

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. K. Diedrich

**Einfluss von Hyper- und Hypoglykämie
auf die Sekretion der Androgene bei gesunden Frauen
und Frauen mit Polyzystischem Ovarsyndrom (PCOS)**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-Aus der Medizinischen Fakultät-

vorgelegt von
Lilian Giti Goharian aus Quakenbrück
Lübeck 2008

1. Berichterstatterin/ Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. A. Ludwig

2. Berichterstatterin/ Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. W. Eichler

Tag der mündlichen Prüfung: 04.09.2008

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 04.09.2008

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach

-Dekan der Medizinischen Fakultät-

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	Seite 7
1. Einleitung	
1.1. Definition des PCOS	Seite 9
1.2. Androgensynthese	Seite 11
1.2.1. Grundschrirte der Steroidsynthese	Seite 11
1.2.2. Die ovarielle Androgensynthese	Seite 12
1.2.3. Die adrenale Androgensynthese	Seite 13
1.3. Pathogenese des PCOS	Seite 14
1.3.1. Veränderung der Gonadotropin-Sekretion	Seite 15
1.3.2. Die Rolle der Hyperinsulinämie beim PCOS	Seite 16
1.3.3. Auswirkungen von Insulinresistenz und Hyperinsulinämie auf den Androgenstoffwechsel	Seite 17
1.4. Das PCOS und das Metabolische Syndrom	Seite 19
1.5. Das klinische Bild des PCOS	Seite 21
1.6. Diagnose des PCOS	Seite 22
1.7. Fragestellung	Seite 24
2. Material und Methode	
2.1. Die Probandinnen	Seite 26
2.2. Versuchsdurchführung	Seite 27
2.3. Analytische Methoden	Seite 29
2.4. Statistische Methoden	Seite 30
3. Ergebnisse	
3.1. Charakteristika der Probandinnen	Seite 32
3.2. Glukose, Insulin und C-Peptid im Versuchsverlauf	
3.2.1. Plasmaglukose-Konzentration	Seite 33
3.2.2. Dextrose-Infusionsrate	Seite 34
3.2.3. Insulin	Seite 35
3.2.4. C-Peptid	Seite 36

3.3.	Androgen-Konzentrationen im Versuchsverlauf	
3.3.1.	Testosteron	
3.3.1.1.	Testosteron-Konzentration während der Baseline	Seite 37
3.3.1.2.	Testosteron-Konzentration im Versuchsverlauf	Seite 37
3.3.2.	Androstendion	
3.3.2.1.	Androstendion-Konzentration während der Baseline	Seite 39
3.3.2.2.	Androstendion-Konzentration im Versuchsverlauf	Seite 39
3.3.3.	17OH-Progesteron	
3.3.3.1.	17OH-Progesteron-Konzentration während der Baseline	Seite 41
3.3.3.2.	17OH-Progesteron-Konzentration im Versuchsverlauf	Seite 41
3.3.4.	DHEA	
3.3.4.1.	DHEA-Konzentration während der Baseline	Seite 43
3.3.4.2.	DHEA-Konzentration im Versuchsverlauf	Seite 43
3.3.5.	DHEAS	
3.3.5.1.	DHEAS-Konzentration während der Baseline	Seite 45
3.3.5.2.	DHEAS-Konzentration im Versuchsverlauf	Seite 45
3.3.6.	Cortisol	
3.3.6.1.	Cortisol-Konzentration während der Baseline	Seite 47
3.3.6.2.	Cortisol-Konzentration im Versuchsverlauf	Seite 47
4.	Diskussion	
4.1.	Metabolische Aspekte	Seite 49
4.1.1.	Charakteristika der Probanden	Seite 49
4.1.2.	Insulin und C-Peptid	Seite 49
4.1.3.	Plasmaglukose-Konzentration und Glukoseinfusionsrate	Seite 50
4.2.	Androgene	
4.2.1.	Testosteron	Seite 51
4.2.1.1.	Entwicklung der Testosteron-Konzentration während der Euglykämie	Seite 51
4.2.1.2.	Entwicklung der Testosteron-Konzentration während der Hyperglykämie	Seite 52
4.2.1.3.	Entwicklung der Testosteron-Konzentration während der Hypoglykämie	Seite 53

4.2.2.	Androstendion	Seite 55
4.2.2.1.	Entwicklung der Androstendion-Konzentration während der Euglykämie	Seite 55
4.2.2.2.	Entwicklung der Androstendion-Konzentration während der Hyperglykämie	Seite 56
4.2.2.3.	Entwicklung der Androstendion-Konzentration während der Hypoglykämie	Seite 57
4.2.3.	17OH-Progesteron	Seite 58
4.2.3.1.	Entwicklung der 17OH-Progesteron während der Euglykämie	Seite 58
4.2.3.2.	Entwicklung der 17OH-Progesteron während der Hyperglykämie	Seite 58
4.2.3.3.	Entwicklung der 17OH-Progesteron während der Hypoglykämie	Seite 59
4.2.4.	DHEA	Seite 59
4.2.4.1.	Entwicklung der DHEA-Konzentration während der Euglykämie	Seite 60
4.2.4.2.	Entwicklung der DHEA-Konzentration während der Hyperglykämie	Seite 60
4.2.4.3.	Entwicklung der DHEA-Konzentration während der Hypoglykämie	Seite 60
4.2.5.	DHEAS	Seite 61
4.2.5.1.	Entwicklung der DHEAS-Konzentration während der Euglykämie	Seite 61
4.2.5.2.	Entwicklung der DHEAS-Konzentration während der Hyperglykämie	Seite 62
4.2.5.3.	Entwicklung der DHEAS-Konzentration während der Hypoglykämie	Seite 63
4.2.6.	Cortisol	Seite 64
4.2.6.1.	Entwicklung der Cortisol-Konzentration während der Euglykämie	Seite 64
4.2.6.2.	Entwicklung der Cortisol-Konzentration während der Hyperglykämie	Seite 65

4.2.6.3.	Entwicklung der Cortisol-Konzentration während der Hypoglykämie	Seite 65
4.3.	Limitationen	Seite 66
4.4.	Schlussfolgerung	Seite 68
5.	Zusammenfassung	Seite 69
6.	Literaturverzeichnis	Seite 70
7.	Danksagungen	Seite 86
8.	Lebenslauf	Seite 87

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticopes Hormon
AHA	National Heart Association
ASRM	American Society of Reproductive Medicine
BMI	Body-Mass-Index
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
DHEA	Dehydroepiandrosterion
DHEAS	Dehydroepiandrostenionsulfat
DM 2	Diabetes mellitus Typ 2
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
FAI	Freier Androgenindex
FSH	Follikel Stimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
HDL-Cholesterin	High Density Lipoprotein- Cholesterin
HOMA	Homeostasis Model Assesment-Test
HPA-Achse	Hypthalamus-Hypophysen-Achse
ICK	Interclass-Korrelationskoeffizient
IGF-1	Insulin-like Growth Hormone 1
IGFBP-1	IGF-1 bindendes Protein
IGT	Gestörte Glukosetoleranz
LDL-Cholesterin	Low Density Lipoprotein-Cholesterin
LH	Luteinisierendes Hormon
MCR	Metabolische Clearance Rate
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute
NIH	National Institute of Health
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
PCOS	Polyzystisches Ovarsyndrom
SHBG	Sexualhormon bindendes Globulin
VLDL-Cholesterin	Very Low Density Lipoprotein-Cholesterin
Vs.	versus
WHO	World Health Organistation

WHR

z. T.

Waist-to-Hip-Ratio

zum Teil

1. Einleitung

Mit einer Prävalenz von 4-8 % ist das Polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) die häufigste Endokrinopathie der Frau im reproduktiven Alter (Knochenhauer et al., 1998; Diamanti-Kandaraki et al., 1999; Azziz et al., 2004; Carmina und Azziz, 2006). Die Prävalenz variiert in Abhängigkeit von der den Studien zugrunde liegenden Definition des Syndroms (Azziz et al., 2004; Broekmans et al., 2006). Viele Frauen mit dem PCOS weisen neben der charakteristischen Hyperandrogenämie eine gestörte Glukosetoleranz auf.

1.1. Definition des PCOS

Das National Institute of Health (NIH) definierte 1990 das PCOS als Kombination von (Dunaif, 1997; Balen, 1999):

1. chronischer Anovulation und
2. klinischen Zeichen eines Hyperandrogenismus (wie Hirsutismus, Alopezie, Akne) und/ oder dem laborchemischen Nachweis einer Hyperandrogenämie.

Erkrankungen der Nebennierenrinde und der Hypophyse sowie androgenproduzierende Tumore müssen zuvor ausgeschlossen werden.

Die Definition der NIH wurde 2003 in Rotterdam durch eine Konsensuskonferenz der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) und der American Society of Reproductive Medicine (ASRM) modifiziert. Diese fordert zwei der drei folgenden Kriterien für die Diagnose des PCOS (The Rotterdam ESHRE/ ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group, 2004):

1. Oligo- oder Amenorrhoe
2. klinische Zeichen eines Hyperandrogenismus und/ oder laborchemischer Nachweis einer Hyperandrogenämie nach Ausschluss androgenproduzierender Tumore und Erkrankungen der Nebennieren und Hypophyse
3. sonographischer Nachweis polyzystischer Ovarien.

Unter dem sonographischen Bild polyzystischer Ovarien versteht man das Vorliegen von ≥ 10 Follikeln in jedem Ovar und/ oder die Vermehrung des ovariellen Volumens auf mehr als 10 ml mit zentraler Hyperfibrose (Polson et al., 1988; Geithövel, 2002). Die Nutzung der Sonografie als diagnostisches Kriterium, und somit die letztgenannte Definition, ist jedoch

umstritten, da polyzystische Ovarien zum einen auch bei etwa 20 % der gesunden Frauen sonographisch nachgewiesen werden können (Polson et al., 1988). Zum anderen weisen nur 75 % der Frauen mit Hyperandrogenämie und Zyklusstörungen sonographisch auffällige Ovarien auf (Hann et al. 1984; El Tabbakh et al., 1986; Polson et al., 1988).

Obwohl das PCOS die häufigste Endokrinopathie der Frau ist, ist die Pathogenese des PCOS noch nicht vollständig geklärt (Weiss et al., 2003). Eine familiäre Häufung wurde gefunden. Eine Erklärung für diese Beobachtung ist laut Franks et al. ein polygenetischer Ursprung, auch wenn ein autosomal-dominanter Erbgang nicht ausgeschlossen werden kann (Franks et al., 2001).

Das PCOS gilt jedoch als das Ergebnis eines Circulus vitiosus, der an verschiedenen Stellen Einstiegspunkte bietet. Eine dysregulierte Hypersekretion des Luteinisierenden Hormons (LH) und eine Insulinresistenz mit konsekutiver Hyperinsulinämie stellen die Hauptcharakteristika dar (Schröder et al., 2004). Gemeinsamer Endpunkt aller hormonellen Veränderungen ist die Anovulation und die Hyperandrogenämie (Dunaif und Thomas, 2001; Tsilchorozidou et al., 2004). Eine Übersicht über die Faktoren, die zu einer erhöhten Androgensynthese beim PCOS führen, gibt die Abbildung 1. Es wird deutlich, dass die Hyperinsulinämie und die Insulinresistenz eine zentrale Rolle spielen.

- der „ δ^4 -Ketosteroidweg“, bei dem aus Pregnenolon direkt Progesteron entsteht, und
- der „ δ^5 -Ketosteroidweg“, der 17α -Hydroxypregnenolon und als erstes Androgen das Dehydroepiandrosteron (DHEA) produziert.

Der δ^4 - und der δ^5 -Ketosteroidweg vereinigen sich unter der Bildung von Androstendion, einem schwachen bis mittelstarken Androgen, das zum einen ein zentraler Vorläufer der Östradiol-Synthese ist und zum anderen in Testosteron umgewandelt werden kann (Karck und Keck, 2002; Davison und Bell, 2006). Nur Testosteron und Dihydrotestosteron, das durch intrazelluläre Reduzierung des ersteren entsteht, können an die Androgenrezeptoren binden. Androgenrezeptoren werden in den verschiedensten Organen gefunden, zum Beispiel in Muskel- und Fettgewebe, Herz, Gehirn und Gastrointestinaltrakt (Davison und Bell, 2006). Nur Sexualsteroid, die frei im Blut zirkulieren, sind biologisch aktiv. Insbesondere das Testosteron bindet jedoch in starkem Maße an das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG) und außerdem auch an Albumin (Karck und Keck, 2002; Davison und Bell, 2006).

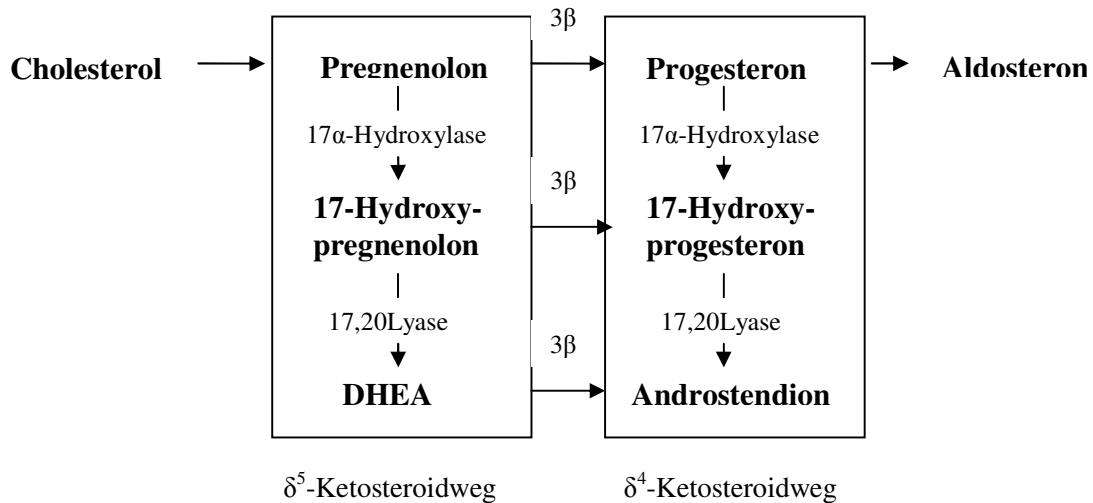


Abbildung 2: Die Androgensynthese (modifiziert nach Moghetti et al., 1996)
 3β : 3β -Hydroxysteroiddehydrogenase

1.2.2. Die ovarielle Androgensynthese

Zur Beschreibung der Vorgänge im Ovar wurde die so genannte Zwei-Zell-Theorie entwickelt. Es wird davon ausgegangen, dass die Theka-interna-Zellen des Ovars im Wesentlichen für die Bereitstellung und Synthese der androgenen Steroide und Vorstufen verantwortlich sind. Hier wird ein Drittel des Testosterons produziert. Der Rest entsteht durch periphere Konversion aus Androstendion (Davison und Bell, 2006). Das LH stimuliert, wie in Abbildung 3 gezeigt, als wichtigster Regulator der Thekazell-Funktion die ovarielle Androgensynthese. In den Granulosazellen findet die Umwandlung der Androgene zu Östron und Östradiol durch eine vom Follikel Stimulierenden Hormon (FSH) abhängigen Aromatase statt.

Der Abbildung 3 können weiterhin Induktoren und Inhibitoren der ovariellen Androgensynthese entnommen werden. LH, das aus der Hypophyse durch Stimulus des Gonadotropin Releasing Hormons (GnRH) freigesetzt wird, stimuliert die ovarielle Androgensynthese über Induktion der 17,20-Lyase und der 17Hydroxylase-Aktivität. Es kommt zur Steigerung der Androstendion-Konzentration. Insulin und Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1), ein Wachstumsfaktor, der zur gleichen Familie gehört wie das Insulin, stimulieren ebenfalls die Androgenproduktion der ovariellen Zellen (Poretsky und Kalin, 1987; Barbieri et al., 1988).

Das von den Granulosazellen produzierte Hormon Inhibin bewirkt eine selektive Verminderung der FSH-Sekretion der Hypophyse, während es die Bildung von 17OH-Progesteron in den Thekazellen durch Enzyminduktion begünstigt (Ehrmann et al., 1995). Inhibin führt so zu einer gesteigerten Testosteron-Produktion, dessen weitere Umwandlung zu Östron und Östradiol gehemmt ist.

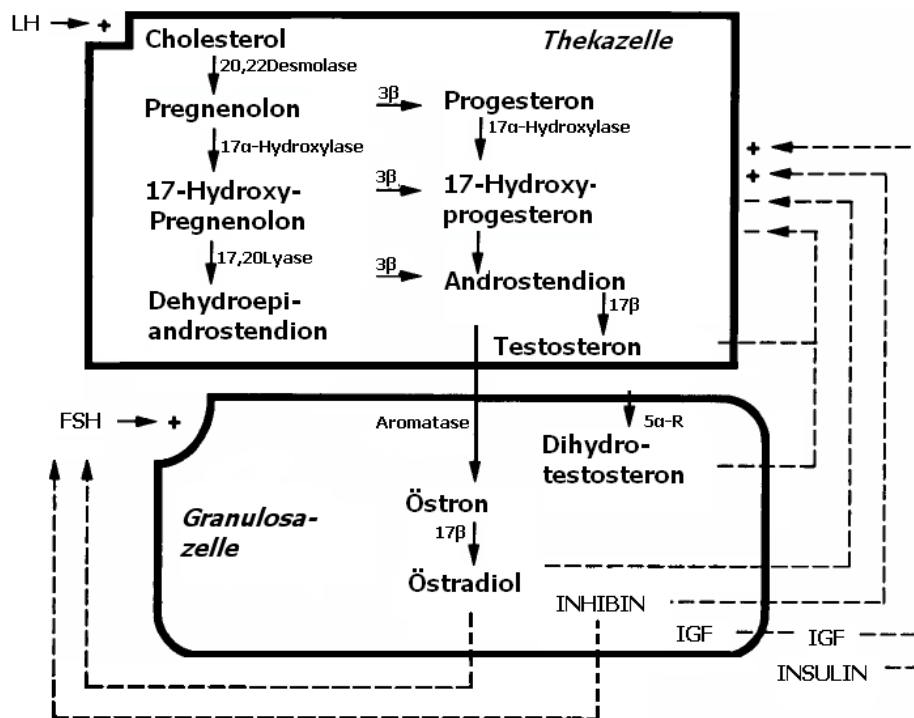


Abbildung 3: Ovarielle Androgensynthese (modifiziert nach Ehrmann et al., 1995)

3 β : 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase

17 β : 17 β -Hydroxylase

5 α -R: 5 α -Reduktase

+: Induktion

-: Inhibition

1.2.3. Die adrenale Androgensynthese

Der adrenalen Androgensynthese entstammt der Großteil des DHEA und seines Sulfats DHEAS (80 % und 90 %). Der δ^4 - und der δ^5 -Ketosteroidweg (siehe Abbildung 2) sind in der Zona reticularis der Nebennierenrinde lokalisiert. Die weiteren Produkte der Steroidsynthese, das Aldosteron und das Cortisol, entstehen in der Zona glomerulosa und der Zona fasciculata der Nebennierenrinde. Das hypophysäre Adrenocorticotrope Hormon (ACTH), welches auf hypothalamische Reize durch das Corticotropin freisetzende Hormon (CRH) reagiert, reguliert die adrenale Androgensynthese.

Die physiologische Rolle des DHEA und DHEAS ist weitgehend unbekannt (Nestler et al., 1989). Sie aktivieren den Androgenrezeptor nicht, sondern bilden im peripheren Gewebe Prekusoren für die potenten Androgene Testosteron und Dihydrotestosteron. In der Leber entsteht aus DHEA durch Sulfatierung DHEAS. Dem DHEA werden anhand von Ergebnissen, die in Tierversuchen gewonnen wurden, durch antioxidative Aktivität protektive Effekte bei einer Vielzahl von Krankheiten zugeschrieben, wie zum Beispiel bei Hyperlipidämie,

Arteriosklerose, Übergewicht und Diabetes (Nestler et al., 1989; Boccuzzi et al., 1997). Die Messung des zirkulierenden DHEAS wird als Marker für die adrenale Androgensekretion benutzt, da es zu 97-99 % adrenalen Ursprungs ist, neben Cortisol mengenmäßig am meisten vorkommt und im Tages- und Zyklusverlauf relativ stabil bleibt (Kumar et al., 2005).

1.3. Pathogenese des PCOS

Wie bereits erwähnt, sind eine dysregulierte Hypersekretion des LH und eine Insulinresistenz mit konsekutiver Hyperinsulinämie die Hauptcharakteristika des PCOS (Weiss et al., 2003). Die Pathogenese des PCOS, die in Abbildung 4 schematisch dargestellt ist, soll im Folgenden näher erläutert werden.

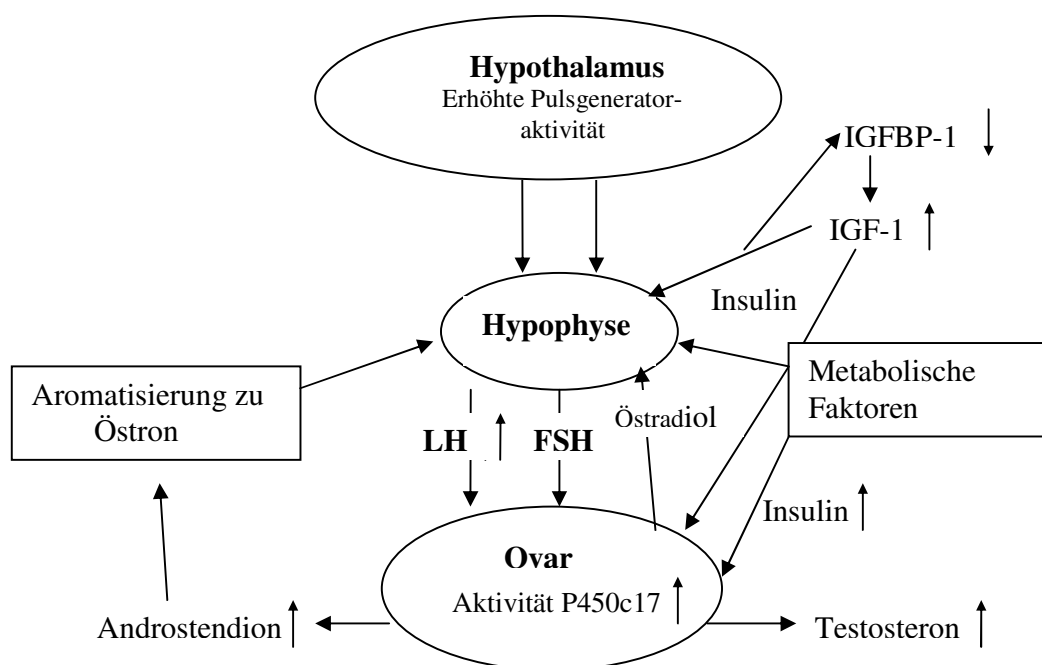


Abbildung 4: Pathophysiologie des PCOS (modifiziert nach Weiss et al., 2003)

1.3.1. Veränderung der Gonadotropin-Sekretion

Die Serumkonzentration des LH ist bei Patientinnen mit PCOS charakteristischerweise erhöht, während die Konzentration des FSH meist im Normbereich liegt. Daher ist die LH/FSH-Ratio häufig >2 . Die vermehrte Freisetzung des LH beim PCOS wurde als erstes beschrieben (Yen et al., 1970). Es konnte gezeigt werden, dass durch eine vermehrte Ausschüttung von GnRH in Form einer erhöhten Amplitude und Frequenz des Hypothalamus die Amplitude und die

Frequenz der pulsatilen LH-Ausschüttung der Hypophyse gesteigert werden. Die FSH-Sekretion dagegen bleibt unverändert (Rebar et al., 1976; Waldstreicher et al., 1988; Marshall und Eagleson, 1999). Die Ursache für die veränderte Aktivität des GnRH-Pulsgenerators bleibt unklar. Zum einen kann eine intrinsische Störung vorliegen, zum anderen können dafür die relativ niedrigen Progesteron-Spiegel verantwortlich sein, die durch die fehlende Ovulation bedingt sind (Ehrmann, 2005). Außerdem fehlt bei PCOS-Patientinnen der bei gesunden Frauen nachweisbare mittzyklische LH-Anstieg.

