

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE
DIREKTOR: PROF. DR. MED. OLAF ORTMANN
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Insulinresistenz und Inzidenz eines Gestationsdiabetes
bei Kinderwunschpatientinnen
mit und ohne Polyzystischem Ovarsyndrom**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Melanie Blasi

2008

Dekan:	Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	PD Dr. Monika Bals-Pratsch
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Olaf Ortmann
Tag der mündlichen Prüfung:	28.11.2008

Meinen Eltern
Theres Christine und Hermann Blasi

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 PCOS.....	1
1.1.1 Geschichte und Definition	1
1.1.2 Klinisches Erscheinungsbild.....	2
1.1.3 Insulin- und Glucosestoffwechsel.....	3
1.1.4 Pathogenese.....	5
1.1.4.1 PCOS aufgrund eines adrenalen Ursprungs	6
1.1.4.2 PCOS aufgrund eines ovariellen Ursprungs	6
1.1.4.3 PCOS aufgrund eines zentralen Ursprungs	7
1.1.5 Therapie	8
1.1.5.1 Therapie des Hyperandrogenismus	8
1.1.5.2 Therapie der Anovulation und unregelmäßiger Zyklen	8
1.1.5.3 Therapie der Insulinresistenz	10
1.2 Gestationsdiabetes.....	11
1.2.1 Definition	11
1.2.2 Häufigkeit	11
1.2.3 Risikofaktoren.....	12
1.2.4 GDM und PCOS	13
1.2.5 Diagnostik.....	14
1.2.6 Auswirkungen der Glucosestoffwechselstörungen und resultierende Schwangerschaftskomplikationen.....	15
1.2.6.1 Schwangerschaftsrisiko für die Schwangere/Mutter.....	15
1.2.6.2 Risiken für den Feten/das Kind.....	16
1.2.7 Behandlung des GDM.....	17
1.2.7.1 Konservative Therapie	17
1.2.7.2 Medikamentöse Therapie	18
1.3 Fragestellung	21
2. Patienten, Methoden und Material.....	22
2.1 Patientenkollektiv.....	22
2.1.1 Auswahlkriterien.....	22
2.1.2 Patientinnencharakteristik.....	23
2.1.3 Schwangerschaft und Geburt	25
2.2 Methoden.....	26
2.2.1 Datenermittlung	26
2.2.2 Der orale Glucose-Toleranz-Test (OGTT)	27
2.2.3 PCOS-Diagnostik.....	29
2.2.4 Unterteilung des Patientinnenkollektivs	31
2.2.5 Probenverarbeitung und Laboruntersuchungen	31
2.2.6 Statistik	33
3. Ergebnisse	34
3.1 Patientinnencharakteristik.....	34
3.1.1 Sterilität.....	34

Insulinresistenz und Inzidenz eines Gestationsdiabetes bei Kinderwunschpatientinnen
mit und ohne Polyzystischem Ovarsyndrom

3.1.2 Alter	34
3.1.3 Body Mass-Index	34
3.1.4 Blutdruck.....	35
3.1.5 Nebendiagnosen	36
3.1.6 Familienanamnese.....	37
3.1.7 Medikation	38
3.2 Schwangerschaft	39
3.2.1 Konzeptionsalter	39
3.2.2 Konzeptionsart	39
3.2.3 Schwangerschaften und Aborte/Extrauterine Gravidität (EUG)/Totgeburten.	40
3.3 Geburten	41
3.3.1 Schwangerschaftsdauer/Frühgeburten	41
3.3.2 Geburtsmodus	41
3.3.3 Kinder	42
3.3.4 Kindsgewicht	43
3.3.5 Zustand der Neugeborenen	43
3.4 Schwangerschaft und Glucosestoffwechsel	43
3.4.1 Gestationsdiabetes.....	43
3.4.2 Glucosestoffwechsel	44
3.5 PCOS-Diagnostik.....	46
3.5.1 Einteilung gemäß der Rotterdam-Kriterien	46
3.5.2 Endokrine Labordiagnostik.....	47
3.6 Vergleich der Patientinnen-Kollektive.....	48
3.6.1 Patientinnencharakteristik.....	48
3.6.2 Glucosestoffwechsel	52
3.6.3 Gestationsdiabetes.....	54
3.6.4 Metformin	56
3.6.5 Schwangerschaft und Aborte	57
3.6.6 Geburten.....	61
4. Diskussion	64
4.1 Übergewicht und Adipositas als gesundheitspolitisches Problem	64
4.2 Adipositas, andere metabolische Risikofaktoren und Infertilität	66
4.3 PCOS.....	68
4.3.1 Definition	68
4.3.2 Isoliertes Vorkommen von polyzystischen Ovarien	69
4.3.3 PCOS, Adipositas und GDM	70
4.4 Insulinresistenz.....	71
4.4.1 Insulinresistenz und BMI.....	72
4.4.2 Insulinresistenz und GDM	73
4.4.3 Insulinresistenz und PCOS	73
4.5 Metformin	74
4.6 Vorgehen bei GDM.....	76
5. Zusammenfassung.....	79

Insulinresistenz und Inzidenz eines Gestationsdiabetes bei Kinderwunschpatientinnen
mit und ohne Polyzystischem Ovarsyndrom

Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Gegenüberstellung der NIH- und Rotterdam-Diagnosekriterien eines PCOS	2
Abb. 1: Pathophysiologie des PCOS	7
Tabelle 2: Klassifikation von Übergewicht und Adipositas nach der World Health Organization (WHO) (WHO 1998).....	23
Tabelle 3: Normwerte von Lipiden und Leptin im Serum	27
Tabelle 4: Grenzwerte der venösen Nüchtern-Plasmaglucoese und des 75g-OGTT.....	28
Abb. 2: Berechnung des ISI nach Matsuda et al.1999.....	28
Tabelle 5: Grenzwerte des 75g-OGTT zur Diagnose eines GDM in Anlehnung an.....	29
Carpenter und Coustan	29
Tabelle 6: Normwerte der Hormonkonzentrationen im Serum	30
Abb. 2: Insulinsensitivitätsindex der Patientinnen geordnet nach BMI-Klassen	35
Tabelle 7: Definition und Klassifikation von Blutdruckwertbereichen gemäß der Einteilung der WHO/International Society of Hypertension (ISH)-Leitlinie (WHO/ISH-Guidelines-Subcommittee 1999).....	36
Tabelle 8: Konzeptionsarten bei der ersten Schwangerschaft.....	39
Tabelle 9: Anzahl aller Schwangerschaften	40
Tabelle 10: Anzahl der Aborte	41
Tabelle 11: Geburtsmodus der ersten Schwangerschaft.....	42
Tabelle 12: Anzahl aller Kinder aus erster, zweiter und dritter Schwangerschaft	42
Abb. 3: Einnahme des Biguanids Metformin in Relation zur Insulinsensitivität.....	45
Tabelle 13: Lipidparameter mit Angabe von Mittelwert und Range.....	45
Tabelle 14: Hormonkonzentrationen mit Angabe von Mittelwert und Range	47
Abb. 4: Verteilung der PCOS- und Nicht-PCOS-Patientinnen	49
auf die BMI-Bereiche 18,5-30 (links) und > 35 (rechts).....	49
Abb. 5: Nebendiagnosen bei Patientinnen mit PCOS (Mehrfachnennungen möglich).....	50
Abb. 6: Nebendiagnosen bei Patientinnen ohne PCOS (Mehrfachnennungen möglich)	50
Abb. 7: Glucosestoffwechsel bei Patientinnen mit und ohne PCOS	52
Abb. 8: Verteilung der Insulinresistenz in Abhängigkeit vom BMI bei Patientinnen mit und ohne PCOS	53
Abb. 9: Gestationsdiabetes bei Patientinnen mit und ohne PCOS	54
Abb. 10: Vorhandensein eines GDM bei Patientinnen mit und ohne PCOS	55
in Abhängigkeit vom BMI	55
Abb. 11: Metformineinnahme in Abhängigkeit von der Insulinsensitivität	56
bei Patientinnen mit und ohne PCOS	56
Abb. 12: Konzeptionsarten der ersten Schwangerschaft bei Patientinnen mit und ohne PCOS	57
Abb. 14: Anzahl der Aborte bei Patientinnen mit und ohne PCOS.....	59
Abb. 15: Aborte, Frühgeburten und Termingeburten in Abhängigkeit von der Einnahme von Metformin.....	60
Abb. 16: Geburtsmodus der ersten Geburt	61
Abb. 17: Geburtsmodus in Zusammenhang mit dem Vorhandensein eines GDM	62
bei Patientinnen mit und ohne PCOS	62
Abb.18: Geburtsgewicht in Zusammenhang mit dem Vorhandensein eines GDM	63
bei Patientinnen mit und ohne PCOS	63
Abb. 19: Personen mit Übergewicht (BMI > 25) im Jahre 2005 aus dem Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes 2006 (Statistisches Bundesamt 2006)	64

1. Einleitung

1.1 PCOS

1.1.1 Geschichte und Definition

Das Polyzystische Ovar-Syndrom (PCOS) wurde in der Vergangenheit mehr und mehr erforscht und immer wieder neu definiert. Dass dieses heterogene Krankheitsbild nicht erst in den letzten Jahren die Mediziner beschäftigt, belegen historische Aufzeichnungen von Ärzten.

So stellten im Jahre 1921 Emile Charles Achard und Joseph Thiers einen Zusammenhang zwischen einer Hyperandrogenämie bei Frauen mit Hirsutismus und einem gestörten Kohlenhydratstoffwechsel fest. Diese Beobachtungen fassten die beiden französischen Internisten zusammen als „diabète des femmes à barbe“ (übersetzt aus dem Französischen: „Diabetes bärtiger Frauen“) (Achard C und Thiers J 1921).

1935 erläuterten Irvin Stein und Michael Leventhal im „American Journal of Obstetrics and Gynecology“ erstmals ausführlich das Krankheitsbild, in welchem sie eine Assoziation zwischen Adipositas, Hirsutismus, sekundärer Oligo- bis Amenorrhoe und bilateral polyzystisch vergrößerten Ovarien erkannten (Stein I und Leventhal M 1935). So wurde dieser Symptomenkomplex bekannt als „Stein-Leventhal-Syndrom“. 13 Jahre später (1948) gelang Stein ein erster Therapieerfolg, indem er eine Keilresektion der Ovarien vornahm und so 90 % der Frauen zu einer Normalisierung des Menstruationszyklus und dadurch verbesserter Fertilität verhalf.

Bis in die siebziger Jahre war die Ovarialbiopsie auch eine der wichtigsten diagnostischen Methoden. Danach wurde diese invasive Diagnostik abgelöst von Blutentnahmen zur Hormonwertbestimmung und später von der Sonografie bzw. Ovarialsonografie zur Beurteilung der Ovarmorphologie.

Die Konsensuskonferenz der National Institutes of Health (NIH) definierte 1990 das PCOS als Auftreten eines klinischen und/oder laborchemischen Hyperandrogenismus in Kombination

mit einer chronischen Anovulation nach Ausschluss anderer Erkrankungen der Hypophyse, des Ovars oder der Nebenniere (Zawadski JK und Dunaif A 1992). Hierbei ist hervorzuheben, dass die von Stein und Leventhal beschriebene Ovarmorphologie bei der Definition des Polyzystischen Ovarsyndroms als diagnostisches Kriterium keine Rolle spielte.

Dies änderte sich im Jahr 2003, als sich in Rotterdam eine Konsensuskonferenz der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) und der American Society of Reproductive Medicine (ASRM) auf eine neue Definition des PCOS einigte. Zwei der folgenden drei Hauptmerkmale reichen danach, bei Ausschluss anderer endokriner Störungen, zur Diagnosestellung aus:

- Chronische Anovulation (Oligo- bzw. Amenorrhoe)
- Klinischer und/oder laborchemischer Hyperandrogenismus
- Polyzystische Ovarien

(Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004)

NIH-Diagnose-Kriterien 1990 (beide erforderlich)	Rotterdam-Kriterien 2003 (mindestens zwei von drei erforderlich)
<ul style="list-style-type: none"> • Chronische Anovulation • Klinischer und/oder biochemischer Hyperandrogenismus 	<ul style="list-style-type: none"> • Oligo- oder Anovulation • Klinischer und/oder biochemischer Hyperandrogenismus • Polyzystische Ovarien

Tabelle 1: Gegenüberstellung der NIH- und Rotterdam-Diagnosekriterien eines PCOS

1.1.2 Klinisches Erscheinungsbild

Das PCOS ist ein sehr heterogenes Krankheitsbild und setzt sich aus unterschiedlichen klinischen und biochemischen Merkmalen zusammen. Erste Zeichen und Symptome des PCOS entwickeln sich bereits in den Jahren vor der Pubertät (Franks S 2002), vor allem bei Mädchen, die eine vorzeitige Menarche aufweisen (Witchel SF 2006).

Die Follikelreifungsstörung als ein Bestandteil des PCOS äußert sich in Unregelmäßigkeiten im Zyklus, Oligomenorrhoe bis hin zur Amenorrhoe. Frauen mit einer Oligomenorrhoe haben in 85-90 % und Frauen mit Amenorrhoe in 30-40 % ein PCOS (Goldzieher JW und Green JA 1963, Adams J 1986, Hull MG 1987). Durch die chronische Ovulationsstörung ist das PCOS eine der häufigsten Ursachen der ovariell bedingten Sterilität.

Der Hyperandrogenismus gehört als zweites charakteristisches Merkmal zum Symptomenkomplex des PCOS. Die Erhöhung des Androgenspiegels äußert sich in Hirsutismus, Akne und Alopezie. In ca. 70 % der Fälle ist ein Hirsutismus klinisches Symptom des erhöhten biologisch aktiven, freien Testosterons (Goldzieher JW und Axelrod LR 1963, Guzick D 1998).

Bei 14-22 % der Frauen aus der Bevölkerung, die bislang endokrinologisch unauffällig waren, konnten vaginal-sonographisch polyzystische Ovarien nachgewiesen werden (Koivunen R 2001, Botsis D et al. 1995, Franks S 1995). Das Vorhandensein von mindestens zwölf Follikeln von jeweils 2-9 mm Durchmesser und/oder vergrößertem Ovarvolumen (> 10 ml) definiert das klinisch-morphologische Bild der polyzystischen Ovarien (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004). Morphologisch ist das Ovar um das zwei- bis fünffache vergrößert, die Tunica albuginea verdickt, die Theka interna hyperplastisch. Unterhalb der Tunica albuginea finden sich zahlreiche Follikelzysten in unterschiedlichen Entwicklungsstadien, von denen viele atretische Veränderungen aufweisen (Takahashi K et al. 1994).

1.1.3 Insulin- und Glucosestoffwechsel

Beim PCOS findet sich oft eine Hyperinsulinämie als Ausdruck einer Insulinresistenz. Eine verminderte Insulinsensitivität ist aber nicht nur ein möglicher Befund beim PCOS, sondern auch, meist zusammen mit Übergewicht oder Adipositas, möglicher Bestandteil eines potentiellen metabolischen Syndroms (Emons G et al. 2003, Glueck CJ et al. 2003, Barber TM et al. 2007). Ein Großteil der PCOS-Patientinnen leidet an Adipositas, die häufig mit einem abdominalen Fettverteilungsmuster einher geht (Dunaif A 1992). Dieses vermehrte abdominelle Fett trägt mit zur Entstehung einer Insulinresistenz bei (Morin-Papunen LC et al.

2000). Die androgene Fettverteilung bei Patientinnen mit PCOS führt in Verbindung mit einer Insulinresistenz zum ovariellen und möglicherweise auch adrenalen Hyperandrogenismus (Escobar-Morreale HF und Millán JL 2007).

Insulin ist ein wichtiges anaboles Hormon, welches zum Umschalten auf die resorptive Phase des Stoffwechsels notwendig ist. Die Hauptwirkung ist die Förderung der Glucoseaufnahme in die Zellen der Skelettmuskeln, des Fettgewebes und der Leber. Da Insulin nicht nur die Glykogen- und Triacylglycerinsynthese sowie Glykolyse fördert, sondern gleichzeitig die Lipolyse hemmt, wirkt es dem Fettabbau und der Fettmobilisierung entgegen (Löffler G 2003), was neuen Nährboden für eine Adipositas liefert. Durch Insulin wird unter anderem der Glucosestoffwechsel gesteuert. Wenn nun eine Insulinresistenz der peripheren Organe auftritt, reagiert das Pankreas mit einer erhöhten Insulinausschüttung, was langfristig zu einer Hyperinsulinämie führt.

Als Folge der Hyperinsulinämie vermindert sich die Produktion des Sexualhormonbindenden Globulins (SHBG) in der Leber (Nestler JE 1993). Dieses fungiert als Transportprotein für Androgene im Blut und erhöht somit den Gehalt an freiem Testosteron. Durch das überhöhte Angebot an Insulin wird außerdem verstärkt Luteinisierendes Hormon (LH) aus dem Hypophysenvorderlappen ausgeschüttet. Daraus resultiert die typische Verschiebung des LH/FSH-Quotienten zugunsten des LH, was ebenso wie Insulin selbst die Androgenproduktion im Ovar ankurbelt (Fulghesu AM et al. 1999).

Es bleibt festzustellen, dass Patientinnen mit PCOS, unabhängig von Körpergewicht und -konstellation, eine höhere Inzidenz für eine Insulinresistenz haben als Patientinnen ohne PCOS (Carmina E et al. 2007, Mather KJ et al. 2000). Obwohl die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer gestörten Insulinsensitivität mit der Höhe des Body Mass-Index (BMI) steigt, gibt es dennoch normalgewichtige PCOS-Patientinnen mit Insulinresistenz (Chang RJ et al. 1983).

Als dermatologisches Zeichen einer Insulinresistenz wird die Acanthosis nigricans gewertet. Dabei handelt es sich um eine Hyperpigmentation und Hyperkeratose der Haut, die vorzugsweise im Nacken, in der Axilla, in Gelenkbeugen oder im Intimbereich auftritt (Brown J und Winkelmann RK 1968, Cruz PD Jr. und Hud JA Jr. 1992).

Auskunft über das Gleichgewicht zwischen Insulinsekretion und -wirksamkeit, also Insulinsensitivität und Insulinresistenz, gibt die Glukosetoleranz. Eine Insulinresistenz kann durch eine erhöhte Insulinsekretion kompensiert werden und führt nicht zwingend zu einer gestörten Glukosetoleranz. Das Risiko für eine Frau mit PCOS, später eine gestörte Glukosetoleranz oder im Verlauf einen Diabetes mellitus (DM) zu entwickeln, ist stark erhöht. 30 bis 40 % der PCOS-Patientinnen haben eine gestörte Glukosetoleranz und ca. 10 % entwickeln einen manifesten DM (Legro RS et al. 1999, Ehrmann DA et al. 1999).

Insulinresistenz und gestörte Glukosetoleranz potenzieren sich gegenseitig und so gerät der Kohlenhydratstoffwechsel in einen Teufelskreis.

Diabetes mellitus und eine gestörte Glukosetoleranz spielen bei der Entstehung kardiovaskulärer Folgeerkrankungen eine bedeutende Rolle (Sheetz MJ und King GL 2002). Ebenso findet man bei Frauen mit PCOS oftmals ein niedriges High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-Cholesterin), ein erhöhtes Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-Cholesterin) und eine Hypertriglyceridämie. Dies erklärt die Tatsache, dass PCOS-Patientinnen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben (DeFronzo RA und Ferrannini E 1991, Wild S et al. 2000).

1.1.4 Pathogenese

Es gibt mehrere pathogenetische Hypothesen für ein PCOS. Die heterogene Ausprägung dieses Krankheitsbildes kann als Resultat eines multifaktoriellen Prozesses angesehen werden. Gestörte Gonadotropinsekretion, Androgenexzess und Insulinresistenz (siehe 1.1.3) sind dabei die Komponenten eines pathogenetischen Circulus vitiosus.

Eine Hypothese stützt sich auf Kandidatengene, die entweder eine Rolle im Stoffwechsel der weiblichen Sexualhormone (z. B. Adiponektin-Gen) oder im Insulin- und Glucosestoffwechsel spielen (Franks S et al. 2001, Urbanek M et al. 1999).

Ferner ist der Einfluss von Umweltfaktoren wie Ernährung, Gewichtszunahme und Bewegungsmangel, insbesondere bei der Entstehung der Insulinresistenz, von Bedeutung. So wird diskutiert, ob nicht auch metabolische Veränderungen der Mutter während der

Schwangerschaft Auswirkungen haben auf die Entwicklung des Embryos im Uterus (Franks S 2005, Diamanti-Kandarakis E et al. 2006).

Aufgrund von laborchemischen Untersuchungen beschreiben weitere Hypothesen adrenale, ovarielle und zentrale Ursachen.

1.1.4.1 PCOS aufgrund eines adrenalen Ursprungs

Beim Adrenogenitalen Syndrom oder „late-onset“ Adrenogenitalen Syndrom, welches als Ausschlusskriterium für die Diagnose eines PCOS gilt, finden sich typischerweise auch polyzystische Ovarien. Durch die verminderte Cortisolbildung und einer kompensatorischen Überstimulation des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) kommt es zur Nebennierenrindenhypertrophie mit vermehrter Bildung von Cortisolvorstufen und Androgenen wie Dehydroepiandrosteron (DHEA), DHEA-Sulfat (DHEA-S), Androstendion und Testosteron. Dadurch wird die Gonadotropinfreisetzung gestört. Außerdem führt der hohe Androgeneinfluss auf die Ovarien zu den typischen morphologischen Veränderungen des PCOS (Urdl W 2002).

1.1.4.2 PCOS aufgrund eines ovariellen Ursprungs

Obwohl der adrenale Pfad zu einer Erhöhung des Androgenspiegels beiträgt, scheinen für die exzessive Androgenproduktion beim PCOS die Ovarien verantwortlich zu sein. Diese Hypothese geht von einer genetisch determinierten Störung der ovariellen Steroidbiosynthese aus (Franks S 1999). Die Fehlregulation des Cytochrom P450c17 α (CYP17) soll bei PCOS-Patientinnen die zentrale Störung sein, welche zur ovariell bedingten Hyperandrogenämie führt. CYP17 ist ein LH-abhängiges Schlüsselenzym, welches von der Thekazellschicht des Ovars exprimiert wird (Rosenfield RL et al. 1990). Beim Vergleich von Patientinnen mit PCOS mit Patientinnen ohne PCOS reagieren die Thekazellen von PCOS-Patientinnen in vitro auf LH mit einer deutlich erhöhten Androgenproduktion (Gilling-Smith C et al. 1994). Diese Reaktion lässt auf eine Überproduktion von Androgenen auf den LH-Stimulus schließen. Es

gibt jedoch eine weitere Hypothese, die davon ausgeht, dass die tonische LH-Sekretion eine erhöhte Androgensynthese in den Thekazellen zur Folge hat (Ehrmann DA et al. 1995).

1.1.4.3 PCOS aufgrund eines zentralen Ursprungs

Bei Frauen mit PCOS wurden sowohl eine erhöhte LH-Pulsamplitude als auch -frequenz gemessen (Minanni SL et al. 1999, Morales AJ et al. 1996). Dies führt bei typischerweise gesenker bzw. gleich bleibender Konzentration des Follikelstimulierenden Hormons (FSH) zu einer erhöhten LH/FSH-Ratio (Yen SSC et al. 1970). Die Ursache dieser Fehlregulation wird in der Gonadotropin-Sekretion vermutet. Beim PCOS wird eine beschleunigte Ausschüttung des hypothalamischen Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH) beobachtet, welche eine verstärkte Synthese und Sekretion von LH bewirkt (Haisenleder DJ et al. 1991, Waldstreicher J et al. 1988). Die chronisch gesteigerte LH-Pulsatilität mit der erhöhten intraovariellen Androgenproduktion gilt als Ursache von Follikelreifungsstörungen mit negativen Folgen für die Fertilität (Homburg R 1998).

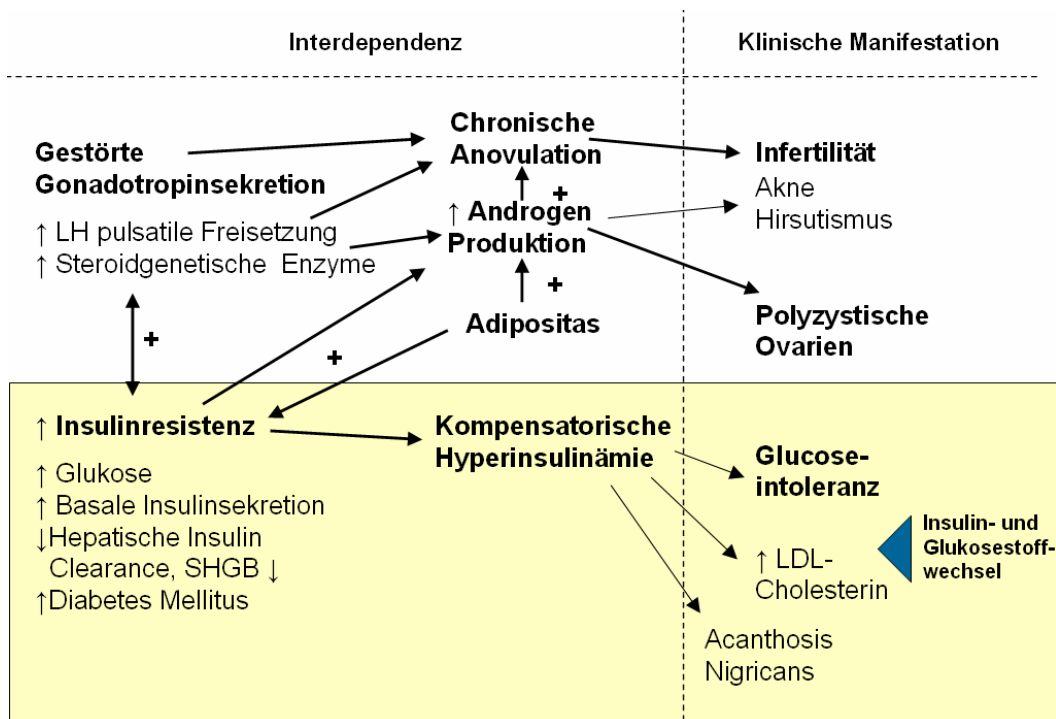


Abb. 1: Pathophysiologie des PCOS (mit freundlicher Genehmigung von Siri Kjos)

1.1.5 Therapie

Die einzelnen Therapieoptionen richten sich vornehmlich nach der im Vordergrund stehenden klinischen Symptomatik und der Lebenssituation der Patientin. Dabei werden sowohl kurative als auch präventive Anteile in die Therapie mit einbezogen.

