

Diplomarbeit

**Peri- und postmenopausalen Frauen mit PCOS:
Glukosestoffwechsel und Komorbiditäten im Vergleich
zu Frauen ohne PCOS**

eingereicht von

Lorina Magdalena Wieser

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

Univ.-Profⁱⁿ. Dr.ⁱⁿmed.univ. Barbara Obermayer-Pietsch

Ines Föbl PhD, MSc

Graz, 01.03.2025

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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, 01.03.2025

Lorina Wieser e.h.

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Betreuerin Univ.-Profⁱⁿ. Dr.ⁱⁿ med.univ. Barbara Obermayer-Pietsch für die großartige Unterstützung, das ständige Beiseitestehen und die sehr herzlichen Begegnungen bedanken. Weiteres danke ich meiner Zweitbetreuerin Ines Föbl, PhD, MSc für die ausführliche Korrekturarbeit und Unterstützung. Ein großes Dankeschön an Katharina Eberhard, MA, die mich fachlich bei der statistischen Auswertung unterstützte und, gemeinsam mit Mag. Barbara Hutz und Cornelia Missbrenner, die Daten für diese Diplomarbeit zugänglich machten.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern, meinen Bruder, Bjarne und meine Freundinnen und Freunde, ohne die weder das Studium noch das Verfassen dieser Arbeit möglich gewesen wäre. Danke für eure Unterstützung, euren Beistand und dass ihr mein Leben mit so viel Freude und Liebe für mich füllt! Ich werde diese schöne Zeit des Studiums immer in guter Erinnerung behalten!

Zusammenfassung

Hintergrund

Das Polyzystische Ovar-Syndrom (PCOS) ist nicht auf die reproduktive Phase von Frauen beschränkt, sondern bleibt auch in der Zeit der Peri- und Postmenopause bestehen. Diese für PCOS-Frauen wichtige Lebensphase ist jedoch im Hinblick auf verschiedene Risikofaktoren für Stoffwechsel- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen bislang nur unzureichend erforscht. Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, die Prävalenz von PCOS, sowie damit assoziierte Komorbiditäten in der Peri- und Postmenopause zu evaluieren. Hierfür wurde über geeignete Einschlusskriterien eine Teilgruppe an Frauen der Kohorte der „Biomarkers in Personalized Medicine“ (BioPersMed) Studie der Universitätsklinik Graz untersucht.

Methoden

Die BioPersMed-Kohorte umfasst n=1022 Teilnehmer*innen im Alter von über 45 Jahren. Es handelt sich um eine longitudinale Studie mit regelmäßigen Besuchen, einschließlich umfangreicher endokriner, metabolischer und kardiovaskulärer diagnostischer Tests inklusive oraler Glukosetoleranztests (oGTT) mit begleitenden Insulin- und C-Peptidmessungen. Die Einteilung in die Gruppen PCOS- und Nicht-PCOS-Frauen erfolgte über Androgenspiegel und der von Patientinnen gegebenen Antworten in einem gemäß der Rotterdam-Kriterien erstellten Fragebogens. So wurde beispielsweise die Regelmäßigkeit der Menstruation vor der Menopause, vorbekannte polyzystische ovarielle Morphologie und die Frage nach einem unerfüllten Kinderwunsch erhoben. Der Vergleich von kardiovaskulären Risikofaktoren und metabolischen Parametern erfolgte zum einen zwischen PCOS- und Nicht-PCOS-Frauen und zum anderen unter Mitbetrachtung des menopausalen Status. Für eine detaillierte Betrachtung von Frauen mit ähnlichem Gewicht wurde ein paarweiser Vergleich über den Body-Mass-Index (BMI) zwischen postmenopausalen PCOS- und Nicht-PCOS-Frauen durchgeführt.

Ergebnisse

Von den BioPersMed-Teilnehmenden erfüllten n=305 (Altersdurchschnitt 55 Jahre) die Einschlusskriterien. Ein PCOS konnte bei n=51 Frauen (16,7 %) gefunden werden;

entsprechend bereits veröffentlichter Prävalenzen. Bei lediglich einer Patientin war die Diagnose PCOS vorbekannt. Der BMI war bei den PCOS-Frauen signifikant erhöht. Zudem hatten sie eine höhere Prävalenz für Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zu Nicht-PCOS-Frauen (17,6 % vs. 5,1 %, $p = 0,001$) und höhere Werte im oGTT für Glukose, C-Peptid und Insulin. Insbesondere bei postmenopausalen PCOS-Frauen war das Risiko hinsichtlich Diabetes und einem gestörten Glukosestoffwechsel im Vergleich zu postmenopausalen Nicht-PCOS-Frauen erhöht. Über den BMI paarweise verglichene postmenopausale Nicht-PCOS-Frauen wiesen deutlich niedrigere Androgenspiegel, aber ähnliche Glukosestoffwechselfparameter auf im Vergleich zu postmenopausalen PCOS-Frauen. Die über den BMI paarweise verglichenen PCOS-Frauen hatten signifikant häufiger eine arterielle Hypertonie (55,6 % vs. 27,8 %, $p = 0,017$) und einen unerfüllten Kinderwunsch (22,2 % vs. 2,8 %, $p = 0,024$) im Vergleich zu den Nicht-PCOS-Frauen.

Zusammenfassung

In bis zu 20 % aller Frauen ist PCOS auch in der Peri- und Postmenopause ein wichtiger kardiovaskulärer und metabolischer Risikofaktor. Wenngleich sich eine retrospektive Diagnose von PCOS schwierig gestaltet, könnten postmenopausale Frauen mit PCOS von einer individuellen Diagnose und Beratung profitieren. Die Ärzteschaft sollte ihr Bewusstsein für diese große Gruppe von Frauen schärfen, da diese selten die Chance auf eine frühere PCOS-Diagnose mit entsprechenden Therapiemöglichkeiten hatten. Trotzdem bedürfen sie einer individuellen Begleitung angesichts des kardiovaskulären Risikos.

Abstract

Background

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is not limited to the reproductive phase of women but also persists during the peri- and postmenopause. However, this phase of life has been insufficiently researched regarding various risk factors for metabolic and cardiovascular diseases. This diploma thesis aims to evaluate the prevalence of PCOS and associated comorbidities in the peri- and postmenopause. For this purpose, a subgroup of women of the cohort of the “Biomarkers in Personalized Medicine” (BioPersMed) study conducted at the University Hospital of Graz was examined using suitable inclusion criteria.

Methods

The BioPersMed cohort comprises n=1022 participants aged over 45 years. It is a longitudinal study with regular visits including comprehensive endocrine, metabolic, and cardiovascular diagnostic tests including oral glucose tolerance tests (oGTT) with concomitant insulin and C-peptide measurements. The classification into the groups of PCOS and non-PCOS women was based on androgen levels and the answers given by patients in a questionnaire designed according to the Rotterdam criteria. For example, the regularity of menstruation before menopause, known polycystic ovarian morphology, and the question of an unfulfilled desire to have children were recorded. The comparison of cardiovascular risk factors and metabolic parameters was conducted in PCOS and non-PCOS women on the one hand, and menopausal status was taken into account on the other. Body-Mass-Index (BMI) matching between postmenopausal PCOS and non-PCOS women was performed to analyze women of similar weight in detail.

Results

Out of the BioPersMed participants, n=305 (average age 55 years) met the inclusion criteria. PCOS was found in n=51 women (16.7 %), in line with previously published prevalences. Only one patient was diagnosed before with PCOS. The BMI was significantly higher in PCOS women; they showed a higher prevalence for type 2 diabetes mellitus in comparison to non-PCOS women (17.6 % vs. 5.1 %, $p = 0.001$) and increased values in the oGTT for

glucose, C-peptide, and insulin. In particular, postmenopausal PCOS women were at increased risk of diabetes and impaired glucose metabolism compared to postmenopausal non-PCOS women. BMI-matched non-PCOS women had significantly lower androgen levels but similar glucose metabolism parameters compared to PCOS women. The BMI-matched postmenopausal PCOS women were significantly more likely to have arterial hypertension (55.6 % vs. 27.8 %, $p = 0.017$) and an unfulfilled desire to have children (22.2 % vs. 2.8 %, $p = 0.024$) in comparison to non-PCOS women.

Summary

PCOS is an important cardiovascular and metabolic risk factor in up to 20 % of all women, even in the peri- and postmenopause. Although retrospective diagnosis of PCOS is difficult, postmenopausal women with PCOS could benefit from individualized diagnosis and counselling. Physicians should raise their awareness for this large group of women, who rarely had the chance of a previous PCOS diagnosis with appropriate treatment options. Nevertheless, they require individualized support given the cardiovascular risk.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	X
Abbildungsverzeichnis	XIII
Tabellenverzeichnis	XIV
1. Einleitung	1
1.1. Ätiologie des PCOS	2
1.2. Physiologie der Androgenproduktion bei Frauen	2
1.3. Pathophysiologie des PCOS	4
1.4. Menopause & menopausale Transition.....	5
1.5. Diagnostik des PCOS.....	7
1.5.1. Ovulatorische Dysfunktion.....	8
1.5.2. Bestimmung von PCOM	8
1.5.3. Hyperandrogenismus	9
1.5.4. Diagnosekriterien des PCOS nach der Menopause	10
1.6. Komorbiditäten	12
1.6.1. Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2.....	12
1.6.2. Weitere kardiovaskuläre Erkrankungen	15
1.6.3. Unerfüllter Kinderwunsch	17
1.6.4. Psychische Folgeerkrankungen	17
1.7. Ziele der Diplomarbeit.....	18
2. Materialien und Methoden	20
2.1. Studiendesign.....	20
2.2. Verwendete Parameter	21
2.3. Einschlusskriterien dieser Diplomarbeit.....	24
2.4. Einteilungen	25

2.5.	Statistische Methoden	28
3.	Ergebnisse	30
3.1.	PCOS-Phänotypen	30
3.2.	Einteilung in Subgruppen	30
3.3.	Demographische Daten	31
3.4.	Labor Sexualhormone	34
3.5.	Glukosestoffwechsel	40
3.6.	Unerfüllter Kinderwunsch	51
3.7.	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	52
3.8.	Korrelationsanalyse zwischen freiem Testosteron und Variablen des Glukosestoffwechsels	55
3.9.	Paarweise Zuordnung über den BMI	56
3.10.	Weitere Laborwerte	59
4.	Diskussion	62
4.1.	Prävalenz von PCOS & Auswertung anthropometrischer Daten	62
4.2.	T2DM & PreDM	63
4.3.	Glukose- und Insulinstoffwechsel	64
4.4.	Sexualhormone	67
4.5.	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	69
4.6.	Unerfüllter Kinderwunsch	71
4.7.	Weitere Laborparameter	71
5.	Stärken und Schwächen der durchgeführten Studie	73
6.	Konklusion und Ausblick	74
7.	Literaturverzeichnis	76
8.	Anhang	85

Abkürzungsverzeichnis

17-OHP	17-alpha-OH-Progesteron
A4	Androstendion
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AGS	Adrenogenitales Syndrom
AHT	Arterielle Hypertonie
ALAT	Alaninaminotransferase
AMH	Anti-Müller-Hormon
ASAT	Aspartataminotransferase
AUC	Area under the curve
BioPersMed	Biomarkers of Personalised Medicine
BMI	Body-Mass-Index
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEA-S	Dehydroepiandrosteron-Sulfat
E2	17-beta-Östradiol
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FAI	Freier Androgen Index
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
fT3	Freies Trijodthyronin
fT4	Freies Thyroxin
fTesto	Freies Testosteron
G0	Glukose Nüchternspiegel im Serum in mg/dl
G1	Glukosespiegel im Serum nach 30 Minuten nach Glukoseaufnahme in mg/dl
G2	Glukosespiegel im Serum nach 60 Minuten nach Glukoseaufnahme in mg/dl
G3	Glukosespiegel im Serum nach 120 Minuten nach Glukoseaufnahme in mg/dl

GGT	Gammaglutamyltransferase
Gmean	Mittelwert der 3 Glukosemessungen während des oGTT
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HA	Hyperandrogenismus
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	High density lipoprotein
HOMA-IR	Homeostasis model assessment: insulin resistance
HST	Harnstoff
I0	Insulin Nüchternspiegel im Serum in U/l
IFG	Erhöhte Nüchternglukose/impaired fasting glucose
IGT	Gestörte Glukosetoleranz/impaired glucose tolerance
Imean	Mittelwert der 3 Insulinmessungen während des oGTT
IR	Insulinresistenz
KHK	Koronare Herzkrankheit
LC/MS	Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung
LDL	Low density lipoprotein
LH	Luteinisierendes Hormon
mFG	Modifizierter Ferriman-Gallwey-Score
NNR	Nebennierenrinde
OA	Oligo-/Anovulation
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe Syndrom
PCOM	Polyzystische ovarielle Morphologie
PCOS	Polyzystisches Ovar-Syndrom
PG	Progesteron
Post-nicht-PCOS	Postmenopausale Nicht-PCOS-Frauen
Post-PCOS	Postmenopausale PCOS-Frauen

Prä-nicht-PCOS	Prämenopausale Nicht-PCOS-Frauen
Prä-PCOS	Prämenopausale PCOS-Frauen
PreDM	Prädiabetes
QUICK	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
SHBG	Sexualhormonbindendes Globulin
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
TSH	Thyreotropin
TT	Gesamttestosteron
UCP	C-Peptid im Urin
UCPCR	Urinary C-Peptide to Creatinine Ratio
UCR	Kreatinin im Urin

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Androgensynthese im Ovar	3
Abbildung 2: Stadien der reproduktiven Alterung bei Frauen	6
Abbildung 3: Modifizierter Ferriman-Gallwey-Score zur Beurteilung von Hirsutismus ...	10
Abbildung 4: Zeitverlauf der Entstehung von Diabetes Mellitus Typ 2	13
Abbildung 5: Flussdiagramm der für diese Diplomarbeit inkludierter Frauen	25
Abbildung 6: Einteilung in Subgruppen.....	31
Abbildung 7: Altersverteilung aller inkludierter Frauen	32
Abbildung 8: BMI im Vergleich zwischen den vier verschiedenen Subgruppen, Boxplot	33
Abbildung 9: HbA1c im Vergleich zwischen den vier Subgruppen, Boxplot	40
Abbildung 10: HOMA-IR im Vergleich zwischen den vier Subgruppen; Boxplot	41
Abbildung 11: QUICKI im Vergleich zwischen den vier Subgruppen, Boxplot.....	42
Abbildung 12: Matsuda-Index im Vergleich zwischen den vier Subgruppen, Boxplot.....	42
Abbildung 13: Glukosespiegel im oGTT im Vergleich zwischen Frauen mit und ohne PCOS	44
Abbildung 14: Glukosespiegel im oGTT im Vergleich zwischen den vier Subgruppen ...	44
Abbildung 15: Insulinspiegel im oGTT im Vergleich zwischen Frauen mit und ohne PCOS	45
Abbildung 16: Insulinspiegel im oGTT im Vergleich zwischen den vier Subgruppen	46
Abbildung 17: C-Peptid-Spiegel im oGTT im Vergleich zwischen Frauen mit und ohne PCOS	47
Abbildung 18: C-Peptid-Spiegel im oGTT im Vergleich zwischen den vier Subgruppen .	48
Abbildung 19: C-Peptid im Urin im Vergleich zwischen Frauen mit und ohne PCOS, Boxplot	49
Abbildung 20: UCPCR im Vergleich zwischen den vier Subgruppen, Boxplot.....	50
Abbildung 21: Screening Fragebogen "Für Frauen" der BioPersMed-Studie	85

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verwendete Parameter zur Einteilung der Frauen in PCOS und Nicht-PCOS gemäß der Rotterdam-Kriterien.....	26
Tabelle 2: Verteilung der PCOS-Phänotypen.....	30
Tabelle 3: Androgene aller inkludierten Frauen und im Vergleich zwischen PCOS und nicht-PCOS.....	35
Tabelle 4: Androgene im Vergleich zwischen den vier Subgruppen	36
Tabelle 5: Weitere Sexualhormone aller inkludierter Frauen und im Vergleich zwischen PCOS und nicht-PCOS.....	38
Tabelle 6: Weitere Sexualhormone im Vergleich zwischen den vier Subgruppen	39
Tabelle 7: Unerfüllter Kinderwunsch aller inkludierter Frauen und im Vergleich zwischen PCOS und nicht-PCOS.....	51
Tabelle 8: Unerfüllter Kinderwunsch im Vergleich zwischen den vier Subgruppen.....	51
Tabelle 9: Prävalenz von T2DM und PreDM bei allen inkludierten Frauen und im Vergleich zwischen PCOS und nicht-PCOS	52
Tabelle 10: Prävalenz von T2DM und PreDM im Vergleich zwischen den vier Subgruppen	52
Tabelle 11: Prävalenz weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren bei allen inkludierten Frauen und im Vergleich zwischen PCOS und nicht-PCOS.....	54
Tabelle 12: Prävalenz weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren im Vergleich zwischen den vier Subgruppen.....	54
Tabelle 13: Spearman-Korrelationsanalyse zwischen freiem Testosteron und Variablen des Glukosestoffwechsels bei allen inkludierten Frauen	55
Tabelle 14: Basismerkmale der über den BMI paarweise zugeordneten postmenopausalen PCOS und Nicht-PCOS-Frauen	56
Tabelle 15: Glukose und Insulinstoffwechsel im Vergleich der über den BMI paarweise zugeordneten postmenopausalen PCOS und Nicht-PCOS-Frauen	57
Tabelle 16: Kardiovaskuläre Risikofaktoren im Vergleich der über den BMI paarweise zugeordneten postmenopausalen PCOS und Nicht-PCOS-Frauen	58
Tabelle 17: Unerfüllter Kinderwunsch im Vergleich der über den BMI paarweise zugeordneten postmenopausalen PCOS und Nicht-PCOS-Frauen	58
Tabelle 18: Nierenlabor aller inkludierter Frauen	59

Tabelle 19: Leberlabor aller inkludierter Frauen.....	60
Tabelle 20: Schilddrüsenlabor aller inkludierter Frauen	60
Tabelle 21: Glukokortikoidwerte aller inkludierter Frauen.....	61

1. Einleitung

Das Polyzystische Ovar-Syndrom (PCOS) ist die häufigste endokrinologische Stoffwechselstörung bei Frauen [1]. Es handelt sich um ein komplexes metabolisches und endokrinologisches Syndrom mit einer weltweiten Prävalenz zwischen 4 und 21 % unter der weiblichen Bevölkerung [2]. Die starke Schwankung der Prävalenz ist darauf zurückzuführen, dass in der Vergangenheit Studien mit verschiedenen PCOS-Diagnosekriterien durchgeführt wurden [2]. Das PCOS ist durch drei zentrale Merkmale gekennzeichnet. Diese sind der klinische und/oder laborchemische Hyperandrogenismus (HA), die namensgebenden polyzystischen Ovarien (Polyzystische ovarielle Morphologie/PCOM) und eine ovarielle Dysfunktion mit unregelmäßigen Menstruationsblutungen, das heißt Oligo- bis Anovulation (OA) [3].

PCOS ist ein bedeutender kardiovaskulärer [4] und metabolischer Risikofaktor. Frauen mit PCOS weisen eine erhöhte Prävalenz für Adipositas, Diabetes Mellitus Typ 2 (T2DM), Hyperlipidämien, arterieller Hypertonie (AHT) und Obstruktives-Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) im Vergleich zu Frauen ohne PCOS auf [5]. Zusätzlich wirkt sich PCOS auf die Psyche aus. Die Prävalenz von Depressionen und Angststörungen ist höher bei PCOS-Frauen im Vergleich zu solchen ohne PCOS [6].

Trotz zahlreicher wissenschaftlicher Bemühungen seit der Erstbeschreibung im Jahr 1935 durch Stein & Leventhal [7] besteht weiterhin erheblicher Forschungsbedarf zum Thema PCOS. Im Jahr 2024 wurde das PCOS als „vernachlässigte Erkrankung der Frauen“ bezeichnet (Übers. d. Verf.) [8]. Eine Studie aus dem Jahr 2025 zeigt, dass die Diagnose PCOS, im Vergleich zur Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung, prozentual seltener bei den Gesundheitssystemen bzw. den Versicherern erfasst wird. Diese Diskrepanz zwischen Diagnose und Prävalenz weist auf die Unterdiagnostik von PCOS hin [9]. Insbesondere die peri- und postmenopausale Phase bei PCOS-Frauen ist bislang unzureichend erforscht und wurde von Teede et al. [8] als ein wichtiger Punkt für die nächsten Schritte in Bezug auf die PCOS-Forschung identifiziert. Folglich befasst sich diese Diplomarbeit mit peri- und postmenopausalen PCOS-Frauen wobei der Fokus auf einige wichtige kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten liegt.

1.1. Ätiologie des PCOS

Die Entstehung von PCOS ist multifaktoriell und nur unzureichend geklärt. Die Genetik spielt dabei eine wichtige Rolle. Mehrere Genloci, die mit PCOS in Zusammenhang stehen, wurden bereits identifiziert [10], eine weitere große Studie mit neuen Genloci befindet sich in Vorbereitung zur Publikation [11]. Die hohe Heritabilität von PCOS zeigt sich dadurch, dass weibliche Verwandte von Personen mit PCOS ein erhöhtes Risiko zur Ausprägung des Syndroms zeigen [12]. Auch Männer mit einer Mutter oder Schwester mit PCOS neigen zu einer Hyperandrogenämie. Folgen davon können bei Männern eine frühe androgene Alopezie, Übergewicht und Insulinresistenz (IR) bis T2DM sein. Damit ist bei diesen betroffenen Männern, genau wie bei den Frauen mit PCOS das kardiovaskuläre Risiko erhöht [1,13].

Zusätzlich haben Umweltfaktoren einen wichtigen Einfluss auf die Ausbildung eines PCOS. Hierzu zählen z.B. vermehrte Androgenexposition während und nach der Schwangerschaft [14], was zu PCOS-assoziierten epigenetischen Veränderungen führen kann [1]. Adipositas in der Kindheit mit daraus resultierender IR kann ebenfalls die Entstehung von PCOS begünstigen [14].

1.2. Physiologie der Androgenproduktion bei Frauen

Eine zentrale Rolle beim PCOS spielt der HA [15]. Physiologisch werden Androgene aus Cholesterin synthetisiert und stammen bei der Frau sowohl aus der Nebennierenrinde (NNR), als auch aus den Ovarien [14]. Zu den Vorläufermolekülen von Testosteron zählen Dehydroepiandrosteron (DHEA), Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEA-S) und Androstendion (A4) [16]. Eine Übersicht der Androgensynthese aus dem Ovar ist in Abbildung 1 zu sehen. Die im Ovar befindlichen Follikel enthalten je eine Eizelle und sind von Granulosazellen umgeben. In fortgeschritteneren Entwicklungsstadien der Follikel bildet sich eine äußere Schicht aus Stromazellen, die Theca folliculi [17], in welcher auch ovarielle Androgene synthetisiert werden. Die Cholesterinaufnahme für die Androgenbereitstellung erfolgt unter Einwirkung von luteinisierendem Hormon (LH). Bei Frauen wird ein Großteil des Testosterons in den Granulosazellen der Follikel in Östrogene umgewandelt. Hierfür wird das Enzym Aromatase benötigt, welches über den Einfluss von Follikelstimulierendem Hormon (FSH) entsteht [18]. FSH und LH werden aus dem Hypophysenvorderlappen freigesetzt. Gesteuert wird die Ausschüttung durch eine pulsatile

Freisetzung von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) aus dem Hypothalamus [18,19]. Das Anti-Müller-Hormon (AMH) entstammt aus den Granulosazellen kleiner antraler Follikel. Dies sind Follikel, welche sich in einem fortgeschrittenen Entwicklungsstadium befinden. In einem regelrechten Menstruationszyklus reift einer der antralen Follikel zum sprungreifen dominanten Follikel heran und es kommt zur Ovulation. AMH unterdrückt unter anderem das Wachstum der nicht-dominanten Follikel während des Menstruationszyklus. Die Höhe der AMH-Spiegel aus dem Blut korreliert positiv mit den vorhandenen Follikeln und kann zur Abschätzung der ovariellen Reserve herangezogen werden [18,20].

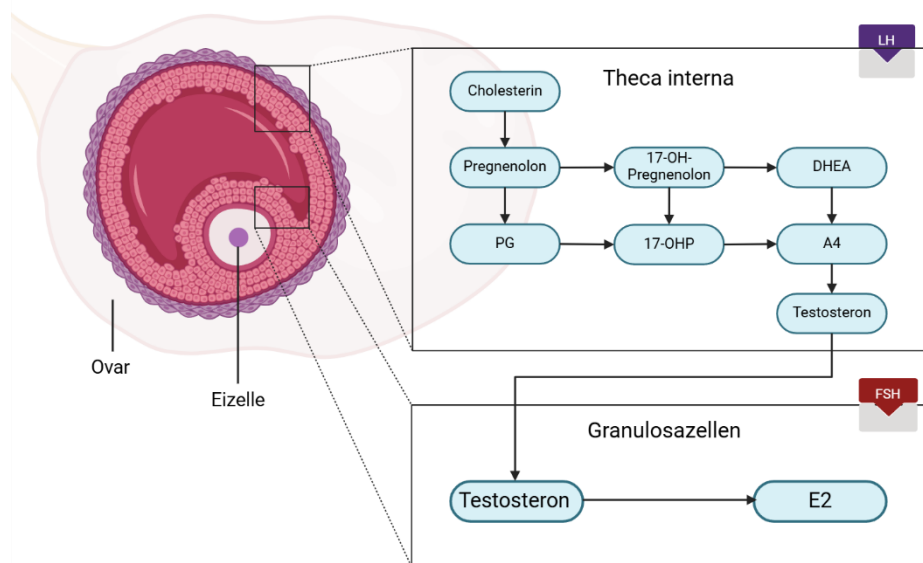


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Androgensynthese im Ovar

FSH = Follikelstimulierendes Hormon, LH = Luteinisierendes Hormon, PG = Progesteron, 17-OHP = 17-alpha-OH-Progesteron, DHEA = Dehydroepiandrosteron, A4 = Androstendion, E2 = 17-beta-Östradiol. Darstellung der Produktion der Androgene im Ovar. Links im Bild ist ein Follikel mit zentraler Eizelle, welche von innenliegenden Granulosazellen und äußeren Thekazellen umgeben ist, dargestellt. Unter dem Einfluss von LH entsteht in der Theca interna aus Cholesterin über verschiedene Zwischenstufen Testosteron, welches in den Granulosazellen mittels des Enzyms Aromatase zu Östradiol umgewandelt wird. Erstellt mittels BioRender.com. Adaptiert nach [17,21,22].

Androgene werden bei Frauen auch in den Nebennierenrinden (NNR) produziert, die mikroskopisch in drei Schichten unterteilt sind. Diese sind von außen nach innen gesehen die Zona glomerulosa, Zona fasciculata und Zona reticularis. Die Androgenproduktion erfolgt wie im Ovar über die gleichen Androgenvorstufen. Die Umwandlung von Cholesterin in Pregnenolon und weiter zu PG beginnt in der Zona glomerulosa, in der Zona fasciculata werden 17-OH-Pregnenolon und 17-OHP synthetisiert, bis in der Zona reticularis

DHEA und A4 gebildet werden. Testosteron entsteht nur in geringen Mengen. Über Sulfatierung entsteht das DHEA-S [18].

1.3. Pathophysiologie des PCOS

Beim PCOS kommt es in den meisten Fällen zu einer erhöhten Androgenproduktion durch die Ovarien, seltener liegt eine adrenerge Hyperandrogenämie vor [20]. Der HA kann bei 60-80 % der Frauen mit PCOS nachgewiesen werden [23].

Die pulsatile Freisetzung von GnRH ist bei vielen PCOS-Frauen gestört [3]. Da LH und FSH unterschiedliche Pulsfrequenzen von GnRH zur Freisetzung benötigen [17], führt die abnorme Pulsation bei PCOS-Frauen zu einer erhöhten LH-Ausschüttung mit Folge einer relativen FSH-Verminderung [3]. Dieser FSH-Mangel verhindert die ausreichende Bildung von Aromatase und damit die suffiziente Umwandlung von Testosteron in Östradiol, mit der Folge einer verstärkten Anreicherung von Testosteron [22]. Zusätzlich führt der LH-Überschuss zu einer vermehrten Androgenproduktion [3], woraus in Kombination die PCOS-assoziierte Hyperandrogenämie resultiert. [19,20]. Das Ungleichgewicht der hypophysären Hormone in Kombination mit der Hyperandrogenämie führt zu einer gestörten Follikulogenese mit fehlender Ovulation, wodurch sich die ovulatorische Dysfunktion mit resultierenden Zyklustempoanomalien bei PCOS erklären lassen. Über die ausbleibende Entwicklung eines dominanten Follikels und dessen Ovulation verbleiben mehrere Follikel in früheren Entwicklungsstadien. Das führt zu Follikelzysten, was der namensgebenden PCOM entspricht [20,22]. Unter einer Testosterontherapie bei Transgendermännern (diese Personen haben Ovarien) resultieren bei 80 % der Personen eine PCOM [24], was den Einfluss der Hyperandrogenämie bestätigt. AMH ist bei Frauen mit PCOS typischerweise erhöht. Die antralen Follikel reifen nicht regelrecht heran und produzieren folglich vermehrt AMH [20].