Durch die Erhöhung der LH-Konzentration kommt es zu einer verstärkten Induktion der 17α -Hydroxylase- und $17,20$ -Lyase-Aktivität (Ehrmann et al., 1995), die eine erhöhte ovarielle Androgensynthese bedingt. Es wird vermehrt Androstendion gebildet, das in erhöhter Konzentration für die Umwandlung in Testosteron zur Verfügung steht. So trägt die tonisch erhöhte LH-Konzentration der PCOS-Patientin zur deren Hyperandrogenämie bei. Das erhöhte Androstendion wiederum bewirkt eine Inhibition der Follikelreifung (Louvét et al., 1975). Weiterhin kommt es zu einem Anstieg der zirkulierenden Östrogene, vor allem dem Östron (De Vane et al., 1975), die durch Aromatisierung der vermehrt verfügbaren Androgene wie Androstendion im Fettgewebe gebildet werden. Die Östronbildung ist azyklisch und resultiert in chronisch erhöhten Blutspiegeln (Judd, 1978). Eine erhöhte Sensibilität der Hypophyse für GnRH ist die Folge. Dieses wiederum resultiert in einer erhöhten pulsatilen Ausschüttung und in vermehrt zirkulierendem LH (De Vane et al., 1975; Rebar et al., 1976, Marshall und Eagleson, 1999).

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die basale und LH-stimulierte Androstendion-Produktion pro Thekazellen in Thekazellen aus polyzystischen Ovarien in vitro 20-fach größer ist als in Thekazellen, die aus gesunden Ovarien isoliert wurden. Da eine ebenfalls um das 6- bis 8-fache erhöhte 17OH -Progesteron-Konzentration gemessen wurde, folgerten die Autoren, dass gleichzeitig eine Dysregulation in der Enzymaktivität der 17α -Hydroxylase und $17,20$ -Lyase vorliegen müsse (Gilling-Smith et al., 1994).

Störungen in der GnRH-Sekretion können auch bei anderen Krankheiten nachgewiesen werden, die mit Erhöhung der Androgene einhergehen, wie zum Beispiel bei einem Androgen-sezernierenden Neoplasma oder einem adrenalen Hyperandrogenismus aufgrund eines nicht klassischen $17,20$ -Hydroxylase-Defizites (Dunaif, 1997; Dunaif et al., 1984; Lobo und Goebelsmann, 1980). Antiandrogene können den normalen Feedback-Mechanismus der GnRH-Freisetzung wiederherstellen, was die Schlussfolgerung nahe legt, dass die

Veränderungen in der GnRH-Sekretion durch das hormonelle Milieu erworben wurden. (Marshall und Eagleson, 1999).

1.3.2. Die Rolle der Hyperinsulinämie beim PCOS

Eine zentrale Rolle in der Pathogenese des PCOS spielt eine Störung des Insulinstoffwechsels. PCOS-Patientinnen weisen häufig eine Hyperinsulinämie und eine periphere Insulinresistenz auf (Schröder et al., 2004). Die Hyperinsulinämie beim PCOS ist Ergebnis eines kompensatorischen Anstiegs der Insulinsekretion bei Vorliegen einer peripheren Insulinresistenz. Sie resultiert aus einer gesteigerten basalen Insulinsekretion, bei gleichzeitig verringertem hepatischem Abbau (Dunaif et al., 1992; O'Meara et al., 1993). Für die Insulinresistenz konnten auf molekularer Ebene der Insulinrezeptoren verschiedene Mechanismen gefunden werden. Sie können veränderte Anzahl, Affinität und/ oder Funktion aufweisen oder es können Antikörper gegen diese vorliegen (Dunaif, 1997; Dunaif, 1999).

Die Insulinresistenz führt dazu, dass die Glukoseaufnahme in die Zellen um 35-40 % verringert ist, was der Größenordnung eines Diabetes mellitus Typ 2 (DM 2) entspricht. Dementsprechend weisen Patientinnen mit PCOS häufiger als endokrinologisch gesunde Frauen eine gestörte Glukosetoleranz oder einen manifesten Diabetes mellitus Typ 2 auf (Legro et al., 1999). Dies gilt vor allem für übergewichtige Frauen mit PCOS, die Datenlage für normalgewichtige Frauen mit PCOS ist uneinheitlich (Cibula, 2004). In mehreren Studien konnten Dunaif et al. eine Insulinresistenz auch bei schlanken Frauen mit PCOS nachweisen (Dunaif et al., 1989). Sind die untersuchten Frauen übergewichtig, scheint die Insulinresistenz verstärkt zu sein. (Dunaif et al., 1992). Andere Studien konnten dies für normalgewichtige Patientinnen nicht oder nicht im vollen Umfang bestätigen (Vrbìkovà et al., 2004; Morin-Papunen et al., 2000). Zudem induziert eine Insulinresistenz Änderungen im Lipidmetabolismus. Typischerweise finden sich erhöhte Konzentrationen von Triglyceriden und erniedrigte HDL-Cholesterin-Spiegel in Kombination mit einer veränderten Zusammensetzung des LDL-Cholesterins (Howard, 1999).

1.3.3. Auswirkungen von Insulinresistenz und Hyperinsulinämie auf den Androgenstoffwechsel

Burghen et al. wiesen erstmals eine positive Korrelation zwischen den basalen Insulin-, Testosteron- und Androstendion-Konzentrationen nach (Burghen et al., 1980). Der genaue Zusammenhang zwischen Hyperinsulinämie und Hyperandrogenämie ist jedoch bis heute

unklar. Möglicherweise erzeugt eine Hyperandrogenämie eine milde Insulinresistenz. Eine Hyperinsulinämie verstärkt jedoch wiederum, wie in Abbildung 1 dargestellt, die Androgenproduktion. Es konnte gezeigt werden, dass eine Therapie mit Insulinsensitizern oder Metformin nicht nur zu einer Besserung der Hyperinsulinämie, sondern auch zu einem Abfall der ovariellen und adrenalen Androgen-Konzentration führt (Velazquez et al., 1994; Nestler und Jakubowicz, 1997). Auch eine direkte Suppression der pankreatischen Freisetzung von Seruminsulin durch Diazoxid hat eine Reduktion der Serumtestosteron-Konzentration zur Folge (Nestler et al., 1989). Frauen, die mit einem oralen Kontrazeptivum mit androgener Komponente behandelt werden, können eine Dekompensation der Glukosetoleranz entwickeln, genauso wie Patienten unter der Behandlung mit synthetischen Androgenen (Godsland et al., 1992; Speiser et al., 1992; Dunaif, 1997). Allerdings stellt eine Senkung des Androgenspiegels die Insulinsensitivität nicht vollständig wieder her (Dunaif et al., 1990; Mogehtti et al., 1996; Dunaif, 1997).

Es werden verschiedene Mechanismen diskutiert, wie Insulin eine verstärkte Androgenproduktion bewirken könnte (Tsilchorozidou et al., 2004):

- direkt, als ein „Co-Gonadotropin“, das die LH-Wirkung durch Stimulation der Insulin- und IGF-1-Rezeptoren verstärkt,
- indirekt, durch Veränderung der LH-Impulse.

Insulin wirkt auch dann auf das Ovar, wenn, wie bei vielen PCOS-Patientinnen, eine periphere Insulinresistenz nachgewiesen ist. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung ist, dass Insulin seine Wirkung über ovarielle Rezeptoren für IGF-1 ausübt. Es wurde nachgewiesen, dass es diese besetzen kann, wenn es in hohen Konzentrationen vorliegt („specificity spillover phenomenon“) (Poretsky und Kalin, 1987). Außerdem erhöht eine Hyperinsulinämie die Zahl der Rezeptoren des IGF-1, welches synergistisch mit Insulin auf die Androgensynthese wirkt, und drosselt die Synthese des IGF-1 bindenden Hormons (IGFBP-1), sodass der Anteil des bioverfügbaren IGF-1 erhöht wird (Poretsky und Kalin, 1987). Barbieri et al. konnten außerdem zeigen, dass Insulin und IGF-1 die Androgensynthese in ovariellen Stromazellen von hyperandrogenämischen Frauen *in vitro* stärker stimulieren als in solchen von normoandronämischen Frauen (Barbieri et al., 1986). Weiterhin hemmt Insulin die Synthese des SHBG in der Leber, sodass die Konzentration an freiem Testosteron weiter erhöht wird (Ehrmann et al., 1995). Erhöhte Androgenspiegel wirken aber auch selbst inhibitorisch auf die Synthese ihres Transportproteins (Anderson, 1974; Duignan, 1976; Schwartz et al., 1981).

Insulin kann auch die durch ACTH stimulierte adrenale Androgensynthese steigern, indem es die Aktivität der 17 α -Hydroxylase und der 17,20-Lyase erhöht. Ein leichtes Übergewicht besteht dabei auf Seiten der 17,20-Lyase, sodass es zu erhöhter Sekretion von 17OH-Pregnenolon und 17OH-Progesteron kommt (Morghetti et al., 1996). Etwa 25 % der PCOS-Patientinnen weist eine erhöhte adrenale Androgensynthese in Form einer Erhöhung des DHEAS auf (Barbieri et al., 1988, Tsilchorozidou et al., 2003; Kumar et al., 2005).

1.4. Das PCOS und das Metabolische Syndrom

Das PCOS und das Metabolische Syndrom sind verbunden durch die Insulinresistenz als wichtigen pathogenetischen Faktor. Es existieren verschiedene Definitionen für das Metabolische Syndrom. Die National Heart Association (AHA) und das National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) forderten in einem Statement von 2005 das Vorliegen von drei der fünf folgenden Kriterien (Grundy et al., 2005):

- einen erhöhten Bauchumfang (≥ 88 cm bei Frauen)
- erhöhte Triglycerid-Konzentration (>150 mg/dl)
- erniedrigte HDL-Cholesterin-Konzentration (<50 mg/dl bei Frauen)
- einen erhöhten Blutdruck (≥ 130 mmHg systolisch, ≥ 85 mmHg diastolisch)
- erhöhte Nüchtern glukose-Konzentrationen (≥ 100 mg/dl)

Das Metabolische Syndrom ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko, einen Diabetes mellitus Typ 2 (Haffner et al., 1992) oder kardiovaskuläre Krankheiten (Isomaa et al., 2001) zu entwickeln. Weiterhin ist die kardiovaskuläre Mortalität erhöht (Trevisan et al., 1998).

Die Prävalenz des Metabolischen Syndroms beträgt bei Frauen mit PCOS etwa 40 % und ist damit fast doppelt so hoch wie bei Frauen der allgemeinen Bevölkerung (Glueck et al., 2003; Apridonidze et al., 2005). In der allgemeinen Bevölkerung wurde eine Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 von 4-6 % gefunden (Gourdy et al., 2001; Thomas et al., 2005). Etwa 30 % der Frauen mit PCOS weisen eine gestörte Glukosetoleranz (IGT) auf und 7 % einen manifesten Diabetes mellitus Typ 2 (Ehrmann et al., 1999; Legro et al., 1999). Die Gruppe der PCOS-Patientinnen, deren Verwandte ersten Grades einen DM 2 aufweisen, haben signifikant häufiger eine IGT oder einen manifesten DM 2 (35 % bzw. 7 %) (Ehrmann et al., 2005). PCOS-Patientinnen, die eine Insulinresistenz aufweisen, haben im Falle einer Schwangerschaft

ein erhöhtes Risiko, einen Gestationsdiabetes zu entwickeln (Lanzzone et al., 1995; Bjercke et al., 2002; Schröder et al., 2004).

Die Insulinresistenz der Frauen mit PCOS scheint nicht an das Vorliegen von Übergewicht geknüpft zu sein (Dunaif, 1997; Morales et al., 1996), obwohl dies wie oben beschrieben auch kontrovers diskutiert wird (Cibula, 2004). Morales et al. (1996) fanden eine um 50 % reduzierte Insulinsensitivität bei normalgewichtigen PCOS-Patientinnen (BMI <23 kg/m²) im Vergleich zu nicht übergewichtigen Kontrollprobandinnen. Übergewichtige Kontrollprobandinnen (BMI >30 kg/m²) zeigten verglichen mit den normalgewichtigen Kontrollen eine weitere signifikante Abnahme der Insulinsensitivität (p <0,01). Übergewichtige Probandinnen mit PCOS wiederum wiesen eine um die Hälfte reduzierte Insulinresistenz (p <0,001) auf im Vergleich zu den übergewichtigen Kontrollen. Die Autoren folgerten aus diesen Ergebnissen, dass die Insulinresistenz eine intrinsische Störung ist im Rahmen des PCOS, die durch die bei Übergewicht auftretende Insulinresistenz potenziert wird (Morales et al., 1996).

Die Dyslipidämie, ein weiterer Faktor des Metabolischen Syndroms, tritt bei Patientinnen mit PCOS häufig in Form eines erhöhten Triglycerid- und LDL-Cholesterinspiegels auf, während der des HDL-Cholesterins erniedrigt ist (Talbot et al., 1995; Talbot et al., 1998; Wild et al., 2000; Legro et al., 2001; Apridonidze et al., 2005). Dies ist bei etwa 65 % der PCOS-Patientinnen nachweisbar. Die Konzentration der Triglyceride ist bei etwa 35 % erhöht (Glueck et al., 2003; Apridonidze et al., 2005). Unterschiede bezüglich des Body-Mass-Index (BMI) und somit einen möglichen Zusammenhang konnten die Studien von Legro et al. im Gegensatz zu den vier anderen Studien nicht zeigen.

Ob eine arterielle Hypertonie häufiger bei Frauen mit PCOS auftritt als bei gesunden, wird kontrovers diskutiert. Einige Studien konnten signifikante Unterschiede in den systolischen Blutdruckwerten dieser beiden Gruppen belegen (Talbot et al., 1995; Elting et al., 2001; Glueck et al., 2003; Apridonidze et al., 2005), andere dagegen nicht (Zimmermann et al., 1992; Talbot et al., 1998; Wild et al., 2000). Angaben zur Prävalenz eines erhöhten Blutdrucks bei Frauen mit PCOS liegen bei etwa 45 % (Glueck et al., 2003; Aridonidze et al., 2005). Elting et al. (2001) fanden bei Frauen mit PCOS im Alter von 35-44 Jahren (p <0,05) und 45-54 Jahren (p <0,01) signifikant häufiger eine arterielle Hypertonie als in einer altersgematchten Kontrollgruppe. Die Prävalenz eines Diabetes mellitus war im Alter von 44-54 Jahren signifikant (p <0,05), um das 4-fache erhöht, auch wenn diese Gruppe keinen signifikant erhöhten Anteil übergewichtiger Frauen (BMI >27kg/ m²) im Vergleich zur Kontrollgruppe

aufwies. Auch die Zeichen einer beginnenden Arteriosklerose sind bei Frauen mit PCOS im Alter über 45 Jahren vermehrt nachweisbar im Vergleich zu Kontrollprobandinnen. Eine Verdickung der Karotiden-Intima (Talbot et al., 2000) und vermehrtes Kalzium in den Koronararterien (Christian et al., 2003) wurde dokumentiert. Es gibt nur wenige Studien, die eine erhöhte Rate kardiovaskulärer Ereignisse und Mortalität beim PCOS dokumentieren (Tauchert et al., 2004). Talbot et al. (2001) konnten in einer Fall-Kontroll-Studie über 10 Jahre bei 126 Frauen mit PCOS das Auftreten von pektanginösen Beschwerden in 4 Fällen, sowie 2 Myokardinfarkte und 2 herzchirurgische Bypass-Operationen verzeichnen, während eine gewichtsgematchte Kontrollgruppe, bestehend aus 142 Frauen, die sich in ihrem Lipidprofil und Fettverteilungsmuster nicht unterschieden, keine derartigen Ereignisse aufwies (Talbot et al., 2001).

Insulinresistenz, Dyslipidämie und arterielle Hypertonie machen das PCOS also zu einer Form des Metabolischen Syndroms, das ohne entsprechende Diagnostik und Therapie das Risiko von Langzeitfolgen in Form von erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Diabetes mellitus Typ 2 birgt (Tauchert et al., 2004).

1.5. Das klinische Bild des PCOS

Das klinische Bild des PCOS ist im wesentlichen Ausdruck der Hyperandrogenämie. Es ergibt sich kein einheitliches Krankheitsbild, sondern vielmehr ein heterogener Symptomenkomplex (Schwartz et al., 1981). Zyklusunregelmäßigkeiten, Hirsutismus und Akne sowie Adipositas vom männlichen Verteilungstyp sind die häufigsten Symptome. Die Häufigkeitsangaben können in Abhängigkeit von der untersuchten Population schwanken (Dunaif, 1997). Es gibt zum Beispiel ethnische Unterschiede in der Sensitivität der Gewebe für zirkulierende und intrazelluläre Androgene, sodass eine nachgewiesene Hyperandrogenämie beispielsweise bei Asiaten nicht immer in einem Hirsutismus resultiert (Carmina et al., 1992). Die Tabelle 1 zeigt die in verschiedenen Studien gefundenen Häufigkeiten, mit denen die charakteristischen Symptome auftreten. Unterschiede in der Prävalenz der Symptome sind auf die unterschiedlichen zugrunde liegenden Diagnosekriterien zurückzuführen, da die Studien z.T. vor Etablierung der NIH-Definition und der ESHRE/ ASRM-Konsensus-Kriterien durchgeführt wurden.

Aus dem Verhältnis des Testosterons zum SHBG lässt sich der Freie Androgenindex (FAI) berechnen. Eine Hyperandrogenämie ist definiert als ein FAI >6 und als erhöhte Konzentrationen von Testosteron oder Androstendion.

Da bei allen Frauen mit PCOS ein erhöhtes Risiko für Stoffwechselveränderungen im Sinne eines Metabolischen Syndroms anzunehmen ist, sind regelmäßige Blutdruckmessungen und Bestimmungen der Lipidwerte (LDL-, HDL-Cholesterin und Triglyceride) ratsam. Auch auf eine Glukosetoleranzstörung sollten die Patientinnen untersucht werden. Den größten diagnostischen Wert hat bis heute der 2h-Glukose-Plasmaspiegel im Rahmen eines oralen 75g Glukosetoleranztests (OGTT) (Palmert et al., 2002). Nach Kriterien der World Health Organization (WHO) sollte der 2h-Wert ≤ 140 mg/dl betragen. Werte zwischen 140 und 199 mg/dl weisen auf eine gestörte Glukosetoleranz hin, ein Wert >200 mg/dl entspricht einem Diabetes mellitus (Genuth et al., 2003). Eine weitere geeignete Methode zum Nachweis einer Glukosetoleranzstörung ist der Homeostasis Model Assessment-Test (HOMA). Dieser gibt Auskunft über verminderte Beta-Zell-Funktion und Insulinsensitivität, die anhand der basalen Glukose- und Insulin-Konzentrationen gewonnen werden (Hermans et al., 1999).

Auch eine Beurteilung BMI ist sinnvoll. Dieser ist als das Verhältnis von Körpergröße zu Körperoberfläche definiert und im Bereich von $19-24$ kg/m² als normal zu werten. Ein BMI von $25-30$ kg/m² entspricht einem Übergewicht, ein BMI von >30 kg/m² ist als Adipositas definiert (WHO Technical Report Series, 2000). Ein weiteres sinnvolles Kriterium ist das Verhältnis von Taillen- und Hüftumfang („Waist to hip ratio“= WHR), das bei Werten $>0,85$ bei Frauen für einen stammbetonten (männlichen) Fettverteilungstyp spricht, der ein besonders hohes Gesundheitsrisiko birgt (Han et al., 1997). Als einfacher und schneller Screenig-Test für Übergewicht und Fettleibigkeit kann der Nackenumfang verwendet werden. Dieser ist bei Frauen als unauffällig zu bewerten, wenn er bei Werten <34 cm liegt (Ben-Noun et al., 2001).

1.7. Fragestellung

Auch wenn bekannt ist, dass der Glukosemetabolismus eine wichtige Rolle in der Pathogenese des PCOS spielt, wurde der Einfluss verschiedener Plasmaglukose-Konzentrationen auf die Androgen-Konzentrationen bei Frauen mit PCOS und gesunden Kontrollen bisher kaum untersucht.

Hinweise, dass die Glukosekonzentration Effekte auf den Androgenspiegel haben könnte, wurden für das PCOS größtenteils indirekt durch die den Androgenspiegel senkende Wirkung antidiabetischer Medikamente gewonnen. Sowohl Troglitazon, eine Substanz, die die Insulinresistenz der Zielgewebe senkt, als auch Metformin, das vor allem die hepatische Glukoneogenese hemmt und die Bildung von Laktat fördert, erwirken zusätzlich eine Besserung der Hyperandrogenämie und Normalisierung der LH-Spiegel (Dunaif et al., 1996; Ehrmann et al., 1997; Velazquez et al., 1997; Iuorno und Nestler, 2001; Trolle et al., 2007). Möglicherweise trägt eine Optimierung des Insulin-Stoffwechsels über eine Änderung der Gonadotropin-Spiegel zur Änderung der Steroidproduktion bei (Cavaghan et al., 1997; Lord et al., 2003).

Es gibt nur sehr wenige Studien, die sich mit dem Einfluss einer Hypoglykämie auf den Androgenspiegel von Frauen beschäftigen. In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass eine Hypoglykämie einen suppressiven Effekt auf die Gonadotropinsekretion und somit auch auf die Androgenproduktion hat (Chen et al., 1992; Chen et al., 1996). Genarelli et al. (1999) konnten durch eine insulin-induzierte Hypoglykämie keinen Effekt auf die Androstendion-Konzentration von 18 Probandinnen mit PCOS und 17 gesunden Kontrollen erzielen. Bei gesunden jungen Männern kommt es jedoch durch eine Hypoglykämie zum signifikanten Abfall der Testosteron-Konzentration (Oltmann et al., 2001; Oltmanns et al., 2005). Oltmanns et al. (2001) zeigten im Rahmen hyperinsulinämisch-hypoglykämischer Clampstudien bei 30 gesunden jungen Männern einen signifikanten Abfall der LH- und Testosteron-Konzentration, unabhängig von der Höhe der Insulin-Konzentration.