1.1.5.1 Therapie des Hyperandrogenismus

Es gibt unterschiedliche Ansätze, um Androgenisierungserscheinungen wie Hirsutismus, Akne und Alopezie zu behandeln. Ein Therapieziel ist es, die Hautsymptome zu verbessern. Das Hauptziel der therapeutischen Bemühungen liegt jedoch in der Bekämpfung der Ursache des Hyperandrogenismus.

Eine Suppression der ovariellen Androgenproduktion erreichen Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate, indem sie die LH-Sekretion hemmen (Wild RA et al. 1982). Die Gestagenkomponente sollte dabei idealerweise eine antiandrogene Wirkung haben, wie z. B. Cyproteronacetat (Schindler AE 2004). Zusätzlich können im Einzelfall niedrig dosierte Glukokortikoide zur Hemmung der adrenalen Steroidsynthese eingesetzt werden.

Zur Therapie können insbesondere beim Hirsutismus auch Antiandrogene (z. B. Flutamide) angewendet werden (Cusan L et al. 1990, Moghetti P 2006), die für diese Indikation aber nicht zugelassen sind. Sie setzen die Wirkung frei zirkulierender Androgene herab, indem sie auf der Ebene des Erfolgsorgans kompetitiv die Androgenrezeptoren besetzen.

1.1.5.2 Therapie der Anovulation und unregelmäßiger Zyklen

Bevor eine medikamentöse Behandlung begonnen wird, sollen die Patientinnen bei Übergewicht und Bewegungsmangel zur Verbesserung ihrer Lebensgewohnheiten motiviert werden. Dadurch bessern sich nicht nur die metabolische Situation, sondern auch die vorhandenen Zyklusstörungen (Douglas CC et al. 2006, Moran LJ et al. 2006).

Wenn bei einer PCOS-Patientin kein Kinderwunsch besteht, so ist die Gabe eines Gestagenpräparates zyklisch (z. B. Dydrogesteron) als Endometriumschutz bei Anovulation die minimale Behandlung. Die dabei erzielte Progesteronwirkung soll durch Suppression der ovariellen Steroidsynthese antiandrogen wirken und sich auf diese Weise stabilisierend auf den Zyklus auswirken (Schindler AE 2004). Standardbehandlung ist aber die Gabe eines Östrogen-Gestagen-Präparates mit einem antiandrogen wirksamen Gestagen, das dann zugleich wegen des Antiandrogens ein Ovulationshemmer sein muss. Dadurch werden auch die „Zysten“ verkleinert und das Gesamtvolumen des Ovars reduziert, was in der Folge zu einer Verringerung der ovariellen Androgenproduktion führt (ESHRE Capri Workshop Group 2001).

Bei Patientinnen mit Kinderwunsch kann zur Ovulationsinduktion Clomiphen-Citrat oder, insbesondere bei Nichtansprechen der Monotherapie, Clomiphen-Citrat kombiniert mit Glucocorticoiden versucht werden (Phipps WR 2001, Vital Reyes VS et al. 2000).

Bei Clomiphenresistenz oder bei der kontrollierten ovariellen Überstimulation im Rahmen einer künstlichen Befruchtung wird die Follikelreifung bevorzugt durch FSH stimuliert. Eine Gonadotropin-Therapie birgt bei PCOS-Patientinnen das Risiko eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms (OHSS), so dass diese Behandlung nur durch spezialisierte Schwerpunktfrauenärzte für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin durchgeführt werden sollte. Zunächst sollte das niedrig-dosierte Stimulationsschema mit FSH (eine sog. „low dose FSH-therapy“) eingesetzt werden (Homburg R und Howles CM 1999, Dale PO et al. 1992).

Vor allem Patientinnen mit einer erhöhten LH/FSH-Ratio profitieren von einer Downregulation mit Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Analoga und anschließender FSH-Gabe (sog. langes Protokoll) oder der FSH-Stimulation im Antagonisten-Protokoll (Liang X et al. 2000, Insler V et al. 1989).

1.1.5.3 Therapie der Insulinresistenz

Wenn eine Insulinresistenz bei Patientinnen mit PCOS mithilfe des 75g-Oralen-Glucosetoleranz-Testes (75g-OGTT) nachgewiesen ist, wird die Normalisierung der Insulinsensitivität ein Ziel der Therapie. Bei Patientinnen mit Adipositas sollte die Gewichtsreduktion durch Umstellung der Ernährung und Bewegung erfolgen (Moran LJ et al. 2006).

Es hat sich gezeigt, dass ein moderater Gewichtsverlust nicht nur Menstruationsstörungen, sondern auch die Insulinresistenz reguliert. Dabei spielen die Herabsetzung der Insulin-stimulierten GnRH-Freisetzung, die Reduktion der direkt stimulierenden Effekte des Insulins auf das Ovar und/oder auf die Nebennieren und die Verminderung der Insulin induzierten Unterdrückung von SHBG eine Rolle (Holte J et al. 1995, Kiddy DS et al 1992). Leider ist es für die betroffenen Patienten oftmals schwierig, eine einmal erzielte Gewichtsreduktion langfristig zu halten. Außerdem sind auch normalgewichtige Frauen mit PCOS häufig insulinresistent (Dunaif A et al. 1989).

Deswegen kommen zusätzlich sogenannte Insulinsensitizer zur medikamentösen Therapie der Insulinresistenz bei Frauen mit PCOS zum Einsatz. Diese oralen Antidiabetika finden normalerweise Verwendung bei der Therapie des Diabetes mellitus. Neben Thiazolidindionen kann vor allem mit dem Biguanid Metformin durch Verbesserung der Insulinsensitivität eine Reihe von Symptomen gemildert werden.

Die therapeutische Dosis in der Anwendung bei PCOS liegt bei 3 x 500 mg. Die Anfangsdosis sollte jedoch mit 1 x 500 mg beginnen und bei geringer Nebenwirkungsrate rasch auf 2 x 500 mg und später auf die Enddosis erhöht werden.

Zum Wirkmechanismus von Metformin gehört die Hemmung der Glukoneogenese und der Glykogenolyse in der Leber, die vermehrte Glucoseaufnahme in der Skelettmuskulatur und eine Lipolyse im Fettgewebe (Bachmann W 2002). Zu den Therapieerfolgen von Metformin werden die Verringerung der Hyperandrogenämie (Sahin Y 2004, Pasquali R und Gambineri A 2006), die Regulierung der Zyklen (Velazquez EM et al. 1997, Kashiap S et al. 2004), eine Erhöhung der Qualität der transferierten Embryonen bei In-vitro-Fertilisation (IVF) (Tang T et al. 2006), eine Verminderung der Abortrate (Khattab S et al. 2006b, Thatcher SS und Jackson

EM 2006), eine Herabsetzung eines OHSS-Risikos (Khattab S et al. 2006a, Costello MF et al. 2006, Tang T et al. 2006) sowie die Verbesserung der Insulinsensitivität und eine Erleichterung der Gewichtsabnahme (Golay A 2007, Harden KA et al. 2007) gezählt.

1.2 Gestationsdiabetes

1.2.1 Definition

Gestationsdiabetes (GDM) ist definiert als eine erstmals in der Schwangerschaft diagnostizierte Glucosetoffwechsel-Störung (ICD-10 German version: O24.4) (Metzger BE und Coustan DM 1998). Eine genaue Unterscheidung zwischen einem präkonzeptionell manifesten, jedoch unerkannten DM und einem Diabetes, der lediglich während der Schwangerschaft auftritt, ist anhand dieser Definition nicht möglich. Erst nach Abschluss der Schwangerschaft können durch erneute Tests Glucosetoleranzstörungen erkannt werden, die eventuell bereits präkonzeptionell bestanden haben. Zwölf Prozent aller unerkannten Typ1- und Typ2-Diabetes mellitus-Fälle werden im Zuge der Schwangerschaft als solche erkannt (Claudi-Böhm S 2007).

1.2.2 Häufigkeit

Der GDM ist mit zunehmender Tendenz eine der häufigsten Schwangerschaftskomplikationen. Internationalen Studien zufolge schwankt die Prävalenz des GDM zwischen weniger als 1 % bis hin zu 20 % (Kleinwechter H 2004, Seshiah V et al. 2004). Die derartig große Spanne kommt dadurch zustande, dass unter der untersuchten Bevölkerung bereits häufig ein Typ2-Diabetes mellitus (DM2) vorliegt, eine große Varianz der angewandten Screeningverfahren und -grenzwerte besteht (Agarwal MM et al. 2005) und nicht in allen Ländern die Schwangeren einem generellen Screening zugeführt werden.

Das fehlende GDM-Screening führt zu einer Reihe von nicht diagnostizierten und somit unbehandelten Fällen von GDM. In mitteleuropäischen Industrienationen sind Inzidenzen von GDM von 5-10 % als realistisch anzusehen. Es wird befürchtet, dass nur weniger als 50 % aller Fälle von GDM überhaupt entdeckt werden (Claudi-Böhm S 2007, Board der AG Diabetes und Schwangerschaft der Deutschen Diabetes Gesellschaft 2000/2001).

1.2.3 Risikofaktoren

Es gibt folgende Risikofaktoren, die mit dem Auftreten eines GDM assoziiert sind:

- Adipositas
- Positive Familienanamnese bezüglich eines DM/GDM
- Vorausgegangener GDM
- Geburt eines makrosomen Kindes (Geburtsgewicht > 4000g) in einer vorausgegangenen Schwangerschaft
- Totgeburt oder habituelle Aborte in der Vorgeschichte
- Übermäßige Gewichtszunahme in einer vorausgegangenen Schwangerschaft
- Höheres Alter der Patientin
- Habituelle Abortneigung
- Schwere kongenitale Fehlbildungen in einer vorausgegangenen Schwangerschaft
- Zugehörigkeit zu bestimmten ethnischen Gruppen
- Polyzystisches Ovarsyndrom

Neben einem vorausgegangenen GDM und einer positiven Familienanamnese (Ogonowski J et al. 2007) sind zusätzlich Alter, eine übermäßige Gewichtszunahme in vorausgegangenen Schwangerschaften und eine Adipositas wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Glucosetoleranzstörung bzw. eines Gestationsdiabetes während der Schwangerschaft (Di Cianni G et al. 2003). Die beiden letztgenannten Risiken sind im Gegensatz zu den meisten anderen durch eine konsequente Gewichtskontrolle von den Patienten selbst zu beeinflussen.

Eine Metaanalyse von 20 Studien ergab, dass im Durchschnitt ein relatives Risiko für einen GDM von 2,1 % bei übergewichteten, 3,5 % bei adipösen und 8,5 % bei extrem adipösen Patientinnen im Vergleich zum normalgewichtigen Kollektiv besteht (Chu SY et al. 2007). Im Umkehrschluss verringert sich das Risiko bei einer präkonzeptionellen Gewichtsreduktion (Glazer NL et al. 2004).

Je mehr Einzelfaktoren sich bei einer Patientin addieren, desto höher wird das Risiko für einen GDM. Dennoch muss erwähnt werden, dass 31-44 % der Gestationsdiabetikerinnen keinerlei Risikofaktoren aufweisen (Helton MR et al. 1997, Coustan DR et al. 1989).

1.2.4 GDM und PCOS

In der Schwangerschaft verändert sich der Kohlenhydratstoffwechsel. Während zu Beginn der Schwangerschaft die Insulinsensitivität sogar eher steigt und niedrige Nüchternblutglukosewerte gemessen werden, nimmt diese in der zweiten Schwangerschaftshälfte ab und führt zu einer kompensatorischen Insulinmehrsekretion. Somit bedeutet jede Schwangerschaft einen physiologischen B-Zell-Stress. Zum Gestationsdiabetes kommt es dann, wenn die Insulinsekretion die physiologische Abnahme der Insulinsensitivität nicht mehr auszugleichen vermag (Rosak C 2002).

Die Assoziation des PCOS mit dem Auftreten einer Insulinresistenz lässt an einen gemeinsamen metabolisch-pathologischen Pfad von PCOS und GDM denken.

Untersuchungen von Frauen mit vorangegangenem GDM ergaben, dass diese im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen mit 34 bis 52 % überdurchschnittlich häufig sonographisch polyzystische Ovarien aufwiesen (Chan CC et al. 2006, Holte J et al. 1998, Anttila L et al. 1998, Kousta E et al. 2000). Schwangere Patientinnen mit PCOS haben somit im Vergleich mit Schwangeren ohne PCOS ein höheres Risiko, an einem Gestationsdiabetes zu erkranken (Boomsma CM et al., Mikola M et al. 2001).

1.2.5 Diagnostik

Ein OGTT ist nicht in den Mutterschafts-Richtlinien vorgesehen. Im Jahr 2003 wurden Beratungen zum Thema „Screening auf Gestationsdiabetes“ im Rahmen der Schwangerenvorsorge durch den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen ausgesetzt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2003).

Trotzdem wird bei jeder Schwangeren eine Untersuchung auf GDM empfohlen, welche die Patientin als individuelle Wunschleistung auf eigene Kosten durchführen lassen muss.

Einigkeit unter den Experten, z. B. der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) oder der American Diabetes Association (ADA) besteht darin, dass ein Screening bei Vorliegen von mindestens einem der genannten Risikofaktoren für GDM anhand des OGTT bereits in den ersten zwölf Wochen der Schwangerschaft durchgeführt werden sollte. Bei unauffälligem OGTT wird zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche (SSW) ein zweiter OGTT angeraten, welcher bei erneut unauffälligen Ergebnissen zuletzt zwischen der 32. und 34. SSW wiederholt wird (Board der AG Diabetes und Schwangerschaft der Deutschen Diabetes Gesellschaft 2000/2001).

Die Betriebskassen haben regional die Expertenmeinung in dem Vertrag zur integrierten Versorgung „Hallo Baby“ umgesetzt (BKK Bundesverband 2007).

Als Suchtest ist in der Schwangerschaft der orale 50g-Glucose-Screening-Test gängig. Der Vorteil dieses Tests ist, dass er zu jeder Tageszeit und unabhängig von vorangegangenen Mahlzeiten durchgeführt werden kann. Erreicht oder überschreitet der Blutglucosewert im kapillären Vollblut oder venösen Plasma 140 mg/dl, besteht der Verdacht auf einen GDM, welcher mithilfe eines 75g-Oraler Glucosetoleranz-Test (75g-OGTT) weiter abgeklärt werden muss (zweizeitige Untersuchung).

Die sogenannte einzeitige Untersuchung erfolgt mit dem 75g-OGTT spätestens zwischen der 24. und 28. SSW. Dieser Test ist standardisiert bei der nüchternen Patientin durchzuführen und erlaubt ohne zusätzliche Testung die Diagnose. Bei einer Überschreitung von mindestens zwei Grenzwerten wird ein GDM diagnostiziert. Diese Art der Testung wurde im Rahmen

eines Pilotprojektes in Schleswig-Holstein geprüft und fand große Akzeptanz bei den Schwangeren (Kleinwechter H 2004).

1.2.6 Auswirkungen der Glucosestoffwechselstörungen und resultierende Schwangerschaftskomplikationen

1.2.6.1 Schwangerschaftsrisiko für die Schwangere/Mutter

Gestationsdiabetikerinnen haben ein erhöhtes Risiko für eine Präeklampsie, einen Hypertonus und für Harnwegsinfekte (Weiss PA et al. 1999, Khatun N et al. 2005). Bei der Geburt kommt es häufiger zu geburtsmechanischen Komplikationen, wie höheren Sectio-Raten und vaginal operativen Entbindungen (Persson B und Hanson U 1998, Naylor CD et al. 1996).

Frauen, die einen Gestationsdiabetes hatten, haben mit ca. 30 % ein erhöhtes Wiederholungsrisiko für einen GDM (MacNeill S et al. 2001, Moses RG 1996). Das Risiko für einen erneuten GDM ist insbesondere erhöht, wenn die Patientin bereits mehrmals schwanger gewesen ist, wenn der BMI > 30 kg/m² beträgt, wenn die Diagnose des GDM bereits im ersten Trimenon erfolgte, wenn die Schwangere insulinpflichtig war, wenn eine exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft erfolgte und wenn weniger als ein Jahr zwischen den Schwangerschaften lag (Major CA et al 1998).

Außerdem entwickeln Gestationsdiabetikerinnen im Laufe ihres weiteren Lebens überdurchschnittlich häufig einen manifesten DM2 (Bian X et al. 2000, Henry OA und Beischer NA 1991). Um das Risiko eines späteren Diabetes mellitus um bis zu 50 % zu reduzieren, muss eine Änderung des Lebensstils mit vermehrter körperlicher Bewegung, ausgewogener Ernährung, Gewichtsabnahme und regelmäßigen ärztlichen Kontrollen angestrebt werden (Case J et al. 2006, Tuomilehto J et al. 2001).

1.2.6.2 Risiken für den Feten/das Kind

Eine diabetische Stoffwechsellage der Mutter kann in der Embryonalphase zu Fehlbildungen führen. Dabei ist der Grad der Hyperglykämie zu Beginn der Schwangerschaft für die Rate schwerer Fehlbildungen von besonderer Bedeutung. Da die Definition eines Gestationsdiabetes auch die Schwangeren integriert, die eine präkonzeptionell unerkannte Glucosetoleranzstörung hatten, muss also auch die Fetopathie als etwaiges Risiko in Betracht gezogen werden (Schäfer UM et al. 1997). Bei Gestationsdiabetikerinnen, die vor der Schwangerschaft keinerlei Auffälligkeiten im Glucosestoffwechsel aufwiesen, treten in der Regel die hyperglykämischen Phasen erst ab der 20. SSW auf, also nach Abschluss der Embryogenese, und führen somit nicht zu einer erhöhten Fehlbildungsrate (Farrell T et al. 2002).

Das erhöhte maternale transplazentare Glucoseangebot veranlasst den Feten zu einer gesteigerten Insulinproduktion, was mit einer B-Zell-Hyperplasie einhergeht (Hellerström C und Swenne I 1991). Der fetale Hyperinsulinismus ist verantwortlich für Reifungsverzögerungen von Lunge und Leber, für die makrosome Entwicklung des Feten und dessen postpartaler Hypoglykämie (Ma Y et al. 1997). Die Makrosomie des Feten kann bei der Geburt zu Geburtstraumen (z. B. Schulterdystokie mit Plexuslähmung) führen. Weiss stellt jedoch richtig, dass nur 29 % der Neugeborenen mit erwiesenem Hyperinsulinismus ein Geburtsgewicht über der 90. Perzentile aufweisen. Außerdem liegt nur bei 5 % der makrosomen Kinder eine diabetologische Ursache vor (Weiss PA 1998). Die Makrosomie tritt zwar häufiger in Schwangerschaften mit Diabetes mellitus bzw. Gestationsdiabetes auf, kann jedoch nicht als spezifischer Indikator für einen Gestationsdiabetes betrachtet werden.

Das Risiko einer Frühgeburt und eines intrauterinen Fruchttodes ist in Schwangerschaften mit Gestationsdiabetes erhöht, insbesondere wenn er unerkannt bleibt (Günter HH et al. 2006). Bei 28 % der intrauterinen Fruchttode muss als Todesursache ein unerkannter GDM angenommen werden (Salzgeber M und Liban E 1975). Die Komplikation einer Frühgeburt ist 14-fach häufiger bei Frauen mit Gestationsdiabetes als bei solchen mit normalem Glucosestoffwechsel (Weiss PA et al. 1999). Die dauerhafte Überbelastung der B-Zellen des Pankreas beim Ungeborenen geht mit einer Entwicklungsstörung und Degeneration des Pankreasgewebes

einher, was bereits im Kindes- und jungen Erwachsenenalter zu einer verminderten Glucosetoleranz und Neigung zu Adipositas führen kann (Silverman BL et al. 1995, Boney CM et al. 2005).

1.2.7 Behandlung des GDM

Es ist wichtig, eine Patientin nach Diagnosestellung eines GDM sofort in eine diabetologische Schwerpunktpraxis zu überweisen. Dort kann in Absprache mit dem betreuenden Diabetologen die geeignete Therapieform gefunden werden.

1.2.7.1 Konservative Therapie

Ernährungsumstellung

Der Referenzwert für die tägliche Energiezufuhr beträgt 25-30 Kilokalorien (kcal) pro Kilogramm Körpergewicht. Dabei wird vom Sollgewicht der Patientin ausgegangen und nicht vom Realgewicht. Dazu addiert werden 255 kcal, die den erhöhten täglichen Energiebedarf während der Schwangerschaft decken.

Es ist zu beachten, dass eine Kalorienzufuhr von 1500 kcal pro Tag nicht unterschritten werden darf (Claudi-Böhm S 2007).

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung hat eine Empfehlung für die Zusammensetzung der Makronährstoffe in der Schwangerschaft herausgegeben. Demnach sollen der Fettanteil 30 bis höchstens 35 % und der Eiweißanteil 15 % der Gesamtenergiemenge betragen. Der Hauptanteil der Energie soll mit Kohlenhydraten gedeckt werden und 40 % nicht unterschreiten. Die Kalorienmenge und Zusammensetzung der Ernährung sollte trotzdem individuell an die Bedürfnisse der Schwangerschaft angepasst werden (Quaas L 1999).

Körperliche Aktivität

Regelmäßige körperliche Aktivität trägt durch den direkten Energieverbrauch und durch Verbesserung der Insulinsensitivität zur Senkung der Blutzuckerwerte bei. Es ist erwiesen, dass Frauen, die bereits (ein Jahr) vor der Konzeption sportlich aktiv waren, ein statistisch signifikant erniedrigtes Risiko für einen GDM hatten. Schwangere, die sich während der Schwangerschaft körperlich betätigten, entwickelten seltener eine gestörte Glucosetoleranz oder einen GDM. Die geringste Wahrscheinlichkeit für eine Störung des Glucosestoffwechsels während der Schwangerschaft hatten Frauen, die vor und während ihrer Schwangerschaft körperlich aktiv waren (Dempsey JC et al. 2004, Oken E et al. 2006). Durch körperliche Betätigung während der Schwangerschaft wird sogar das Risiko einer Präeklampsie um ca. 40 % verringert (Hegaard HK et al. 2007, Dempsey JC et al. 2005).

Wenn die Schwangeren über die Kontraindikationen (vorzeitige Wehentätigkeit, Blutungen usw.) aufgeklärt sind, spricht nichts gegen das Sporttreiben, es sei denn, es handelt sich um eine Sportart mit erhöhter Verletzungsgefahr. So ist es sinnvoll, die jeweilige sportliche Betätigung mit dem betreuenden Facharzt abzusprechen.

Das Therapieziel in der Behandlung des GDM ist die Normalisierung der Blutglucosewerte. Diese sollen kapillar nüchtern bzw. präprandial 90 mg/dl (5,0 mmol/l), eine Stunde nach Beginn der Mahlzeit 140 mg/dl (7,8 mmol/l) und zwei Stunden nach Beginn der Mahlzeit 120 mg/dl (6,7 mmol/l) nicht überschreiten (Metzger BE und Coustan DR 1998).

Wenn dieses Einstellungsziel durch eine Ernährungsumstellung und Bewegungstherapie nicht erreicht werden kann, muss eine Behandlung mit Insulin erfolgen.

1.2.7.2 Medikamentöse Therapie

Insulintherapie

Wenn die vorgegebenen Zielwerte innerhalb einer Woche mehrfach überschritten wurden, das heißt mindestens zwei präprandiale und/oder postprandial erhöhte Werte pro Tagesprofil an mindestens zwei Tagen vorliegen, soll eine Insulintherapie alsbald eingeleitet werden.

In Deutschland ist die intensivierete Insulintherapie gängig. Dabei werden halbstündlich vor den Mahlzeiten Bolusgaben injiziert, die den postprandialen Blutzuckerspiegel senken sollen. Es ist zu beachten, dass die kapillären Blutglucosewerte unter Insulintherapie präprandial nicht unter 60 mg/dl (3,3 mmol/l) absinken dürfen. Nur wenn die Zielwerte bei Beibehaltung der diätischen Ernährung, körperlichen Betätigung und unter den Bolusinsulingaben nicht erreicht werden, muss als Basisgabe ein- bzw. zweimal täglich ein Verzögerungsinsulin appliziert werden. Eine Alternative stellt die kontinuierliche subkutane Insulininfusion über eine Insulinpumpe dar, über die man neben der eingestellten Basalrate ebenso Boli vor den Mahlzeiten setzen kann. Etwa 15–20 % der Gestationsdiabetikerinnen müssen sich im Verlauf der Schwangerschaft einer Insulintherapie unterziehen (Claudi-Böhm S 2007).

Orale Antidiabetika

Der Einsatz von oralen Antidiabetika bei Gestationsdiabetes ist derzeit noch keine Alternative zur Insulintherapie und in Deutschland auch nicht zugelassen.

Bereits im Jahr 2000 wurde eine Studie von Langer et al. über die Therapie mit Glibenclamid im Vergleich zu Insulin publiziert, die keine signifikanten Unterschiede beim „fetal outcome“ zwischen beiden Medikationen ergab (Langer O et al. 2000).

