist noch nicht ausreichend analysiert. Ungünstige Umweltfaktoren wie z.B. ungesunde Ernährung und Bewegungsmangel mehrerer Familienmitglieder könnten sowohl das Auftreten von PCOS triggern, als auch genetische Modelle beeinflussen. Die Prävalenz des PCOS in den USA ist deutlich höher als in Asien, was möglicherweise auf die unterschiedliche Adipositasrate zurückzuführen ist. Da die Adipositaszahlen auch in Mitteleuropa bzw. in Österreich deutlich steigen, ist in Zukunft mit einem noch stark zunehmenden Auftreten von PCOS-Patientinnen zu rechnen.

2.3 Klinik

2.3.1 Reproduktive Beeinträchtigung

2.3.1.1 Zyklusstörungen

Die ovarielle Dysfunktion beim PCOS ist charakterisiert durch unregelmäßige oder fehlende Menstruationszyklen und tritt schon früh in der Pubertät auf. Eine Oligomenorrhoe liegt vor, wenn weniger als neun Menstruationszyklen pro Jahr auftreten. Eine Amenorrhoe ist charakterisiert durch fehlende Menstruation während drei oder mehr aufeinander folgender Monaten [Azziz]. Des Weiteren sind die Zyklen häufig anovulatorisch, was verstärkte Blutungen und ein erhöhtes Risiko für Endometriumkarzinome mit sich bringt.

2.3.1.2 Infertilität und Abort

Das PCO-Syndrom gilt als einer der führenden Faktoren von Infertilität und unfreiwilliger Kinderlosigkeit [Tan]. Unregelmäßige und anovulatorische Zyklen liegen der Infertilität bei PCOS zugrunde. Die Prävalenz der Infertilität beträgt um die 70% bei PCO-Patientinnen, gegenüber 11% in der Kontrollpopulation. Dauerhafte Kinderlosigkeit tritt in 24% ein, in der Normalbevölkerung 16% [Dahlgren]. Aber auch bei eingetretenen Schwangerschaften treten vermehrt Probleme auf. Es besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Gestationsdiabetes, schwangerschaftsbedingte Hypertonie und Präeklampsie [Boomsma]. Aber auch die Neugeborenen der PCOS-Frauen haben ein höheres Risiko für perinatale Mortalität und Frühgeburt.

Darüber hinaus beträgt die Abortrate bei Frauen mit PCOS 42% [Glueck].

2.3.2 Metabolische und kardiovaskuläre Störungen

Die Konsequenzen des PCOS reichen weit über die reproduktive Komponente hinaus. Frauen mit dieser Erkrankung haben ein deutlich erhöhtes Risiko für metabolische und kardiovaskuläre Ereignisse, die vergleichbar sind mit jenen des metabolischen Syndroms. Die Ähnlichkeit ist auf die Insulinresistenz zurückzuführen, die bei beiden Krankheitsbildern als zentrale Komponente gesehen wird. Daher wird PCOS auch als geschlechtsspezifische Form des metabolischen Syndroms betrachtet [Ehrmann].

2.3.2.1 Adipositas

Adipositas tritt in 30 bis 75 Prozent der Fälle auf [Ehrmann]. Es ist noch nicht geklärt, ob Adipositas einen begünstigenden Umweltfaktor oder ein intrinsisches klinisches Symptom von PCOS darstellt. Charakteristisch für PCOS ist die viszerale (androide) Fettverteilung, gekennzeichnet durch gesteigerten Bauchumfang oder erhöhtes Taille: Hüfte-Verhältnis (Waist:Hip-Ratio, WHR). Die viszerale Fettverteilung wird mit Hyperinsulinämie assoziiert, was wiederum ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, wie Hypertension, Dyslipidämie und Diabetes mellitus Typ II mit sich bringt. Adipositas stellt auch einen Risikofaktor für Zyklusunregelmäßigkeiten, anovulatorische Infertilität, vermindertes Ansprechen auf Infertilitätsbehandlungen, Gestationsdiabetes und Fehlgeburten dar [Palomba].

2.3.2.2 Glukosetoleranzstörung

Als Antwort auf eine Glukosezufuhr schüttet das Pankreas Insulin aus, um einen normalen Plasmaglukosespiegel zu halten. Gleichzeitig wird in den Organen, hauptsächlich in Muskel- und Fettzellen, Glukose aufgenommen und die hepatische Glukoneogenese eingeschränkt. Liegt eine periphere Insulinresistenz vor, können die β -Zellen des Pankreas mit einer gesteigerten Insulinsekretion, diese noch ausreichend kompensieren. Ist dieser Mechanismus erschöpft, steigt der Plasmaglukosespiegel an.

30-40% der Frauen, die von PCOS betroffen sind, weisen eine gestörte Glukosetoleranz auf und zirka 10 % entwickeln schon in der 4. Lebensdekade einen Diabetes mellitus Typ 2 [Ehrmann].

Ein Großteil der Frauen mit PCOS können die Insulinresistenz vollständig kompensieren. Ein Teil der Frauen, hauptsächlich jene mit positiver Familienanamnese für Diabetes mellitus Typ 2, haben eine beeinträchtigte oder insuffiziente β -Zellantwort auf eine Glukosezufuhr. Bevor sich eine manifeste Glukosetoleranzstörung entwickelt, können Defekte in der Insulinsekretion bereits latent vorhanden sein. Diese kommen häufig aber nur in Situationen, die eine Insulinresistenz verstärken z.B. Entwicklung eines Gestationsdiabetes, oder bei Gabe von Glucocortikoiden, zum Vorschein, bevor sie zu einem späteren Zeitpunkt manifest werden.

2.3.2.3 Hypertonie und endotheliale Dysfunktion

Frauen mit PCOS entwickeln häufiger einen Hypertonus bereits im reproduktiven Alter und nachhaltige Hypertonie entsteht möglicherweise im höheren Lebensalter bei Frauen mit dieser Erkrankung.

Verminderte vaskuläre Elastizität und endotheliale Dysfunktion tritt auch vermehrt bei PCOS-Patientinnen auf und diese Fehlfunktionen konnten auch in vielen Studien nicht allein auf Adipositas zurückgeführt werden. Eine insulinsensitivierende Therapie scheint jedoch eine Verbesserung der endothelialen Dysfunktion bei Patientinnen mit PCOS zu bringen [Ehrmann].

2.3.2.4 Koronare und andere Gefäßbeeinträchtigungen

Es liegt eine Prädisposition für Makroangiopathien und Thrombose bei Frauen mit PCOS vor. Das Auftreten von Koronarverkalkungen dürfte ebenfalls größer sein. Weitere Risikofaktoren stellen die häufig vorkommende Hypertriglyceridämie, hohe LDL- und VLDL- Konzentrationen sowie ein erniedrigtes HDL dar. Sowohl die Hyperandrogenämie als auch die Insulinresistenz verstärken dieses artherogene Lipidprofil. Testosteron setzt die Lipoproteinlipase-Aktivität in den abdominalen Fettzellen herab und die Insulinresistenz behindert die Fähigkeit des Insulins seine antilipolytischen Eigenschaften auszuüben. Obwohl diese Abnormalitäten vermuten lassen, dass die Morbidität und Mortalität von koronaren Herzerkrankungen und anderen vaskulären Beeinträchtigungen steigt, konnte das noch nicht eindeutig bewiesen werden [Cussons, Ehrmann].

2.3.2.5 Obstruktive Schlaf Apnoe (OSA)

Studien weisen auf eine erhöhte Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe bei PCOS hin, welche nicht nur auf Adipositas alleine zurückgeführt werden kann. Jüngste Untersuchungen bei PCOS-Patientinnen zeigten ein 30-fach erhöhtes Risiko für OSA gegenüber der gesunden Kontrollgruppe [Tasali]. Die Glukoseintoleranz und Insulinresistenz scheint ein wesentlicher Risikofaktor für OSA zu sein, vielmehr als es das Alter, der Body Mass Index (BMI) und die zirkulierenden Testosteronkonzentration sind [Ehrmann].

2.3.3 Kutane Manifestationen

Die Hautveränderungen beim PCOS, bedingt durch die Hyperandrogenämie, sind sehr vielfältig und beinhalten Hirsutismus, Akne, ölige Haut, Alopezie, Acanthosis nigricans sowie erhöhte Talgdrüsenaktivität. Das klinische Erscheinungsbild der Hautmanifestationen ist von Patientin zu Patientin sehr variabel und die Vielfalt an möglichen Zeichen sollte bei der klinischen Untersuchung nicht in Vergessenheit geraten [Löwenstein].

2.3.3.1 Hirsutismus

Hirsutismus wird als primäres klinisches Zeichen für den Androgenexzess angesehen. Hirsutismus ist neben Oligomenorrhoe das häufigste Symptom des PCOS und umgekehrt die häufigste Ursache für Hirsutismus. Dies betrifft auch Frauen mit einem normalen Menstruationszyklus. Beim Auftreten von Hirsutismus sollte unbedingt auch die Diagnose PCOS in Betracht gezogen werden. Die Prävalenz des Hirsutismus bei PCOS-Patientinnen beträgt 40–92% und ist häufiger bei dunkler Haut und seltener in Adoleszenz, sowie bei japanischen Frauen zu finden [Löwenstein].

Rund 9 % der jungen kaukasischen Bevölkerung ist hirsut, wobei sich hinter vielen Fällen von „idiopathischem“ Hirsutismus in Wahrheit ein PCOS verbergen dürfte [Adams].

Hirsutismus entsteht durch die Umwandlung von kurzen Vellushaaren in dicke, markhaltige Terminalhaare in androgensensitiven Körperregionen. Klinisch zeigt sich der Hirsutismus mit starker Vermehrung der Haare im Gesicht, am Stamm und an den Extremitäten. Davon zu unterscheiden ist Hypertrichose, wo die Vermehrung der Körperbehaarung nicht von Androgenen vermittelt wird und das Verteilungsmuster daher auch nicht auf androgensensitive Areale beschränkt ist. Das Dihydrotestosteron (DHT), das in der Haut aus Testosteron durch die 5 α -Reduktase synthetisiert wird, ist das primäre Androgen in der Entwicklung von Hirsutismus. Frauen mit PCOS weisen eine vermehrte 5 α -Reduktase Aktivität in den Haarfollikeln auf, die durch Hyperandrogenismus, Insulin, und Insulin-like growth factor (IGF) stimuliert wird.

Das Ausmaß von Hirsutismus wird in den meisten Studien durch den Ferriman-Gallwey-Score objektiv beurteilt. Dieses Score-System, das erstmals 1961 eingeführt wurde, beurteilt neun Körperregionen und vergibt einen Wert von 0 (kein

Terminalhaar) bis 4 (massives Terminalhaar). Hirsutismus wird mit einem Score von ≥ 8 , in manchen Fällen auch mit ≥ 6 definiert [Löwenstein].

2.3.3.2 Akne und ölige Haut

Akne ist ein weiterer Marker für Hyperandrogenismus, jedoch nicht so häufig bei PCOS vertreten wie Hirsutismus. Die Prävalenz von Akne beträgt in der Normalbevölkerung 12%, und ist bei Patientinnen mit PCOS mit 23–35% deutlich erhöht. PCOS ist gehäuft bei Frauen mit spät manifestierender, persistierender und therapieresistenter Akne. Für die Pathogenese der Akne sind Androgene aus der Nebenniere und dem Ovar verantwortlich. Sie steigern die Sebumproduktion und sorgen für eine Störung im Stoffwechsel des Follikelepithels, was zur Bildung von Komedonen führt. Die Unterschiede in der Prävalenz von Hirsutismus und Akne bei PCOS lassen sich durch erhöhte DHT-Spiegel und vermehrte 5 α -Reduktase Expression in den Haarfollikeln erklären.

Auch ölige Haut kommt gehäuft bei PCOS vor und kann als Konsequenz der Androgeneffekte auf die Talgdrüsen angesehen werden [Löwenstein].

2.3.3.3 Androgenetische Alopezie

Die Androgenetische Alopezie (AGA) kommt seltener bei PCOS vor als die bereits genannten dermatologischen Veränderungen. Die Prävalenz der AGA bei PCOS variiert von 5-50%. Kennzeichnend für AGA ist der progressive, nicht vernarbende Verlust von Terminalhaar der Kopfhaut. Betroffen davon ist die Scheitelregion, Haaransatz und Hinterkopf bleiben jedoch ausgespart. Schütteres Kopfhair ist ein frühes Zeichen von AGA. Ovarial- und Nebennieren-Androgene, im speziellen DHT, sind für die Pathogenese der AGA verantwortlich [Löwenstein]. Neben dem Androgenexzess sind auch genetische Faktoren, Umwelteinflüsse (Gebrauch von Haarkosmetik) und Ernährung (Eisenmangelanämie, verminderte Proteinzufuhr) für Alopezie und diffusen Kopfhairverlust verantwortlich [Azziz].

2.3.3.4 Akanthosis nigricans

Akanthosis nigricans (AN) ist eine hyperpigmentierte, papillomatöse Hyperplasie des Stratum spinosum der Epidermis und ist typischerweise in den großen Körperfalten (Nacken, Axilla, Cubita und Leistenregion) lokalisiert. Die AN tritt gehäuft bei Patientinnen mit Insulinresistenz auf und ist primär ein Marker für Insulinresistenz

und weniger assoziiert mit Hyperandrogenismus und PCOS. Das „Hyperandrogenismus, Insulinresistenz und AN“-Syndrom (HAIR-AN) ist eine schwerwiegende Variante des PCOS mit einer genetischen und familiären Prädisposition. HAIR-AN wird in einen Typ A und einen Typ B unterteilt. Typ A ist hereditär mit einer schweren Insulinresistenz aufgrund von Insulinrezeptor-Mutationen. Typ B ist die erworbene, autoimmunologische Form (assoziiert mit positiven antinukleären-Antikörpern). Hier werden Antikörper gegen Insulinrezeptoren gebildet, eine Insulinresistenz tritt jedoch nicht zwingend auf. HAIR-AN betrifft ca. 5 % der PCOS-Patientinnen. Weitere assoziierte Endokrinopathien sind Mb. Cushing, Hashimoto-Tyreoiditis, Mb. Basedow sowie die kongenitale adrenale Hyperplasie (CAH) [Löwenstein].

2.3.4 Zusammenhang mit Neoplasien

Es ist ein erhöhtes Auftreten von Endometriumhyperplasie und –karzinom bei PCOS-Patientinnen festgestellt worden. Diese gesteigerte Prävalenz begründet sich größtenteils auf die kontinuierliche Östrogenstimulation des Endometriums, wobei die Progesteron-induzierte Inhibition der Proliferation und die sekretorische Umwandlung des Endometriums nach erfolgter Ovulation fehlen. Zusätzlich wird das Endometriumkarzinom mit Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert, beide treten gehäuft beim PCOS auf.

Einige Studien haben auch einen Zusammenhang mit Mamma- und Ovarialkarzinom nahe gelegt. Jedoch sind Adipositas, Anovulation, Infertilität und die Hormontherapie der Infertilität so häufig beim PCOS, dass es schwierig ist festzustellen, ob das Syndrom einen unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung dieser Malignome darstellt [Ehrmann].

2.3.5 Psychische Alteration

Zusätzlich zu den endokrinologischen und metabolischen Problemen bei PCOS werden auch psychologische Aspekte bei den betroffenen Frauen wahrgenommen. Frauen mit PCOS leiden unter vermindertem Selbstvertrauen und mangelndem psychosozialen Wohlbefinden. Die PCOS-bedingten körperlichen Veränderung, allem voran Adipositas und stark vermehrter Haarwuchs wurden als bedeutende Risikofaktoren für die Entstehung von psychosozialen Problemen erfasst. Eine aktuell publizierte Metaanalyse spricht von einem bis zu 7-fach erhöhten Suizidrisiko.