Ein weiteres zentrales Element bei Frauen mit PCOS ist die IR, welche häufig unabhängig von Übergewicht besteht und bei 50-80 % der PCOS-Frauen zu finden ist [15,23]. Die Mechanismen hinter der Entstehung der IR sind komplex und nicht vollständig geklärt. Eine Kombination aus verminderter Insulinsekretion, unzureichender Hemmung der Gluconeogenese der Leber [23] sowie Störungen in der Signaltransduktion der Insulinrezeptoren werden vermutet [25]. Durch die IR wird die Follikelreifung zusätzlich zur Hyperandrogenämie gestört [26]. Aus der IR resultiert eine Hyperinsulinämie, welche

die Androgenproduktion aus der Theca folliculi fördert und die Synthese des Sexualhormonbindenden Globulin (SHBG) aus der Leber hemmt [26]. SHBG bindet mit hoher Affinität Testosteron, daher sind normalerweise nur geringe Spiegel an ungebundenen, biologisch verfügbaren freien Testosteron (fTesto) im Blut [16]. Bei PCOS-Frauen mit erniedrigten SHBG-Werten kann sich, aufgrund einer höheren Testosteron-Bioverfügbarkeit, eine Hyperandrogenämie verstärken [1].

1.4. Menopause & menopausale Transition

Die Menopause beschreibt die letzte Menstruationsblutung. Sie kann erst retrospektiv bestimmt werden, wenn über einen Zeitraum von zwölf Monaten (auf natürliche Weise) keine Regelblutung mehr aufgetreten ist [27,28]. Ein reguläres Alter der Menopause liegt zwischen 40 und 58 Jahren – in Europa im Durchschnitt bei 50 bis 51 Jahren. Eine Menopause vor dem 40. Lebensjahr entspricht einer primären Ovarialinsuffizienz [29]. Frauen durchlaufen nach der Menarche die reproduktive Phase, die menopausale Transition und die postmenopausale Phase [30] (siehe

Abbildung 2). Die Perimenopause bezeichnet die menopausale Transition bis ein Jahr nach der letzten Menstruationsblutung. Die menopausale Transition beginnt, sobald die Menstruationsblutungen unregelmäßiger werden und das FSH steigt. Die Postmenopause stellt die Zeit nach der letzten Regelblutung dar [31].

In der späten reproduktiven Phase nimmt die Funktionsfähigkeit des Ovars kontinuierlich ab, wodurch die Sekretion von Östrogenen und Progesteron (PG) sinkt [29]. Inhibin, welches aus den Granulosazellen entstammt, hemmt FSH [18]. In der Perimenopause sinkt die Inhibinproduktion. Durch die fehlende Hemmung kommt es zu einem reaktiven FSH-Anstieg. Postmenopausal sistiert die Inhibinproduktion vollständig und FSH stabilisiert sich auf einem hohen Niveau im Blut [18]. Laborchemisch kann bei FSH-Werten > 30 IU/l von der Postmenopause ausgegangen werden. AMH-Werte sinken stetig, bis sie in der Postmenopause auf einem niedrigem Spiegel verbleiben [31]. Die Menstruationszyklen werden von der späten reproduktiven Phase bis zur Menopause immer unregelmäßiger bis sie schließlich sistieren [29].

Symptome der menopausalen Transition sind unter anderem vasomotorische Beschwerden, vaginale Trockenheit, Schlafstörungen und depressive Verstimmung [29]. Postmenopausal steigt bei Frauen insgesamt das Risiko für kardiovaskulären Erkrankungen an [32].

Stages	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Terminology	Reproductive			Menopausal transition		Postmenopause		
	Early	Peak	Late	Early	Late		Early	Late
				Perimenopause				
Duration of stage	Variable			Variable		1 yr	4 years	Until demise
Menstrual cycle	Variable to regular	Regular		Variable cycle length (>7 days different from normal)	≥2 skipped cycles and an interval of amenorrhoea (≥60 days)	Amenorrhoea for 12 months	None	
Endocrine	Normal FSH		Increasing FSH	Increasing FSH			Increasing FSH	

Abbildung 2: Stadien der reproduktiven Alterung bei Frauen

FSH = Follikelstimulierendes Hormon. Die sieben Stadien beruhen auf der Klassifikation durch den „Stages of Reproductive Aging Workshop“. Die Stadien -5 bis -3 stellen die reproduktive Phase mit regelmäßigen Menstruationsblutungen und niedrigen FSH-Spiegeln dar. Die Stadien -2 bis 0 stellen die menopausale Transition mit steigenden FSH-Spiegeln und zunehmend unregelmäßigen Menstruationsblutungen dar, bis Stadium 0 die Menopause markiert. Stadium +1 und +2 stellen die Postmenopause dar, mit hohen, stabilen FSH-Spiegeln Nachgedruckt aus [29] mit der Erlaubnis von Elsevier.

1.5. Diagnostik des PCOS

In Kapitel 1.5.4 wird die Diagnostik von PCOS während der Peri- und Postmenopause erläutert.

In der Vergangenheit wurden verschiedene, derzeit überholte, Diagnosekriterien für PCOS vorgeschlagen. Im Jahr 1990 wurden die Kriterien der Nationalen Gesundheitsinstitute der USA (US National Institutes of Health) eingeführt. Diese umfassen zum einen die chronische Anovulation und zum anderen einen HA (klinische und/oder laborchemische Zeichen), wobei beide Kriterien erfüllt sein müssen [5]. Aus der Rotterdam-Konferenz der Europäische Gesellschaft für menschliche Fortpflanzung und Embryologie (European Society of Human Reproduction and Embryology) und der Amerikanische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (American Society of Reproductive Medicine) entstanden 2003 die heute weiterhin gültigen Rotterdam-Kriterien. Hierbei müssen zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt sein. Diese sind:

1. Ovulatorische Dysfunktion, meist mit Oligo-/Anovulation (OA)
2. Klinische und/oder laborchemische Zeichen von Hyperandrogenismus (HA)
3. Polyzystische ovarielle Morphologie (PCOM) [33,34]

Durch das Vorliegen von zwei oder allen drei Kriterien ist eine Einteilung in vier verschiedene PCOS-Phänotypen möglich. Diese sind:

- Typ A: HA + OA + PCOM
- Typ B: HA + OA
- Typ C: HA + PCOM
- Typ D: OA + PCOM [3].

Andere Erkrankungen, welche sich ähnlich zum PCOS präsentieren können, müssen differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Hierzu zählen u.a. Androgen-sezernierende Tumoren, Cushing-Syndrom, Adrenogenitales Syndrom (AGS) inkl. nicht-klassisches AGS, Hyperprolaktinämie [34] und Schilddrüsenfunktionsstörungen [35].

1.5.1. Ovulatorische Dysfunktion

Eine regelrechte Zykluslänge bei erwachsenen Frauen liegt zwischen 21 und 35 Tagen. Unter Zyklusunregelmäßigkeiten werden Polymenorrhö (Zykluslänge unter 21 Tagen), Oligomenorrhö und Amenorrhö subsummiert. Bei erwachsenen Frauen wird eine Oligomenorrhö definiert als eine Zykluslänge von mehr als 35 Tagen, weniger als 8 Menstruationszyklen pro Jahr oder ein Zyklus, der länger als 90 Tage dauert.

Da bei Frauen mit PCOS meist der Menstruationszyklus inklusive der Ovulation (ovulatorische Dysfunktion) gestört ist, entsteht eine Oligomenorrhö. Es ist möglich, dass eine ovulatorische Dysfunktion trotz regelmäßigen Blutungen vorliegt. Dies kann laborchemisch durch einen fehlenden PG-Anstieg eine Woche vor der nächsten Periode detektiert werden. Eine primäre Amenorrhö liegt vor, wenn die Menarche mit einem Alter von 15 Jahren oder über drei Jahre nach dem Brustwachstum nicht einsetzt [34]. Eine sekundäre Amenorrhö ist als das Ausbleiben der Menstruationsblutung über ein halbes Jahr bei vorheriger regelmäßiger Blutung definiert [36].

In China hatten in einer großen epidemiologischen Studie unter Frauen im gebärfähigen Alter 12,2 % eine Oligomenorrhö [37]. 80-90 % der Frauen mit Oligomenorrhö haben ein zugrundeliegendes PCOS, während dieses bei Amenorrhö nur in 40 % der Fälle die Ursache ist [23]. Andere Gründe für Amenorrhö und Zyklustempoanomalien sind eine Hyperprolaktinämie, Medikamentennebenwirkungen oder eine funktionelle Amenorrhö bei z.B. exzessivem Sport, Anorexie oder Stress [36].

1.5.2. Bestimmung von PCOM

Die Diagnose von PCOM wird während der fertilen Phase der Frau möglichst mittels transvaginalen Ultraschalls gestellt. PCOM ist definiert mit ≥ 20 Follikeln pro Ovar und/oder einem Ovarvolumen $\geq 10\text{ml}$ pro Ovar (unter Ausschluss von Corpora lutea, Zysten oder dominanter Follikel). In die Guidelines wurde 2023 auch die Diagnose von PCOM über erhöhte AMH-Werte aufgenommen [34].

1.5.3. Hyperandrogenismus

PCOS ist der häufigste Grund für HA, sowohl bei prä- als auch bei postmenopausalen Frauen [38–40]. Für die Bestimmung von HA muss ein laborchemischer und/oder klinischer HA erfüllt sein.

Klinisch präsentiert sich der HA durch Hirsutismus, Akne und/oder Haarausfall [34]. Hirsutismus ist das vermehrte Wachstum von Terminalhaaren (dicke, schwarze Haare) an Regionen wie Kinn, Oberlippe, den Oberschenkeln oder zwischen den Brüsten [41]. Davon abzugrenzen ist die Hypertrichose, bei der es zu einer Zunahme von Behaarung an nicht androgen-abhängigen Körperstellen mit Vellushaar (zarte, kurze Haare) kommt [16]. Liegt Hirsutismus vor, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass auch laborchemisch eine Hyperandrogenämie zu detektieren ist. Bei Akne und Haarausfall ist der Zusammenhang mit einer laborchemischen Hyperandrogenämie schwächer [34]. Bei Frauen mit androgener Alopezie haben nur etwa ein Drittel der Patientinnen erhöhte Androgenspiegel im Blut [42]. Akne kann durch eine erhöhte Sensitivität der Haarfollikel auf Androgene entstehen und deswegen mit normalen Androgenwerten im Blut einhergehen [43]. Eine kosmetische Vorbehandlung der Akne oder des Haarwuchses muss zur korrekten Einschätzung berücksichtigt werden [34].

Zur Diagnostik von Hirsutismus schlugen Ferriman & Gallwey im Jahr 1961 einen Score zur Beurteilung von Körperbehaarung bei Frauen vor [44]. Daraus etablierte sich der modifizierte Ferriman-Gallwey-Score (mFG) mit neun zu beurteilenden Körperregionen (siehe Abbildung 3). Diese neun Areale werden jeweils mit einem Wert von 0 (keine Behaarung) bis 4 (starke Behaarung) bewertet [45]. Hirsutismus liegt bei Werten ≥ 4 -6 (von maximal 36 Punkten), unter Berücksichtigung der Ethnie, vor. Ostasiatische Frauen haben beispielsweise sehr selten Hirsutismus [34,46], hingegen gilt bei Frauen aus der gesamten Mittelmeerregion erst deutlich verstärkte Behaarung als Hirsutismus [16].

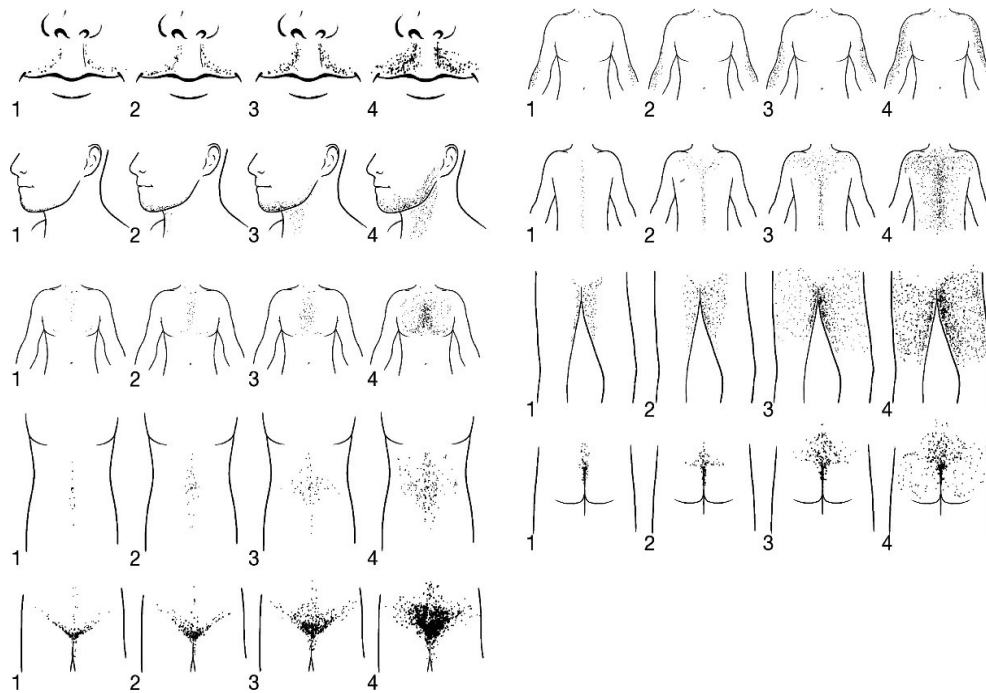


Abbildung 3: Modifizierter Ferriman-Gallwey-Score zur Beurteilung von Hirsutismus

Modifizierter Ferriman-Gallwey-Score mit der Beurteilung von neu Körperregionen: Oberlippe, Kinn, zwischen den Brüsten, oberer Bauch, unterer Bauch/Intimregion, Oberarme, oberer Rücken, Oberschenkel und unterer Rücken. Pro Region werden von keiner Behaarung (0 Punkte) bis starke Behaarung (4 Punkte) Punkte vergeben. Hirsutismus liegt bei ≥ 4 bis 6 Punkten von maximal 36 Punkten unter Berücksichtigung der Ethnie der Person vor. Nachgedruckt aus [47] mit der Erlaubnis von Elsevier.

Zur Diagnostik einer laborchemischen Hyperandrogenämie werden Gesamttestosteron (TT), fTesto, A4, DHEA-S und SHBG herangezogen. TT und freies Testosteron (fTesto) sind dabei die wichtigsten Parameter [34]. Wenn diese beiden Werte normal sind, sollten A4 und DHEA-S bestimmt werden. Diese können auch isoliert erhöht sein [40]. TT sollte nach den neuesten Leitlinien mittels Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC/MS) gemessen werden [34]. Borzan et al. [48] zeigen, dass die mit Immunoassays erzielten Messergebnisse eine starke und signifikante Korrelation mit den LC/MS-Werten aufweisen. Daher sind die in dieser Diplomarbeit durchgeführten Messungen mit Immunoassays als valide und aussagekräftig zu betrachten.

1.5.4. Diagnosekriterien des PCOS nach der Menopause

PCOS ist eine lebenslange Diagnose. Derzeit gibt es noch keine evidenzbasierten Diagnosekriterien für PCOS in der Peri -und Postmenopause. Die PCOM können postmenopausal nicht mehr detektiert werden, da die Anzahl der Follikel und damit auch das ovarielle Volumen bis zur Menopause immer weiter abnehmen [49]. Zusätzlich fallen die

AMH-Level mit Ende der ovariellen Reserve [31], sodass diese bei Frauen mit und ohne PCOS postmenopausal sehr niedrig sind.

Postmenopausal kann dennoch von einem PCOS ausgegangen werden, wenn in der fertilen Phase ein PCOS diagnostiziert wurde oder über unregelmäßige Zyklen, PCOM und/oder HA in dieser Phase berichtet wird [34]. Eine detaillierte Langzeitanamnese ist nötig, da sich viele Symptome des PCOS im Laufe der Zeit verbessern. So werden die Menstruationszyklen bei PCOS-Frauen bis zur Menopause tendenziell regelmäßiger - bis sie vor der letzten Menstruationsblutung wieder unregelmäßiger werden [49]. Androgenwerte sinken im Laufe der fertilen Phase bei Frauen mit und ohne PCOS. Bei Frauen mit PCOS bleiben die Androgenspiegel aber auch nach der Menopause weiterhin höher im Vergleich zu Frauen ohne PCOS [50–52]. Es gibt bereits Studien zu altersspezifischen Referenzbereichen für Androgene [51], diese sind aber noch nicht in die Diagnosekriterien von PCOS in der Postmenopause aufgenommen [34]. Der klinische HA bleibt postmenopausal häufig bestehen [53].

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Symptome des HA erst postmenopausal auftreten, sich akut verschlechtern oder sich biochemisch stark erhöhte Androgenwerte zeigen. Da dies für PCOS untypisch wäre, sollte unter anderem an androgen-sezernierende Tumore, wie ein adrenokortikales Karzinom gedacht werden [34,40].

1.6. Komorbiditäten

Das PCOS ist an sich ein kardiovaskulärer Risikofaktor bei Frauen [4]. Es ist mit Adipositas, T2DM, Hyperlipidämie, AHT und OSAS assoziiert [5]. Alle diese Risikofaktoren sind gut bei prämenopausalen Frauen erforscht. Zur postmenopausalen Phase liegen noch keine ausreichenden Daten vor.

1.6.1. Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2

Da Frauen sehr häufig eine IR haben, steigt bei diesen Frauen das Risiko zur Entwicklung eines T2DM [15].

Epidemiologie von T2DM

Die Prävalenz für TD2M steigt in der Gesamtbevölkerung seit vielen Jahren stetig an, mit Zunahme im Alter. Bei 75-79-jährigen Personen wird die Prävalenz von T2DM weltweit auf knapp $\frac{1}{4}$ der Menschen geschätzt [54,55]. Frauen mit PCOS haben ein deutlich erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer gestörten Glukosetoleranz und eines T2DM im Vergleich zu Frauen ohne PCOS [56].

Pathophysiologie von T2DM

Diabetes mellitus bezeichnet allgemein eine Hyperglykämie, die aufgrund eines Insulinmangels entsteht [57]. Insulin wird in den β -Zellen des Pankreas produziert. Dabei wird das Vorläufermolekül Proinsulin zu gleichen Anteilen in Insulin und C-Peptid gespalten [58].

Bei der Entstehung des T2DM liegt nach zuvor lang bestehender IR ein relativer Insulinmangel vor. IR bezeichnet einen Zustand, in dem die Körperzellen, insbesondere Muskel-, Fett- und Leberzellen, unzureichend auf das vorhandene Insulin reagieren und damit vermindert Glukose aufnehmen. Infolgedessen kommt es zu Beginn der Erkrankung zu einer Hyperinsulinämie [57]. Im Laufe der Zeit verlieren die β -Zellen des Pankreas die Fähigkeit, ausreichend Insulin zu produzieren [59], woraus ein relativer Insulinmangel mit konsekutiver Hyperglykämie resultiert. In Abbildung 4 ist der zeitliche Verlauf bei der

Entstehung des T2DM dargestellt. Eine genetische Prädisposition gepaart mit Adipositas, Bewegungsmangel und übermäßiger Nahrungsaufnahme begünstigen die Entstehung einer IR [57].

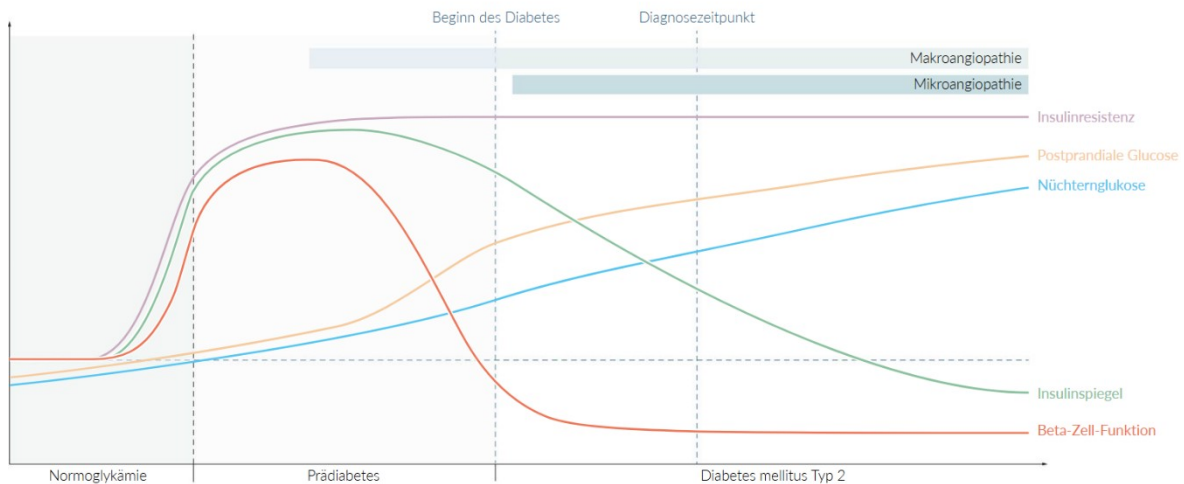


Abbildung 4: Zeitverlauf der Entstehung von Diabetes Mellitus Typ 2

Am Beginn der Krankheitsentstehung steht die Insulinresistenz mit, durch die β -Zellen des Pankreas, kompensierter Hyperinsulinämie. Es schließt sich der Prädiabetes mit steigenden Werten der Nüchtern glukose und einer gestörten Glukosetoleranz nach Nahrungsaufnahme an. Im Verlauf sind die Kriterien des Diabetes mellitus mit hohen Nüchtern glukosewerten und hohen Glukosespiegeln im Blut nach Glukoseaufnahme erfüllt. Im späten Verlauf geht die Funktion der β -Zellen im Pankreas verloren und es kommt zu starken Hyperglykämien. Komplikationen nach jahrelangem Bestehen des Diabetes sind Mikro- und Makroangiopathien wie die diabetische Nephro- und Retinopathie [60].

Durch Bindung von Glukose an Hämoglobin entsteht das Hämoglobin A1c (HbA1c), welches laborchemisch gemessen werden kann. Dieser Wert trifft eine Aussage über die Hyperglykämie der letzten ein bis drei Monate [61]. Zur Diagnose eines T2DM, oder Prädiabetes (PreDM) als Vorstufe, werden das HbA1c, die Nüchtern glukose und der 2h-Wert für Glukose im oralen Glukosetoleranztest (oGTT) herangezogen [62]. Auf die genauen Diagnosekriterien von PreDM und T2DM wird in Kapitel 2.4. eingegangen.

Die Langzeitfolgen einer unbehandelten, anhaltenden Hyperglykämie sind unter anderem die diabetische Nephropathie, Polyneuropathie, Katarakt und durch Makroangiopathien bedingte koronare Herzkrankheit (KHK), Schlaganfälle und periphere

Durchblutungsstörungen [57]. Dadurch gilt Diabetes als wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor [54].

Bestimmung der Insulinresistenz

Die IR kann mittels der Methode der „euglykämien-hyperinsulinämien-Klemme“ (euglycemic-hyperinsulinemic-clamp) gemessen werden. Durch eine Insulininfusion wird ein konstanter Insulinspiegel im Blut aufrechterhalten. Es erfolgt die Verabreichung variabler Glukoseinfusionen, um einen euglykämien Zustand zu erreichen. Das Gleichgewicht zwischen Glukosezufuhr und -aufnahme ins Gewebe gibt Rückschlüsse auf die Insulinsensitivität und -resistenz. Das ist eine sehr aufwändige Technik [63], weswegen sich verschiedene vereinfachte Methoden und Indizes zur Bestimmung der IR durchgesetzt haben. Beispiele sind der „Bewertung des Homöostasemodells: Insulinresistenz“ (Homeostasis model assessment: insulin resistance/HOMA-IR) und „Quantitativer Insulin Sensitivitäts Check Index“ (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index/QUICKI), die mittels basalen Messungen für Glukose und Insulin die IR schätzen [64]. Es gibt keine einheitlichen Cut-off Werte für den HOMA-IR. Allerdings weisen Werte über 2, mit steigender Tendenz, auf eine zunehmende IR hin [65]. Werte über 0,332 für den QUICKI gelten als normal [66]. Der Matsuda-Index bezieht zusätzlich Messungen von Glukose und Insulin während des oGTT ein [67]. Hier sind Werte unter 4,03 mit einer IR assoziiert [68].

C-Peptid

Da die Halbwertszeit vom C-Peptid deutlich länger ist als von Insulin, wird das Ertere vor allem zur Bemessung der β -Zell-Funktion des Pankreas herangezogen [58]. Ein kleiner Teil des produzierten C-Peptids wird im Urin ausgeschieden [69]. Dieses kann im Urin bestimmt werden und durch die Menge an im Urin ausgeschiedenen Kreatinin geteilt werden. Das entspricht der Urin-C-Peptid-zu-Kreatinin-Ratio (Urinary C-Peptide to Creatinine Ratio/UCPCR). Reintar et al. [70] zeigen in ihrer Analyse signifikant höhere Werte der UCPCR bei Personen mit PreDM im Vergleich zu gesunden Personen, sowie von T2DM zu gesunden Personen. Die UCPCR korreliert positiv mit dem HOMA-IR [71]. Somit könnte sich die UCPCR in Zukunft als vielversprechender prognostischer Marker für PreDM und T2DM erweisen.

IR, PreDM und T2DM bei PCOS

Frauen mit PCOS weisen unabhängig vom Body-Mass-Index (BMI) häufiger eine IR mit konsekutiver Hyperinsulinämie auf, was ihr Risiko für die Entwicklung von Gestationsdiabetes und T2DM im Vergleich zu Frauen ohne PCOS erhöht [34,56,59]. Auch bei Frauen, bei denen eine Hyperandrogenämie ohne PCOS vorliegt, ist bereits das Risiko für eine IR und T2DM erhöht [38,48]. Übergewicht und Adipositas verschlechtern die metabolische Stoffwechsellage bei PCOS-Frauen und erhöhen das Diabetesrisiko zusätzlich [3]. Ob PCOS an sich oder das damit verbundene Übergewicht, die erhöhten Testosteronspiegel und niedrigen SHBG-Spiegel das IR- und T2DM-Risiko erhöhen, ist noch nicht vollständig geklärt [72].

1.6.2. Weitere kardiovaskuläre Erkrankungen

Hyperlipidämie

Hyperlipidämie ist definiert als erhöhte Triglyzeride und/oder Cholesterine im Blut [73]. Erhöhte Cholesterinwerte galten im Jahr 2019 als der achtwichtigste Risikofaktor für das Versterben weltweit, da das Risiko von kardiovaskulären Folgeerkrankungen bei Hypercholesterinämie erhöht ist. Häufige Ursachen für Hyperlipidämien sind Diabetes mellitus, ein ungesunder Lebensstil oder Übergewicht [74]. Frauen mit PCOS sind häufiger von Hyperlipidämie im Vergleich zu Kontrollpersonen ähnlichen Gewichts betroffen [20]. Die IR bei PCOS begünstigt eine Hypertriglyzeridämie und ein erniedrigtes high density lipoprotein (HDL) Cholesterin. Die Androgene erhöhen vermutlich stärker das low density lipoprotein (LDL) Cholesterin. Insgesamt verschlechtern sich Hyperlipidämien weiter mit Übergewicht und im Alter [5].

Arterielle Hypertonie und metabolisches Syndrom

Das Risiko für Bluthochdruck ist bei Frauen mit PCOS höher im Vergleich zu Nicht-PCOS-Frauen und dieser manifestiert sich früher im Vergleich zu Frauen ohne PCOS [5,20]. Aus den genannten Risikofaktoren ergibt sich eine erhöhte Prävalenz des metabolischen Syndroms bei PCOS-Frauen im Vergleich zu gleichaltrigen Frauen ohne PCOS [75]. Zum metabolischen Syndrom werden zentrale Adipositas, Hypertriglyzeridämie, erniedrigtes

HDL-Cholesterin, AHT und T2DM gezählt. Es besteht außerdem eine Assoziation zu Hyperurikämie [21].

Obstruktives-Schlafapnoe-Syndrom

PCOS-Frauen, vor allem adipöse, haben eine erhöhte Prävalenz des OSAS im Vergleich zu Frauen ohne PCOS [76]. Zu den Symptomen zählen unter anderem Schnarchen mit Atemaussetzern, Tagesschläfrigkeit und nächtliches Erwachen (Arousal). Häufige Komorbiditäten von OSAS sind eine AHT, T2DM und Atherosklerose. Das OSAS zählt zu den häufigsten chronischen Atemwegserkrankungen, mit steigender Prävalenz im Alter, insbesondere postmenopausal [77].

Kardiovaskuläres Risiko in der Postmenopause bei PCOS-Frauen

Wie hoch das kardiovaskuläre Risiko in der Peri- und Postmenopause bei PCOS-Frauen ist, ist weiterhin Bestandteil der Forschung. So gehen verschiedene Studien davon aus, dass in der postmenopausalen Phase bei PCOS-Frauen, im Vergleich zu Frauen ohne PCOS; das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen nicht mehr erhöht ist [49,78]. Andere Studien, wie eine Metanalyse aus dem Jahr 2023, zeigen im Vergleich von peri- und postmenopausalen Frauen mit und ohne PCOS ein erhöhtes Risiko für T2DM und AHT bei PCOS-Frauen [39,79]. Ollila et al. [80] zeigen, dass insbesondere übergewichtige und adipöse PCOS-Frauen im Alter von durchschnittlich 46 Jahren ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines PreDM und T2DM haben, im Vergleich zu Frauen ähnlichen Gewichts und Alters ohne PCOS. In der Metanalyse aus dem Jahr 2023 [39] zeigt sich, dass bei alleiniger Betrachtung von PCOS-Frauen und Kontrollen mit vergleichbaren BMI der einzige signifikante Unterschied ein verringertes HDL-Cholesterin-Wert bei Frauen mit PCOS ist.