Das Biguanid Metformin kommt als weiteres orales Antidiabetikum bislang nur in internationalen Studien zur Therapie eines Gestationsdiabetes zum Einsatz. Metformin wird zwar bei der Behandlung von PCOS eingesetzt („off-label-use“), aber bislang bei Feststellung der Schwangerschaft abgesetzt. Glueck CJ et al. arbeiten seit vielen Jahren an Studien, die den Einsatz von Metformin auch während der Schwangerschaft untersuchen.

Die Therapie mit dem Biguanid verringerte bei Patientinnen mit PCOS und GDM in einer früheren Schwangerschaft das Risiko erneut an einem GDM zu erkranken (Glueck CJ et al. 2002ab). Das GDM-Risiko bei PCOS-Patientinnen wurde durch Metformin ohne negative Auswirkungen auf das Kind maßgeblich gesenkt (Glueck CJ et al. 2002a). Eine Studie vergleicht die Inzidenz eines GDM bei PCOS-Patientinnen mit Metformin mit der einer gesunden Kontrollgruppe ohne Metformin. Dabei fällt auf, dass sich die Daten der geborenen Kinder aus beiden Gruppen kaum unterscheiden und das Auftreten eines GDM bei den Patientinnen mit PCOS und Metformin um mehr als die Hälfte niedriger lag als bei den

gesunden Frauen ohne Metformin (Glueck CJ et al. 2004). Dieses Ergebnis unterstreicht die antidiabetische Wirkung von Metformin, denn die Inzidenz eines GDM ist beim PCOS aufgrund der Insulinresistenz in der Regel erhöht.

Damit orale Antidiabetika auch in der Schwangerschaft zugelassen werden, bedarf es noch weiterer Studien, die den Nutzen beweisen und mögliche Nebenwirkungen ausschließen (Ho FL et al. 2007).

1.3 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, in einem Risikokollektiv von Patientinnen für einen Gestationsdiabetes mit Infertilität bereits vor der Konzeption eine vorhandene Insulinresistenz zu erkennen und die spätere Schwangerschaft, insbesondere im Hinblick auf das Auftreten eines Gestationsdiabetes sowie schwangerschaftsbedingter Komplikationen zu untersuchen.

2. Patienten, Methoden und Material

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 Auswahlkriterien

Alle Patientinnen stellten sich wegen unerfülltem Kinderwunsch zur Sterilitätsdiagnostik und -therapie im Kinderwunschzentrum Regensburg vor. Die ungewollte Kinderlosigkeit bestand bei allen Patientinnen bereits seit über einem Jahr.

Es wurden 125 Patientinnen in die Datenerfassung einbezogen, bei denen im Zeitraum zwischen Mai 2003 bis August 2005 ein OGTT mit Bestimmung der Insulinsensitivität durchgeführt wurde und die schon eine vorausgegangene Schwangerschaft hatten oder im weiteren Verlauf bis spätestens Dezember 2005 spontan oder durch Kinderwunschbehandlung schwanger wurden. Es wurden auch rein biochemische Schwangerschaften mit Nachweis von humanem Choriongonadotropin (HCG > 10 IU/l) im Serum als erfolgreiche Konzeption gewertet.

Indikationen für die Durchführung eines OGTT waren: eine positive Familienanamnese für Diabetes mellitus, Übergewicht, kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Hypertonie), ein vorausgegangener GDM oder Geburt eines makrosomen Kindes (Geburtsgewicht > 4000g), frühere Totgeburten, ein PCOS, habituelle Abortneigung, Implantationsversagen oder schwere Fehlbildungen bei bereits geborenen Kindern oder eine hispanische, indische, pakistanische, tamilische oder nordamerikanische Herkunft.

Aus den 125 Patientinnen wurden diejenigen für die weitere Untersuchung ausgewählt, die nach Durchführung des OGTT im Beobachtungszeitraum Mai 2003 bis Dezember 2005 schwanger wurden. Alle Patientinnen mit Schwangerschaften und Geburten ausschließlich vor der Durchführung des OGTT wurden von der Auswertung ausgeschlossen (n=29).

Das Kollektiv umfasste nach dieser Bereinigung 97 Patientinnen.

2.1.2 Patientinnencharakteristik

Bei allen Patientinnen der Studie lag eine Sterilität vor, wobei zwischen primärer und sekundärer Sterilität unterschieden wurde.

Das Alter der Patientinnen bezieht sich auf das zeitliche Ende der Datenerfassung im Dezember 2005.

Bei Durchführung des OGTT zwischen Mai 2003 und Dezember 2005 wurden Größe und Gewicht der Patientinnen im Rahmen der Sterilitätsbehandlung dokumentiert. Mithilfe der beiden Parameter wurde anhand folgender Formel der Body Mass-Index berechnet.

$$\frac{\text{Körpergewicht}(kg)}{\text{Körpergröße}(m)^2}$$

Durch die Ermittlung des BMI konnten die Patientinnen einer der folgenden Körpergewichtseinteilungen zugeordnet werden:

BMI (kg/m ²)	Einteilung
18,5 – 24,9	Normalgewicht
25,0 – 29,9	Übergewicht
30,0 – 34,9	Adipositas Grad I
35,0 – 39,9	Adipositas Grad II
≥ 40	Adipositas Grad III

Tabelle 2: Klassifikation von Übergewicht und Adipositas nach der World Health Organization (WHO) (WHO 1998)

Um im Rahmen der Sterilitätsbehandlung eine optimale ärztliche Betreuung zu gewährleisten, wurden die Patientinnen zur diabetologischen Mitbetreuung überwiesen. Diese erfolgte in der diabetologischen Schwerpunktpraxis Drs. med. Nusser und Kreisel (Weichser Weg 5, 93059 Regensburg).

Es wurden zusätzlich folgende internistische Diagnosen erfasst: Schilddrüsen- und Gefäßerkrankungen, Gynäkologische Erkrankungen, Fettstoffwechselstörungen,

Thrombophilien, Asthma bronchiale, Diabetes mellitus, Hauterkrankungen, Fehlbildungen, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Infektionskrankheiten, Allergien, Hyperurikämie und sonstige relevante Krankheiten (z. B. Morbus Meulengracht).

Es ist zu beachten, dass bei den Patientinnen zum Teil keine Nebendiagnosen oder aber mehrere Nebendiagnosen gleichzeitig vorlagen.

Bei den Patientinnen wurde ferner die Familienanamnese erhoben und die dabei ermittelten Erkrankungen folgenden Gruppen zugeordnet: Diabetes mellitus, Hypertonus, Gefäßerkrankungen, maligne Tumorerkrankungen, Schilddrüsenerkrankungen, Koronare Herzerkrankung, hämatologisch-onkologische Erkrankungen, Fettstoffwechselstörungen, Asthma bronchiale, Thrombophilie, rheumatologische Erkrankungen und sonstige relevante Krankheiten (z. B. Epilepsie oder Schlafapnoesyndrom).

Auch die Familienanamnese ließ Mehrfachnennungen zu, so dass die Anzahl der Patientinnen nicht mit der Anzahl der Erkrankungen aus der Familie übereinstimmte.

Die Dokumentation der regelmäßig eingenommenen Medikamente erfolgte entsprechend den anamnestischen Angaben sowie Verordnungen im Kinderwunschzentrum Regensburg als auch in der internistischen Gemeinschaftspraxis. In der Regel nahm eine Patientin mehrere Präparate gleichzeitig ein.

Darunter befanden sich Vitamine, Mineralien und Spurenelemente, Thrombozytenaggregationshemmer, Glucocorticoide, Schilddrüsenhormone, Antikoagulantien, Antihypertensiva, Antiasthmatica, sonstige Medikamente (z. B. Migränemittel, Rheologika, Antihistaminika) und das antidiabetisch wirksame Biguanid Metformin, welches nur präkonzeptionell eingenommen wurde. Patientinnen, die keine Medikamente regelmäßig einnahmen, wurden in die graphische Darstellung nicht miteinbezogen.

Bei der Durchführung des OGTT erfolgte bei den Patientinnen eine Blutdruckmessung nach Riva Rocci.

2.1.3 Schwangerschaft und Geburt

Bei allen Patientinnen, die nach Durchführung des OGTT konzipierten, wurde das jeweilige Alter zum Konzeptionszeitpunkt erfasst. Konzeptionsdatum und Konzeptionsart wurden aus der Dokumentation in den Patientenakten entnommen.

Die Konzeptionsart wurde unterteilt in: spontan, durch ovarielle Stimulation mit Gonadotropinen, Ovarstimulation mit intrauteriner Insemination (IUI), In-vitro-Fertilisation (IVF), IVF in Kombination mit einer intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) und Embryotransfer von zuvor kryokonservierten imprägnierten Eizellen im sogenannten Kryozyklus.

Bei „erfolglosen“ Schwangerschaften wurde dokumentiert, in welcher Schwangerschaftswoche es zu einem Abort, einer extrauterinen Gravidität (EUG) oder einem postpartalen Tod kam.

Bei Patientinnen mit einem GDM wurden das Datum der Erstdiagnose und die entsprechende Schwangerschaftswoche erfasst.

Das Gestationsalter wurde entweder auf der Basis der letzten Regelblutung oder anhand des dokumentierten Konzeptionsdatums im Rahmen der assistierten Reproduktion errechnet.

Bei den Geburtsmodi wurde zwischen vaginal spontan, vaginal operativ und Sectio caesarea unterschieden. Es ist zu beachten, dass bei einem Geburtsvorgang, z.B. Sectio, ein, zwei bzw. drei Kinder geboren werden. Aus diesem Grund unterscheiden sich die Zahlen des Geburtsmodus von denen der Kinder.

Das Geburtsgewicht des Kindes und dessen Gesundheitszustand nach der Geburt wurden entweder aus dem Entlassungsbericht oder anamnestisch in Erfahrung gebracht.

Aufgrund der geringen Fallzahlen für die zweite und dritte Konzeption bzw. Geburt wurde nur die erste Konzeption nach dem OGTT zur weiteren statistischen und graphischen Auswertung herangezogen. Diese Art der Modifikation wurde bei „Konzeptionsart“, „Geburtsmodus“ und „Zustand der Neugeborenen“ vorgenommen.

2.2 Methoden

2.2.1 Datenermittlung

Die Gemeinschaftspraxis Professor Dr. med. Seifert und Privat-Dozentin Dr. med. Bals-Pratsch arbeitet mit zwei Softwaresystemen, MEDISTAR (MEDISTAR Praxiscomputer GmbH, Karl-Wiechert-Allee 64, 30625 Hannover) und RecDate (Serono Pharma GmbH, Freisinger Straße 5, 85716 Unterschleißheim), in die alle Patientendaten aufgenommen und aktualisiert werden. Unabhängig davon werden alle internen und externen Befunde, so auch die OGTT-Befundbögen, archiviert.

Um die Patientinnen herauszufiltern, welche die Kombination erfolgter OGTT und nachfolgende Schwangerschaft erfüllten, wurden die OGTT-Befundbögen 5/2003 bis 8/2005 mit den Eintragungen der OGTT-Patientinnen in MEDISTAR und RecDate analysiert. Im Einzelnen sah dies folgendermaßen aus:

Bei jeder Patientin, die einen OGTT erhalten hatte, wurde in MEDISTAR und RecDate recherchiert, ob es im Beobachtungszeitraum von Mai 2003 bis Dezember 2005 zu einer Schwangerschaft gekommen war. Es wurden auch solche Patientinnen erfasst, die nach erfolgreicher Konzeption einen Abort oder eine Totgeburt erlitten hatten. Alle weiteren anamnestischen Informationen wurden aus MEDISTAR und Recdate entnommen und gegebenenfalls durch telefonische Rücksprache mit den einzelnen Patientinnen oder den behandelnden Fachärzten ergänzt. Dies war insbesondere beim Follow-up der Geburten außerhalb der IVF- oder ICSI-Behandlung nötig, da diese Patientinnen nach positivem Schwangerschaftstest zur Betreuung an die jeweiligen Gynäkologen zurück überwiesen wurden und keine systemische Nachfrage bei diesen Patientinnen nach dem errechneten Geburtstermin durch das Kinderwunschzentrum erfolgte.

2.2.2 Der orale Glucosetoleranz-Test (OGTT)

Um eine etwaige Insulinresistenz, eine gestörte Glucosetoleranz oder gar einen manifesten Diabetes mellitus zu diagnostizieren, wurde bei den Patientinnen präkonzeptionell ein oraler Glucose-Toleranz-Test mit Bestimmung der Insulinsensitivität anhand des Insulin-Sensitivitäts-Index (ISI) durchgeführt.

Die Patientinnen wurden angehalten, eine 10- bis maximal 14-stündige Nahrungskarenz einzuhalten und ihre Essgewohnheiten drei Tage vor Durchführung des OGTT nicht zu ändern. Bevor der eigentliche Test beginnen konnte, wurde bei den Patientinnen ein peripherer venöser Verweilkatheter gelegt, um die mehrmaligen Blutentnahmen schonend zu gestalten. Die erste Blutprobe dient der Bestimmung der Basalkonzentration von Insulin [mU/l] und Glucose [mg/dl] im Blutplasma. Als Parameter für die Insulinsensitivität im Lipidstoffwechsel dienen die Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Triglyceriden [mg/dl], Gesamtcholesterin [mg/dl], HDL-Cholesterin [mg/dl], LDL-Cholesterin [mg/dl], LDL-HDL-Ratio und Leptin [μ g/l]. Denn die bei Insulinresistenz gesteigerte Very-Low-Density-Lipoprotein (VLDL)-Synthese und -Sekretion führt zum Anstieg der Gesamt-Triglyceridkonzentration, der VLDL-Triglyceride, des VLDL-Cholesterins und zu einer Erniedrigung des HDL-Cholesterins.

Lipidstatus im Serum	Einheit	Normbereich
Triglyceride	mg/dl	< 200
Gesamtcholesterin	mg/dl	\leq 200
HDL-Cholesterin	mg/dl	> 45
LDL-Cholesterin	mg/dl	< 130
LDL/HDL-Quotient		\leq 3,5
Leptin	μ g/l	3,63 - 18

Tabelle 3: Normwerte von Lipiden und Leptin im Serum

Anschließend erfolgte die orale Gabe von 75 g Glucose in 300 ml Wasser gelöst (Dextro-OGT[®]). Daraufhin wurden jeweils nach 30, 60, 90 und 120 Minuten Blutproben entnommen, um den Verlauf der Glucose- und Insulinkonzentration zu untersuchen.

Die Einteilung der Glucosetoleranz in die unterschiedlichen Kategorien erfolgte gemäß der seit 1997 geltenden American Diabetes Association(ADA)-Kriterien. Diese Kriterien wurden in der Diabetes Leitlinie „Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes Mellitus“ (Kerner W et al. 2004) weitgehend übernommen.

1. Nüchtern-Plasmagluose		
< 110 mg/dl	=	normale Nüchtern-Plasmagluose
110-125 mg/dl	=	abnorme Nüchtern-Glykämie ("Impaired Fasting Glucose"), IFG
≥ 126 mg/dl	=	Diabetes mellitus (Bestätigung erforderlich)
2. Plasmagluose im 75g-OGTT (2h-Wert)		
< 140 mg/dl	=	normale Glucosetoleranz
140-199 mg/dl	=	gestörte Glucosetoleranz ("Impaired Glucose Tolerance"), IGT
≥ 200 mg/dl	=	Diabetes mellitus

Tabelle 4: Grenzwerte der venösen Nüchtern-Plasmagluose und des 75g-OGTT

Um einer Verfälschung der Messdaten vorzubeugen, hielten sich die Patienten während der gesamten Testdauer in der Praxis auf, so dass sie keiner körperlicher Belastung ausgesetzt waren, nicht rauchten und auch keine Nahrung zu sich nahmen.

Anhand der gemessenen Werte wurde der sogenannte ISI errechnet, welcher zur Beurteilung einer Insulinresistenz herangezogen wurde. Werte zwischen sechs und zwölf sprechen für eine normale Insulin-Sensitivität sowohl der Leber als auch peripherer Gewebe. Werte < 6 lassen auf eine Insulinresistenz schließen.

$$ISI = \frac{10.000}{\sqrt{v[(Glc\ basal \times Insulin\ basal) \times (mittlere\ Glc\ OGTT \times mittleres\ Insulin\ OGTT)]}}$$

Abb. 2: Berechnung des ISI nach Matsuda et al.1999

Lag eine Insulinresistenz vor, wurden die Patientinnen nach Feststellung einer Schwangerschaft an die diabetologische Schwerpunktpraxis Drs. Nusser und Kreisel überwiesen, um bereits im ersten Trimenon einen GDM auszuschließen.

Dieses erfolgte gemäß der Beschreibung des 75g-OGTT, der bereits bei allen Patientinnen präkonzeptionell durchgeführt wurde.

In Anlehnung an die von O’Sullivan etablierten Originalwerte (O’Sullivan JB 1964) fanden die umgerechneten Grenzwerte von Carpenter und Coustan (Carpenter MW und Coustan DR 1982) bei der Diagnose eines GDM Verwendung:

Messzeitpunkt	Kapilläres Vollblut		Venöses Plasma	
	(mg/dl)	(mmol/l)	(mg/dl)	(mmol/l)
Nüchtern	≥ 90	≥ 5,0	≥ 95	≥ 5,3
nach einer Stunde	≥ 180	≥ 10,0	≥ 180	≥ 10,0
nach zwei Stunden	≥ 155	≥ 8,6	≥ 155	≥ 8,6

Tabelle 5: Grenzwerte des 75g-OGTT zur Diagnose eines GDM in Anlehnung an Carpenter und Coustan 1982

Überschreitet lediglich einer der drei Werte die festgelegten Grenzen, liegt eine gestörte Glucosetoleranz (IGT) vor. Ein GDM wurde diagnostiziert, wenn mindestens zwei der Werte erreicht oder überschritten wurde. Die Aufklärung und Therapie erfolgte für Patientinnen mit IGT in gleicher Weise wie für Patientinnen mit manifestem GDM.

2.2.3 PCOS-Diagnostik

Da das PCOS ein überaus heterogenes Krankheitsbild ist, müssen bei der Diagnostik eine Vielzahl von Aspekten mit einbezogen werden. Bei dieser Studie wurde ein PCOS gemäß der

Rotterdam-Kriterien aus dem Jahre 1993 diagnostiziert. Dabei mussten mindestens zwei der folgenden drei Kriterien erfüllt sein:

- Oligo- oder Anovulation
- Klinische und/oder biochemische Zeichen eines Hyperandrogenismus
- Polyzystische Ovarien (> 12 randnahe, 6 bis 9 mm große Zysten pro Ovar)

Davon sind differentialdiagnostisch Erkrankungen abzugrenzen wie ein Adrenogenitales Syndrom, Morbus Cushing und androgenbildende Tumore.

Es wurde eine ausführliche Anamnese der Patientinnen durchgeführt hinsichtlich des Zyklus und der klinischen Zeichen einer Hyperandrogenämie, wie Hirsutismus, Akne und Alopezie. Die Morphologie der Ovarien wurde mittels transvaginalem Ultraschall beurteilt.

Die Labordiagnostik beinhaltete die Bestimmung von FSH [mIU/ml], LH [mIU/ml], Prolaktin [ng/ml], Östradiol [pg/ml], Testosteron [ng/dl] und [nmol/l], freiem Testosteron [pmol/l], SHBG [nmol/l], Progesteron [ng/ml], humanen Thyreoperoxidase Antikörpern (hTPO-Ak) [U/ml], Thyreoglobulin-Ak [U/ml], Thyreoideastimulierendem Hormon (TSH) [μIU/ml].

Hormonkonzentration im Serum	Einheit	Normbereich
LH	mIU/ml	0 – 11,6
FSH	mIU/ml	2,8-11,3
LH/FSH-Ratio		≤ 2
Prolaktin PRL	ng/ml	5 - 15
Östradiol E2	pg/ml	0 - 84
Testosteron	ng/dl	0 - 60
Testosteron	nmol/l	2,05-8,0
freies Testosteron	pmol/l	3-37
SHBG	nmol/l	18,4 - 144
Progesteron	ng/ml	1,19 – 21,6
hTPO-Ak	U/ml	≤ 20
Thyreoglobulin-Ak	U/ml	≤ 20
TSH	μIU/ml	0,3 – 4,0

Tabelle 6: Normwerte der Hormonkonzentrationen im Serum

Die Patientinnen wurden im weiteren Verlauf der Dissertation zwar als PCOS gemäß der Rotterdam-Kriterien eingeordnet, aber es wurde zu Vergleichszwecken ebenso eine Einteilung nach den NIH-Kriterien vorgenommen.

2.2.4 Unterteilung des Patientinnenkollektivs

Durch die PCOS-Diagnostik mithilfe einer ausführlichen Anamnese, des Hormonstatus und des transvaginalen Ultraschalls war es möglich, das Patientinnenkollektiv in zwei Gruppen zu unterteilen:

56 Patientinnen der Kinderwunschprechstunde mit PCOS und 41 Patientinnen ohne PCOS.

2.2.5 Probenverarbeitung und Laboruntersuchungen

Die Blutentnahmen erfolgten als Routineuntersuchungen bei Erstvorstellung in der Praxis bzw. bei Folgekonsultationen im Laufe der Kinderwunschbehandlung. Glucose, Cholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin und Triglyceride wurden enzymatisch mit dem Hitachi 717 Analyzer (Boehringer Mannheim GmbH) bestimmt.

Die Hormonuntersuchungen wurden im praxiseigenen Labor vorgenommen. Molekulargenetische Untersuchungen (MTHFR, Faktor II, Faktor V) wurden im Labor der humangenetischen Praxis Frau Dr. med U. Hehr (Praxis und Labor für Humangenetik, Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg) durchgeführt. Alle weiteren Routine-Laboruntersuchungen wie z. B. Schilddrüsenautoantikörper erfolgten im medizinischen Fachlabor Weiden (Medizinisches Fachlabor Weiden, Zur Kesselschmiede 4, 92637 Weiden).

Zur Bestimmung der TSH-Konzentration wurde ein für TSH hochspezifischer immunometrischer Assay durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte automatisiert durch den Immulite 2000[®] Immunoassay-Analyseautomaten der Firma Biermann (DPC Biermann, Hohe Strasse 4-8, 61231 Bad Nauheim), der einen kontinuierlichen Direktzugriff zur Ausführung

von in-vitro Immunoassays aus Serumproben ermöglicht. Es wurde eine analytische Sensitivität von 0,0002 μ IU/ml und Variationskoeffizienten zwischen 5,1 (6,4) und 12,5 % erreicht. Der Normbereich ist angegeben zwischen 0,4 und 4,0 μ IU/ml.

Die Bestimmung der hTPO-Antikörper und der Thyreoglobulin-Antikörper wurden mit den Radioimmunosassays anti-Tg magnum und anti-TPO magnum der Firma Mediphan Diagnostica (Rotberger Strasse 18, 15831 Selchow) ebenfalls im medizinischen Fachlabor Weiden (Medizinisches Fachlabor Weiden, Zur Kesselschmiede 4, 92637 Weiden) vorgenommen. Für beide Assays liegt die Sensitivität bei 35 IU/ml und der Interassay-Variationskoeffizient bei 20 %. Die Normbereiche sind für hTPO-Ak und für Thyreoglobulin-Antikörper jeweils < 40 IU/ml angegeben.

Insulin wurde im medizinischen Fachlabor Weiden mit dem Festphasen-Radioimmunoassay Coat-A-Count[®] der Firma Biermann (DPC Biermann, Hohe Strasse 4-8, 61231 Bad Nauheim) bestimmt (analytische Sensitivität 1,2 μ U/ml, Variationskoeffizienten < 10 %).

Östradiol, LH, FSH, Prolaktin, Gesamttestosteron, SHBG und HCG und Progesteron wurden automatisiert durch das Immulite 2000[®] Immunoassay-Analyseautomaten der Firma DPC Biermann, Bad Nauheim bestimmt. Das Verfahren beruht auf einem immunometrischen in-vitro-Test zur direkten quantitativen Hormonbestimmung im Serum oder Plasma. Es wurde für Östradiol eine analytische Sensitivität von 15 pg/ml und Variationskoeffizienten zwischen 7,1 % und 16 % bestimmt. Für LH beträgt die analytische Sensitivität 0,05 mIU/ml und die Variationskoeffizienten liegen zwischen 7,1 % und 23,9 %. Für FSH beträgt die analytische Sensitivität 0,1 mIU/ml und die Variationskoeffizienten liegen zwischen 6,3 % und 12 %. Für Prolaktin beträgt die analytische Sensitivität 3,4 mIU/ml und die Variationskoeffizienten liegen zwischen 2,2 % und 10 %. Die analytische Sensitivität für das Gesamttestosteron liegt bei 0,5 nmol/l mit Variationskoeffizienten zwischen 7,5 % und 9,7 %. Für SHBG beträgt die analytische Sensitivität 0,02 mIU/ml mit Variationskoeffizienten zwischen 3,1 % und 5,0 % und für HCG beträgt die analytische Sensitivität 0,4 mIU/ml und die Variationskoeffizienten liegen zwischen 4,8 % und 7,4 %. Progesteron hatte eine analytische Sensitivität von 0,1 ng/ml, wobei der Variationskoeffizient zwischen 6,9 % und 13 % lag. Die Normbereiche für Östradiol, LH und FSH jeweils für die frühe und späte Follikelphase sind angegeben mit

31 und 42 pg/ml, mit 4,6 und 39 mIU/ml sowie mit 6,6 und 13,6 mIU/ml. Der positive Nachweis von HCG erfolgte bei Werten $> 0,4$ mIU/l.

Die Bestimmung von Leptin wurde mit dem ELISA KIT von DuoSet[®] (R&D Systems, Borsigstrasse 7, 65205 Wiesbaden-Nordenstadt) vorgenommen.