Während einer Hyperglykämie kommt es zu einem signifikanten Abfall der ACTH- und folglich der Cortisol-, Adrenalin- und Noradrenalin-Konzentration (Laugero et al., 2001). Auch der Einfluss von Hyperglykämien auf den Androgenhaushalt von gesunden Frauen und Patientinnen mit PCOS ist jedoch wenig untersucht. Diamond et al. (1991) konnten bei normalgewichtigen Frauen mit PCOS weder durch eine milde Hyperglykämie noch durch eine kurzzeitige Hyperinsulinämie eine Änderung der Testosteron-, Androstendion-Konzentration

hervorrufen. Im Gegensatz dazu erzeugten Boudou et al. (2006) durch eine Hyperglykämie einen signifikanten Abfall der DHEA-Konzentration bei 8 gesunden jungen Männern.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Einfluss verschiedener Plasmaglukose-Konzentrationen auf die Konzentrationen von Testosteron, Androstendion, 17OH-Progesteron, DHEA, DHEAS und Cortisol zu untersuchen. Die Fragestellungen lauten:

1. Beeinflussen Hyperglykämie und Hypoglykämie die Androgen-Spiegel?
2. Gibt es im Versuchsverlauf Unterschiede zwischen den PCOS-Patientinnen und gesunden Probandinnen?
3. Wenn der Blutzuckerspiegel die Androgenspiegel beeinflusst, treten diese Veränderungen bei PCOS-Patientinnen und gesunden Frauen bei unterschiedlichen Blutzuckerspiegeln auf? Kommt es also möglicherweise zu einer Set-point-Verstellung beim PCOS?
4. Unterscheidet sich die Hypoglykämie induzierte Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, gemessen am Cortisol-Spiegel, bei den PCOS-Patientinnen von den gesunden Probandinnen?
5. Unterscheidet sich die hormonelle Antwort der weiblichen Probandinnen von der aus der Literatur bekannten hormonellen Reaktion männlicher Probanden?

2. Material und Methode

2.1. Die Probandinnen

7 PCOS-Patientinnen und 20 Kontrollprobandinnen konnten in die Studie eingeschlossen werden. Die Rekrutierung erfolgte über Aushänge im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Die PCOS-Patientinnen wurden zudem über die Sterilitätssprechstunde der Frauenklinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, für die Studie gewonnen. Die Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigte die Studie (Aktenzeichen 03-017 vom 19.02.2003). Die Probandinnen erhielten eine Aufwandsentschädigung von 70 €. In Tabelle 1 sind die Ein- und Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie dargestellt. Den Einschlusskriterien der PCOS-Patientinnen lag die Definition der Rotterdam ESHRE/ ASRM-Konsensus-Konferenz aus dem Jahr 2003 zu Grunde (Rotterdam ESHRE/ ASRM PCOS workshop group, 2003).

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie

	PCOS	Kontrollen
Einschlusskriterien	- Alter zwischen 18 und 35 Jahren	
	- 2 der 3 folgenden Kriterien: - Oligo-/ Amenorrhoe - Hyperandrogenämie/ Hyperandrogenismus - sonographisch poly- follikuläres Ovar	- regelmäßiger Zyklus - unauffälliger transvaginaler Sonographiebefund
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - hormonelle Kontrazeption oder hormonelle Therapie - Gravidität - Arterielle Hypertonie - Herzinsuffizienz - Herzrhythmusstörungen - Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 - Epilepsie - Apoplex oder Myokardinfarkt in der Anamnese - Allergie/ bekannte anaphylaktische Reaktionen - Nikotin- oder Alkoholabusus 	

2.2. Versuchsdurchführung

Nach schriftlicher Einwilligung erfolgte eine internistische und gynäkologische Untersuchung der Probandinnen. Ferner wurde eine Blutentnahme zur Bestimmung eines kleinen Blutbildes, der Elektrolyte, der Leberwerte und des Lipid- (Gesamt-, HDL-, VLDL-, LDL-Cholesterin) und Hormonstatus vorgenommen. Dieser schloss die Bestimmung von Östradiol, Testosteron, LH, FSH, DHEA, DHEAS, Prolaktin, Progesteron, 17OH-Progesteron, Androstendion und SHBG ein. Der freie Androgenindex (FAI) wurde nach folgender Formel berechnet: $\text{Testosteron (ng/ml)} \times 347 / \text{SHBG (nmol/l)}$.

Die Versuche erfolgten während der frühen Follikelphase zwischen dem 3. und 7. Zyklustag der Probandinnen. Die PCOS-Patientinnen erhielten zur Induktion einer Abbruchsblutung Medroxyprogesteronacetat (Climofen®) in einer Dosierung von 10mg täglich über 14 Tage. Die Versuche erfolgten dann ebenfalls 3-7 Tage nach Beginn der Blutung.

Die Teilnehmerinnen sollten am Vortag des Versuches eine ausreichende Nachtruhe sowie Nüchternheit ab 22 Uhr einhalten. Nach diesem Zeitpunkt wurde ihnen nur erlaubt, Wasser oder ungesüßten Tee zu sich zu nehmen. Ein Versuchstag begann um 7 Uhr morgens. Während des gesamten Versuches befanden sich die Probandinnen mit um etwa 60° erhöhtem Oberkörper im Bett in einem schallgeschützten und videoüberwachten Raum. An beiden Armen wurden venöse Zugänge gelegt. Eine Braunüle lag in einer Unterarmvene des dominanten Armes. Über diesen infundierten wir 20 %-ige Glukoselösung und Insulin. Der zweite Zugang wurde in entsprechender Position an der kontralateralen Seite fixiert und diente der Blutentnahme zur Hormonbestimmung und Bestimmung der Plasmaglukose-Konzentrationen. Um einen steten Blutfluss und arterialisiertes Blut zur Bestimmung der Hormone und der Plasmaglukose-Konzentration zu erhalten, wurde der Arm in einem Wärmekissen umwickelt gelagert. Beide Braunülen wurden mit langen Infusionsschläuchen verbunden, die in den Nebenraum geführt wurden, sodass die Probandinnen weder eine Änderung der Glukoseinfusionsrate noch den Zeitpunkt der Blutentnahmen wahrnehmen konnten.

Die Einstellung der Glukosekonzentrationen erfolgte nach der Glukose-Clamp-Technik, die von DeFronzo standardisiert und ausführlich beschrieben wurde (DeFronzo et al., 1979). Die Besonderheit unserer Studie war, dass während eines Glukose-Clamps unter einer kontinuierlichen Hyperinsulinämie verschiedene Plasmaglukose-Konzentrationen von Hyperglykämie bis Hypoglykämie durchlaufen wurden. Der Versuchsaufbau ist in Abbildung 5 schematisch dargestellt.

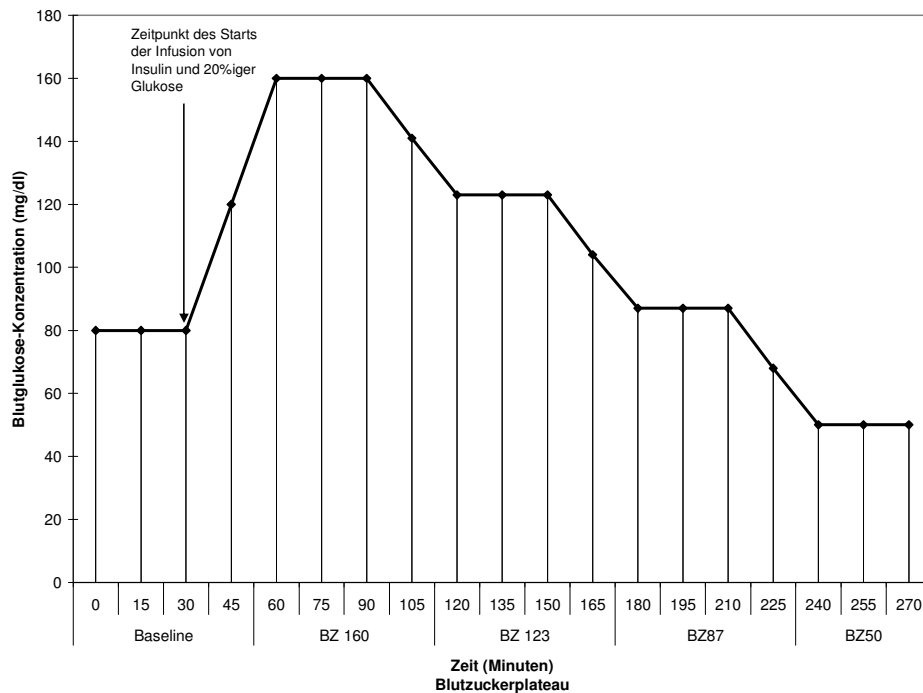


Abbildung 5 Schematische Darstellung des Versuchsablaufes

Die Versuche begannen mit einer 30-minütigen Baselinephase, in der weder Insulin noch Glukose infundiert wurde. Nach dieser Eingewöhnungsphase starteten wir die kontinuierliche Infusion von Insulin. Durch die Gabe von 20 %iger Glukose (Delta Select®), die mittels manueller Einstellung über ein Infusomat® segura System geregelt wurde, erfolgte nach einem 30-minütigen Zeitraum (Adjustierungsphase) die Einstellung des ersten Blutzuckerplateau von 160 mg/dl (Hyperglykämie). Dieses Plasmaglukose-Konzentration wurde über 30 Minuten konstant gehalten. Die Plasmaglukose-Konzentration wurde in einem Abstand von 5 Minuten kontrolliert und die Glukose-Infusion dementsprechend korrigiert. Sukzessiv durchlief jede Probandin dann die Plasma-Glukose-Plateaus von 123 mg/dl (milde Hyperglykämie), 87 mg/dl (Euglykämie) sowie 50 mg/dl (Hypoglykämie). Die Plateaus wurden jeweils über 30 Minuten gehalten, zwischen den Plateaus lagen Adjustierungsphasen von ebenfalls 30 Minuten.

Die benötigte Insulinmenge errechnete sich für eine 50ml Perfusorspritze nach folgender Formel: $13,5 \times 50 \times \text{kg Körpergewicht} / 40\,000$. Das Insulin (Insuman® rapid) wurde mit einer Geschwindigkeit von 11,3ml/h über ein Perfusor® segura System infundiert.

Alle 15 Minuten nahmen wir Blut ab, aus dem die Androgene 17OH-Progesteron, Androstendion, DHEA, DHEAS, Cortisol und Testosteron bestimmt wurden. Aufgrund der

hohen Stabilität des SHBG wurde der freie Androgenindex nur vor Versuchsbeginn bestimmt. Den Blutdruck der Probandinnen kontrollierten wir nach der Riva-Rocci-Methode in regelmäßigen Abständen. Außerdem wurde ihr Puls gemessen. Nach Beendigung des Hypoglykämie-Plateaus stoppten wir die Insulin-Zufuhr und stabilisierten den Blutzuckerspiegel der Probandinnen.

Neben der vorliegenden Arbeit erfolgte die Anfertigung einer weiteren auf diesen Versuchen basierenden Arbeit, die sich mit den Hormonen FSH, LH, Östradiol, Prolaktin und Leptin befasst.

2.3. Analytische Methoden

Die Blutglukosekonzentration wurde mittels Glukose-Dehydrogenase-Methode gemessen (HemoCue® B-Glukose-Analyzer, Ängelholm, Schweden). Die intra- und inter-Assay Variationskoeffizienten (VK) betragen: <3,5 % bzw. <2,7. Seruminulin, C-Peptid, Cortisol und Androstendion wurden durch kommerziell erhältliche Immunoassays (Immulate, DPC, Los Angeles, USA) bestimmt. Die intra- und inter-Assay Variationskoeffizienten betragen für Insulin: <5,2 % bzw. <6,1 %, für C-Peptid: <7,6 % bzw. <10,5 %, für Cortisol: <5,8 % bzw. <6,3 % und für Androstendion <9,1 %, bzw. <15,2 %. Die Bestimmung von Testosteron und DHEAS erfolgte in der Frauenklinik der Lübecker Universität durch Einsatz von Elektrochemie-Lumineszenz Immunoassays (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland), deren Variationskoeffizienten für Testosteron <4,6 % bzw. <7,4 % und für DHEAS <3,2 % bzw. <2,5 % betragen. DHEA und 17OH-Progesteron wurden mittels ELISA bestimmt (Active® DHEA EIA DSL-10-9000 und Active® 17 α -OH-Progesterone DSL-10-6800, DSL, Inc. Webster, Texas, USA) mit den Variationskoeffizienten <7,1 %, bzw. <0,0 % gemessen und <5,1 %, bzw. <6,8 %.

2.4. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software SPSS 11.5 für Windows. Alle Werte werden, sofern nicht explizit anders beschrieben, als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben. Der statistische Vergleich der Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen während der Versuche basiert auf ANOVA-Varianzanalysen für wiederholte Messungen. Die über die Dauer der Versuche benötigten Dextrosemengen wurden mittels einfacher univariater Regressionsanalyse beschrieben, wobei Glukose (ml/ h) die abhängige und die Zeit (Minuten) die unabhängige Variable darstellt.

Zur graphischen Darstellung der Beobachtungen der Baselinephase in beiden Gruppen wurden Box-and-Whisker-Plots gewählt. Diese geben einen ersten Eindruck über die Eigenschaften der Verteilung wie Zentrum, Streuung, Symmetrie und Schiefe. Der statistische Vergleich der Baselinedaten erfolgte mittels eines Verfahrens zur Analyse zweier unabhängiger Stichproben. Das hier verwendete Procedere basiert auf einem Resampling-Mechanismus, bei dem p-Werte durch Permutation der Gruppenzugehörigkeit geschätzt werden. Auf gleichem Prinzip beruhend erfolgte ein globaler Vergleich der Gruppen „PCOS“ und „Kontrollen“. Diese Vorgehensweise hat unter anderem zur Konsequenz, dass die ermittelten p-Werte nicht fest, sondern stochastisch sind. Folglich werden bei Einsatz der genannten Resamplingverfahren zur Bestimmung von p-Werten auch Standardabweichungen der Schätzungen angegeben.

Um globale Signifikanzen für die einzelnen Blutzuckerstufen innerhalb einer Gruppe zu berechnen, wurde der nicht-parametrische Friedmann-Test durchgeführt. Im Falle von signifikanten Ergebnissen schlossen sich paarweise Vergleiche mit Hilfe des Wilcoxon-Tests an, um den signifikanten Unterschied zu lokalisieren. Im Falle von multiplen Tests wurde das Signifikanzniveau jeweils nach der Bonferroni-Holm-Methode adjustiert.

Zur graphischen Darstellung der in den beiden Gruppen erhaltenen Ergebnisse dienen Verlaufskurven, in denen die Hormonkonzentrationen gegen die fünf verschiedenen Blutzuckerstufen aufgetragen sind. Auch bei diesen Grafiken werden arithmetische Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben, letztere sind durch vertikale Strecken gekennzeichnet. Um die Variabilität pro Proband im Vergleich zu der Variabilität innerhalb einer Gruppe ausdrücken zu können, wurde der Intraclass-Korrelationskoeffizient (ICK) bestimmt. Ein klassisches Verfahren zur Schätzung dieses Koeffizienten basiert auf der Quadratsummenzerlegung der Varianzanalyse der einfach hierarchischen Klassifikation. Dabei können allerdings negative Werte auftreten, wenn die Variabilität pro Gruppe größer ist als

diejenige pro Proband. Da dies bei den erhobenen Daten der Fall war, wurde der entsprechende positive Schätzer nach Hartung verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Charakteristika der Probandinnen

Es konnten 20 gesunde Kontrollen und 7 PCOS-Patientinnen untersucht werden. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ergaben sich hinsichtlich des Taillen-Hüft-Quotienten und des Nackenumfanges. Der Body-Mass Index der PCOS-Patientinnen ist im Vergleich zu den Kontrollprobandinnen erhöht. Dieser Unterschied ergab jedoch keine statistische Signifikanz.

Die nüchtern gemessenen Plasmaglukose-Konzentrationen waren in den beiden Gruppen vergleichbar. Ebenso zeigen die Cholesterin- und Triglyzeridwerte keinen signifikanten Unterschied. Die Probandinnen mit PCOS weisen im Vergleich zu den Kontrollprobandinnen einen signifikant erhöhten freien Androgenindex (FAI) auf. Einen Überblick über diese Parameter gibt Tabelle 3.

Tabelle 3: Vergleich der klinischen Parameter der Probandinnen mit PCOS und der gesunden Kontrolle

	Kontrollen	PCOS-Patientinnen	p-Wert
Anzahl (n)	20	7	
Alter (Jahre)	25,6 ± 2,2	26,8 ± 3,8	0,51
Nackenumfang (cm)	33,7 ± 1,2	36,8 ± 2,8	0,002
Taillen-Hüft-Quotient	0,74 ± 0,5	0,79 ± 0,9	0,033
BMI (kg/m ²)	21,6 ± 2,1	28,0 ± 5,3	0,08
Plasmaglukose-Konzentration ¹ (mg/dl)	79,02 ± 1,49	75,81 ± 1,03	0,73
Gesamt-Cholesterin (mmol/l)	4,21 ± 0,4	5,04 ± 1,1	0,23
LDL (mmol/l)	2,31 ± 0,5	3,26 ± 0,9	0,11.
HDL (mmol/l)	1,58 ± 0,2	1,36 ± 0,2	0,15
Triglyceride (mmol/l)	0,78 ± 0,3	1,49 ± 0,8	0,18
Freier Androgen Index ²	3,49 ± 2,25	9,68 ± 6,31	0,002

¹nüchtern, ²Berechnet nach der Formel: Testosteron (ng/ml) x 347/ SHBG (nmol/l).

3.2. Glukose, Insulin und C-Peptid im Versuchsverlauf

3.2.1. Plasmaglukose-Konzentration

Die angestrebten Plasmaglukose-Konzentrationen der verschiedenen Plateaus wurden, wie in Abbildung 6 gezeigt, in beiden Probandengruppen erreicht und über die Dauer der Plateaus stabil gehalten.

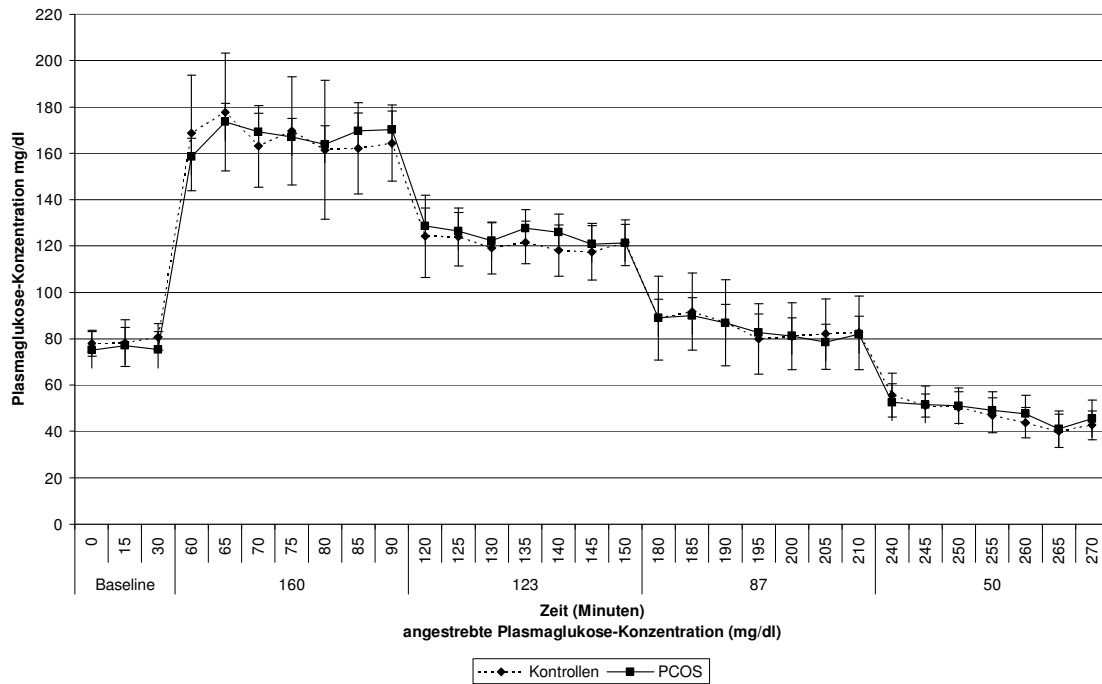


Abbildung 6: Plasmaglukose-Konzentration (Mittelwert \pm Standardabweichung) der beiden Probandengruppen im Verlauf des Versuches. Plasmaglukose-Konzentrationen zwischen den Plateaus werden nicht dargestellt.

3.2.2. Dextrose-Infusionsrate

Die Probandinnen mit PCOS benötigten während des gesamten Clamp-Versuchs signifikant weniger Glukose pro kg Körpergewicht zum Erreichen der angestrebten Plateaus als die Kontrollen ($p = 0,03$) (Abbildung 7).

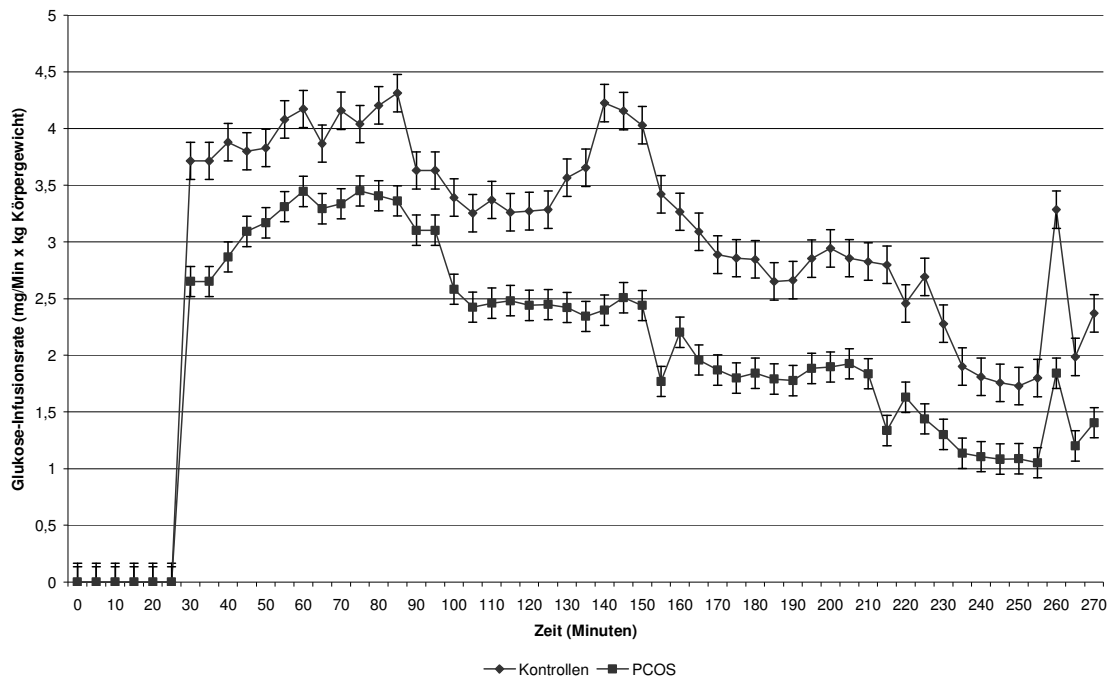


Abbildung 7: Dextrose-Infusionsrate (ml/(min x kg Körpergewicht)) der PCOS-Patientinnen und Kontrollen

3.2.3. Insulin

Die nüchtern gemessene Insulin-Konzentration der Probandinnen mit PCOS war signifikant höher als die der Kontrollen ($p < 0,001$). Wie in Abbildung 8 gezeigt, lag die Insulin-Konzentration der Frauen mit PCOS auch während des gesamten Clamp-Versuchs signifikant über der Kontrollgruppe ($p < 0,05$).