Ob PCOS-Frauen eine erhöhte Mortalität durch das erhöhte kardiovaskuläre Risiko haben, ist ebenfalls noch nicht geklärt. PCOS-Frauen haben in der fertilen Phase ein erhöhtes Risiko für „Schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse“ (Major Adverse Cardiac Events). Dazu gehören unter anderem Schlaganfälle, Myokardinfarkte und Angina pectoris [81]. Postmenopausal erhöhte Androgenwerte waren allerdings nicht mit einer höheren Inzidenz von Schlaganfällen, KHK oder kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert [82] und weitere Studien weisen zwischen postmenopausalen PCOS und Nicht-PCOS-Frauen keinen

Unterschied bezüglich der Mortalität durch kardiovaskuläre Events [83] und der Mortalität generell auf [78]. Ollila et al. [84] zeigen hingegen eine erhöhte Mortalität bei Frauen mit PCOS, im Vergleich zu Frauen ohne PCOS.

1.6.3. Unerfüllter Kinderwunsch

Sterilität liegt vor, wenn eine Frau über ein Jahr lang bei regelmäßigem ungeschütztem Geschlechtsverkehr nicht schwanger wird. In den USA suchen jährlich knapp 13 % der Frauen im gebärfähigen Alter eine Therapie aufgrund einer Sterilität an [85]. PCOS ist sehr häufig mit einem unerfülltem Kinderwunsch verbunden [23]. Dieser kann viele Ursachen haben. Bei Frauen liegt bei Sterilität in 25 % der Fälle eine ovulatorische Dysfunktion zugrunde, welche in 70 % durch PCOS entsteht. Ein BMI > 27 kg/m² ist zusätzlich ein Risikofaktor für eine Infertilität aufgrund einer ovulatorischen Dysfunktion [85].

1.6.4. Psychische Folgeerkrankungen

Depressionen und Angststörungen treten bei PCOS-Frauen häufiger im Vergleich zu Frauen ohne PCOS, auch im perimenopausalen Alter auf [6]. Gründe dafür können Akne, Haarverlust, Hirsutismus oder die einhergehende Übergewichtigkeit und Infertilität sein [42,86]. Dadurch kann ein niedriges Selbstwertgefühl und negatives Körperbild entstehen [20], was insgesamt die Lebensqualität bei Frauen mit PCOS mindert [86]. Die Prävalenz von psychischen Erkrankungen in der Postmenopause bei Frauen mit PCOS ist nur wenig erforscht.

1.7. Ziele der Diplomarbeit

In dieser Diplomarbeit soll die Prävalenz von PCOS sowie wichtiger Komorbiditäten bei peri- und postmenopausalen Frauen untersucht werden. Hierfür werden Daten der BioPersMed-Studie des Universitätsklinikums Graz verwendet. Es ist damit die erste große Untersuchung von peri- und postmenopausalen Frauen mit PCOS in Österreich.

PCOS-Frauen haben während der fertilen Phase ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, darunter Adipositas, PreDM, T2DM, AHT und Hyperlipidämie im Vergleich zu Frauen ohne PCOS. Die Forschung für das Risiko in der Peri- und Postmenopause zeigt noch keine eindeutigen Ergebnisse.

Die Hypothese, welche in dieser Diplomarbeit geprüft werden soll, ist, dass Frauen mit PCOS in der Peri- und Postmenopause weiterhin eine höhere Prävalenz von Adipositas, PreDM, T2DM, AHT, Hyperlipidämien und OSAS im Vergleich zu Frauen ohne PCOS haben. Ebenfalls werden höhere Werte beim Glukose-, C-Peptid- und Insulinstoffwechsel basal und während des oGTT sowie eine erhöhte UCPCR im Vergleich zu Frauen ohne PCOS vermutet. Es wird vermutet, dass PCOS-Frauen häufiger einen unerfüllten Kinderwunsch hatten im Vergleich zu Nicht-PCOS-Frauen. Um diese Hypothesen zu überprüfen, werden mit geeigneten Kriterien eine Gruppe von PCOS-Frauen identifiziert und mit einer Kontrollgruppe, den Nicht-PCOS-Frauen verglichen.

Für eine differenzierte Betrachtung des kardiovaskulären und metabolischen Risikos vor und nach der Menopause, werden die inkludierten Frauen dieser Diplomarbeit weiter unterteilt. Es sollen prämenopausale PCOS- mit prämenopausalen Nicht-PCOS-Frauen und postmenopausale PCOS und Nicht-PCOS-Frauen hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren und des Glukosestoffwechsels verglichen werden.

Es wird vermutet, dass die Unterschiede bei vergleichbarem BMI sistieren. Dazu wird eine paarweise Zuordnung über den BMI von postmenopausalen PCOS und Nicht-PCOS-Frauen durchgeführt und die kardiovaskulären Risikofaktoren und Parameter des Glukosestoffwechsels erneut verglichen.

Durch diese Diplomarbeit können detaillierte Einblicke in die peri- und postmenopausale Lebensphase der PCOS-Frauen gewonnen werden. Sie leistet damit einen weiteren Beitrag zur Ermittlung des postmenopausalen kardiovaskulären Risikos und der Prävalenz der typischen Komorbiditäten im Vergleich zu Frauen ohne PCOS.

2. Materialien und Methoden

2.1. Studiendesign

Die Daten dieser Diplomarbeit stammen aus der BioPersMed-Studie [87]. Es handelt sich um eine prospektive Längsschnittstudie, welche am Universitätsklinikum Graz (Univ. Klinikum Graz) durchgeführt wird. Die Studie hat das Ziel neue Biomarker kardiovaskulärer und metabolischer Erkrankungen zu identifizieren und damit eine Risikoprognose zu stellen. Hierfür wurden von 2010 bis 2016 n=1022 Personen inkludiert. Die Rekrutierung erfolgte über das Univ. Klinikum Graz und der Zuweisung von Krankenhäusern und niedergelassenen Ärzt*innen.

Einschlusskriterien der BioPersMed-Studie waren ein Alter über 45 Jahren und das Vorliegen von mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor, z.B. AHT, T2DM oder erhöhte Gesamtcholesterinwerte. Es wurden n=4 Personen unter 45 Jahren aufgrund ihrer diabetischen Vorgeschichte in die BioPersMed-Studie mitaufgenommen. Ausschlusskriterien der BioPersMed-Studie waren eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (z.B. Herzinfarkt oder Herzinsuffizienz) oder schwere nicht-kardiovaskuläre Erkrankungen.

Bei der über einen Zeitraum von zehn Jahren im Abstand von jeweils zwei Jahren durchgeführten klinischen Visite werden durch geschultes Personal u.a. der Gesundheitsstatus, anthropometrische (u.a. Messung von Körpergröße, Gewicht) und sozioökonomische Daten erhoben sowie eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Mit Blutabnahmen werden biochemische, metabolische und endokrinologische Parameter bestimmt. Endokrinologische Untersuchungen und Funktionstests (u.a. oGTT, Knochendichtemessungen, Abdomensonografie) sowie umfassende kardiovaskuläre Messungen (u.a. Elektrokardiogramm, Spiroergometrie, Echokardiografie...) werden durchgeführt. Verschiedene Fragebögen zum mentalen und physischen Gesundheitsstatus werden ausgehändigt. Im Jahr zwischen den klinischen Visiten findet ein telefonischer Kontakt statt.

Bisher werden die Teilnehmenden in dieser prospektiven Studie über zehn Jahre beobachtet. Die Studie wird mit weiteren regelmäßigen Visiten fortgesetzt. Blut, Urin, Stuhl- und

Speichelproben wurden in der Biobank der Medizinischen Universität Graz und an der Endokrinologie Laborplattform asserviert.

Die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz hat das Protokoll der BioPersMed-Studie am 21.06.2012 approbiert (EC Nr. 24-224 ex 11/12). Die Erneuerung erfolgt jährlich [87]. Da die Diplomarbeit retrospektiv durchgeführt wurde, ist keine weitere Einverständniserklärung der Patientinnen erforderlich. Alle Daten wurden pseudonymisiert für die statistische Auswertung verwendet.

2.2. Verwendete Parameter

Klinische Daten

Es wurden die nachstehenden demografischen Daten betrachtet: Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI). Das Alter der Frauen wurde anhand des Datums der Laborabnahme bestimmt. Zur Evaluation der kardiovaskulären Risikofaktoren wurden im Rahmen der klinischen Visiten das Vorliegen einer Diagnose eines T2DM, AHT, Hyperlipidämie, Hyperurikämie oder OSAS geprüft. Diese Daten entstammen aus Vorbefunden, der Eigenanamnese oder aktuellen Laborwerten.

Daten zur Einnahme von oralen Kontrazeptiva (Pille), anderen Verhütungsmitteln und postmenopausalen Hormonen wurden verwendet.

Laborchemische Messungen

Es wurden für diese Diplomarbeit folgende Laborparameter betrachtet:

- Sexualhormone: Testosteron gesamt (TT); freies Testosteron (fTesto); Androstendion (A4); Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S); Sexualhormonbindendes Globulin (SHBG); Follikelstimulierendes Hormon (FSH); Luteinisierendes Hormon (LH); Anti-Müller-Hormon (AMH); 17-beta-Östradiol (E2); 17-alpha-OH-Progesteron (17-OHP); Progesteron (PG)
- Glukokortikoidstoffwechsel: Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) basal und Cortisol basal

- Schilddrüsenhormone: Thyreotropin (TSH), Freies Trijodthyronin (fT3), Freies Thyroxin (fT4)
- Nieren- und Leberfunktionswerte: Alaninaminotransferase (ALAT), Aspartat-Aminotransferase (ASAT), Gammaglutamyltransferase (GGT), Kreatinin, Harnstoff (HST), Kreatinin im Urin (UCR)
- Glukosestoffwechsel: oGTT: Glukose, C-Peptid und Insulin mit jeweils 4 Messungen, HbA1c, C-Peptid im Urin (UCP)

Alle Labormessungen und der oGTT erfolgten am Morgen nach einer mindestens achtstündigen Nahrungskarenz. Beim standardisierten oGTT wurde nach der basalen Bestimmung von Glukose, Insulin und C-Peptid im Blut 75 mg Glukose in 300 ml Wasser oral verabreicht. Es folgten Blutabnahmen der drei Parameter nach 30, 60 und 120 Minuten. Für Urinproben wurde die zweite Urinportion des Tages verwendet.

Routineparameter (wie HbA1c, Leberfunktion, Nierenfunktion, Elektrolyte) wurden mit einem Cobas® Analyser (Roche Diagnostics, Penzberg, Deutschland) gemessen. Insulin und C-Peptidmessung aus dem Blut und Urin, sowie TT, TSH, fT3, fT4 wurden mittels ADVIA Centaur® system (Siemens Healthcare Diagnostics, München, Deutschland) bestimmt. Die weiteren Hormonmessungen wurden mittels folgender Systeme durchgeführt: LH, FSH und AMH mittels Access CLIA (Beckman Coulter, Brea, USA), fTesto mit active free testosterone automated competitive immunoassay (IDS Immunodiagnostic Systems, Frankfurt, Deutschland), DHEA-S mittels Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) (Labor Diagnostika Nord, Nordhorn, Deutschland), E2 und A4 mit IMMULITE® assay (Siemens Healthcare Diagnostics, München, Deutschland), 17-OHP mittels 17-OHP ELISA (IBL International GmbH, Hamburg, Deutschland) und SHBG Elecsys 2010® ECLIA (Roche Diagnostics, Penzberg, Deutschland).

E2 Werte von < 20 pg/ml stellen die untere Detektionsgrenze für Östradiol dar. Bei TT ist die untere Grenze bei 0,14 ng/ml, bei 17-OHP bei 0,09 ng/ml, bei ACTH bei 5,0 pg/ml, bei AMH bei 0,02 ng/ml und bei PG bei 0,05 ng/ml. Bei FSH liegt die obere Detektionsgrenze bei 100 µU/ml, bei SHBG bei 200 nmol/l. Fallweise konnten spezifischere Werte technisch genauer analysiert werden.

Der Cut-off für erhöhtes TT wurde auf $> 0,36$ ng/ml festgelegt. Es entspricht damit dem Grenzwert, der auch für andere Studien herangezogen wurde – so definierten Meun et al. [82] erhöhtes TT als Werte über $1,19$ nmol/l, was $0,34$ ng/ml entspricht. Weitere Grenzwerte entsprechen den Referenzbereichen der Labore.

Berechnungen

- $BMI = \frac{\text{Gewicht (kg)}}{\text{Körpergröße}^2 \text{ (m}^2\text{)}}$
- $HOMA - IR = \frac{(I_0 * G_0)}{405}$ [64]
 - I_0 : Nüchterninsulin in mIU/l
 - G_0 : Nüchternglukose in mg/dl
- $QUICKI = \frac{1}{\log(I_0) + \log(G_0)}$ [64]
- $Matsuda - Index = \frac{10.000}{\sqrt{(G_0 * I_0 * G_{mean} * I_{mean})}}$
 - G_{mean} : Mittelwert der 3 Glukosemessungen während des oGTT in mg/dl
 - I_{mean} : Mittelwert der 3 Insulinmessungen während des oGTT in mIU/l [67]
- $UCPCR = \frac{\text{C-Peptid im Urin } (\frac{nmol}{l})}{\text{Krea im Urin } (\frac{mmol}{l})}$ [70,71]
- Die Area under the curve (AUC) für Glukose, Insulin und C-Peptid für die Messwerte des oGTT wurde mithilfe der Trapez-Methode berechnet:
 - $AUC_{Glukose} = \frac{1}{2} \times (30min - 0min) \times (G_0 + G_1) + \frac{1}{2} \times (60min - 30min) \times (G_1 + G_2) + \frac{1}{2} \times (120min - 60min) \times (G_2 + G_3)$
 - $AUC_{Insulin}$ und $AUC_{C-Peptid}$ wurden mit derselben Formel ermittelt
 - G_1 : Glukosespiegel im Serum nach 30 Minuten nach Glukoseaufnahme in mg/dl
 - G_2 : Glukosespiegel im Serum nach 60 Minuten nach Glukoseaufnahme in mg/dl
 - G_3 : Glukosespiegel im Serum nach 120 Minuten nach Glukoseaufnahme in mg/dl

Fragebogen

Alle Studienteilnehmer*innen der BioPersMed-Studie erhielten bei den klinischen Visiten verschiedene Fragebögen. Einer davon ist ein Fragebogen „Für Frauen“, im Folgenden auch „Frauenfragebogen“ genannt (siehe Abbildung 21 im Anhang). Die Fragen zielen auf die Identifizierung von PCOS ab und wurden zur Einteilung in PCOS und Nicht-PCOS verwendet (siehe Kapitel 2.4.).

Die Fragebögen wurden von den Frauen teilweise bei anderen klinischen Visiten vor oder nach der Abnahme des Labors ausgefüllt. Da sich die Fragen jedoch auf die fertile Lebensphase beziehen, ist der genaue Zeitpunkt der Beantwortung unerheblich.

2.3. Einschlusskriterien dieser Diplomarbeit

Abbildung 5 zeigt ein Flussdiagramm, welches die Zusammensetzung der für diese Diplomarbeit inkludierten Frauen über die Exklusionskriterien darstellt. Von $n=1022$ Studienteilnehmer*innen der BioPersMed-Studie sind $n=567$ Frauen. Für diese Diplomarbeit wurde die Datenextraktion im November 2022 durchgeführt. Um eine möglichst große Stichprobe an Frauen einzuschließen, konzentrierte sich die Auswahl der verwendeten Daten auf frühe klinische Visiten, da hier die Drop-out-Rate am geringsten war. Bei $n=399$ Frauen lag ein endokrinologisches Labor vor. Von den $n=399$ Frauen hatten $n=10$ kein vollständiges Labor, welches für die Einteilung in eine PCOS-Gruppe nötig war. $N=72$ Frauen hatten den Frauenfragebogen (siehe Abbildung 21) nicht vollständig ausgefüllt, mit den für die PCOS-Einteilung relevanten Fragen oder als Antwort „unbekannt“ angegeben (siehe Kapitel 2.4.). $N=12$ Personen nahmen hormonelle Präparate ein und wurden daher ausgeschlossen.

Damit ergeben sich $n=305$ Frauen, welche für die Auswertungen in dieser Diplomarbeit eingeschlossen wurden.

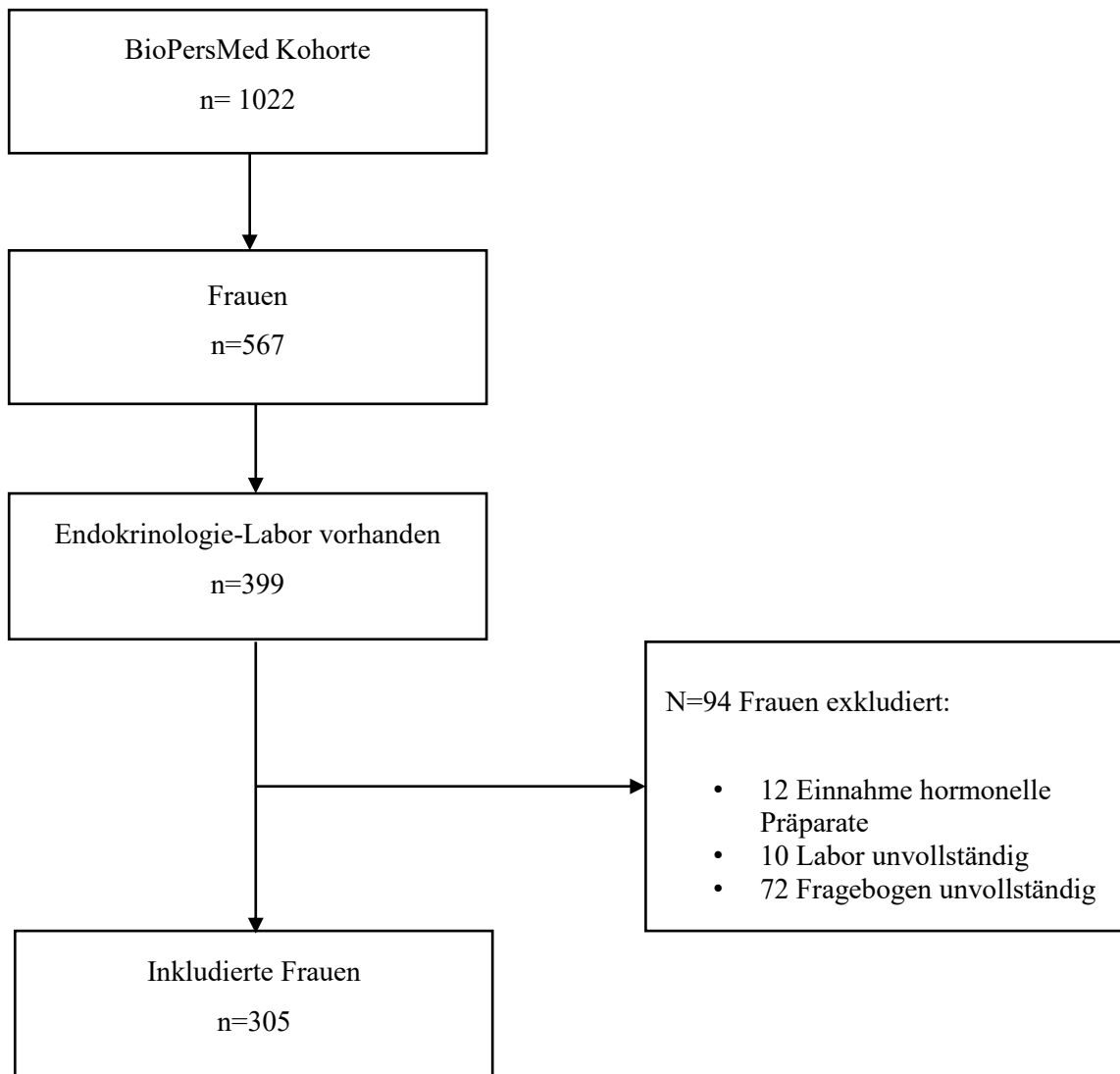


Abbildung 5: Flussdiagramm der für diese Diplomarbeit inkludierter Frauen

BioPersMed = Biomarkers in Personalized Medicine-Studie der Universitätsklinik Graz.

2.4. Einteilungen

PCOS

In Tabelle 1 sind die für die PCOS-Einteilung relevanten Parameter des Frauenfragebogens (siehe Abbildung 21) sowie die Grenzwerte der Laborwerte gemäß den Rotterdam-Kriterien aufgelistet. Die Frauen wurden bei Vorliegen von zwei oder mehr Rotterdam-Kriterien in die Gruppe PCOS zugeteilt. Alle anderen Frauen stellen die Gruppe Nicht-PCOS dar.

Tabelle 1: Verwendete Parameter zur Einteilung der Frauen in PCOS und Nicht-PCOS gemäß der Rotterdam-Kriterien

TT = Testosteron gesamt, fTesto = freies Testosteron; A4 = Androstendion, DHEA-S = Dehydroepiandrosteron-Sulfat.

Rotterdam Kriterium	Verwendete Parameter
Oligo-/Anovulation (OA)	Angabe von folgenden Antworten bei Frage 1.) zur Zyklusdauer aus dem Frauenfragebogen (siehe Abbildung 21) <ul style="list-style-type: none"> • Zyklusdauer 35-60 Tage • Zyklusdauer > 60 Tage • Zyklusdauer: völlig unregelmäßig
polyzystische ovarielle Morphologie (PCOM)	Antwort mit „Ja“ bei Frage 7.) zu polyzystischen Ovarien
Hyperandrogenismus (HA)	Zutreffen von zumindest einem der Kriterien (laborchemisch und/oder klinisch): <ul style="list-style-type: none"> • Labor: <ul style="list-style-type: none"> ○ fTesto > 2,04 pg/ml ○ TT > 0,36 ng/ml ○ A4 > 3,5 ng/ml ○ DHEAS > 2,08 µg/ml • Klinisch <ul style="list-style-type: none"> ○ Angabe von vermehrtem Haarwuchs in Frage 2.) an mindestens zwei Körperteilen¹ ○ Antwort mit „Ja“ bei Frage 3.) Zu Akne und/oder Haarausfall

Da schwere Erkrankungen ein Ausschlusskriterium der BioPersMed-Studie waren und alle endokrinologischen Befunde von Fachärzt*innen für Endokrinologie gesichtet wurden,

¹ Im Frauenfragebogen (Abbildung 21) wurde lediglich eine Selbsteinschätzung der Patientinnen bzgl. dem vermehrten Haarwuchs erfragt und kein mFG durchgeführt. Da Hirsutismus ab einem Score von ≥ 4 im mFG gilt muss eine Körperregion sehr behaart sein (Score 4) oder zumindest zwei Körperregionen betroffen sein. Daher wurde klinischer HA erst bei der Angabe von vermehrtem Haarwuchs in mind. zwei Körperregionen gewertet.

können andere Ursachen für HA wie Tumore, Cushing-Syndrom etc. weitestgehend ausgeschlossen werden.

Postmenopause

In dieser Diplomarbeit wurden Frauen, die sich in der Postmenopause befanden anhand eines oder mehrerer der folgenden Kriterien identifiziert:

- AMH \leq 0,02 ng/ml und/oder
- FSH \geq 30 μ U/ml und/oder
- Beantwortung der Frage 10.) „Befinden Sie sich in der Menopause“ Im Frauenfragebogen mit „Ja“ (siehe Abbildung 21)

Das Alter bei der Menopause wurde über die Freitextantwort bei Frage 10.) im Frauenfragebogen (siehe Abbildung 21) bestimmt, bei der nach dem Zeitpunkt der Menopause gefragt wurde.

Prädiabetes und T2DM

PreDM und T2DM wurden nach den Kriterien der American Diabetes Association (ADA) definiert:

Definition von PreDM:

- Erhöhte Nüchtern glukose (IFG): 100 – 125 mg/dl (Nüchtern entspricht dabei keine Kalorienzufuhr für > 8 h) und/oder
- Gestörte Glukosetoleranz (IGT): oGTT 2h Wert von 140-199 mg/dl und/oder
- HbA1c 5,7-6,4 %/39-47 mmol/l [62]

Definition von T2DM:

- Nüchtern-Plasma-Glukose \geq 126 mg/dl und/oder
- oGTT 2h-Wert \geq 200 mg/dl und/oder
- HbA1c \geq 6,5 %/48 mmol/mol [62]

Über die Abfrage der kardiovaskulären Risikofaktoren im Screening wurden bereits mit T2DM diagnostizierte und behandelte Patientinnen identifiziert. Diese wurden ebenfalls zur Gruppe der Frauen mit T2DM gezählt.

Adipositas und Übergewicht

Adipositas wurde gemäß der World Health Organization (WHO) als $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ definiert; Übergewicht entspricht einem BMI zwischen $25,0 - 29,99 \text{ kg/m}^2$ [88].

Unerfüllter Kinderwunsch

Zur Bestimmung, ob Frauen einen unerfüllten Kinderwunsch hatten, wurde Frage 9.) des Frauenfragebogens (siehe Abbildung 21) herangezogen.

2.5. Statistische Methoden

Die statistische Analyse wurde mit der deutschen Version des Programms IBM SPSS Statistics für Windows (Version 29.0, IBM Corp.) durchgeführt. Das Signifikanzniveau für die statistischen Auswertungen wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Die Variablen wurden auf Normalverteilung mittels Kolmogorow-Smirnow-Test, Shapiro-Wilk-Test, Histogramm und QQ-Plots getestet. Die Tests auf Normalverteilung wurden sowohl für alle inkludierten Frauen als auch für die Subgruppen durchgeführt. Zwei unabhängige Gruppen mit nicht normalverteilten Daten wurden mittels Mann-Whitney-U-Test analysiert. Beim Vergleich zwischen mehr als zwei Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test angewandt. Bei Mehrfachtestungen wurde das Signifikanzniveau durch die Bonferroni-Korrektur angepasst. Nominale Variablen wurden mittels des Chi-Quadrat-Test verglichen.

Eine Ausreißerdiagnostik wurde mit der Standardnormalverteilung durchgeführt. Z-Scores von > 3 und < -3 wurden daraufhin auf Plausibilität geprüft. Nicht glaubwürdige Antworten bezüglich der Menopause (z.B. Menopause im Alter von 15 Jahren) wurden in späteren Fragebögen überprüft und angepasst oder entfernt.

Bei Laborwerten, bei denen es eine obere oder untere Detektionsgrenze gibt, welche daher im Laborausdruck mit einem „<“ oder „>“ Zeichen versehen sind, wurden ohne Vergleichszeichen analysiert. Zur Analyse einer über den BMI paarweise verglichenen

Subgruppe wurden 36 postmenopausale PCOS-Frauen anhand des BMI mit 36 postmenopausalen Nicht-PCOS-Frauen paarweise zugeordnet. Eine bivariate Korrelation wurde durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen fTesto und weiteren Variablen des Glukosestoffwechsels zu sehen. Der Korrelationskoeffizient liegt zwischen -1 und +1, wobei Werte < 0 eine negative und Werte > 0 eine positive Korrelation beschreiben.

Grafische Darstellungen wurden mit IBM SPSS Statistics und Microsoft® Excel® für Microsoft 365 MSO (Version 2410 Build 16.0.18129.20100) 64 Bit und BioRender.com erstellt.

3. Ergebnisse

Metrische Ergebnisse werden als Mediane (Minimum – Maximum) angegeben, nominale Variablen als Anzahl (Prozent).

3.1. PCOS-Phänotypen

Von den n=305 für diese Diplomarbeit inkludierten Frauen konnten nach den oben genannten Kriterien n=51 Frauen (16,7 %) retrospektiv mit PCOS identifiziert werden.

Die Phänotypen innerhalb der PCOS-Frauen teilen sich wie folgt auf (siehe Tabelle 2):

Tabelle 2: Verteilung der PCOS-Phänotypen

HA = Hyperandrogenismus, OA = Oligo-/Anovulation, PCOM = Morphologie Polyzystischer Ovarien.

Phänotyp	Charakteristika	n (%)
Typ A	HA + OA + PCOM	4 (7,8)
Typ B	HA + OA	6 (11,8)
Typ C	HA + PCOM	37 (72,5)
Typ D	OA + PCOM	4 (7,8)

3.2. Einteilung in Subgruppen

Menopause

N=253 Frauen befanden sich nach den in Kapitel 2.4 beschriebenen Kriterien in der postmenopausalen Phase. N=52 Frauen waren in ihrer späten reproduktiven Phase oder in der Perimenopause. Diese Frauen werden im Folgenden als prämenopausal bezeichnet, da das genaue reproduktive Stadium nicht bekannt ist. Insgesamt gaben n=150 Frauen ein Alter zur Menopause an. Das Alter der Menopause lag bei allen inkludierten Frauen bei 50 Jahren (36 – 59 Jahre). Bei den PCOS-Frauen gaben n=22 ein Alter zur Menopause an, es lag bei 49 Jahren (36 – 58 Jahre). Bei den Nicht-PCOS-Frauen gaben n=128 ein Alter zur Menopause an, es lag bei 50 Jahren (38 – 59 Jahre). Es gab keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich des Alters der Menopause.