2.2.6 Statistik

Für die statistischen Analysen wurde das SPSS/PC+ Statistikpaket benutzt (SPSS Inc, SPSS for Windows 95, V. 15.0. SPSS inc. Chicago, 2004). Die Ergebnisse wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Mittelwertvergleiche wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Eine Korrektur nach Bonferroni erfolgte nicht. Prozentuale Häufigkeiten wurden durch den χ^2 -Test unter Verwendung der Yates Kontinuitätskorrektur verglichen. Korrelationskoeffizienten wurden nach Spearman berechnet. Statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert von $< 0,05$ angenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Patientinnencharakteristik

3.1.1 Sterilität

Die Studie befasste sich mit 97 sterilen Patientinnen, wobei bei 57 (58,8 %) eine primäre und bei 40 (41,2 %) eine sekundäre Sterilität vorlag.

3.1.2 Alter

Die Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Datenerfassung zwischen 22 und 41 Jahre alt (Median: 32 Jahre).

3.1.3 Body Mass-Index

Der BMI erstreckte sich von 18,3 bis 41,5, wobei der Mittelwert mit 28,2 im übergewichtigen Bereich lag. Dabei lag das Gewicht bei zwei Patientinnen (2,1 %) im Bereich für Untergewicht, bei 36 (37,1 %) für Normalgewicht, bei 25 (25,8 %) im Bereich für Übergewicht, bei 13 (13,4 %) für Adipositas Grad I, bei ebenfalls 13 (13,4 %) für Adipositas Grad II und bei acht (8,3 %) für Adipositas Grad III.

Alle Patientinnen durchliefen eine Sterilitätsdiagnostik und erhielten einen 75g-OGTT.

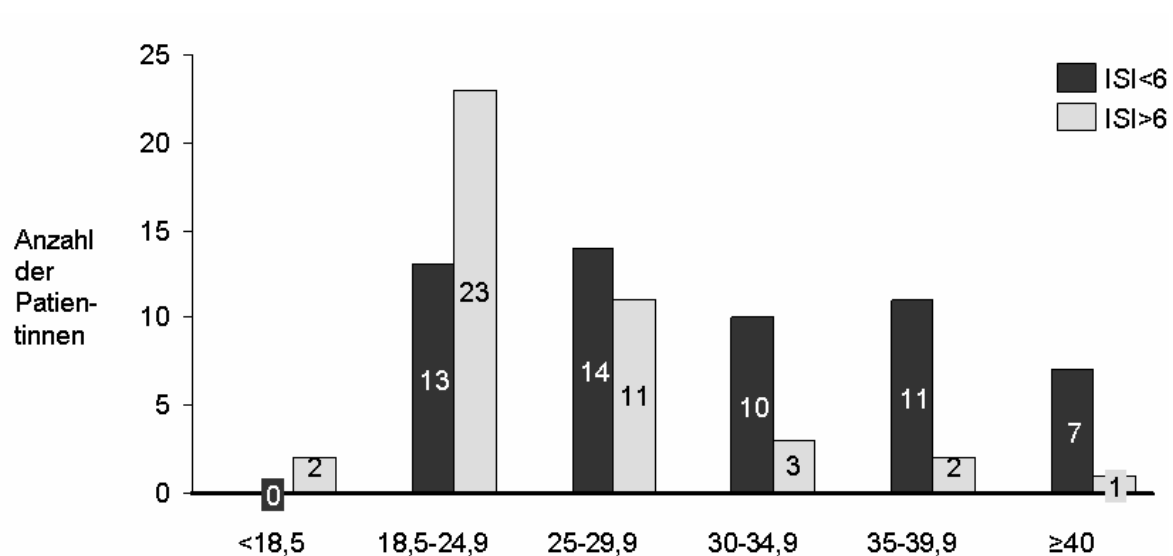


Abb. 2: Insulinsensitivitätsindex der Patientinnen geordnet nach BMI-Klassen

Der Body Mass-Index korreliert sehr stark mit dem ISI. 63,9 % der Patientinnen mit Normalgewicht haben auch einen ISI > 6, weisen also keinen Anhalt für eine Insulinresistenz auf. Ab BMI-Klasse 25-29,9 haben die meisten Patientinnen bereits eine Insulinresistenz. Während bei einer Adipositas Grad I insgesamt 76,9 % der Patientinnen insulinresistent sind, steigt der Anteil bei den Patientinnen mit Adipositas Grad II auf 84,6 % und bei Patientinnen, die eine Adipositas Grad III haben, auf 87,5 %.

3.1.4 Blutdruck

Fünf Patientinnen hatten zum Zeitpunkt der Blutdruckmessung eine antihypertensive Therapie mit β -Rezeptorenblockern.

Der gemittelte Blutdruck der Patientinnen lag bei 124 (Range: 90-160) systolisch und 78 (Range: 50-107) diastolisch. Bei insgesamt 42 Patientinnen lagen erhöhte Blutdruckwerte vor.

Bewertung	systolisch mm Hg	diastolisch mm Hg
optimaler Blutdruck zuhause (Selbstmessung)	< 120	< 80
Optimaler Blutdruck in der Arztpraxis	< 120	< 80
normaler Blutdruck	< 130	< 85
hoch-normaler Blutdruck	130-139	85-89
milde Hypertonie (I)	140-159	90-99
mittlere Hypertonie (II)	160-179	100-109
schwere Hypertonie (III)	> 180	> 110
systolische Hypertonie	> 140	< 90

Tabelle 7: Definition und Klassifikation von Blutdruckwertbereichen gemäß der Einteilung der WHO/International Society of Hypertension (ISH)-Leitlinie (WHO/ISH-Guidelines-Subcommittee 1999)

3.1.5 Nebendiagnosen

Durch bestätigte Befunde oder eigene internistische Überweisungen, v. a. bei Auffälligkeiten der humanen Thyreoidalen Peroxidase-Antikörper (hTPO-Ak), Thyreoglobulin-Antikörper (Thyreoglobulin-Ak) oder des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH), konnte die Diagnose einer Schilddrüsenerkrankung bei 24 Patientinnen (24,7 %) bestätigt werden. Bei zehn Patientinnen wurde eine Hypothyreose diagnostiziert, 13 hatten eine Autoimmunthyreopathie vom Typ Hashimoto und eine Patientin einen Morbus Basedow.

Bei sieben Patientinnen war eine Hyperlipidämie bereits bekannt. Bei weiteren 42 ergaben sich zum Zeitpunkt des OGTT Cholesterin-Werte über 200 mg/dl. Insgesamt waren also 50,5 % (n=49) der Patientinnen an Lipidstoffwechselstörungen erkrankt.

Zehn Patientinnen fielen in der Anamnese bzw. bei der Untersuchung durch Erkrankungen des Gefäßsystems auf. Eine Varikosis hatten vier von Ihnen. Eine Patientin hatte eine Thrombose in der Vorgeschichte. An einer arteriellen Hypertonie waren fünf Patientinnen erkrankt, eine Patientin hatte während ihrer Schwangerschaft ein HELLP-Syndrom, das sich in Form einer Hämolyse (hemolysis), pathologisch erhöhten Transaminasen und Bilirubinwerten (elevated liver function test) und einer erniedrigten Thrombozytenzahl (low platelet counts) äußert. Vier Patientinnen (4,1 %) waren Asthmatikerinnen.

Eine gynäkologische Nebendiagnose brachten neun Patientinnen (9,3 %) mit, davon hatten sechs Frauen Endometriose, zwei hatten eine Salpingektomie bzw. Ovariectomie und eine Patientin eine behandelte Hyperprolaktinämie.

Insgesamt fünf Patientinnen (5,2 %) hatten Gerinnungsstörungen, wobei bei vier eine heterozygote Faktor V-Leiden-Mutation nachgewiesen wurde und eine an einer nicht näher bestimmten Thrombophilie erkrankt war.

Bei drei Patientinnen (3,1 %) war ein Diabetes mellitus Typ II bekannt und zwei Patientinnen (2,1 %) waren Neurodermitikerinnen.

Ebenfalls zwei hatten angeborene Fehlbildungen, wie einen Klumpfuß oder eine körperliche Behinderung, die nicht genauer definiert wurde.

Wiederum zwei Patientinnen hatten als Nebendiagnose einen Morbus Crohn.

Außerdem waren bei fünf Patientinnen (5,2 %) weitere Nebendiagnosen, wie Allergien, Hyperurikämie oder eine Hepatitis C bekannt.

3.1.6 Familienanamnese

Bei 42,3 % der Patientinnen (n=41) lag ein familiärer Diabetes mellitus vor. Insgesamt 23 der Verwandten hatten eine arterielle Hypertonie. Bei 14 der Angehörigen lag eine positive Familienanamnese in Bezug auf Gefäßerkrankungen vor.

An malignen Tumoren sind elf Familienmitglieder erkrankt oder verstorben. Schilddrüsenerkrankungen in der Familie wurden von neun Patientinnen angegeben.

An einer koronaren Herzerkrankung litten sieben der Verwandten und von hämatologisch-onkologischen Erkrankungen waren vier betroffen.

Bei vier der Angehörigen war eine Fettstoffwechselstörung bekannt und zwei hatten ein Asthma bronchiale. Desweiteren kamen je einmal eine Thrombophilie und eine rheumatologische Erkrankung vor.

3.1.7 Medikation

Drei Patientinnen nahmen keine Medikamente regelmäßig ein.

90,7 % (n=88) hatten eine Nahrungsergänzung mit Vitaminen, Mineralien und Spurenelementen. Darunter sind aufzuführen: Folsäure 0,4-5mg, Magnesium, Calcium, Zink, Jodid 200µg und die Kombipräparate Medyn[®] (Folsäure, Vitamin B6, Vitamin B12, Magnesium, Eisen) und Magium[®]K (Kalium+ Magnesium).

70 (72,2 %) Patientinnen nahmen regelmäßig Acetylsalicylsäure (ASS) 100mg ein und eine Patientin (1 %) erhielt Clopidogrel zur Thrombozytenaggregationshemmung aufgrund eines ischämischen Hirninfarktes in der Vorgeschichte und schlechter Verträglichkeit gegenüber ASS.

Als Begleitmedikation im Rahmen der Kinderwunschbehandlung wurden in geringer Dosierung Glucocorticoide eingesetzt (Decortin H[®] 5mg/d).

Schilddrüsenhormone (Levothyroxin) nahmen 22,7 % (n=22) der Patientinnen täglich ein. 9,3 % (n=9) injizierten indikationsbezogen fraktioniertes Heparin wie Fraxiparin[®].

Mit Antihypertensiva eingestellt waren insgesamt vier Patientinnen (4,1 %), während drei (3,1 %) bei Bedarf auf Antiasthmatica zurückgriffen.

Zu den sonstigen Medikamenten, die insgesamt vier Patienten benötigten, zählten Antihistaminika, Migränemittel, Rheologika und Urikostatika.

3.2 Schwangerschaft

19 der 97 Patientinnen (19,6 %) blieben im Beobachtungszeitraum von Mai 2003 bis Dezember 2005 ungewollt kinderlos, da sie keine erfolgreiche Schwangerschaft hatten.

3.2.1 Konzeptionsalter

Das Alter zum Zeitpunkt der ersten Konzeption nach dem Basis-OGTT bei dieser Untersuchung lag im Mittel bei 30 Jahren (21-41 Jahre). 62 Patientinnen (63,9 %) waren bei der Empfängnis bereits 30 Jahre oder älter.

3.2.2 Konzeptionsart

Art der Konzeption	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
Spontan	16	16,5
Ovarstimulation mit Gonadotropinen	4	4,1
Stimulation + IUI	19	19,6
IVF	14	14,4
ICSI	31	32,0
Kryozyklus	12	12,4
Nicht definiert / unklar	1	1
Gesamt	97	100

Tabelle 8: Konzeptionsarten bei der ersten Schwangerschaft

Die Konzeptionsart konnte bei einer Patientin nicht näher bestimmt werden, weil sie nach Durchführung des OGTT in die Betreuung eines Gynäkologen wechselte, der sich in einem Befund über eine erfolgte Schwangerschaft ohne nähere Angaben zur Konzeption äußerte.

Bei sechs Patientinnen kam es zu einer zweiten Konzeption, wobei eine spontan, eine durch eine Ovarstimulation mit Gonadotropinen, zwei durch eine Ovarstimulation mit intrauteriner Insemination, zwei durch IVF in Kombination mit ICSI und eine durch Embryotransfer im Kryozyklus zustande kamen. Bei einer Patientin kam es mithilfe eines Embryotransfer im Kryozyklus zu einer dritten Schwangerschaft.

3.2.3 Schwangerschaften und Aborte/EUG

Im Beobachtungszeitraum von 2,5 Jahren kam es zu insgesamt 104 Schwangerschaften. Dabei handelte es sich um 17 spontane Konzeptionen und 87 Schwangerschaften im Rahmen der Kinderwunschbehandlung.

Darunter waren zehn Zwillings- und zwei Drillingschwangerschaften.

Mindestens eine Schwangerschaft konnten alle 97 Patientinnen verzeichnen. Bei 93,8 % der Patientinnen blieb es bei nur einer Konzeption. Fünf Frauen (6,2 %) waren zweimal schwanger und eine Patientin (1 %) dreimal.

Häufigkeit der Schwangerschaften	Anzahl der Schwangerschaften	Anzahl der Patientinnen	Prozent (bezogen auf Anzahl der Patientinnen)
1	91	91	93,8
2	10	5	6,2
3	3	1	1
Gesamt	104	97	100

Tabelle 9: Anzahl aller Schwangerschaften bei 97 Patientinnen

26 Schwangerschaften bei 23 Patientinnen endeten in einem Abort (21 x 1 Abort, 1 x 2 Aborte, 1 x 3 Aborte). Ein Kind aus einer Zwillingschwangerschaft verstarb am dritten postpartalen Tag.

76,3 % (n=74) aller Schwangeren hatten eine erfolgreiche Schwangerschaft mit Geburt.

Häufigkeit der Aborte/EUG	Anzahl der Aborte/EUG	Anzahl der Pat. mit Abort/EUG	Prozent (bezogen auf 97 Patientinnen)
0	0	74	76,3
1	21	21	21,7
2	2	1	1
3	3	1	1
Gesamt	26	23	100

Tabelle 10: Anzahl aller Aborte bei 23 Patientinnen

3.3 Geburten

3.3.1 Schwangerschaftsdauer/Frühgeburten

Die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer bei der ersten dokumentierten Schwangerschaft betrug 37 Schwangerschaftswochen (Range: 28-42).

Im Rahmen der ersten Schwangerschaft mit 74 Entbindungen und 87 Kindern kamen 37 Kinder zu früh auf die Welt und 50 zeitgerecht. Darunter befanden sich neun frühgeborene Zwillingspaare und zwei Drillingsgeburten.

Die zweite Schwangerschaft mit vier Entbindungen und fünf Kindern führte zu insgesamt fünf Termingeburten, darunter ein Zwillingsspaar.

3.3.2 Geburtsmodus

Während des Beobachtungszeitraumes kam es insgesamt zu 78 Entbindungen.

Im Rahmen der ersten Schwangerschaft kam es zu 74 Entbindungen, auf die, wegen der größeren Fallzahl, im folgenden näher eingegangen wird: Mit 50,0 % (n=37) handelte es sich vornehmlich um Spontangeburt. Zwei Patientinnen (2,7 %) brachten ihre Kinder vaginal

operativ zur Welt. In 47,3 % (n=35) kam es zu Sectiones. Darunter waren 24 Einlings-, neun Zwillings- und zwei Drillingsgeburten.

Art der Entbindung	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
vaginal spontan	37	50,0
vaginal operativ	2	2,7
Sectio caesarea	35	47,3
Gesamt	74	100

Tabelle 11: Geburtsmodus der ersten Schwangerschaft

3.3.3 Kinder

Mutter eines Kindes wurden 68 % der Patientinnen (n=66). 10,3 % (n=10) der Frauen brachten, alle im Rahmen einer Zwillingschwangerschaft, zwei Kinder auf die Welt. Zwei Patientinnen waren Mütter von Drillings (2,1 %).

Die Gesamtzahl der lebend geborenen Kinder betrug 92, wobei 87 Kinder aus der ersten Schwangerschaft den Hauptanteil ausmachten. Eines der Kinder einer Geminigravidität einer solchen ersten Schwangerschaft verstarb drei Tage postpartum.

Zahl der Kinder	Anzahl der Patientinnen	Gesamtzahl der Kinder	Prozent (bezogen auf 97 Patientinnen)
0	19	0	19,6
1	66	66	68,0
2	10	20	10,3
3	2	6	2,1
Gesamt	97	92	100

Tabelle 12: Anzahl aller Kinder aus erster, zweiter und dritter Schwangerschaft

3.3.4 Kindsgewicht

Das durchschnittliche Geburtsgewicht des ersten Kindes betrug 2972 g. Dabei wogen zwei Neugeborene weniger als 1500 g. Das geringste Geburtsgewicht betrug 1220 g. Insgesamt sechs Kinder wogen mehr als 4000 g bei Ihrer Geburt. Das maximale Gewicht betrug 4890 g.

Bei der zweiten Geburt war das Durchschnittsgewicht der Neugeborenen 2508 g. Das leichteste dieser vier Kinder wog 1290 g, das schwerste 4130 g.

Die dritte Konzeption einer Patientin endete in einem Abort.

3.3.5 Zustand der Neugeborenen

Der Gesundheitszustand von 79 Kindern aus der ersten Schwangerschaft war zum Zeitpunkt der Geburt unauffällig. Bei acht Neugeborenen war eine intensivmedizinische Behandlung nötig.

Darunter waren ein Kind mit Herzfehler, ein Kind mit einer Cytomegalie-Infektion und vier Kinder mit Anpassungsstörungen aufgrund ihrer Frühgeburtlichkeit, ein Kind mit Gorlin-Goltz-Syndrom und dessen Zwillingbruder, der drei Tage postpartum verstarb.

3.4 Schwangerschaft und Glucosestoffwechsel

3.4.1 Gestationsdiabetes

Im Verlauf der ersten Schwangerschaft nach dem Basis-OGTT wurde bei insgesamt 25 Patientinnen (25,8 %) ein Gestationsdiabetes diagnostiziert. Die Diagnose erfolgte bei 20 Patientinnen (80 %) bis zur 13. SSW, bei vier Patientinnen (16 %) zwischen der 14. und 26.

SSW. Bei einer Patientin ist der genaue Zeitpunkt der Diagnose eines GDM nicht exakt bestimmt worden.

Fünf der Patientinnen mit GDM (20 %) hatten einen präkonzeptionellen BMI von 18,5 – 24,9. Drei Patientinnen (12 %) waren mit einem BMI von 25 – 29,9 übergewichtig. Bei sechs Gestationsdiabetikerinnen (24 %) lag bei Werten zwischen 30 und 34,9 eine Adipositas Grad I vor. Weitere sechs Patientinnen (24 %) hatten an einer Adipositas Grad II mit einem BMI zwischen 35 und 39,9 und fünf (20 %) hatten einen BMI > 40 im Sinne einer Adipositas Grad III.

3.4.2 Glucosestoffwechsel

Die OGTT-Auswertung für die Insulin- und Glucosewerte ergab, dass 55 Patientinnen (56,7 %) einen ISI < 6 hatten und somit insulinresistent waren. Unter dieser insulinresistenten Patientengruppe entwickelten im weiteren Verlauf 23 Patientinnen (41,8 %) einen Gestationsdiabetes. Bei vier Patientinnen wurde eine gestörte Glucosetoleranz und bei einer Patientin ein manifester Diabetes mellitus diagnostiziert. Ohne Pathologika war der OGTT bei 42 Patientinnen (43,3 %).

69 der 97 Patientinnen sind in diabetologischer Mitberatung bzw. -behandlung gewesen. 61 dieser Patientinnen (88,4 %) erhielten präkonzeptionell das Biguanid Metformin als „off-label-use“. Unter diesen waren 49 insulinresistente Patientinnen (80,3 %) und zwölf Patientinnen (19,7 %) ohne Insulinresistenz. Bei den übrigen Patientinnen (n=36) wurde auf eigenen Wunsch hin kein Metformin verschrieben. Davon waren sechs insulinresistent.

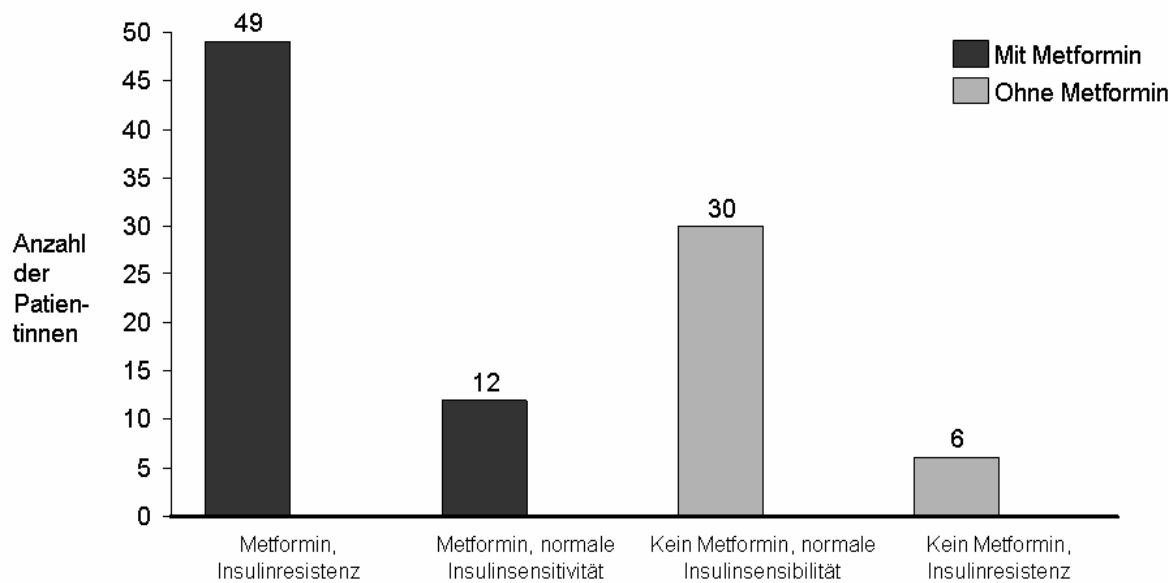


Abb. 3: Einnahme des Biguanids Metformin in Relation zur Insulinsensitivität

Als Parameter für die Insulinsensitivität im Lipidstoffwechsel dienen die Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Triglyceriden [mg/dl], Cholesterin [mg/dl], HDL-Cholesterin [mg/dl], LDL-Cholesterin [mg/dl], LDL-HDL-Ratio.

Lipidparameter	Mittelwert	Range
Triglyzeride (mg/dl)	103,4	(29,9-764,0)
Gesamtcholesterin (mg/dl)	195,9	(122-280)
HDL-Cholesterin (mg/dl)	58,97	(29,7-135,0)
LDL-Cholesterin(mg/dl)	111,5	(55,5-183,0)
LDL/HDL Cholesterin	2,02	(0,62-4,44)
Leptin (µg/l)	28,4	(2,0-107,5)
ISI	7,3	(0,9-44,9)

Tabelle 13: Lipidparameter mit Angabe von Mittelwert und Range

Fünf Patientinnen (5,2 %) hatten eine Triglyceridämie > 200 mg/dl.

Bei 45,4 % (n=44) der Patientinnen wurde eine Hypercholesterinämie > 200 mg/dl diagnostiziert.

Ein LDL-Cholesterin > 130 mg/dl fand sich bei 20 Patientinnen (20,6 %), wobei drei sogar Werte über 160 mg/dl hatten. 19 Patientinnen hatten einen HDL-Wert < 45 mg/dl.

95 Patientinnen (97,9 %) hatten einen normalen LDL/HDL-Quotienten ($\leq 3,5$). Bei zwei Patientinnen lagen mit Werten von 3,96 bzw. 4,44 erhöhte LDL/HDL-Rationes vor.

51 Patientinnen (52,6 %) hatten einen Leptin-Wert > 18 $\mu\text{g/l}$. Bei 52,9 % von diesen war gleichzeitig ein PCOS nachweisbar.

31,8 % der Patientinnen (n=14) mit einem erhöhten Gesamtcholesterin hatten einen BMI von über 30 kg/m^2 .

3.5 PCOS-Diagnostik

3.5.1 Einteilung gemäß der Rotterdam-Kriterien

Bei 56 Patientinnen (57,7 %) lag entsprechend der Rotterdam-Kriterien ein Polyzystisches Ovarsyndrom vor, wobei bei 27 alle drei Rotterdam-Kriterien erfüllt waren.

Zöge man zur PCOS-Diagnostik bei identischem Patientinnenkollektiv die NIH-Kriterien heran, so würden sich 35 PCOS-Patientinnen und 62 Patientinnen ohne PCOS ergeben.

Unter den übrigen PCOS-Patientinnen waren jeweils nur zwei Kriterien erfüllt: Bei acht bestand eine Anovulation in Verbindung mit einer Androgenisierung bzw. eines Hyperandrogenismus, sieben hatten Zeichen der/des Androgenisierung/Hyperandrogenismus und das sonographische PCO-Bild und weitere 14 Patientinnen hatten neben einer Anovulation das typische sonographische PCO-Bild.

Unter den 41 Nicht-PCOS-Frauen (42,3 %) wiesen 26 Patientinnen (63,4 %) zumindest eines der drei Rotterdam-Kriterien auf. Fünf hatten nur eine Anovulation als alleiniges Kriterium,

bei elf waren Androgenisierung beziehungsweise eine Hyperandrogenämie nachweisbar und zehn hatten lediglich das sonographische PCO-Bild. Bei 15 Patientinnen ohne PCOS (36,6 %) waren keine der drei Rotterdam-Kriterien nachweisbar.

3.5.2 Endokrine Labordiagnostik

Die Blutentnahme erfolgte bei den Patientinnen zwischen dem ersten und 39. Zyklustag.