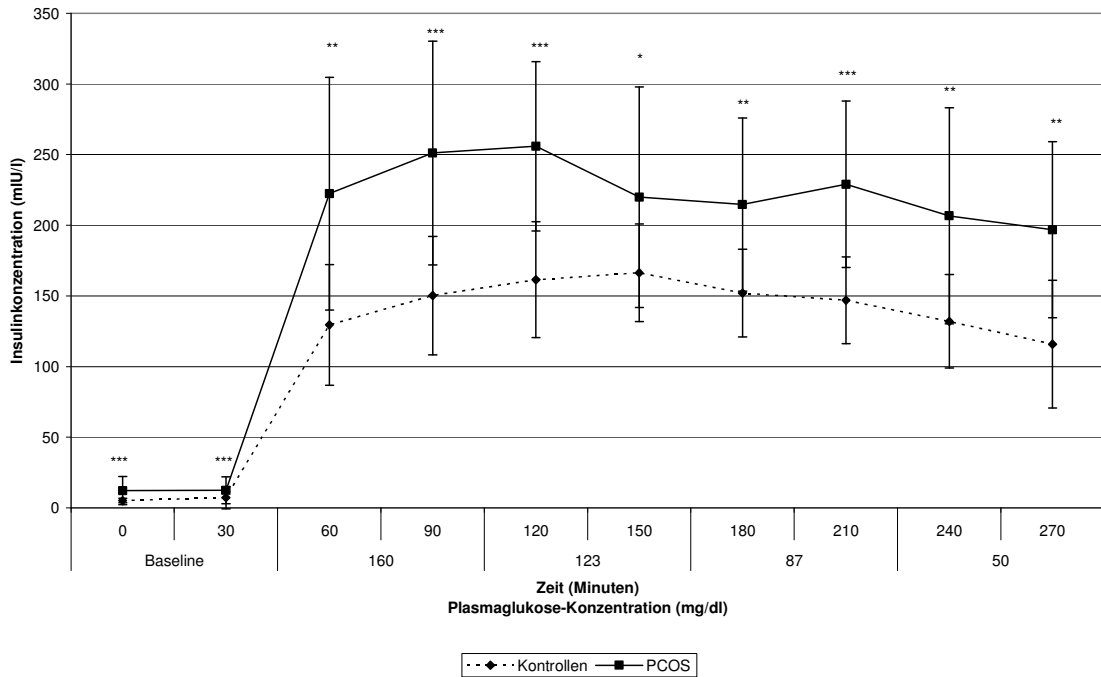


Abbildung 8: Insulin-Konzentration (pmol/l) der beiden Probandengruppen im Verlauf des Versuches. Signifikante Unterschiede zwischen der PCOS-Gruppe und der Kontrollgruppe sind gekennzeichnet (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

3.2.4. C-Peptid

In der Baselinephase war die C-Peptid-Konzentration der PCOS-Patientinnen signifikant höher als die der Kontrollen ($p < 0,05$). In beiden Gruppen stieg, wie in Abbildung 9 ersichtlich, die Konzentration des C-Peptids mit Beginn der Insulininfusion, blieb während der Hyperglykämie (160 mg/dl und 123 mg/dl) konstant und sank dann während der Euglykämie wieder ab. Die Konzentration des C-Peptids war während der Hyperglykämie in beiden Gruppen signifikant höher als während der Hypoglykämie ($p < 0,005$).

Mit Beginn der Hypoglykämie erreichte die C-Peptid-Konzentration in der Gruppe der Kontrollprobandinnen wieder das Niveau der Baseline-Phase, in der Gruppe der PCOS-Probandinnen dagegen blieb sie signifikant erhöht im Vergleich zum nüchtern gemessenen Wert ($p = 0,025$). Während des gesamten Versuches lag die mittlere Konzentration des C-Peptids in der PCOS-Gruppe signifikant über der der Kontrollgruppe.

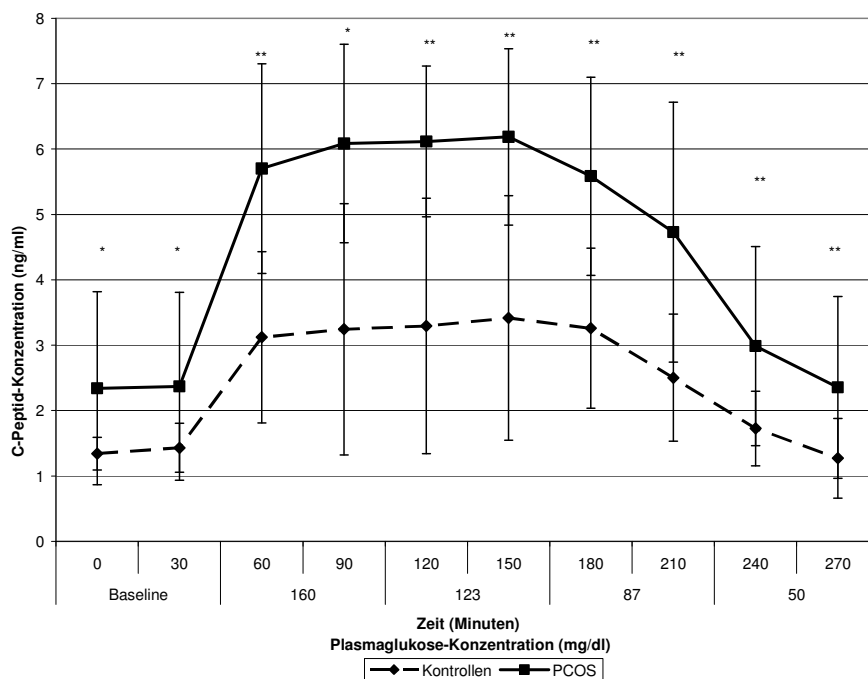


Abbildung 9: Konzentration des C-Peptids (ng/ml) in den beiden Probandengruppen im Verlauf des Versuchs. Signifikante Unterschiede zwischen der PCOS-Gruppe und der Kontrollgruppe sind gekennzeichnet (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

3.3. Androgen-Konzentrationen im Versuchsverlauf

3.3.1. Testosteron

3.3.1.1. Testosteron-Konzentration während der Baseline

Während der Baseline war die Testosteron-Konzentration der PCOS-Patientinnen signifikant höher als die der Kontrollen ($0,73 \pm 0,21$ ng/ml $0,42 \pm 0,22$ ng/ml; $p = 0,002$) (Abbildung 10). Auch der freie Androgenindex war bei den PCOS-Patientinnen signifikant höher als bei den Kontrollen ($p = 0,002$) (Tabelle 3). Mit 3,49 lag der freie Androgenindex der Kontrollen im Normbereich, während er mit 9,68 bei den PCOS-Patientinnen deutlich erhöht war.

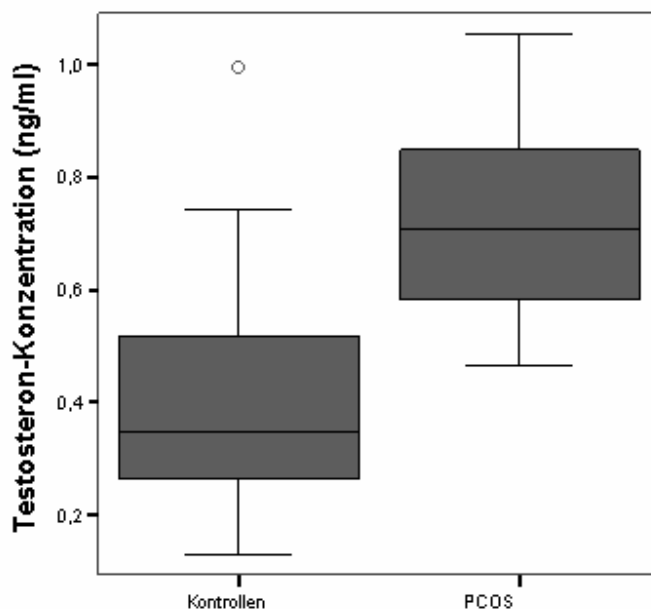


Abbildung 10: Testosteron-Konzentration der PCOS-Patientinnen und der Kontrollen während der Baseline

3.3.1.2. Testosteron-Konzentration im Versuchsverlauf

In beiden Gruppen änderte sich die Testosteron-Konzentration während der verschiedenen Plasmaglukose-Konzentrationen nicht signifikant (Abbildung 11). Während des gesamten Versuchsverlaufs lagen die Testosteron-Konzentrationen der PCOS-Patientinnen signifikant über der der Kontrollen ($p = 0,0006$).

Die Intraclass-Korrelationskoeffizienten betragen 0,0078 und 0,0079 (Kontrollen und PCOS). Das bedeutet, dass die Testosteron-Konzentration, die bei einer einzelnen Probandin im

Versuchsverlauf gemessen wurden, weniger Schwankungen aufweist als die Konzentrationen der Probandinnen einer Gruppe.

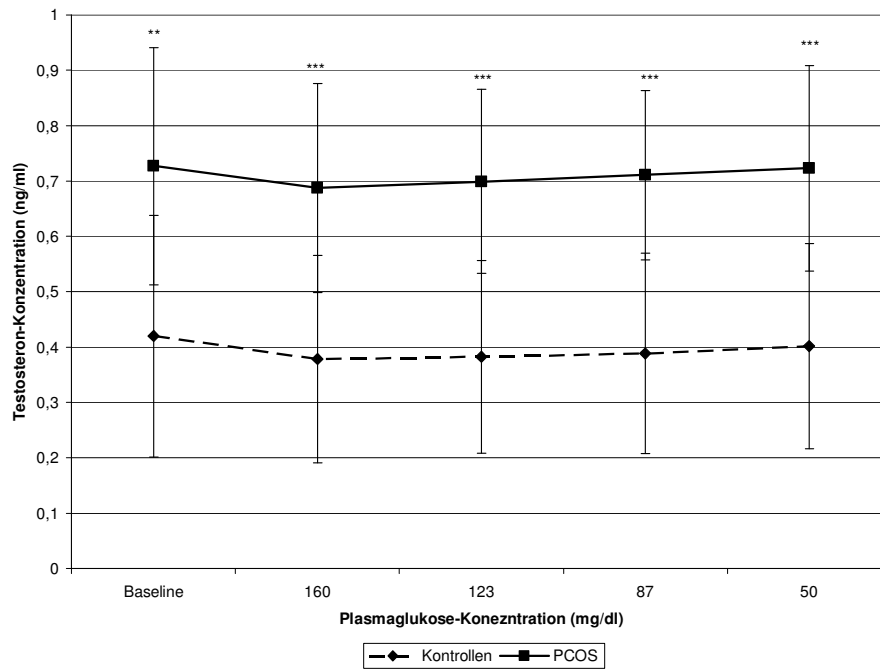


Abbildung 11: Änderung der Testosteron-Konzentration bei PCOS-Patientinnen und Kontrollen in Abhängigkeit von der Plasmaglukose-Konzentration. Signifikante Unterschiede zwischen der PCOS-Gruppe und der Kontrollgruppe sind gekennzeichnet (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

3.3.2. Androstendion

3.3.2.1. Androstendion-Konzentration während der Baseline

Die Androstendion-Konzentration der PCOS-Patientinnen während der Baseline war im Vergleich zu der der Kontroll-Probantinnen signifikant erhöht ($2,96 \pm 0,75$ ng/ml vs. $2,42 \pm 0,72$ ng/ml; $p=0,0454$) (Abbildung 12).

3.3.2.2. Androstendion-Konzentration im Versuchsverlauf

In keiner der beiden untersuchten Gruppen fand sich eine signifikante Änderung der Androstendion-Konzentrationen während der verschiedenen Plasmaglukose-Konzentrationen. Im globalen Vergleich ist die Konzentration des Androstendions bei den PCOS-Patientinnen während des Versuches signifikant höher als die der Kontrollen ($p=0,0174$). Abbildung 13 zeigt, dass diese Unterschiede jedoch im paarweisen Vergleich nur während der Baseline und während der Plasmaglukose-Konzentrationen von 123 mg/dl und von 87 mg/dl signifikant unterschiedlich waren.

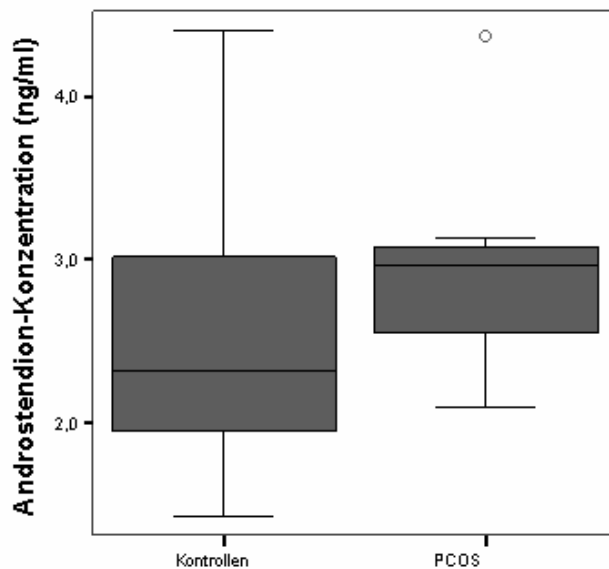


Abbildung 12: Androstendion-Konzentration der PCOS-Patientinnen und der Kontrollen während der Baseline

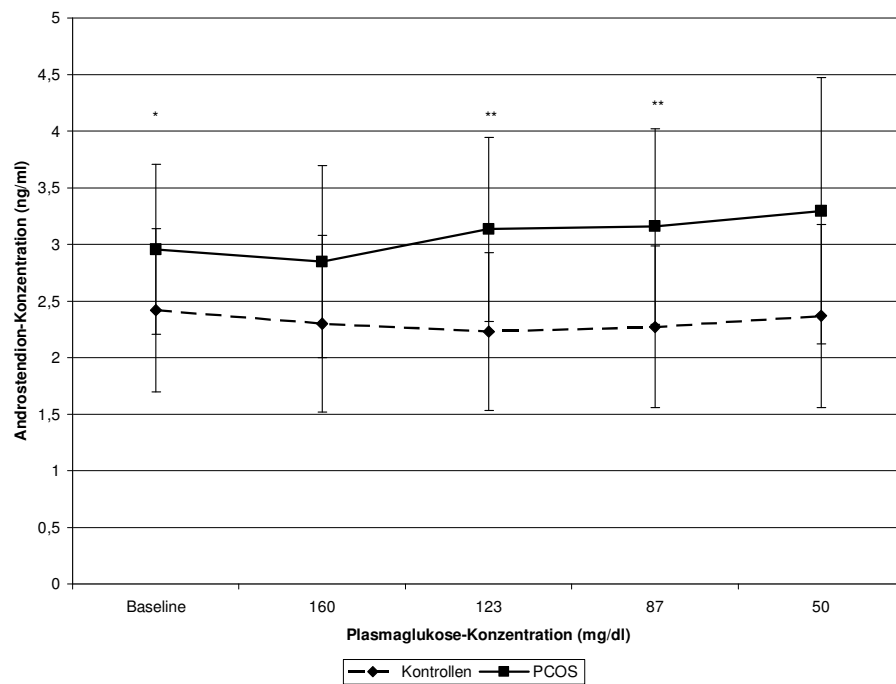


Abbildung 13: Änderung der Androstendion-Konzentration bei PCOS-Patientinnen und Kontrollen in Abhängigkeit von der Plasmaglukose-Konzentration. Signifikante Unterschiede zwischen der PCOS-Gruppe und der Kontrollgruppe sind gekennzeichnet (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

3.3.3. 17OH-Progesteron

3.3.3.1. 17OH-Progesteron-Konzentrationen während der Baseline

Die nüchtern gemessenen 17OH-Progesteron-Konzentrationen unterschieden sich nicht signifikant zwischen PCOS- und Kontrollgruppe ($1,05 \pm 0,29$ ng/ml vs. $0,97 \pm 0,10$ ng/ml, $p=0,13$) (Abbildung 14).

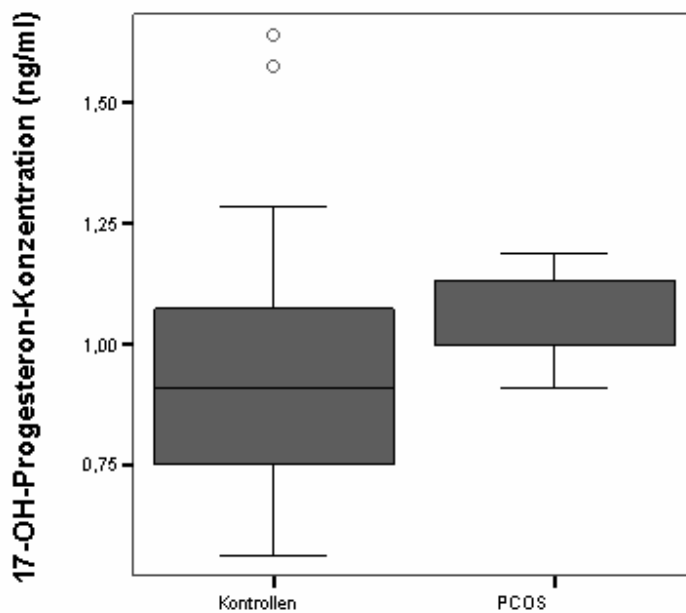


Abbildung 14: 17OH-Progesteron-Konzentration der PCOS-Patientinnen und der Kontrollen während der Baseline

3.3.3.2. 17OH-Progesteron-Konzentrationen im Versuchsverlauf

Die gemessenen Änderungen der 17OH-Progesteron-Konzentration während der unterschiedlichen Plasmaglukose-Stufen waren in keiner der beiden Gruppen signifikant (Abbildung 15).

Im globalen Vergleich zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der 17OH-Progesteron-Konzentration der PCOS-Patientinnen und der der gesunden Kontrollen ($p=0,03$). Die mittlere 17OH-Progesteron-Konzentration der PCOS-Patientinnen war signifikant höher als die der Kontrollgruppe. Vergleiche der einzelnen Plasmaglukose-Plateaus ergeben jedoch einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen nur für die milde Hyperglykämie (123mg/dl) ($p=0,03$).

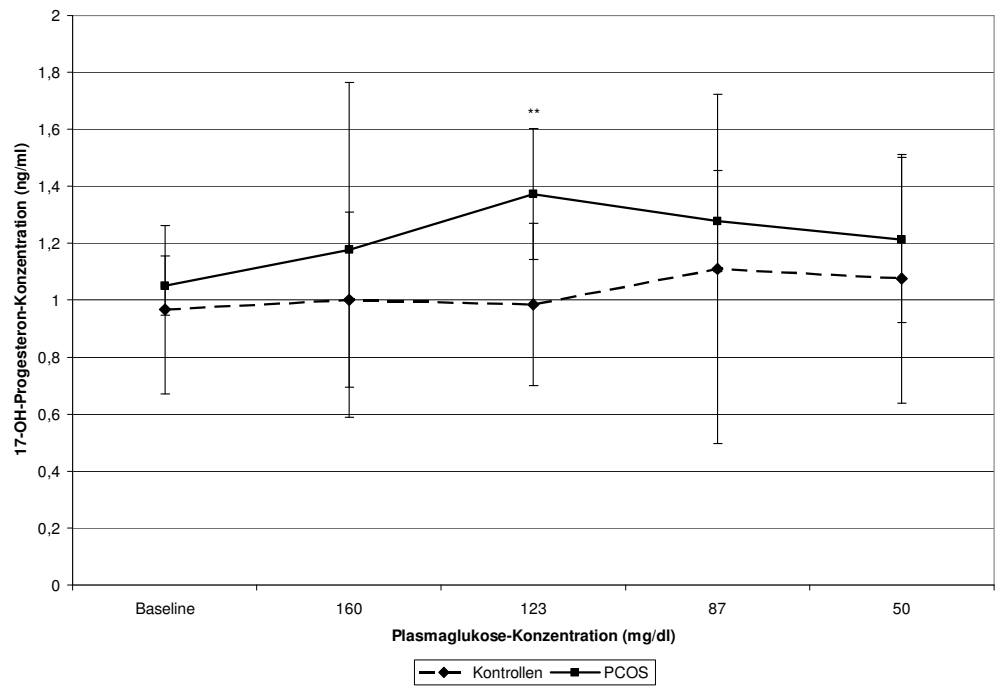


Abbildung 15: Änderung der 17-OH-Progesteron-Konzentration bei PCOS-Patientinnen und gesunden Kontrollen in Abhängigkeit von Blutglukose-Konzentration. Signifikante Unterschiede zwischen der PCOS-Gruppe und der Kontrollgruppe sind gekennzeichnet (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

3.3.4. DHEA

3.3.4.1. DHEA-Konzentrationen während der Baseline

Die durchschnittliche DHEA-Konzentration während der Baseline war in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der PCOS-Gruppe ($66,50 \pm 32,67$ ng/ml vs. $44,61 \pm 14,46$ ng/ml; $p=0,02$). Dies zeigt Abbildung 16.

3.3.4.2. DHEA-Konzentration im Versuchsverlauf

Die DHEA-Konzentrationen änderten sich in der Hyperglykämie weder in der PCOS-Gruppe noch in der Kontrollgruppe. In beiden Gruppen stieg die DHEA-Konzentration jedoch in der Hypoglykämie signifikant an (PCOS-Gruppe: $p = 0,04$, Kontrollgruppe: $p = 0,03$). Im Versuchsverlauf blieb die DHEA-Konzentration der gesunden Kontrollen höher als die der Probandinnen mit PCOS, allerdings war der Unterschied zwischen den Gruppen im Versuchsverlauf nicht signifikant (Abbildung 17).

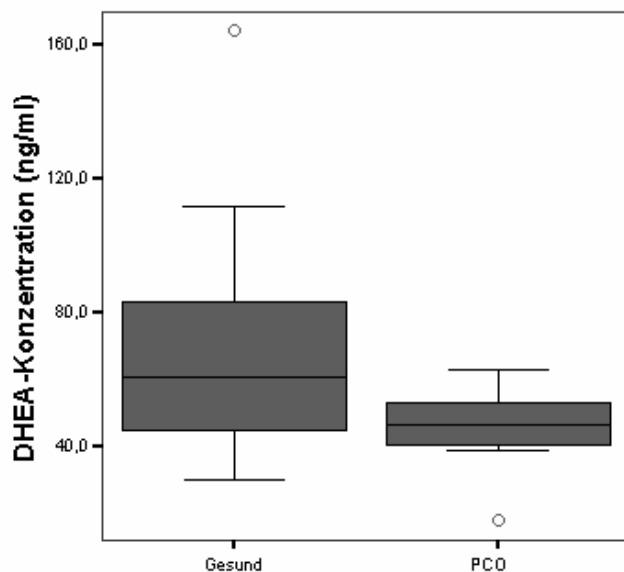


Abbildung 17: DHEA-Konzentration der PCOS-Patientinnen und der Kontrollen während der Baseline

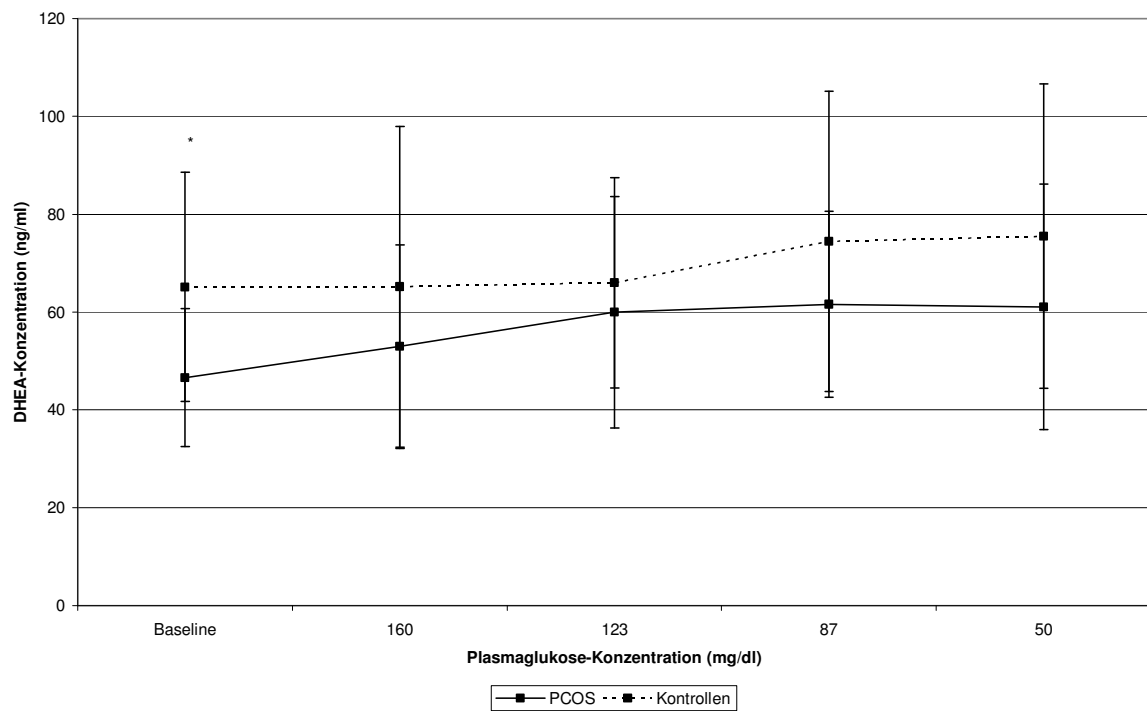


Abbildung 18: Änderung der DHEA-Konzentration bei PCOS-Patientinnen und gesunden Kontrollen in Abhängigkeit von der Plasmaglukose-Konzentration. Signifikante Unterschiede zwischen der PCOS-Gruppe und der Kontrollgruppe sind gekennzeichnet (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.)