Subgruppen

Es ergeben sich eine Gruppe mit allen Frauen (n=305), eine Gruppe der PCOS-Frauen (n=51) und eine der Nicht-PCOS-Frauen (n=254). Bei zusätzlicher Beachtung des menopausalen Status entstehen vier Subgruppen (siehe Abbildung 6):

- Prämenopausale PCOS-Frauen/Prä-PCOS (n=13)
- Prämenopausale Nicht-PCOS-Frauen/Prä-nicht-PCOS (n=39)
- Postmenopausale PCOS-Frauen/Post-PCOS (n=38)
- Postmenopausale Nicht-PCOS-Frauen/Post-nicht-PCOS (n=215)

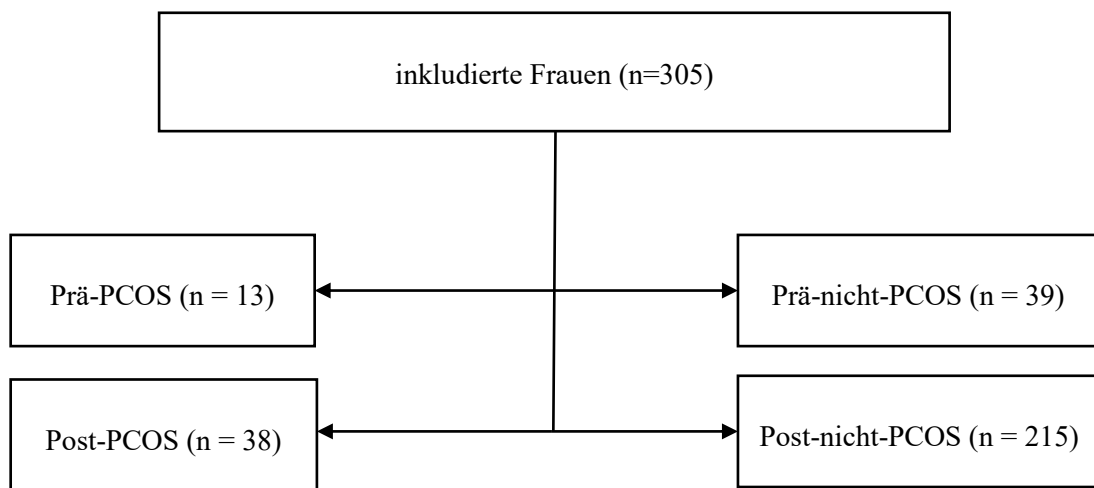


Abbildung 6: Einteilung in Subgruppen

Prä-PCOS = Prämenopausale PCOS-Frauen; Post-PCOS = Postmenopausale PCOS-Frauen; Prä-nicht-PCOS = Prämenopausale Nicht-PCOS-Frauen; Post-nicht-PCOS = postmenopausale Nicht-PCOS-Frauen.

3.3. Demographische Daten

Altersverteilung aller inkludierter Frauen sowie der Subgruppen

Das Durchschnittsalter aller inkludierten Frauen lag bei 55 Jahren (38 – 80 Jahre). In der Abbildung 7 ist die Altersverteilung aller inkludierter Frauen zu sehen.

Der Median des Alters bei Frauen mit und ohne PCOS unterschied sich nicht (Nicht-PCOS: 55 Jahre; PCOS: 54 Jahre). Im Vergleich zwischen den vier Subgruppen war das Alter bei den postmenopausalen Frauen höher im Vergleich zur jeweiligen prämenopausalen Gruppe

(jeweils $p < 0,001$). Der Altersmedian der prämenopausalen Nicht-PCOS-Frauen lag bei 47 Jahren, bei denen mit PCOS bei 46 Jahren ($p > 0,05$). In der postmenopausalen Gruppe lag der Median der Nicht-PCOS-Frauen bei 57 Jahren, während er bei den PCOS-Frauen 58 betrug ($p > 0,05$).

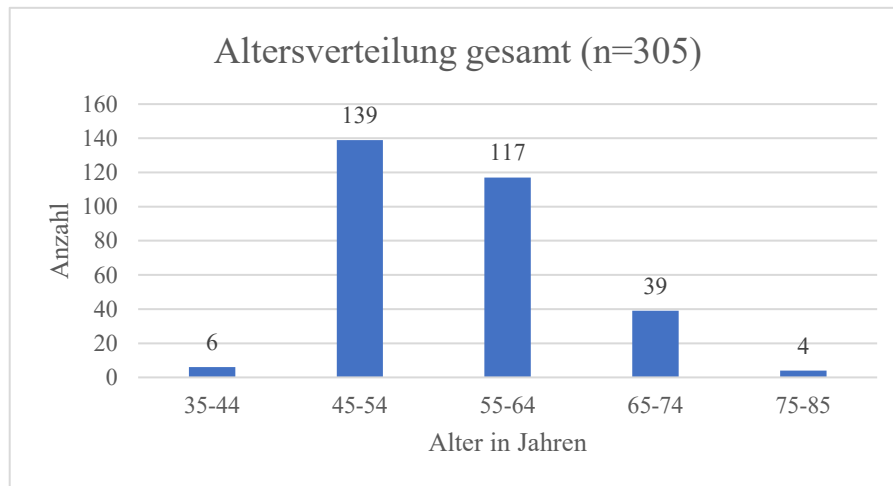


Abbildung 7: Altersverteilung aller inkludierter Frauen

Median: 55 Jahre (38 – 80 Jahre)

BMI der inkludierten Frauen sowie der Subgruppen

Normalgewicht besteht bei einem BMI von 18,5 – 24,9 kg/m² [73]. Bei allen inkludierten Frauen lag der BMI bei 24,52 kg/m² (18 – 45,3 kg/m²). Im Vergleich zwischen den Frauen mit PCOS zu den Frauen ohne PCOS unterschied sich der BMI mit einem Median von 27,40 kg/m² in der PCOS-Gruppe und 24,23 kg/m² in der Nicht-PCOS-Gruppe ($p < 0,001$).

Im Subgruppenvergleich (siehe Abbildung 8) war der BMI höher bei postmenopausalen Frauen mit PCOS im Vergleich zu denen ohne ($p = 0,012$). Bei den prämenopausalen Frauen war ein Trend zu einem höheren BMI bei den PCOS-Frauen zu sehen im Vergleich zu den Frauen ohne PCOS. Ebenfalls zeigte sich ein Trend zu einem höheren BMI in den jeweiligen postmenopausalen Gruppen im Vergleich zur Prämenopause.

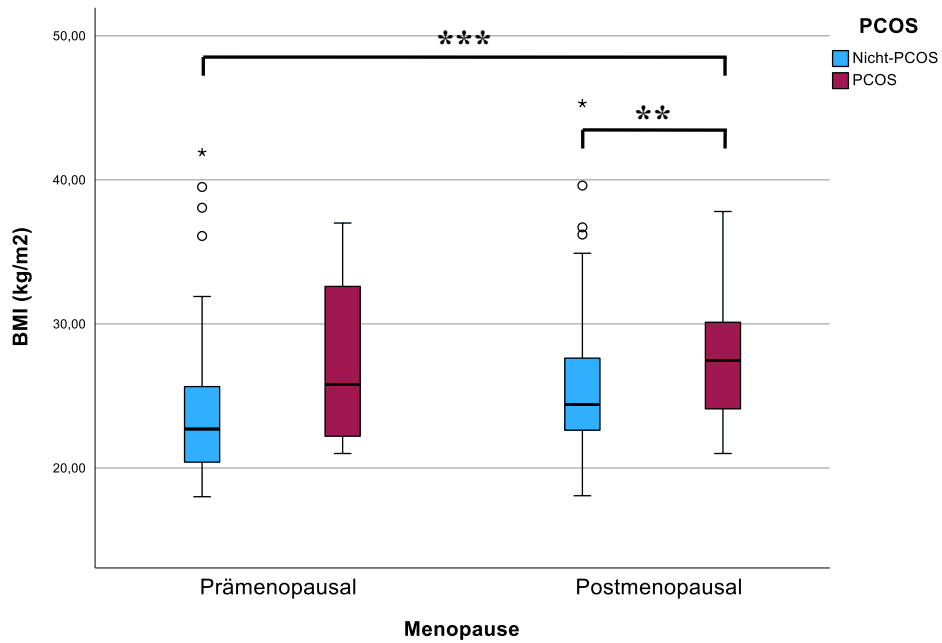


Abbildung 8: BMI im Vergleich zwischen den vier verschiedenen Subgruppen, Boxplot

BMI = Body-Mass-Index; Vergleich zwischen den vier Subgruppen mittels Kruskal-Wallis-Test; $p < 0,05$ ist statistisch signifikant; \circ = milde Ausreißer; * = extreme Ausreißer; *** $p < 0,001$; ** p zwischen $0,001 - 0,01$.

3.4. Labor Sexualhormone

Androgene

In Tabelle 3 sind die Androgene der inkludierten Frauen und im Vergleich zwischen den PCOS und Nicht-PCOS-Frauen dargestellt. In Tabelle 4 finden sich die Androgene der vier Subgruppen.

Das TT lag bei allen inkludierten Frauen bei 0,20 ng/ml (0,01 – 4,09 ng/ml) (Referenzbereich postmenopausal < 0,36 ng/ml). Das fTesto betrug bei allen inkludierten Frauen 1,31 pg/ml (0,15 – 4,05 pg/ml) (Referenzbereich postmenopausal < 2,04 pg/ml). Das A4 lag bei allen inkludierten Frauen bei 1,6 ng/ml (0,06 – 7,01 ng/ml) (Referenzbereich unabhängig der Menopause 0,3 – 3,05 ng/ml). Das DHEA-S lag bei allen inkludierten Frauen bei 0,71 µg/ml (0,02 – 4,45 ng/ml) (Referenzbereich postmenopausal 0,48 – 2,08 µg/ml).

TT, fTesto, A4 und DHEA-S waren bei den PCOS-Frauen höher als bei den Frauen ohne PCOS (TT $p = 0,002$; fTesto $p < 0,001$; A4 $p < 0,001$; DHEA-S $p = 0,002$). Bei postmenopausalen Frauen mit PCOS waren die Androgene höher im Vergleich zu den postmenopausalen Frauen ohne PCOS (TT $p = 0,006$; fTesto $p < 0,001$; A4 $p = 0,005$; DHEA-S $p = 0,019$). Es zeigte sich sowohl bei den PCOS- als auch bei den Nicht-PCOS-Frauen bei den meisten Androgenen einen Trend in Richtung postmenopausal niedrigerer Werte im Vergleich zur Prämenopause. Signifikant niedriger war das DHEA-S zwischen der Prä- und Postmenopause bei den Nicht-PCOS-Frauen ($p < 0,001$). Zwischen prämenopausalen PCOS und Nicht-PCOS-Frauen unterschieden sich die Androgene nicht. Es gab einen Trend zu höheren Werten bei prämenopausalen Frauen mit PCOS im Vergleich zu den prämenopausalen Frauen ohne PCOS bei den meisten Androgenen.

Das SHBG lag bei allen inkludierten Frauen bei 63,5 nmol/l (10,70 – 200 nmol/l) (Referenzbereich 19 – 117 nmol/l). SHBG unterschied sich nicht zwischen Frauen mit und ohne PCOS. Es gab einen Trend zu niedrigeren Werten bei den Frauen mit PCOS im Vergleich zu den Frauen ohne PCOS. Die Mediane von SHBG nahmen sowohl bei den PCOS als auch bei den Nicht-PCOS-Frauen postmenopausal ab. Signifikant war der Unterschied nur von Prä-nicht-PCOS zu Post-nicht-PCOS ($p = 0,024$).

Tabelle 3: Androgene aller inkludierten Frauen und im Vergleich zwischen PCOS und nicht-PCOS

TT = Testosteron gesamt; fTesto = freies Testosteron; A4 = Androstendion; DHEA-S = Dehydroepiandrosteron-Sulfat; SHBG = Sexualhormonbindendes Globulin; Vergleich zwischen PCOS und Nicht-PCOS-Frauen mittels Mann-Whitney-U-Test; $p < 0,05$ ist statistisch signifikant.

	Alle inkludierte Frauen		PCOS		Nicht-PCOS		<i>p</i> -Wert
	n	Median (Min-Max)	n	Median (Min-Max)	n	Median (Min-Max)	
TT (ng/ml)	305	0,2 (0,01-4,09)	51	0,27 (0,02-1)	254	0,18 (0,01-4,09)	0,002
fTesto (pg/ml)	305	1,31 (0,15-4,05)	51	1,55 (0,78-4,05)	254	1,23 (0,15-3,5)	< 0,001
A4 (ng/ml)	305	1,6 (0,06-7,01)	51	2,05 (0,56-7,01)	254	1,52 (0,06-3,84)	< 0,001
DHEA-S (µg/ml)	305	0,71 (0,02-4,54)	51	0,95 (0,11-4,54)	254	0,68 (0,02-2,8)	0,002
SHBG (nmol/l)	305	63,5 (10,7-200)	51	56,4 (19,4-151,3)	254	65 (10,7-200)	0,256

Tabelle 4: Androgene im Vergleich zwischen den vier Subgruppen

Prä-PCOS = Prämenopausale PCOS-Frauen; Post-PCOS = Postmenopausale PCOS-Frauen; Prä-nicht-PCOS = Prämenopausale Nicht-PCOS-Frauen; Post-nicht-PCOS = postmenopausale Nicht-PCOS-Frauen; TT = Testosteron gesamt; fTesto = freies Testosteron; A4 = Androstendion; DHEA-S = Dehydroepiandrosteron-Sulfat; SHBG = Sexualhormonbindendes Globulin; Vergleich zwischen den vier Subgruppen mittels Kruskal-Wallis-Test; $p < 0,05$ ist statistisch signifikant, ^b signifikanter Unterschied zwischen Post-PCOS und Post-Nicht-PCOS, ^d signifikanter Unterschied zwischen Prä-Nicht-PCOS und Post-Nicht-PCOS, ^e signifikanter Unterschied zwischen Prä-Nicht-PCOS und Post-PCOS, ^f signifikanter Unterschied zwischen Prä-PCOS und Post-Nicht-PCOS.

	Prä-nicht-PCOS		Post-nicht-PCOS		Prä-PCOS		Post-PCOS		p-Wert
	n	Median (Min-Max)	n	Median (Min-Max)	n	Median (Min-Max)	n	Median (Min-Max)	
TT (ng/ml)	39	0,27 (0,04-1,42)	215	0,17 (0,01-4,09) ^b	13	0,22 (0,09-0,52)	38	0,3 (0,02-1) ^b	0,003
fTesto (pg/ml)	39	1,36 (0,39-3,35) ^e	215	1,23 (0,15-3,5) ^b	13	1,53 (0,94-2,73)	38	1,59 (0,78-4,05) ^{b, c}	< 0,001
A4 (ng/ml)	39	1,67 (0,67-3,84)	215	1,51 (0,06-3,81) ^b	13	2,21 (0,56-3,51)	38	2 (0,7-7,01) ^b	0,002
DHEA-S (µg/ml)	39	1 (0,14-2,8) ^d	215	0,64 (0,02-2,16) ^{b, d, f}	13	1,25 (0,11-3,55) ^f	38	0,88 (0,12-4,54) ^b	< 0,001
SHBG (nmol/l)	39	75,5 (18,6-200) ^{d, e}	215	60,4 (10,7-200) ^d	13	56,4 (24,2-151,3)	38	56,3 (19,4-131,3) ^e	0,020

Weitere Sexualhormone

In Tabelle 5 sind weitere Sexualhormone aller inkludierter Frauen und im Vergleich zwischen den PCOS und Nicht-PCOS-Frauen dargestellt. In Tabelle 6 finden sich die Sexualhormone im Vergleich der vier Subgruppen.

Das FSH betrug bei allen inkludierten Frauen 61,67 μ U/ml (0,70 – 172,55 μ U/ml) (Referenzbereich prämenopausal 1,79 – 22,51 mU/ml, je nach Zyklusphase; Postmenopausal > 30 mU/ml). Das LH lag bei allen inkludierten Frauen bei 23,98 μ U/ml (0,22 – 70,30 μ U/ml) (Referenzbereich prämenopausal 1,20-103,03 mU/ml, je nach Zyklusphase; Postmenopausal 10,87 – 58,64 mU/ml).

Das AMH lag bei allen inkludierten Frauen bei 0,02 ng/ml (0,02 – 6,85 ng/ml) (Referenzbereich für 41-45-jährige: 0,00-3,27; > 46-jährige 0,00-1,15 ng/ml). Das E2 betrug bei allen inkludierten Frauen 30,3 pg/ml (20,0 – 515,0 pg/ml (Referenzbereich 22,4 – 517 pg/ml je nach Zyklusphase; Postmenopausal < 25,1 pg/ml).

Das 17-OHP lag bei allen inkludierten Frauen bei 0,46 ng/ml (0,09 – 10,2 ng/ml) (Referenzbereich 0,35 – 4,13 ng/ml, je nach Zyklusphase; > 50-jährige 0,32 – 2,72 ng/ml). Das PG lag bei allen inkludierten Frauen bei 0,06 ng/ml (0,05 – 46,59 ng/ml) (Referenzbereich: < 25,3 ng/ml, je nach Zyklusphase, postmenopausal < 11 ng/ml).

Zwischen FSH, LH, AMH und E2 zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Frauen mit und ohne PCOS. Postmenopausal waren sowohl bei PCOS und bei Nicht-PCOS-Frauen die hypophysären Hormone erhöht und AMH und E2 erniedrigt im Vergleich zur Prämenopause (jeweils $p < 0,001$). Bei AMH waren bei den Prä-PCOS höhere Werte bis 6,85 ng/ml zu finden. Bei AMH zeigte sich kein Unterschied zwischen Prä-PCOS und Prä-nicht-PCOS. Es zeigte sich ein Trend zu höheren Werten bei den Prä-PCOS im Vergleich zu Prä-nicht-PCOS.

Der Median von 17-OHP und PG war bei den PCOS-Frauen signifikant höher im Vergleich zu Nicht-PCOS-Frauen (17-OHP $p < 0,001$, PG $p = 0,002$). Das 17-OHP unterschied sich nicht zwischen Prä-PCOS und Prä-nicht-PCOS. Es zeigte sich ein Trend zu höheren Werten bei den Prä-PCOS im Vergleich zu den Prä-nicht-PCOS. 17-OHP und PG waren

postmenopausal bei Nicht-PCOS-Frauen niedriger im Vergleich zur Prämenopause (17-OHP: $p = 0,003$ und PG $p < 0,001$). Bei $n=18$ Frauen waren 17-OHP-Werte über 2 ng/mL zu finden.

Tabelle 5: Weitere Sexualhormone aller inkludierter Frauen und im Vergleich zwischen PCOS und nicht-PCOS

FSH = Follikelstimulierendes Hormon; LH = Luteinisierendes Hormon; AMH = Anti-Müller-Hormon; E2 = 17-beta-Östradiol; 17-OHP = 17-alpha-OH-Progesteron; PG = Progesteron; Vergleich zwischen PCOS und Nicht-PCOS-Frauen, Vergleich zwischen PCOS- und nicht-PCOS-Frauen mittels Mann-Whitney-U-Test; $p < 0,05$ ist statistisch signifikant.

	Alle inkludierte Frauen		PCOS		Nicht-PCOS		p-Wert
	n	Median (Min-Max)	n	Median (Min-Max)	n	Median (Min-Max)	
FSH (μ U/ml)	305	61,67 (0,7-172,55)	51	50,2 (0,7-100)	254	61,84 (1,48-172,55)	0,217
LH (μ U/ml)	304	23,98 (0,22-70,3)	51	23 (1,03-55,7)	253	24,3 (0,22-70,3)	0,360
AMH (ng/ml)	303	0,02 (0,02-6,85)	50	0,02 (0,02-6,85)	253	0,02 (0,02-2,03)	0,719
E2 (pg/ml)	305	30,3 (20-515)	51	29,4 (20-363)	254	30,3 (20-515)	0,828
17-OHP (ng/ml)	305	0,46 (0,09-10,2)	51	0,67 (0,09-6,57)	254	0,43 (0,09-10,2)	< 0,001
PG (ng/ml)	305	0,06 (0,05-46,59)	51	0,18 (0,05-46,59)	254	0,05 (0,05-20,93)	0,002

Tabelle 6: Weitere Sexualhormone im Vergleich zwischen den vier Subgruppen

Prä-PCOS = Prämenopausale PCOS-Frauen; Post-PCOS = Postmenopausale PCOS-Frauen; Prä-nicht-PCOS = Prämenopausale Nicht-PCOS-Frauen; Post-nicht-PCOS = postmenopausale Nicht-PCOS-Frauen, FSH = Follikelstimulierendes Hormon; LH = Luteinisierendes Hormon; AMH = Anti-Müller-Hormon; E2 = 17-beta-Östradiol; 17-OHP = 17-alpha-OH-Progesteron; PG = Progesteron; Vergleich zwischen den vier Subgruppen mittels Kruskal-Wallis-Test; $p < 0,05$ ist statistisch signifikant, ^c signifikanter Unterschied zwischen Prä-PCOS und Post-PCOS, ^d signifikanter Unterschied zwischen Prä-Nicht-PCOS und Post-Nicht-PCOS, ^e signifikanter Unterschied zwischen Prä-Nicht-PCOS und Post-PCOS, ^f signifikanter Unterschied zwischen Prä-PCOS und Post-Nicht-PCOS.

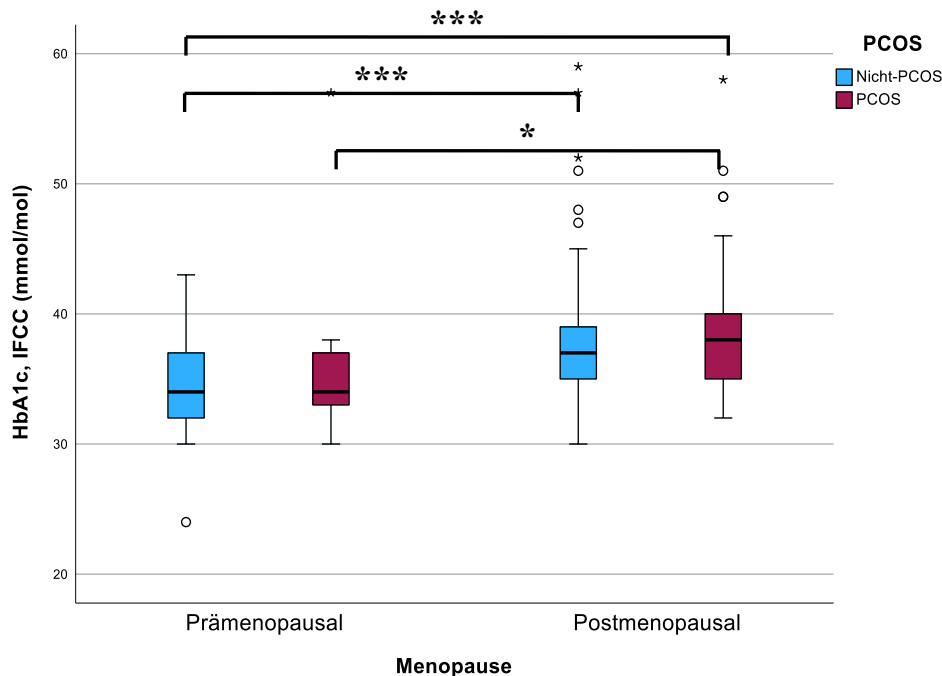
	Prä-nicht-PCOS		Post-nicht-PCOS		Prä-PCOS		Post-PCOS		<i>p</i> -Wert
	n	Median (Min-Max)	n	Median (Min-Max)	n	Median (Min-Max)	n	Median (Min-Max)	
FSH (µU/ml)	39	6,87 (1,48-27,3) ^{d, e}	215	71,4 (4,76-172,55) ^{d, f}	13	6,38 (0,7-28) ^{c, f}	38	67,41 (4,92-100) ^{c, e}	< 0,001
LH (µU/ml)	39	4,3 (0,22-40,69) ^{d, e}	214	27,42 (0,66-70,3) ^{d, f}	13	4,84 (1,03-30,99) ^{c, f}	38	28,2 (2,51-55,7) ^{c, e}	< 0,001
AMH (ng/ml)	39	0,17 (0,03-2,03) ^{d, e}	214	0,02 (0,02-0,51) ^{d, f}	13	0,41 (0,03-6,85) ^{c, f}	37	0,02 (0,02-0,19) ^{c, e}	< 0,001
E2 (pg/ml)	39	120 (27-447) ^{d, e}	215	25,8 (20-515) ^{d, f}	13	84,8 (20-363) ^{c, f}	38	24,15 (20-106) ^{c, e}	< 0,001
17-OHP (ng/ml)	39	0,71 (0,09-10,2) ^d	215	0,4 (0,09-6,23) ^{d, f}	13	1,13 (0,31-3,02) ^f	38	0,61 (0,09-6,57)	< 0,001
PG (ng/ml)	39	0,65 (0,05-20,93) ^{d, e}	215	0,05 (0,05-4,05) ^{d, f}	13	0,62 (0,05-46,59) ^f	38	0,1 (0,05-3,67) ^e	< 0,001

3.5. Glukosestoffwechsel

Indizes des Insulin- und Glukosestoffwechsels

Das HbA1c lag bei allen inkludierten Frauen bei 37 mmol/mol (24 – 70 mmol/mol) (Referenzbereich < 39 mmol/l). Es gab keinen Unterschied zwischen den Frauen mit und ohne PCOS. Im Subgruppenvergleich war der Median des HbA1c postmenopausal sowohl bei den Frauen mit als auch ohne PCOS im Vergleich zur Prämenopause höher (Nicht-PCOS: $p < 0,001$; PCOS: $p = 0,025$) (siehe Abbildung 9).

Abbildung 9: HbA1c im Vergleich zwischen den vier Subgruppen, Boxplot



HbA1c = Hämoglobin A1c, Vergleich zwischen den vier Subgruppen mittels Kruskal-Wallis-Test; $p < 0,05$ ist statistisch signifikant; ° = milde Ausreißer; * = extreme Ausreißer; Die x-Achse wurde zur besseren Darstellung auf 60 mmol/mol begrenzt – $n=2$ extreme Ausreißer befinden sich außerhalb des sichtbaren Bereichs; *** $p < 0,001$; ** p zwischen 0,001 – 0,01; * p zwischen 0,01 – 0,05.

Das HOMA-IR ($= \frac{(I_0 * G_0)}{405}$) lag bei allen inkludierten Frauen bei 1,75 (0,06 – 30,20) (Referenzbereich < 2). PCOS-Frauen hatten einen höheren HOMA-IR im Vergleich zu Frauen ohne PCOS (1,68 vs. 2,39; $p = 0,03$). Im Subgruppenvergleich (siehe Abbildung 10) unterschied sich der HOMA-IR nicht, aber es zeigten sowohl PCOS- als auch Nicht-PCOS

postmenopausal eine Tendenz zu höheren Werten im Vergleich zu den jeweiligen Nicht-PCOS-Frauen.

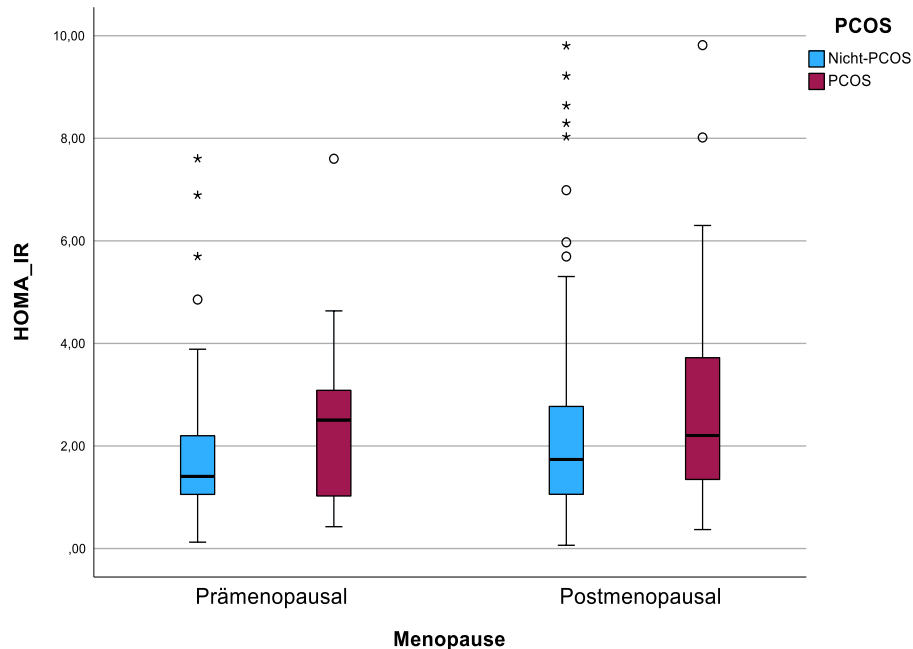


Abbildung 10: HOMA-IR im Vergleich zwischen den vier Subgruppen; Boxplot

*HOMA-IR = Homeostasis model assessment: insulin resistance; Vergleich zwischen den vier Subgruppen mittels Kruskal-Wallis-Test; $p < 0,05$ ist statistisch signifikant – der Subgruppentest zeigte keine signifikanten Unterschiede; ° = milde Ausreißer; * = extreme Ausreißer; Die x-Achse wurde zur besseren Darstellung auf 10 begrenzt – $n=4$ extreme Ausreißer befinden sich außerhalb des sichtbaren Bereichs.*

Der QUICKI ($= \frac{1}{\log(I_0) + \log(G_0)}$) lag bei allen inkludierten Frauen bei 0,35 (0,24 – 0,71) (Referenzbereich $> 0,332$). Der Matsuda-Index ($= \frac{10.000}{\sqrt{(G_0 \times I_0 \times G_{mean} \times I_{mean})}}$) lag bei allen inkludierten Frauen bei 5,28 (0,38 – 153,04) (Referenzbereich $> 4,03$). QUICKI und Matsuda-Index waren bei den Frauen mit PCOS im Vergleich zu denen ohne PCOS signifikant niedriger (QUICKI: 0,35 vs. 0,33; $p = 0,03$; Matsuda-Index: 5,66 vs. 3,97, $p = 0,007$).