Hormonkonzentrationen	Mittelwert	Range
FSH (mIU/ml)	5,61	(1,19-14,9)
LH (mIU/ml)	8,84	(0,37-48,3)
Prolaktin (ng/ml)	11,4	(2,25-57,98)
Östradiol (pg/ml)	93,7	(13-728)
Freies Testosteron (pmol/l)	35,05	(3,41-83,97)
Gesamttestosteron (nmol/l)	2,3	(0,66-4,86)
SHBG (nmol/l)	56,82	(9,0-173)
Progesteron (ng/ml)	4,05	(0,27-22,8)

Tabelle 14: Hormonkonzentrationen mit Angabe von Mittelwert und Range

Die LH/FSH-Ratio war bei insgesamt 33 Patientinnen (34 %) > 2 . Darunter befanden sich 23 Frauen (69,7 %) mit PCOS.

Bei sechs Patientinnen war der Wert für SHBG vermindert ($< 18,4$ nmol/l). Fünf dieser Frauen (83,3 %) hatten ein PCOS. Die übrigen Patientinnen mit PCOS hatten SHBG-Werte im Normbereich (18,4 nmol/l – 144 nmol/l) oder erhöhte Werte (> 144 nmol/l).

3.6 Vergleich der Patientinnen-Kollektive

3.6.1 Patientinnencharakteristik

Infertilität

Unter den 56 PCOS-Patientinnen waren 31 (55,4 %) primär und 25 (44,6 %) sekundär infertil. Die restlichen 41 Patientinnen ohne PCOS hatten in 63,4 % (n=26) eine primäre und 36,6 % (n=15) eine sekundäre Infertilität.

Alter

Die Patientinnen mit PCOS waren zum Zeitpunkt des Erstkontakts mit dem Kinderwunschzentrum im Mittel 31 Jahre (Range: 22-40 Jahre), also signifikant jünger als die Frauen ohne PCOS, die sich mit durchschnittlich 33 Jahren (Range: 25-41 Jahre) in reproduktive Behandlung begaben ($p=0,003$).

Body Mass-Index

PCOS-Patientinnen hatten im Durchschnitt mit einem gemittelten BMI von 27,3 (Range: 18,3-41,1) ein etwas geringeres Gewicht als die Patientinnen ohne PCOS mit einem durchschnittlichen BMI von 29,5 (Range: 18,7-41,5).

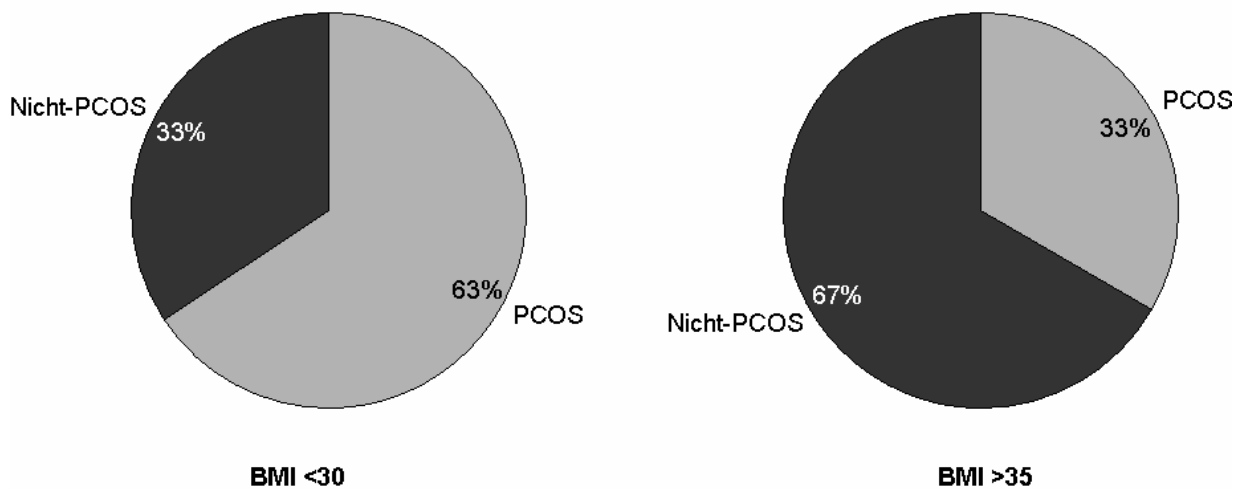


Abb. 4: Verteilung der PCOS- und Nicht-PCOS-Patientinnen auf die BMI-Bereiche 18,5-30 (links) und > 35 (rechts)

Es fällt auf, dass die Patientinnen ohne PCOS in den BMI-Bereichen über 35 mit 66,7 % (n=14) dominierten, während 63,5 % der PCOS-Patientinnen den Hauptanteil in den BMI-Bereichen unter 30 ausmachten. Es gab 42,9 % (n=24) normalgewichtige (BMI < 25) und 57,1 % (n=32) übergewichtige bzw. adipöse PCOS-Patientinnen.

Hormonstatus

PCOS-Patientinnen wiesen im Durchschnitt gemäß der häufig vorhandenen Oligomenorrhöen ein signifikant höheres LH (10,7 IU/l) und niedrigeres Progesteron (3,9 ng/ml) gegenüber den Patientinnen ohne PCOS mit einem durchschnittlichen LH von 7,2 IU/l und Progesteron von 5,9 ng/ml auf (p=0,011, p=0,035).

Außerdem war die Konzentration des freien und somit biologisch aktiven Testosterons mit durchschnittlich 39,5 pmol/l bei den PCOS-Patientinnen signifikant höher als bei den Patientinnen ohne PCOS mit 33,8 pmol/l (p=0,038).

Nebendiagnosen

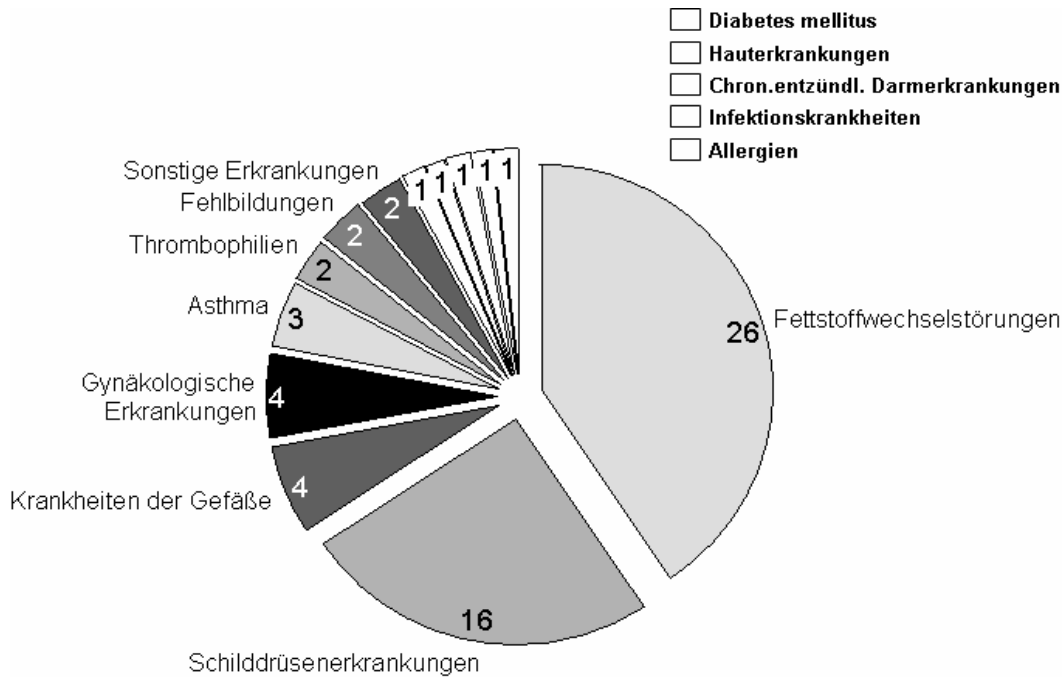


Abb. 5: Nebendiagnosen bei Patientinnen mit PCOS (Mehrfachnennungen möglich)

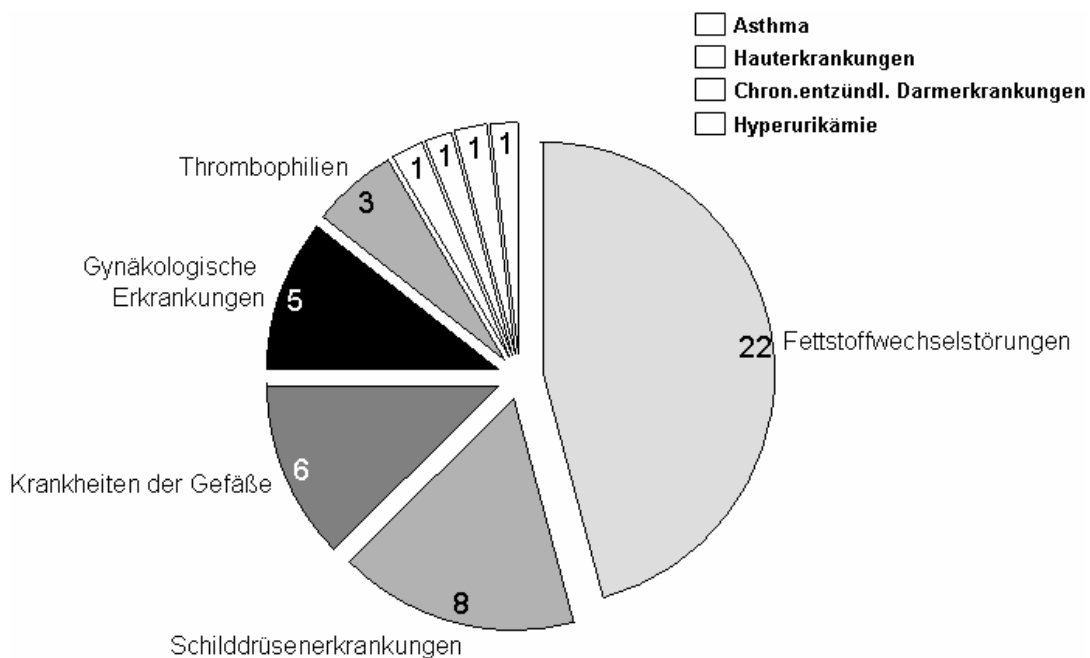


Abb. 6: Nebendiagnosen bei Patientinnen ohne PCOS (Mehrfachnennungen möglich)

Bei den Nebendiagnosen waren in beiden Gruppen am häufigsten die Fettstoffwechselstörungen mit 46 % (n=22) bei den Patientinnen ohne PCOS und 40 % (n=26) bei den PCOS-Patientinnen.

Die zweithäufigste Nebendiagnose war eine Schilddrüsenerkrankung, die bei den Patientinnen mit dem Syndrom der Polyzystischen Ovarien um 7 % höher lag (24 %, n=16) als bei den Patientinnen ohne PCOS (17 %, n=8).

Erkrankungen der Gefäße, wie z. B. Varikosis oder Hypertonus, hatten prozentual (13 %, n=6) mehr Patientinnen ohne PCOS. Der Anteil der Gefäßerkrankungen lag bei den Frauen mit PCOS bei 6 % (n=4).

Die übrigen Nebendiagnosen zeigten im Vergleich der beiden Gruppen keine relevanten Unterschiede.

Familienanamnese

Sowohl bei den Patientinnen mit, als auch ohne PCOS war die Familienanamnese bezüglich der Inzidenz eines Diabetes mellitus hoch positiv. Dieser machte den Hauptanteil mit 27 % (n=23) bei PCOS-Patientinnen bzw. 31 % (n=18) bei Patientinnen ohne PCOS aus.

Weitere Erkrankungen in der Familienanamnese traten in beiden Gruppierungen ebenfalls vergleichbar häufig auf.

Medikation

Regelmäßig eingenommen wurden in beiden Gruppen ähnliche Präparate gleich häufig (vgl. 3.1.7).

3.6.2 Glucosestoffwechsel

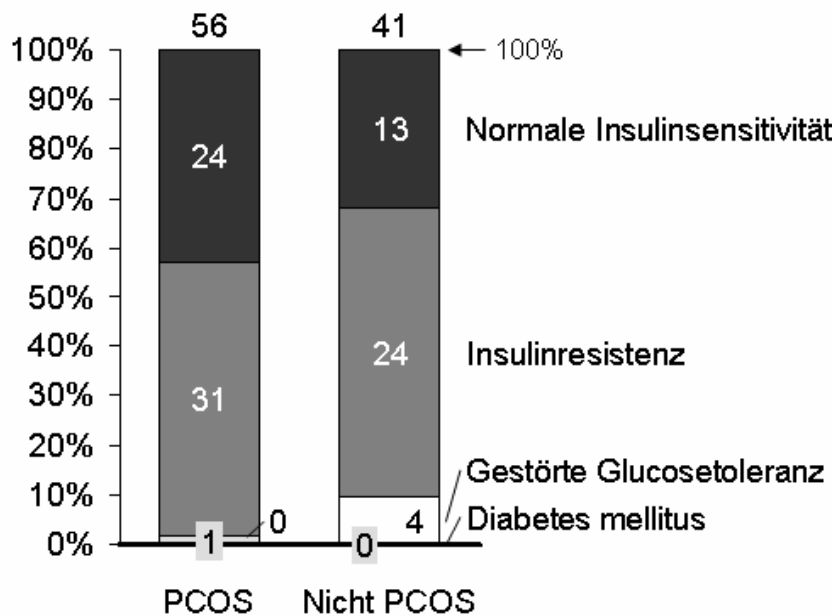


Abb. 7: Glucosestoffwechsel bei Patientinnen mit und ohne PCOS

Im präkonzeptionell durchgeführten Basis-OGTT hatten 42,9 % aller Patientinnen mit PCOS (n=24) und 31,7 % aller Patientinnen ohne PCOS (n=13) eine normale Insulinsensitivität. 57,1 % (n=32) der PCOS-Patientinnen und 68,3 % (n=28) der Patientinnen ohne PCOS hatten eine Insulinresistenz. Darunter zeigten vier Frauen ohne PCOS (9,8 %) eine gestörte Glucosetoleranz und eine PCOS-Patientin fiel durch eine diabetische Stoffwechsellage auf.

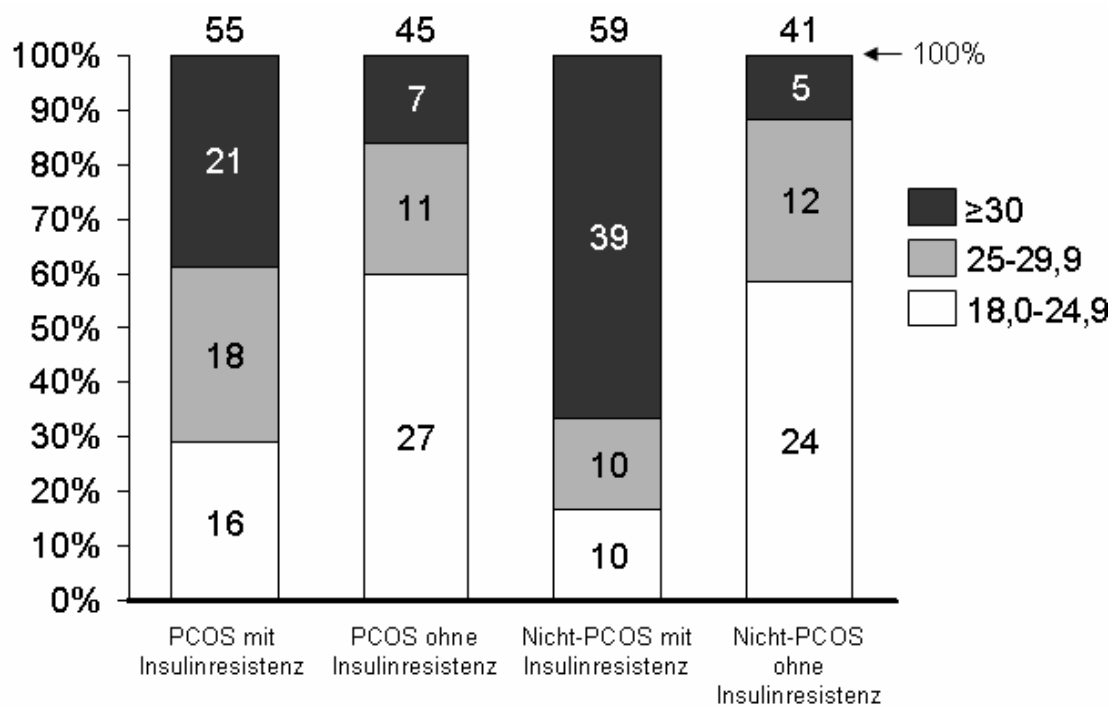


Abb. 8: Verteilung der Insulinresistenz in Abhängigkeit vom BMI bei Patientinnen mit und ohne PCOS

Während PCOS-Patientinnen bereits bei Normalgewicht (BMI 18,5-24,9) prozentual häufiger eine Insulinresistenz hatten, trat bei den Patientinnen ohne PCOS die Insulinresistenz häufiger erst bei Übergewicht (BMI 25,0-29,9) auf. Bei Patientinnen ohne PCOS war die Insulinresistenz signifikant mit dem BMI assoziiert ($p=0,010$), bei PCOS-Patientinnen jedoch nicht ($p=0,089$).

3.6.3 Gestationsdiabetes

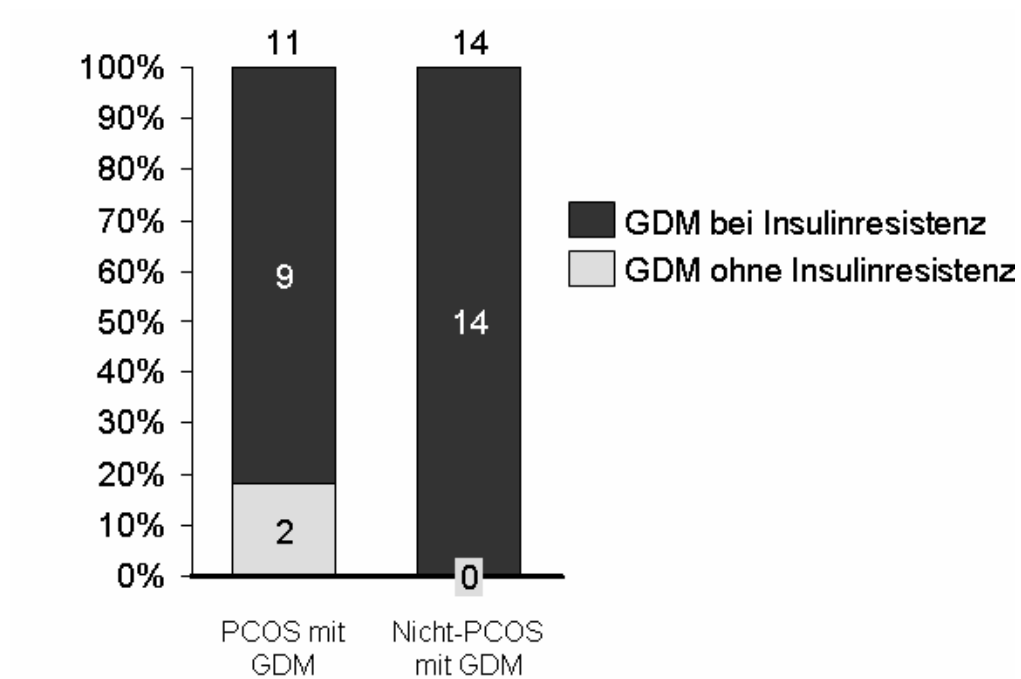


Abb. 9: Gestationsdiabetes bei Patientinnen mit und ohne PCOS

Elf der 56 PCOS-Patientinnen (19,6 %) entwickelten einen GDM. Die Inzidenz eines Gestationsdiabetes lag bei den Patientinnen ohne PCOS bei 34,2 % (n=14). Bei 23 Patientinnen mit und ohne PCOS (92 %), die einen GDM hatten, lag auch gleichzeitig eine Insulinresistenz vor.

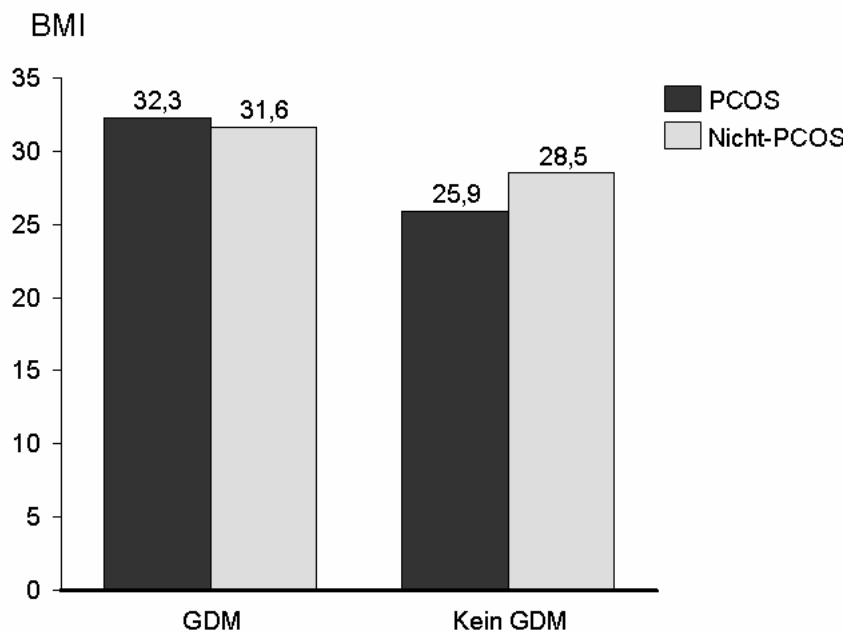


Abb. 10: Vorhandensein eines GDM bei Patientinnen mit und ohne PCOS
in Abhängigkeit vom BMI

PCOS-Patientinnen mit einem GDM zeigten mit 32,3 (Range: 20,9-41,1) einen signifikant höheren BMI ($p=0,004$) als die Subgruppe ohne GDM mit 25,9 (Range: 18,3-41,0). Bei den Patientinnen ohne PCOS war mit einem BMI von 31,6 (Range: 18,7-41,0) ein tendenziell höheres Gewicht in der Subgruppe der Gestationsdiabetikerinnen gegenüber denen ohne GDM mit einem BMI von 28,5 (Range: 20,0-41,5) erkennbar ($p=0,165$).

3.6.4 Metformin

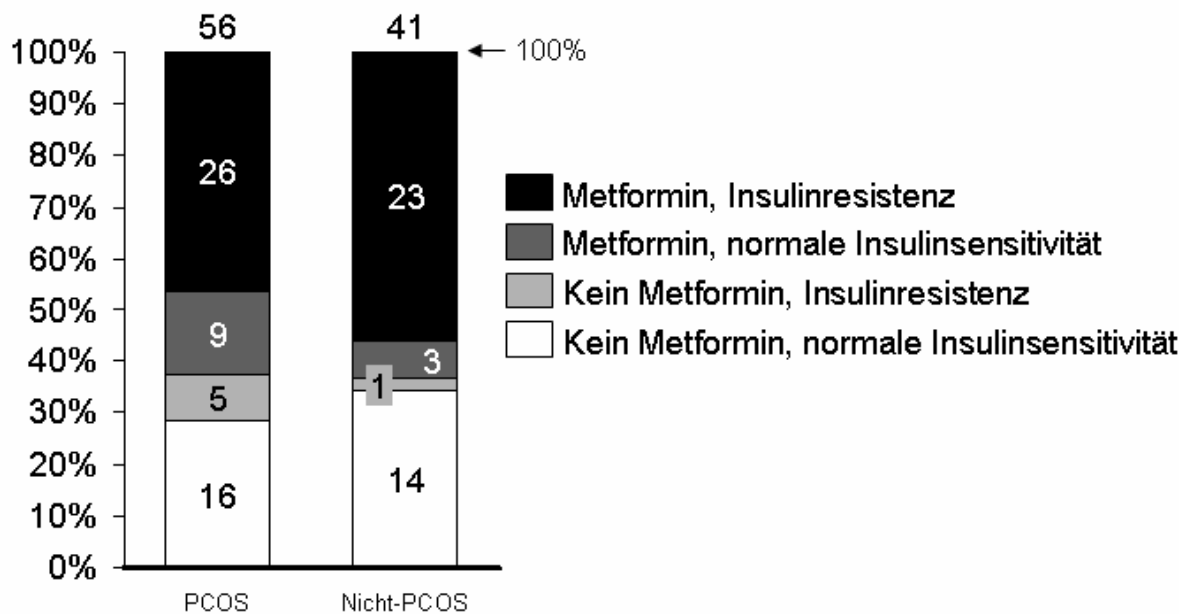


Abb. 11: Metformineinnahme in Abhängigkeit von der Insulinsensitivität bei Patientinnen mit und ohne PCOS

35 (62,5 %) der PCOS-Patientinnen und 26 (63,4 %) der Nicht-PCOS-Patientinnen erhielten das Antidiabetikum Metformin.

26 PCOS-Patientinnen (46,4 %), die mit Metformin therapiert wurden, waren auch insulinresistent. Neun (16,1 %) nahmen trotz normaler Insulinsensitivität das Antidiabetikum als Basistherapie für PCOS bei Kinderwunsch ein.

23 Patientinnen ohne PCOS (56,1 %) wurden aufgrund ihrer Insulinresistenz mit Metformin behandelt. Drei (7,3 %) nahmen zwar Metformin, hatten aber keine Auffälligkeiten in der Insulinsensitivität.

Keiner Therapie mit Metformin unterzogen sich 21 (37,5 %) Patientinnen mit und 15 (36,6 %) Frauen ohne PCOS.

Vom PCOS und einer Insulinresistenz betroffen, aber nicht mit Metformin behandelt, waren insgesamt fünf (8,9 %) Frauen. Eine Patientin ohne PCOS, aber vorhandener Insulinresistenz lehnte aus eigenem Wunsch die Metformineinnahme ab.