Auch der unerfüllte Kinderwunsch kann innerhalb einer Partnerschaft psychischen Stress hervorrufen [Jones, Tan].

Bei PCOS-Patientinnen wurden im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine reduzierte Lebensqualität und eine Beeinträchtigung des Sexuallebens festgestellt, betroffene Frauen finden ihr Äußeres weniger attraktiv. Frauen mit PCOS haben eine deutlich höhere Inzidenz depressiver Episoden, Sozialphobien und Essstörungen als Frauen ohne diese Erkrankung [Himelein]. Ein weiterer wesentlicher Faktor ist die mangelnde Information und Aufklärung über PCOS seitens der MedizinerInnen. Das Wissen um Langzeitfolgen wie Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen und Karzinome beeinträchtigen das emotionale Wohlbefinden der Patientinnen. Aus diesem Grund sollte die psychosoziale Komponente des PCOS in die ärztliche Betreuung aufgenommen werden und ein weiteres Therapieziel darstellen [Hahn].

2.4 Diagnostik

2.4.1 Anamnese

Bei Erstvorstellung einer Frau mit Verdacht auf PCOS ist eine genaue Anamnese sehr wichtig. Die Zyklusanamnese gibt u.a. Aufschlüsse auf das Vorliegen eines PCOS. Auch der Zeitpunkt der Menarche, vorzeitige Adrenarche sowie niedriges Geburtsgewicht gelten als Risikofaktoren und sollten in der Anamnese erhoben werden. Fragen nach (unerfülltem) Kinderwunsch, (Risiko-) Schwangerschaften, Gestationsdiabetes und Aborten können weitere Hinweise liefern. Eine Familienanamnese sollte Informationen über Infertilität, Menstruationsstörungen und Hirsutismus bei weiblichen Verwandten mit einschließen. Auch Merkmale des metabolischen Syndroms, wie Adipositas, Glukoseintoleranz, Diabetes, Hypertension, kardiovaskuläre Erkrankungen und zerebrovaskuläre Ereignisse sollten erfragt werden [Harwood].

2.4.2 Hautmanifestationen

Die Ausprägung des Hirsutismus lässt sich am besten mittels modifiziertem Ferriman-Gallwey-Score quantifizieren. Neun vorgegebene Körperregionen sollten von einem Untersucher, aber auch von der Frau selbst beurteilt werden, da aufgrund kosmetischer Verfahren (Rasur, Epilation, etc) eine genaue Beurteilung durch den Untersucher alleine manchmal nicht möglich ist. Es werden Werte zwischen 0 (keine übermäßige Behaarung) und 4 (extrem starke Behaarung) vergeben, wobei ein Wert ≥ 8 (in Mitteleuropa) Hirsutismus bedeutet [Hatch, Lowenstein].

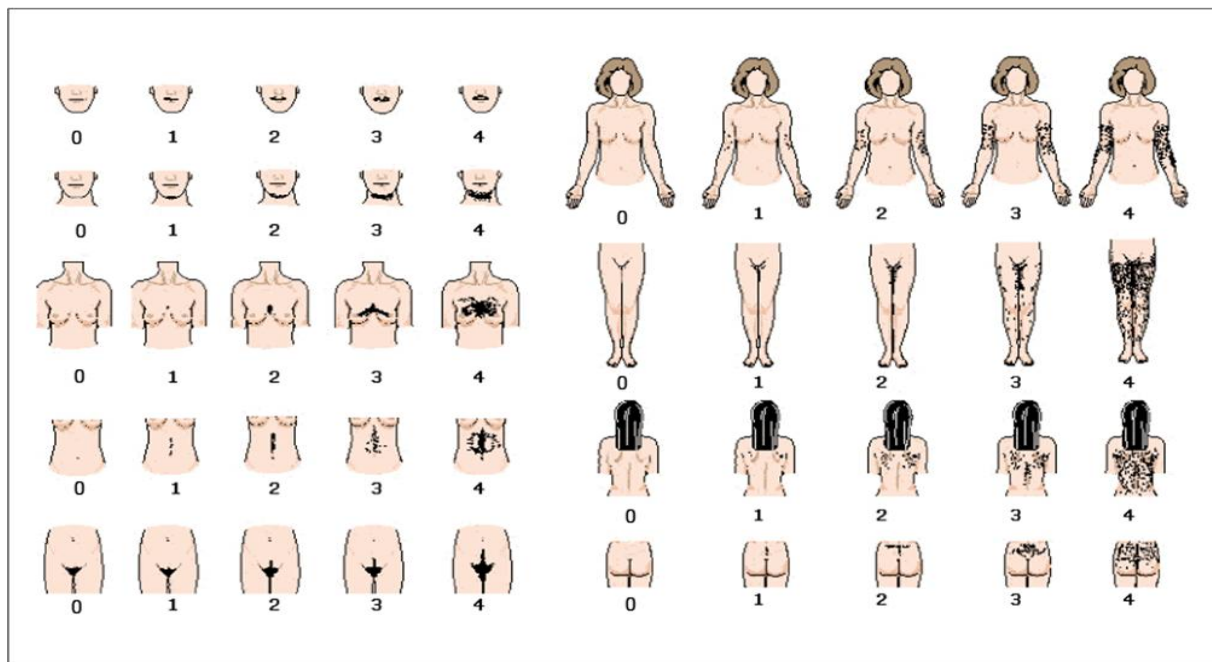


Abbildung 2: Ferriman-Gallwey Score aus dem Jahr 1961 [Hatch].

Dabei ist zu beachten, dass ethnische Faktoren, das Ausmaß der Körperbehaarung sehr stark beeinflussen.

Weitere Hautmanifestationen wie Akne, androgenetische Alopezie oder Acanthosis nigricans sollten anamnestisch und durch Inspektion abgeklärt werden.

2.4.3 Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung sollte neben Größe und Gewicht auch die Messung von Blutdruck, Bauchumfang und Hüftumfang beinhalten. Ein vorhandenes metabolisches Syndrom kann dadurch diagnostiziert werden. Vor allem Bauchumfang und Hüftumfang und die daraus resultierende Waist-to-Hip-Ratio (WHR) sind gute Parameter, um das kardiovaskuläre Risiko abschätzen zu können. Ein Bauchumfang von >88 cm und/ oder eine WHR von >85 deuten auf eine androide Fettverteilung hin, die mit einem ungünstigen Risikoprofil verbunden ist.

2.4.4 Laboruntersuchungen

Als endokrinologische Laborparameter sollten Androgene (Testosteron, freies-Testosteron, DHEAS, Androstendion), SHBG, Östradiol, LH, FSH, Prolaktin, TSH, 17-OH-Progesteron, Kortisol und ACTH untersucht werden. Die Bestimmung von Insulin, C-Peptid, Glukose, HbA1c, Triglyceriden, Cholesterin, LDL und HDL ist

notwendig, um eine Insulinresistenz quantifizieren zu können und eine Aussage über ein metabolisches Risiko treffen zu können.

2.4.5 Oraler Glukosetoleranztest

Die AES (Androgen Excess Society) empfiehlt bei jeder Patientin mit PCOS auch einen oralen Glukosetoleranz (oGTT) durchzuführen. Die Bestimmung der Glukose sollte nach 60 und nach 120 min erfolgen. Der Nüchternblutzucker als alleinige Screeningmaßnahme ist nicht ausreichend. Die euglykämische-hyperinsulinämische Glucose-Clamp-Untersuchung wird als Goldstandard angesehen. Diese Untersuchung ist aber sehr aufwändig und teuer und wird daher nur selten angewandt.

| | Normal | IGT | Diabetes mellitus |
|-----------|---------------|--------------|--------------------------|
| Nüchtern | <110mg/dl | 110-125mg/dl | ≥126mg/dl |
| 1h – Wert | <160mg/dl | | |
| 2h – Wert | <140mg/dl | 140-199mg/dl | ≥200mg/dl |

Tabelle 2: OGTT-Normalwerte

2.4.6 Insulinresistenz

Um eine Aussage über die Insulinresistenz machen zu können, lässt sich aus Nüchternblutzucker und basalem Insulin der HOMA-Index berechnen. Dafür stehen nachfolgende Formeln zur Verfügung [Legro]:

$$\text{HOMA-Index} = \text{Insulin (nüchtern, } \mu\text{U/ml)} \times \text{Blutzucker (nüchtern, mg/dl)} / 405$$

$$\text{HOMA-Index} = \text{Insulin (nüchtern, } \mu\text{U/ml)} \times \text{Blutzucker (nüchtern, mmol/l)} / 22,5$$

| HOMA-Index | Interpretation |
|-------------------|--|
| ≤1 | normal |
| >2 | Hinweis auf eine Insulinresistenz |
| >2,5 | Insulinresistenz sehr wahrscheinlich |
| >5 | Durchschnittswert bei Typ II Diabetikern |

Tabelle 3: Auswertung des HOMA-Index

Jedoch kann nur über den oGTT eine genaue Beurteilung über Insulinresistenz und Glukosetoleranz gemacht werden.

2.4.7 LHRH-Test

Die Hypophyse spielt in der Entstehung des PCOS eine bedeutende Rolle. Daher kann ein LHRH-Test in der Diagnosestellung hilfreich sein. Es werden 25µg Buserelin i.v. appliziert und nach 30 Minuten sowie nach 60 Minuten LH und FSH bestimmt. Eine deutlich erhöhte Stimulierbarkeit des LH gegenüber dem FSH spricht für ein PCOS.

2.4.8 Fettverteilung

Frauen mit PCOS haben bevorzugt eine stammbetonte Fettverteilung. Zur Messung stehen mehrere Methoden zur Auswahl. Am einfachsten sind die Bioimpedanz- und die Caliper-Messung am Triceps. Die Aussagekraft ist jedoch wenig zuverlässig. Eine genauere Bestimmung der Fettverteilung kann mittels Lipometer durchgeführt werden. Dieses neuentwickelte patentierte Messsystem LIPOMETER beurteilt die exakte, individuelle Fettverteilung am menschlichen Körper, der sogenannten Subcutaneous Adipose Tissue-Topography (SAT-TOP). An 15 anatomisch klar definierten Körperstellen der rechten Körperhälfte wird das subkutane Fettgewebe in stehender Position gemessen [Möller].

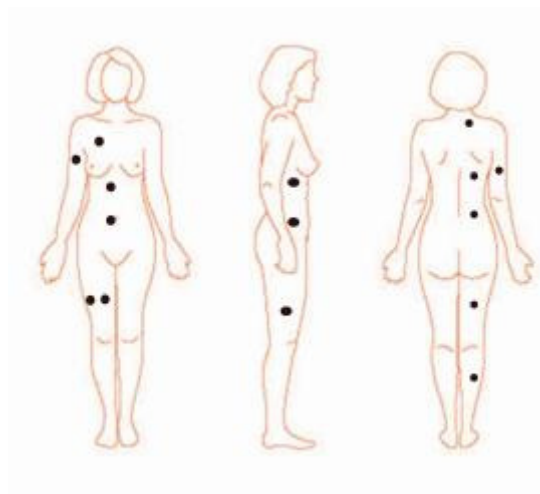


Abbildung 3: Darstellung der Lipometer-Messpunkte [www.lipometer.com].

Natürlich stehen zur Messung der Fettverteilung auch Methoden wie CT, MR und DXA zur Verfügung, doch die nachteilige Strahlenexposition sowie der große Zeit- und Kostenaufwand limitieren den Einsatz.

2.4.9 Bildgebung

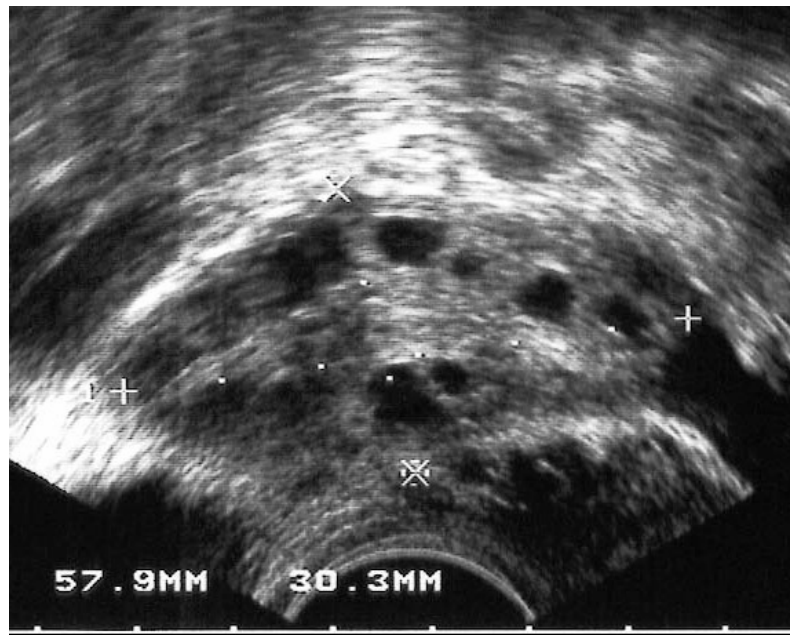


Abbildung 4: Sonographische Darstellung polyzystischer Ovarien [www.pcos-syndrom.at/bilder/ultraschallbild_pcos_gr.jpg].

Von polyzystischen Ovarien wird gesprochen, wenn ≥ 12 kleine (2-9mm) Zysten in jedem Ovar vorhanden sind, und/ oder ein vergrößertes Ovarialvolumen (>10 ml) vorliegt [The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored Consensus Workshop Group]. Die Beurteilung erfolgt über Ultraschall oder MR. 80-100% der Frauen mit PCOS weisen im Ultraschall polyzystische Ovarien auf. Ihr Vorhandensein ist jedoch nicht Grundbedingung für das PCOS.

2.5 Therapie

2.5.1 Kutane Manifestationen: Hirsutismus und Akne

Die medizinische Behandlung dieser Hautveränderungen beruht auf der Senkung des Androgenspiegels, in dem die Androgenproduktion herabgesetzt, eine vermehrte Bindung der Androgene an spezifische Plasmaproteine und eine Verhinderung der Androgenwirkung auf Ebene der Zielgewebe ausgeübt wird.

2.5.1.1 Orale Kontrazeption

Die Östrogen-Gestagen Kombinationstherapie in Form der oral verabreichten Pille bleibt die vorherrschende Therapie für Hirsutismus und Akne beim PCOS ohne Kinderwunsch. Der Östrogen-Anteil der Pille unterdrückt das LH und somit auch die Androgenproduktion. Östrogen steigert weiters die Produktion des SHBG in der Leber und bewirkt außerdem eine Reduktion des freien, ungebundenen Plasmatestosterons. Die Wahl der Pille ist von großer Bedeutung, da viele Gestagene androgene Wirkungen haben. Daher sollte man in der Therapie des PCOS oralen Kontrazeptiva mit antiandrogener Gestagenkomponente den Vorrang geben [Kuhl].

Der Einsatz der oralen Kontrazeptiva als primäre Therapie des PCOS ist strittig. Die Pille verbessert deutlich die Symptomatik des Hirsutismus und der Akne und schützt außerdem das Endometrium vor dem alleinigen Östrogeneinfluss. Jedoch haben diese Therapeutika einen ungünstigen Effekt auf Insulinresistenz, Glukosetoleranz, Gefäßreagibilität und Thromboserisiko. Die Anwendung der Kontrazeptiva sollte daher, seit der Verfügbarkeit von Insulinsensitizer, in der Therapie von Hirsutismus und Akne genauestens überdacht werden [Ehrmann].