Der QUICKI unterschied sich im Subgruppentest nicht signifikant (siehe Abbildung 11). Der Matsuda-Index war signifikant niedriger bei postmenopausalen PCOS-Frauen im Vergleich zu postmenopausalen Frauen ohne PCOS ($p = 0,014$) (siehe Abbildung 12).

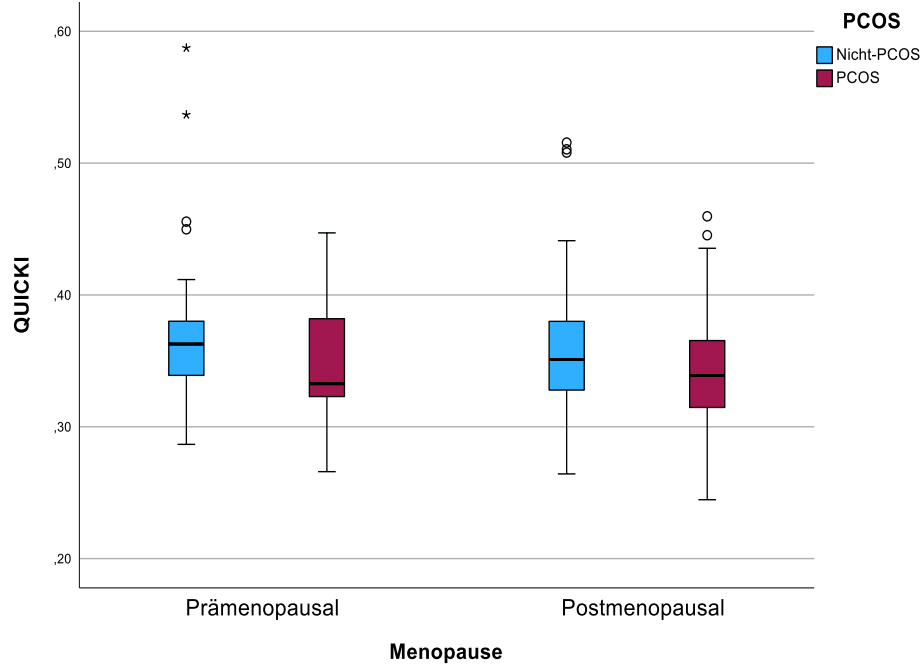


Abbildung 11: QUICKI im Vergleich zwischen den vier Subgruppen, Boxplot

QUICKI = *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*, Vergleich zwischen den vier Subgruppen mittels Kruskal-Wallis-Test; $p < 0,05$ ist statistisch signifikant – der Subgruppentest zeigte keine signifikanten Unterschiede; ° = milde Ausreißer; * = extreme Ausreißer; Die x-Achse wurde zur besseren Darstellung auf 0,6 begrenzt – $n=1$ extremer Ausreißer befindet sich außerhalb des sichtbaren Bereichs.

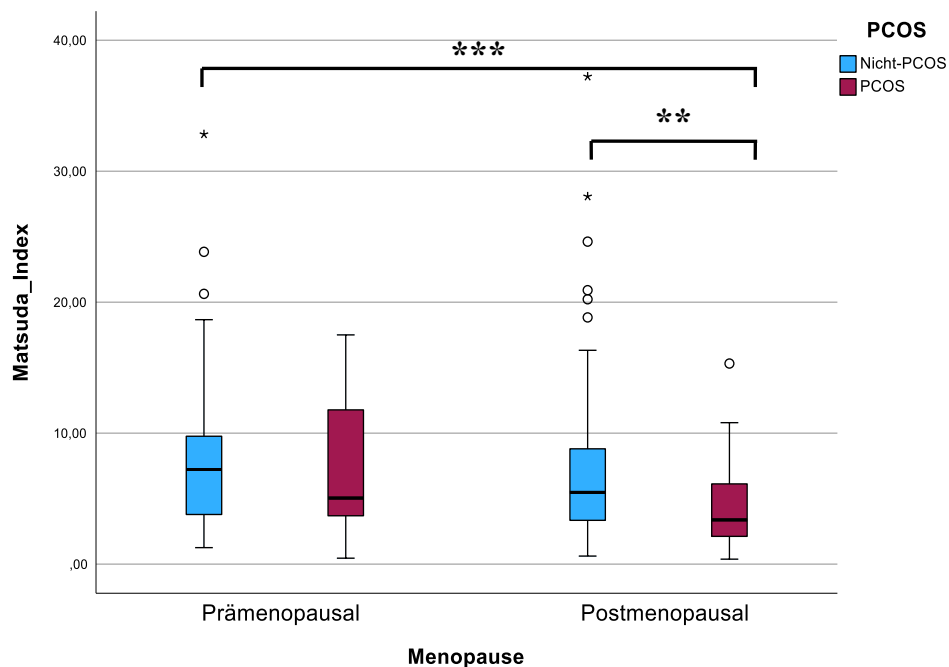


Abbildung 12: Matsuda-Index im Vergleich zwischen den vier Subgruppen, Boxplot

Vergleich zwischen den vier Subgruppen mittels Kruskal-Wallis-Test; $p < 0,05$ ist statistisch signifikant; ° = milde Ausreißer; * = extreme Ausreißer; Die x-Achse wurde zur besseren Darstellung auf 40 begrenzt –

*n=3 extreme Ausreißer befinden sich außerhalb des sichtbaren Bereichs; *** $p < 0,001$; ** p zwischen $0,001 - 0,01$.*

Oraler Glukosetoleranztest

Glukose

Die AUC-Glukose lag bei allen inkludierten Frauen bei 13.290 (7.470 – 42.480). Die Nüchternglukose (Referenzbereich < 100 mg/dl) lag bei allen inkludierten Frauen bei 88 mg/dl (44 – 250 mg/dl). Der Glukosewert nach zwei Stunden (Referenzbereich < 140 mg/dl) lag bei allen inkludierten Frauen ebenfalls bei 88 mg/dl (35 – 412 mg/dl).

Frauen mit PCOS hatten höhere Werte bei der AUC-Glukose im Vergleich zu Frauen ohne PCOS (13.080 vs. 13.898, $p = 0,025$). Abbildung 13 zeigt die Mediane der Glukose bei den vier Messzeitpunkten im oGTT im Vergleich von Frauen mit und ohne PCOS. Frauen mit PCOS hatten zu jedem Messzeitpunkt höhere Mediane im Vergleich zu den Frauen ohne PCOS. Bei der Nüchternglukose und dem Wert nach 2h gab es keinen Unterschied zwischen Frauen mit und ohne PCOS. Bei den weiteren Messzeitpunkten hatten Frauen mit PCOS höhere Werte nach 30 (136 vs. 143 mg/dl $p = 0,016$) und 60 (113 vs. 124 mg/dl; $p = 0,039$) Minuten.

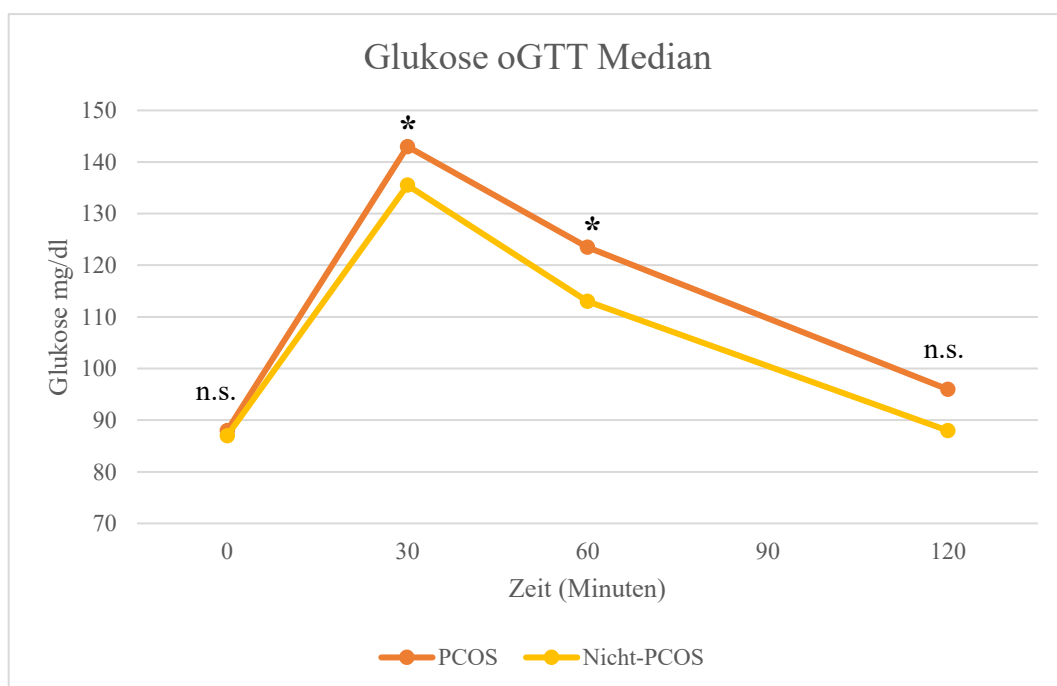


Abbildung 13: Glukosespiegel im oGTT im Vergleich zwischen Frauen mit und ohne PCOS

Messungen bei 0, 30, 60 und 120 Minuten. Mediane der jeweiligen Messpunkte, Vergleich zwischen PCOS und Nicht-PCOS-Frauen mittels Mann-Whitney-U-Test; $p < 0,05$ ist statistisch signifikant, n.s. = nicht signifikant, * p zwischen 0,01 - 0,05.

Im Subgruppenvergleich hatten Post-PCOS-Frauen signifikant höhere Werte der AUC-Glukose ($p = 0,043$) und nach 30 Minuten im oGTT ($p = 0,009$) im Vergleich zu den Post-nicht-PCOS. Eine graphische Ansicht der Mediane der Glukose während des oGTTs im Vergleich zwischen den Subgruppen zeigt Abbildung 14. Kein signifikanter Unterschied innerhalb der Subgruppen bestand beim Vergleich der Nüchternglukose, der 60 und 120 Minuten-Werte. Insgesamt lagen die Glukose-Werte der Post-PCOS zu jedem Messzeitpunkt über den Vergleichswerten.

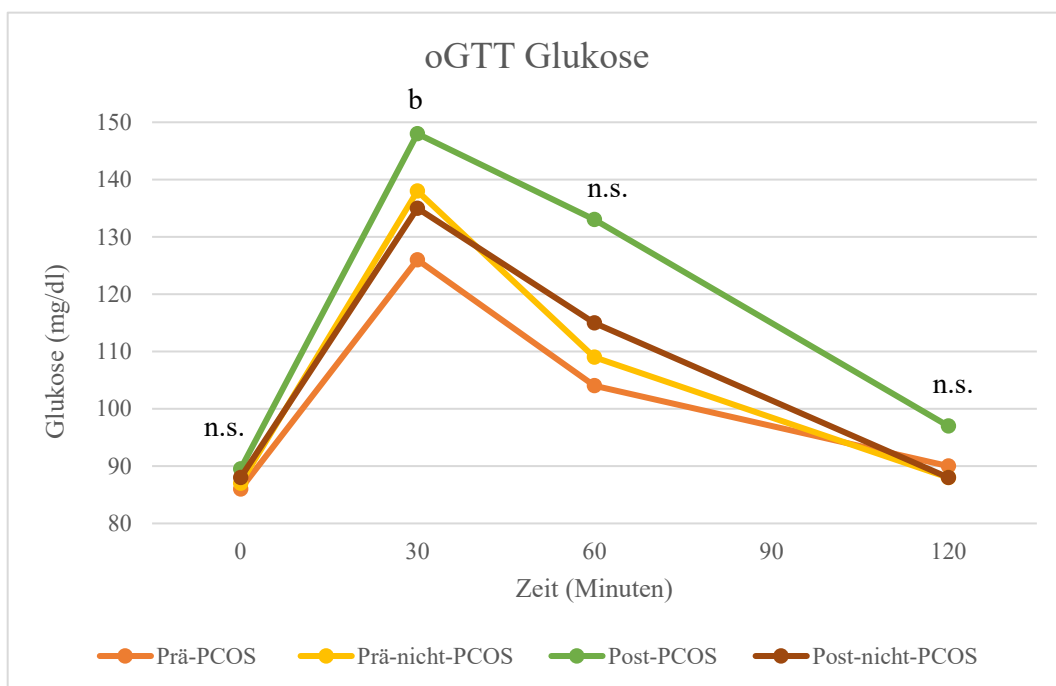


Abbildung 14: Glukosespiegel im oGTT im Vergleich zwischen den vier Subgruppen

Prä-PCOS = Prämenopausale PCOS-Frauen; Post-PCOS = Postmenopausale PCOS-Frauen; Prä-nicht-PCOS = Prämenopausale Nicht-PCOS-Frauen; Post-nicht-PCOS = postmenopausale Nicht-PCOS-Frauen; Messungen bei 0, 30, 60 und 120 Minuten. Mediane der jeweiligen Messpunkte, Vergleich zwischen den vier Subgruppen mittels Kruskal-Wallis-Test; $p < 0,05$ ist statistisch signifikant, n.s. = nicht signifikant, b = signifikanter Unterschied zwischen Post-PCOS und Post-Nicht-PCOS.

Insulin

Die AUC-Insulin lag bei allen inkludierten Frauen bei 4.987 (165 – 42.797). Der Median beim Nüchterninsulin (Referenzbereich 3 – 25 mU/l) lag bei allen inkludierten Frauen bei 8,00 mU/l (0,30 – 72,80 mU/l). Nach zwei Stunden lag der das Insulin bei allen inkludierten Frauen bei 34,80 mU/l (1,10 mU/l – 547,80 mU/l).

Frauen mit PCOS hatten signifikant höhere Werte für die AUC-Insulin im Vergleich zu Frauen ohne PCOS (4.809 vs. 6.670, $p = 0,012$). Abbildung 15 zeigt die Mediane des Insulins während des oGTTs im Vergleich zwischen Frauen mit und ohne PCOS. Frauen mit PCOS hatten zu jedem Messzeitpunkt höhere Mediane im Vergleich zu den Frauen ohne PCOS. Signifikant war der Unterschied des Nüchterninsulins (7,8 vs. 11 mU/l; $p = 0,041$), und des Insulins nach 60 (52 vs. 71 mU/l; $p = 0,010$) und 120 Minuten (31 vs. 48 mU/l; $p = 0,004$).

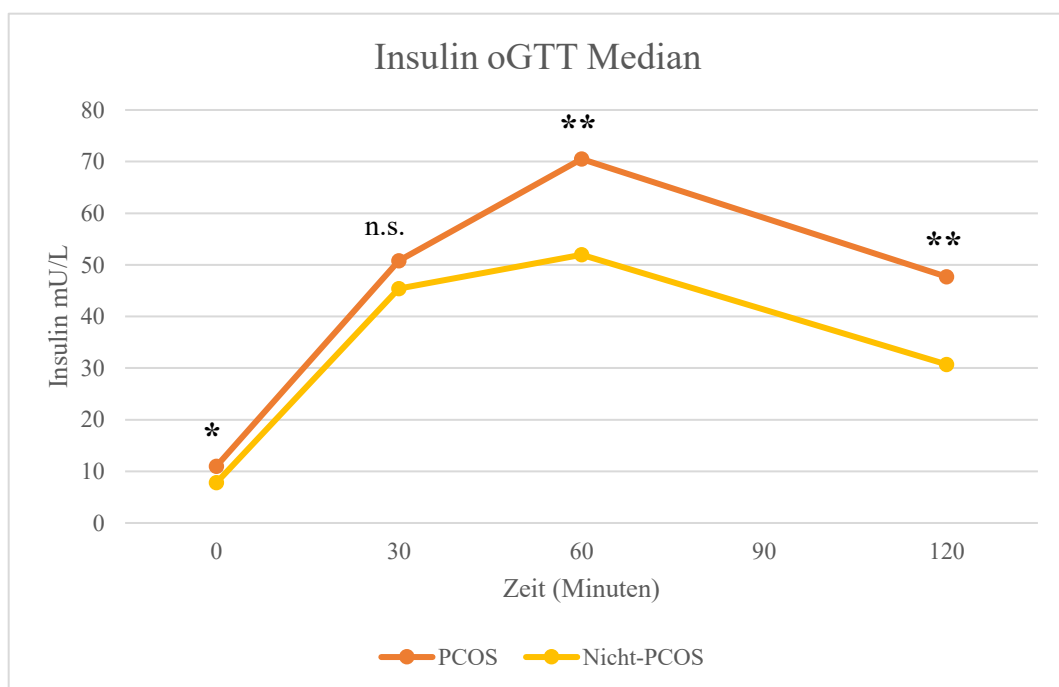


Abbildung 15: Insulinspiegel im oGTT im Vergleich zwischen Frauen mit und ohne PCOS

Messungen bei 0, 30, 60 und 120 Minuten. Mediane der jeweiligen Messpunkte, Vergleich zwischen PCOS und Nicht-PCOS-Frauen mittels Mann-Whitney-U-Test; $p < 0,05$ ist statistisch signifikant, n.s. = nicht signifikant, ** p zwischen 0,001 – 0,01; * p zwischen 0,01 – 0,05.

Im Subgruppenvergleich war die AUC-Insulin signifikant höher bei den Post-PCOS im Vergleich zu den Post-nicht-PCOS ($p = 0,014$). Abbildung 16 zeigt die Mediane des Insulins an den vier Messzeitpunkten im oGTT im Vergleich zwischen den Subgruppen. Das Nüchterninsulin unterschied sich nicht signifikant zwischen den Subgruppen, es zeigte sich aber ein Trend zu höheren Werten bei den Frauen mit PCOS, sowohl prä- als auch postmenopausal. Dasselbe gilt für Insulinwerte nach 30 Minuten. Signifikant höher waren Insulinwerte nach 60 ($p = 0,007$) und 120 Minuten ($p = 0,014$) im Vergleich zwischen postmenopausalen PCOS und Nicht-PCOS-Frauen.

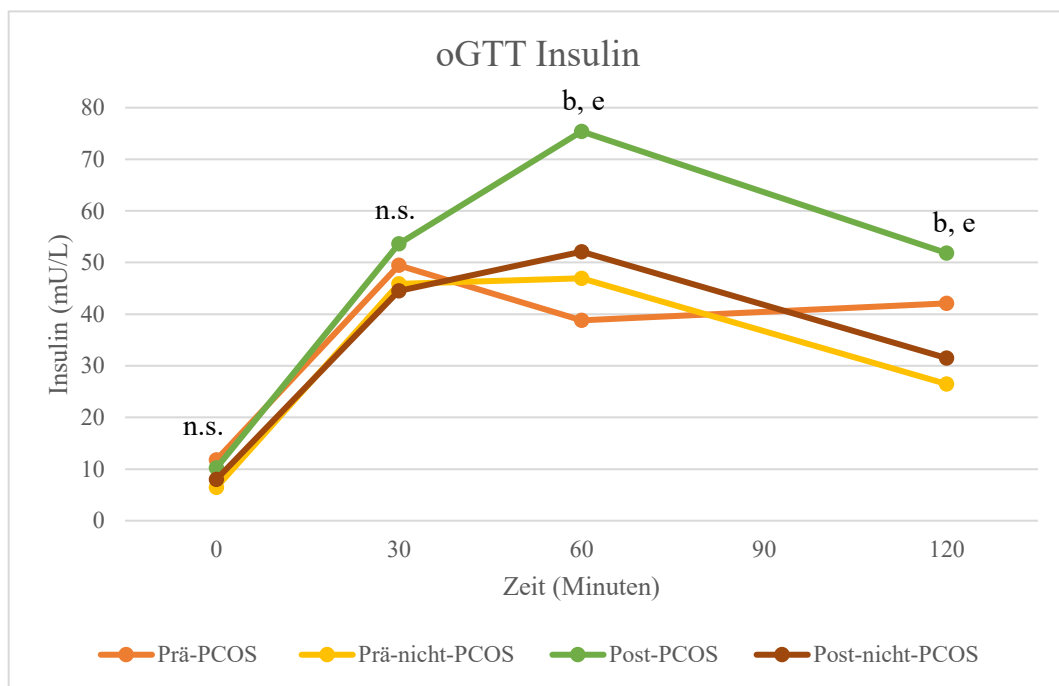


Abbildung 16: Insulinspiegel im oGTT im Vergleich zwischen den vier Subgruppen

Prä-PCOS = Prämenopausale PCOS-Frauen; Post-PCOS = Postmenopausale PCOS-Frauen; Prä-nicht-PCOS = Prämenopausale Nicht-PCOS-Frauen; Post-nicht-PCOS = postmenopausale Nicht-PCOS-Frauen; Messungen bei 0, 30, 60 und 120 Minuten. Mediane der jeweiligen Messpunkte, Vergleich zwischen den vier Subgruppen mittels Kruskal-Wallis-Test; $p < 0,05$ ist statistisch signifikant, n.s. = nicht signifikant, b = signifikanter Unterschied zwischen Post-PCOS und Post-Nicht-PCOS, e = signifikanter Unterschied zwischen Prä-Nicht-PCOS und Post-PCOS.

C-Peptid

Die AUC-C-Peptid lag bei allen inkludierten Frauen bei 583 (192 – 1.631). Beim C-Peptid lagen die Nüchternwerte (Referenzbereich 0,78 – 1,89 ng/ml) bei allen inkludierten Frauen bei 1,22 ng/ml (0,50 – 6,18 ng/ml). Nach zwei Stunden lag das C-Peptid bei allen inkludierten Frauen bei 5,25 ng/ml (0,75 – 16,49 ng/ml).

Die AUC für C-Peptid war bei Frauen mit PCOS höher im Vergleich zu Frauen ohne PCOS (567 vs. 766; $p = 0,002$). Abbildung 17 zeigt die Mediane des C-Peptids der vier Messzeitpunkte im oGTT im Vergleich von Frauen mit und ohne PCOS. Die Mediane der PCOS-Gruppe waren zu jedem Zeitpunkt höher als bei den Nicht-PCOS. Signifikant höher sind die Mediane der Frauen mit PCOS basal (1,19 vs. 1,57 ng/ml; $p < 0,001$), nach 60 (5,98 vs. 7,55 ng/ml; $p = 0,008$) und 120 Minuten (5,08 vs. 7,03 ng/ml; $p = 0,003$).

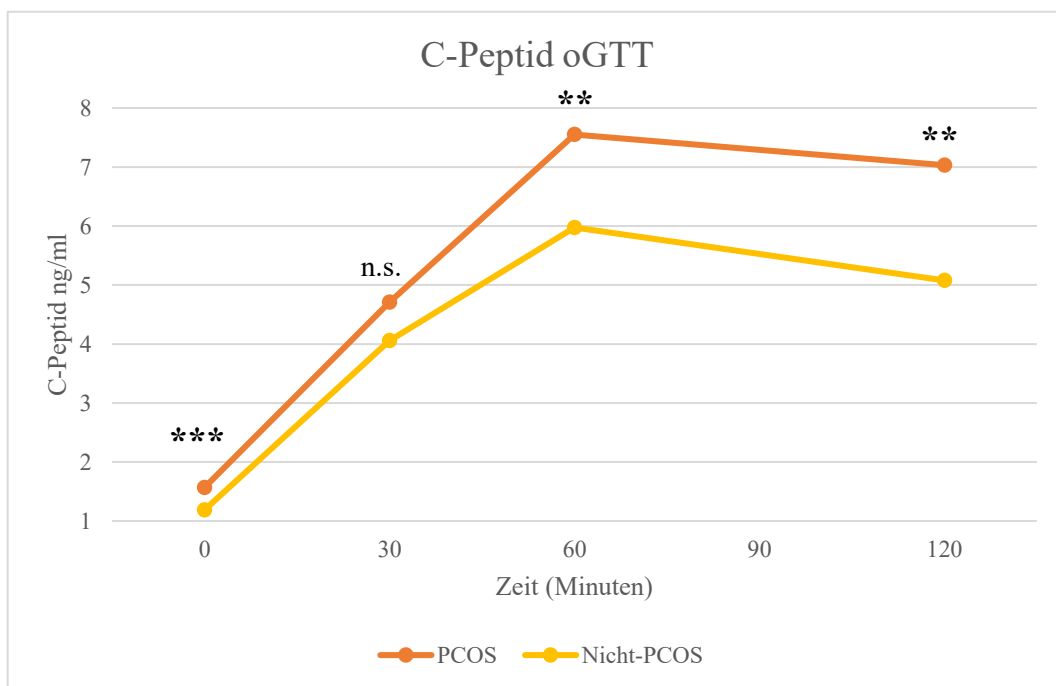


Abbildung 17: C-Peptid-Spiegel im oGTT im Vergleich zwischen Frauen mit und ohne PCOS

Messungen bei 0, 30, 60 und 120 Minuten. Mediane der jeweiligen Messpunkte, Vergleich zwischen PCOS und Nicht-PCOS-Frauen mittels Mann-Whitney-U-Test; $p < 0,05$ ist statistisch signifikant, n.s. = nicht signifikant, *** $p < 0,001$; ** p zwischen 0,001 – 0,01.

Im Subgruppenvergleich hatten Post-PCOS signifikant höhere Werte bei der AUC-C-Peptid im Vergleich zu den Post-nicht-PCOS ($p = 0,001$). Abbildung 18 zeigt die Mediane des C-Peptids im oGTT im Vergleich zwischen den vier Subgruppen. Hier hatten Post-PCOS beim nüchtern C-Peptid ($p = 0,010$), nach 60 ($p = 0,003$) und 120 Minuten ($p = 0,003$) im Vergleich zu den Post-nicht-PCOS signifikant höhere Werte. Postmenopausal höhere Werte hatten PCOS-Frauen hinsichtlich der AUC-C-Peptid im Vergleich zur Prämenopause ($p = 0,010$). Der Nüchternwert war bei Post-nicht-PCOS signifikant höher im Vergleich zu den Prä-nicht-PCOS ($p = 0,023$).

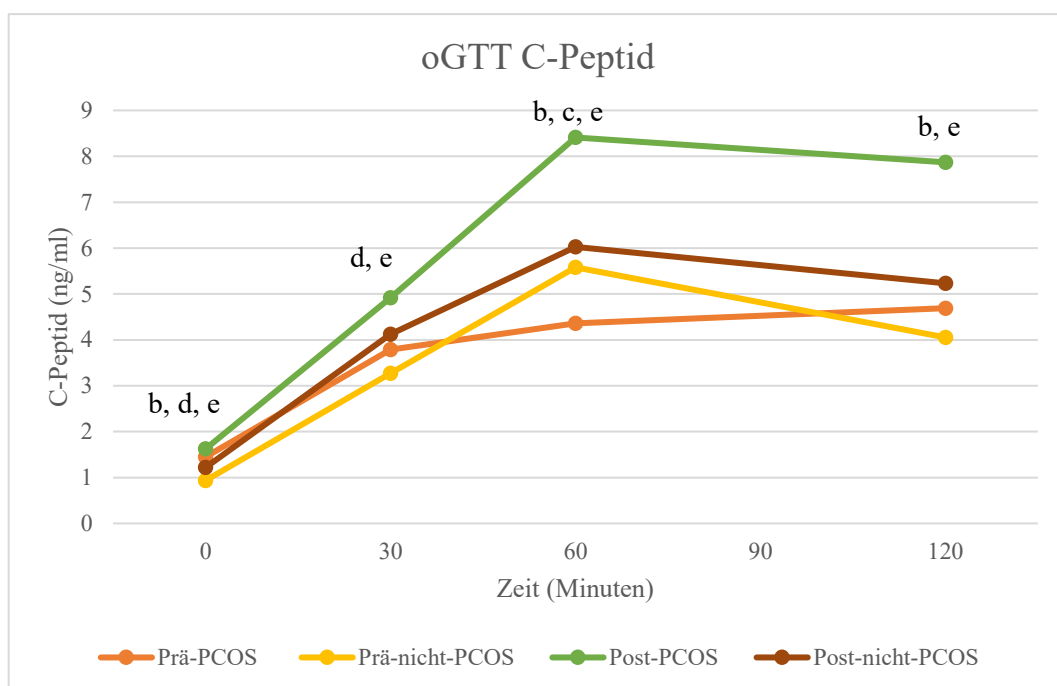


Abbildung 18: C-Peptid-Spiegel im oGTT im Vergleich zwischen den vier Subgruppen

Prä-PCOS = Prämenopausale PCOS-Frauen; Post-PCOS = Postmenopausale PCOS-Frauen; Prä-nicht-PCOS = Prämenopausale Nicht-PCOS-Frauen; Post-nicht-PCOS = postmenopausale Nicht-PCOS-Frauen; Messungen bei 0, 30, 60 und 120 Minuten. Mediane der jeweiligen Messpunkte, Vergleich zwischen den vier Subgruppen mittels Kruskal-Wallis-Test; $p < 0,05$ ist statistisch signifikant, n.s. = nicht signifikant, b = signifikanter Unterschied zwischen Post-PCOS und Post-Nicht-PCOS, c = signifikanter Unterschied zwischen Prä-PCOS und Post-PCOS, d = signifikanter Unterschied zwischen Prä-Nicht-PCOS und Post-Nicht-PCOS, e = signifikanter Unterschied zwischen Prä-Nicht-PCOS und Post-PCOS.