3.6.5 Schwangerschaft und Aborte

Konzeptionsalter

Zum Zeitpunkt der ersten Konzeption nach dem Basis-OGTT waren die Patientinnen mit PCOS mit durchschnittlich 29 Jahren ($28,8 \pm 3,3$) signifikant jünger als die Patientinnen ohne PCOS mit 31 Jahren ($30,9 \pm 4,4$; $p=0,008$).

Konzeptionsart

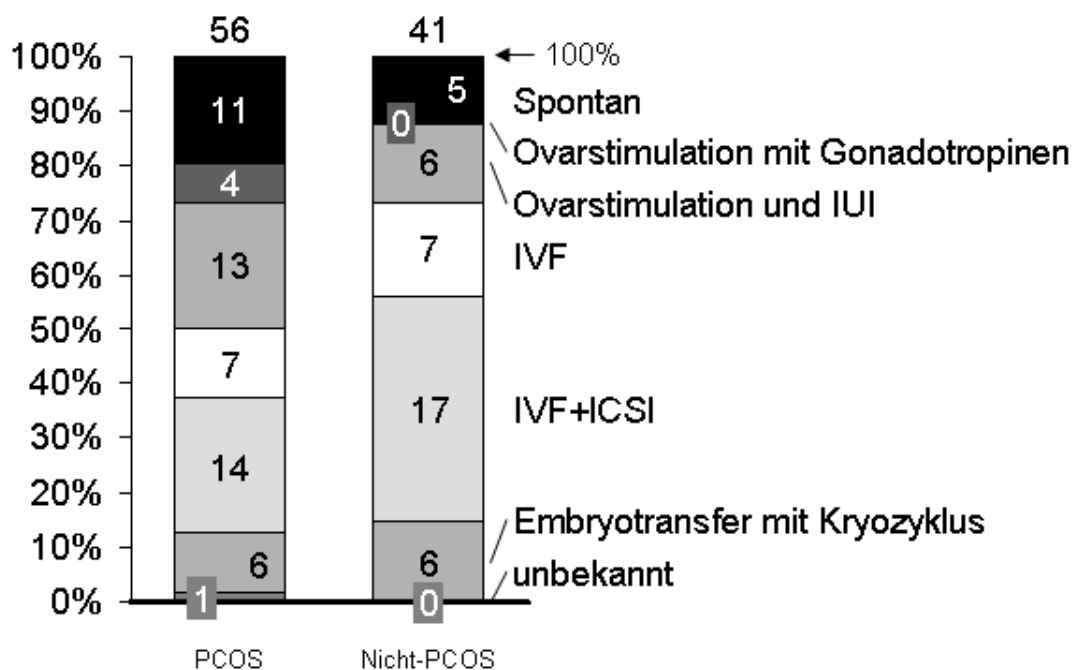


Abb. 12: Konzeptionsarten der ersten Schwangerschaft bei Patientinnen mit und ohne PCOS

Die meisten Patientinnen sowohl bei den PCOS-Patientinnen mit 25 % (n=14) als auch bei den Patientinnen ohne PCOS mit 41,5 % (n=17) wurden bei der IVF-Behandlung in Kombination mit ICSI schwanger.

Bei den Patientinnen mit PCOS führte am zweithäufigsten (23,2 %, n=13) die Ovarstimulation mit intrauteriner Insemination zur Konzeption. Von den Patientinnen ohne PCOS wurde der zweitgrößte Anteil mit 17,1 % (n=7) durch eine IVF schwanger.

Patientinnen mit PCOS konzipierten spontan in 19,6 % (n=11) und Patientinnen ohne PCOS in 12,2 % (n=5) der Fälle. Eine PCOS-Patientin (1,8 %) erzielte eine Schwangerschaft durch Ovarstimulation mit Gonadotropinen. Patientinnen ohne PCOS wurden in 73,2 % und Patientinnen mit in 48,2 % der Fälle durch IVF, IVF + ICSI oder durch einen Embryotransfer im Kryozyklus schwanger. Von den 97 Patientinnen, die eine Konzeption erreichen konnten, nahmen 61 Patientinnen (62,9 %) Metformin ein.

Schwangerschaftsdauer/Frühgeburten

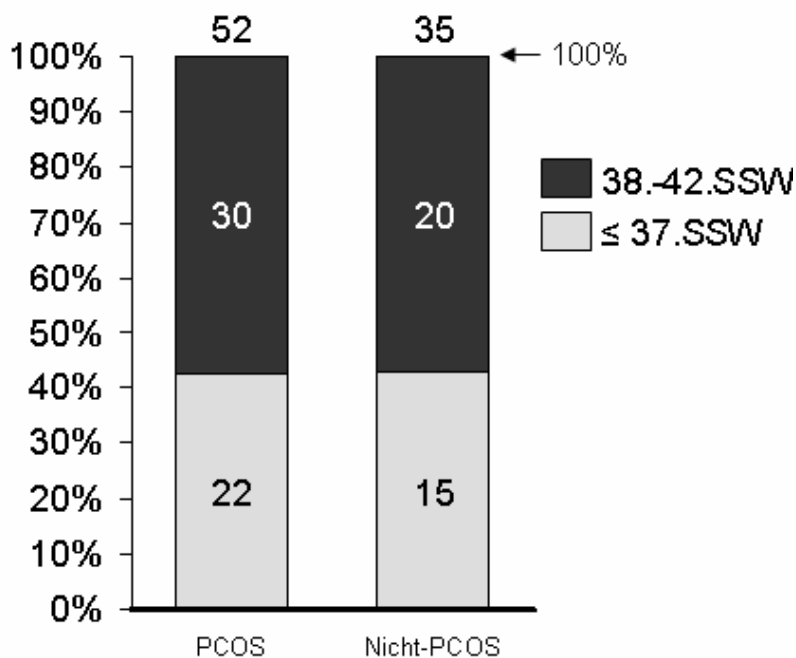


Abb. 13: Schwangerschaftsdauer in Wochen bei Patientinnen mit und ohne PCOS

Die mittlere Schwangerschaftsdauer betrug bei den Patientinnen mit PCOS 38 Wochen (Range: 28-42) und bei den Patientinnen ohne PCOS 37 Wochen (Range: 33-42). 42,3 % (n=22) der PCOS-Patientinnen bzw. 42,9 % (n=15) der Patientinnen ohne PCOS gebaren ihr Kind vor der abgeschlossenen 37. SSW und hatten somit eine Frühgeburt. Das Kind einer Patientin ohne PCOS verstarb als Frühgeburt drei Tage postpartal.

57,7 % der PCOS-Patientinnen (n=30) und 57,1 % der Patientinnen ohne PCOS (n=20) hatten eine Termingeburt (38.-42.SSW). Die Mütter mit Gestationsdiabetes entbanden ihre Kinder im Durchschnitt in der 38. SSW (Range: 33-42).

Aborte

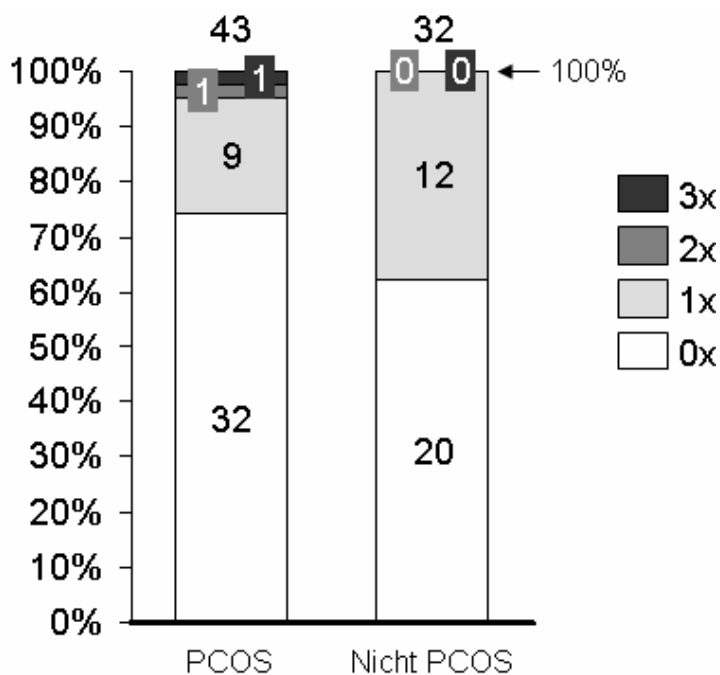


Abb. 14: Anzahl der Aborte bei Patientinnen mit und ohne PCOS

Im Rahmen von 104 Schwangerschaften kam zu 26 Aborten. 14 Patientinnen mit PCOS (53,8 %) und 12 Patientinnen ohne PCOS (46,2 %) abortierten.

Aborte und Metformin

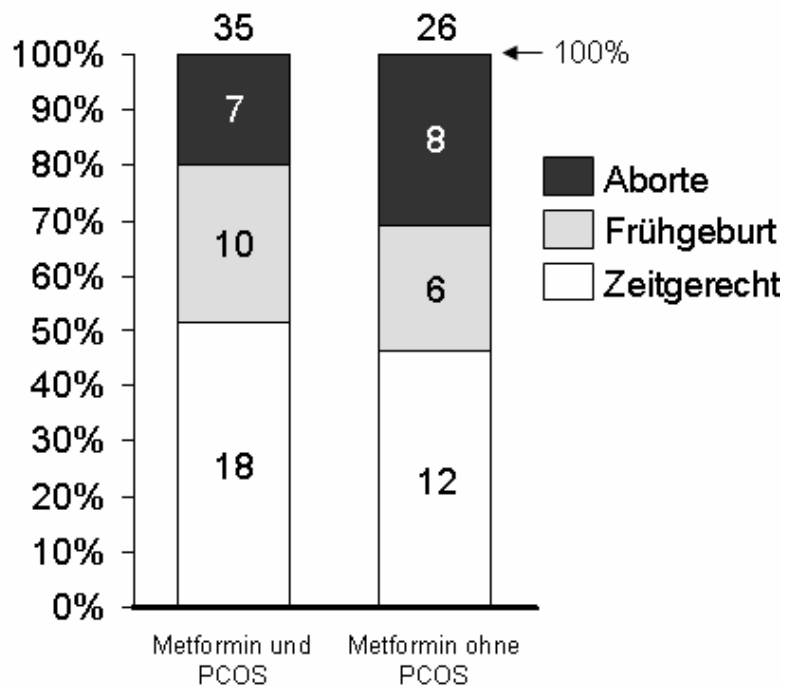


Abb. 15: Aborte, Frühgeburten und Termingeburten in Abhängigkeit von der Einnahme von Metformin

Von den 35 PCOS-Patientinnen, die Metformin einnahmen, hatten sieben (20 %) einen Abort, zehn (28,6 %) eine Frühgeburt (< 38. SSW) und 18 (51,4 %) eine zeitgerechte Entbindung. Die Rate der Aborte unter den 26 Patientinnen ohne PCOS, die mit Metformin behandelt wurden, lag mit 30,8 % (n=8) über der der PCOS-Patientinnen. Bei sechs Patientinnen ohne PCOS und Metformin (23,1 %) kam es zur Frühgeburt und bei zwölf (46,1 %) zu einer zeitgerechten Entbindung.

3.6.6 Geburten

Geburtsmodus

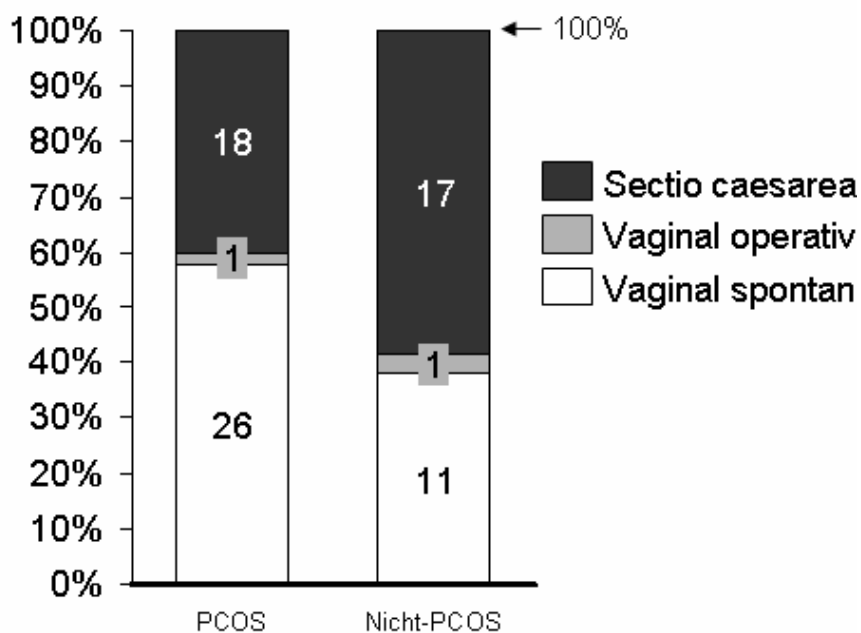


Abb. 16: Geburtsmodus der ersten Geburt

Die häufigste Entbindungsart bei den Patientinnen ohne PCOS war die Sectio caesarea mit 58,6 % (n=17). Bei den PCOS-Patientinnen lag der Anteil der Sectiones bei 40,0 % (n=18). Sowohl bei den PCOS- als auch Nicht-PCOS-Patientinnen kam es zu einer vaginal operativen Entbindung. Allerdings wurden PCOS-Patientinnen in 57,8 % der Fälle spontan entbunden, wohingegen Patientinnen ohne PCOS in nur 37,9 % eine Spontangeburt hatten.

Um diese Zahlen näher zu beleuchten, wurde die Diagnose eines GDM miteinbezogen.

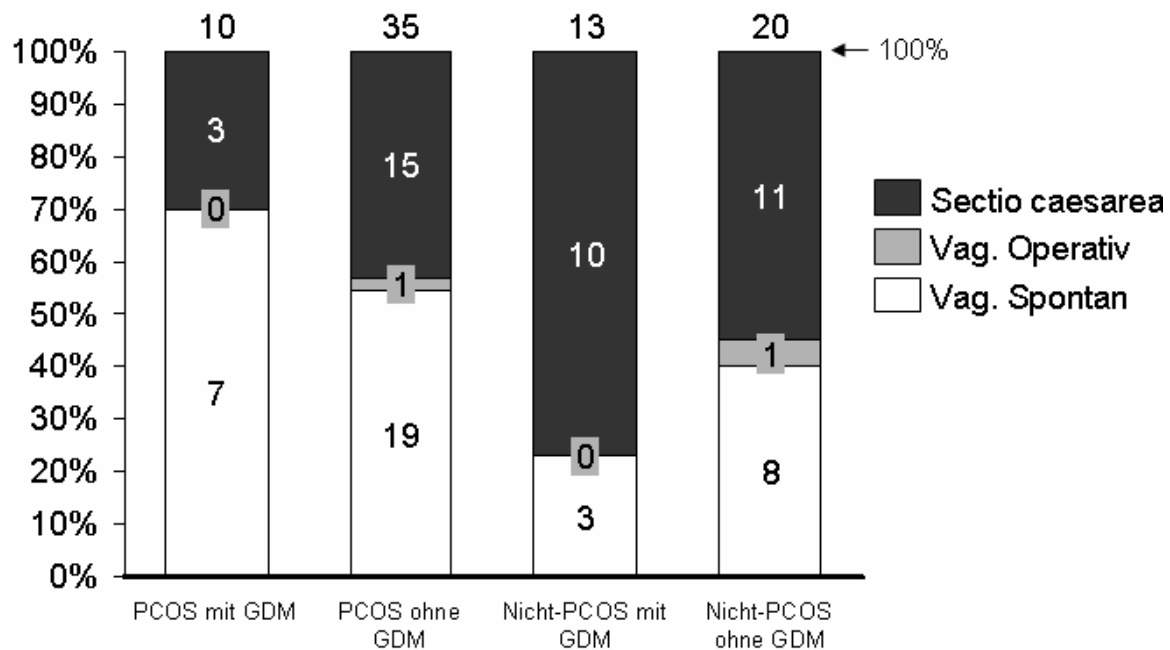


Abb. 17: Geburtsmodus in Zusammenhang mit dem Vorhandensein eines GDM bei Patientinnen mit und ohne PCOS

Die Patientinnen mit PCOS und GDM hatten in 70 % (n=7) der Fälle und PCOS-Patientinnen ohne GDM in 54,3 % der Fälle (n=19) eine Spontangeburt. Bei den Gestationsdiabetikerinnen ohne PCOS (n=3) lag die Rate der spontanen Entbindungen mit 23,3 % im Vergleich zu denen ohne GDM (n=8) mit 40 % deutlich niedriger.

Geburtsgewicht

Um das mittlere Geburtsgewicht der Kinder bei Patientinnen mit und ohne PCOS miteinander vergleichen zu können, wurde nur das Kindsgewicht bei Termingeburten gewertet (Geburt nach der vollendeten 37. SSW).

Die 30 Kinder der PCOS-Mütter wogen durchschnittlich 3460g (Range: 2810-4630) und die 20 Neugeborenen mit Müttern ohne PCOS 3441g (Range: 2860-4890).

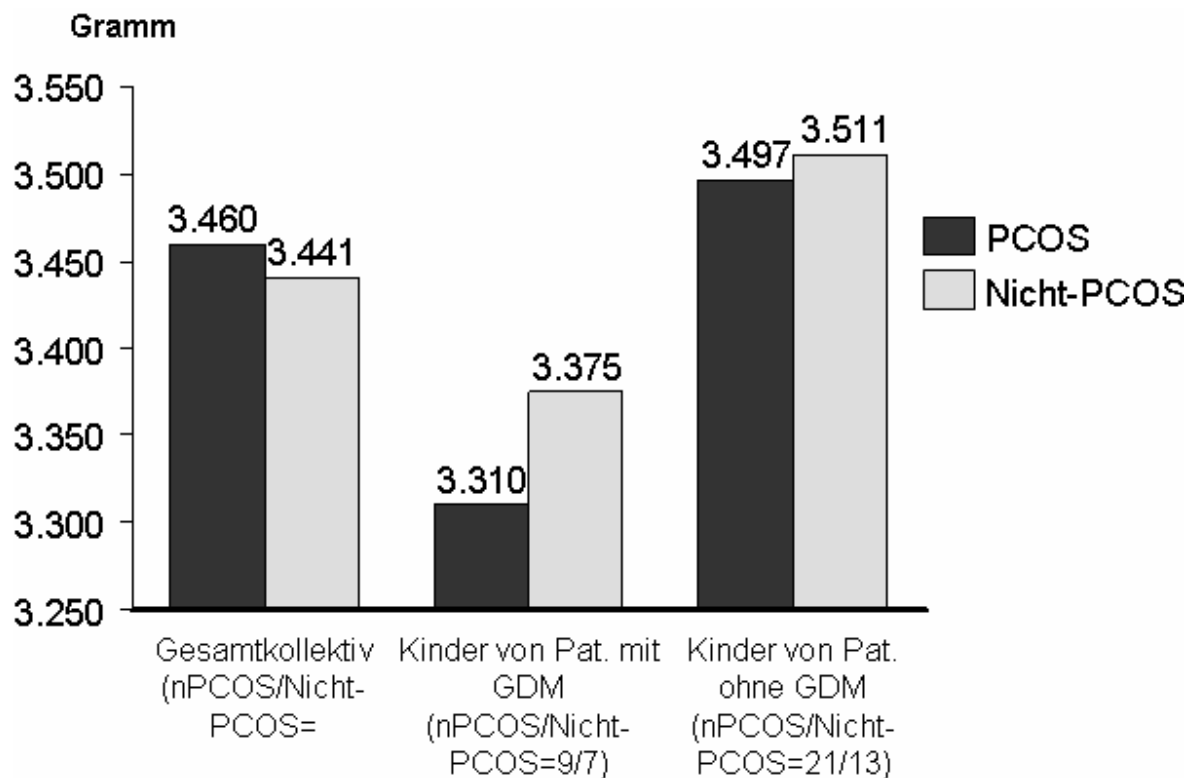


Abb.18: Geburtsgewicht in Zusammenhang mit dem Vorhandensein eines GDM bei Patientinnen mit und ohne PCOS

Die neun Kinder von Müttern mit GDM und PCOS wogen durchschnittlich 3375g (Range: 2810-4610). Das Gewicht der sieben Kinder, deren Mütter einen GDM hatten, aber kein PCOS betrug im Durchschnitt 3310g (Range: 2870-3790). Das mittlere Gewicht der Kinder sowohl von PCOS-Müttern ohne GDM (n=21), als auch von Nicht-PCOS Müttern ohne GDM (n=13) war mit 3497g (Range: 2840-4630) bzw. 3511g (Range: 2860-4890) höher.

4. Diskussion

4.1 Übergewicht und Adipositas als gesundheitspolitisches Problem

Übergewicht (BMI = 25-29,9) und Adipositas (BMI \geq 30) betreffen alle Bevölkerungsschichten und Altersgruppen und sind vorwiegend in den Industrieländern weit verbreitet. Deutschland befindet sich mit einem Anteil von 13,6 % Adipositerkrankter im oberen Drittel der europäischen Länder (Statistisches Bundesamt 2006). 15 % der Kinder und Jugendlichen in Deutschland sind bereits übergewichtig und 6,3 % sind sogar adipös. Die Höhe des BMI steigt dabei mit dem Alter.

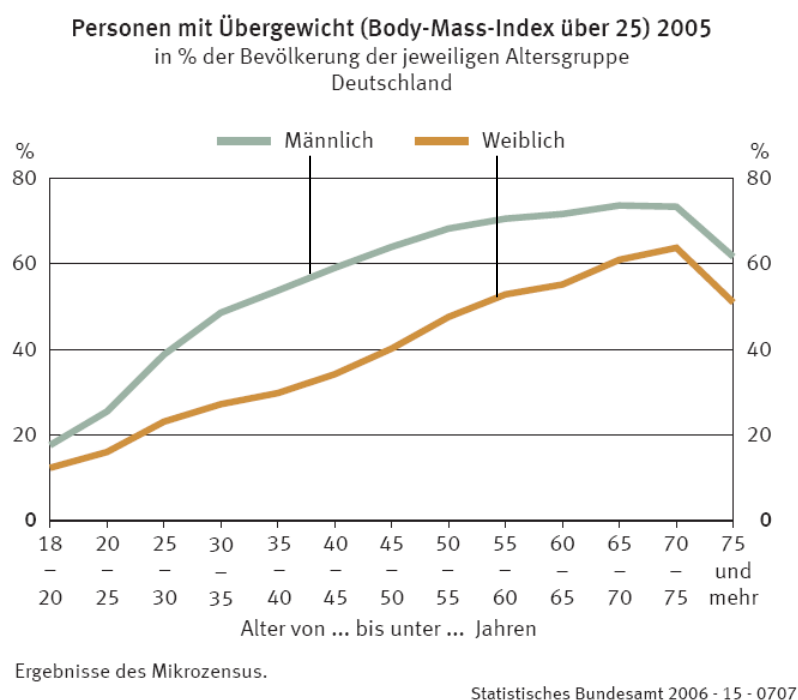


Abb. 19: Personen mit Übergewicht (BMI > 25) im Jahre 2005 aus dem Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes 2006 (Statistisches Bundesamt 2006)

Im Vergleich mit den letzten Jahrzehnten (1980/1990) hat sich der Anteil von übergewichtigen bzw. adipösen Jugendlichen um 50 % erhöht (Kurth BM und Schaffrath Rosario A 2007). Diese Entwicklung ist alarmierend, weil Übergewicht im Kindesalter ein wichtiger Vorhersagefaktor für Adipositas im Erwachsenenalter ist (Whitaker RC et al. 1997). Übergewichtige und adipöse Erwachsene haben ein erhöhtes Risiko, langfristig ein metabolisches Syndrom zu entwickeln. Nach der neuen International Diabetes Federation (IDF)-Definition liegt ein metabolisches Syndrom vor, wenn der Bauchumfang erhöht ist und mindestens zwei der folgenden Störungen vorliegen:

- Erhöhte Triglyzeridwerte
- Erniedrigtes HDL-Cholesterin
- Bluthochdruck
- Erhöhte Nüchtern-Blutglucosespiegel oder ein bereits diagnostizierter DM2

Die Kosten der Adipositas addiert mit den Kosten, welche die Folgeerkrankungen (Myokardinfarkt, Hypertonie, Schlaganfall) erzeugen, belaufen sich in Deutschland auf 4,24 Milliarden Euro im Jahr (Sander B und Bergemann R 2003). Betrachtet man lediglich die Erkrankungen, die in näherem Zusammenhang mit Adipositas stehen, wie Diabetes, Hypertonie, Myokardinfarkt und Kreislauferkrankungen, so verstarben in der Summe jährlich 485.415 Menschen an deren Folgen. Das entspricht knapp 58 % aller Todesfälle im Jahr (Statistisches Bundesamt 2006).

Es ist weiterhin bekannt, dass eine maternale Adipositas das Risiko für einen GDM erhöht (Chu SY et al. 2007). In mehreren Studien fand man heraus, dass Kinder adipöser Mütter oder Kinder, deren Mütter einen GDM hatten, zu einer höheren Wahrscheinlichkeit langfristig selbst eine Adipositas entwickeln (Boney CM et al. 2005, Budge H et al. 2005, Weintrob N et al. 1996). Wenn diese Kinder nicht rechtzeitig zu gesunder Ernährung und körperlicher Aktivität erzogen werden, sind sie mit erhöhter Wahrscheinlichkeit die zukünftigen Patienten. Dabei sind sowohl die Zusammenstellung der Mahlzeiten, als auch die äußeren Gegebenheiten wie feste Zeiten oder gemeinsame Nahrungsaufnahme in Familie oder Schule wichtig.

4.2 Adipositas, andere metabolische Risikofaktoren und Infertilität

In der vorliegenden Arbeit wurden die klinischen Daten von Patientinnen der Kinderwunschsprechstunde mit und ohne PCOS mit einem Risiko für einen Gestationsdiabetes und der Verlauf der nachfolgenden Schwangerschaften untersucht.