2.5.1.2 Antiandrogene

Die Wirkung der Antiandrogene basiert auf der kompetitiven Hemmung der Steroidbindung an den Androgenrezeptor und verbessert Hirsutismus und Akne. Cyproteronacetat ist ein Gestagen mit Antiandrogen-Aktivität und verhindert die Bindung von Testosteron und 5 α -Dihydrotestosteron an den Androgenrezeptor [Golland]. Cyproteronacetat erzielt exzellente Resultate bereits nach einem Behandlungszeitraum von neun Monaten. Die Indikation dieses Medikamentes sollte,

aufgrund des deutlich erhöhten Thromboserisikos, eng gesetzt werden [Harwood]. Spironolacton, das üblicherweise als Mineralokortikoid-Antagonist seine Anwendung findet, besitzt, wenn es in höheren Dosen verabreicht wird, eine antiandrogene Wirkung und kann auch beim PCOS eingesetzt werden [Ehrmann, Spritzer]. Spironolacton zeigte außerdem eine Senkung der Talgproduktion und Verbesserung der Akne. Die Therapiedauer sollte mindestens sechs Monate umfassen. Flutamid, ein potentes nicht-steroidales Antiandrogen, ist sehr effektiv in der Behandlung von Hirsutismus. Aber auch hier bedarf es einer strengen Indikationsstellung aufgrund der dosisabhängigen Lebertoxizität [Harwood].

2.5.1.3 Glucocorticoide

Manche Frauen mit PCOS haben einen erhöhten Spiegel von NNR-Androgenen. Um eine Senkung der NNR-Androgene zu erreichen, kann man als kurzfristige Therapie auch Glucocorticoide anwenden, ähnlich der Therapie des adrenogenitalen Syndroms. Aufgrund des häufigen Pseudocushings bei PCOS und der bekannten Nebenwirkungen ergibt sich ein sehr enges Anwendungsgebiet [Ehrmann].

2.5.2 Oligo- und Amenorrhoe

Chronische Amenorrhoe ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Endometriumhyperplasie- und karzinom. Aus diesem Grund ist es ratsam bei Frauen, die seit einem Jahr oder länger einen fehlenden Zyklus aufweisen, eine Bestimmung der Endometriumdicke mittels Sonographie durchzuführen und wenn nötig auch eine Biopsie in Betracht ziehen. Die Proliferation des Endometriums kann durch orale Kontrazeptiva (eine Kombination aus Östrogenen und Gestagenen) oder durch zyklische Gestagen-Gaben inhibiert werden [Ehrmann].

Das Einsetzen der Ovulation bei anovulatorischen Frauen kann auf mehreren Wegen erreicht werden. Oft genügt eine Gewichtsreduktion, um die ovarielle Funktion bei Frauen mit PCOS zu verbessern. Zusätzlich können Anitöstrogene, z.B. Clomiphen und Insulinsensitizer, z.B. Metformin, eingesetzt werden, um eine Wiederherstellung der Fertilität zu erreichen.

Eine Alternative zur Ovulationsinduktion stellt das Laparoscopic-ovarian-drilling (LOD) dar. Bei Frauen mit einer Clomiphenresistenz kann die Zahl spontaner Ovulationen damit von 30% auf 90% gesteigert werden und die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft von 13% auf 88%. Der Wirkmechanismus des LOD ist bis

jetzt nicht genau bekannt, die Senkung des Androgenspiegels, des LH-Spiegels und der Insulinresistenz scheint wichtig zu sein [Seow].

2.5.3 Insulinresistenz und Glukoseintoleranz

Die Insulinresistenz gilt, neben der Hyperandrogenämie, als zentraler Faktor in der Pathogenese des PCOS. Daher sollte die Senkung der Insulinresistenz ein wesentlicher Bestandteil in der PCOS-Therapie sein. Eine vermehrte Insulinsensitivität kann über verschiedene Maßnahmen erreicht werden: durch Gewichtsreduktion bei übergewichtigen oder adipösen Frauen, durch Insulinsensitizer oder durch Androgene.

Eine pharmakologische Senkung des Insulinspiegels bringt nicht nur eine Verbesserung der Hyperinsulinämie, sondern auch des Hyperandrogenismus. Da beinahe alle adipösen und ein Großteil der normalgewichtigen PCOS-Patientinnen von der Hyperinsulinämie betroffen sind, können diese Therapeutika bei den meisten Patientinnen als Therapie der Wahl gesehen werden [Harwood]. Metformin und eventuell Thiazolidindione stellen die Insulinsensitizer der Wahl bei PCOS dar. Beide sind antidiabetische Pharmaka und verbessern die Sensitivität der peripheren Gewebe gegenüber Insulin. Daraus resultiert die Abnahme des zirkulierenden Insulinspiegels [Dunaif].

2.5.3.1 Metformin

Der Wirkmechanismus des Biguanids Metformin basiert auf Hemmung der hepatischen Glukoneogenese, der verzögerten Glukoseresorption aus dem Darm, der verstärkten Glukoseaufnahme in die Muskulatur und eines appetitsenkenden Effektes [Herold]. Durch den gesenkten Insulinspiegel kommt es in weiterer Folge zu einem verminderten Androgen-, LH-, und freien-Testosteron-Spiegel. Die Konzentration des SHBG steigt indes an. Auch Hirsutismus und die Akne scheinen günstig beeinflusst zu werden.

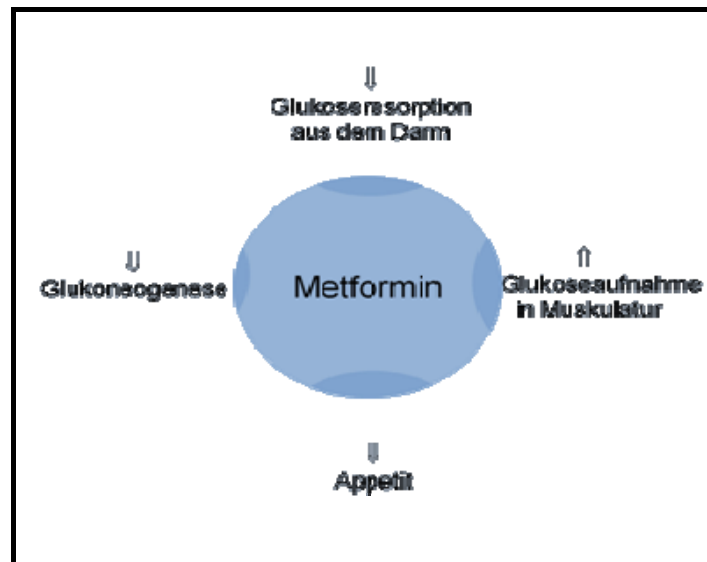


Abbildung 5: Wirkmechanismus von Metformin

Studien zeigten, dass sich unter Metformin-Gabe der Zyklus normalisiert und die Ovulationsrate steigt. Das Auftreten von Gestationsdiabetes und die Rate der Spontanaborte sinken [Harwood].

Auch auf metabolischer Ebene wirkt sich die Metformin-Therapie günstig aus. Die Lipidparameter, wie das Gesamtcholesterin, LDL, werden gesenkt und HDL angehoben. Eine Verbesserung wird auch beim Nüchternblutzucker und beim Blutdruck erreicht.

Unter Berücksichtigung der Kontraindikationen (u.a. Niereninsuffizienz) ist das Nebenwirkungsprofil mit anfänglichen, gastrointestinalen Beschwerden sehr gering und somit für den klinischen Gebrauch gut geeignet [Herold].

2.5.3.2 Thiazolidindione

Die Gruppe der Thiazolidindione verbessert die Insulinaktivität in der Leber, in der Skelettmuskulatur und im Fettgewebe. Es verbessert sich, wie unter Metformin-Einnahme, die Insulinresistenz, die Hyperandrogenämie und die Glukosetoleranz. Darüber hinaus haben Thiazolidindione einen verbessernden Einfluss auf die pankreatische β -Zellfunktion und eine senkende Wirkung auf den prothrombotischen Faktor Plasminogen-Aktivator Inhibitor Typ I [Azziz].

Die Ovulationsrate wird signifikant erhöht, der SHBG-Plasmaspiegel steigt und das freie-Testosteron sinkt. Unglücklicherweise führt diese Medikamentengruppe zu einer

Gewichtszunahme [Harwood]. Thiazolidindione sind aufgrund ihrer wenig erforschten Wirkung in der Schwangerschaft nicht in die klinische Routine integriert [Ehrmann].

2.5.4 Lebensstilmodifikation

PCOS-Patientinnen sind zu 30-70% von Übergewicht und Adipositas betroffen, daraus resultiert weiters ein erhöhtes Risiko für metabolische und kardiovaskuläre Ereignisse. Aus diesem Grund ist eine grundlegende Lebensstil-Intervention unumgänglich.

Eine Gewichtsreduktion ist eine wichtige und bevorzugte Behandlung von übergewichtigen Frauen mit PCOS. Der Gewichtsverlust verbessert nahezu alle Parameter des PCOS. Gesunde Ernährung und regelmäßige sportliche Betätigung ist die effektivste Therapie der PCOS-Symptome. Ein minimaler Gewichtsverlust von 2-7% des Körpergewichts reduziert den Androgen-Spiegel im Plasma und verbessert die Ovulation bei vielen Patientinnen [Harwood].

Daher gibt es kein einheitliches Gewichtsreduktionsziel in der Behandlung des PCOS.

2.5.5 Vitamin D

Jüngste Studien wiesen auf eine starke Assoziation von erniedrigten 25 (OH)D-Spiegeln und Komponenten des metabolischen Syndroms und Insulinresistenz bei Frauen mit PCOS hin [Wehr].

Der genaue Wirkmechanismus im Zusammenspiel von 25 (OH)D und Insulinresistenz ist noch nicht zur Gänze geklärt. Vitamin D scheint einen positiven Einfluss auf die Expression von Insulinrezeptoren und somit auf die gesamte Insulinaktion zu haben. Des Weiteren reguliert Vitamin D extra- und intrazelluläres Calcium, das für Insulin-medierte intrazelluläre Vorgänge in Insulin-abhängigen Geweben, wie Skelettmuskulatur und Fettgewebe, notwendig ist.

Letztendlich besitzt Vitamin D auch einen immunmodulierenden Effekt. Hypovitaminose D induziert eine höhere inflammatorische Antwort, was mit Insulinresistenz assoziiert wird.

Darüber hinaus konnte ein Zusammenhang von erniedrigten 25 (OH)D-Spiegeln und erhöhtem Risiko für Malignome, Autoimmunerkrankungen, Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen festgestellt werden.

Ein suffizienter 25 (OH)D-Spiegel bei Frauen mit PCOS ist daher anzustreben.

Bislang gibt es noch keinen internationalen Konsens über einen optimalen 25 (OH)-Spiegel, doch wird ein Serumwert von 30 ng/ ml als ausreichende Konzentration angesehen [Holick].

3 Insulinresistenz bei PCOS

Die französischen Ärzte Achard and Thiers wiesen 1921 erstmals auf einen pathophysiologischen Zusammenhang zwischen Insulinmetabolismus und Hyperandrogenämie hin – „diabète des femmes à barbe“ [Taylor]. Burghen und Kollegen berichteten 1980 über signifikant erhöhte basale Insulinwerte bei übergewichtigen Frauen mit PCOS, verglichen mit gewichtskontrollierten Frauen. Auch die Insulinwerte nach einer Glukosezufuhr waren stark erhöht. Dies ließ eine Resistenz gegenüber Insulin bei Frauen mit PCOS vermuten. Auch nachfolgende Studien festigten Hyperinsulinämie, unabhängig vom Körpergewicht, als charakteristisches Merkmal bei PCOS-Patientinnen. In einer Studie mit 254 Frauen mit PCOS zeigten rund 40% eine Glukoseintoleranz, 31% hatten eine beeinträchtigte Glukosetoleranz und 7,5% erfüllten die Kriterien für Typ 2 Diabetes [Venkatesan, Ovalle].

Insulinresistenz trägt auch zur Entstehung von charakteristischen reproduktiven Beeinträchtigungen bei PCOS bei. Es gibt einen positiv linearen Zusammenhang zwischen Insulin und Androgenspiegel, der ätiologisch bedeutend sein könnte [Dunaif]. Das Ausmaß der Insulinresistenz ist bei anovulatorischen PCOS-Frauen gegenüber gleich hyperandrogenämischen, jedoch ovulatorischen PCOS-Frauen deutlich erhöht. Daraus ergibt sich, dass Insulinresistenz einen negativen Einfluss auf Zyklusregelmäßigkeiten ausübt.

3.1 Molekulare Aspekte der Insulinsignaltransduktion

Insulin ist ein Peptidhormon mit komplexen metabolischen und mitogenetischen Effekten. Insulin fördert die Synthese und die Speicherung von Kohlenhydraten, Fetten und Proteinen. Darüber hinaus reguliert das Peptidhormon den Zellwachstum sowie die Zelldifferenzierung [Horn, Venkatesan].

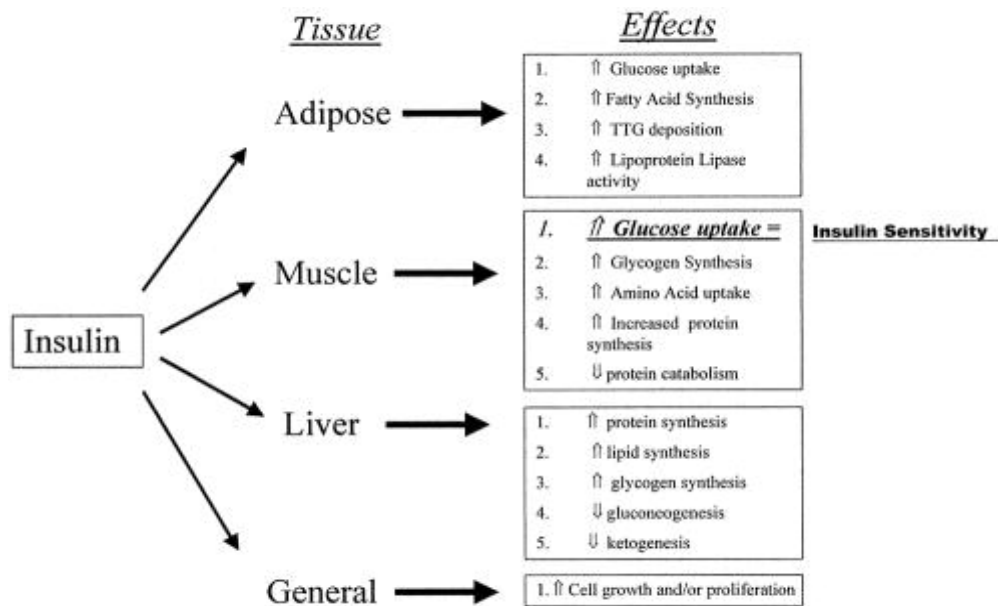


Abbildung 6: Zielgewebe und Auswirkungen von Insulin [Legro].

Der Insulinrezeptor gehört zu der Familie der Tyrosinkinase-Rezeptoren, die auch den Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) beinhaltet. Beide weisen große strukturelle Ähnlichkeiten auf. Der Insulinrezeptor ist ein Heterotetramer, bestehend aus zwei α und β Ketten. Die α -Untereinheit besitzt die ligandbindende Domäne. Die β -Untereinheit, welche sich durch die Membran spannt, ist mit einer Tyrosinkinase-Aktivität ausgestattet [Venkatesan, Dunaif].

Die Bindung von Insulin an den Rezeptor aktiviert die Tyrosinkinase und führt zu einer schnellen Autophosphorylierung von bestimmten Tyrosinresten an der β -Untereinheit. Der Insulinrezeptor wird somit aktiviert und phosphoryliert seinerseits intrazelluläre Substrate und initiiert eine Signaltransduktion. Eine Reihe von diesen intrazellulären Substraten konnte in den letzten Jahren charakterisiert werden. Das Erste war Insulin-Rezeptor-Substrat-1 (IRS-1). Es dient als Koppelungsstelle für Signal- und Adaptormoleküle.