C-Peptid im Urin und UCPCR (Urinary C-Peptide to Creatinine Ratio)

Das C-Peptid im Urin (UCP) (kein Referenzbereich) lag bei allen inkludierten Frauen bei 14,85 ng/ml (0,7 – 117,1 ng/ml). Die UCPCR (kein Referenzbereich) lag bei allen inkludierten Frauen bei 0,60 nmol/mmol (0,05 – 11,45 nmol/mmol).

Frauen mit PCOS hatten eine signifikant höhere UCP im Vergleich zu Frauen ohne PCOS (13,40 vs. 23,9 ng/ml; $p < 0,001$) (siehe Abbildung 19). Die UCPCR unterschied sich nicht signifikant zwischen Frauen mit und ohne PCOS. Es bestand ein Trend zu höheren Werten bei den Frauen mit PCOS (0,55 vs. 0,72 nmol/mmol, $p > 0,05$).

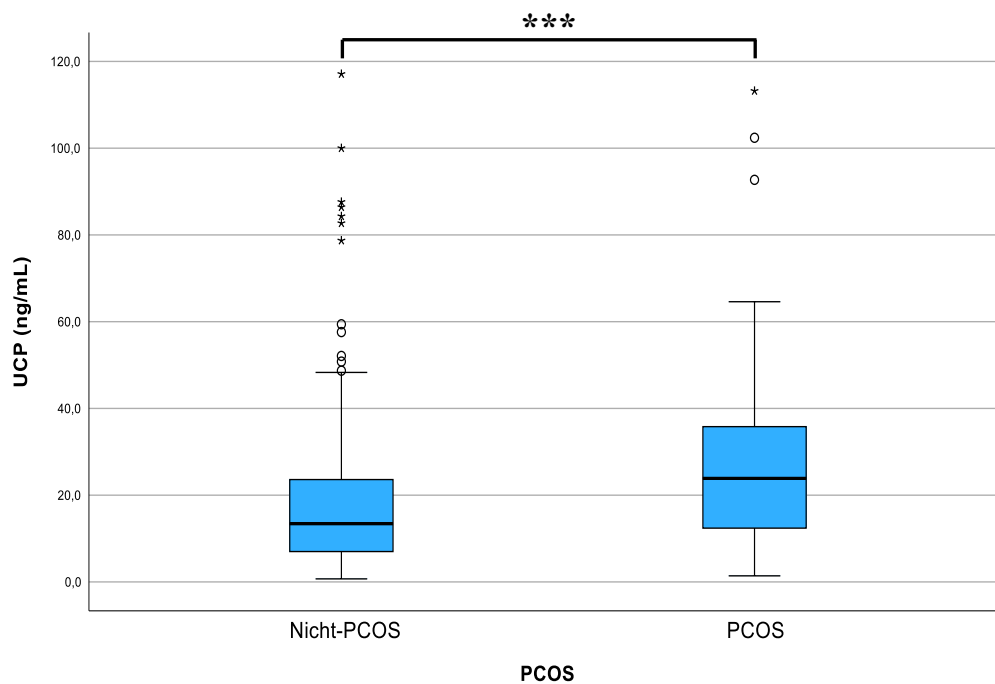


Abbildung 19: C-Peptid im Urin im Vergleich zwischen Frauen mit und ohne PCOS, Boxplot

UCP = Urinary C-Peptide; Vergleich zwischen PCOS und Nicht-PCOS-Frauen mittels Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,05$ ist statistisch signifikant; ° = milde Ausreißer; * = extreme Ausreißer; *** $p < 0,001$.

Die UCPCR war im Subgruppentest nicht statistisch signifikant verschieden (siehe Abbildung 20). Frauen mit PCOS, insbesondere prämenopausal hatten eine Tendenz zu höheren Werten im Vergleich zu den Prä-nicht-PCOS.

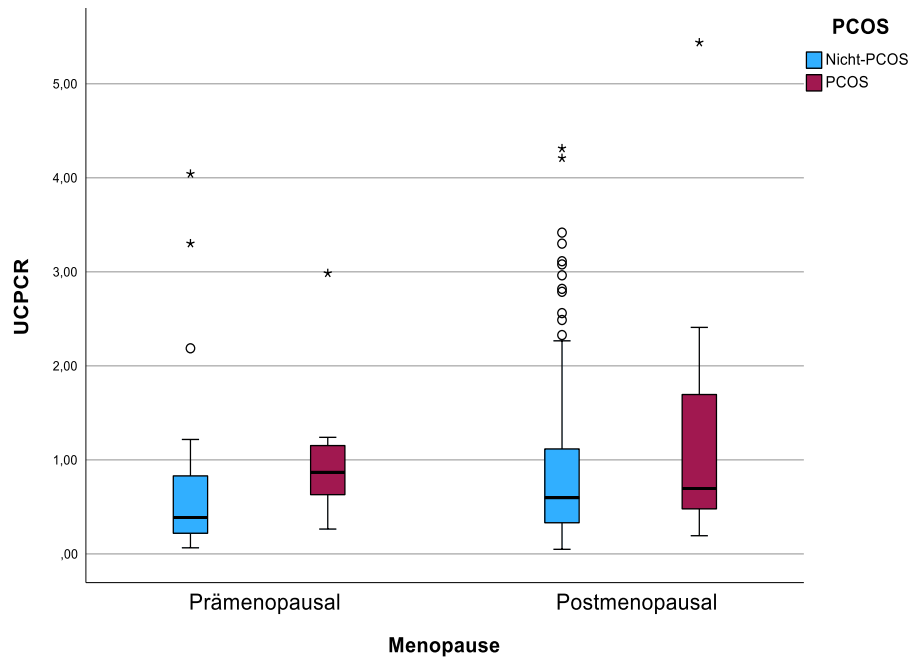


Abbildung 20: UCPCR im Vergleich zwischen den vier Subgruppen, Boxplot

UCPCR = Urinary C-Peptide to Creatinine Ratio; Vergleich zwischen den vier Subgruppen mittels Kruskal-Wallis-Test; $p < 0,05$ ist statistisch signifikant – der Subgruppentest zeigte keine signifikanten Unterschiede; \circ = milde Ausreißer; * = extreme Ausreißer; Die x-Achse wurde zur besseren Darstellung auf 5,5 begrenzt – $n=1$ extremer Ausreißer befindet sich außerhalb des sichtbaren Bereichs.

3.6. Unerfüllter Kinderwunsch

Es gaben insgesamt n=21 (6,9 %) Frauen einen unerfüllten Kinderwunsch an. PCOS-Frauen beantworteten diese Frage mit n=11 signifikant häufiger mit „Ja“ (21,6 %) im Vergleich zu n=10 der Nicht-PCOS-Frauen (3,9 %) ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 7). Im Subgruppenvergleich (siehe Tabelle 8) gaben die Post-PCOS und Prä-PCOS signifikant häufiger einen unerfüllten Kinderwunsch an als die entsprechenden Nicht-PCOS-Gruppen ($p < 0,001$).

Tabelle 7: Unerfüllter Kinderwunsch aller inkludierter Frauen und im Vergleich zwischen PCOS und nicht-PCOS

uKW = unerfüllter Kinderwunsch; Vergleich zwischen PCOS und Nicht-PCOS-Frauen mittels Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$ ist statistisch signifikant.

	Alle inkludierte Frauen	Nicht-PCOS	PCOS	
	n (%)	n (%)	n (%)	p-Wert
uKW	21 (6,9)	10 (3,9)	11 (21,6)	< 0,001

Tabelle 8: Unerfüllter Kinderwunsch im Vergleich zwischen den vier Subgruppen

Prä-PCOS = Prämenopausale PCOS-Frauen; Post-PCOS = Postmenopausale PCOS-Frauen; Prä-nicht-PCOS = Prämenopausale Nicht-PCOS-Frauen; Post-nicht-PCOS = postmenopausale Nicht-PCOS-Frauen; uKW = unerfüllter Kinderwunsch; Vergleich zwischen den vier Subgruppen mittels Kruskal-Wallis-Test; $p < 0,05$ ist statistisch signifikant.

	Prä-nicht- PCOS	Post-nicht- PCOS	Prä-PCOS	Post-PCOS	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p-Wert
uKW	2 (5,1)	8 (3,7)	2 (15,4)	9 (23,7)	< 0,001

3.7. Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Diabetes mellitus Typ 2

Unter allen inkludierten Frauen hatten n=22 (7,2 %) einen T2DM. Einen PreDM nach in Kapitel 2.4 genannten Kriterien hatten n=84 (27,5 %) (siehe Tabelle 9). In der Gruppe der PCOS-Frauen hatten mit n=9 (17,6 %) signifikant mehr Frauen einen T2DM im Vergleich zu n=13 (5,1 %) der Nicht-PCOS-Frauen ($p = 0,001$). Einen PreDM hatten bei den Frauen mit PCOS n=11 (21,6 %), bei den Nicht-PCOS-Frauen n=73 (28,7 %). Der Unterschied ist nicht signifikant (siehe Tabelle 9).

Im Subgruppenvergleich (siehe Tabelle 10) hatten Post-PCOS-Frauen signifikant häufiger als erwartet einen T2DM ($p = 0,007$), die Häufigkeit eines PreDM war nicht erhöht.

Tabelle 9: Prävalenz von T2DM und PreDM bei allen inkludierten Frauen und im Vergleich zwischen PCOS und nicht-PCOS

T2DM = Diabetes mellitus Typ 2, PreDM = Prädiabetes; Vergleich zwischen PCOS und Nicht-PCOS-Frauen mittels Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$ ist statistisch signifikant.

	Alle inkludierte Frauen n (%)	Nicht-PCOS n (%)	PCOS n (%)	p-Wert
T2DM	22 (7,2)	13 (5,1)	9 (17,6)	0,001
PreDM	84 (27,5)	73 (28,7)	11 (21,6)	0,308

Tabelle 10: Prävalenz von T2DM und PreDM im Vergleich zwischen den vier Subgruppen

Prä-PCOS = Prämenopausale PCOS-Frauen; Post-PCOS = Postmenopausale PCOS-Frauen; Prä-nicht-PCOS = Prämenopausale Nicht-PCOS-Frauen; Post-nicht-PCOS = postmenopausale Nicht-PCOS-Frauen; T2DM = Diabetes mellitus Typ 2, PreDM = Prädiabetes; Vergleich zwischen den vier Subgruppen n mittels Kruskal-Wallis-Test; $p < 0,05$ ist statistisch signifikant.

	Prä-nicht- PCOS n (%)	Post-nicht- PCOS n (%)	Prä-PCOS n (%)	Post-PCOS n (%)	p-Wert
T2DM	0 (0)	13 (6,0)	2 (15,4)	7 (18,4)	0,007
PreDM	8 (20,5)	65 (30,2)	1 (7,7)	10 (26,3)	0,234

Übergewicht und Adipositas

Unter allen inkludierten Frauen waren $n=92$ (30,2 %) übergewichtig, mit einem BMI zwischen 25,0 – 29,99 kg/m². Bei den PCOS-Frauen waren es $n=19$ (37,3 %) und bei den Nicht-PCOS-Frauen $n=73$ (28,7 %) (siehe Tabelle 11). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die Subgruppen unterschieden sich ebenso nicht signifikant (siehe Tabelle 12).

Unter allen inkludierten Frauen hatten $n=51$ (16,7 %) eine Adipositas, mit einem BMI > 30 kg/m². Unter den Frauen mit PCOS zeigten sich signifikant mehr Frauen mit Adipositas (29,4 % vs. 14,2 %; $p = 0,008$) (siehe Tabelle 11). Der Subgruppenvergleich war statistisch signifikant ($p = 0,043$) mit mehr adipösen PCOS-Frauen sowohl prä- als auch postmenopausal (siehe Tabelle 12).

Arterielle Hypertonie

Unter allen inkludierten Frauen hatten $n=98$ (32,1 %) Frauen eine diagnostizierte AHT. Unter den PCOS-Frauen hatten signifikant mehr Frauen eine AHT als Nicht-PCOS-Frauen (47,1 % vs. 29,1 %, $p = 0,012$) (siehe Tabelle 11). Postmenopausalen PCOS-Frauen hatten signifikant häufiger eine AHT ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 12).

Hyperlipidämie

Unter allen inkludierten Frauen hatten $n=131$ (43 %) eine diagnostizierte Hyperlipidämie. Bei den PCOS-Frauen waren es $n=19$ Frauen (37,3 %) bei den Nicht-PCOS-Frauen $n=112$ (44,1 %). Es bestand kein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 11). Im Subgruppenvergleich hatten Prä-nicht-PCOS seltener eine Hyperlipidämie und Post-Nicht-PCOS-Frauen häufiger als erwartet ($p = 0,005$) (siehe Tabelle 12).

Hyperurikämie

Eine Hyperurikämie hatten unter allen inkludierten Frauen $n=26$ Frauen (8,5 %). Zwischen den PCOS-Frauen ($n=6$; 11,8 %) und den Nicht-PCOS-Frauen ($n=20$; 7,9 %) gab es keinen signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 11). Ebenso nicht im Subgruppenvergleich (siehe Tabelle 12).

OSAS

Unter allen inkludierten Frauen hatten n=10 Frauen ein OSAS (3,3 %). Zwischen den PCOS (n=2; 3,9 %) und den Nicht-PCOS-Frauen (n=8; 3,1 %) gab es keinen signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 11). Auch der Subgruppenvergleich zeigte keine signifikanten Unterschiede. Prämenopausal gab es keine Frau mit OSAS, erst bei den postmenopausalen Frauen gab es Frauen mit diagnostiziertem OSAS (siehe Tabelle 12).

Tabelle 11: Prävalenz weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren bei allen inkludierten Frauen und im Vergleich zwischen PCOS und nicht-PCOS

BMI = Body-Mass-Index in kg/m², AHT = arterielle Hypertonie, OSAS = Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom; Vergleich zwischen PCOS und Nicht-PCOS-Frauen mittels Chi-Quadrat-Test, p < 0,05 ist statistisch signifikant.

	Alle inkludierte Frauen	Nicht-PCOS	PCOS	
	n (%)	n (%)	n (%)	p-Wert
BMI 25-29,9	92 (30,2)	73 (28,7)	19 (37,3)	0,227
BMI > 30	51 (16,7)	36 (14,2)	15 (29,4)	0,008
AHT	98 (32,1)	74 (29,1)	24 (47,1)	0,012
Hyperlipidämie	131 (43)	112 (44,1)	19 (37,3)	0,368
Hyperurikämie	26 (8,5)	20 (7,9)	6 (11,8)	0,364
OSAS	10 (3,3)	8 (3,1)	2 (3,9)	0,778

Tabelle 12: Prävalenz weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren im Vergleich zwischen den vier Subgruppen

Prä-PCOS = Prämenopausale PCOS-Frauen; Post-PCOS = Postmenopausale PCOS-Frauen; Prä-nicht-PCOS = Prämenopausale Nicht-PCOS-Frauen; Post-nicht-PCOS = postmenopausale Nicht-PCOS-Frauen; BMI = Body-Mass-Index in kg/m², AHT = arterielle Hypertonie; OSAS = Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom; Vergleich zwischen den vier Subgruppen mittels Kruskal-Wallis-Test; p < 0,05 ist statistisch signifikant.

	Prä-nicht- PCOS	Post-nicht- PCOS	Prä-PCOS	Post-PCOS	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p-Wert
BMI 25-29,9	8 (20,5)	65 (30,2)	3 (23,1)	16 (42,1)	0,203
BMI > 30	5 (12,8)	31 (14,4)	5 (38,5)	10 (26,3)	0,043
AHT	7 (17,9)	67 (31,2)	2 (15,4)	22 (57,9)	< 0,001
Hyperlipidämie	8 (20,5)	104 (48,4)	3 (23,1)	16 (42,1)	0,005
Hyperurikämie	5 (12,8)	15 (7,0)	0 (0)	6 (15,8)	0,147
OSAS	0 (0)	8 (3,7)	0 (0)	2 (5,3)	0,500

3.8. Korrelationsanalyse zwischen freiem Testosteron und Variablen des Glukosestoffwechsels

Um den Zusammenhang zwischen fTesto und dem Glukosestoffwechsel bei allen inkludierten Frauen zu analysieren, wurde eine Spearman-Korrelationsanalyse durchgeführt (siehe Tabelle 13). Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen fTesto dem BMI, AUC-C-Peptid, AUC-Glukose, AUC-Insulin, C-Peptid basal, C-Peptid nach 120 Minuten, Glukose basal und Glukose nach 120 Minuten. Die Stärke des Zusammenhangs ist jeweils schwach. Beim BMI ist er mit $r = 0,203$ am höchsten.

Tabelle 13: Spearman-Korrelationsanalyse zwischen freiem Testosteron und Variablen des Glukosestoffwechsels bei allen inkludierten Frauen

BMI = Body-Mass-Index, AUC = Area under the curve, 120 Minuten = 2h Wert im oralen Glukosetoleranztest, HOMA-IR = Homeostasis model assessment: insulin resistance, HbA1c = Hämoglobin A1c, UCPCR = Urinary C-Peptide to Creatinine Ratio, r = Korrelationskoeffizient; $p < 0,05$ ist statistisch signifikant.

Variablen	r	p-Wert
BMI (kg/m ²)	0,203	< 0,001
HOMA-IR	0,105	0,069
HbA1c (mmol/mol)	0,102	0,077
AUC_C-Peptid	0,198	< 0,001
AUC_Glucose	0,187	0,001
AUC_Insulin	0,126	0,031
C-Peptid basal (ng/ml)	0,159	0,005
C-Peptid 120 Min (ng/ml)	0,164	0,004
Insulin basal (mU/l)	0,093	0,106
Insulin 120 Min (mU/l)	0,108	0,062
Glukose basal (mg/dl)	0,194	< 0,001
Glukose 120 Min (mg/dl)	0,159	0,006
UCPCR basal	0,101	0,111

3.9. Paarweise Zuordnung über den BMI

Um zu überprüfen, ob die Unterschiede in Bezug auf den Glukosestoffwechsel und die kardiovaskulären Risikofaktoren bei postmenopausalen Frauen auch unabhängig vom BMI bestehen, wurde eine paarweise Zuordnung über den BMI durchgeführt. N=36 Frauen mit PCOS wurden mit der gleichen Anzahl an Personen ohne PCOS mittels des BMI paarweise zugeordnet.

In Tabelle 14 sind die Basismerkmale von PCOS- und Nicht-PCOS-Frauen aus der paarweisen Zuordnung über den BMI zu sehen. Der BMI unterschied sich nun nicht mehr zwischen den Frauen mit und ohne PCOS. Weiterhin signifikant verschieden waren die Androgene, aber nicht das SHBG.

Tabelle 14: Basismerkmale der über den BMI paarweise zugeordneten postmenopausalen PCOS und Nicht-PCOS-Frauen

BMI = Body-Mass-Index, TT = Testosteron gesamt; fTesto = freies Testosteron; A4 = Androstendion; DHEA-S = Dehydroepiandrosteron-Sulfat; SHBG = Sexualhormonbindendes Globulin, Vergleich zwischen PCOS und Nicht-PCOS-Frauen mittels Mann-Whitney-U-Test; $p < 0,05$ ist statistisch signifikant.

	Nicht-PCOS		PCOS		p-Wert
	n	Median (Min-Max)	n	Median (Min-Max)	
Alter	36	56 (46 - 71)	36	58 (45 - 76)	0,247
BMI (kg/m ²)	36	26,79 (20,6 - 34,9)	36	26,92 (21 - 35,4)	0,822
TT (ng/ml)	36	0,14 (0,01 - 0,42)	36	0,3 (0,02 - 1)	< 0,001
fTesto (pg/ml)	36	1,32 (0,62 - 2,69)	36	1,59 (0,78 - 4,05)	< 0,001
A4 (ng/ml)	36	1,36 (0,49 - 3,47)	36	2,16 (0,7 - 7,01)	0,002
DHEA-S (µg/ml)	36	0,6 (0,11 - 2,07)	36	0,88 (0,12 - 4,54)	0,014
SHBG (nmol/l)	36	56,9 (10,7 - 151,1)	36	56,3 (19,4 - 131,3)	0,765

In Tabelle 15 sind die Glukose- und Insulinstoffwechselfparameter zwischen den Frauen mit PCOS und ohne PCOS zu sehen. Nach der paarweisen Zuordnung über den BMI gab es keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den Frauen mit und ohne PCOS.

Tabelle 15: Glukose und Insulinstoffwechsel im Vergleich der über den BMI paarweise zugeordneten postmenopausalen PCOS und Nicht-PCOS-Frauen

HbA1c = Hämoglobin A1c, HOMA-IR = Homeostasis model assessment, QUICKI = Quantitative Insulin Sensitivity Check Index, AUC = Area under the curve, 120 Minuten = 2h Wert im oralen Glukosetoleranztest: insulin resistance, UCR = Urin-Kreatinin, UCP = Urinary C-Peptide, UCPCR = Urinary C-Peptide to Creatinine Ratio, Vergleich zwischen PCOS und Nicht-PCOS-Frauen mittels Mann-Whitney-U-Test; $p < 0,05$ ist statistisch signifikant.

	Nicht-PCOS		PCOS		p-Wert
	n	Median (Min-Max)	n	Median (Min-Max)	
HbA1c (mmol/mol)	36	36,5 (30 - 59)	36	38 (32 - 58)	0,170
HOMA_IR	36	1,97 (0,52 - 15,04)	36	2,07 (0,37 - 30,2)	0,946
Matsuda-Index	35	4,46 (0,72 - 25,22)	35	4,05 (0,44 - 15,98)	0,634
QUICKI	36	0,34 (0,26 - 0,43)	36	0,34 (0,24 - 0,46)	0,946
AUC_Insulin	35	6.224 (272 – 28.236)	35	6.942 (1.032 – 37.539)	0,408
AUC_C_Peptide	35	598 (244– 1.465)	35	786 (263 – 1.631)	0,16
AUC_Glucose	35	15.000 (7.680 – 26.820)	35	13.860 (9.375 – 35.205)	0,537
Glukose basal (mg/dl)	36	88 (70 - 131)	36	89 (63 - 168)	0,492
Glukose 2h (mg/dl)	36	101 (43 - 278)	35	96 (55 - 381)	0,863
Insulin basal (mU/l)	36	10,1 (2,5 - 59,7)	36	10,1 (1,4 - 72,8)	0,826
Insulin 2h (mU/l)	36	50,3 (1,1 - 367,7)	35	51,8 (1,8 - 316,3)	0,531
C-Peptid basal (ng/ml)	36	1,38 (0,7 - 6,18)	36	1,57 (0,52 - 4,6)	0,336
C-Peptid 2h (ng/ml)	36	6,17 (0,75 - 16,49)	35	7,69 (2,19 - 16,26)	0,314
UCR (mg/dl)	36	76 (14 - 274)	36	124,5 (14 - 310)	0,069
UCP (ng/ml)	35	17,50 (1,3-117,1)	33	24,9 (1,4-102,4)	0,217
UCPCR basal	35	0,61 (0,15 - 4,31)	33	0,71 (0,19 - 5,44)	0,883

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Kardiovaskuläre Risikofaktoren, welche in der Subgruppenanalyse vor paarweiser Zuordnung über den BMI signifikant verschieden waren, wurden erneut in der postmenopausalen paarweisen zugeordneten Subgruppe untersucht. PCOS-Frauen hatten signifikant häufiger eine AHT im Vergleich zu Nicht-PCOS-Frauen (55,6 % vs. 27,8 %, $p = 0,017$). Adipositas, T2DM und Hyperlipidämie unterschieden sich nicht zwischen den Frauen mit und ohne PCOS (siehe Tabelle 16)

Tabelle 16: Kardiovaskuläre Risikofaktoren im Vergleich der über den BMI paarweise zugeordneten postmenopausalen PCOS und Nicht-PCOS-Frauen

BMI = Body-Mass-Index in kg/m^2 , T2DM = Diabetes mellitus Typ 2, AHT = arterielle Hypertonie; Vergleich zwischen PCOS und Nicht-PCOS-Frauen mittels Mann-Whitney-U-Test; mittels Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$ ist statistisch signifikant.

	Alle inkludierte Frauen n (%)	Nicht-PCOS n (%)	PCOS n (%)	p-Wert
BMI > 30	16 (22,2)	8 (22,2)	8 (22,2)	1
T2DM	8 (11,1)	2 (5,6)	6 (16,7)	0,123
AHT	30 (41,7)	10 (27,8)	20 (55,6)	0,017
Hyperlipidämie	24 (33,3)	10 (27,8)	14 (38,9)	0,549

Unerfüllter Kinderwunsch

PCOS-Frauen hatten auch im Vergleich zu über den BMI paarweise zugeordneten Nicht-PCOS-Frauen signifikant häufiger einen unerfüllten Kinderwunsch (22,2 % vs. 2,8 %, $p = 0,024$) (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Unerfüllter Kinderwunsch im Vergleich der über den BMI paarweise zugeordneten postmenopausalen PCOS und Nicht-PCOS-Frauen

uKW = unerfüllter Kinderwunsch; Vergleich zwischen PCOS und Nicht-PCOS-Frauen mittels Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$ ist statistisch signifikant.

	Alle inkludierte Frauen n (%)	Nicht-PCOS n (%)	PCOS n (%)	p-Wert
uKW	9 (12,5)	1 (2,8)	8 (22,2)	0,024

3.10. Weitere Laborwerte

Nierenfunktion

Tabelle 18 zeigt die Laborwerte der Nierenfunktion aller inkludierter Frauen. Das Kreatinin (Referenzbereich < 1,0 mg/dl) betrug bei allen inkludierten Frauen 0,79 mg/dl (0,45 – 1,32 mg/dl). Der Harnstoff (Referenzbereich 10 – 45 mg/dl) lag bei allen inkludierten Frauen bei 29 mg/dl (10 – 56 mg/dl). Bei n=16 Frauen waren leicht erhöhte Harnstoffwerte > 45 mg/dl im Labor zu sehen, mit einem Maximalwert von 56 mg/dl. N=18 Frauen hatten Kreatininwerte von > 1,00 mg/dl mit maximal 1,32 mg/dl. Unter allen inkludierten Frauen betrug das Urin-Kreatinin (UCR) 94 mg/dl (8 – 458 mg/dl) (kein Referenzbereich).

Tabelle 18: Nierenlabor aller inkludierter Frauen

UCR = Urin-Kreatinin

	n	Alle inkludierte Frauen Median (Min-Max)
Kreatinin (mg/dl)	303	0,79 (0,45-1,32)
Harnstoff (mg/dl)	303	29 (10-56)
UCR (mg/dl)	302	94 (8-458)

Leberlabor

In Tabelle 19 ist das Leberlabor aller inkludierter Frauen zu sehen. Die ALT (Referenzbereich < 35 U/l) lag bei allen inkludierten Frauen bei 20 U/l (6 – 134 U/l). Die AST (Referenzbereich < 35 U/l) lag bei allen inkludierten Frauen bei 22 U/l (13 – 120 U/l). Die GGT (Referenzbereich < 38 U/l) lag bei allen inkludierten Frauen bei 18 U/l (8 – 68 U/l). Bei n=34 Frauen waren ALT-Werte > 35 U/l zu finden, mit einem Maximalwert von 134 U/l. N=20 Frauen hatten AST-Werte > 35 U/l bis max. 120 U/l und 42 Frauen hatten erhöhte GGT-Werte (> 38 U/l). Der höchste Wert betrug 168 U/l.

Tabelle 19: Leberlabor aller inkludierter Frauen

ALAT = Alaninaminotransferase, ASAT = Aspartataminotransferase; GGT = Gammaglutamyltransferase

	n	Alle inkludierte Frauen Median (Min-Max)
ALAT (U/l)	303	20 (6-134)
ASAT (U/l)	304	22 (13-120)
GGT (U/l)	304	18 (8-168)

Schilddrüsenwerte

Tabelle 20 zeigt das Schilddrüsenlabor aller inkludierter Frauen. Das TSH (Referenzbereich 0,10 – 4,0 µU/ml) lag bei allen inkludierten Frauen bei 1,65 µU/ml (0 – 136,29 µU/ml). Das fT3 (Referenzbereich 3,0 – 6,3 pmol/l) lag bei allen inkludierten Frauen bei 4,6 pmol/l (2,5 – 8,6 pmol/l). Das fT4 (Referenzbereich 9,5 – 24 pmol/l) lag bei allen inkludierten Frauen bei 14,8 pmol/l (6,5 – 29,1 pmol/l).

N=1 Person hatte eine isolierte fT4-Erhöpfung mit 29,10 pmol/l (fT3 4,9 pmol/l, TSH 2,08 µU/l), während n=1 Frau eine latente Hyperthyreose zeigte. Bei n=2 Frauen war im Labor eine manifeste Hypothyreose zu detektieren, während n=11 Frauen eine latente Hypothyreose hatten. N=1 Person hatte im Labor ein TSH von 0,00 µU/ml. Daten über die Einnahme von Schilddrüsenmedikamenten waren für die Auswertung dieser Diplomarbeit nicht vorliegend.