3.3.5. DHEAS

3.3.5.1. DHEAS-Konzentrationen während der Baseline

Die mittlere Konzentration des DHEAS war bei den Probandinnen mit PCOS im Vergleich zu der der Kontrollen leicht erhöht ($2,60 \pm 2,01 \mu\text{mol/l}$ vs. $3,60 \pm 1,21 \mu\text{mol/l}$) (Abbildung 19). Hierfür ergab sich ein statistischer Trend ($p = 0,08$).

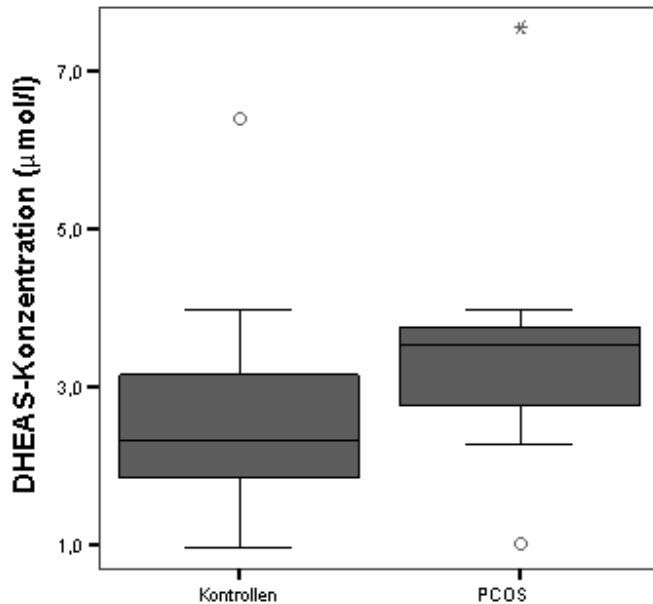


Abbildung 19: DHEAS-Konzentration der PCOS-Patientinnen und der Kontrollen während der Baseline

3.3.5.2. DHEAS-Konzentrationen im Versuchsverlauf

Die DHEAS-Konzentration änderte sich im Verlauf des Versuches weder in der Gruppe der Kontrollen noch in der Gruppe der Frauen mit PCOS signifikant. Abbildung 20 zeigt während der verschiedenen Blutzuckerstufen nahezu gleich bleibende Konzentrationen. Auffällig waren sowohl für die Kontrollgruppe als auch für die PCOS-Gruppe niedrige Intraclass-Korrelationskoeffizienten ($r = 0,0011$ vs. $r = 0,0015$), die diese geringen Konzentrationsschwankungen für jede einzelne getestete Probandin belegen.

Im Verlauf des Versuches blieben die DHEAS-Konzentrationen bei den PCOS-Patientinnen wie während der Baseline im Vergleich zu den gesunden Kontrollen erhöht. Hierfür ergibt sich ebenfalls ein Trend, ohne aber statistische Signifikanz zu erreichen ($p = 0,07$).

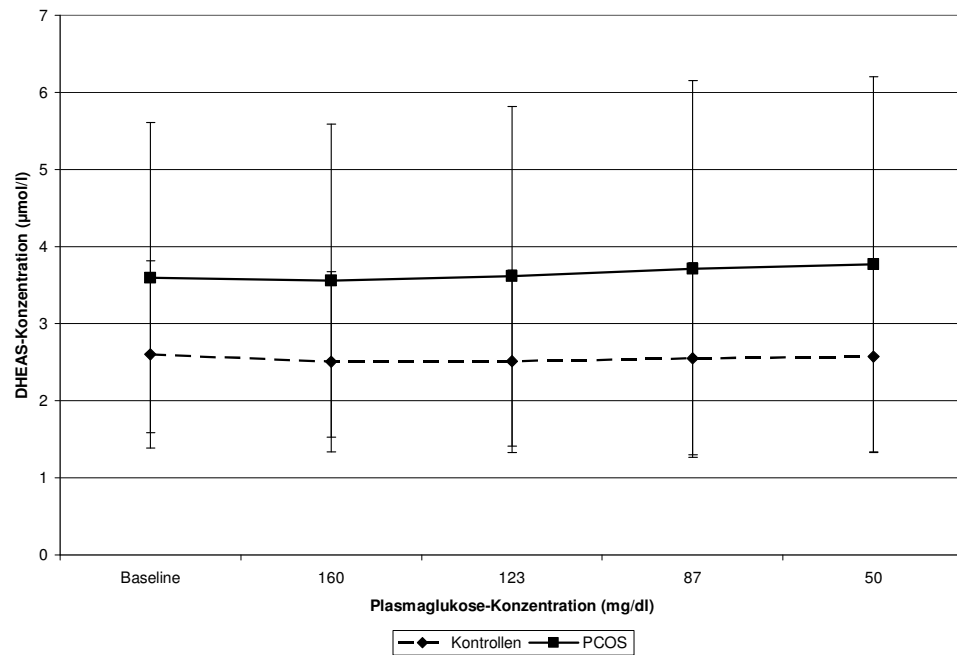


Abbildung 20: Änderung der DHEAS-Konzentration bei PCOS-Patientinnen und Kontrollen in Abhängigkeit von der Plasmaglukose-Konzentration. Signifikante Unterschiede zwischen der PCOS-Gruppe und der Kontrollgruppe sind gekennzeichnet (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

3.3.6. Cortisol-Konzentration

3.3.6.1. Cortisol-Konzentration während der Baseline

Während der Baseline war die Cortisol-Konzentration in der Gruppe der Probandinnen mit PCOS signifikant ($p < 0,034$) niedriger als die Konzentration, die in der Kontrollgruppe gemessen wurde (Abbildung 21).

3.3.6.2. Cortisol-Konzentration im Versuchsverlauf

Während der Hyperglykämie kam es in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Baseline zu einem signifikanten Abfall der Cortisol-Konzentration ($p = 0,008$), die im weiteren Verlauf auf diesem Niveau blieb. Auch in der Gruppe der PCOS-Probandinnen fiel die Cortisol-Konzentration im Vergleich zur Baseline signifikant ab ($p < 0,001$). Im weiteren Versuchsverlauf, in milder Hyperglykämie, Eu- und Hypoglykämie, entsprach die Cortisol-Konzentration in der PCOS-Gruppe wieder dem Baseline-Niveau (Abbildung 21).

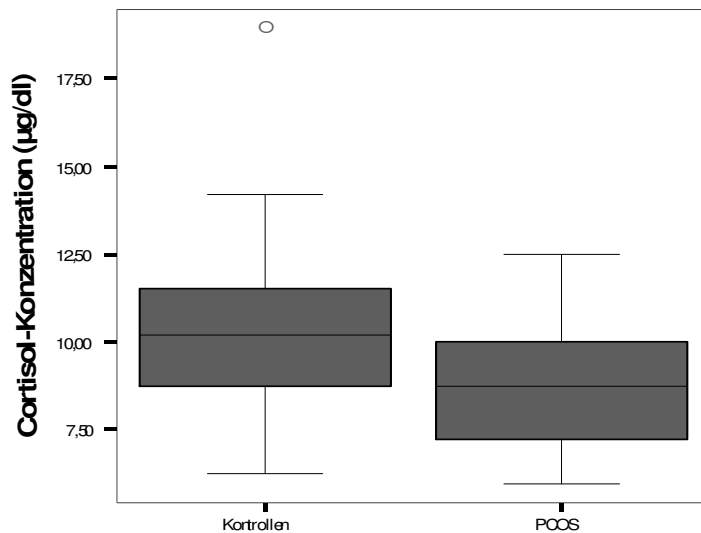


Abbildung 21: Cortisol-Konzentration der PCOS-Patientinnen und der Kontrollen während der Baseline

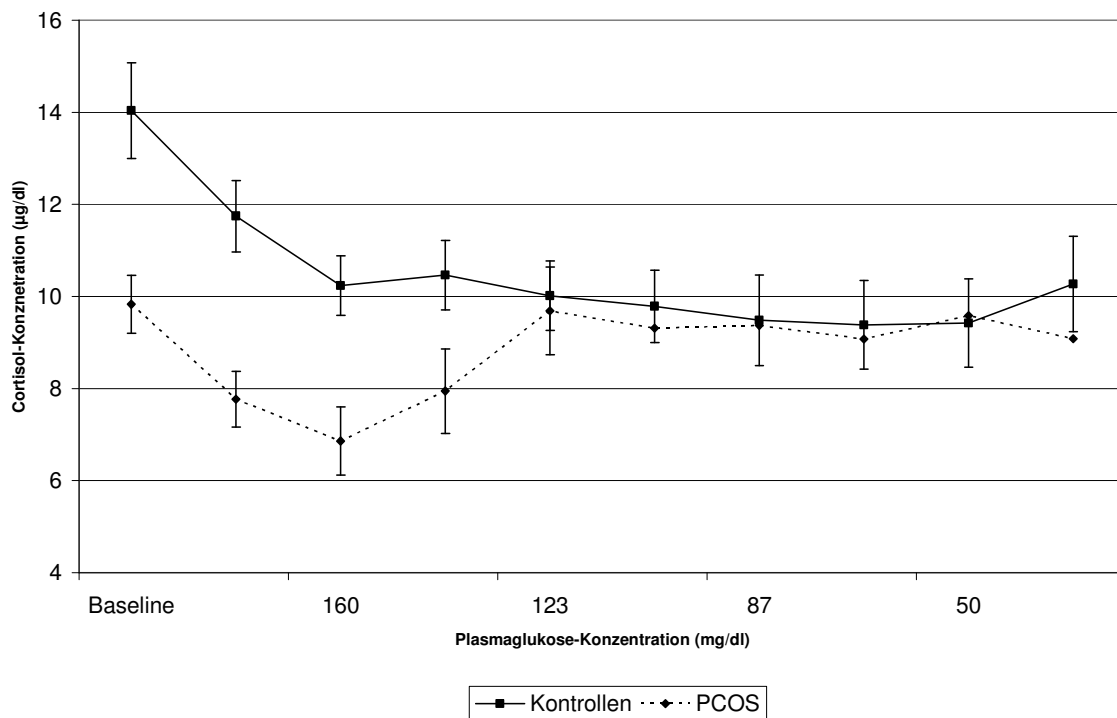


Abbildung 22: Änderung der Cortisol-Konzentration bei PCOS-Patientinnen und Kontrollen in Abhängigkeit von der Plasmaglukose-Konzentration. Signifikante Unterschiede zwischen der PCOS-Gruppe und der Kontrollegruppe sind gekennzeichnet (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

4. Diskussion

4.1. Metabolische Aspekte

4.1.1 Charakteristika der Probandinnen

Die Probandinnen der PCOS-Gruppe stimmten hinsichtlich des Durchschnittsalters gut mit der Kontrollgruppe überein. Ihr Stoffwechselprofil wie auch die Körpermaße (Nackenumfang, Taille-Hüft-Quotient und BMI) weisen Merkmale auf, die die Entwicklung eines Metabolischen Syndroms begünstigen. Auch wenn der Vergleich des BMI der beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied erbrachte, lag der durchschnittliche BMI nach der WHO-Klassifikation in der Kontrollgruppe mit $21,6 \text{ kg/m}^2$ im Bereich des Normalgewichts, während der mittlere BMI der PCOS-Patientinnen mit $28,0 \text{ kg/m}^2$ einem Übergewicht entsprach (WHO, 2006). Die fehlende Signifikanz des Unterschieds bezüglich des BMI ist möglicherweise auf die geringe Gruppengröße der PCOS-Patientinnen zurückzuführen. Der Unterschied hinsichtlich des BMI, wenngleich er nicht signifikant ist, muss bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden.

Der mittlere Nüchtern-Cholesterinwert war bei den Probandinnen mit PCOS höher als bei den Kontrollen. Mit $5,04 \text{ mmol/l}$ lag er jedoch noch nicht im Bereich einer Hypercholesterinämie. In der Kontrollgruppe wurden eine niedrigere durchschnittliche LDL- und höhere durchschnittliche HDL-Cholesterin- und Triglyceridkonzentrationen gemessen. Diese Unterschiede waren nicht von statistischer Signifikanz, entsprechen aber in ihrer Tendenz den bereits in der Einleitung beschriebenen typischen Veränderungen beim PCOS (Holte et al., 1994; Talbott et al., 1995; Wild et al., 2000), die mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergehen.

4.1.2. Insulin und C-Peptid

Die PCOS-Patientinnen wiesen signifikant erhöhte nüchterne Seruminsulin-Konzentration auf. Eine Hyperinsulinämie ist typisch für dieses Krankheitsbild. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, wird der Hyperinsulinämie eine wichtige Rolle in der Pathogenese der PCOS zugeschrieben (Schröder et al., 2004). Die Hyperinsulinämie ist als eine kompensatorische Erhöhung der Insulin-Sekretion auf Grund einer peripheren Insulinresistenz zu verstehen. Zusätzlich wurden Defekte der pankreatischen β -Zellen in Form einer übermäßig starken Insulin-Antwort diskutiert (Dunaif und Thomas, 2001). Weitere Untersuchungen ergaben, dass

neben einer beobachteten Erhöhung der Insulin-Sekretion zusätzlich eine verminderte Insulin-Clearance zur Erhöhung der Insulin-Konzentration beiträgt (O'Meara et al., 1993).

Die Konzentration des C-Peptids war in der PCOS-Gruppe zu Beginn der Versuche verglichen mit den Kontrollen signifikant erhöht. Dies entspricht einer erhöhten basalen Insulinproduktion, die zusammen mit einem verminderten hepatischen Abbau zur Hyperinsulinämie beim PCOS beiträgt (Dunaif, 1997).

Mit dem Starten der Insulin-Infusion stiegen die Konzentrationen an Insulin und C-Peptid bei den PCOS-Patientinnen und in der Kontrollgruppe an, jedoch signifikant stärker in der PCOS-Gruppe als in der Kontrollgruppe. Während des gesamten Glukose-Clamps fiel bei den PCOS-Patientinnen im Vergleich zu den Kontrollen eine signifikant erhöhte C-Peptid-Konzentration auf. Diese Beobachtung verdeutlicht, dass trotz der exogenen Zufuhr von Insulin während des hyperinsulinämischen Glukose-Clamps die endogene Insulin-Produktion bei den Patientinnen mit PCOS gegenüber den gesunden Frauen erhöht war.

4.1.2. Plasmaglukose-Konzentration und Glukoseinfusionsrate

Die angestrebten Plasmaglukose-Plateaus konnten in beiden Gruppen gut erreicht und relativ stabil über die Zeit gehalten werden. Obwohl sich PCOS-Patientinnen und Kontrollen hinsichtlich des nüchtern gemessenen Glukose-Spiegels nicht unterschieden, war der Glukose-Bedarf zum Erreichen der angestrebten Plasmaglukose-Konzentration bei den PCOS-Patientinnen signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Diese Glukosemenge gibt Hinweise auf die Insulinsensitivität. Nach etwa 30 Minuten liegt ein Fließgleichgewicht vor, in dem die infundierte Glukosemenge der im peripheren Gewebe metabolisierten und somit der Wirksamkeit des Insulins entspricht. Zusammen mit den signifikant erhöhten Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen weist dies auf eine reduzierte Glukosetoleranz der PCOS-Patientinnen hin (De Fronzo et al., 1979).

Eine meist bei den PCOS-Patientinnen vorliegende Adipositas kann eine Ursache für eine gestörte Glukosetoleranz darstellen (Ehrmann et al., 1995, Meirow et al., 1995, Dunaif, 1997). Obwohl der Unterschied zwischen PCOS-Patientinnen und Kontrollen hinsichtlich des BMI nicht signifikant ist, kann der höhere BMI der PCOS-Patientinnen jedoch für die geringere Glukosetoleranz mitverantwortlich sein. Andererseits konnten Arbeiten widerlegen, dass allein die Adipositas die gestörte Glukosetoleranz beim PCOS bedingt, da eine Hyperinsulinämie mit verminderter Glukosetoleranz auch bei schlanken PCOS-Patientinnen gefunden wird (Dunaif et al., 1995; Dunaif, 1997). Unterstützt werden diese Erkenntnisse durch Daten, die belegen, dass

die Ursache der Insulinresistenz schlanker PCOS-Patientinnen nicht in der Fettmasse, sondern unter anderem in der für PCOS-Patientinnen charakteristischen Hyperandrogenämie zu suchen ist (Elkind-Hirsch et al., 1993; Moghetti et al., 1996). Neben der Adipositas ist also das PCOS selbst für die Hyperinsulinämie und die gestörte Glukosetoleranz verantwortlich. Eine Adipositas kann diese jedoch verstärken.

Zusammenfassend weisen die PCOS-Patientinnen dieser Studie im Vergleich zu den normalgewichtigen gesunden Kontrollen eine deutlich erhöhte Insulin-Sekretion sowie eine reduzierte Glukosetoleranz mit folglich verminderter peripherer Glukose-Aufnahme auf und zeigen damit die typischen metabolischen Charakteristika des PCOS.

4.2. Androgene

4.2.1. Testosteron

Zu Beginn des Versuchs fand sich eine signifikante Erhöhung des Testosterons bei den PCOS-Patientinnen gegenüber den Kontrollen. Dies liegt in der Definition des PCOS begründet, die eine laborchemische Hyperandrogenämie oder einen klinischen Hyperandrogenismus beinhaltet.

4.2.1.1. Entwicklung der Testosteron-Konzentration während der Euglykämie

Die in unserer Studie erzeugte hyperinsulinämischen Euglykämie hatte weder bei den gesunden Probandinnen noch bei den PCOS-Patientinnen eine signifikante Änderung der Testosteron-Konzentration zur Folge. Es konnte also gezeigt werden, dass die Hyperinsulinämie in dieser Studie keinen Einfluss auf die Testosteron-Sekretion hat.

Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Tierversuchen und Therapiestudien, die einen Zusammenhang zwischen Hyperinsulinämie und erhöhten Testosteron-Spiegeln zeigten. Zum einen weisen Schafe, die pränatal mit Testosteron behandelt wurden, im Gegensatz zu Kontrollschafen eine Hyperinsulinämie und eine Hyperglykämie auf (Recabarren et al., 2005; King et al., 2007). Zum anderen führt die Therapie mit dem oralen Antidiabetikum Metformin über eine Verbesserung der Glukosetoleranz und über die Reduktion erhöhter Insulinwerte zu einer Erniedrigung der Testosteron-Konzentrationen bei Frauen mit PCOS (Nestler et al., 1989; Velazquez et al., 1994; Sahin et al., 2007; Trolle et al., 2007). Nestler und Jakubowicz (1997) konnten durch Reduktion der Insulinwerte in Folge einer Metformin-Therapie bei 19 Frauen mit PCOS eine Reduktion der Testosteron-Konzentration um 70 % beobachten ($p < 0,001$).

Es gibt nur wenige, kleine Clamp-Studien, die Frauen und insbesondere PCOS-Patientinnen untersucht haben. Diese Studien zeigen widersprüchliche Ergebnisse. Micic et al. (1988) wiesen einen kontinuierlichen, signifikanten Anstieg der Testosteron-Konzentration bei 6 Frauen mit PCOS in Folge einer Hyperinsulinämie nach, indem sie die Insulininfusionsrate stufenweise steigerten. Das Testosteron stieg von $4,8 \pm 1,2$ nmol/l zu Beginn des Versuches auf $8,1 \pm 1,7$ nmol/l nach 270 Minuten ($p < 0,05$), während die Insulin-Konzentration von 28 ± 9 mIU/l auf 524 ± 77 mIU/l angehoben wurde. Dunaif und Graf (1989) dagegen fanden bei 10 Frauen mit PCOS während einer hyperinsulinämer Euglykämie einen signifikanten Abfall der Testosteron-Konzentration ($p < 0,05$) im Vergleich zu 5 alters- und gewichtsgematchten Frauen mit ovulatorischen Zyklen. Die Dauer der Insulin-Infusion betrug 8,5 Stunden. Im Gegensatz zu unserer Studie wurden in den beiden genannten Studien höhere Insulin-Konzentrationen erreicht, die über einen längeren Zeitraum gehalten wurden. Des Weiteren wurde jeweils nur der euglykämische Zustand untersucht. Weitere Studien fanden wie wir keine Beeinflussung der Testosteron-Konzentration durch die hyperinsulinämische Euglykämie (Nestler et al., 1987; Stuart et al., 1987; Diamond et al. 1991; Patel et al.; 2003).

Auffällig ist, dass in allen diesen Clamp-Studien geringe Probandenzahlen untersucht werden. Aber auch unsere Studie umfasst nur ein ähnlich großes PCOS-Kollektiv wie die anderen Studien. Die Rekrutierung von PCOS-Patientinnen, die keinerlei hormonelle Therapie erhalten, aktuell keine Kinderwunschbehandlung durchlaufen und bereit sind an einer Studie teilzunehmen, gestaltete sich sehr schwierig. Weitere Studien mit größeren Kohorten werden daher dringend benötigt.

4.2.1.2. Entwicklung der Testosteron-Konzentration während der Hyperglykämie

Unsere Studie zeigt, dass eine Hyperglykämie die Testosteron-Konzentration von gesunden Frauen und Frauen mit PCOS nicht beeinflusst. Der Einfluss einer Hyperglykämie auf die Testosteron-Sekretion ist bisher sowohl bei gesunden Frauen als auch bei PCOS-Patientinnen nur sehr wenig untersucht worden. Obwohl der gestörten Glukosetoleranz eine wichtige Rolle im Rahmen der Pathogenese des PCOS zugordnet wird, gibt es nur sehr wenige Studien mit kleinen Kohorten zum Einfluss einer Hyperglykämie auf die Testosteron-Konzentration.