Als Risikofaktoren für einen Gestationsdiabetes wurden eine positive Familienanamnese für Diabetes mellitus, Übergewicht, kardiovaskuläre Erkrankungen, vorausgegangener GDM, Geburt eines makrosomen Kindes, frühere Totgeburten, habituelle Abortneigung, Implantationsversagen oder schwere Fehlbildungen bei bereits geborenen Kindern und die Zugehörigkeit zu bestimmten ethnischen Rassen gezählt. Diese Risikopatientinnen erhielten präkonzeptionell einen Basis-OGTT.

Die Patientinnen ohne PCOS waren mit einem mittleren BMI von 29,5 (Range: 18,7-41,5) an der Grenze zur Adipositas ($\text{BMI} \geq 30$). Es fällt auf, dass sie insbesondere in den BMI-Bereichen über 35 mit 66,7 % ($n=14$) den Hauptanteil des Kollektivs ausmachten. Bei 58,5 % der Frauen ohne PCOS konnte eine Insulinresistenz nachgewiesen werden. Die Inzidenz eines Gestationsdiabetes lag mit 34,1 % bei Nicht-PCOS-Patientinnen ($n=14$) höher als bei den Patientinnen mit PCOS ($n=11$) mit 19,6 %. Wahrscheinlich liegt die Ursache in dem höheren BMI bei den Nicht-PCOS-Patientinnen im Vergleich zu den PCOS-Patientinnen.

Es findet sich also in der Kinderwunschsprechstunde ein hoher Anteil an übergewichtigen Patientinnen.

Ein Zusammenhang von Adipositas, Insulinresistenz, Hyperandrogenämie und Infertilität gilt als erwiesen (Pasquali R et al. 2006, Diamanti-Kandarakis E und Bergiele A 2001). Patientinnen mit metabolischen Risikofaktoren und gleichzeitig unerfülltem Kinderwunsch sind in der Regel zu einer Modifikation ihres Lebensstils bereit, wenn die Problematik erkannt und eine Beratung erfolgt ist.

Durch gezielte Gewichtsreduktion ist es möglich, den Hormonstatus zu verbessern, eine Hyperinsulinämie zu senken, Menstruationsstörungen zu regulieren, spontane Ovulationen zu induzieren oder die Ansprechrate einer ovariellen Stimulation im Rahmen der assistierten Reproduktionstechniken zu optimieren und so die Schwangerschaftsrate zu erhöhen (Clark

AM et al. 1995, Hollmann M et al. 1996, Norman RJ et al. 2004). Wenn es dann zu einer Schwangerschaft kommt, reduziert die vorausgegangene Gewichtsreduktion auch das Risiko für einen GDM. Dies wurde in Studien nachgewiesen, die den Effekt von Gewichtsveränderungen zwischen zwei Schwangerschaften auf die Inzidenz einer erneuten Entwicklung eines GDM bei Frauen nach einem GDM in einer vorausgegangenen Schwangerschaft untersuchte (Glazer NL et al. 2004, Pole JD und Dodds LA 1999).

Die Inzidenz eines Gestationsdiabetes wird in der Literatur, je nach untersuchtem Studienkollektiv, mit einer Spanne von weniger als 1 % bis zu 20 % angegeben, wobei genaue Zahlen fehlen (Kleinwechter H 2004, Seshiah V et al. 2004, Ferrara A et al. 2002). Allgemein ist aber eine steigende Tendenz der Erkrankung zu verzeichnen (Ferrara A 2007, Lo JC et al. 2006).

Die Auswertung der hier zugrunde gelegten Daten unterstreicht die genannten Studienergebnisse. Allgemein ist bekannt, dass Patientinnen mit einem PCOS ein höheres Risiko für die Entwicklung eines GDM haben. Darüber hinaus konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit festgestellt werden, dass sowohl bei den PCOS-Patientinnen ($p=0,012$) als auch bei den Patientinnen ohne PCOS ($p=0,001$) das Auftreten eines Gestationsdiabetes statistisch signifikant mit einer Insulinresistenz assoziiert war.

Bei den Risikopatientinnen der Kinderwunschsprechstunde ohne PCOS war die Insulinresistenz signifikant mit dem BMI assoziiert ($p=0,010$), bei PCOS-Patientinnen jedoch nicht ($p=0,089$).

Somit sind gerade die adipösen Patientinnen ohne PCOS noch mehr als PCOS-Patientinnen gefährdet, einen GDM in einer Schwangerschaft zu entwickeln.

4.3 PCOS

4.3.1 Definition

Die Definition des PCOS ist im Laufe der Jahre modifiziert worden. Aus diesem Grund ist es schwierig, Studien, denen unterschiedliche Definitionen für das PCOS zugrunde liegen, miteinander zu vergleichen. Genauso verhält es sich mit Angaben zur Inzidenz für ein PCOS.

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie umfasste 97 Patientinnen der Kinderwunschsprechstunde, bei denen aufgrund eines vorher anamnestisch erfassten Risikoprofils präkonzeptionell ein OGTT indiziert war und durchgeführt wurde.

Gemäß den Rotterdam-Kriterien wurden insgesamt 56 Frauen dem PCOS zugeordnet. Eine Einteilung gemäß den NIH-Kriterien hätte eine geringere Zahl von 35 PCOS-Patientinnen ergeben.

Es sind also 1,6-mal mehr Frauen als PCOS-Patientinnen mit den Rotterdam-Kriterien im Vergleich zu den NIH-Kriterien diagnostiziert worden.

Vor allem Frauen mit einer chronischen Anovulation in Verbindung mit dem typischen sonographischen Bild der polyzystischen Ovarien machen mit 66,7 % den Hauptzuwachs in der PCOS-Gruppe entsprechend den Rotterdam-Kriterien im Vergleich mit den NIH-Kriterien aus.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmen mit denen einer Studie von Broekmans FJ et al. weitgehend überein, wonach eine Gruppe aller Frauen, die gemäß der Rotterdam-Kriterien als PCOS-Patientinnen diagnostiziert wurde 1,5-mal größer war, als die Gruppe der Frauen, welche die NIH-Kriterien erfüllten. Der höhere Anteil an PCOS-Patientinnen war auf die zusätzlich diagnostizierten Frauen mit Anovulation und sonographisch nachgewiesenen polyzystischen Ovarien zurückzuführen, die jedoch keinen Hyperandrogenismus als obligates NIH-Kriterium haben (Broekmans FJ et al. 2006).

Es ist folglich immer wichtig, die genaue Definition des PCOS im Vorfeld festzulegen, denn die Kriterien der NIH-Konsensuskonferenz erfassen keinerlei ovariomorphologische

Gegebenheiten. Diese Definition erscheint sinnvoll, zumal 14-23 % aller Frauen mit regelmäßigen Zyklen auch polyzystische Ovarien aufweisen (Koivunen R 2001, Clayton RN et al. 1992, Polson DW et al. 1988). Außerdem ist diese Definition sicher, ökonomisch und einfacher im Praxisalltag durchzuführen. Insbesondere werden Patientinnen, die zwar eine Hyperandrogenämie und polyzystische Ovarien aber regelmäßige Zyklen haben und v. a. Patientinnen mit polyzystischer Ovarmorphologie und chronischer Anovulation, jedoch ohne Zeichen von Hyperandrogenämie, entsprechend der NIH-Kriterien nicht als PCOS-Patientinnen diagnostiziert.

Die neuen Rotterdam-Kriterien greifen dagegen die ursprüngliche Definition von Stein und Leventhal wieder auf. So müssen zwei der drei Hauptmerkmale „chronische Anovulation“, „klinischer und/oder laborchemischer Hyperandrogenismus“ und „sonographisch polyzystische Ovarien“ zur Diagnosestellung erfüllt sein. Diese Unterschiede in der PCOS-Definition sind ursächlich für die verschiedenen Angaben zur Inzidenz eines PCOS.

In einer aktuellen Studie wurde gezeigt, dass unter den Frauen, die einen DM2 hatten, in 33,7 % sonographisch polyzystische Ovarien nachgewiesen wurden, während nur 4,3 % die volle Ausprägung des Syndroms zeigten (Kelestimur F et al. 2007). Diese Beobachtung unterstreicht die Bedeutung der Ovarmorphologie bei der Diagnosestellung und erhöht die Aufmerksamkeit für das isoliert auftretende sonographische Kriterium polyzystischer Ovarien.

4.3.2 Isoliertes Vorkommen von polyzystischen Ovarien

Bei zehn Patientinnen des im Rahmen dieser Studie untersuchten Patientenkollektivs wurden ohne Erfüllung weiterer Kriterien polyzystische Ovarien nachgewiesen. Somit sind 24,4 % der Patientinnen ohne PCOS monosymptomatisch für ein PCOS. Bei einer von diesen zehn Patientinnen (10 %) lagen bei einem BMI von 18,7 eine Insulinresistenz und weiterhin ein GDM vor.

Wie bereits erwähnt, werden bei sonographischen Untersuchungen bei 14-23 % aller gesunden Frauen polyzystische Ovarien festgestellt. Es ist nicht geklärt, ob das alleinige Auftreten polyzystischer Ovarien prognostisch relevant ist. Doch wurden in mehreren Arbeiten bestätigt,

dass Frauen mit sonographisch polyzystischen Ovarien bei den Maßnahmen der assistierten Reproduktion ähnlich auf die Ovarstimulation reagieren wie Frauen mit PCOS (Esinler I et al. 2005, Sahu B et al. 2007). Außerdem fand sich bei 33 % der Frauen mit dem isolierten Vorkommen von polyzystischen Ovarien mindestens eine Erhöhung des Serum-Androgen-Wertes (Carmina E et al. 1997).

Diese Beobachtungen führen zu der Annahme, dass bei Frauen mit sonographisch polyzystischen Ovarien ohne weitere Kriterien für ein PCOS ähnliche endokrine Störungen oder Begleiterkrankungen (z. B. Gestationsdiabetes) vorliegen wie bei Patientinnen mit PCOS. Diese sollten gynäkologisch- und internistisch-endokrinologisch nachbeobachtet werden, weil das Risiko besteht, im Laufe ihres Lebens das volle Krankheitsbild des PCOS auszubilden. Es wird davon ausgegangen, dass die genetische Anlage eines PCOS bereits präpubertär besteht, jedoch mehrere Einflüsse (z. B. Adipositas, Stress) zur vollen Ausprägung der Erkrankung nötig sind (Carmina E und Lobo R 1999).

Longitudinale Studien sind erforderlich, um über einen langen Zeitraum die Entwicklung von Frauen mit einem isolierten Vorkommen von polyzystischen Ovarien beobachten zu können. Nur so lässt sich klären, ob eine angepasste Lebensführung von Frauen mit polyzystischen Ovarien präventiv sinnvoll ist, um eine Entwicklung zum PCOS zu verhindern. Dabei könnte einer Gewichtskontrolle mit etwaiger -reduktion eine bedeutsame Rolle zukommen.

4.3.3 PCOS, Adipositas und GDM

Die Ermittlung des BMI im Rahmen dieser Arbeit ergab 42,9 % (n=24) normalgewichtige (BMI < 25) und 57,1 % (n=32) übergewichtige bzw. adipöse PCOS-Patientinnen (BMI ≥ 25). Die Tatsache, dass es auch schlanke Frauen mit PCOS gibt, unterstützt die These, dass unabhängig vom Vorhandensein einer Adipositas eine zusätzliche Pathogenese des PCOS angenommen werden muss.

Bei Patientinnen mit PCOS war die vorhandene Insulinresistenz nicht mit dem BMI assoziiert. Der Einfluss des BMI machte sich jedoch im Hinblick auf einen GDM bemerkbar. PCOS-Patientinnen mit einem GDM zeigten einen signifikant höheren BMI als die Subgruppe ohne

GDM. Diese Ergebnisse dürfen jedoch nicht abgegrenzt von den metabolischen Störungen betrachtet werden. Denn sowohl Adipositas als auch das PCOS sind vergesellschaftet mit Veränderungen des Glucosestoffwechsels.

Entsprechend der vorliegenden Untersuchung fand auch Dunaif heraus, dass ein Großteil der PCOS-Patientinnen adipös ist, häufig assoziiert mit einem abdominalen Fettverteilungsmuster (Dunaif A 1992). Auch bei der historischen Definition des Polyzystischen Ovarsyndroms durch Stein und Leventhal war neben Hirsutismus, sekundärer Oligo- bis Amenorrhoe und bilateral polyzystisch vergrößerten Ovarien, die Adipositas eine wichtige Komponente.

Obwohl eine Assoziation zwischen dem PCOS und einer Adipositas erwiesen ist, ist die Adipositas keine unbedingte Bedingung für die Entwicklung eines PCOS (Morales AJ et al. 1996). Sind aber PCOS-Patientinnen zusätzlich übergewichtig, kommt es durch die erhöhte Körperfettmasse zur Insulinresistenz und Hyperinsulinämie und Steigerung des bei PCOS ohnehin erhöhten Risikos für eine Glucosetoleranzstörung (Kopelman PG 1994). Dies wird dadurch deutlich, dass adipöse Frauen mit PCOS eine weitaus höhere Hyperinsulinämie als normalgewichtige PCOS-Patientinnen aufweisen (Franks S et al. 1991). Da schwangere Patientinnen mit PCOS gegenüber Schwangeren ohne PCOS in einem weitaus höheren Prozentsatz an einem GDM erkranken (Boomsma CM et al. 2006, Mikola M et al. 2001), ist dementsprechend auch das Risiko für einen GDM bei schwangeren PCOS-Patientinnen mit Adipositas ungleich größer.

4.4 Insulinresistenz

Eine Insulinresistenz kann als früher Marker späterer Glucosestoffwechselstörungen wie Glucoseintoleranz und Diabetes mellitus angesehen werden. Spätestens bei Feststellung einer Insulinresistenz sollten Maßnahmen ergriffen werden, die einer Verschlechterung der Stoffwechsellage entgegenwirken. Nur so kann das Risiko eines GDM oder kardiovaskulärer Folgeerkrankungen reduziert werden, bei deren Entstehung der Diabetes mellitus und eine gestörte Glucosetoleranz eine bedeutende Rolle spielen (Sheetz MJ und King GL 2002).

4.4.1 Insulinresistenz und BMI

Das im Zuge der vorliegenden Studie untersuchte Patientenkollektiv war mit einem gemittelten BMI von 28,2 überwiegend übergewichtig. Über die Hälfte der Patientinnen (56,7 %) hatte eine Insulinresistenz. Unter diesen befanden sich vier Patientinnen (7,3 %) mit einer gestörten Glucosetoleranz und eine Patientin (1,8 %) mit einem manifesten Diabetes mellitus.

Der BMI lag für die Patientinnen mit einer Insulinresistenz mit 31,9 signifikant höher als bei den Patientinnen mit normaler Insulinsensitivität mit 24,8 ($p=0,001$). Während bei BMI-Werten zwischen 25 und 39,9 eine positive Korrelation zwischen BMI und Insulinresistenz auffiel, waren knapp 90 % der Patientinnen mit Adipositas Grad III bereits insulinresistent. Es konnte also bestätigt werden, dass der BMI sehr stark mit dem ISI korreliert ist. So besteht zwischen Insulinsensitivität und BMI ein negativer Zusammenhang.

In epidemiologischen Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl die Entwicklung einer Insulinresistenz als auch das Risiko an Diabetes zu erkranken proportional zum BMI ansteigt (Colditz GA et al. 1990, Chan JM et al. 1994). Dem Fettgewebe kommt hiermit eine große Bedeutung in der Verursachung von Glucosetoleranzstörungen zu. Das zeigt sich u. a. dadurch, dass sich ein Gewichtsverlust bei adipösen Patienten positiv auf die Insulinsensitivität auswirkt (Ferrannini E et al. 2004, Rector RS et al. 2007). Insbesondere eine abdominale Fettverteilung trägt zur Entstehung einer Insulinresistenz bei (Morin-Papunen LC et al. 2000). Insulinresistenz gilt als Vorbote eines Diabetes mellitus und im Weiteren als grundlegende Entstehungsursache des metabolischen Syndroms.

Da die Insulinresistenz ein Bindeglied der metabolischen Störungen in der Pathogenese des metabolischen Syndroms darstellt, wird anstelle vom metabolischen Syndrom auch vom Insulinresistenzsyndrom gesprochen. In dieser Definition wird die Korrelation von BMI und Insulinresistenz deutlich.

Bei Adipositas ist das Vorliegen einer Insulinresistenz wahrscheinlich, die wiederum das Risiko eines Gestationsdiabetes erhöht.

4.4.2 Insulinresistenz und GDM

Die Auswertung der dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten konnte zeigen, dass Kinderwunschpatientinnen mit einem Risiko für einen Gestationsdiabetes in einem hohen Prozentsatz (56,7 %) eine Insulinresistenz und daraus folgend auch eine mit circa 30 % relativ hohe Inzidenz für einen Gestationsdiabetes aufweisen. Aus diesem Grund ist es wichtig, bereits vor Einleitung von reproduktiven Maßnahmen mithilfe eines OGTT eine mögliche Insulinresistenz zu erfassen und adäquat zu behandeln.

Sofort nach Feststellen einer Schwangerschaft ist insbesondere bei den Patientinnen mit einer Insulinresistenz ein Test zur sofortigen Abklärung eines GDM notwendig und bei zunächst unauffälligem Ergebnis auf die Wiederholung des Tests zur frühzeitigen Diagnose zu achten.

Bekanntlich geht jede Schwangerschaft mit einer physiologischen Insulinresistenz einher, die sich in der Regel postpartum wieder zur normalen Insulinsensitivität wandelt. Ein hoher Prozentsatz an Schwangeren in den westlichen Industrienationen ist bereits vor der Schwangerschaft übergewichtig. Mit einem relativen Risiko für einen GDM von 1 ist zu rechnen bei einem BMI < 25. Bei einem BMI von 25-29 steigt es auf 3,4 und ein BMI über 30 bringt ein 15-fach erhöhtes Risiko mit sich (Yu CKH et al. 2006). Aufgrund der häufig pathogenetisch zugrunde liegenden Insulinresistenz weisen übergewichtige Schwangere eine erhöhte Inzidenz für einen Gestationsdiabetes auf (Haakova L et al. 2003).

Somit sollten übergewichtige Patientinnen und insbesondere übergewichtige Kinderwunschpatientinnen genau auf ihre Insulinsensitivität hin getestet werden und im Falle einer Schwangerschaft das erhöhte Risiko eines GDM umgehend abgeklärt werden.

4.4.3 Insulinresistenz und PCOS

Während die PCOS-Patientinnen in der vorliegenden Studie bereits bei Normalgewicht (BMI 18,5-24,9) überdurchschnittlich häufiger eine Insulinresistenz zeigten, war dies bei den Patientinnen ohne PCOS erst bei Übergewicht (BMI 25,0-29,9) der Fall. In unserer

Untersuchung konnten wir bei 33 PCOS-Patientinnen (58,9 %) eine Insulinresistenz nachweisen. Während 29 % dieser Patientinnen normalgewichtig (BMI 18,5-24,9) waren, hatten 32,2 % Übergewicht und 38,7 % litten an Adipositas (BMI > 30).

Bei 50 % der PCOS-Patientinnen wird unabhängig vom BMI eine Hyperinsulinämie als Ausdruck einer Insulinresistenz festgestellt (Dunaif A und Finegood DT 1996). Diese könnte damit eine bedeutende Rolle in der Pathogenese des PCOS einnehmen (Vrbikova J et al. 2002). 30 bis 40 % der PCOS-Patientinnen haben eine gestörte Glukosetoleranz und ca. 10 % entwickeln in der Folge einen manifesten DM (Legro RS et al. 1999, Ehrmann DA et al. 1999). Die Tatsache, dass ein großer Anteil von Patientinnen mit PCOS übergewichtig oder adipös ist, dürfte diese Problematik noch verstärken.

Nach wie vor ist unklar, ob die Insulinresistenz die Ursache oder lediglich einen beitragenden Faktor in der Ätiologie des PCOS darstellt. Es gibt insulinresistente Frauen, die keinerlei Zeichen von polyzystischen Ovarien aufweisen und ebenso PCOS-Patientinnen, die nicht insulinresistent sind.

Adipöse PCOS-Patientinnen haben ein extrem hohes Risiko einer Insulinresistenz mit allen bekannten Konsequenzen. Aus diesem Grund ist es zunächst wichtig, dass rechtzeitig eine Gewichtskontrolle eingeleitet wird, die sich auch positiv auf andere Behandlungsziele, wie z. B. die Verbesserung der Fertilität, auswirken kann. Auch bei schlanken PCOS-Patientinnen mit Insulinresistenz kann eine Umstellung des Lebensstils hin zu vermehrter körperlicher Bewegung durchaus positive Effekte erzielen, v. a. in der Prävention eines GDM (Dempsey JC et al. 2004).

4.5 Metformin

Aufgrund der multiplen therapeutischen Ansatzpunkte zählt Metformin bei der Behandlung des PCOS zur Basismedikation.

Da es sich bei den Patientinnen der Studie um ein Risikokollektiv eines Kinderwunschzentrums handelte, wurde sowohl insulinresistenten Patientinnen, als auch

Patientinnen mit normaler Insulinsensitivität eine Therapie mit Metformin zur Verbesserung der Schwangerschaftsrate und Reduzierung der Abortrate angeraten. Es wurde darauf hingewiesen, dass die Einnahme nach Feststellung der Schwangerschaft beendet werden soll.

62,9 % aller PCOS- und Nicht-PCOS-Patientinnen (n=61) nahmen Metformin ein. Davon waren 80,3 % der Patientinnen (n=49) insulinresistent. Obwohl auf die positiven Effekte von Metformin auf die bestehende Insulinresistenz hingewiesen worden war, verzichteten 10,9 % (n=6) der insulinresistenten Patientinnen auf eine Therapie. 83,3 % (n=5) unter ihnen waren PCOS-Patientinnen, bei denen Metformin insbesondere in Kombination mit einer Insulinresistenz eigentlich das Basistherapeutikum wäre. Eine dieser Patientinnen (20 %) entwickelte einen GDM. Obwohl beim PCOS ein erhöhtes Abortrisiko beschrieben wird, lag dieses unter Metformineinnahme bei den PCOS-Patientinnen mit 20 % (n=7) unter dem der Patientinnen ohne PCOS mit 30,8 % (n=8). Dies könnte auf eine besonders effektive Wirkung von Metformin bei Patientinnen mit PCOS hindeuten.

Insulinsensitizer, wie auch das Metformin im weitesten Sinne, sind imstande, die endogene Insulinwirkung zu verbessern. Mit dem zusätzlichen positiven Effekt der Gewichtsreduktion vermindert Metformin eine Insulinresistenz bzw. Hyperinsulinämie (Golay A 2007, Harden KA et al. 2007).

Doch Metformin findet nicht nur bei insulinresistenten oder übergewichtigen PCOS-Patientinnen Anwendung. Eine Regulierung der Menstruationszyklen mit Steigerung der Ovulationsraten sind häufig sekundär beobachtete Therapiewirkungen (Lord JM et al. 2003, Velazquez EM et al. 1997, Kashyap S et al. 2004), von denen alle infertilen PCOS-Patientinnen profitieren können.

In einer aktuellen Metaanalyse von Pillai et al. konnten die positiven Effekte von Metformin bei Patientinnen mit PCOS jedoch nicht bestätigt werden, da keine signifikanten Veränderungen durch Metformin im Hinblick auf Ovulations- und Schwangerschaftsraten, BMI, Hirsutismus und Testosteron nachgewiesen werden konnten (Pillai A et al. 2007).

Während Metformin und Clomiphen einzeln eingesetzt ähnliche Ergebnisse erzielen (Palomba S et al. 2007), hat sich herausgestellt, dass die Kombination aus Metformin und Clomiphen signifikant häufiger Ovulationen induziert. Diese verbesserte Wirkung bestätigte sich auch in

der höheren Rate der Lebendgeburten (Legro RS et al. 2007). Die Kombinationstherapie wurde in dieser Studie bei Feststellung der Schwangerschaft abgesetzt.

Es gibt jedoch Arbeiten von Glueck und Jakubowicz, die eine Fortsetzung der Metformingabe während der Schwangerschaft empfehlen, um das Risiko eines Frühabortes und GDM zu verringern (Glueck CJ et al. 2002, Jakubowicz DJ et al. 2002). Hinweise auf eine Teratogenität von Metformin gibt es derzeit nicht. Die Unbedenklichkeit von Metformin in der Schwangerschaft muss jedoch noch endgültig bewiesen werden, bevor über eine Zulassung in der Schwangerschaft entschieden werden kann, zumal Metformin plazentagängig ist (McCarthy FA et al. 2004, Homko CJ et al. 2004).

In Deutschland ist Metformin nur zur Behandlung des DM2 und nicht im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung zugelassen. In der Schwangerschaft besteht eine strenge Indikationsstellung. Da es sich um eine „off-label-use“-Anwendung handelt, liegt die Verantwortung für die Behandlung bei Arzt und Patientin gemeinsam, und die Kosten der Therapie müssen von der jeweiligen Patientin allein getragen werden.

Seit zwei Jahren beschäftigt sich eine groß angelegte Studie namens „Metformin in gestational diabetes (MiG)“ in Neuseeland mit der Anwendung von Metformin in der Schwangerschaft. Sie soll Aufschluss geben über die Wirksamkeit und Sicherheit des Medikaments im Vergleich zu Insulin in der Behandlung schwangerer Frauen mit GDM. Ein follow-up soll langfristig Einflüsse auf den Gesundheitszustand der Kinder nachweisen (Rowan JA 2007). Die Ergebnisse dieser Untersuchung bleiben abzuwarten und könnten bei positivem Ausgang dazu führen, dass Metformin als Routinemedikament beim GDM eingesetzt werden kann.