Tabelle 20: Schilddrüsenlabor aller inkludierter Frauen

TSH = Thyreotropin, fT4 = Freies Thyroxin, fT3 = Freies Trijodthyronin.

	n	Alle inkludierte Frauen Median (Min-Max)
TSH (µU/ml)	304	1,65 (0-136,29)
fT4 (pmol/l)	304	14,8 (6,5-29,1)
fT3 (pmol/l)	304	4,6 (2,5-8,6)

Glukokortikoidstoffwechsel

Das basale Cortisol (Referenzbereich 53 – 225 ng/ml) lag bei allen inkludierten Frauen bei 105,3 ng/ml (6,8 – 251 ng/ml). Tabelle 21 zeigt die Glukokortikoidwerte aller inkludierter Frauen. ACTH (Referenzbereich 10 – 46 pg/ml) lag bei allen inkludierten Frauen bei 13,15 pg/ml (5 – 76,2 pg/ml).

N=2 Frauen hatten isoliert erhöhte ACTH-Werte und n=1 Person hatte ein isoliert erhöhtes basales Cortisol. Bei n=8 Frauen lagen die Cortisolwerte unter 53 ng/ml und die ACTH - Werte unter 10 pg/ml. Viele Frauen hatten ACTH-Werte unter 10 pg/ml (n=92), aber Cortisolwerte im Normbereich.

Tabelle 21: Glukokortikoidwerte aller inkludierter Frauen

ACTH = Adrenocorticotropes Hormon basal

	n	Alle inkludierte Frauen Median (Min-Max)
Cortisol basal (ng/ml)	305	105,3 (6,8-251,2)
ACTH (pg/ml)	304	13,15 (5-76,2)

4. Diskussion

4.1. Prävalenz von PCOS & Auswertung anthropometrischer Daten

In dieser Arbeit wurden n=305 Frauen der BioPersMed-Studie mit einem Altersdurchschnitt von 55 Jahren retrospektiv auf das Vorliegen eines PCOS untersucht. Es konnten n=51 (16,7 %) Frauen mit PCOS mittels der Rotterdam-Kriterien identifiziert werden. Dies deckt sich mit Daten der Literatur. Stener-Victorin et al. [1] beschreiben beispielsweise eine Prävalenz von 14-19 % bei Anwendung derselben Kriterien. Die Verteilung der PCOS-Phänotypen ist in verschiedenen Studien uneinheitlich. Azziz et al. [3] beschreiben in einem Review den Typ A und B zusammen bei 40-45 % der PCOS-Frauen, ca. 35 % mit Typ C und Typ D bei ca. 20 %. In der vorliegenden Studie kamen auf Typ A und B zusammen ca. 20 %, auf Typ C ca. 73 % und auf Typ D knapp 8 %. Eine Überrepräsentation des Typ C könnte in unserer Studie zustande kommen, weil die PCOM allein durch Selbstbefragung ermittelt wurde und nicht auf Ultraschallbefunden basierte. Zusätzlich wurde für die vorliegende Arbeit mit Androgenwerten aus der Peri- und Postmenopause gearbeitet. Da die Androgene im Laufe der Zeit bei Frauen mit PCOS abnehmen [50], ist es möglich, dass erhöhte Androgenwerte durch das höhere Alter ausgeglichen wurden, und einige Frauen nun fälschlicherweise in die Gruppe der Nicht-PCOS-Frauen fallen.

Der Altersmedian für die Menopause in Österreich lag laut dem Menstruationsgesundheitsbericht 2024 vom Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz im Jahr 2024 bei 50 Jahren [89]. Das entspricht dem Median dieser Arbeit. Es gab keinen signifikanten Unterschied vom Alter bei der Menopause zwischen PCOS- und Nicht-PCOS-Frauen. Einige Studien berichten von einer späteren Menopause bei Frauen mit PCOS [90,91]. Millán-de-Meer et al. [39] finden in ihrer Metanalyse hingegen, wie die vorliegende Studie, diesbezüglich keinen Unterschied.

Ein höherer BMI bei Frauen mit PCOS im Vergleich zu Frauen ohne PCOS wird bereits in vielen Studien beschrieben. Der Unterschied besteht sowohl im Vergleich von prämenopausalen, als auch postmenopausalen Frauen mit und ohne PCOS [39,79,92]. Diesen Ergebnissen schließt sich die vorliegende Arbeit an. PCOS-Frauen hatten einen signifikant höheren BMI im Vergleich zu Frauen ohne PCOS (27 vs. 24 kg/m²). Dasselbe zeigte sich im Vergleich zwischen postmenopausalen PCOS und Nicht-PCOS-Frauen (27 vs. 24 kg/m²). Während der menopausalen Transition steigt der BMI bei Frauen generell an

[93]. In der vorliegenden Studie hatten postmenopausale Frauen höhere BMI-Werte im Vergleich zur Prämenopause. Unter den Frauen, die über den BMI paarweise verglichen wurden, unterschied sich der BMI folglich nicht mehr, lag aber insgesamt mit knapp 27 kg/m² in beiden Gruppen im Bereich des Übergewichts.

Unter den österreichischen über 20-jährigen Frauen waren im Jahr 2015 27 % übergewichtig und 16 % adipös [94]. Die vorliegende Studie bestätigt diese Werte, mit 30,2 % übergewichtigen und 16,7 % adipösen Probandinnen. Lim et al. [95] beschreiben in einer Meta-Analyse bei PCOS-Frauen eine Prävalenz von einem BMI > 25 kg/m² von ca. 61 % und einem erhöhten Risiko von Übergewicht und Adipositas. Diesem Ergebnis schließt sich die vorliegende Studie mit 66,7 % mit einem BMI > 25 kg/m² unter den PCOS-Frauen an. Postmenopausale PCOS-Frauen waren häufiger adipös im Vergleich zu den Post-nicht-PCOS-Frauen (26,3 % vs. 14,4 %), ebenso prämenopausale PCOS-Frauen im Vergleich zu Prä-nicht-PCOS (38,5 % vs. 12,8 %). Cooney & Dokras [92] kommen ebenso zum Ergebnis, dass PCOS-Frauen über 40 Jahren häufiger adipös im Vergleich zu Nicht-PCOS-Frauen sind.

4.2. T2DM & PreDM

7,7 % der weißen weiblichen Bevölkerung in den USA wurden zwischen den Jahren 2017 und 2020 mit Diabetes Mellitus und 38,8 % mit PreDM diagnostiziert [54]. In der vorliegenden Studie hatten 7,2 % der Frauen einen T2DM und 27,5 % einen PreDM. Beim PreDM waren es etwas weniger als in der zuvor genannten Studie, was an regionalen und ernährungsspezifischen Unterschieden liegen könnte. Zusätzlich steigt im Alter die Rate an Personen mit PreDM an [55], wodurch in der genannten Studie die Prävalenz höher sein könnte.

Frauen mit PCOS haben signifikant häufiger einen T2DM im Vergleich zu Frauen ohne PCOS [39,56]. Ollila et al. [84] berichten bei im Durchschnitt 46-jährigen Frauen mit PCOS (Rotterdam-Kriterien) einen T2DM bei ca. 13 %. In der vorliegenden Studie hatten 17,6 % der PCOS-Frauen einen T2DM - signifikant häufiger im Vergleich zu 5,1 % bei den Frauen ohne PCOS. Die etwas höhere Prävalenz von T2DM in der vorliegenden Studie könnte auf den höheren Altersdurchschnitt von 55 Jahren zurückzuführen sein, verglichen mit 46 Jahren bei Ollila et al..

Postmenopausal hatten in der vorliegenden Studie PCOS-Frauen signifikant häufiger einen T2DM im Vergleich zu Post-Nicht-PCOS (18,4 % vs. 6,0 %), was sich mit Daten aus der Literatur deckt, die ein postmenopausal erhöhtes Risiko für T2DM bei PCOS-Frauen berichten [92]. Bei Betrachtung von postmenopausalen PCOS und Nicht-PCOS-Frauen mit ähnlichem BMI finden Schmidt et al. [83] keinen Unterschied bezüglich der Prävalenz von T2DM. Zu diesem Ergebnis kommt auch die vorliegende Studie. Postmenopausale Frauen hatten in der paarweisen Zuordnung über den BMI nicht häufiger einen T2DM. Das unterstützt die These, dass nicht PCOS an sich das Risiko für T2DM erhöhen könnte, sondern eher das damit vergesellschaftete Übergewicht bzw. die Ernährungsgewohnheiten und der Lebensstil [72].

Diamanti-Kandarakis & Dunaif [25] beschreiben 2012 eine Prävalenz von IGT von 23-35 % unter den Frauen mit PCOS. Die Prävalenz für PreDM war in der vorliegenden Studie bei den PCOS-Frauen mit 21,6 % etwas niedriger. Azziz et al. [3] beschreiben 2016 bei postmenopausalen Frauen mit PCOS kein vermehrtes Auftreten von IGT im Vergleich zu Nicht-PCOS-Frauen, im Gegensatz zur Prämenopause [25]. Bei den prä- und postmenopausalen Frauen in der vorliegenden Studie ließ sich dasselbe Ergebnis feststellen. Allerdings hatten Frauen mit PCOS insgesamt und sowohl prä- als auch postmenopausal prozentual seltener einen PreDM im Vergleich zu den Frauen ohne PCOS. Ein Grund dafür könnte sein, dass in der vorliegenden Studie Frauen mit PCOS bereits häufiger einen manifesten T2DM aufwiesen.

4.3. Glukose- und Insulinstoffwechsel

In der vorliegenden Studie konnte die Hyperinsulinämie der Frauen mit PCOS bestätigt werden. PCOS-Frauen hatten zu jedem Messzeitpunkt im oGTT für C-Peptid und Insulin höhere Mediane im Vergleich zu Nicht-PCOS-Frauen. Signifikant höher sind die Werte bei der AUC-Insulin & -C-Peptid, beim Nüchterninsulin und Nüchtern-C-Peptid und jeweils nach 60 und 120 Minuten im oGTT von PCOS- im Vergleich zu Nicht-PCOS-Frauen.

Bezüglich der Glukosemessungen im oGTT war der Median der PCOS-Frauen ebenfalls zu jedem Messzeitpunkt höher im Vergleich zu Nicht-PCOS-Frauen. Die AUC-Glukose war signifikant höher bei den Frauen mit PCOS. Die Nüchternglukose sowie der HbA1c unterschieden sich allerdings nicht. Diese Ergebnisse unterstreichen, wie von Livadas et al.

[96] ebenfalls gezeigt, dass die Nüchtern glukose und der HbA1c bei PCOS-Frauen oft noch normal sind, obwohl bereits ein PreDM oder T2DM vorliegen. Daher können wir uns der Empfehlung zur Durchführung des oGTTs bei allen Frauen mit PCOS anschließen [34].

Bei detaillierter Betrachtung der postmenopausalen PCOS-Frauen zeigte sich eine ausgeprägte Hyperinsulin- und Hyperglykämie. Postmenopausale PCOS-Frauen hatten signifikant höhere Mediane bei der AUC-Glukose, -Insulin, und -C-Peptid im Vergleich zu Post-nicht-PCOS. Zudem waren bei den Detailmessungen im oGTT die Mediane der postmenopausalen PCOS-Frauen meist am höchsten im Subgruppenvergleich. Zu ähnlichem Ergebnissen kommen Puurunen et al. [79]: Die AUC-Insulin und Nüchterninsulin sind signifikant höher bzw. beim Matsuda-Index niedriger bei postmenopausalen Frauen mit PCOS im Vergleich zu den Kontrollen. Der HOMA-IR ist signifikant höher bei den PCOS-Frauen [39,79]. PCOS-Frauen hatten in der vorliegenden Studie einen Median von 2,39 – Werte über 2 sprechen für eine IR. Der Matsuda-Index lag bei Frauen mit PCOS niedriger im Vergleich zu Frauen ohne PCOS. Dasselbe zeigte sich bei den postmenopausalen PCOS-Frauen im Vergleich zu Frauen ohne PCOS.

Das basale Insulin und der HOMA-IR unterschieden sich, im Gegensatz zum basalen C-Peptid, nicht zwischen postmenopausalen PCOS und Nicht-PCOS-Frauen. Das basale C-Peptid war erhöht bei postmenopausalen PCOS-Frauen. Das C-Peptid ist als Molekül stabiler als Insulin und wird nicht durch externes Insulin beeinflusst [58]. Uns lagen für die vorliegende Arbeit keine Daten vor, ob die Patientinnen bereits mit Insulin oder anderweitig antidiabetisch behandelt wurden. Dadurch könnte es zu Verzerrungen in den Messungen kommen. Dies könnte ein Grund sein, warum sich das basale Insulin zwischen postmenopausalen PCOS-Frauen und Nicht-PCOS-Frauen nicht unterschied, das basale C-Peptid aber signifikant höher war. Dasselbe gilt für den HOMA-IR, der sich aus dem basalen Insulin und Glukosemessungen zusammensetzt und sich nicht zwischen postmenopausalen PCOS-Frauen und Nicht-PCOS-Frauen unterschied.

Der QUICKI war signifikant erniedrigt bei PCOS-Frauen im Vergleich zu Nicht-PCOS-Frauen. Beim QUICKI gilt ein normaler Referenzwert von $> 0,332$ [66], damit war der Median bei den Frauen mit PCOS dieser Studie mit 0,33 bereits pathologisch erniedrigt.

Derzeit werden Insulinmessungen bei PCOS-Frauen routinemäßig nicht empfohlen [34]. Aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit, die signifikant höhere C-Peptid und Insulinwerten bei Frauen mit PCOS zeigten, sollte die Durchführung eines oGTT, inklusive der Messungen für Insulin oder C-Peptid, zu einer früheren Detektion der IR und damit früheren Behandlungsoptionen geprüft werden.

Nach der paarweisen Zuordnung über den BMI im Vergleich zwischen postmenopausalen PCOS und Nicht-PCOS-Frauen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Parametern der Insulin- und Glukosesekretion trotz signifikant höherer Androgene bei den PCOS-Frauen. Zum selben Ergebnis kommen Schmidt et al. [83] beim Vergleich von postmenopausalen PCOS und Nicht-PCOS-Frauen mit vergleichbarem BMI. Allerdings werden in dieser Studie nur die Nüchternwerte von Glukose und Insulin betrachtet. Eine Mitbeurteilung der AUC-Glukose und -Insulin sowie jeweils der 2h Werte aus dem oGTT findet bei Echiburú et al. [97] statt. Die perimenopausalen Frauen haben einen vergleichbaren BMI. Es zeigen sich keine Unterschiede zwischen PCOS und Nicht-PCOS bezüglich der genannten Parameter. Da Unterschiede in der vorliegenden Studie zwischen PCOS und Nicht-PCOS-Frauen durch den paarweisen Vergleich über den BMI ausgeglichen wurden, kann davon ausgegangen werden, dass vor allem das Übergewicht die metabolische Lage verschlechtert und nicht PCOS per se.

Wie Borzan et al. [48] zeigten, steigern hohe Werte von fTesto das Risiko für eine IR deutlich. Das ist sowohl bei hyperandrogenämien PCOS-Frauen als auch bei Frauen mit alleiniger Hyperandrogenämie ohne eine PCOS-Diagnose der Fall. Daher wurde in der vorliegenden Studie eine Korrelationsanalyse für den Zusammenhang zwischen fTesto und dem Glukose- und Insulinstoffwechsel sowie dem BMI durchgeführt. Der BMI hatte die stärkste positive Korrelation. Weiteres bestanden signifikant positive Korrelationen zu AUC-C-Peptid, AUC-Glukose, AUC-Insulin sowie den basalen und 2h-Werten von C-Peptid und Glukose. Eine Korrelationsanalyse von Echiburú et al. [97] zeigt bei prämenopausalen PCOS-Frauen eine signifikant positive Korrelation mittlerer Stärke vom Freier Androgen Index (FAI) zu AUC-Glukose und AUC-Insulin. In der perimenopausalen Gruppe zeigt sich dieser Effekt nicht. Die Ergebnisse sind insofern nicht komplett vergleichbar, da bei Echiburú et al. [97] der FAI genutzt wird und bei der vorliegenden Studie das fTesto. Dennoch zeigt die vorliegende Analyse, dass fTesto einen Einfluss auf den Insulin- und Glukosestoffwechsel hatte, auch bei peri- und postmenopausalen Frauen.

Die Wechselwirkung zwischen HA und der IR wird bereits in verschiedenen Studien beschrieben [3,38,98].

In der vorliegenden Studie war das UCP bei Frauen mit PCOS signifikant höher im Vergleich zu den Nicht-PCOS-Frauen, was die Hyperinsulinämie unterstreicht. Bei der UCPCR gab es hingegen keine signifikanten Unterschiede. Reintar et al. [70] schlagen vor, die UCPCR zur frühzeitigen Detektion von Personen mit gestörtem Glukosestoffwechsel zu verwenden, da diese bei Menschen mit PreDM signifikant höher im Vergleich zu gesunden Personen ist. Die Prävalenz von PreDM unterschied sich in der vorliegenden Studie nicht zwischen PCOS und Nicht-PCOS, was erklären könnte, warum sich auch die UCPCR nicht signifikant zwischen den zwei Gruppen unterschied. Eine weitere Vermutung ist, dass Frauen mit PCOS und vermehrtem T2DM bereits leichte diabetische Nierenschädigungen haben könnten und sich daher die UCPCR nicht signifikant unterscheidet, die UCP allerdings schon. Diese Daten sprechen derzeit gegen eine alleinige UCPCR-Testung zur Detektion von PreDM und T2DM bei PCOS-Frauen.

Insgesamt zeigte die Analyse der vorliegenden Arbeit, dass das Risiko für eine IR, einen gestörten Glukosestoffwechsel und T2DM auch bei postmenopausalen PCOS-Frauen bestehen bleibt.

4.4. Sexualhormone

Postmenopausal erhöhte Androgene bei PCOS-Frauen sind aus der Literatur bekannt [50] und können in der vorliegenden Studie bestätigt werden. TT, fTesto, A4 und DHEA-S waren signifikant höher bei den Frauen mit PCOS im Vergleich zu solchen ohne PCOS. Auch im Vergleich zwischen postmenopausalen PCOS und Nicht-PCOS waren die Androgene bei den PCOS-Frauen höher. Bei den Nicht-PCOS-Frauen fielen alle Androgene postmenopausal ab. Bei den PCOS-Frauen fielen A4 und DHEA-S, aber die Werte für TT und fTesto blieben postmenopausal höher im Vergleich zu den PCOS-Frauen der Prämenopause. Winters et al. [99] beschreiben bei über 47-jährigen PCOS-Frauen höhere Werte für TT und fTesto im Vergleich zu der Gruppe der 42-bis 47-jährigen Frauen mit PCOS, also tendenziell ein postmenopausaler Anstieg von TT und fTesto. Dies entspricht unseren Ergebnissen.

SHBG ist bei Frauen mit PCOS in der reproduktiven Phase niedriger im Vergleich zu solchen ohne PCOS [39,79]. Die meisten Studien gehen von postmenopausal weiterhin erniedrigten Werten aus [39,79]. In der vorliegenden Studie war SHBG zwar tendenziell niedriger bei PCOS-Frauen im Vergleich zu Nicht-PCOS-Frauen, der Unterschied war aber nicht signifikant. Dasselbe Ergebnis teilen Forslund et al. [100]. Dort unterscheidet sich SHBG bei 52-jährigen PCOS und Nicht-PCOS-Frauen nicht. Einige Frauen der vorliegenden Studie hatten SHBG Werte bis 200 nmol/l. Erhöhte Werte können u.a. an der Einnahme von oralen Hormonpräparaten [101], Phytoöstrogenen, Nahrungsergänzungsmitteln und Antiepileptika liegen [102]. Zwar galt die Einnahme von Hormonen oder oralen Kontrazeptiva in dieser Studie als Ausschlussgrund, allerdings ist es möglich, dass Patientinnen unvollständige Angaben über die Einnahme von Hormonpräparaten, insbesondere Phytotherapeutika, machten.

Die postmenopausale Phase ist durch hohe FSH-, LH- und niedrige E2- und AMH-Spiegel charakterisiert [27,29]. Passend dazu waren in der vorliegenden Studie bei den postmenopausalen Frauen diese Hormone signifikant höher bzw. niedriger im Vergleich zur Prämenopause. Bei Forslund et al. [103] ist das FSH bei 80-jährigen PCOS-Frauen signifikant niedriger im Vergleich zu den Frauen ohne PCOS. Das stellt die Messung von FSH zur Bestimmung der Menopause bei PCOS-Frauen in Frage. In der vorliegenden Studie unterschied sich das FSH nicht zwischen Frauen mit und ohne PCOS. Dadurch kann davon ausgegangen werden, dass das FSH zur Detektion der Menopause sowohl bei Nicht-PCOS-Frauen als auch bei PCOS-Frauen herangezogen werden kann.

Erhöhte AMH-Werte sind bei prämenopausalen PCOS-Frauen im Vergleich zu solchen ohne PCOS typisch und können als zusätzliches Diagnosekriterium herangezogen werden [34]. In der vorliegenden Studie waren bei den prämenopausalen Frauen mit PCOS erhöhte Werte bis 6,85 ng/ml zu finden, was in Übereinstimmung mit publizierten Studien steht [19].

Bei einigen Frauen waren hohe E2-Werte (bis 515 pg/ml) zu finden. Solch hohe Werte könnten dadurch erklärbar sein, dass bei einigen prämenopausalen Frauen die Blutabnahme zum Zeitpunkt der Ovulation stattgefunden haben könnte [18]. Eine andere Möglichkeit für gesteigerte E2-Werte wäre die fehlende Angabe zur Einnahme von Hormonpräparaten, zum Beispiel auch pflanzlicher Natur.

N=18 Frauen hatten 17-OHP Werte > 2ng/ml. Werte < 1,98 ng/ml schließen ein AGS aus. Bei erhöhten Werten sollte zur Diagnostik des AGS ein 17-OHP Stimulationstest durchgeführt werden, um zwischen den einzelnen Enzymdefekten des AGS zu unterscheiden. Hierbei ist der 21-Hydroxylase-Mangel die häufigste Ursache. Die Symptome der nicht-klassischen Form des AGS können ähnlich denen des PCOS sein, da die Cortisolsynthese nicht betroffen sein muss und nur eine Androgenüberproduktion stattfindet [104]. Es ist möglich, dass manche dieser Frauen ein zugrundeliegendes AGS haben könnten und kein PCOS.

4.5. Kardiovaskuläre Risikofaktoren

In der vorliegenden Studie hatten 32,1 % aller inkludierter Frauen eine AHT. In den USA liegt die Prävalenz zwischen 2017 und 2020 einer AHT bei 43 % der weißen Frauen. Im Alter nimmt die Prävalenz von Bluthochdruck deutlich zu womit die höhere Prävalenz in den USA erklärbar wäre, da in dieser Studie auch deutlich ältere Frauen inkludiert sind [54]. Frauen mit PCOS haben ein erhöhtes Risiko für Bluthochdruck [20]. Chang et al. [105] beschreiben eine erhöhte Prävalenz von AHT bei perimenopausalen PCOS-Frauen mit knapp 30 % unter den PCOS-Frauen und knapp 20 % unter den Nicht-PCOS-Frauen. Die Frauen dieser Studie sind im Schnitt 41 Jahre alt. Die vorliegende Studie zeigte ebenfalls eine signifikant erhöhte Prävalenz von AHT bei PCOS-Frauen im Vergleich zu denen ohne PCOS (47,1 vs. 29,1 %). Insbesondere postmenopausale Frauen hatten mit 57,9 % signifikant häufiger eine AHT im Vergleich zu den postmenopausalen Nicht-PCOS-Frauen (31,2 %). Dieser Unterschied blieb auch nach der paarweisen Zuordnung über den BMI bestehen (PCOS: 55,6 % vs. Nicht-PCOS: 27,8 %). Zu gleichen Ergebnissen kommen Schmidt et al. [83], welche von einer erhöhten Prävalenz von AHT bei postmenopausalen PCOS-Frauen im Vergleich zu Frauen ohne PCOS mit ähnlichem BMI berichten. Millán-de-Meer et al. [39] kommen in einer Metaanalyse ebenfalls zum Ergebnis, dass PCOS-Frauen auch postmenopausal ein erhöhtes Risiko für AHT haben, im Vergleich zu Frauen ohne PCOS.

In Europa lag die Prävalenz eines erhöhten Gesamtcholesterin bei Personen > 25 Jahren im Jahr 2008 bei 54 % [74]. In der vorliegenden Studie hatten 43 % der inkludierten Frauen eine Hyperlipidämie. Vor allem über den Zeitraum der menopausalen Transition steigen LDL-Cholesterin und Gesamtcholesterin an [32], wodurch die Prävalenz in

Personengruppen im höheren Alter steigt. Passend dazu waren in der vorliegenden Studie bei den postmenopausalen Frauen sowohl bei den PCOS als auch bei den Nicht-PCOS-Frauen mit je über 40 % etwa doppelt so viele Frauen mit einer Hyperlipidämie im Vergleich zur Prämenopause zu finden. Studien zeigen, dass prämenopausale Frauen mit PCOS eine erhöhte Prävalenz von Hyperlipidämien aufweisen [20,92]. In der vorliegenden Studie konnte jedoch keine erhöhte Prävalenz von Hyperlipidämie bei Frauen mit PCOS im Vergleich zu Nicht-PCOS-Frauen gefunden werden. Mehrere Studien zeigen, dass es in der peri- und postmenopausalen Phase keinen Unterschied mehr zwischen der Prävalenz für Hyperlipidämie zwischen PCOS und Nicht-PCOS-Frauen gibt [39,91,105,106], woran sich unsere Ergebnisse anschließen.

Die Prävalenz von OSAS in Mecklenburg-Vorpommern (Deutschland) liegt bei Frauen bei 3 % und steigt mit zunehmendem Alter an [107,108]. In der vorliegenden Studie lag die Prävalenz von OSAS unter allen inkludierten Frauen bei 3,3 %. Alle diese Frauen befanden sich in der Postmenopause. Frauen mit PCOS haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines OSAS. Das Risiko ist sowohl bei peri- als auch bei postmenopausalen PCOS-Frauen erhöht [92,109]. In der vorliegenden Studie konnte kein Unterschied zwischen Frauen mit und ohne PCOS gefunden werden. Das könnte an der kleinen Stichprobe liegen, da OSAS insgesamt bei Frauen nicht häufig ist und damit in der vorliegenden Studie möglicherweise der Unterschied zu gering ausfiel.

Maloberti et al. [110] beschreiben in ihrer Studie eine Prävalenz von Hyperurikämie bei Frauen insgesamt von 4,7 % (Altersdurchschnitt der Frauen: 43,4 Jahre). Unter allen inkludierten Frauen der vorliegenden Studie lag die Prävalenz mit 8,5 % deutlich höher. Vermutlich ist dies durch den um ca. 12 Jahre höheren Altersdurchschnitt der vorliegenden Studie im Vergleich zu Maloberti et al. bedingt. Gong et al. [111] berichten von signifikant höheren Werten für Harnsäure im Serum und einer erhöhten Prävalenz von Hyperurikämie bei PCOS-Frauen im Vergleich zu Frauen ohne PCOS (Altersdurchschnitt PCOS: 26 Jahre; Nicht-PCOS: 28 Jahre). Die PCOS-Frauen der vorliegenden Studie hatten mit 11,8 % zwar häufiger eine Hyperurikämie im Vergleich zu Nicht-PCOS-Frauen (7,9 %). Der Unterschied ist allerdings nicht signifikant. Es ist möglich, dass sich die Prävalenz der Hyperurikämie bei älteren Frauen mit PCOS und ohne PCOS angleicht.

Angesichts des erhöhten Risikos für eine arterielle Hypertonie und T2DM bei postmenopausalen Frauen mit PCOS, macht es Sinn zur frühzeitigen Detektion von kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen eine selbstberichtete PCOS-Symptomatik abzufragen und zu dokumentieren. PCOS-Frauen sollten frühzeitig auf kardiovaskuläre Erkrankungen gescreent werden. Wenn hingegen bereits eine kardiovaskuläre Erkrankung vorliegt, bleibt fraglich, ob die Diagnose PCOS weiteren Zugewinn bringt, wie auch Merz et al. [112] postulieren.

4.6. Unerfüllter Kinderwunsch

Frauen mit PCOS sind signifikant häufiger von Infertilität im Vergleich zu Frauen ohne PCOS betroffen. Zwischen 66-72 % der Frauen mit PCOS berichteten von Infertilität [3]. In dieser Studie hatten PCOS-Frauen mit 21,6 % signifikant häufiger einen unerfüllten Kinderwunsch, im Vergleich zu Nicht-PCOS-Frauen. Mit 22 % entspricht es allerdings nicht der beschriebenen 66-72 %. Gründe dafür könnten sein, dass Infertilität nicht zwangsläufig einen unerfüllten Kinderwunsch bedeutet. Außerdem zeigte sich in der vorliegenden Studie eine überproportionale Häufigkeit von Frauen mit PCOM und HA (Typ C) unter den PCOS-Patientinnen. Da die Zyklustempoanomalien bei PCOS-Frauen der Infertilität zugrunde liegen, könnte daraus folgen, dass prozentual weniger Frauen von einem unerfüllten Kinderwunsch berichteten, da der Typ C keine Zyklustempoanomalien aufweist.

Bei fast allen Frauen der vorliegenden Studie wurde zuvor nie die Diagnose „PCOS“ gestellt. Da diese Frauen aber deutlich häufiger einen unerfüllten Kinderwunsch hatten, hätten durch eine strukturierte Abklärung mehr Frauen mit PCOS als Ursache für die Kinderlosigkeit diagnostiziert werden können. Eine Abklärung bei Infertilität kann zu einer rechtzeitigen Diagnosestellung und Einleitung einer Therapie für PCOS führen, wie z.B. auch von Carson & Kallen [85] vorschlagen.