Becker et al. (1988), die den Einfluss von Ethanol und Glukose auf die hypophysär-gonadalen Hormone untersuchten, konnten bei vier gesunden Frauen keinen signifikanten Einfluss einer Hyperglykämie mit Plasmaglukosewerten von >200 mg/dl auf die Testosteron-Konzentration nachweisen. Diamond et al. (1991) führten eine hyperinsulinämische-hyperglykämische

Clampstudie bei 35 gesunden Probandinnen mit regelmäßigen Zyklen durch, ohne eine signifikante Konzentrationsänderung des basalen und des freien Testosterons während der Hyperglykämie nachzuweisen. Tropeano et al. (1994) führten orale Glukosetoleranztests durch und fanden eine leichte, nicht signifikante Abnahme der Testosteron-Konzentration sowohl bei 10 normal- und 10 übergewichtigen Frauen mit PCOS, als auch bei 10 normal- und 10 übergewichtigen Kontrollprobandinnen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese heterogenen Studien, wie auch unsere Studien, keine Beeinflussung der Testosteron-Konzentration durch eine Hyperglykämie bei gesunden Frauen und bei PCOS-Patientinnen fanden.

Interessant in diesem Zusammenhang ist, dass Männer mit einem Diabetes mellitus Typ 2 und Männer mit einem Metabolischen Syndrom eine Hypoandrogenämie aufweisen, während bei Frauen ein Diabetes mellitus Typ 2 oder eine Insulinresistenz, wie beim PCOS, mit einer Hyperandrogenämie verbunden ist. Im Gegensatz zu Frauen korrelieren bei Männern mit einem Diabetes mellitus Typ 2 eine Erhöhung der viszeralen Fettmasse, der Insulin-, C-Peptid-, Nüchtern- und 2-Stunden-Glukosekonzentrationen im OGTT negativ mit der Testosteron-Konzentration (Seidell et al., 1990; Ding et al., 2006). Männer ohne diabetische Stoffwechsellage weisen hingegen erhöhte Androgenspiegel in Assoziation mit erniedrigten Insulin- und Glukosespiegeln auf (Haffner et al., 1994). Diese Daten deuten also auf einen Geschlechtsdimorphismus hin, der jedoch näher untersucht werden muss. Zudem unterstreichen diese Beobachtungen, dass Studienergebnisse von Männern nicht direkt auf Frauen übertragen werden können.

4.2.1.3. Entwicklung der Testosteron-Konzentration während der Hypoglykämie

Durch die Hypoglykämie ergab sich in weder bei den gesunden Frauen noch bei den PCOS-Patientinnen eine signifikante Änderung der Testosteron-Konzentration.

Insgesamt gibt es nur wenige Studien, die sich mit dem Einfluss der Hypoglykämie auf die Testosteron-Sekretion beschäftigt haben. Insbesondere gibt es nur sehr wenige Daten, die bei Frauen erhoben wurden. Es existieren einige Studien zum Einfluss einer niedrigkalorischen Diät oder von Fastenperioden auf den Testosteronspiegel. Unter längerfristigen Kalorienrestriktion fanden die meisten Studien eine Reduktion des Testosteron-Spiegels bei Männern (Klibanski et al., 1981; Cameron et al., 1991) und eine Studie auch bei Frauen (van Dam et al., 2002). Eine Studie, die sich mit dem Einfluss kurzfristiger Kalorienrestriktion in Form einer 3-tägigen 1970-Kalorien-Diät auf die LH-Konzentration 15 übergewichtiger Frauen

mit PCOS (mittlerer BMI 39 kg/m²) befasste, fand eine Abnahme der Testosteron-Konzentration ($p = 0,045$) bei gleichzeitig signifikant gesteigerter LH-Konzentration ($p = 0,008$) in Form erhöhter Pulsfrequenz und -amplitude während der Fastenperiode (van Dam et al., 2001). Bei 6 übergewichtigen, ansonsten gesunden Männern dagegen konnte eine Fastenperiode keine Änderung der LH-Konzentration erzeugen, während die Testosteron-Konzentration signifikant sank ($p < 0,02$) (Klibanski et al., 1981). Die Männer, deren Körpergewicht 20-70 % über dem Idealgewicht lag, unterzogen sich einer 3-tägigen 1500-Kalorien-Diät, bevor sie eine 10-tägige Nulldiät durchliefen. Im Anschluss an diese wurden sie erneut mit 1500-Kalorien ernährt (Refeeding-Periode). Am neunten Fastentag fiel die Testosteron-Konzentration signifikant ab ($p < 0,025$), am 4. Tag der Refeeding-Periode war kein signifikanter Unterschied mehr feststellbar (Klibanski et al., 1981). Auch männlichen Rhesusaffen und gesunden jungen Männern zeigten nach einer mehrtägigen kalorienarmen Diät eine Abnahme der Testosteron-Konzentration ($p < 0,05$ und $p \leq 0,025$), allerdings zeigte sich in diesen Versuchen auch eine reduzierte LH-Konzentration ($p < 0,05$ und $p < 0,01$) bei reduzierten LH-Pulsfrequenzen und -amplituden ($p < 0,05$ und $p \leq 0,01$) (Cameron et al., 1991; Cameron und Nobsch, 1991).

Es ist jedoch sehr fraglich, in wie weit der Einfluss einer Hypoglykämie in solchen Fasten- oder Diät-Studien beurteilt werden kann, da in diesen Studien allenfalls milde Hypoglykämien erreicht werden. In diesen Studien wird vielmehr der Effekt einer langfristigen Kalorienrestriktion untersucht, während der Einfluss einer kurzfristigen Hypoglykämie nicht beurteilt werden kann. Aufgrund der sehr wenigen zu dieser Thematik existierenden Studien haben wir diese Fastenstudien zum Vergleich dennoch diskutiert.

Hypoglykämische Clamp-Studien wurden bisher nur an Männern durchgeführt. Oltmanns et al. (2001) konnten durch hyperinsulinämische-hypoglykämische Clamp-Versuchen bei 15 gesunden, jungen, normalgewichtigen Männern eine signifikante Abnahme der Testosteron- und LH-Konzentrationen erzeugen, die unabhängig von der Insulin-Infusionsrate auftrat. Die Plasmaglukose-Konzentration wurde schrittweise von 4,2 mmol/l über 3,6 mmol/l und 2,9 mmol/l auf 2,3 mmol/l reduziert. Jedes dieser Plateaus wurde für 45 Minuten gehalten. Eine signifikante Abnahme des Testosterons ($p < 0,05$) wurde nach 120 Minuten festgestellt. Die Reduktion des Testosteron-Spiegels, die im Gegensatz zu unseren Beobachtungen steht, könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Hypoglykämie über einen längeren Zeitraum erzeugt wurde als in unserer Studie. Andererseits wurde die Plasmaglukose-Konzentration beginnend in der Euglykämie langsamer gesenkt, so dass erst über eine sehr milde Hypoglykämie

(3,6 mmol/l) eine unserer Studie vergleichbare Hypoglykämie erreicht wurde, in der dann ein Abfall der Testosteron-Konzentration beobachtet wurde. Aber diese Ergebnisse können auch auf einen bereits zuvor angesprochenen Geschlechtsdimorphismus hinweisen. Um dies jedoch weiter zu untersuchen, sollte mit gesunden Frauen eine hypoglykämische Clamp-Studie mit einer länger andauernden Hypoglykämie durchgeführt werden. Ziel unseres Versuchs war es, die Hyper- und die Hypoglykämie an einem Versuchstag und somit unter gleichen Bedingungen, am gleichen Zyklustag zu untersuchen. Dieses war durch den Stufenclamp möglich. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass durch die vorangegangene Hyperglykämie die Glykogenspeicher der Probandinnen trotz der kurzen Dauer aufgefüllt wurden und dies zu einer Verfälschung der Ergebnisse der Hypoglykämie geführt haben könnte. Dies muss in konsekutiven hypoglykämischen Clamp-Studien überprüft werden, die dann auch eine längere Dauer der Hypoglykämie beinhalten sollten.

4.2.2. Androstendion

Die Patientinnen unserer PCOS-Gruppe hatten während der Baseline einen signifikant höheren Androstendion-Spiegel als die gesunden Kontrollen. Auch dies ist durch die definitionsgemäße Hyperandrogenämie der PCOS-Patientinnen bedingt.

4.2.2.1. Entwicklung der Androstendion -Konzentration während der Euglykämie

Während der hyperinsulinämen Euglykämie zeigte sich keine signifikante Änderung der Androstendion-Konzentration bei den gesunden Frauen und bei den PCOS-Patientinnen. Auch in der bereits zuvor erwähnten hyperinsulinämen-euglykämischen Clampstudie von Diamond et al. (1991) konnte bei gesunden jungen Frauen kein signifikanter Effekt auf die Androstendion-Konzentration nachgewiesen werden. Dunaif und Graf (1989) konnten in der oben erwähnten Studie mit einer hyperinsulinämischen Euglykämie neben einem Abfall des Testosterons einen signifikanten Anstieg des Androstendions ($p \leq 0,001$) bei 10 Frauen mit Insulinresistenz und PCOS im Gegensatz zu 5 alters- und gewichtsgematchten Kontrollprobandinnen nachweisen. Sie vermuteten, dass der Anstieg des Androstendions in vivo durch den direkt stimulatorischen Effekt des Insulins auf die Aromatase-Aktivität zustande kommen könnte, die in vitro nachgewiesen wurde, während der Abfall der Testosteron-Konzentration eher durch Veränderung des metabolischen Abbaus als durch Änderung der Produktion entstehe. Smith et al. (1987) beschrieben eine negative Korrelation

der Androstendion- und Insulin-Konzentration bei 10 hyperandrogenämischen Frauen. Bei 10 gesunden jungen Männern wurde durch hyperinsulinämische-euglykämische Clampstudien eine signifikante Abnahme der Androstendion-Konzentration verzeichnet (Nestler et al., 1989). Der Unterschied zwischen diesen Clampstudien und unserer Untersuchung besteht wiederum in der Dauer der Insulininfusion. Die Änderungen der Androstendion-Konzentration werden jeweils nach etwa 2 Stunden beschrieben, sodass es möglich erscheint, dass erst nach längerer Versuchsdauer die Antwort der Hormone erfolgt. Da das Ziel der hier vorliegenden Arbeit jedoch ein Stufen-Clamp war, bei dem primär der Einfluss einer Änderung des Glukosespiegels untersucht werden sollte und unter gleichen Versuchsbedingungen bei den gleichen Probanden an einem Tag mehrere Plasmaglukose-Konzentrationen durchlaufen werden sollten, hätte eine längere Plateau-Dauer eine den Probandinnen nicht zumutbar längere Versuchsdauer zur Folge gehabt.

4.2.2.2. Entwicklung der Androstendion-Konzentration während der Hyperglykämie

In unserer Studie beeinflusste die Hyperglykämie die Androstendion-Konzentration weder bei den PCOS-Patientinnen noch bei den gesunden Kontrollen. In der Literatur existieren nur sehr wenige Daten zum Einfluss einer Hyperglykämie auf die Androstendion-Konzentration. Insbesondere wurden nur sehr wenige Studien bei Frauen durchgeführt. Diamond et al. (1991) fanden übereinstimmend mit unseren Ergebnissen bei 35 gesunden jungen Frauen mit regelmäßigen Zyklen nach 2-stündigem Anheben der Plasmaglukose-Konzentration auf Werte von 125 mg/dl, entsprechend unserer milden Hyperglykämie, keine signifikante Änderung der Androstendion-Konzentration. Becker et al. (1988) dagegen verzeichneten eine signifikante Abnahme der Androstendion-Konzentration. In diese Studie eingeschlossen waren allerdings nur 4 gesunde junge Frauen, die sich einer 5-stündigen Glukose-Infusion unterzogen. Eine weitere Studie mit 8 gesunden, normalgewichtigen, jungen Männer zeigte ebenfalls einen Abfall der Androstendion-Konzentration um $46,5 \pm 19,8 \%$ durch eine hyperinsulinämische Hyperglykämie (Boudou et al., 2006). Die beiden Studien, die einen Abfall des Androstendion-Spiegels verzeichneten, verfügen über nur wenige Probanden, so dass sie allenfalls als Pilotstudien gewertet werden können, auf die weitere Untersuchungen folgen müssen.

Da in unserer Studie zwei hyperglykämische Plateaus mit dazwischen liegender Adjustierungsphase durchlaufen wurden, waren die Probandinnen über 1,5 Stunden einem

hyperglykämischen Zustand ausgesetzt. Diese Zeit entspricht der Dauer anderer Studien und sollte ausreichend sein, um Veränderungen festzustellen. Aufgrund der wenigen, zum Teil widersprüchlichen Daten, müssen jedoch weitere Untersuchungen folgen, in denen eine starke Hyperglykämie über einen längeren Zeitraum bei größeren Kohorten untersucht wird.

4.2.2.3. Entwicklung der Androstendion -Konzentration während der Hypoglykämie

Durch eine Hypoglykämie konnte in unserer Studie kein signifikanter Effekt auf die Androstendion-Konzentration der Frauen mit PCOS und der Kontrollen erzielt werden.

Der Einfluss der Hypoglykämie auf die Androstendion-Sekretion wurde bisher ebenfalls erst sehr wenig untersucht. Gennarelli et al. (1999) untersuchten 18 Frauen mit PCOS und 16 gesunde Frauen während einer Hypoglykämie, die durch eine Bolusinjektion von 0,15 IU/kg Insulin induziert wurde. Die Androstendion-Konzentration wurde nach 30, 60, 90, 120, 180 und 240 Minuten gemessen. Die Plasmaglukose-Konzentration nahm in beiden Gruppen in vergleichbarer Weise ab und erreichte nach 30 Minuten 2 mmol/l oder weniger. Die Hypoglykämie war nach 180 Minuten bei allen Frauen nicht mehr festzustellen. Eine signifikante Änderung der Androstendion-Konzentration war zu keiner Zeit in den beiden Gruppen nachweisbar (Gennarelli et al., 1999). Auch in Fastenversuchen sank die Androstendion-Konzentration von 15 übergewichtigen Frauen mit PCOS nicht signifikant (van Dam et al., 2002). In dieser Studie wurden durch 7-tägiges Fasten die Nüchternglukose-Konzentrationen von 5,6 mmol/l auf 4,6 mmol/l gesenkt, sodass definitionsgemäß keine Hypoglykämie auftrat.

Unseren Ergebnissen nach scheint die Hypoglykämie, die Konzentrationen von Androstendion und Testosteron-Konzentration weder bei gesunden Frauen noch bei PCOS-Patientinnen zu beeinflussen. In unserer Studie könnte es jedoch durch die vor der Hypoglykämie durchlaufene Hyper- und Euglykämie zu einer Auffüllung der Glykogenspeicher gekommen sein, was die Reaktion auf die Hypoglykämie beeinflusst haben könnte. Dies wäre nur zu vermeiden gewesen, wenn Hyper- und Hypoglykämie an verschiedenen Versuchstagen untersucht worden wären. Dann wären die Versuche allerdings an verschiedenen Zyklustagen unter verschiedenen hormonellen Bedingungen durchgeführt worden, was durch den Stufen-Clamp vermieden werden sollte. Weiterhin könnte die Dauer der Hypoglykämie mit 30 Minuten für die Einstellung von Veränderungen zu kurz gewesen sein.

4.2.3. 17OH-Progesteron

Dem erwarteten Hormonprofil des PCOS entsprechend unterschieden sich die 17OH-Progesteron-Konzentrationen der beiden untersuchten Gruppen zu Versuchsbeginn nicht signifikant voneinander.

4.2.3.1. Entwicklung der 17OH-Progesteron -Konzentration während der Euglykämie

Wir verzeichneten in unserer Studie in keiner der beiden untersuchten Gruppen eine signifikante Änderung der 17OH-Progesteron-Konzentration während der hyperinsulinämischen Euglykämie. Zu gleichem Ergebnis kamen Morghetti et al. (1996) durch hyperinsulinämische-euglykämische Clampversuche bei 21 hyperandrogenämischen Frauen, die entweder eine Oligoamenorrhoe, einen Hirsutismus oder beide klinischen Symptome einer Hyperandrogenämie aufwiesen. Bei 10 gesunden jungen Männern dagegen kam es während einer Hyperinsulinämie durch eine Insulin-Infusion zu einer signifikanten Erhöhung der 17OH-Progesteron- und Androstendion-Konzentration im Vergleich zu einem Kontrollexperiment mit Kochsalz-Infusion (Nestler et al., 1992). Nestler et al. (1992) erklärten dies durch eine ACTH-Stimulation, die zu einer Inhibition der 17,20-Lyase-Aktivität führt. Wir konnten dies jedoch nicht bestätigen.

4.2.3.2. Entwicklung der 17OH-Progesteron-Konzentration während der Hyperglykämie

Die Hyperglykämie hatte bei den PCOS-Patientinnen und den Kontrollen keinen signifikanten Einfluss auf die 17OH-Progesteron-Konzentration. Bisher existiert nur eine einzige Studie zum Einfluss einer Hyperglykämie auf das 17OH-Progesteron, in der allerdings Männer untersucht wurden. Zu Frauen gibt es bisher keine Daten. Boudou et al. (2006) beobachteten bei 8 jungen gesunden Männern einen signifikanten Abfall des 17OH-Progesteron um $65,7 \pm 17,7 \%$ während einer durch Glukoseinfusionen erzeugten Hyperglykämie. Da auch die DHEA-Spiegel signifikant abfielen, diskutieren die Autoren, dass möglicherweise frühe adrenale Androgensyntheseschritte bei Männern durch eine Hyperglykämie gehemmt werden. Aufgrund der geringen Gruppengröße von nur 8 Probanden kann diese Studie allerdings nur als Pilotstudie gewertet werden, deren Ergebnisse weiter überprüft werden müssen. Männer mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhten Nüchtern-Blutzuckerkonzentrationen weisen ebenfalls erniedrigte Konzentrationen von 17OH-Progesteron auf (Shegem et al., 2004), weiterhin sind

erniedrigte 17OH-Progesteron-Konzentrationen negativ mit dem Gewicht, dem BMI und dem Taillenumfang übergewichtiger Männer korreliert (Blanchette et al., 2006). Bei Männern und Frauen scheint es daher auch auf Ebene der Nebenniere verschiedene Mechanismen hinsichtlich der Interaktion von Plasmaglukose-Konzentration und Androgen-Spiegeln zu geben.

4.2.3.3. Entwicklung der 17OH-Progesteron-Konzentration während der Hypoglykämie

In unserer Studie ergab sich durch die Hypoglykämie keine signifikante Änderung der 17OH-Progesteron-Konzentration in den beiden untersuchten Gruppen. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Genarelli et al. (1991) überein. Diese untersuchten die 17OH-Progesteron-Konzentration während einer durch einen Insulin-Bolus induzierten Hypoglykämie bei 18 Frauen mit PCOS und 16 gesunden Kontrollen. Auch eine 7-tägige Kalorienrestriktion, die zur signifikanten Abnahme der Nüchtern-Insulin- und Nüchtern-Glukosekonzentration führte, ergab keine signifikante Änderung der 17OH-Progesteron-Konzentration von übergewichtigen PCOS-Patientinnen (van Dam et al., 2002).

4.2.4. DHEA

Die DHEA-Konzentration der PCOS-Patientinnen war vor Versuchsbeginn signifikant niedriger als die der Kontrollen. Wellman et al. (1999) konnten durch Querschnittstudien zeigen, dass eine verminderte DHEA-Konzentration assoziiert ist mit einem Diabetes mellitus, einer veränderten Glukosetoleranz, einer Hyperglykämie und einer Insulinresistenz (Wellman et al., 1999).

4.2.4.2. Entwicklung der DHEA-Konzentration während der Euglykämie

In unseren Versuchen zeigte sich während der hyperinsulinämischen Euglykämie keine signifikante Änderung der DHEA-Konzentration bei den Probandinnen mit PCOS und den Kontrollen. Auch Diamond et al. (1991) konnten bei 35 Frauen keinen signifikanten Effekt hyperinsulinämischer-euglykämischer Clampversuche auf die DHEA-Konzentration nachweisen, während 10 junge, gesunde, normal gewichtige Männer dagegen einen leichten, aber signifikanten Abfall des DHEA während einer 6-stündigen Hyperinsulinämie zeigten (Nestler et al., 1989). Des Weiteren gibt es Hinweise aus einer Clamp-Studie, dass durch Insulininfusion der metabolische Umsatz des DHEA bei Männern im Gegensatz zu Frauen

gesteigert wird (Nestler und Kawash, 1994). Es wurden 10 gesunde, normal gewichtige Männer und 7 Frauen untersucht. Die Probanden unterzogen sich 2 Versuchstagen, die Frauen in 28-tägigem Abstand während der frühen Follikelphase ihres Zyklus. Nach einer DHEA-Infusion über 240 Minuten unterliefen die Probanden einen hyperinsulinämischen-euglykämischen Clamp-Versuch, bei dem weiterhin DHEA und Insulin über 2,5 Stunden infundiert wurde. Der metabolische Umsatz wurde zum Zeitpunkt der Baseline und während der Insulin-Infusion berechnet. In einem Kontrollexperiment wurde den Probanden während des Clamps anstelle von Insulin 45 % Kochsalz zugeführt. Die Metabolische Clearance Rate (MCR) des DHEA stieg bei den Männern während der Insulin-Infusion von 2443 ± 409 auf 3599 ± 500 l/24h ($p = 0,0003$). Bei den Frauen änderte sich diese nicht im Verlauf des Versuches (2525 ± 495 l/24h während der Baseline vs. 2442 ± 491 l/24h während der Insulin-Infusion; $p = 0,78$). Diese Ergebnisse unterstreichen erneut, dass Erkenntnisse aus Studien, die an Männern gewonnen wurden, nicht direkt auf Frauen übertragen werden können. Der vermutete Geschlechtsdimorphismus bedarf jedoch weiterer Untersuchungen.

4.2.4.1. Entwicklung der DHEA-Konzentration während der Hyperglykämie

Während der Hyperglykämie veränderten sich die DHEA-Konzentrationen weder in der Gruppe der PCOS-Patientinnen und der Kontrollgruppe.

Auch in der hyperinsulinämischen-hyperglykämischen Clampstudie von Diamond et al. (1991) änderte sich die DHEA-Konzentration nicht signifikant. Sie zeigte einen leichten, nicht signifikanten Anstieg. Boudou et al. (2006) konnten hingegen bei 8 gesunden Männern unter einer 200-minütigen Glukoseinfusion zeigen, dass eine Hyperglykämie zu einem signifikanten Abfall der DHEA-Konzentration um durchschnittlich 52,5 % führte, während eine Hyperinsulinämie während eines hyperinsulinämischen-euglykämischen Clamps die DHEA-Spiegel nicht beeinflusste. Es kam ebenfalls zu einem Abfall des 17OH-Progesterons. Die Abnahmen der DHEA- und der 17OH-Progesteron-Konzentrationen waren unabhängig von der Körperfettmasse. Die Autoren stellen die Hypothese auf, dass bei Männern frühe adrenale Syntheseschritte der adrenalen Androgene durch eine Hyperglykämie gehemmt werden. Dies könnten wir bei den untersuchten Frauen nicht bestätigen. Auch hier scheint also ein Geschlechts-Polymorphismus zu bestehen, der noch näher untersucht werden muss.