Der Tyrosin-phosphorylierte Insulinrezeptor Tyrosin-phosphoryliert IRS-1 an speziellen Sequenzen. Diese phosphorylierten Stellen binden dann Signalmoleküle, wie die SH2-Domäne der Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3-K), oder das Adaptormolekül, Nck [Dunaif, Sam]. Die Aktivierung der PI3-Kinase ist eine Schlüsselstelle im Signaltransduktionsweg. Dadurch kommt es nämlich zu Insulin-vermittelten metabolischen Funktionen, wie die Translokation von GLUT4 an der Zellmembran, Glukoseaufnahme sowie Glykogensynthese.

Mitogene Effekte des Insulins laufen unabhängig von der PI3-K Aktivierung, über den

Ras-Raf-MEK Signaltransduktionsweg ab. Dieser ist für den Zellmetabolismus und das Zellwachstum verantwortlich [Venkatesan].

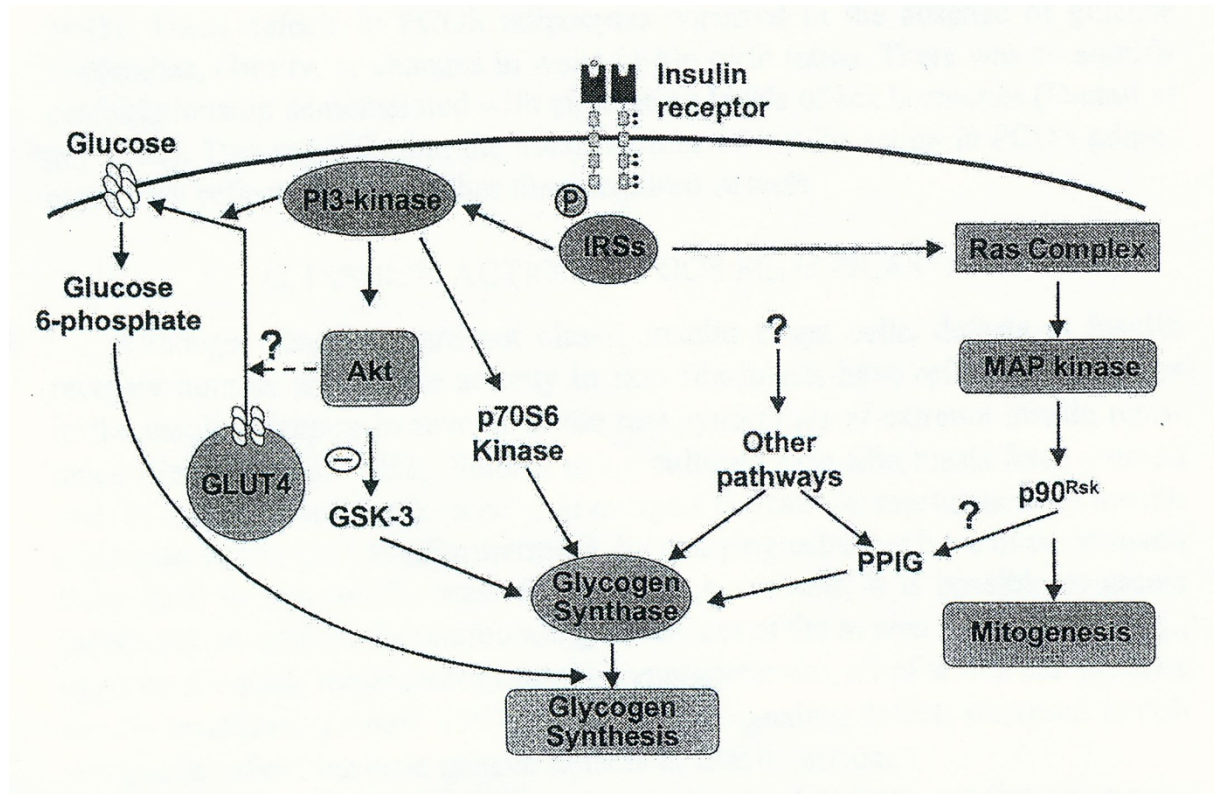


Abbildung 7: Insulinrezeptor-Signaltransduktionsweg [Venkatesan].

Zusammenfassend kann gesagt werden, der Insulinstoffwechsel wird durch einen ligandaktivierten Tyrosinkinase-Rezeptor mediiert. Eine Vielzahl von Phosphorylierungs- und Dephosphorylierungskaskaden werden dadurch aktiviert und setzen die multiplen Insulinaktionen in Gange [Dunaif].

3.2 Insulinwirkung in PCOS-Adipozyten

Studien an Adipozyten, einem klassischen Zielgewebe des Insulins, haben keine Abnormalitäten an der Rezeptoranzahl oder der Rezeptoraffinität bei Frauen mit PCOS, gegenüber gewichtsangepassten Kontrollfrauen, nachweisen können. Auffallend war jedoch eine stark ausgeprägte Abnahme der Insulinsensitivität zusammen mit weniger eindrucksvollem, aber doch signifikantem Abfall des Insulin-medierten Glukosetransports.

Der Abfall der maximalen Adipozyten-Glukoseaufnahme war einer markanten Abnahme der GLUT-4 Glukose Transporter untergeordnet. Diese Defekte in PCOS-

Adipozyten traten ohne Glukoseintoleranz, Adipositas oder Veränderungen der W/H-Ratio auf. Zusätzlich konnte kein Zusammenhang mit den zirkulierenden Sexualhormonen aufgezeigt werden. All dies lässt vermuten, dass die Abnormalitäten der Insulinwirkung in PCOS-Adipozyten mehr auf intrinsische Defekte zurückzuführen sind [Dunaif, Venkatesan].

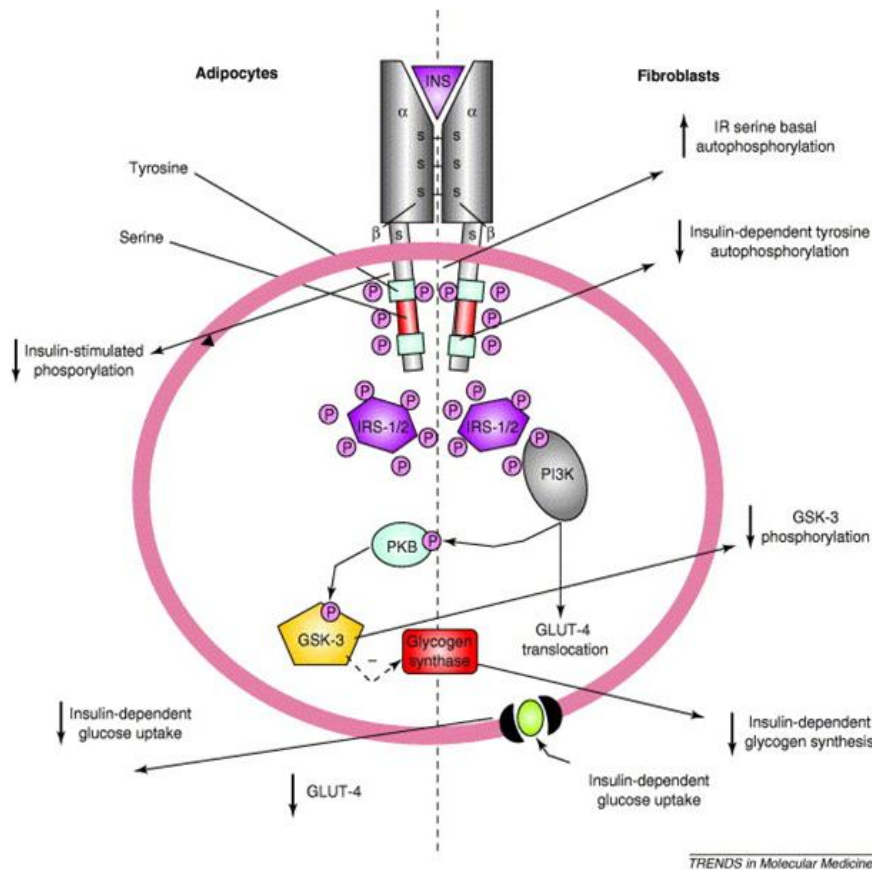


Abbildung 8: Insulinwirkung in PCOS-Adipozyten und -Fibroblasten [Diamanti-Kandarakis].

3.3 Insulinwirkung in PCOS-Fibroblasten

Fibroblasten zählen normalerweise nicht zum klassischen Zielgewebe von Insulin. Veränderungen der Insulinrezeptorzahl und der Kinaseaktivität in Hautfibroblasten kamen jedoch bei einigen seltenen Syndromen mit schwerer Insulinresistenz vor. Mutationen am Insulinrezeptor werden daher vermutet. Um den Mechanismus der Insulinresistenz in Fibroblasten bei PCOS zu untersuchen, verwendete man kultivierte Hautfibroblasten von Frauen mit PCOS. Die kultivierten Zellen haben zusätzlich den Vorteil einige Generationen aus ihren in vivo Umwelteinflüssen

entfernt worden zu sein. Es ist nun möglich den Insulinstoffwechsel in Fibroblasten ohne beeinträchtigende Faktoren, z.B. Hyperinsulinämie, Hyperandrogenämie, Hyperglykämie, zu beurteilen.

Übereinstimmend mit den isolierten Adipozytenstudien zeigten auch Studien über Insulinrezeptorbindung in kultivierten Hautfibroblasten von PCOS-Frauen keine Veränderung in der Rezeptoranzahl noch in der Rezeptoraffinität. Hingegen konnte man in 50% der PCOS-Fibroblasten (PCOS-ser) eine deutlich erhöhte basale Autophosphorylierung mit minimaler Insulinrezeptor-Autophosphorylierung beobachten. Eine Analyse der Phosphoaminosäure ergab, dass die erhöhte Basalphosphorylierung in erster Linie Phosphoserin repräsentiert. Serin-Phosphorylierung zeigte in einigen Untersuchungen die Inhibierung der intrinsischen Tyrosinkinaseaktivität des Insulinrezeptors. Übereinstimmend mit diesem Ergebnis wiesen die Insulinrezeptoren der PCOS-Fibroblasten eine signifikant reduzierte Tyrosinkinaseaktivität auf [Dunaif, Venkatesan].

Das veränderte Muster der Phosphorylierung konnte auch in der Skelettmuskulatur, einem klassischen Insulinzielgewebe, gefunden werden. Diese Rezeptor-Abnormalität scheint für die Pathogenese der Insulinresistenz bei PCOS relevant zu sein.

Fibroblasten von rund 50% der PCOS-Frauen (PCOS-nl) hatten keine erkennbaren Defekte in der Insulinrezeptor-Phosphorylierung. Obwohl diese Frauen den gleichen PCOS-Phenotyp und den gleichen Grad der Insulinresistenz aufwiesen, wie die PCOS-ser Frauen. Dieses Ergebnis deutet auf eine Postrezeptor-Abnormalität im Insulinsignaltransduktionsweg der PCOS-nl Frauen hin. Der Defekt könnte auf der Ebene der IRS-1-Phosphorylierung oder in der PI3-Kinase-Aktivität liegen. Es besteht die Möglichkeit, dass der Faktor, der für die exzessive Serin-Phosphorylierung des Insulinrezeptors bei PCOS-ser Frauen verantwortlich ist, auch nachfolgende Signalproteine phosphoryliert. Als möglicher Faktor kommt die Proteinkinase C (PKC) in Frage. PKC kann sowohl den Insulinrezeptor als auch IRS-1 serinphosphorylieren. Der vermeintliche Serinphosphorylierungs-Faktor des PCOS ist, neben extrinsischen Faktoren, ein Beispiel für Insulinresistenz, die auf Interaktionen mit Schlüsselproteinen der Insulinsignalkaskade basiert und Signaltransduktion inhibiert. Auch der Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) scheint über Serin-Phosphorylierung von IRS-1 eine Insulinresistenz zu induzieren. Die Serinphosphorylierung von IRS-1 verhindert nachfolgende Signalweiterleitung.

Freie Fettsäuren (FFAs) unterdrücken IRS-1 Thyrosin-Phosphorylierung und IRS-1 assoziierte PI3-Kinaseaktivität. Dies geschieht möglicherweise als Folge der PKC induzierten Serin-Phosphorylierung von IRS-1.

Um feststellen zu können, ob die gefundenen Abnormalitäten in der Insulinrezeptor-Phosphorylierung in PCOS-Fibroblasten physiologisch relevant sind, wurden Studien der Insulinaktion in intakten Zellen durchgeführt. Die Insulin-stimulierte Glykogensynthese war bei PCOS-Fibroblasten deutlich herabgesetzt. Tymidinaufnahme war hingegen, verglichen mit Kontroll-Fibroblasten, unverändert. Daher scheint die Insulinresistenz in diesen Zellen metabolischen Ursprungs zu sein. Ähnliche Resultate wurden bei kultivierten Fibroblasten von Diabetes mellitus Typ 2-Patientinnen gefunden. Die IRS-1 und IRS-2 assoziierte PI3-Kinaseaktivität war in kultivierten PCOS-Fibroblasten und Kontrollfibroblasten annähernd gleich [Venkatesan].

Um den genauen Zusammenhang der Abnormalitäten der Phosphorylierung des Insulinrezeptors und der nachfolgenden Effekte in PCOS-Fibroblasten zu kennen, bedarf es weiterer Untersuchungen.

3.4 Insulinwirkung in PCOS-Skelettmuskulatur

Die Skelettmuskulatur ist für 85% der Insulin-medierten Glukoseaufnahme beim Menschen verantwortlich. Auch im Skelettmuskel von PCOS-Frauen konnten Defekte in der Insulinwirkung, unabhängig von Hyperglykämie und Adipositas, aufgezeigt werden. In aufeinanderfolgenden Muskelbiopsien, zu Beginn und während Insulin-Infusionen, gab es einen deutlichen Rückgang der insulinstimulierten Aktivierung der IRS-1 assoziierten PI3-Kinase. Dies geschah parallel zu einer verminderten insulinstimulierten Glukoseaufnahme in vivo. Die Anzahl der IRS-1 und p85-Untereinheit der PI3-Kinase war in der Skelettmuskulatur von PCOS-Frauen und Kontrollfrauen annähernd gleich. Die verminderte PI3-Kinase Aktivität in PCOS-Muskulatur konnte daher nicht durch veränderte Anzahl von Signalproteinen erklärt werden. Eine normale Anzahl von Signalproteinen konnte auch bei Diabetes mellitus Typ 2, ohne massive Adipositas, gezeigt werden. Jedoch fand man Veränderungen der Signalproteinanzahl in anderen insulinresistenten Zuständen. Bei morbidem Adipositas sind IRS-1 und p85 vermindert. Bei Gestationsdiabetes ist zwar die Zahl der Insulinrezeptoren im Skelettmuskel unverändert, doch die IRS-1 Menge ist

heruntergesetzt, während IRS-2 und p85 vermehrt vorkommen. Diese Ergebnisse in PCOS-Skelettmuskulatur gehen alle mit einer Inhibierung der Insulinrezeptor-Tyrosinkinase einher. Gleichzeitig ist die Serin-Phosphorylierung der Rezeptoren erhöht. Dieser Vorgang dürfte jedoch nicht alleine bei PCOS vorkommen. Jüngste Studien vermuten, dass eine vermehrte Insulinrezeptor Serin/Threonin-Phosphorylierung im Skelettmuskel auch in der Entstehung von Gestationsdiabetes eine Rolle spielt.