4.7. Weitere Laborparameter

Die durchschnittlichen Laborwerte für Kreatinin, Harnstoff, Leber- und Schilddrüsenwerte sowie Cortisol basal und ACTH lagen unter allen inkludierten Frauen im Normbereich. Bei einigen Personen waren etwas erhöhte Harnstoffwerte und etwas erhöhte Kreatininwerte zu finden, was darauf hindeutet, dass angesichts der Stichprobengröße auch einige Personen

mit leichter Nierenfunktionseinschränkung zu finden waren. Dasselbe gilt für einige Frauen mit erhöhten Leberwerten und möglichen Leberfunktionsstörungen.

Die Prävalenz von Hyperthyreose beträgt 0,75 %, die von Hypothyreose 0,2 bis 5,3 % in Europa [113]. Unter allen inkludierten Frauen hatten einige Frauen eine laborchemisch festzustellende manifeste oder latente Hypo- oder Hyperthyreose. Aufgrund der Häufigkeit von Schilddrüsenerkrankungen ist von weiteren Frauen mit substituierter Hypo- oder Hyperthyreose auszugehen. Dies kann nicht bestätigt werden, da Daten über Vorerkrankungen für die vorliegende Studie nicht ausgewertet wurden. Schmidt et al. [53] finden unter postmenopausalen PCOS-Frauen signifikant seltener eine Hypothyreose. Weitere Subgruppenanalysen inklusive der Beachtung von Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme wären nötig, um dieses Ergebnis zu überprüfen.

Bei der Analyse der Laborwerte für den Glukokortikoidstoffwechsel fielen einige Frauen mit isoliert erhöhten ACTH oder Cortisolwerten auf. Eine Erhöhung kann z.B. im Rahmen von Stress, chronischen Schmerzzuständen oder Entzündung auftreten [114]. Eine detaillierte Abfrage diesbezüglich fand nicht statt.

5. Stärken und Schwächen der durchgeführten Studie

Eine Schwäche dieser Studie ist die retrospektive Diagnostik des PCOS. Das Vorliegen von PCOM während der fertilen Phase wurde ausschließlich über die Selbstauskunft im Fragebogen und nicht über dokumentierte Ultraschalluntersuchungen aus der fertilen Phase der Frauen festgestellt. Dasselbe gilt für die Einschätzung des Hirsutismus. Frauen, welche zu einem früheren Zeitpunkt erhöhte Androgenwerte im Blut hatten, die sich zum Zeitpunkt der Blutabnahme für diese Studie wieder normalisiert hatten, könnten fälschlicherweise in die Gruppe der Nicht-PCOS-Frauen gezählt worden sein. Zusätzlich könnten angesichts erhöhter 17-OHP-Werte bei manchen Frauen ein zugrundeliegendes AGS übersehen worden sein.

Zusätzlich lag für diese Arbeit keine Medikamentenanamnese vor, wodurch medikamentös bedingte Verfälschungen bei Laborparametern möglich sind.

Obwohl die beschriebene Prävalenz von PCOS und der kardiovaskulären Risikofaktoren der vorliegenden Studie zu bereits publizierten Ergebnissen passt, ist eine Verzerrung über die Einschlusskriterien der BioPersMed-Studie möglich. Es wurden in die Studie Personen mit einem bereits bestehenden kardiovaskulären Risikofaktor oder T2DM inkludiert, das heißt die Kontrollgruppe ist zwar relativ gesund, aber nicht frei von Vorerkrankungen. Aufgrund unvollständiger Labordaten oder Fragebögen konnten nicht alle Frauen der BioPersMed-Studie für die Analyse dieser Diplomarbeit inkludiert werden.

Besonders als Stärken dieser Studie hervorzuheben sind die Größe der Stichprobe, sowie die detaillierten Messungen von Glukose, Insulin und C-Peptid während des oGTTs, sowie die Erfassung der UCPCR. Über das ausführliche Hormonlabor sowie die Kenntnis der kardiovaskulären Risikofaktoren und dem unerfüllten Kinderwunsch können viele der bekannten Komorbiditäten bei PCOS differenziert betrachtet werden.

6. Konklusion und Ausblick

Diese Diplomarbeit leistet einen wichtigen Beitrag zum besseren Verständnis von Frauen mit PCOS während der Peri- und Postmenopause. Die retrospektive Diagnose von PCOS ist durch den Einsatz eines strukturierten Fragebogens sowie die Messung von Androgenen im Labor möglich und angesichts des erhöhten kardiovaskulären und metabolischen Risikos zu befürworten. Nur eine Person gab in den Vorerkrankungen ein PCOS an, was die massive Unterdiagnostik von PCOS bestätigt. Es konnte eine Prävalenz von PCOS von 16,7 % bei peri- und postmenopausalen Frauen mit einem Durchschnittsalter von 55 Jahren gezeigt werden.

Wie vermutet, konnte durch diese Arbeit bestätigt werden, dass peri- und postmenopausale PCOS-Frauen signifikant höhere BMI-Werte aufwiesen und eine erhöhte Prävalenz von T2DM, Adipositas und AHT im Vergleich zu Nicht-PCOS-Frauen aufwiesen. Kein Unterschied zeigte sich bei der Prävalenz von PreDM, Hyperlipidämie, Hyperurikämie und OSAS zwischen Frauen mit und ohne PCOS. Frauen mit PCOS, insbesondere jene in der Postmenopause, wiesen zudem deutlich höhere Werte für Glukose, Insulin und C-Peptid im oGTT auf als postmenopausale Frauen ohne PCOS. Die UCPCR kann aus den vorliegenden Daten nicht als alleinige Messmethode zur Detektion eines PreDM oder T2DM empfohlen werden.

Ein unerfüllter Kinderwunsch wurde von PCOS-Frauen signifikant häufiger berichtet als von Frauen ohne PCOS. Dieser Unterschied blieb auch nach einer paarweisen Zuordnung über den BMI zwischen postmenopausalen PCOS- und Nicht-PCOS-Frauen bestehen, ebenso die Prävalenz von AHT. Die Parameter des Glukose- und Insulinstoffwechsels sowie die Prävalenz von T2DM und PreDM unterschieden sich nach der über den BMI paarweisen Zuordnung nicht mehr.

Das t -Testo zeigte eine schwache, aber signifikante Korrelation zum BMI sowie zu einigen Parametern des Glukosestoffwechsels.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass jede Frau mit PCOS individuelle Bedürfnisse und ein individuelles kardiovaskuläres, sowie metabolisches Risiko aufweist. Dies sollte in der ärztlichen Betreuung berücksichtigt werden. PCOS bleibt ein komplexes Syndrom mit vielen

Facetten, die die interdisziplinäre Zusammenarbeit für eine optimale Langzeitbetreuung der Patientinnen nötig macht.

Ob Frauen mit PCOS eine erhöhte Mortalität haben und eine Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse langfristig erhöht bleiben, kann durch diese Studie nicht beantwortet werden. Weitere Langzeitstudien, auch mit Fokus auf das metabolische und kardiovaskuläre Risiko der unterschiedlichen PCOS-Phänotypen, sind erforderlich. Das psychische Befinden, die Lebensqualität und der Verlauf von PCOS über das gesamte Leben muss in weiteren Studien untersucht werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Stener-Victorin E, Teede H, Norman RJ, Legro R, Goodarzi MO, Dokras A, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primer*. 2024 Apr 18;10(1):1–23.
2. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016 Jul;106(1):6–15.
3. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JSE, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primer*. 2016 Aug 11;2(1):16057.
4. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, Bairey Merz CN, Chieffo A, Figtree GA, et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *The Lancet*. 2021 Jun;397(10292):2385–438.
5. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol*. 2014 Oct;171(4):P1–29.
6. Karjula S, Morin-Papunen L, Auvinen J, Ruukonen A, Puukka K, Franks S, et al. Psychological Distress Is More Prevalent in Fertile Age and Premenopausal Women With PCOS Symptoms: 15-Year Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Jun 1;102(6):1861–9.
7. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935 Jan 1;29(2):181–91.
8. Teede HJ, Gibson M, Laven J, Dokras A, Moran LJ, Piltonin T, et al. International PCOS guideline clinical research priorities roadmap: a co-designed approach aligned with end-user priorities in a neglected women’s health condition. *EClinicalMedicine*. 2024 Dec;78:102927.
9. Hatoum S, Amiri M, Hopkins D, Buyalos RP, Bril F, Azziz R. Population-Based vs. Health System and Insurer Records: Significant Underdiagnosis of Pcos - A Systematic Review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025 Jan 21;dgaf037.
10. Shi Y, Zhao H, Shi Y, Cao Y, Yang D, Li Z, et al. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. *Nat Genet*. 2012 Sep;44(9):1020–5.
11. Moolhuijsen LME, Zhu J, Mullin BH, Pujol-Gualdo N, Actkins KV, Mack JA, et al. Genomic and proteomic evidence for hormonal and metabolic foundations of polycystic ovary syndrome. *medRxiv*; 2024.
12. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev*. 2015 Oct 1;36(5):487–525.

13. Yilmaz B, Vellanki P, Ata B, Yildiz BO. Metabolic syndrome, hypertension, and hyperlipidemia in mothers, fathers, sisters, and brothers of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018 Feb;109(2):356-364.e32.
14. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev*. 2016 Oct 1;37(5):467–520.
15. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2017 Jun 1;88(6):371–95.
16. Robertson RP. DeGroot's Endocrinology: Basic science and clinical practice. 8th Edition. Vol. 2. Philadelphia: Elsevier; 2022.
17. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenlehrbuch Histologie. 7. vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2024.
18. Pape H, Kurtz A, Silbernagl S. Physiologie. 10. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2023.
19. di Clemente N, Racine C, Rey RA. Anti-Müllerian Hormone and Polycystic Ovary Syndrome in Women and Its Male Equivalent. *Biomedicines*. 2022 Oct;10(10):2506.
20. Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, Legro RS, Franks S, Moran LJ, et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Sep 1;10(9):668–80.
21. Braun J, Müller-Wieland D. Basislehrbuch Innere Medizin. 7th Edition. München: Urban & Fischer; 2022.
22. McCartney CR, Marshall JC. Polycystic Ovary Syndrome. Solomon CG, editor. *N Engl J Med*. 2016 Jul 7;375(1):54–64.
23. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med*. 2010 Jun 30;8(1):41.
24. Irwig MS. Testosterone therapy for transgender men. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Apr;5(4):301–11.
25. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012 Dec;33(6):981–1030.
26. Stener-Victorin E, Padmanabhan V, Walters KA, Campbell RE, Benrick A, Giacobini P, et al. Animal Models to Understand the Etiology and Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev*. 2020 Aug 1;41(4):bnaa010.

27. Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. Symptoms of menopause — global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Apr;14(4):199–215.
28. El Khoudary SR, Greendale G, Crawford SL, Avis NE, Brooks MM, Thurston RC, et al. The menopause transition and women’s health at midlife: a progress report from the Study of Women’s Health Across the Nation (SWAN). *Menopause*. 2019 Oct;26(10):1213–27.
29. Nelson HD. Menopause. *The Lancet*. 2008 Mar 1;371(9614):760–70.
30. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr;97(4):1159–68.
31. Ambikairajah A, Walsh E, Cherbuin N. A review of menopause nomenclature. *Reprod Health*. 2022 Jan 31;19(1):29.
32. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, et al. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Dec 22;142(25):e506–32.
33. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004 Jan 1;19(1):41–7.
34. Teede HJ, Tay CT, Laven J, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil Steril*. 2023 Oct;120(4):767–93.
35. Allolio B, Schulte H. *Praktische Endokrinologie*. 2. Auflage. München: Urban & Fischer; 2010.
36. Brassard M, AinMelk Y, Baillargeon JP. Basic Infertility Including Polycystic Ovary Syndrome. *Med Clin North Am*. 2008 Sep 1;92(5):1163–92.
37. He Y, Zheng D, Shang W, Wang X, Zhao S, Wei Z, et al. Prevalence of oligomenorrhea among women of childbearing age in China: A large community-based study. *Womens Health Lond Engl*. 2020 Apr 22;16:1–9.
38. Hirschberg AL. Hyperandrogenism and Cardiometabolic Risk in Pre- and Postmenopausal Women—What Is the Evidence? *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 May 1;109(5):1202–13.
39. Millán-de-Meer M, Luque-Ramírez M, Nattero-Chávez L, Escobar-Morreale HF. PCOS during the menopausal transition and after menopause: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2023 Dec 1;29(6):741–72.

40. Elhassan YS, Idkowiak J, Smith K, Asia M, Gleeson H, Webster R, et al. Causes, Patterns, and Severity of Androgen Excess in 1205 Consecutively Recruited Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Mar 1;103(3):1214–23.
41. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update.* 2010 Jan 1;16(1):51–64.
42. Starace M, Orlando G, Alessandrini A, Piraccini BM. Female Androgenetic Alopecia: An Update on Diagnosis and Management. *Am J Clin Dermatol.* 2020 Feb 1;21(1):69–84.
43. Seirafi H, Farnaghi F, Vasheghani-Farahani A, Alirezaie NS, Esfahanian F, Firooz A, et al. Assessment of androgens in women with adult-onset acne. *Int J Dermatol.* 2007 Nov;46(11):1188–91.
44. Ferriman D, Gallwey JD. CLINICAL ASSESSMENT OF BODY HAIR GROWTH IN WOMEN. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961 Nov;21(11):1440–7.
45. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: Implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981 Aug 1;140(7):815–30.
46. Yildiz BO, Bozdogan G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2012 Oct 1;27(10):3067–73.
47. Grimstad F, Moyer Q, Williams CR, Kremen J. A Body-Neutral and Gender-Neutral Modified Ferriman-Gallwey Diagram. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2022 Jun;35(3):375–8.
48. Borzan V, Lerchbaum E, Missbrenner C, Heijboer AC, Goschnik M, Trummer C, et al. Risk of Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Women with Hyperandrogenemia: A Comparison between PCOS Phenotypes and Beyond. *J Clin Med.* 2021 Jan;10(4):829.
49. Helvacı N, Yildiz BO. The impact of ageing and menopause in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022 Sep;97(3):371–82.
50. Pinola P, Piltonen TT, Puurunen J, Vanky E, Sundström-Poromaa I, Stener-Victorin E, et al. Androgen Profile Through Life in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Nordic Multicenter Collaboration Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Sep 1;100(9):3400–7.
51. Haring R, Hannemann A, John U, Radke D, Nauck M, Wallaschofski H, et al. Age-Specific Reference Ranges for Serum Testosterone and Androstenedione Concentrations in Women Measured by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Feb 1;97(2):408–15.
52. Carmina E, Campagna AM, Lobo RA. A 20-Year Follow-up of Young Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2012;119(2 Part 1):263–9.
53. Schmidt J, Brännström M, Landin-Wilhelmsen K, Dahlgren E. Reproductive Hormone Levels and Anthropometry in Postmenopausal Women with Polycystic

- Ovary Syndrome (PCOS): A 21-Year Follow-Up Study of Women Diagnosed with PCOS around 50 Years Ago and Their Age-Matched Controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul 1;96(7):2178–85.
54. Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. *Circulation.* 2024 Feb 20;149(8):e347–913.
 55. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 10th edn.* Brussels, Belgium [Internet]. 2021 [cited 2025 Jan 13]. Available from: <https://www.diabetesatlas.org>
 56. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and Predictors of Risk for Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective, Controlled Study in 254 Affected Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jan 1;84(1):165–9.
 57. Silbernagl S, Lang F. *Taschenatlas Pathophysiologie.* 6. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019.
 58. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med.* 2013;30(7):803–17.
 59. Ahmad E, Lim S, Lamptey R, Webb DR, Davies MJ. Type 2 diabetes. *The Lancet.* 2022 Nov 19;400(10365):1803–20.
 60. AMBOSS SE. Krankheitsverlauf beim Diabetes mellitus Typ 2 [Internet]. *Diabetes mellitus.* 2025 [cited 2025 Feb 21]. Available from: <https://www.amboss.com/de/wissen/diabetes-mellitus>
 61. Ott EA, Pschyrembel Redaktion. *Pschyrembel Online | HbA1c* [Internet]. 2024 [cited 2025 Feb 1]. Available from: <https://www.pschyrembel.de/HbA1c/Z02QA>
 62. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care.* 2020 Dec 4;44(Supplement_1):S15–33.
 63. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Järvinen H, Van Haefen T, et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 2000 Mar 1;23(3):295–301.
 64. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care.* 2004 Jun 1;27(6):1487–95.
 65. Tahapary DL, Pratisthita LB, Fitri NA, Marcella C, Wafa S, Kurniawan F, et al. Challenges in the diagnosis of insulin resistance: Focusing on the role of HOMA-IR and Tryglyceride/glucose index. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2022 Aug 1;16(8):102581.
 66. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. 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.

67. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999 Sep 1;22(9):1462–70.
68. Malagón-Soriano VA, Ledezma-Forero AJ, Espinel-Pachon CF, Burgos-Cárdenas AJ, Garces MF, Ortega-Ramírez GE, et al. Surrogate indices of insulin resistance using the Matsuda index as reference in adult men—a computational approach. *Front Endocrinol*. 2024;15:1343641.
69. Horwitz DL, Rubenstein AH, Katz AI. Quantitation of Human Pancreatic Beta-cell Function by Immunoassay of C-Peptide in Urine. *Diabetes*. 1977 Jan 1;26(1):30–5.
70. Reintar S, Pöchlacker M, Obermayer A, Eberhard K, Zirlik A, Verheyen N, et al. Urinary C-Peptide to Creatinine Ratio (UCPCR) as Indicator for Metabolic Risk in Apparently Healthy Adults—A BioPersMed Cohort Study. *Nutrients*. 2023 Jan;15(9):2073.
71. Wang Y, Zou X, Cai X, Liu W, Chen L, Zhang R, et al. Urinary C-peptide/creatinine ratio: A useful biomarker of insulin resistance and refined classification of type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes*. 2021 Nov;13(11):893–904.
72. Zhu T, Cui J, Goodarzi MO. Polycystic Ovary Syndrome and Risk of Type 2 Diabetes, Coronary Heart Disease, and Stroke. *Diabetes*. 2021 Feb;70(2):627–37.
73. Herold G. *Innere Medizin 2024*. Köln: Urban & Fischer; 2023.
74. Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, Norata GD, Catapano AL. Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nat Rev Cardiol*. 2021 Oct;18(10):689–700.
75. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and Characteristics of the Metabolic Syndrome in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Apr 1;90(4):1929–35.
76. Kahal H, Kyrou I, Uthman OA, Brown A, Johnson S, Wall PDH, et al. The prevalence of obstructive sleep apnoea in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2020 Mar;24(1):339–50.
77. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primer*. 2015 Jun 25;1(1):1–21.
78. Forslund M, Schmidt J, Brännström M, Landin-Wilhelmsen K, Dahlgren E. Morbidity and mortality in PCOS: A prospective follow-up up to a mean age above 80 years. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022 Apr;271:195–203.
79. Puurunen J, Piltonen T, Morin-Papunen L, Perheentupa A, Järvelä I, Ruokonen A, et al. Unfavorable Hormonal, Metabolic, and Inflammatory Alterations Persist after Menopause in Women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jun 1;96(6):1827–34.
80. Ollila MME, West S, Keinänen-Kiukaanniemi S, Jokelainen J, Auvinen J, Puukka K, et al. Overweight and obese but not normal weight women with PCOS are at increased

- risk of Type 2 diabetes mellitus—a prospective, population-based cohort study. *Hum Reprod.* 2017 Feb;32(2):423–31.
81. Berni TR, Morgan CL, Rees DA. Women With Polycystic Ovary Syndrome Have an Increased Risk of Major Cardiovascular Events: a Population Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Sep 1;106(9):e3369–80.
 82. Meun C, Franco OH, Dhana K, Jaspers L, Muka T, Louwers Y, et al. High Androgens in Postmenopausal Women and the Risk for Atherosclerosis and Cardiovascular Disease: The Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Apr 1;103(4):1622–30.
 83. Schmidt J, Landin-Wilhelmsen K, Brännström M, Dahlgren E. Cardiovascular Disease and Risk Factors in PCOS Women of Postmenopausal Age: A 21-Year Controlled Follow-Up Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Dec 1;96(12):3794–803.
 84. Ollila MM, Arffman RK, Korhonen E, Morin-Papunen L, Franks S, Junttila J, et al. Women with PCOS have an increased risk for cardiovascular disease regardless of diagnostic criteria—a prospective population-based cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2023 Jul 12;189(1):96–105.
 85. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA.* 2021 Jul 6;326(1):65–76.
 86. Yin X, Ji Y, Chan CLW, Chan CHY. The mental health of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Womens Ment Health.* 2021 Feb 1;24(1):11–27.
 87. Haudum CW, Kolesnik E, Colantonio C, Mursic I, Url-Michitsch M, Tomaschitz A, et al. Cohort profile: ‘Biomarkers of Personalised Medicine’ (BioPersMed): a single-centre prospective observational cohort study in Graz/Austria to evaluate novel biomarkers in cardiovascular and metabolic diseases. *BMJ Open.* 2022 Apr 1;12(4):e058890.
 88. Obesity and overweight [Internet]. [cited 2024 Nov 4]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
 89. Gaiswinkler S, Wahl A, Antony D, Ofner T, Delcour J, Antosik J, et al. Menstruationsgesundheitsbericht 2024. Wien: Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK); 2024.
 90. Forslund M, Landin-Wilhelmsen K, Schmidt J, Brännström M, Trimpou P, Dahlgren E. Higher menopausal age but no differences in parity in women with polycystic ovary syndrome compared with controls. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019 Mar;98(3):320–6.
 91. Bellver J, Rodríguez-Tabernero L, Robles A, Muñoz E, Martínez F, Landeras J, et al. Polycystic ovary syndrome throughout a woman’s life. *J Assist Reprod Genet.* 2018 Jan 1;35(1):25–39.
 92. Cooney LG, Dokras A. Beyond fertility: polycystic ovary syndrome and long-term health. *Fertil Steril.* 2018 Oct;110(5):794–809.

93. Greendale GA, Sternfeld B, Huang M, Han W, Karvonen-Gutierrez C, Ruppert K, et al. Changes in body composition and weight during the menopause transition. *JCI Insight*. 2019 Mar 7;4(5).
94. The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017 Jul 6;377(1):13–27.
95. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012 Nov;18(6):618–37.
96. Livadas S, Bothou C, Kuliczowska-Płaksej J, Robeva R, Vryonidou A, Macut JB, et al. Can dysglycemia in OGTT be predicted by baseline parameters in patients with PCOS? *Endocr Connect*. 2022 Apr 22;11(4):e210358.
97. Echiburú B, Crisosto N, Maliqueo M, Pérez-Bravo F, de Guevara AL, Hernández P, et al. Metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome across adult life. *Metabolism*. 2016 May;65(5):776–82.
98. Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis. *Endocr Rev*. 1997 Dec;18(6):774–800.
99. Winters SJ, Talbott E, Guzick DS, Zborowski J, McHugh KP. Serum testosterone levels decrease in middle age in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2000 Apr;73(4):724–9.
100. Forslund M, Landin-Wilhelmsen K, Trimpou P, Schmidt J, Brännström M, Dahlgren E. Type 2 diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome during a 24-year period: importance of obesity and abdominal fat distribution. *Hum Reprod Open*. 2020 Jan 15;2020(1):hoz042.
101. Klipping C, Duijkers I, Mawet M, Maillard C, Bastidas A, Jost M, et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception*. 2021 Apr;103(4):213–21.
102. Neumeister B, Besenthal I, Böhm BO, editors. *Klinikleitfaden Labordiagnostik*. 4 Ausgabe. München: Urban & Fischer; 2009.
103. Forslund M, Schmidt J, Brännström M, Landin-Wilhelmsen K, Dahlgren E. Reproductive Hormones and Anthropometry: A Follow-Up of PCOS and Controls From Perimenopause to Older Than 80 Years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jan 23;106(2):421–30.
104. Auer MK, Nordenström A, Lajic S, Reisch N. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet Lond Engl*. 2023 Jan 21;401(10372):227–44.
105. Chang AY, Ayers C, Minhajuddin A, Jain T, Nurenberg P, De Lemos JA, et al. Polycystic ovarian syndrome and subclinical atherosclerosis among women of reproductive age in the Dallas heart study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Jan;74(1):89–96.

106. Aksun S, Sonu NC, Aygun S, Karakulak UN, Mumusoglu S, Yildiz BO. Alterations of cardiometabolic risk profile in polycystic ovary syndrome: 13 years follow-up in an unselected population. *J Endocrinol Invest*. 2024 May;47(5):1129–37.
107. Fietze I, Laharnar N, Obst A, Ewert R, Felix SB, Garcia C, et al. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences – Results of SHIP-Trend. *J Sleep Res*. 2019 Oct;28(5):e12770.
108. Santoro N, Roeca C, Peters BA, Neal-Perry G. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jan 1;106(1):1–15.
109. He J, Ruan X, Li J. Polycystic ovary syndrome in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: an updated meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2024 Aug 23;15:1418933.
110. Maloberti A, Qualliu E, Occhi L, Sun J, Grasso E, Tognola C, et al. Hyperuricemia prevalence in healthy subjects and its relationship with cardiovascular target organ damage. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021 Jan 4;31(1):178–85.
111. Gong Z, Sun Y, Zhang L, Zhu X, Shi Y. The positive association between hyperuricemia and polycystic ovary syndrome and analysis of related factors. *Front Endocrinol*. 2024 Jun 12;15:1356859.
112. Merz CNB, Shaw LJ, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, et al. Cardiovascular Disease and 10-Year Mortality in Postmenopausal Women with Clinical Features of Polycystic Ovary Syndrome. *J Womens Health*. 2016 Sep;25(9):875.
113. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 May;14(5):301–16.
114. Lightman SL, Birnie MT, Conway-Campbell BL. Dynamics of ACTH and Cortisol Secretion and Implications for Disease. *Endocr Rev*. 2020 Jun 1;41(3):bnaa002.

8. Anhang


 Screening Seite 9 von 10	
K – Projekt 3.4	Pat. ID: _____
<p>Für Frauen:</p> <p>Datum _____ T T M M M J J J J</p> <p>Bitte beantworten Sie diese Fragen unter Ausschluss der Zeiten, in denen Sie schwanger waren, Verhütungsmittel wie die Pille, Spirale, 3 -Monatsspritze verwendeten, nach der Menopause oder nach operativer Entfernung der Gebärmutter und/oder der Eierstöcke:</p> <p>1.) Wie lang war Ihre durchschnittliche Zyklusdauer (Zeit zwischen dem ersten Tag der Regelblutung bis zum ersten Tag der folgenden Regelblutung) im Alter zwischen 16 und 40? Bitte nur eine Antwort ankreuzen. <input type="radio"/> <25 Tage <input type="radio"/> 25-34 Tage <input type="radio"/> 35-60 Tage <input type="radio"/> >60 Tage <input type="radio"/> völlig unregelmäßig</p> <p>2.) Hatten Sie während der Jahre, in denen Sie Regelblutungen hatten, verstärkten Haarwuchs (dicke, schwarze Haare) in folgenden Körperregionen: (Alle zutreffenden markieren.) <input type="radio"/> Oberlippe <input type="radio"/> Kinn <input type="radio"/> Brust <input type="radio"/> Rücken <input type="radio"/> zwischen Brüsten <input type="radio"/> Oberarm <input type="radio"/> Oberschenkel <input type="radio"/> Bauch andere: _____</p> <p>3.) Traten bei Ihnen im Alter zwischen 18 und 40 JAHREN Akne und/oder vermehrter Haarausfall (Kopf) auf? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt</p> <p>4.) Waren Sie im Alter zwischen 16 und 40 Jahren einmal übergewichtig? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt</p> <p>5.) Wie hoch war Ihr maximales Gewicht (außerhalb der Schwangerschaft)? _____ kg</p> <p>6.) Haben Sie im Alter zwischen 16 und 40 Jahren jemals einen milchigen Ausfluss aus Ihren Brustwarzen bemerkt (ausgenommen in Schwangerschaft und Stillzeit) <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt</p> <p>7.) Hat Ihr/e Frauenarzt/ärztin jemals in einer Ultraschalluntersuchung viele Zysten (Bläschen) an den Eierstöcken (=polycystische Ovarien) festgestellt? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt</p> <p>8.) Wurde bei Ihnen einmal ein erhöhter Spiegel männlicher Hormone (Testosteron u.ä.) festgestellt? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt</p> <p>9.) Haben/hatten Sie unerfüllten Kinderwunsch? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt</p> <p>10.) Befinden Sie sich in der Menopause? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein → seit wann: _____</p>	
<p>Für Männer:</p> <p>1.) Waren Sie im Alter zwischen 16 und 40 Jahren einmal übergewichtig? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt</p> <p>2.) Wie hoch war Ihr maximales Gewicht? _____ kg</p> <p>3.) Haben Sie verminderte Libido? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>4.) Verzeichnen Sie einen Verlust an Energie? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>5.) Haben Sie ein verminderte Kraft/Ausdauer? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>6.) Hatten Sie zuletzt einen Gewichtsverlust? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>7.) Haben Sie einen Verlust an Lebensfreude bemerkt? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>8.) Sind Sie öfters depressiv? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>9.) Haben sie verminderte Erektionen? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p>10.) Haben Sie eine verminderte Arbeitsleistung? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p>	

Abbildung 21: Screening Fragebogen "Für Frauen" der BioPersMed-Studie