4.2.4.3. Entwicklung der DHEA-Konzentration während der Hypoglykämie

Die DHEA-Konzentrationen stiegen während der Hypoglykämie bei den PCOS-Patientinnen und bei den Kontrollen signifikant an. Der Anstieg dieses vornehmlich adrenalen Androgens kann jedoch nicht durch eine Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse erklärt werden, da weder bei den PCOS-Patientinnen noch bei den gesunden Kontrollen ein Anstieg der Cortisol-Konzentration über das Ausgangsniveau beobachtet werden konnte.

In einer anderen Studie führte eine durch eine Insulin-Bolusgabe induzierte Hypoglykämie bei 18 Frauen mit PCOS und 17 gesunden Frauen zu einem Anstieg der DHEA-Konzentration, der allerdings statistisch nicht signifikant war (Gennarelli et al., 1999). Oltmanns et al. (2001) wiesen bei 30 jungen, gesunden Männern während einer Hypoglykämie über einen Zeitraum von 6 Stunden einen Anstieg der DHEA-Konzentration nach. Dieser Anstieg der DHEA-Konzentration konnte, im Gegensatz unserer Studie, durch eine Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse erklärt werden, da auch die ACTH- und Cortisol-Konzentration anstieg (Oltmanns et al., 2001).

4.2.5. DHEAS

Die DHEAS-Konzentration der Frauen mit PCOS war leicht erhöht im Vergleich zu der der Kontrollen. Eine statistische Signifikanz ergab sich aber nicht. Die DHEAS-Konzentration ist ein Marker für die adrenale Androgenproduktion, da über 95 % des DHEAS von den Nebennieren produziert wird. Nur etwa 25 % der Frauen mit PCOS weisen eine erhöhte adrenale Androgenproduktion auf (Barbieri et al., 1988, Tsilchorozidou et al., 2003), sodass die leichte, aber nicht signifikante Erhöhung der DHEAS-Konzentration bei unseren PCOS-Patientinnen dem Erwarteten entspricht.

4.2.5.1. Entwicklung der DHEAS-Konzentration während der Euglykämie

Es ergab sich in keiner der beiden untersuchten Gruppen eine signifikante Änderung der DHEAS-Konzentration durch die Hyperinsulinämie. Da das DHEAS als sulfatierte Speicherform des DHEA eine lange Plasma-Halbwertszeit von 7 bis 10 Stunden (Leowattana, 2004) aufweist, spielt es eine wichtige Rolle im Rahmen Diagnostik der Hyperandrogenämie. Aufgrund der langen Plasma-Halbwertszeit sind Veränderungen in Folge einer kurzfristigen Hyperinsulinämie nicht zu erwarten.

Vorangegangene Studien, die den Einfluss einer Hyperinsulinämie auf die adrener Androgenproduktion bei gesunden Frauen untersucht haben, erbrachten uneinheitliche und

teilweise widersprüchliche Ergebnisse. Einige Studien fanden eine Abnahme der adrenalen Androgenproduktion durch direkte Insulin-Infusion (Nestler et al., 1987; Diamond et al., 1991) oder durch Hyperinsulinämien, die durch eine orale Glukose-Belastung erzeugt wurden (Hubert et al., 1991). Bei Frauen mit PCOS fanden einige Studien keine Änderung der DHEAS-Konzentration unter Insulingabe (Micic et al., 1988; Moghetti et al., 1996), während andere Studien sogar von einem Anstieg des DHEAS-Spiegels berichteten (Elkind-Hirsch et al., 1991; Farah-Eways et al., 2004).

Bei 19 gesunden jungen Männern mit Typ 1 Diabetes mellitus fanden Ebeling et al. (1995) eine signifikante Abnahme der DHEAS-Konzentration um 11 % ($p < 0,001$) während einer 4-stündigen Hyperinsulinämie. Auch Nestler et al. (1989) wiesen bei 23 gesunden jungen Männern während eines 4-stündigen hyperinsulinämischen-euglykämischen Clamps ein kontinuierliches Abfallen der DHEAS-Konzentration um 11 % nach. Morghetti et al. (1996) konnten zeigen, dass Insulin die ACTH-stimulierte Androgenproduktion steigert und dass dieser Effekt mit einer relativen Minderung der 17,20-Lyase-Aktivität einhergeht (Morghetti et al., 1996).

Die Clampstudien, die einen Anfall der DHEAS-Konzentration unter einer Hyperinsulinämie bei Frauen nachweisen konnten (Nestler et al., 1987; Diamond et al., 1991), weisen eine längere Insulin-Infusionsdauer (2 Stunden bzw. 16-18 Stunden) als unsere Studie auf. Daher scheint unsere hyperinsulinämische-euglykämische Phase für die Untersuchung des DHEAS aufgrund der langen Halbwertszeit zu kurz gewesen zu sein.

4.2.5.2. Entwicklung der DHEAS-Konzentration während der Hyperglykämie

Wir fanden während der kurzfristigen Hyperglykämie keine signifikante Änderung der DHEAS-Konzentration, weder bei den Probandinnen mit PCOS, noch bei den gesunden Kontrollen. Diamond et al. (1991) konnten durch 2-stündige hyperinsulinämische-hyperglykämische Clampversuche bei 35 gesunden, normal-gewichtigen Frauen eine signifikante Abnahme des DHEAS erzeugen ($p < 0,001$). Da während einer hyperinsulinämer Euglykämie jedoch eine Abnahme in gleichem Maße gemessen wurde, folgerten die Autoren, dass eher die Hyperinsulinämie als die Hyperglykämie ursächlich sei. Unsere Beobachtung stimmt mit der von Boudou et al. (2006) bei 8 gesunden Männern überein, die durch eine Hyperglykämie keinen Effekt auf die DHEAS-Konzentration erzeugen konnten, obwohl in dieser Studie die DHEA- und die 17OH-Progesteron-Konzentrationen in der Hyperglykämie abfielen. Die hyperglykämische Phase unserer Studie war durch die zwei hyperglykämischen

Plateaus und der dazwischen liegenden Adjustierungsphase mit 1,5 Stunden länger als die Euglykämie und die Hypoglykämie, für eine Veränderung der DHEAS-Konzentration jedoch eventuell nicht lang genug.

4.2.5.3. Entwicklung der DHEAS-Konzentration während der Hypoglykämie

Unsere Studie zeigte, dass die kurzfristige Hypoglykämie keinen Einfluss auf die DHEAS-Konzentration der PCOS-Patientinnen und der gesunden Kontrollen hat.

Clampstudien haben den Einfluss der Hypoglykämie auf die DHEAS-Sekretion bisher nicht untersucht. In einer Fastenstudie, in der die Insulin- und Glukosespiegel bei den übergewichtigen Männern und Frauen im gleichem Maße sanken, ohne jedoch hypoglykämische Werte zu erreichen, konnte bei 29 weiblichen Probandinnen keine signifikante Änderung der DHEAS-Konzentration hervorgerufen werden. Bei den in der Studie untersuchten 18 Männern kam es dagegen zu einem Anstieg des DHEAS-Spiegels um 125 % ($p < 0,0001$), was jedoch auf die Änderung der Insulin-Konzentration zurückgeführt wurde (Jakubowicz et al., 1995). Weitere Fastenstudien fanden bei Frauen keinen Einfluss auf die DHEAS-Konzentration, weder bei prämenopausalen (Kurzer und Calloway, 1986) noch bei 10 postmenopausalen Frauen (Beitins et al., 1985).

Aufgrund der langen Halbwertszeit des DHEAS muss die Untersuchung von DHEAS in Studien mit kurzer Dauer kritisch betrachtet werden, da Änderungen infolge kurzfristiger Einflüsse nicht zu erwarten sind. Obwohl das DHEAS ein wichtiger Parameter in der Diagnostik hyperandrogenämischer Patientinnen ist, um den ovariellen und den adrenalen Ursprung einer Hyperandrogenämie zu differenzieren, ist es für Kurzzeitstudien wenig geeignet.

4.2.6. Cortisol

Die Cortisol-Konzentration der PCOS-Probandinnen vor Versuchsbeginn war signifikant niedriger als die der Kontrollen. Beim PCOS wird ein erhöhter Cortisol-Metabolismus vermutet, bei dem es durch Enzymdefekte entweder zu gesteigerter Inaktivierung oder zu gestörter Regeneration des Cortisols kommt und somit zu einer gesteigerten ACTH-Freisetzung durch Abnahme des inhibitorischen Feedbacks. Die Cortisol-Konzentration bleibt normal (Tsilchorozidou et al., 2004). Es gibt Hinweise darauf, dass Übergewicht mit Änderungen der Aktivität der Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren-Achse einhergeht. Männer mit erhöhtem Taille/ Hüft-Quotienten haben erniedrigte Cortisol-Konzentrationen in den frühen Morgenstunden (Ljung et al., 2000). Da die Probandinnen mit PCOS unserer Studie einen

(wenn auch nicht signifikant) höheren BMI und einen signifikant höheren Taille/ Hüft-Quotienten aufwiesen, könnte dies zu der gefundenen niedrigeren basalen Cortisol-Konzentration beitragen.

4.2.6.1. Entwicklung der Cortisol-Konzentration während der Euglykämie

Die Hyperinsulinämie beeinflusste die Cortisol-Konzentration in der Euglykämie weder bei den PCOS-Patientinnen noch bei den Kontrollen. Auch Moghetti et al. (1996) fanden keinen Effekt einer 2-stündigen Insulin-Infusion auf die Cortisol-Konzentration bei 21 hyperandronämischen Frauen. Zu anderem Ergebnis kamen Muscelli et al. (1998) bei 10 normalgewichtigen Frauen, 4 normalgewichtigen Männern (BMI $23,7 \pm 1,0 \text{ kg/m}^2$) und 12 übergewichtigen Frauen, sowie 6 übergewichtigen Männern (BMI $35,3 \pm 1,0 \text{ kg/m}^2$) (Muscelli et al., 1998). Ein direkter Effekt einer Erhöhung des zirkulierenden Insulins auf das Gehirn und damit die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse wird vermutet anhand von Daten, die in Tierexperimenten gewonnen wurden (Davis et al., 1995). Auch Fruehwald-Schultes et al. (2001) erzeugten durch eine Hyperinsulinämie bei 15 gesunden jungen Männern einen signifikanten Anstieg der ACTH- und Cortisol-Konzentration ($19,2 \pm 1,4$ vs. $34,5 \pm 6,4$; $p < 0,01$ und $9,8 \pm 1,1 \mu\text{g/dl}$ vs. $12,3 \pm 1,4 \mu\text{g/dl}$; $p < 0,01$).

4.2.6.2. Entwicklung der Cortisol-Konzentration während der Hyperglykämie

Während der Hyperglykämie fiel die Cortisol-Konzentration in beiden untersuchten Gruppen im Vergleich zur Baseline signifikant ab. Auch Cakir et al. (2005) konnten durch die Glukosebelastung während eines OGTT bei 21 übergewichtigen Frauen und 14 altersgematchten prämenopausalen Kontrollprobandinnen einen signifikanten Abfall der Cortisol-Konzentration hervorrufen (Cakir et al., 2005). Bei den übergewichtigen Probandinnen fiel die Cortisol-Konzentration bereits nach 30 Minuten nach der oralen Glukosebelastung ($p < 0,002$), während die normalgewichtigen Probandinnen eine signifikante Änderung erst nach 60 Minuten zeigten ($p < 0,015$). Den bei den übergewichtigen Probandinnen gemessenen früheren Abfall der Cortisol-Konzentration führten die Autoren auf den veränderten Cortisol-Metabolismus bei erhöhter viszeraler Fettmasse zurück. In unserer Studie zeigten sowohl die übergewichtigen PCOS-Patientinnen als auch die normalgewichtigen Kontrollen einen Abfall der Cortisol-Konzentration während der Hyperglykämie.

4.2.6.3. Entwicklung der Cortisol-Konzentration während der Hypoglykämie

Die Cortisol-Konzentration der PCOS-Probandinnen und der Kontrollen veränderte sich während der Hypoglykämie nicht signifikant im Vergleich zur Baseline. Diese Beobachtung zeigt, dass die Hypoglykämie die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse weder bei den PCOS-Patientinnen noch bei den gesunden Kontrollen aktiviert hat. Eine stärkere oder frühere Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse hätte bei den PCOS-Patientinnen durchaus erwartet werden können, da diese durch die prädiabetische Stoffwechsellage eher an hyperglykämie Zustände im Tagesverlauf gewöhnt sind und so eher auf eine Hypoglykämie reagieren können. Diese Hypothese konnten unsere Ergebnisse jedoch nicht unterstützen. Auch Gennarelli et al. (1999) fanden ebenfalls durch eine Hypoglykämie keine Änderung der Cortisol-Konzentration bei Frauen mit PCOS. Sie konnten durch eine Hypoglykämie, die durch Bolusgabe von Insulin induziert wurde, bei 18 Frauen mit PCOS im Vergleich zu 17 gesunden Probandinnen eine reduzierte ACTH-Freisetzung beobachten, der eine Cortisol-Freisetzung folgte, die in ihrer Höhe der der Kontrollen entsprach (Gennarelli et al., 1999). Die folgende Cortisol-Sekretion nahm bei den Frauen mit PCOS schneller ab als bei den Kontrollen. Gennarelli et al. (1999) folgerten aus diesen Ergebnissen eine Adaptation an eine erhöhte adrenale Reaktivität auf endogenes ACTH bei Frauen mit PCOS.

Oltmann et al. (2001) hingegen fanden während einer hypoglykämisch-hyperinsulinämischen Clampstudie einen signifikanten Anstieg der Cortisol-Konzentration ($214,5 \pm 25,2$ nmol/l vs. $648,2 \pm 34,3$ nmol/l) bei gesunden Männern während der Hypoglykämie. Die stimulatorischen Effekte einer Hypoglykämie auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse bei Männern sind auch durch eine andere Studie belegt (Fruehwald-Schultes et al., 1999).

Unsere Ergebnisse unterstützen daher die Beobachtungen, dass die gegenregulatorische Hormonantwort auf eine Hypoglykämie bei Frauen im Vergleich zu Männern reduziert ist (Diamond et al., 1993; Davis et al. 1993).

4.3. Limitationen

Durch die niedrige Probandenanzahl in der Gruppe der PCOS-Patientinnen lassen sich aus unseren Ergebnissen bezüglich der PCOS-Patientinnen lediglich Trends ableiten. Es erwies sich im Studienverlauf als sehr schwierig, PCOS-Patientinnen zu rekrutieren, die keinerlei hormonelle Therapie erhalten und keine Kinderwunschtherapie durchlaufen. Daher sind die Ergebnisse bezüglich der PCOS-Patientinnen zwar aufgrund der Bedeutung des Glukosestoffwechsels für die Pathogenese des PCOS besonders interessant. Die Ergebnisse der

PCOS-Patientinnen sind aber aufgrund der Gruppengröße als Pilotstudie zu werten und bedürfen weiterer Untersuchungen. Im Mittelpunkt der Arbeit standen aber zunächst die gesunden Frauen, da, wie aus der Diskussion der Daten ersichtlich ist, in der Literatur generell wenig Daten, die an Frauen erhoben wurden, bezüglich der untersuchten Thematik existieren. Alle bisher publizierten Studien verfügen über kleine Kohorten, meist mit vergleichbar vielen Probandinnen wie unsere PCOS-Gruppe. Daher sind größere kontrollierte Studien dringend notwendig, um den Einfluss von Glukose auf die Androgensekretion und deren Bedeutung in der Pathogenese des PCOS weiter zu untersuchen.

Weiterhin muss kritisch angemerkt werden, dass die PCOS-Patientinnen und die gesunden Kontrollen bezüglich des BMI optimalerweise hätten gematcht werden müssen. Ziel der Arbeit war es zunächst den Einfluss von Hyperglykämie und Hypoglykämie auf die Androgen-Sekretion eine Kohorte gesunder, normalgewichtiger Frauen zu charakterisieren, da hierzu nur sehr wenige und zum Teil widersprüchliche Daten existieren. Zusätzlich wurden PCOS-Patientinnen untersucht. Die meisten PCOS-Patientinnen sind übergewichtig, was sich am mittleren BMI der PCOS-Gruppe widerspiegelt. Aufgrund der Schwierigkeit PCOS-Patientinnen ohne hormonelle Therapie zu rekrutieren, die keine Kinderwunschtherapie durchlaufen, wurde zunächst auf ein Matching bezüglich des BMI verzichtet, sollte in Folgestudien jedoch auf jeden Fall erfolgen.

Um sicherzustellen, dass nach der Änderung der Plasmaglukose-Konzentration die Antwort der Hormone erfolgt und ein Gleichgewicht entstanden ist, wäre eine längere Plateau-Dauer mit der jeweils angestrebten Plasmaglukose-Konzentration wünschenswert gewesen. Das Design des Stufen-Clamps wurde gewählt, um Hyper- und Hypoglykämie unter gleichen Versuchsbedingungen am gleichen Zyklustag und somit gleichen hormonellen Bedingungen zu durchlaufen. Daher hätte einer Verlängerung der einzelnen Plateaus eine für die Probandinnen nicht zumutbare, extrem lange Versuchsdauer bedeutet. Daher haben wir uns gegen eine längere Plateaudauer und für einen Stufenclamp entschieden. Es muss jedoch außerdem bedacht werden, dass die Reaktion auf die Hypoglykämie möglicherweise durch die vorausgegangene Hyperglykämie beeinflusst worden sein kann, da es zu einer Auffüllung der Glykogenspeicher gekommen sein könnte. Daher ist zu diskutieren, ob Hyperglykämie und Hypoglykämie in nachfolgenden Versuchen, getrennt voneinander, an unterschiedlichen Zyklustagen und über einen längeren Zeitraum untersucht werden sollten.

4.4. Schlussfolgerungen

Anhand von Clampversuchen konnten wir zeigen, dass eine kurzfristige Hyperglykämie und eine kurzfristige Hypoglykämie weder bei gesunden, normalgewichtigen Frauen noch bei PCOS-Patientinnen einen Einfluss auf die Konzentrationen von Testosteron, Androstendion, 17OH-Progesteron und DHEAS hatten. Die DHEA-Konzentrationen änderten sich nicht durch den Einfluss einer Hyperglykämie. Eine Hypoglykämie führte jedoch sowohl bei den Kontrollen als auch bei den PCOS-Patientinnen zu einem Anstieg der DHEA-Spiegel.

Dieser Anstieg wird nicht durch eine Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse verursacht, da es während der Hypoglykämie weder bei den Kontrollen noch bei den PCOS-Patientinnen zu einem Anstieg der Cortisol-Konzentrationen kam. Diese Beobachtung unterstützt die These, dass bei Frauen die gegenregulatorische Hormonantwort auf eine Hypoglykämie im Gegensatz zu Männern vermindert ist (Davis et al., 1993; Diamond et al., 1993). Die PCOS-Patientinnen unterscheiden sich in ihrer gegenregulatorischen Hormonantwort in Form der Cortisol-Konzentration nicht von den gesunden Frauen, obwohl bei den PCOS-Patientinnen eine reduzierte Glukosetoleranz nachgewiesen werden konnte.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass die Glukosekonzentration keine entscheidende Rolle bei der Interaktion von Hyperandrogenämie und Glukosestoffwechsel hinsichtlich der Pathogenese des PCOS spielen.

Es bestehen aber Geschlechtsdimorphismen, sowohl bezüglich der Interaktion von Glukosekonzentration und Androgenspiegeln, als auch bezüglich der hormonellen Gegenregulation auf eine Hypoglykämie. Diese Geschlechtsdimorphismen gilt es weiter zu untersuchen.

5. Zusammenfassung

Eine verminderte Glukosetoleranz und eine Hyperinsulinämie spielen eine zentrale Rolle in der Pathogenese des PCOS. Der Einfluss der Glukosekonzentration auf die Androgenspiegel der Frau wurde dabei bisher kaum untersucht. In dieser Arbeit wurde der Einfluss von Hyper- und Hypoglykämie auf die Androgene Testosteron, Androstendion, DHEA, DHEAS und 17OH-Progesteron bei 20 gesunden Frauen und bei 7 PCOS-Patientinnen untersucht. Dazu wurde ein hyperinsuliämischer Glukose-Clamp durchgeführt, bei dem sukzessiv eine jeweils 30-minütige Hyper-, Eu- und Hypoglykämie (160, 123, 87 und 50 mg/dl) durchlaufen wurden. Um eine mögliche Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse beurteilen zu können, wurde neben den Androgenen das Cortisol bestimmt.

Die PCOS-Patientinnen zeigten vor und während des Clamps eine signifikant höhere Insulin-Konzentration und eine signifikant höhere C-Peptid-Konzentration, sowie eine niedrigere Glukoseinflusionsrate als die gesunden Kontrollen während des Clamps. Hieraus lässt sich auf eine verminderte Glukosetoleranz in der PCOS-Gruppe schließen. Zudem waren die Gesamttestosteron-Konzentrationen und der freie Androgenindex bei den PCOS-Patientinnen signifikant höher als bei den Kontrollen. Die kurzfristige Hyperglykämie und die kurzfristige Hypoglykämie beeinflussten weder bei den PCOS-Patientinnen noch bei den gesunden Kontrollen die Konzentrationen von Testosteron, Androstendion, DHEAS und 17OH-Progesteron. Die DHEA-Konzentration stieg jedoch sowohl bei den PCOS-Patientinnen als auch bei den Kontrollen während der Hypoglykämie signifikant an. Die Cortisol-Spiegel sanken in beiden Gruppen signifikant während der Hyperglykämie, lagen während der Hypoglykämie jedoch auf dem Ausgangsniveau, sodass der Anstieg des DHEA unabhängig von einer adrenalen Aktivierung zu sein scheint.

Insgesamt zeigt diese Studie, dass die Glukosekonzentration keine entscheidende Rolle bei der Interaktion von Hyperandrogenämie und Glukosestoffwechsel hinsichtlich der Pathogenese des PCOS spielen. Der fehlende Cortisol-Anstieg infolge der Hypoglykämie, sowohl bei den Kontrollen als auch bei den PCOS-Patientinnen mit verminderter Glukosetoleranz, zeigt, dass bei Frauen die gegenregulatorische Hormonantwort auf eine Hypoglykämie im Vergleich zu publizierten Daten bei Männern vermindert ist. Es bestehen daher Geschlechtsdimorphismen, sowohl bezüglich der Interaktion von Plasmaglukose-Konzentration und Androgenspiegeln, als auch bezüglich der hormonellen Gegenregulation auf eine Hypoglykämie. Diese Geschlechtsdimorphismen gilt es weiter zu untersuchen.

6. Literaturverzeichnis

Anderson DC. Sex-hormone-binding globulin. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1974; 3: 69-96.

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; 90: 1929-35.

Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 2745-9.

Balen AH. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod*. 1999; 14: 1138.

Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 62: 904-10.

Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril*. 1988; 50: 197-212.

Becker U, Glud C, Bennett P, Micic S, Svenstrup B, Winkler K, Christensen NJ, Hardt F. Effect of alcohol and glucose infusion on pituitary-gonadal hormones in normal females. *Drug Alcohol Depend*. 1988; 22: 141-9.

Beitins IZ, Barkan A, Klibanski A, Kyung N, Reppert SM, Badger TM, Veldhuis J, McArthur JW. Hormonal responses to short term fasting in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985; 60: 1120-6.

Ben-Noun L, Sohar E, Laor A. Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients. *Obes Res*. 2001; 9: 470-7.

Bjercke S, Dale PO, Tanbo T, Storeng R, Ertzeid G, Abyholm T. Impact of insulin resistance on pregnancy complications and outcome in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest.* 2002; 54: 94-8.

Blanchette S, Marceau P, Biron S, Brochu G, Tchernof A. Circulating progesterone and obesity in men. *Horm Metab Res.* 2006; 38: 330-5.