Es ist unklar ob diese Defekte im Insulinsignaltransduktionsweg auf intrinsischer Ebene basieren oder unter dem Einfluss von Umweltfaktoren wie Hyperinsulinämie, erhöhte zirkulierende freie-Fettsäuren oder Hyperglykämie, entstehen. Eine weitere Möglichkeit besteht im Zusammenspiel beider Komponenten. Humane Skelettmuskelzellen, die in einer Kultur wachsen, zeigen viele Charakteristika von ausgewachsenen Skelettmuskelzellen in vivo. Daher sind sie sehr gut für Studien geeignet, die die Zellen ohne Umwelteinflüsse untersuchen. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von PCOS-Muskelzellen in vivo, haben Studien über kultivierte Muskelzellen von adipösen, nicht diabetischen PCOS-Frauen und gewichtsangepasster Kontrollgruppe eine normale Insulinantwort und Glykogensynthese gezeigt. Diese Beobachtung schließen auf einen großen Einfluss von Umweltfaktoren auf die Pathogenese der Insulinresistenz von PCOS. Es konnten auch Abnormalitäten der Insulinaktion in gezüchteten Skelettmuskeln von Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 2 festgestellt werden. Es ist nicht geklärt, ob diese Veränderungen intrinsisch oder erworben sind. Denn es besteht auch die Möglichkeit, dass chronische Hyperinsulinämie und/oder Hyperglykämie im lebenden Organismus nicht reversible Änderungen im Insulinstoffwechsel induzieren können. Bei insulinresistenten, nicht diabetischen Pima-Indianern gab es bei der Insulinaktivität in kultivierten Skelettmuskelzellen eine positive Korrelation mit den Messungen der Insulinaktivität in vivo. Dies lässt daraus schließen, dass ein genetischer Hintergrund besteht.

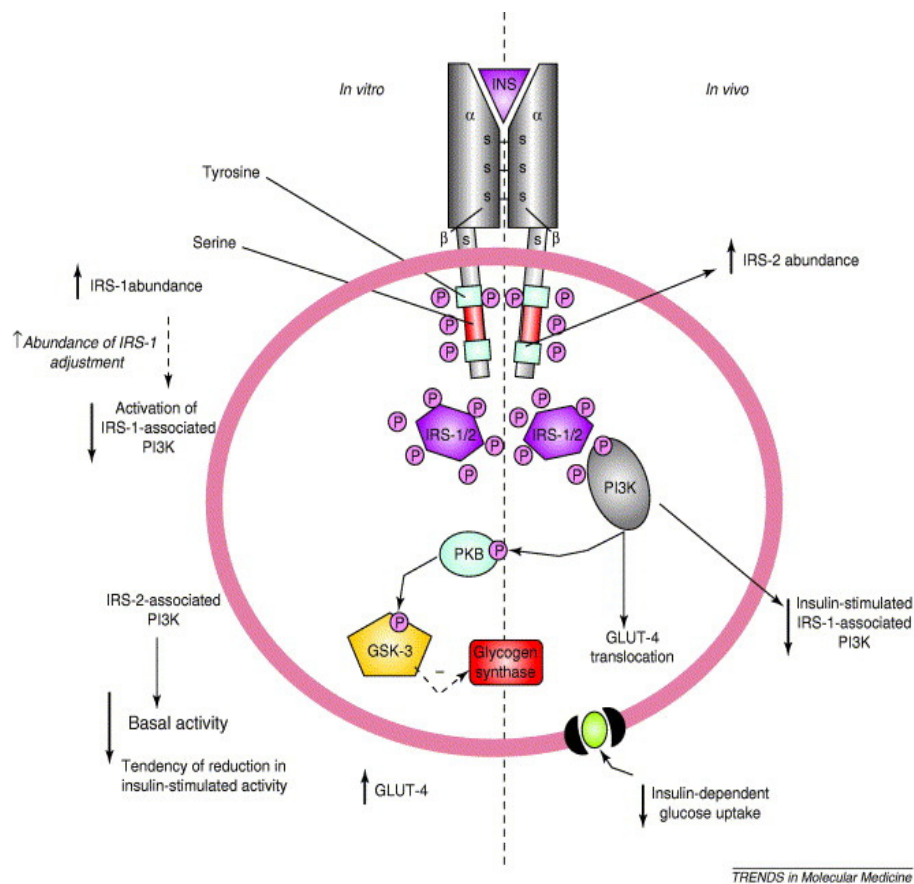


Abbildung 9: Insulinwirkung in PCOS-Skelettmuskulatur: in-vivo und in-vitro [Diamanti-Kandarakis].

Freie Fettsäuren (FFAs) könnten als möglicher Faktor bei der Entstehung von Insulinresistenz bei Skelettmuskulatur in Frage kommen. Zirkulierende Spiegel von FFAs korrelieren mit den Messungen der Insulinresistenz im lebenden Organismus bei Verwandtschaft ersten Grades von Diabetes mellitus Typ 2 Patientinnen. Neuste Studien zeigten, dass die Verabreichung von FFAs an gesunde Probanden eine Insulinresistenz hervorrufen kann. Auch Defekte in der IRS-1 assoziierten PI3-Kinase Aktivität wurden registriert. FFAs scheinen auch die hepatische Glukoseproduktion zu beeinflussen. Diese beiden Effekte der FFAs, Steigerung der hepatischen Glukoseproduktion und Senkung der Insulinsensivität der Skelettmuskulatur, führten Bergman zu der „single-gateway-Hypothese“. Demnach ist die vermehrte Adipozyten-Lipolyse für die hepatische und periphere Insulinresistenz verantwortlich. Die Lipolyse in den Adipozyten könnte durch die Hemmung der antilipolytischen Eigenschaft von Insulin und durch vermehrte lipolytische Stimuli (Katecholamie) angeregt werden.

3.6 Insulinresistenz in PCOS: Fortschritt und Paradoxie

Insulinresistenz in PCOS steht, wie bereits ausführlich beschrieben, im Zusammenhang mit einem postbindenden Defekt der Insulinrezeptorsignaltransduktion. Dieser Defekt konnte in isolierten Adipozyten, kultivierten Fibroblasten und in-vivo Skelettmuskulatur gezeigt werden. Neueste Untersuchungen lassen vermuten, dass eine erhöhte Serinphosphorylierung des Insulinrezeptors oder der nachfolgenden Signalproteine in die Pathogenese der Insulinresistenz bei PCOS involviert ist [Venkatesan]. Der für die Serinphosphorylierung verantwortliche Faktor ist jedoch noch Gegenstand genauester Untersuchungen.

Des Weiteren ist noch ungeklärt, wie eine vermehrte Serinphosphorylierung des Insulinrezeptors oder der folgenden Signalproteine einen ausschließlichen Defekt im metabolischen Signalweg von kultivierten PCOS-Hautfibroblasten auslösen kann. Der Mechanismus impliziert unterschiedliche Aufgaben von IRS-1 und IRS-2 in der Steuerung der metabolischen und mitogenen Effekte von Insulin. Zusätzlich tritt eine abnormale Interaktion der IRSs mit dem Insulinrezeptor auf. Jüngste Untersuchungen von PCOS-Muskelzellen zeigten einen Insulinrezeptor mit einer Punktmutation in der β -Untereinheit. Dieser mutierte Rezeptor aktiviert den metabolischen Signaltransduktionsweg der Insulinaktion. Die mitogene Antwort auf Insulin bleibt jedoch unbeeinträchtigt [Venkatesan].

Es scheinen Gewebsunterschiede in der Insulinresistenz bei PCOS vorzuliegen. Isolierte Adipozyten und kultivierte Hautfibroblasten von Frauen mit PCOS zeigten eine Resistenz gegenüber den metabolischen Effekten von Insulin auf. Studien über kultivierte PCOS-Skelettmuskelzellen ließen auf eine Insulinsensitivität schließen. Unter in-vivo Bedingungen kam es jedoch zu einer Insulinresistenz. Eine mögliche Erklärung dieser gewebsspezifischen Unterschiede ist, dass die Abnormalitäten der Insulinaktion in kultivierten Fibroblasten und in isolierten Adipozyten intrinsche Defekte widerspiegeln. Die Insulinresistenz in Skelettmuskelzellen ist einerseits durch Umweltfaktoren bedingt, oder es benötigt einer Interaktion mit Umweltfaktoren um eine zugrundeliegende, genetische Störung der Insulinaktion auszulösen [Venkatesan].

3.7 Diabetes mellitus

Aufgrund von Insulinresistenz und zentraler Adipositas sind Frauen mit PCOS einem erhöhtem Risiko für beeinträchtigte Glukosetoleranz (IGT) und Diabetes mellitus Typ 2 ausgesetzt. Ein großer Prozentsatz der adipösen PCOS-Patientinnen entwickeln bereits in der 3. Lebensdekade IGT und Diabetes mellitus 2. Frauen mit Diabetes mellitus Typ 2 haben wiederum eine höhere Prävalenz für polyzystische Ovarien (PCO) [Conn]. Auch Frauen mit Diabetes mellitus Typ 1 zeigen eine höhere Prävalenz an hyperandrogenämischen Erkrankungen, unter anderem PCOS und Hirsutismus [Escobar-Morreale].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Frauen mit PCOS ein deutlich erhöhtes Risiko für eine beeinträchtigte Glukosetoleranz und für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes bereits in frühen Jahren haben. Dieses Risiko ist bedingt durch profunde, periphere Insulinresistenz und Störungen in der Insulinsekretion. Die signifikanteste Abnormalität der Insulinwirkung bei PCOS Patientinnen sind die postbindenden Störungen des Signaltransduktionsweges. Des Weiteren kommt ein extrinsischer Faktor hinzu, der den Rezeptor bezüglich der Signalweiterleitung beeinflusst. Untersuchungen zeigten weiters, dass nicht alle Gewebe gleichermaßen eine intrinsische Insulinresistenz aufweisen. Der Insulinresistenz in PCOS-Skelettmuskelzellen liegt ein erworbener Defekt zugrunde. Außerdem besteht Grund zur Annahme, dass Insulinresistenz in PCOS-Adipozyten den Spiegel der FFAs erhöht. Dies wiederum führt zu einer peripheren Insulinresistenz. Einige weitere Faktoren z.B. TNF- α könnten die Insulinresistenz bei PCOS triggern.

4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

PCOS geht mit einer erhöhten Prävalenz der klassischen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen wie z.B. Adipositas, Hypertonie, Dyslipidämie und Insulinresistenz, einher. Jedoch gibt es bislang keine sicheren Beweise für vermehrte kardiovaskuläre Ereignisse bei PCOS [Chang].

4.1 Hypertonie

Frauen mit PCOS entwickeln häufiger einen Hypertonus bereits im reproduktiven Alter und nachhaltige Hypertonie entsteht möglicherweise im höheren Lebensalter bei Frauen mit dieser Erkrankung [Ehrmann]. Ein Prä-Hypertonus, gekennzeichnet durch einen systolischen Blutdruck von 120-139 mmHg oder einen diastolischen Blutdruck von 80-89 mmHg, birgt ein zweifach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Mortalität. Mittels einer 24-h-Blutdruckmessung konnte ein vermehrtes Risiko für Prä-Hypertonie bei PCOS-Patientinnen festgestellt werden.

4.2 Dyslipidämie

Dyslipidämie stellt die häufigste metabolische Veränderung bei PCOS dar. Ihre Prävalenz beträgt 70% und ist definiert durch die National Cholesterol Education Program Kriterien. PCOS wird mit einem atherogenetischen Lipoproteinprofil assoziiert. Charakteristisch dafür sind erhöhte Triglycerid- und LDL-Werte, sowie erniedrigte HDL-Werte. Die Veränderungen im Lipoprotein-Metabolismus sind assoziiert mit Insulinresistenz und Hyperandrogenämie. Testosteron reduziert die Lipoprotein-Lipase-Aktivität in Fettzellen und der antilipolytische Effekt von Insulin wird durch die Insulinresistenz gehemmt [Ehrmann]. Diese Abnormalitäten im Fettstoffwechsel sprechen nicht nur für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei PCOS, sondern gelten auch als unabhängige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und Myokardinfarkt [Dokras, Cussons, Wild].

4.3 Adipositas

Frauen mit PCOS sind generell häufiger adipös als alterskontrollierte Frauen und haben einen erhöhten BMI sowie eine erhöhte W/H-Ratio. Adipositas gilt als Risikofaktor für Atherosklerose, Hypertonie, Insulinresistenz und Dyslipidämie. Die androgene Form der Adipositas, erwiesen durch eine erhöhte W/H-Ratio, ist ein signifikanter und unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor. Des Weiteren begünstigt zentrale Adipositas die Entwicklung von beeinträchtigter Glukosetoleranz und Diabetes mellitus Typ 2.

4.4 Metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom ist ein Zusammenspiel von Faktoren, die das kardiovaskuläre Risiko und die Entwicklung eines Diabetes mellitus erhöhen. Es wird mit dem Vorhandensein von drei der fünf folgenden Kriterien definiert: viszerale Adipositas (>88 cm Bauchumfang), erhöhte Triglyceride (≥ 150 mg/dl), erniedrigtes HDL-C (< 50 mg/dl), Hypertonie ($\geq 130/85$ mmHg), erhöhte Nüchtern glukose (≥ 110 mg/dl).

Studien haben eine erhöhte Prävalenz des metabolischen Syndroms bei Frauen mit PCOS gezeigt (15%-44%). In „Third National Health and Nutrition Survey; NHANES“, einer großen, amerikanischen Studie im Zeitraum von 1988 bis 1994, betrug die Prävalenz des metabolischen Syndroms 23%. Darüber hinaus konnte ein 11-fach erhöhtes Risiko für das metabolische Syndrom bei PCOS-Frauen festgestellt werden. Vor allem junge PCOS-Frauen (<30a) hatten eine hohe Erkrankungsrate (24%), verglichen mit altersgleichen Kontrollfrauen (0%) [Dokras].

4.5 Endotheliale Funktion

Vaskuläre Dysfunktion ist ein frühzeitiges Ereignis im artherosklerotischen Prozess und sagt das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse voraus. Das Endothel regelt unter anderem die Thrombozytenadhäsion, Makrophagenmigration und den Lipidtransport. Seine Funktion wird durch eine Vielzahl von Faktoren, wie z.B. Nikotinabusus, Hypercholesterinämie, Hypertonie sowie schlecht eingestellten Diabetes mellitus, negativ beeinträchtigt. Neben der Freisetzung von Stickoxyd (NO) hat Insulin einen potenten vasodilatatorischen Effekt. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang

zwischen Insulinresistenz und endothelialer Dysfunktion bei jungen, adipösen Probanden, unabhängig von anderen klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, aufgezeigt werden. Auch junge, schlanke Frauen mit PCOS, die keine klassischen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen, zeigten in Studien eine Dysfunktion des Endothels [Palomba]. Andere Studien hingegen weisen darauf hin, dass normalgewichtige PCOS-Patientinnen ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren auch kein erhöhtes Risiko für eine vaskuläre Dysfunktion haben. Die Mehrzahl der übergewichtigen PCO-Frauen weist jedoch eine beeinträchtigte Endothelfunktion auf. Untersuchungen der Strömungsänderungen in Arterien unterstreichen das Vorhandensein vorzeitiger endothelialer Dysfunktion bei PCOS-Patientinnen und die Assoziation mit Insulinresistenz [Dokras].

4.6 Intima-Media Dicke

Eine erhöhte Intima-Media Dicke (IMT) gilt als ein weiterer Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Studien haben eine positive Korrelation zwischen Karotis-IMT und koronarer Artherosklerose nachgewiesen. Die artherosklerotischen Veränderungen der Karotis können mittels Dopplersonographie gemessen werden. Eine Studie an perimenopausalen Frauen konnte aufzeigen, dass PCOS-Frauen eine erhöhte IMT gegenüber Frauen ohne PCOS hatten. Gleiche Ergebnisse wurden für junge PCOS-Patientinnen gefunden [Dokras].

4.7 Arterielle-Kalzifizierung

Die Kalzifizierung koronarer Arterien spiegelt den Grad der Artherosklerose wider und stellt einen Risikofaktor für Myokardinfarkt und plötzlichen Herztod dar. Mittels Elektronenstrahltomographie konnte eine vermehrte arterielle Kalzifizierung bei PCOS-Patientinnen gegenüber einer Kontrollgruppe festgestellt werden. Talbott zeigte in ihrer Studie, dass die Kalzifizierung abhängig von den Merkmalen des metabolischen Syndroms war [Talbott]. Untersuchungen zeigten kollektiv artherosklerotische Veränderungen bei Frauen mit PCOS und dass Insulinresistenz, mehr als das PCOS selbst, dafür verantwortlich ist [Cussons, Glueck].

4.8 Chronische Entzündung

In den letzten Jahren wurden Marker für leichtgradige-chronische Entzündung immer mehr mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert. Als ein starker, unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und/ oder Schlaganfall wurde das „high-sensitivity C-reaktive Protein“ (hs-CRP) genannt. Bei Patientinnen mit abdominalem Fett bewirkt eine Makrophagen-Infiltration einen leichten Entzündungsprozess. Daher rührt nun die Überlegung, ob PCOS als eine Erkrankung mit chronisch-entzündlichem Prozess angesehen werden kann. Einige Studien konnten ein erhöhtes hs-CRP bei Frauen mit PCOS nachweisen. Andere wiederum zeigten, dass adipöse PCOS-Patientinnen annähernd gleiche hs-CRP-Werte hatten wie die ädipöse Kontrollgruppe.

Neben der Speicherung und Mobilisation von Fetten hat das Fettgewebe auch eine endokrinologische Funktion. Es setzt Zytokine und proinflammatorische Moleküle, wie IL-6 und TNF- α , frei. Die Konzentration von IL-6 und TNF- α korreliert mit der Fettmasse und dürfte mehr mit Adipositas, als mit PCOS zusammenhängen [Dokras, Cussons].

4.9 Beeinträchtigte Fibrinolyse

Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) ist ein Glykoprotein, dessen Aufgabe die Inhibierung der Plasminformation während der Plasminogenaktivierung und Fibrinolyse ist. Bei PCOS-Patientinnen konnte ein deutlich erhöhter Anstieg von PAI-1 vermerkt werden. Nicht nur bei PCOS, auch bei Diabetes mellitus Typ 2 und arteriell/ thrombotische Erkrankungen konnte eine erhöhte PAI-1 Aktivität mit Insulinresistenz in Zusammenhang gebracht werden. Daher besteht die Annahme, dass eine erhöhte PAI-1 Aktivität die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen fördert [Palomba, Ehrmann].

Während die genaue Epidemiologie noch nicht zur Gänze geklärt ist, weisen jüngste Studien auf einen starken Zusammenhang zwischen PCOS und kardiovaskulären Ereignissen hin.

Insulinresistenz und Adipositas scheinen als Mediatoren für Ventrikeldysfunktionen, endotheliale Abnormalitäten, Arterienversteifungen sowie für Karotis- und Koronararteriosklerose zu gelten. Dieser Mechanismus steht im Zusammenhang mit

verfügt man noch nicht über genügend Ergebnisse, um eine genaue Aussage über die Prävalenz der kardiovaskulären Ereignisse bei Frauen mit PCOS tätigen zu können.

5 Methoden

5.1 Design

Wir untersuchten prospektiv 256 Frauen mit diagnostiziertem PCOS und erhoben metabolische und hormonelle Daten. In weiterer Folge wurden all jene Patientinnen ermittelt, die eine Metformin-Therapie erhalten haben und zu einer Kontrolle in die Ambulanz wiedergekommen sind.

5.2 Einschluss/ Ausschluss Kriterien

Die Diagnose des PCOS basierte auf den Rotterdam Kriterien [The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored Consensus Workshop Group]. Krankheitsbilder mit einer ähnlichen klinischen Manifestation, z.B. Cushing Syndrom, kongenitale adrenale Hyperplasie, oder androgensezernierende Tumore mussten ausgeschlossen werden können. Dies erfolgte über laboranalytische Bestimmungen von Cortisol, ACTH, 17α OH-Progesteron und DHEAS. Oligo- und/oder Anovulation wurde durch Führung eines Menses-Kalenders bestimmt.

Die Definition des Hyperandrogenismus erfolgte über das Auftreten von Hirsutismus (Ferriman-Gallwey Score ≥ 6), Akne, Alopezie und/ oder erhöhte Androgenspiegel.

Polyzystische Ovarien wurden mittels Ultraschall seitens der FachärztInnen für Gynäkologie erhoben. Polyzystische Ovarien wurden definiert über das Vorhandensein von 12 oder mehr Follikeln in jedem Ovar, mit einem Durchmesser von 2-9 mm und/ oder vermehrtes ovariales Volumen (>10 ml) [The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored Consensus Workshop Group]. Cushing Syndrome, kongenitales adrenale Hyperplasie, Hyperprolaktinämie und androgensezernierende Tumore wurden mittels speziellen Laboranalysen (ACTH, Cortisol, DHEAS und 17α OH-Progesteron) ausgeschlossen.

5.3 Funktionelle Untersuchungen

Anthropometrische Daten (Größe, Gewicht, Hüftumfang, Bauchumfang s.u.) wurden von jeder Studienteilnehmerin erhoben. Eine Blutdruckmessung wurde nach zirka 5 Minuten in sitzender Position durchgeführt. Der Body-Mass-Index (BMI) wurde über Gewicht in Kilogramm dividiert durch Größe in Meter zum Quadrat (KG/m^2) ermittelt. Die Messung des Taillenumfangs erfolgte in stehender Position zwischen dem Rippenbogen und der Crista illiaca (Darmbeinkamm). Der Hüftumfang wurde in stehender Position am größten Umfang des Gesäßes gemessen [Wehr]. Die Ermittlung des Hirsutismus geschah über den modifizierten Ferriman-Gallwey Score. Die subkutane Fettverteilung wurde mittels LIPOMETER an 15 standardisierten Messpunkten erhoben.

5.4 Labormethoden

Es wurden Blutproben für die Bestimmung von hormonellen Parametern, Gesamt-Testosteron, freies-Testosteron, Sexualhormonbindendes-Globulin (SHBG), entnommen. Auch die metabolischen Parameter, Glukose, Insulin, C-Peptid, sowie ein Routinelabor inklusive Leber- und Nierenfunktion, wurden über Blutproben bestimmt.

Des Weiteren wurde bei allen Probandinnen ein oGTT durchgeführt. Die Studienteilnehmerinnen erhielten 75g Glukose in Wasser. Eine Blutabnahme erfolgte nach 30 min, 60 min sowie nach 120 min. Die Insulinresistenz wurde über den HOMA-Index errechnet. Der HOMA-Index ist das Produkt von Nüchtern-Insulin($\mu\text{U}/\text{ml}$) und Nüchtern-Glukose (mg/dl), dividiert durch 405 [Legro].

5.5 Statistik

Die zu Beginn der Studie erhobenen Stammdaten der Probandinnen wurden im Datenprogramm Microsoft® Excel (Version 2007) in Tabellen verwaltet und ausgewertet. Die Verläufe der metabolischen und hormonellen Parameter wurden ebenfalls in Microsoft® Excel dokumentiert und anschließend im Statistik-Programm SPSS 14.0 für Windows und Microsoft® Excel auf Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanz analysiert.

Die Arbeitshypothese wurde mittels t-Test für zwei unabhängige Stichproben auf ihre

Aussagekraft hin getestet. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

6 Ergebnisse

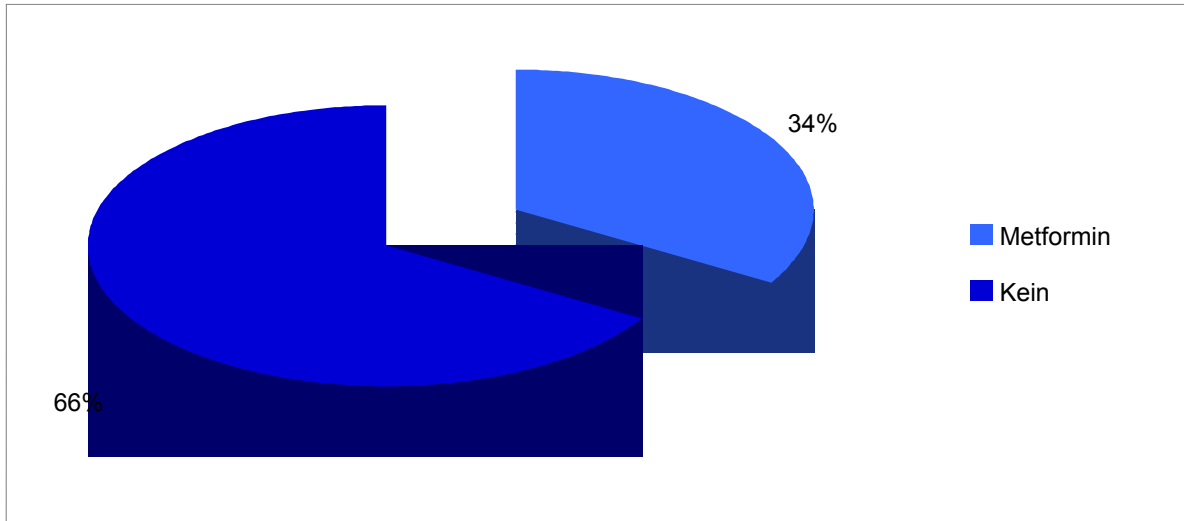


Abbildung 12: Erhaltene Therapie mit Metformin

Von den 256 untersuchten Patientinnen erhielten 86 Frauen (34%) eine medikamentöse Therapie mit dem Insulinsensitizer Metformin (Abb. 12). Davon wurden 37 Frauen (43%) nach zirka 3 Monaten in unserer Ambulanz erneut untersucht.

| | Referenzwerte | Vorher | | Nachher | | p (zweiseitig) |
|------------------|--------------------------------|------------|---------|------------|---------|----------------|
| | | Mittelwert | Std Abw | Mittelwert | Std Abw | |
| Gewicht | | 83,9 | + 24,9 | 82,8 | + 25,6 | 0,85 |
| BMI | [18,5-24,9 kg/m ²] | 30,2 | + 08,2 | 29,8 | + 08,4 | 0,83 |
| NBZ | [70-115 mg/dl] | 80,7 | + 06,8 | 87,6 | + 16,0 | 0,02 |
| Nüchtern Insulin | [70-115 mg/dl] | 9,6 | + 08,0 | 11,1 | + 08,8 | 0,46 |
| C-Peptid | [0,5-3,2 ng/ml] | 4,8 | + 02,7 | 5,7 | + 03,2 | 0,20 |
| Testosteron ges | [0,14-0,77 ng/ml] | 0,6 | + 00,3 | 0,5 | + 00,3 | 0,04 |
| Testosteron frei | [0,29-3,18 pg/ml] | 3,2 | + 01,3 | 2,6 | + 01,1 | 0,36 |
| SHBG | [19-177 nmol/l] | 47,3 | + 33,8 | 56,4 | + 49,7 | 0,08 |

Tabelle 4: Charakteristika der PCOS-Patientinnen vor und nach Metformintherapie

Der mittlere Gesamt-Testosteronspiegel sank unter Metformineinnahme von 0,6 [$\pm 0,3$] auf 0,5 [$\pm 0,3$] (Abb. 13). Auch die mittleren Serumwerte des freien-Testosterons sind von 3,2 [$\pm 1,3$] auf 2,6 [$\pm 1,1$] gesunken.

Eine weitere positive Auswirkung der medikamentösen Therapie erfuhren die SHBG-Serumwerte. Diese stiegen unter Metformin im Mittel von 47,3 [$\pm 33,8$] auf 56,4 [$\pm 49,7$] an.

Tendentiell war ein leichter positiver Trend auch im Körpergewicht zu verzeichnen. Dieses sank im Mittel von 83,9 [$\pm 24,9$] auf 82,8 [$\pm 25,6$].

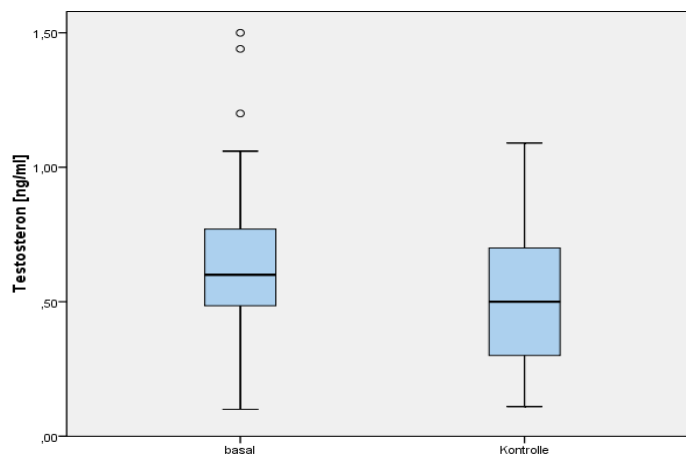


Abbildung 13: Testosteronwerte basal und nach Metformintherapie bei Frauen mit PCOS ($p=0,04$).

Der Nüchternblutzucker betrug im Mittel vor der Metformintherapie 80,7 [$\pm 6,8$]. Nach dreimonatiger Therapie betrug er im Mittel 87,6 [$\pm 16,0$]. Das mittlere Nüchtern-Insulin betrug vor Therapie 9,6 [$\pm 8,0$], nach drei Monaten 11,1 [$\pm 8,8$]. Die Konzentration des mittleren C-Peptids betrug vor Therapiebeginn 4,8 [$\pm 2,7$], nach drei Monaten 5,7 [$\pm 3,2$].

Unsere Untersuchungen zeigten eine starke Korrelation zwischen BMI und HOMA-Index ($r^2=0,49$; $p<0,01$).

Nur 9% der PCOS-Patientinnen mit Insulinresistenz wiesen einen pathologischen NBZ auf (Abb. 14).

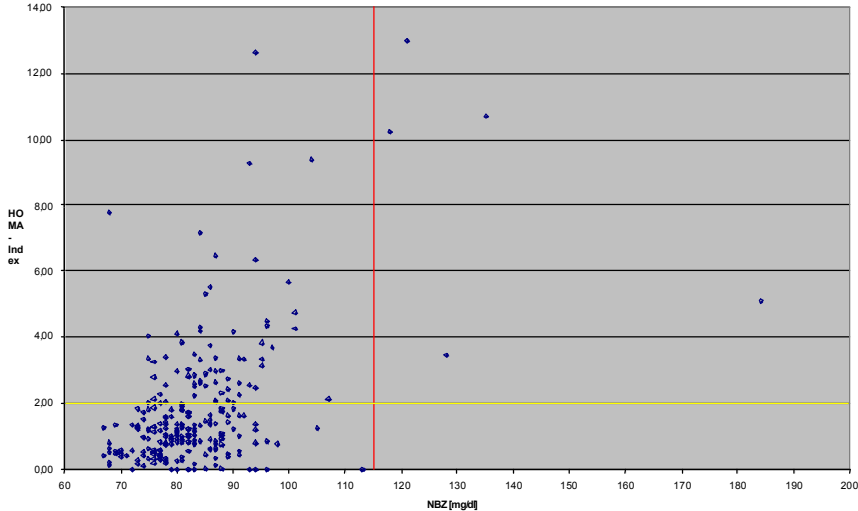


Abbildung 14: HOMA-Index (Normwert <2.0) und NBZ (Normwert <115mg/dl) bei Frauen mit PCOS.