Boccuzzi G, Aragno M, Seccia M, Brignardello E, Tamagno E, Albano E, Danni O, Bellomo G. Protective effect of dehydroepiandrosterone against copper-induced lipid peroxidation in the rat. *Free Radic Biol Med.* 1997; 22: 1289-94.

Boudou P, Sobngwi E, Ibrahim F, Porcher R, Vexiau P, Calvo F, Gautier JF. Hyperglycaemia acutely decreases circulating dehydroepiandrosterone levels in healthy men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006; 64: 46-52.

Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG.* 2006; 113: 1210-7

Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50:113-6.

Cameron JL, Nosbisch C. Suppression of pulsatile luteinizing hormone and testosterone secretion during short term food restriction in the adult male rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Endocrinology.* 1991; 128: 1532-40.

Cameron JL, Weltzin TE, McConaha C, Helmreich DL, Kaye WH. Slowing of pulsatile luteinizing hormone secretion in men after forty-eight hours of fasting. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 73: 35-41.

Cakir M, Sari R, Tosun O, Karayalcin U. Cortisol levels during an oral glucose tolerance test in lean and obese women. *Endocr Res.* 2005; 31: 213-8.

Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanzcyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 67, 1807-1812

Carmina E, Azziz R. Diagnosis, phenotype, and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006, 86 Suppl 1 S7-8

Cavaghan MK, Ehrmann DA, Byrne MM, Polonsky KS. Treatment with the oral antidiabetic agent troglitazone improves beta cell responses to glucose in subjects with impaired glucose tolerance. *J Clin Invest.* 1997;100: 530-7.

Chen MD, O'Byrne KT, Chiappini SE, Hotchkiss J, Knobil E. Hypoglycemic 'stress' and gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity in the rhesus monkey: role of the ovary. *Neuroendocrinology.* 1992; 56: 666-73.

Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg A, Sheedy PF, Fitzpatrick L. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88, 2562-2568

Cibula D. Is insulin resistance an essential component of PCOS?: The influence of confounding factors. *Hum Reprod.* 2004; 19: 757-9.

Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1989; 30: 459-70.

Davis SN, Colburn C, Dobbins R, Nadeau S, Neal D, Williams P, Cherrington AD. Evidence that the brain of the conscious dog is insulin sensitive. *J Clin Invest.* 1995; 95: 593-602.

Davis SN, Cherrington AD, Goldstein RE, Jabobs J, Price L. Effects of insulin on the counterregulatory response to equivalent hypoglycaemia in normal females. *Am J Physiol.* 1993; 265: E680-689

Davison SL, Bell R. Androgen physiology. *Semin Reprod Med.* 2006; 24: 71-7.

DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979; 237: E214-23.

DeVane GW, Czekala NM, Judd HL, Yen SS. Circulating gonadotropins, estrogens, and androgens in polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1975; 121, 496-500

Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapaniti ED, Bartzis MI. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 4006-11.

Diamond MP, Grainger DA, Laudano AJ, Starick-Zych K, DeFronzo RA. Effect of acute physiological elevations of insulin on circulating androgen levels in nonobese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72: 883-7.

Diamond MP, Jones T, Caprio S, Hallarman L, Diamond MC, Addabbo M, Tamborlane WV, Sherwin RS. Gender influences counterregulatory hormones responses to hypoglycemia. *Metabolism.* 1993; 42: 1568-1572

Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006; 295: 1288-99.

Duignan NM. Polycystic ovarian disease. *Br J Obstet Gynaecol.* 1976; 8: 593-602.

Dunaif A, Scully RE, Andersen RN, Chapin DS, Crowley WF Jr. The effects of continuous androgen secretion on the hypothalamic-pituitary axis in woman: evidence from a luteinized thecoma of the ovary. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984; 59: 389-93.

Dunaif A, Graf M. Insulin administration alters gonadal steroid metabolism independent of changes in gonadotropin secretion in insulin-resistant women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest.* 1989; 83: 23-9.

Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1989; 38: 1165-74.

Dunaif A, Green G, Futterweit W, Dobrjansky A. Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 70: 699-704.

Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1992; 41: 1257-66.

Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81: 3299-306.

Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisms and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*. 1997; 18: 774-800

Dunaif A. Insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999; 28: 341-59.

Dunaif A, Thomas A. Current concepts in the polycystic ovary syndrome. *Annu Rev Med*. 2001; 52: 401-19.

Ebeling P, Stenman UH, Seppälä M, Koivisto VA. Androgens and insulin resistance in type 1 diabetic men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 43: 601-7.

Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev*. 1995 ; 16: 322-53.

Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, Cavaghan MK, Imperial J, Rosenfield RL, Polonsky KS. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis,

and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 2108-16.

Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 1999; 22: 141-6.

Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1223-36. Review.

Elkind-Hirsch KE, Valdes CT, McConnell TG, Malinak LR. Androgen responses to acutely increased endogenous insulin levels in hyperandrogenic and normal cycling women. *Fertil Steril.* 1991; 55: 486-91.

Elkind-Hirsch KE, Valdes CT, Malinak LR. Insulin resistance improves in hyperandrogenic women treated with Lupron. *Fertil Steril.* 1993; 60: 634-41.

El Tabbakh GH, Lotfy I, Azab I, Rahman HA, Southren AL, Aleem FA. Correlation of the ultrasonic appearance of the ovaries in polycystic ovarian disease and the clinical, hormonal, and laparoscopic findings. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 154: 892-5.

Elting MW, Korsen TJ, Schoemaker J. Obesity, rather than menstrual cycle pattern or follicle cohort size, determines hyperinsulinaemia, dyslipidaemia and hypertension in ageing women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001; 55: 767-76.

Falcone T, Finegood DT, Fantus IG, Morris D. Androgen response to endogenous insulin secretion during the frequently sampled intravenous glucose tolerance test in normal and hyperandrogenic women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 71: 1653-7.

Farah-Eways L, Reyna R, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Glucose action and adrenocortical biosynthesis in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004; 81: 120-5.

Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989; 31: 87-120.

Franks S, Gharani N, McCarthy M. Candidate genes in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2001; 7: 405-10.

Fruehwald-Schultes B, Kern W, Bong W, Wellhoener P, Kerner W, Born J, Fehm HL, Peters A. Supraphysiological hyperinsulinemia acutely increases hypothalamic-pituitary-adrenal secretory activity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84: 3041-6.

Fruehwald-Schultes B, Kern W, Born J, Fehm HL, Peters A. Hyperinsulinemia causes activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001; 25 Suppl 1: S38-40.

Geisthövel F. Functional hyperandrogenism--classification, etiology, diagnosis and therapy. *Ther Umsch*. 2002; 59: 163-73.

Gennarelli G, Holte J, Stridsberg M, Lundqvist U, Massobrio M, Bäckström T, Berne C. Response of the pituitary-adrenal axis to hypoglycemic stress in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84, 76-81

Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26: 3160-7.

Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 79: 1158-65.

Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism*. 2003; 52: 908-15.

Godsland IF, Walton C, Felton C, Proudler A, Patel A, Wynn V. Insulin resistance, secretion, and metabolism in users of oral contraceptives. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74: 64-70.

Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. *J Clin Endocrinol Metab.* 1962; 22: 325-38.

Gourdy P, Ruidavets JB, Ferrieres J, Ducimetiere P, Amouyel P, Arveiler D, Cottel D, Lamamy N, Bingham A, Hanaire-Broutin H; MONICA Study. Prevalence of type 2 diabetes and impaired fasting glucose in the middle-aged population of three French regions - The MONICA study 1995-97. *Diabetes Metab.* 2001; 27, 347-58

Grundey SM. Metabolic syndrome: therapeutic considerations. *Handb Exp Pharmacol.* 2005; 170: 107-33.

Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diab.* 1992; 41, 715-722

Haffner SM, Valdez RA, Mykkänen L, Stern MP, Katz MS. Decreased testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations are associated with increased insulin and glucose concentrations in nondiabetic men. *Metabolism.* 1994; 43: 599-603.

Hahn S, Tan S, Elsenbruch S, Quadeck B, Herrmann BL, Mann K, Janssen OE. Clinical and biochemical characterization of women with the polycystic ovary syndrome in North Rhine-Westphalia. *Hormon Metab Res.* 2005; 37, 438-444

Han TS, Hooper JP, Morrison CE, Lean ME. Skeletal proportions and metabolic disorders in adults. *Eur J Clin Nutr.* 1997; 51: 804-9.

Hann LE, Hall DA, McArdle CR, Seibel M. Polycystic ovarian disease: sonographic spectrum. *Radiology.* 1984; 150: 531-4.

Hermans MP, Levy JC, Morris RJ, Turner RC. Comparison of tests of beta-cell function across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetes.* 1999; 48: 1779-86.

Holte J, Bergh T, Berne C, Lithell H. Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994; 41: 463-71.

Howard BV. Insulin resistance and lipid metabolism. *Am J Cardiol*. 1999; 84: 28J-32J.

Hubert GD, Schriock ED, Givens JR, Buster JE. Suppression of circulating delta 4-androstenedione and dehydroepiandrosterone sulfate during oral glucose tolerance test in normal females. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 73: 781-4.

Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L; Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001; 24, 683-689

Iuorno MJ, Nestler JE. Insulin-lowering drugs in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2001; 28: 153-64.

Jakubowicz DJ, Beer NA, Beer RM, Nestler JE. Disparate effects of weight reduction by diet on serum dehydroepiandrosterone-sulfate levels in obese men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80: 3373-6.

Judd HL. Endocrinology of polycystic ovarian disease. *Clin Obstet Gynecol*. 1978; 21: 99-114.

Karck U, Keck C. Physiology of ovarian function: *Ther Umsch*. 2002; 59: 153-8.

King AJ, Olivier NB, Mohankumar PS, Lee JS, Padmanabhan V, Fink GD. Hypertension caused by prenatal testosterone excess in female sheep. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292: E1837-41.

Kirschner MA, Bardin CW. Androgen production and metabolism in normal and virilized women. *Metabolism*. 1972; 21: 667-88.

Klibanski A, Beitins IZ, Badger T, Little R, McArthur JW. Reproductive function during fasting in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981; 53: 258-63.

Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 3078-82.

Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA; Azziz R: Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol.* 2005; 62, 644-649

Kurzer MS, Calloway DH. Effects of energy deprivation on sex hormone patterns in healthy menstruating women. *Am J Physiol.* 1986; 251: E483-8.

Lanzone A, Caruso A, Di Simone N, De Carolis S, Fulghesu AM, Mancuso S.

Polycystic ovary disease. A risk factor for gestational diabetes? *J Reprod Med.* 1995; 40: 312-6.

Laugero KD. A new perspective on glucocorticoid feedback: relation to stress, carbohydrate feeding and feeling better. *J Neuroendocrinol.* 2001; 13: 827-35. Review.

Legro RS, Kunesman 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; 84: 165-9.

Legro RS, Kunesmann AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med.* 2001; 111, 607-613

Leowattana W. DHEAS as a new diagnostic tool. *Clin Chim Acta.* 2004; 341: 1-15.

Ljung T, Holm G, Friberg P, Andersson B, Bengtsson BA, Svensson J, Dallman M, McEwen B, Björntorp P. The activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the sympathetic nervous system in relation to waist/hip circumference ratio in men. *Obes Res.* 2000; 8: 487-95.

Lobo RA, Goebelsmann U. Adult manifestation of congenital adrenal hyperplasia due to incomplete 21-hydroxylase deficiency mimicking polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1980; 138: 720-6.

Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003; 327: 951-3.

Louvet JP, Harman SM, Schrieber JR, Ross GT. Evidence of a role of androgens in follicular maturation. *Endocrinology.* 1975; 97: 366-72

Marshall JC, Eagleson CA. Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999; 28: 295-324.

Meirow D, Yossepowitch O, Rösler A, Brzezinski A, Schenker JG, Laufer N, Raz I. Insulin resistant and non-resistant polycystic ovary syndrome represent two clinical and endocrinological subgroups. *Hum Reprod.* 1995; 10: 1951-6.

Micic D, Popovic V, Nesovic M, Sumarac M, Dragasevic M, Kendereski A, Markovic D, Djordjevic P, Manojlovic D, Micic J. Androgen levels during sequential insulin euglycemic clamp studies in patients with polycystic ovary disease. *J Steroid Biochem.* 1988; 31: 995-9.

Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Spiazzi GG, Brun E, Balducci R, Toscano V, Muggeo M. Insulin infusion amplifies 17 alpha-hydroxycorticosteroid intermediates response to adrenocorticotropin in hyperandrogenic women: apparent relative impairment of 17,20-lyase activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 881-6.

Morales AJ, Laughlin GA, Bützow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS. Insulin, somatotropic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 2854-64.

Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruukonen A, Tapanainen JS. Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2000; 15: 1266-74.

Muscelli E, Emdin M, Natali A, Pratali L, Camastra S, Gastaldelli A, Baldi S, Carpeggiani C, Ferrannini E. Autonomic and hemodynamic responses to insulin in lean and obese humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 2084-90.

Nestler JE, Barlascini CO, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Clore JN, Blackard WG. Suppression of serum insulin by diazoxide reduces serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 68: 1027-32.

Nestler JE, Usiskin KS, Barlascini CO, Welty DF, Clore JN, Blackard WG. Suppression of serum dehydroepiandrosterone sulfate levels by insulin: an evaluation of possible mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 69: 1040-6.

Nestler JE, McClanahan MA, Clore JN, Blackard WG. Insulin inhibits adrenal 17,20-lyase activity in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74: 362-7.

Nestler JE, Jakubowicz DJ. Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17 alpha activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 4075-9.

O'Meara NM, Blackman JD, Ehrmann DA, Barnes RB, Jaspan JB, Rosenfield RL, Polonsky KS. Defects in beta-cell function in functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76: 1241-7.

Oltmanns KM, Fruehwald-Schultes B, Kern W, Born J, Fehm HL, Peters A. Hypoglycemia, but not insulin, acutely decreases LH and T secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 4913-9.

Oltmanns KM, Peters A, Kern W, Fehm HL, Born J, Schultes B. Preserved inhibitory effect of recurrent hypoglycaemia on the male gonadotrophic axis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 62: 217-22.

Orio F, Palomba S, Spinelli L, Cascella T, Tauchmanova T, Zullo F, Lombardi G, Colao A. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 3696-3701

Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI, Legro RS, Emans SJ, Dunaif A. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 1017-23

Patel K, Coffler MS, Dahan MH, Yoo RY, Lawson MA, Malcom PJ, Chang RJ. Increased luteinizing hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome is unaltered by prolonged insulin infusion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 5456-61.

Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries--a common finding in normal women. *Lancet.* 1988; 1: 870-2.

Poretsky L, Kalin MF. The gonadotropic function of insulin. *Endocr Rev.* 1987; 8: 132-41.

Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest.* 1976; 57: 1320-9.

Recabarren SE, Padmanabhan V, Codner E, Lobos A, Durán C, Vidal M, Foster DL, Sir-Petermann T. Postnatal developmental consequences of altered insulin sensitivity in female sheep treated prenatally with testosterone. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005; 289: E801-6.

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

Sahin Y, Unluhizarci K, Yilmazsoy A, Yikilmaz A, Aygen E, Kelestimur F. The effects of metformin on metabolic and cardiovascular risk factors in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 67: 904-8.

Schröder AK; Tauchert S; Ortmann O; Diedrich K, Weiss JM Die Insulinresistenz beim polyzystischen Ovar-Syndrom. *Wien Klin Wochenschr.* 2003; 115, 812-821

Schröder A, Tauchert S, Ortmann O, Dietrich K, Weiss JM. Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Ann Med.* 2004; 36:6, 426-439

Schwartz U; Moltz L, Hammerstein J. Die hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz. *Gyn.* 1981; 14: 119-130

Seidell JC, Björntorp P, Sjöström L, Kvist H, Sannerstedt R. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. *Metabolism.* 1990; 39: 897-901.

Shegem NS, Alsheek Nasir AM, Batieha AM, El-Shanti H, Ajlouni KM. Effects of short term metformin administration on androgens in diabetic men. *Saudi Med J.* 2004; 25: 75-8.

Smith S, Ravnkar VA, Barbieri RL. Androgen and insulin response to an oral glucose challenge in hyperandrogenic women. *Fertil Steril.* 1987; 48: 72-7.

Speiser PW, Serrat J, New MI, Gertner JM. Insulin insensitivity in adrenal hyperplasia due to nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75: 1421-4.

Stuart CA, Prince MJ, Peters EJ, Meyer WJ 3rd. Hyperinsulinemia and hyperandrogenemia: in vivo androgen response to insulin infusion. *Obstet Gynecol.* 1987;69: 921-5.

Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, Kuller L. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15: 821-6.

Talbott E, Clerici A, Berga SL, Kuller L, Guzick D, Detre K, Daniels T, Engberg RA. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J Clin Epidemiol.* 1998; 51: 415-22.

Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, Mc Hugh-Pemu K, Zborowski J, Remsberg K, Kuller L. Evidence of association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20, 2414-2421

Talbott EO, Zborowski JV, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Guzick DS. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001; 28, 111-33

Tauchert S, Schröder AK, Ortmann O, Diedrich K; Weiss JM. Polyzystische Ovarsyndrom. Eine Form des metabolischen Syndroms. *Gynäkologe.* 2004; 37, 681- 685

Thomas N, Morris HA, Scopacasa F, Wishart JM, Need AG. Relationships between age, dehydro-epiandrosterone sulphate and plasma glucose in healthy men. *Age Ageing.* 1999; 28: 217-20

Thomas MC, Walker MK, Emberson JR, Thomson AG, Lawlor DA, Ebrahim S, Whincup PH. Prevalence of undiagnosed Type 2 diabetes and impaired fasting glucose in older British men and women. *Diabet Med.* 2005; 22: 789-93.

Trevisan M, Liu J, Bahsas FB, Menotti A. Syndrome X and mortality: a population-based study. Risk Factor and Life Expectancy Research Group. *Am J Epidemiol.* 1998; 148, 958-966

Trolle B, Flyvbjerg A, Kesmodel U, Lauszus FF. Efficacy of metformin in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blinded, placebo-controlled cross-over trial. *Hum Reprod.* 2007;22: 2967-73.

Tropeano G, Lucisano A, Liberale I, Barini A, Vuolo IP, Martino G, Menini E, Dell'Acqua S. Insulin, C-peptide, androgens, and beta-endorphin response to oral glucose in patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78: 305-9.

Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 60: 1-17.

Van Dam EW, Roelfsema F, Veldhuis JD, Helmerhorst FM, Frölich M, Meinders AE, Krans HM, Pijl H. Increase in daily LH secretion in response to short-term calorie restriction in obese women with PCOS. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002; 282, E865-72

Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism.* 1994; 43:c647-54.

Velázquez E, Acosta A, Mendoza SG. Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 1997; 90: 392-5.

Vrbíková J, Cibula D, Dvůráková K, Stanická S, Sindelka G, Hill M, Fanta M, Vondra K, Skrha J. Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 2942-5.

Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF Jr. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 66: 165-72.

Weiss JM; Schröder AK, Oltmann O, Diedrich K PCOS: Diagnostik, Pathophysiologie und neue Therapieoptionen. *Gynäkologische Endokrinologie.* 2003 1, 56-60

Wellman M, Shane-McWhorter L, Orlando, Jennings JP. The role of dehydroepiandrosterone in diabetes mellitus. *Pharmacotherapy.* 1999; 19: 582-91.

WHO Technical Report Series; Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic (2000): http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894.pdf

Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000; 52: 595-600.

Wild RA. Long-term health consequences of PCOS. *Hum Reprod Update*. 2002; 8, 231-41

Yen SS, Vela P, Rankin J. Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1970; 30: 435-42.

Zimmermann S, Phillips RA, Dunaif A, Finegood DT, Wilkenfeld C, Ardeljan M, Gorlin R, Krakoff LR. Polycystic ovary syndrome: lack of hypertension despite profound insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 75: 508-13.

7. Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dietrich, Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, für die Vergabe des Disserationsthemas bedanken. Besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Annika Ludwig, die diese Arbeit durch ihr Engagement, mit Geduld und Erfahrung ermöglicht und mit zahlreichen Ideen zu jeder Zeit unterstützt hat. Ohne ihre Hilfe wäre die Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen. Eine weitere wichtige Person, war Herr Sascha Tauchert, der uns bei der Durchführung der Versuche unermüdlich unterstützt hat und so einen großen Anteil am erfolgreichen und baldigen Abschluss der Versuche hatte.

Herrn Prof. Dr. Schweiger, Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, danke ich für die für die Bereitstellung der Räumlichkeiten zur Durchführung der Clamp-Versuche und auch Herrn Dr. Sebastian Rudolph möchte ich meinen Dank aussprechen, da er an den Versuchstagen oft bei Problemen mit Rat und Tat zur Seite stand.

Unverzichtbare Hilfen bei der Bestimmung der Hormonkonzentrationen waren Frau Christiane Uhlig, Frau Sabine Kerstau und Frau Sabine Bahs des Hormonlabors 1 der Frauenklinik, sowie Herr Stefan Polack aus dem Labor der Frauenklinik.

Mein Dank gilt auch Theresa Dietze für die gute Zusammenarbeit bei der Durchführung der Versuche. Ohne ihre Mitarbeit und ohne die Hilfe meiner Freundinnen und Komillitoninnen und die der zahlreichen anderen Frauen, die sich als Probandinnen zur Verfügung gestellt haben, wäre diese Arbeit nicht durchführbar gewesen.

Auch wenn meine Eltern die Fertigstellung dieser Arbeit beide leider nicht erleben, so danke ich ihnen an dieser Stelle für alles, was sie für mich getan haben, um mir meinen Lebensweg zu ermöglichen.

9. Lebenslauf

Lilian Giti Goharian

Geboren am: 10.08.1979 in Quakenbrück
Familienstand ledig
Anschrift: Kreuzstrasse 87, 44137 Dortmund

Schulische Ausbildung

1985-1990	Grundschule Essen/Oldenburg
1990-1992	Orientierungsstufe Essen/Oldenburg
1992-1998	Artland Gymnasium Quakenbrück
1998	Allgemeine Hochschulreife

Medizinstudium

1998-2000	Otto-von-Guericke Universität Magdeburg
2000-2004	Medizinische Universität zu Lübeck
September 2001	Physikum
September 2002	Erstes Staatsexamen
September 2004	Zweites Staatsexamen
Oktober 2004	Georg-August-Universität Göttingen
Oktober 2005	Drittes Staatsexamen (Note „gut“)
November 2005	Approbation als Ärztin

Promotion

Beginn 2003	Klinik für Geburtshilfe und Gynäkologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
2003-2004	Durchführung der Glukoseclamp-Versuche

Praktisches Jahr

Innere:	Klinikum Bremen Mitte, Prof. Dr. med. Rasche
Chirurgie:	Klinikum Bremen Mitte, Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Prof. Dr. med. Hahn, (2 Monate) Kliniken für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Prof. Dr. med. Lehnert, (2 Monate)
Orthopädie:	DIAKO Ev. Diakoniekrankenhaus Bremen, Prof. Dr. med. Lenz

Berufliche Laufbahn

Seit Juli 2006:	Assistenzärztin in der Klinik für Unfallchirurgie der Städtischen Kliniken Dortmund (Klinikdirektor Dr. Stahl)
-----------------	--

Eingereichte Veröffentlichung zu dieser Arbeit

Ludwig AK, Goharian L, Dietze T, Tauchert S, Rudolf S, Diedrich K, Schweiger U, Oltmanns KM: Influence of hypo- and hyperglycaemia on androgen concentrations in healthy women and in women with polycystic ovary syndrome (PCOS)