7 Diskussion

In unserer Studie über die Wirkung von Metformin bei PCO-Syndrom kam es bereits nach 3 Monaten zu einer deutlichen hormonellen Verbesserung: der Gesamt-Testosteronspiegel sank im Mittel um 17%, der Serumspiegel des freien-Testosterons reduzierte sich im Mittel um 19%. Zusätzlich wurden die SHBG-Serumwerte in diesem Zeitraum positiv beeinflusst.

Wir konnten somit den, in einigen Studien bereits gezeigten, positiven Effekt von Metformin auf den Androgenhaushalt bestätigen [Lord, Palomba, Dunaif, Pasquali].

Metformin wurde 1994 erstmals bei Frauen mit PCOS verwendet. Bereits damals beschrieb Velazquez unter Metformintherapie eine signifikante Reduktion der Androgenspiegel, sowie eine Normalisierung der Menses [Velazquez].

Metformin-Interventionsstudien haben des Weiteren einen günstigen Einfluss von Metformin auf das Körpergewicht bzw. den BMI aufgezeigt. Tan et. al beschrieb nach sechsmonatiger Metformin-Einnahme eine signifikante Gewichtsreduktion in der übergewichtigen und adipösen PCOS-Kohorte [Tan].

In unserer Studie war dieser gewichtsreduzierende Effekt von Metformin nur bei einzelnen Patientinnen zu sehen. Ein Grund dafür könnte möglicherweise der zu kurze Beobachtungszeitraum von drei Monaten sein, während die meisten Studienangaben von einem Behandlungszeitraum von sechs Monaten ausgehen.

Eine Vielzahl von Studien hat gezeigt, dass Hyperinsulinämie und Insulinresistenz nicht nur die reproduktiven Probleme von Frauen mit PCOS verstärken, sondern auch eine Schlüsselfunktion in der Pathogenese der metabolischen Beeinträchtigungen einnehmen [Corbould].

Metformin hat einen bedeutenden Einfluss auf die vermehrt vorherrschende Insulinresistenz mit kompensatorischer Hyperinsulinämie bei PCOS-Patientinnen. In einer Metaanalyse von ISDs, bewirkte die Gabe von Metformin, verglichen mit Placebo, eine signifikante Abnahme der Nüchtern glukose und des Insulinspiegels [Lord]. Darüber hinaus bewirkt Metformin eine Verbesserung der Insulin-medierte Glukoseaufnahme [Diamanti-Kandarakis].

Die positiven Veränderungen von Metformin auf den Glukosestoffwechsel konnten in

unseren Untersuchungen zum Zeitpunkt der Kontrolle nicht nachgewiesen werden. Nach dreimonatiger Metformin-Therapie waren keine signifikanten Abnahmen von NBZ, Nüchtern-Insulin oder C-Peptid zu verzeichnen. Unser Untersuchungszeitraum von drei Monaten dürfte für dauerhafte Veränderungen im Glukosemetabolismus zu kurz gewesen sein. Die fehlenden oder sogar positiven Gewichtsveränderungen einiger Patientinnen könnten zum fehlenden Nachweis der metabolischen Verbesserung beigetragen haben.

In unserer Studie wiesen nur 9% der Patientinnen mit Insulinresistenz einen pathologischen NBZ auf, obwohl 45% der Patientinnen aufgrund des positiven HOMA-Index eine Insulinresistenz hatten. Dieses Ergebnis unterstreicht, dass der NBZ als Screeningparameter für Insulinresistenz unzureichend ist. Um eine genaue Aussage über die Insulinresistenz machen zu können, sollte daher die Berechnung des HOMA-Index oder anderer Parameter der Insulinresistenz in die PCOS-Routinediagnostik aufgenommen werden. Das Ziel dieser erweiterten Diagnostik ist es, das metabolische und kardiovaskuläre Risiko frühzeitig zu identifizieren und somit eine rechtzeitige Gesundheitsvorsorge und Therapie sicherstellen zu können.

Metformin ist in der PCOS-Therapie, aufgrund seines guten Wirkungsprofils, ein wichtiger Therapiebestandteil, jedoch fehlen in der Therapie noch standardisierte Richtlinien. Dies betrifft zum Beispiel die Einnahmedauer von Metformin. Es ist noch nicht geklärt, ob übergewichtige PCOS-Patientinnen die insulinsensitivierende Therapie ein Leben lang einnehmen sollten, oder nur bis zum Erreichen des Normalgewichts.

Die Limitationen unserer Studie sind das zahlenmäßig noch geringe Patientinnenkollektiv, sowie der Beobachtungszeitraum von drei Monaten. Diese Dauer der Untersuchung scheint vor allem für Veränderungen auf metabolischer und anthropometrischer Ebene noch zu gering zu sein.

Darüber hinaus wäre es von großem Interesse, die Gründe für den Therapieabbruch bzw. das Nicht-Wahrnehmen der Kontrolltermine bei einzelnen Patientinnen zu erheben. Unter Umständen können hier eine nicht suffiziente Compliance der Patientinnen, ein zu geringer, subjektiver Therapieerfolg oder Unverträglichkeitsreaktionen im engeren Sinne zu Grunde liegen. Da etwa 2 von 100 Personen unter Metforminbehandlung Unverträglichkeitserscheinungen zeigen, wäre

in Zukunft zu prüfen, ob pharmakogenetisch auf eine mögliche Unverträglichkeit hin untersucht werden sollte, um Zwischenfällen und Non-Compliance rechtzeitig vorbeugen zu können. Handelt es sich um Letzteres, stellt sich die Frage, ob PCOS-Patientinnen vor Therapieantritt routinemäßig auf vorhandene, hepatische Metformin-Carrier untersucht werden sollten. Mittlerweile weiß man, dass im Metforminmetabolismus zwei wichtige intrahepatische Calcium-Transporter, OCT1 und OCT2, zu tragen kommen [Choi, Nies]. OCT1 ist an der basolateralen Seite der Hepatozyten lokalisiert. Die Metforminaufnahme über diesen Calciumtransporter ist ein entscheidender Schritt für den glukosesenkenden Effekt von Metformin. Bei einigen genetischen Varianten im OCT1-Gen ist die glukosesenkende Wirkung beeinträchtigt [Becker, Zhou]. Die Erweiterung der PCOS-Diagnostik auf Varianten im OCT1-Gen könnte möglicherweise einen Therapieabbruch in vielen Fällen verhindern.

In Österreich dürften rund 600 000 Frauen unter einem Polyzystischen Ovar Syndrom leiden. Die Tatsache, dass so viele Frauen betroffen sind, war bislang nicht allgemein bekannt. Wichtige Symptome wie vermehrter Haarwuchs – („Damenbart“) - und die damit verbundenen klinischen Folgen werden häufig nicht mit dieser Erkrankung in Verbindung gebracht.

Eine laborchemische und funktionelle Basis-Untersuchung zur Feststellung eines PCOS beläuft sich auf rund 300 Euro. Diesem initialen Kostenaufwand steht eine Einsparung in den Folgeerkrankungen – Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheiten, Insult – bei Patientinnen mit PCOS gegenüber. Zudem ist die medikamentöse Therapie vergleichsweise kostengünstig. Allein für Metformin beträgt der monatliche Kostenaufwand rund 7-8 Euro, und liegt damit deutlich unter den Therapiekosten für eventuelle Folgekrankheiten

Die Wahrnehmung des PCOS als Tabuthema für Frauen sollte in der Öffentlichkeit über Medien, Homepages und Selbsthilfegruppen verstärkt thematisiert werden. Zudem sollte das Krankheitsbild PCOS von Fehlvorstellungen befreit werden, um den einzelnen Betroffenen die Möglichkeit zu Selbstfindung und -entfaltung zu geben. Vor allem die Gründung von Selbsthilfe-Einrichtungen wäre für die nachhaltige Umsetzung von Therapiekonzepten ein wesentlicher Faktor.

Die klinische Wahrnehmung von PCOS betrifft viele medizinische Disziplinen von InternistInnen, GynäkologInnen, KinderärztInnen, AllgemeinmedizinerInnen und DermatologInnen bis hin zu PsychologInnen/ PsychiaterInnen. Es sollte vermehrt auf das Empfinden und die Chancengleichheit der betroffenen Frauen eingegangen und das öffentliche Bewusstsein verbessert werden.

Frühzeitige Diagnostik ist besonders wichtig bei Kindern und Jugendlichen, da Adipositas und hormonelle Veränderungen gerade in der Pubertätsentwicklung von Betroffenen von großer psychologischer und sozialer Relevanz sind.

Die Conclusio dieser Arbeit ist, dass Frauen mit PCOS einem substantiell erhöhten Risiko für beeinträchtigte Glukosetoleranz und Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 bereits in jungen Jahren ausgesetzt sind. Die beeinträchtigte Glukosetoleranz beruht auf einer zunehmenden peripheren Insulinresistenz und Störungen in der Insulinsekretion- bei adipösen, aber durchaus auch bei vielen nicht adipösen Patientinnen.

Das Ziel dieser Studie war, Störungen im Insulinstoffwechsel bei den Probandinnen zu detektieren, sowie die Auswirkungen der insulin-sensitivierenden Therapie mit Metformin auf hormoneller und metabolischer Ebene festzustellen.

Unsere Resultate zeigen, dass die Bestimmung des Nüchternblutzuckers nicht ausreicht, um eine qualitative Aussage über den Glukosestoffwechsel machen zu können und zumindest ein Glukosetoleranztest zur Diagnostik durchgeführt werden sollte.

Damit kann ein frühzeitiges therapeutisches Handeln ermöglicht und Folgeerkrankungen, wie Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskuläre Komplikationen abgewendet werden. Die Prävention der Folgeerscheinungen bedeutet des Weiteren auch Kosten im Gesundheitswesen einzusparen.

Die Behandlung der Insulinresistenz beruht auf Verbesserung der Sensitivität der peripheren Gewebe gegenüber Insulin. Einheitliche Richtlinien einer Insulin-sensitivierenden Therapie gibt es zurzeit jedoch nicht und Präparate müssen off-label angewandt werden. Die Erarbeitung eines länderübergreifenden Standards der Metformintherapie wäre daher ein notwendiger Schritt, um die PCOS-Behandlung zu optimieren.

8 Literaturverzeichnis

Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 Aug 9;293(6543):355-9. PubMed PMID: 3089520;

Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009 Feb;91(2):456-88.

Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshetian AG, O'Keefe M, Ghazzi MN; PCOS/Troglitazone Study Group. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Apr;86(4):1626-32.

Becker ML, Visser LE, van Schaik RH, Hofman A, Uitterlinden AG, Stricker BH. Genetic variation in the multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein influences the glucose-lowering effect of metformin in patients with diabetes: a preliminary study. *Diabetes*. 2009 Mar;58(3):745-9.

Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006 Nov-Dec;12(6):673-83.

Boomsma CM, Fauser BC, Macklon NS. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med*. 2008 Jan;26(1):72-84.

Chang AY, Wild RA. Characterizing cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome: more than the sum of its parts? *Semin Reprod Med*. 2009 Jul;27(4):299-305.

Choi MK, Song IS. Organic cation transporters and their pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2008;23(4):243-53.

Conn JJ, Jacobs HS, Conway GS. The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Jan;52(1):81-6.

Corbould A, Kim YB, Youngren JF, Pender C, Kahn BB, Lee A, Dunaif A. Insulin resistance in the skeletal muscle of women with PCOS involves intrinsic and acquired defects in insulin signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005 May;288(5):E1047-54.

Cussons AJ, Stuckey BG, Watts GF. Cardiovascular disease in the polycystic ovary syndrome: new insights and perspectives. *Atherosclerosis*. 2006 Apr;185(2):227-39.

Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992; 57: 505-13.

Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Mol Med*. 2006 Jul;12(7):324-32.

Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Tsianateli T, Bergiele A. Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 1998 Mar;138(3):269-74.

Dokras A. Cardiovascular disease risk factors in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med*. 2008 Jan;26(1):39-44.

Dunaif A; Medscape. Drug insight: insulin-sensitizing drugs in the treatment of polycystic ovary syndrome--a reappraisal. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008 May;4 (5):272-83.

Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*. 1997 Dec;18(6):774-800.

Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005 Mar 24;352(12):1223-36.

Escobar-Morreale HF, Roldán B, Barrio R, Alonso M, Sancho J, de la Calle H, García-Robles R. High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Nov;85(11):4182-7.

Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod.* 2002 Nov;17(11):2858-64.

Glueck CJ, Morrison JA, Goldenberg N, Wang P. Coronary heart disease risk factors in adult premenopausal white women with polycystic ovary syndrome compared with a healthy female population. *Metabolism.* 2009 May;58(5):714-21.

Golland IM, Elstein ME. Results of an open one-year study with Diane-35 in women with polycystic ovarian syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 1993 May 28;687:263-71.

Hahn S, Benson S, Elsenbruch S, Pleger K, Tan S, Mann K, Schedlowski M, van Halteren WB, Kimmig R, Janssen OE. Metformin treatment of polycystic ovary syndrome improves health-related quality-of-life, emotional distress and sexuality. *Hum Reprod.* 2006 Jul;21(7):1925-34.

Harwood K, Vuguin P, DiMartino-Nardi J. Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in youth. *Horm Res.* 2007;68(5):209-17.

Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981 Aug 1;140(7):815-30.

Herold G. *Innere Medizin.* Herold, Köln 2007.

Heutling D, Schulz H, Randeve H, Dodt C, Lehnert H. Polycystic ovary syndrome: Prototype of a cardiometabolic syndrome. *Internist (Berl)* 2007; 48: 144-53.

Himelein MJ, Thatcher SS. Polycystic ovary syndrome and mental health: A review. *Obstet Gynecol Surv.* 2006 Nov;61(11):723-32.

Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007 Jul 19;357(3):266-81.

Homburg R. Androgen circle of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2009 Jul;24(7):1548-55.

Horn F et al..*Biochemie des Menschen.* 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003

Jones GL, Hall JM, Balen AH, Ledger WL. Health-related quality of life measurement in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *HumReprod Update.* 2008 Jan-Feb;14(1):15-25.

Kuhl H. Comparative pharmacology of newer progestogens. *Drugs.* 1996 Feb;51(2):188-215.

Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv.* 2004 Feb;59(2):141-54.

Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;

Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther.* 2006 Jul-Aug;19(4):210-23.

Möller R, Tafeit E, Pieber TR, Sudi K, Reibnegger G. Measurement of subcutaneous adipose tissue topography (SAT-Top) by means of a new optical device, LIPOMETER, and the evaluation of standard factor coefficients in healthy subjects. *Am J Hum Biol.* 2000 Mar;12(2):231-239.

Nies AT, Koepsell H, Winter S, Burk O, Klein K, Kerb R, Zanger UM, Keppler D, Schwab M, Schaeffeler E. Expression of organic cation transporters OCT1(SLC22A1)and OCT3 (SLC22A3) is affected by genetic factors and cholestasis in human liver. *Hepatology.* 2009 Oct;50(4):1227-40.

Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril.* 2002 Jun;77(6):1095-105.

Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F Jr. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *EndocrRev.* 2009 Feb;30(1):1-50.

Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004 Jan;81(1):19-25.

Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, Vicennati V, Gagliardi L, Colitta D, Fiorini S, Cognigni GE, Filicori M, Morselli-Labate AM. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Aug; 85(8):2767-74.

Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends Endocrinol Metab.* 2003 Oct;14(8):365-70.

Seow KM, Juan CC, Hwang JL, Ho LT. Laparoscopic surgery in polycystic ovary syndrome: reproductive and metabolic effects. *Semin Reprod Med* 2008; 26: 101-10.

Spritzer PM, Lisboa KO, Mattiello S, Lhullier F. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 May;52(5):587-94.

Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Boudreaux MY, Edmundowicz DA, Guzick DS. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Nov;89(11):5454-61.

Tan S, Hahn S, Benson S, Janssen OE, Dietz T, Kimmig R, Hesse-Hussain J, Mann K, Schedlowski M, Arck PC, Elsenbruch S. Psychological implications of infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2008 Sep;23(9):2064-71.

Tan S, Hahn S, Benson S, Dietz T, Lahner H, Moeller LC, Schmidt M, Elsenbruch S, Kimmig R, Mann K, Janssen OE. Metformin improves polycystic ovary syndrome symptoms irrespective of pre-treatment insulin resistance. *Eur J Endocrinol*. 2007 Nov;157(5):669-76.

Tasali E, Van Cauter E, Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome and Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med Clin*. 2008 Mar;3(1):37-46.

Taylor AE. Understanding the underlying metabolic abnormalities of polycystic ovary syndrome and their implications. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Dec;179(6 Pt2):S94-S100.

Venkatesan AM, Dunaif A, Corbould A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: progress and paradoxes. *Recent Prog Horm Res*. 2001;56:295-308.

Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism*. 1994 May;43(5):647-54.

Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2009 Oct;161(4):575-82.

Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, Ranney GB. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985 Nov;61(5):946-51.

Zhou K, Donnelly LA, Kimber CH, Donnan PT, Doney AS, Leese G, Hattersley AT, McCarthy MI, Morris AD, Palmer CN, Pearson ER. Reduced-function SLC22A1 polymorphisms encoding organic cation transporter 1 and glycemic response to metformin: a GoDARTS study. *Diabetes.* 2009 Jun;58(6):1434-9.

9 Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Pathogenese des PCOS | 15 |
| Abbildung 2: Ferriman-Gallwey Score aus dem Jahr 1961 [Hatch]. | 25 |
| Abbildung 3: Darstellung der Lipometer-Messpunkte [www.lipometer.com]. | 27 |
| Abbildung 4: Sonographische Darstellung polyzystischer Ovarien [www.pcos-syndrom.at/bilder/ultraschallbild_pcos_gr.jpg]. | 28 |
| Abbildung 5: Wirkmechanismus von Metformin | 32 |
| Abbildung 6: Zielgewebe und Auswirkungen von Insulin [Legro]. | 36 |
| Abbildung 7: Insulinrezeptor-Signaltransduktionsweg [Venkatesan]. | 37 |
| Abbildung 8: Insulinwirkung in PCOS-Adipozyten und -Fibroblasten [Diamanti- Kandarakis]. | 38 |
| Abbildung 9: Insulinwirkung in PCOS-Skelettmuskulatur: in-vivo und in-vitro [Diamanti- Kandarakis]. | 42 |
| Abbildung 10: Insulinwirkung in PCOS-Thekazellen [Diamanti-Kandarakis]. | 43 |
| Abbildung 11: mögliche Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen bei PCOS [Chang]. | 50 |
| Abbildung 12: Erhaltene Therapie mit Metformin | 55 |
| Abbildung 13: Testosteronwerte basal und nach Metformintherapie bei Frauen mit PCOS ($p=0.04$). | 56 |
| Abbildung 14: HOMA-Index (Normwert <2.0) und NBZ (Normwert $<115\text{mg/dl}$) bei Frauen mit PCOS. | 1 |

10 Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Mögliche Phänotypen des PCOS basierend auf Vorhandensein oder Fehlen von Oligo- oder Anovulation, Hyperandrogenämie, polyzystische Ovarien und Hirsutismus und die Definition nach NIH, Rotterdam und AE-PCOS-Kriterien [Azziz]. | 13 |
| Tabelle 2: OGTT-Normalwerte | 26 |
| Tabelle 3: Auswertung des HOMA-Index..... | 26 |
| Tabelle 4: Charakteristika der PCOS-Patientinnen vor und nach Metformintherapie | 55 |

11 Abkürzungen

| | |
|----------------------------------|---|
| PCOS | Polyzystisches Ovar Syndrom |
| PCO | polyzystische Ovarien |
| oGTT | oraler Glukosetoleranz Test |
| IR | Insulinresistenz |
| HOMA-Index | Homeostasis Model Assessment |
| NBZ | Nüchternblutzucker |
| SHBG | Sexualhormon-bindendes Globulin |
| LH | Luteotropes Hormon |
| FSH | Follikelstimulierendes Hormon |
| 17-β-HSD | 17 beta Hydroxysteroiddehydrogenase |
| GnRH | Gonadotropin-Releasing-Hormon |
| WHR | Waist to Hip-Ratio |
| LDL | low density Lipoprotein |
| VLDL | very low density Lipoprotein |
| HDL | high density Lipoprotein |
| OSA | obstruktive Schlafapnoe |
| BMI | Body Mass Index |
| DHT | Dihydrotestosteron |
| IGF | Insulin-like growth factor |
| AGA | Androgenetische Alopezie |
| AN | Akanthosis nigricans |
| HAIR-AN | Hyperandrogenismus, Insulinresistenz und AN-Syndrom |
| CAH | congenitale adrenale Hyperplasie |
| DHEAS | Dehydroepiandrosteronsulfat |
| TSH | Thyreoidea-stimulierendes Hormon |
| ACTH | Adrenocorticotropin |
| HbA1c | Hämoglobin A1c |
| IGT | beeinträchtigte Glukosetoleranz |
| LHRH-Test | Gonadotropin-Releasing-Hormon-Test |
| SAT-TOP | Subcutaneus-Adipose-Tissue-Topography |
| CT | Computertomographie |

| | |
|--------------------------------|--|
| MR | Magnetresonanztomographie |
| DXA | dual energy X-ray absorptiometry |
| NNR | Nebennierenrinde |
| LOD | laparoscopic ovarien drilling |
| IGR-1 | Insulin-like growth factor 1 |
| IRS-1 | Insulin-Rezeptor-Substrat-1 |
| IRS-2 | Insulin-Rezeptro-Substrat-2 |
| PI3-K | Phosphatidylinositol 3-Kinase |
| SH2-Domäne | Src-homology 2 |
| GLUT 4 | Glukosetransporter 4 |
| PKC | Proteinkinase C |
| TNF-α | Tumornekrosefaktor Alpha |
| FFA | freie Fettsäure |
| StAR | Steroidogenic acute regulatory Protein |
| P450 scc | Cytochrom P450, Familie 11, Subfamilie A, Polypeptid 1 |
| 3β-HSD | 3 beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase |
| CYP-17 | 17-alpha-Hydroxylase |
| NO | Stickoxyd |
| IMT | Intima-Media-Dicke |
| hs-CRP | high-sensitivity C-reaktives Protein |
| IL-6 | Interleukin 6 |
| PAI-1 | Plasminogenaktivator Inhibitor-1 |
| z.B | zum Beispiel |
| min | Minuten |

12 Anhang

12.1 Patienteninformation und Einwilligungserklärung

für die Teilnahme an der klinischen Studie zur Untersuchung der Ursache und Behandlungsmöglichkeit bei Frauen mit übermäßigem Haarwuchs (Hirsutismus = männl. Behaarungstypus bei Frauen)

Sehr geehrte Frau

Name

Geburtsdatum

Zweck dieser klinischen Studie ist es, Ursache und mögliche medizinische Zusammenhänge des unerwünschten Haarwachstums (Hirsutismus) bei Frauen herauszufinden.

Es ist bekannt, dass Hirsutismus möglicherweise Vorbote einer späteren diabetischen Stoffwechsellage (Zuckerkrankheit), (ungewollter) Fettleibigkeit und/oder des polyzystischen Ovar-Syndroms (PCO=zystisch veränderte Eierstöcke) sein kann. Herauszufinden, ob dies möglicherweise ererbte Ursachen hat, ist ebenfalls Ziel dieser Untersuchung.

Geplante Maßnahmen: Durch das Ausfüllen eines speziell dafür entworfenen Fragebogens und die Durchführung einiger medizinischer Tests (Body-Mass-Index=BMI, Hormonstatus, DNA-Analyse (separate Einverständniserklärung), LHRH-Test, oraler Glucosetoleranztest, Ultraschall Untersuchung) können wichtige Rückschlüsse auf die Entstehung und zukünftige Entwicklung von Hirsutismus, Fettleibigkeit und PCO-Syndrom gezogen werden. Möglicherweise ergeben sich aus den so gewonnenen Erkenntnissen auch neue Behandlungsmaßnahmen bzw. Vorbeugestrategien gegen unerwünschtes Haarwachstum, Fettleibigkeit und zystisch veränderte Eierstöcke. Die dazu erforderlichen Untersuchungen werden nach Terminvereinbarung (ohne Wartezeit) in der Endokrinologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin durchgeführt. Dafür erforderlich ist von allen

Teilnehmerinnen die Bereitschaft zu einer Blutabnahme. Kontrollen nach 6 und 12 Monaten sind vorgesehen.

Die erarbeiteten Daten werden streng vertraulich und nur zu wissenschaftlichen Zwecken verwendet. Bei Fragen wenden Sie Sich bitte an Frau Prof. Obermayer-Pietsch (Tel. 0316-385-80253) oder Frau Prof.Kopera (Tel.0316-385-81817).

Die Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig und ohne anfallende Kosten für Sie.

Einverständniserklärung

Ich habe die Patienteninformation zur geplanten klinischen Studie zur Untersuchung der Ursache und Behandlungsmöglichkeit bei Frauen mit übermäßigem Haarwuchs im Gesicht (Hirsutismus = männlichem Behaarungstypus bei Frauen) verstanden und bin mit den Untersuchungen zu den geplanten Bedingungen einverstanden. Ich wurde von Prof. Obermayer-Pietsch/Prof.Kopera und MitarbeiterInnen mündlich darüber informiert. Meine Teilnahme ist freiwillig.

Datum:.....

Unterschrift:

.....

.....

.....

Name der aufklärenden Facharztes

Unterschrift des Facharztes

12.2 Patientinnen-Fragebogen

Zur Untersuchung der Ursache und Behandlungsmöglichkeit bei Frauen mit übermäßigem Haarwuchs (Hirsutismus=männl. Behaarungstypus bei Frauen)

Name.....

Studiennummer.....

Geburtsdatum.....Telefon.....Kontrolluntersuchung 1 – 2 – 3

| | | |
|--------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| übermäßige Behaarung ja/nein | Wo (siehe Abbildung) | Seit wann? |
| Haarentfernung mittels Zupfen | Wo? | Wie oft? |
| Haarentfernung mittels Rasur | Wo? | Wie oft? |
| Haarentfernung mittels..... | Wo? | Wie oft? |
| vermehrter Haarausfall ja/nein | Wo? | Seit wann? |
| Akne ja/nein | Fettige Haut ja/nein | dunkle Hautverfärbung ja/nein |
| Grösse.....cm | | Bauchumfang: |
| Gewicht.....kg | Gewicht ↑kg oder ↓.....kg | Hüftumfang: |
| Begleiterkrankung: | | Medikamente: |
| Zuckerkrankheit ja/nein | Schilddrüsenerkrankung ja/nein | |
| Hochdruck ja/nein | Erhöhte Fettwerte ja/nein | |
| Pille ja/nein welche?..... | Spirale ja/nein welche?..... | |
| Familienanamnese: | Zuckerkrankheit | Wer? |

| | | |
|----------------------------------|------------------------------|------------------------|
| | | Alter bei Beginn? |
| | Adipositas | Wer? Alter bei Beginn? |
| Anzahl Geschwister:..... | Polycystisches Ovar-Syndrom | Wer? Alter bei Beginn? |
| Brüder...../ Schwestern..... | unerfüllter Kinderwunsch | Wer? Alter bei Beginn? |
| | „männlicher“ Haarwuchs | Wer? Alter bei Beginn? |
| | vermehrter Haarausfall | Wer? Alter bei Beginn? |
| Schwangerschaftsanamnese: | unerfüllter Kinderwunsch | seit |
| | unkompliz. Schwangerschaft | Zahl Jahr |
| | komplizierte Schwangerschaft | Zahl Jahr |
| | Fehlgeburt | Zahl Jahr |
| Zyklusanamnese: | Regelmäßig | unregelmäßig |
| | fehlender Zyklus seit..... | |
| Weitere Untersuchungen: | | Besonderes: |
| Hormonstatus ja/nein | Termin: | |
| LHRH-Test ja/nein | Termin: | |

| | | |
|------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| Glucosetoleranztest ja/nein | Termin: | |
| DNA ja/nein | Blutabnahme/Speichelabnahme | |
| Ultraschall Ovarien? ja/nein | Ovarien vergrößert ja/nein | PCOS bekannt?ja/nein seit |

Datum:..... Unterschrift:.....

12.3 Lebenslauf

Curriculum Vitae

Personalien

| | |
|--------------------|---|
| Vor- und Zuname | Barbara Lerchbaumer |
| Adresse | Zweinitz 90, 9343 Zweinitz |
| Telefon | +43 650 982 9697 |
| Email | <u>b.lerchbaumer@gmx.at</u> |
| Geburtstag | 19.03.1984 |
| Geburtsort | Friesach |
| Staatsbürgerschaft | Österreichisch |
| Familienstand | ledig |
| Glaubensbekenntnis | Römisch-katholisch |

Studium

| | |
|--|---|
| Humanmedizin, Medizinische Universität Graz | Seit 2003 (Abschluss des Studiums voraussichtlich April 2010) |
|--|---|

Schulische Ausbildung

| | |
|--|---|
| ORG St.Ursula der Diözese Gurk in Gurk | 1999 – 2003 Matura mit ausgezeichnetem Erfolg abgeschlossen |
| HLW St. Veit / Glan | 1998 – 1999 |
| Hauptschule Weitensfeld | 1994 – 1998 |
| Volksschule Zweinitz | 1990 – 1994 |

Famulaturen

| | |
|--|-----------------|
| Pädiatrie, San Antonio Hospital, Porto, Portugal | 2008 – 4 Wochen |
| Internistische Ordination Dr. Ausserwinkler, Villach | 2008 – 2 Wochen |
| Gynäkologie, Barmherzige Brüder, St. Veit/Glan | 2008 – 2 Wochen |
| Innere Medizin, Barmherzige Brüder, St. Veit/Glan | 2007 – 4 Wochen |
| Chirurgie, Deutsch Ordensspital, Friesach | 2006 – 3 Wochen |
| Kinder- und Jugendheilkunde, LKH Villach | 2005 – 3 Wochen |

Spezielle Studienmodule

| | |
|--|------|
| Dermatoonkologie | 2006 |
| Pathobiochemie des Bindegewebes..... | 2007 |
| Individualmedizin und Gesundheitsplanung | 2007 |
| Cased based Learning in Klinik und Praxis | 2008 |
| Modernste Methoden zur Messung der Bodycomposition.. | 2008 |

Praktikum im 6. Studienjahr

| | |
|-----------|---|
| 10 Wochen | Praktikum an der Abteilung für Orthopädie in der Privatklinik Althofen |
| 10 Wochen | Praktikum an der Abteilung für Innere Medizin im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder St. Veit/ Glan |
| 5 Wochen | Praktikum an der Abteilung für Pädiatrie im Dr. von Haunerschen Kinderspital in München |
| 5 Wochen | Famulatur Allgemeinmedizin bei Dr. Heidinger Peter in Krottendorf/ Voitsberg |

Weitere Tätigkeiten/ Qualifikationen

| | |
|---|-----------------------|
| Wissenschaftliche Mitarbeit am Zentrum für medizinische Grundlagenforschung / Universitätsklinikum Graz | Seit 2008 |
| Teddybär Krankenhaus Graz | Mitarbeiter seit 2005 |
| Basic medical Communication | 2008 |
| Einführung in die Akupunktur I und II | 2005 |
| Einführung in Traditionell Chinesische Medizin I und II | 2005 |
| Ausbildung zum Heimhelfer | 2002 |