4.6 Vorgehen bei GDM

Das bisherige Vorgehen in der Behandlung von GDM sieht eine Stufentherapie vor. Dabei wird mit einer konservativen Therapie mit Ernährungsumstellung und Integrierung von körperlicher Aktivität in den Alltag begonnen. Blutzuckerselbstkontrollen und eine engmaschige Überwachung durch einen Facharzt sollen den Behandlungserfolg überprüfen.

Bei einer unzureichenden Erfüllung des Einstellungsziels ist der Einsatz von Insulin notwendig.

Ein undiagnostizierter GDM ist für die Mutter (Weiss PA et al. 1999, Khatun N et al. 2005, Persson B, Hanson U 1998, MacNeill S et al. 2001, Bian X et al. 2000) und den Feten/das Neugeborene (Schäfer UM et al. 1997, Hellerström C und Swenne I 1991, Ma Y et al. 1997, Günter HH et al. 2006, Boney CM et al. 2005) mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden.

Außerdem steigt in der Bevölkerung die Zahl der Menschen mit Glucosestoffwechselstörungen; Fachleute sprechen mittlerweile sogar schon von einer Diabetes-Epidemie (Wang YC et al. 2007). Diabetes in der Schwangerschaft verursacht keine subjektiven Symptome. Dies sind Gründe, die ein gezieltes Screening nach GDM erforderlich machen.

Nach erfolgreicher Konzeption wurde durch einen erneuten OGTT in der kooperierenden diabetologischen Schwerpunktpraxis bei 25 (25,8 %) Patientinnen der vorliegenden Studie ein Gestationsdiabetes diagnostiziert, davon bei 20 Patientinnen bereits vor der 14. Schwangerschaftswoche und bei vier Schwangeren zwischen der 14. und 26. Schwangerschaftswoche. Bei einer Patientin konnte der Zeitpunkt der Diagnosestellung retrospektiv nicht mehr ermittelt werden. Durch eine frühzeitige Testung der Risikopatientinnen war es möglich, den GDM bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft zu erkennen und geeignete Maßnahmen einzuleiten. Im Falle eines unauffälligen Testes wurde der Test in der 24. - 26. SSW wiederholt.

Sowohl Patientinnen mit als auch ohne PCOS wiesen eine überraschend hohe Inzidenz für einen GDM auf (19,6 % versus 34,1 %). Insgesamt war sowohl bei den PCOS-Patientinnen ($p=0,012$) als auch bei den Patientinnen ohne PCOS ($p=0,001$) das Auftreten eines Gestationsdiabetes statistisch signifikant mit einer Insulinresistenz assoziiert.

Es erscheint daher nicht nur bei Patientinnen mit PCOS sinnvoll, bereits vor Einleitung einer Kinderwunschbehandlung gezielt nach einer Insulinresistenz zu suchen und diese zu behandeln. Die Inzidenz eines GDM im Risikokollektiv einer Kinderwunschpraxis lag mit ca. 30 % in unserer Studie weit höher als die Angaben verschiedener anderer Studien. Aufgrund

des hohen Risikos eines GDM sollten Risikopatientinnen bereits bei Feststellung der Schwangerschaft einen OGTT zum Ausschluss eines GDM erhalten.

Diese präventiven Maßnahmen sind äußerst effizient. Prävention machte 2005 allerdings nur 3,9-6,5 % der Ausgaben im Gesundheitswesen aus (Statistisches Bundesamt 2006). In den Mutterschaftsrichtlinien ist eine routinemäßige Durchführung eines OGTT zwar empfohlen, aber nicht vorgeschrieben und somit eine kostenpflichtige Wunschleistung.

Einen guten Weg beschreitet der Bundesverband der Betriebskrankenkassen inklusive 137 angegliederter Krankenkassen mit seinem Projekt „Hallo Baby“ zur Frühgeburtenprävention. Den Schwangeren werden Leistungen wie beispielsweise die Ermittlung der Risikofaktoren für eine Frühgeburt kostenlos angeboten. Dazu gehört bei einem Risiko die gegebenenfalls wiederholte Durchführung eines OGTT zur frühzeitigen Diagnose eines GDM. Zudem wird den Versicherten durch eine Kooperation von niedergelassenen Gynäkologen mit regionalen Perinatalzentren und qualifizierten Geburtskliniken nach aktuellen medizinischen Leitlinien ein integriertes Versorgungsprogramm geboten.

5. Zusammenfassung

Das Polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) ist eine der häufigsten Sterilitätsursachen und geht oft neben dem sonographischen Befund, einer Oligo- oder Anovulation und Androgenisierung bzw. Hyperandrogenämie mit einer Insulinresistenz einher.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, in einem Risikokollektiv von Patientinnen für Gestationsdiabetes mit Infertilität bereits vor der Konzeption eine vorhandene Insulinresistenz zu diagnostizieren und die spätere Schwangerschaft hinsichtlich vorhandener Risikofaktoren, insbesondere das Auftreten eines Gestationsdiabetes, sowie schwangerschaftsbedingter Komplikationen zu untersuchen.

Dabei wurden 56 Patientinnen mit PCOS mit 41 infertilen Risikopatientinnen für einen GDM ohne PCOS einer Kinderwunschpraxis verglichen.

Die 97 Patientinnen erhielten nach Erstkontakt mit der Praxis einen 75g-oralen Glukosetoleranztest (75g-OGTT) mit Insulin- und Glukosemessung und Bestimmung des Insulinresistenzquotienten nach Matsuda und deFronzo. Weitere Laboruntersuchungen ergaben Aufschluss über metabolische Parameter und Hormonwerte.

Die späteren spontanen oder durch Kinderwunschbehandlung erzielten Schwangerschaften dieser Patientinnen wurden retrospektiv ausgewertet. Im Schwangerschaftsverlauf wurde erneut ein OGTT zum Ausschluss bzw. Nachweis eines Gestationsdiabetes durchgeführt.

Im präkonzeptionellen OGTT fand sich sowohl bei den PCOS-Patientinnen als auch bei den Patientinnen ohne PCOS statistisch vergleichbar mit 55,4 % bzw. 58,5 % ein relativ hoher Prozentsatz an insulinresistenten Patientinnen.

61 Patientinnen (davon 80,3 % mit nachgewiesener Insulinresistenz) wurden präkonzeptionell mit Metformin behandelt.

Bei den 97 Patientinnen kam es zu 104 Konzeptionen und 78 Geburten, davon 12 Mehrlingsschwangerschaften (10 x Zwillinge und 2 x Drillinge) sowie zu 26 Aborten.

19 (19,6 %) der Frauen blieben im Beobachtungszeitraum von 2 1/2 Jahren kinderlos.

PCOS-Patientinnen waren zum Zeitpunkt der ersten Konzeption signifikant jünger als Patientinnen ohne PCOS, was sich mit einer früheren Auseinandersetzung mit dem Krankheitsbild nach Diagnosestellung erklären lassen könnte.

Das Auftreten eines Gestationsdiabetes war sowohl bei den PCOS-Patientinnen ($p=0,012$) als auch bei den Patientinnen ohne PCOS ($p=0,001$) statistisch signifikant mit einer Insulinresistenz assoziiert.

Als Ergebnis der vorliegenden Studie konnte festgestellt werden, dass mit 25,8 % bei PCOS-Patientinnen und 34,1 % bei Patientinnen ohne PCOS eine überraschend hohe Inzidenz für einen Gestationsdiabetes vorlag. Bei den Patientinnen ohne PCOS war eine positive Assoziation zwischen BMI und Insulinresistenz nachweisbar ($p= 0,010$), bei den PCOS-Patientinnen dagegen nicht.

Zusammenfassend konnte diese Untersuchung zeigen, dass Kinderwunschpatientinnen mit einem Risikoprofil für einen Gestationsdiabetes in einem hohen Prozentsatz eine Insulinresistenz aufweisen und daraus folgend auch mit circa 30% eine relativ hohe Inzidenz für einen Gestationsdiabetes.

Es erscheint daher bei allen Kinderwunschpatientinnen mit einem Risiko für einen Gestationsdiabetes sinnvoll, bereits vor Einleitung einer Kinderwunschbehandlung gezielt nach einer Insulinresistenz zu suchen und diese zu behandeln. Aufgrund des hohen Risikos eines Gestationsdiabetes bei einer Insulinresistenz oder PCOS sollten diese Patientinnen bereits nach Feststellung der Schwangerschaft einen OGTT zum Ausschluss eines Gestationsdiabetes bekommen.

Im Falle eines unauffälligen Ergebnisses ist es sinnvoll, den Test spätestens in der 24-28. Schwangerschaftswoche zu wiederholen. Nach erfolgter Entbindung sollten Gestationsdiabetikerinnen aufgrund des erhöhten Risikos im weiteren Verlauf einen Typ 2 Diabetes zu entwickeln und wegen des erhöhten kardio-vaskulären Risikos zu einer dauerhaften Umstellung der Lebensgewohnheiten (Gewichtsabnahme, regelmäßige körperliche Bewegung) motiviert und in regelmäßigen Abständen unter anderem metabolisch überprüft werden.

Kinderwunschpatientinnen stellen daher auch eine Herausforderung an eine zügige und problemorientierte interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen behandelnden Gynäkologen

und Reproduktionsmedizinerinnen auf der einen und Allgemeinärzten, Internisten und Dermatologen auf der anderen Seite dar.

Eine Umsetzung dieser Kooperation ist im Zuge einer sektorübergreifenden Integrierten Versorgung denkbar.

Abkürzungen

75g-OGTT	75g-Oraler Glucosetoleranz-Test
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADA	American Diabetes Association
Ak	Antikörper
ASRM	American Society of Reproductive Medicine
ASS	Acetylsalicylsäure
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CYP17	Cytochrom P450c17 α
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEA-S	Dehydroepiandrosteron-Sulfat
DM	Diabetes mellitus
DM1	Typ1-Diabetes mellitus
DM2	Typ2-Diabetes mellitus
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
EUG	Extrauterin gravidität
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GDM	Gestationsdiabetes
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HDL-Cholesterin	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
hMG	humanes Menopausengonadotropin
hTPO-Ak	humaner Thyreoidaler Peroxidase-Antikörper
ICSI	Intracytoplasmatische Spermieninjektion
IDF	International Diabetes Federation
IGT	Impaired Glucose Tolerance (übersetzt aus dem Englischen: Gestörte Glucosetoleranz)
ISI	Insulinsensitivitätsindex
ISH	International Society of Hypertension
IUI	Intrauterine Insemination
IVF	In-vitro-Fertilisation
kcal	Kilokalorien
KHK	Koronare Herzerkrankung
LDL-Cholesterin	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LH	Luteinisierendes Hormon
MiG	Metformin in gestational diabetes
NIH	National Institute of Health
OGTT	Oraler Glucosetoleranz-Test
OHSS	ovarielles Hyperstimulationssyndrom
PCOS	Polyzystisches Ovarsyndrom
SHBG	Sexualhormonbindendes Globulin
SSW	Schwangerschaftswoche

Thyreoglobulin-Ak

TSH

VLDL

WHO

Thyreoglobulin-Antikörper

Thyreostimulierendes Hormon

Very-Low-Density-Lipoprotein

World Health Organization

Literaturverzeichnis

Achard EC, Thiers J: Le virilisme pileux et son association à l'insuffisance glycotique (diabète des femmes à barbe). Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, Paris, 3 sér., 86: 51-56, 1921aq

Adams J, Polson DW, Franks S: Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. Br J Med Clin Res Ed 1986; 293: 355-359

Agarwal MM, Dhath GS, Punnose J, Koster G: Gestational Diabetes: dilemma caused by multiple international diagnostic criteria. Diabet Med 2005; 22: 1731-1736

Anttila L, Karjala K, Penttilä RA, Ruutiainen K, Ekblad U: Polycystic ovaries in women with gestational diabetes. Obstet Gynecol 1998; 92: 13-16

Bachmann W: Differentialtherapie mit oralen Antidiabetika. In: Rosak C (Hrsg.): Angewandte Diabetologie 2002, 2. Auflage, Uni-med, Bremen, 172-182

Barber TM, McCarthy MI, Franks S, Wass JA: Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. Endokrynol Pol 2007; 58: 34-41

Bian X, Gao P, Xiong X, Xu H, Qian M, Liu S: Risk factors for development of diabetes mellitus in women with a history of gestational diabetes mellitus. Chin Med J (Engl.) 2000; 113: 759-762

BKK Bundesverband: Frühgeburtenprävention - Hallo Baby. (www.bkk-nrw.de/gesundheit/hallo_baby/download/hallo_baby.pdf), Stand: Februar 2007

Board der AG Diabetes und Schwangerschaft der Deutschen Diabetes Gesellschaft (2000/2001): AWMF-Leitlinien Register Nr. 057/008. Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes (GDM). AWMF online (www.uni-duesseldorf.de/AWMF/057-008.htm), Stand: 31.08.2007

Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR: Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. Pediatrics 2005; 115: 290-296

Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS: A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update 2006; 12: 673-683

Botsis D, Kassanos D, Pyrgiotis E, Zourlas PA: Sonographic incidence of polycystic ovaries in a gynecological population. Ultras Obstet Gynecol 1995; 6: 182-185

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: 1210-1217

Brown J, Winkelmann RK: Acanthosis nigricans: a study of 90 cases. *Medicine (Baltimore)* 1968; 47: 33-51

Budge H, Gnanalingham MG, Gardner DS, Mostyn A, Stephenson R, Symonds ME: Maternal nutritional programming of fetal adipose tissue development: long-term consequences for later obesity. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2005; 75: 193-199

Carmina E, Bucchieri S, Esposito A, Del Puente A, Mansueto P, Orio F, Di Fede G, Rini GB: Abdominal fat quantity and distribution in women with Polycystic Ovary Syndrome and extent of its relation to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2500-2505

Carmina E, Lobo R: Polycystic ovary syndrome (PCOS): Arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1897-1899

Carmina E, Wong L, Chang L, Paulson RJ, Sauer MV, Stanczyk FZ, Lobo RA: Endocrine abnormalities in ovulatory women with polycystic ovaries on ultrasound. *Hum Reprod* 1997; 12: 905-909

Carpenter MW, Coustan DR: Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 768-773

Case J, Willoughby D, Haley-Zitlin V, Maybee P: Prevention type 2 diabetes after gestational diabetes. *Diabetes Educ* 2006; 32: 877-886

Chan CC, Ng EH, Tang OS, Lee CP, Ho PC: The prevalence of polycystic ovaries in Chinese women with a history of gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 516-520

Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC: Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994; 17: 961-969

Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA: Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 356-359

Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, Schmid CH, Lau J, England LJ, Dietz PM: Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30: 2070-2076

Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, Norman RJ: Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 1995; 10: 2705-2712

Claudi-Böhm S, Böhm BO (Hrsg.): Diabetes und Schwangerschaft – Prävention, Beratung, Betreuung vor, während und nach der Schwangerschaft. 1. Auflage. Heidelberg: Springer, 2007

Clayton RN, Odgen V, Hodgkinson J, Worswick L, Rodin DA, Dyer S, Meade TW: How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for fertility of the population. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 1992; 37: 127-134

Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE: Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med.* 1995; 122: 481-486

Costello MF, Chapman M, Conway U: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotropin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2006; 21: 1387-1399

Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA: Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 557-561

Cruz PD Jr., Hud JA Jr.: Excess insulin binding to insulin-like growth factor receptors: Proposed mechanism for acanthosis nigricans. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 82S-85S

Cusan L, Dupont A, Bélanger A, Trembay RR, Manhes G, Labrie F: Treatment of hirsutism with the pure antiandrogen flutamide. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 462-469

Dale PO, Tanbo R, Haug E, Abyholm T: Polycystic ovary syndrome: low-dose follicle stimulating hormone administration is a safe stimulation regimen even in previous hyper-responsive patients. *Hum Reprod* 1992; 7: 1085-1089

DeFronzo RA und Ferrannini E: Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and arteriosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-194

Dempsey JC, Butler CL, Sorensen TK, Lee IM, Thompson ML, Miller RS, Frederick IO, Williams MA: A case-control study of maternal recreational physical activity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 66: 203-215

Dempsey JC, Butler CL, Williams MA: No need for a pregnant pause: physical activity may reduce the occurrence of gestational diabetes mellitus and preeclampsia. *Exerc Sport Sci Rev* 2005; 33: 141-149

Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, Miccoli R, Cuccuru I, Ghio A, Chatzianagnostou K, Bottone P, Teti G, Del Prato S, Benzi L: Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 62: 131-137

Diamanti-Kandarakis E, Bergiele A: The influence of obesity on hyperandrogenism and infertility in the female. *Obes Rev* 2001; 2: 231-238

Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Argyrakopoulou G, Spina J, Papanastasiou L, Bergiele A, Panidis D: Polycystic ovary syndrome: The influence of environmental and genetic factors. *Hormones* 2005; 5: 17-34

Douglas CC, Gower BA, Darnell BE, Ovalle F, Oster RA, Azziz R: Role of diet in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 85: 679-688

Dunaif A: Polycystic ovary syndrome and obesity. In: Bjorntorp P, Brodoff BN (Hrsg.) *Obesity*. J.B.Lippincott Co., 1992, Philadelphia, 594-605

Dunaif A, Finegood DT: Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol* 1996; 81: 942-947

Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A: Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38: 1165-1174

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: 322-353

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: 141-146

Emons G, Geithövel F, Hinney B, Partsch C-J, Sippell W, Wuttke WH. Gynäkologische Endokrinologie in: Lehnert H (Hrsg.) *Rationelle Diagnostik und Therapie in der Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*, 2. Auflag, Stuttgart: Thieme 2003: 256-262

Escobar-Morreale HF und Millán JL: Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18: 266-272

ESHRE Capri Workshop Group: Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. *Hum Reprod* 2001; 16: 1527-1535

Esinler I, Bayar U, Bozdog G, Yarali H: Outcome of intracytoplasmatic sperm injection in patients with polycystic ovary syndrome and isolated polycystic ovaries. *Fertil Steril* 2005; 84: 932-937

Farrell T, Neale L, Cundy T: Congenital anomalies in the offspring of women with type 1, type 2 and gestational diabetes. *Diabet Med* 2002; 19: 322-326

Ferrannini E, Camastra S, Gastaldelli A, Maria Sironi A, Natali A, Muscelli E, Mingrone G, Mari A: beta-cell function in obesity: effects of weight loss. *Diabetes* 2004; 53: S26-33

Ferrara A: Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. *Diabetes Care* 2007; 30: S141-146

Ferrara A, Hedderon MM, Quesenberry CP, Selby JV: Prevalence of gestational diabetes mellitus detected by the national diabetes data group or the carpenter and coustan plasma glucose thresholds. *Diabetes Care* 2002; 25: 1625-1630

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

Franks S: Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853-861

Franks S: Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2002; 16: 263-272

Franks S, Gharani N, Gilling-Smith C: Polycystic ovary syndrome: evidence for a primary disorder of ovarian steroidogenesis. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 1999; 69: 169-272

Franks S, Gharani N, McCarthy M: Candidate genes in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 205-410

Franks S, Kiddy D, Sharp P, Singh A, Reed M, Seppälä M, Koistinen R, Hamilton-Fairley D: Obesity and polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 626: 201-206

Franks S, McCarthy M, Hardy K: Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors, *Int J androl* 2005; 29: 278-285

Fulghesu AM, Cucinelli F, Pavone V, Murgia F, Guido M, Caruso A, Mancuso S, Lanzone A: Changes in luteinizing hormone and insulin secretion in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14: 611-617

Geisthövel F: A comment on the European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine consensus of the polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online* 2003; 7: 602-605

Gemeinsamer Bundesausschuss in: Mutterschafts-Richtlinien. Aussetzung der Beratung „Screening auf Gestationsdiabetes“. Beschlussdatum 04.09.2003

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: 1158-1165

Glazer NL, Hendrickson AF, Schellenbaum GD, Mueller BA: Weight change and the risk of gestational diabetes in obese women. *Epidemiology* 2004; 15: 733-737

Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J, Loftspring M, Sieve L, Wang P: Height, weight, and motor-social development during the first 8 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Hum Reprod* 2004; 19: 1323-1330

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: 908-915

Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L: Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002a; 17: 2858-2864

Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L: Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002b; 77: 520-525

Golay A: Metformin and body weight. *Int J Obes (Lond)* 2007, [Epub ahead of print]

Goldzieher JW, Axelrod LR: Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1963; 14: 631-653

Goldzieher JW, Green JA: The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. *J Clin Endocrinol Metab* 1962; 22: 325-338

Günter HH, Scharf A, Hertel H, Hillemanns P, Wenzlaff P, Maul H: Perinatal morbidity in pregnancies of women with preconceptional and gestational diabetes mellitus in comparison with pregnancies of non-diabetic women. Results of the perinatal registry of Lower Saxony, Germany. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2006; 219: 200-207

Guzick D: Polycystic ovary syndrome: symptomatology, pathophysiology, and epidemiology. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: S89-S93

Haakova L, Cibula D, Rezabek K, Hill M, Fanta M, Zivny J: Pregnancy outcome in women with PCOS and in controls matched by age and weight. *Hum Reprod* 2003; 18: 1438-1441

Haisenleder DJ, Dalkin AC, Ortolano GA, Marshall JC, Shupnik MA: A pulsatile gonadotropin-releasing hormone stimulus is required to increase transcription of the gonadotropin subunit genes: evidence for differential regulation of transcription by pulse frequency in vivo. *Endocrinology* 1991; 128: 509-517

Harden KA, Cowan PA, Velasquez-Mieyer P, Patton SB: Effects of lifestyle intervention and metformin on weight management and markers of metabolic syndrome in obese adolescents. *J Am Acad Nurse Pract* 2007; 19: 368-377

Hegaard HK, Pedersen BK, Nielsen BB, Damm P: Leisure time physical activity during pregnancy and impact on gestational diabetes mellitus, pre-eclampsia, preterm delivery and birth weight: a review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86: 1290-1296

Hellerström C, Swenne I: Functional maturation and proliferation of fetal pancreatic beta-cells. *Diabetes* 1991; 40: 89-93

Helton MR, Arndt J, Kebede M, King M: Do low-risk prenatal patients really need a screening glucose challenge test? *J Fam Pract* 1997; 44: 556-561

Henry OA, Beischer NA: Long-term implications of gestational diabetes for the mother. *Baillieres Clin Obstet Gynecol* 1991; 5: 461-483

Ho FL, Liew CF, Cunanan EC, Lee KO: Oral hypoglycaemic agents for diabetes in pregnancy – an appraisal of the current evidence for oral anti-diabetic drug use in pregnancy. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36: 672-677

Hollmann M, Runnebaum B, Gerhard I: Effects of weight loss on the hormonal profile in obese, infertile women. *Hum Reprod* 1996; 11: 1884-1891

Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H: Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2586-2593

Holte J, Gennarelli G, Wide L, Lithell H, Berne C: High prevalence of polycystic ovaries and associated clinical, endocrine, and metabolic features in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1143-1150

Homburg R: Adverse effects of luteinizing hormone on fertility: fact or fantasy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998; 12: 555-63

Homburg R, Howles CM: Low-dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: rationale, results, reflections and refinements. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 493-499

Homko CJ, Sivan E, Reece AE: Is there a role for oral antihyperglycemics in gestational diabetes and type 2 diabetes during pregnancy? *Treat Endocrinol* 2004; 3: 133-139

Hull MG: Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1: 235-245

Insler V, Potashnik G, Lunenfeld E, Meizner I, Levy J: The combined suppression/stimulation therapy in IVF-ET programmes: expectations and facts. *Hum Reprod* 1989; 4: 47-51

Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE: Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 524-529

Kashyap S, Wells GA, Rosenwaks Z: Insulin-sensitizing agents as primary therapy for patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2004; 19: 2474-2483

Kelestimur F, Unluhizarci K, Baybuga H, Atmaca H, Bayram F, Sahin Y: Prevalence of polycystic ovarian changes and polycystic ovary syndrome in premenopausal women with treated type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2007; 86: 405-410

Kerner W, Brückel J, Böhm BO: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. In: Scherbaum WA, Kiess W (Hrsg.): *Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DGG. Aktualisierung 10/2004 der 1. Auflage.* Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2001

Khattab S, Foutouh IA, Mohsen IA, Metwally M, Moaz M: Use of metformin for prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a novel approach. *Reprod Biomed Online* 2006a; 13: 194-197

Khattab S, Mohsen IA, Foutouh IA, Ramadan A, Moaz M, Al-Inany H: Metformin reduces abortion in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2006b; 22(6): 680-684

Khatun N, Latif SA, Uddin MM: Pregnancy associated complications of mothers with gestational diabetes mellitus. *Mymensingh Med J* 2005; 14: 196-198

Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, Franks S: Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 1992; 36: 105-111

Kleinwechter H: Pilotprojekt Gestationsdiabetes Schleswig-Holstein. *Ergebnisse und Perspektiven.* *Diabetes und Stoffwechsel* 2004; 13: 231-40

Koivunen R: Endocrine and metabolic changes in women with polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Med. Dissertation, Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Oulu, Finland, 2001*

Kopelmann PG: Hormones and obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1994; 8: 549-575

Kousta E, Cela E, Lawrence N, Penny A, Millauer B, White D, Wilson H, Robinson S, Johnston D, McCarthy M, Franks S: The prevalence of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2000; 53: 501-507

Kurth BM, Schaffrath Rosario A: Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Ergebnisse des bundesweiten Kinder- und*

- Jugendgesundheitssurveys (KiGGS). Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 2007; 50: 736-743
- Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O: A comparison by glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 343: 1134-1138
- Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Leppert PC, Myers ER: Clomiphene, Metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356: 551-566
- Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A: Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 165-169
- Liang X, Zhuang G, Zhou C: Treatment options of clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome related infertility. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2000; 35: 591-593
- Lo JC, Feigenbaum SL, Escobar GJ, Yang J, Crites YM, Ferrara A: Increased prevalence of gestational diabetes mellitus among women with diagnosed polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 1915-1917
- Löffler Georg: Regulation des Intermediärstoffwechsels in: Löffler G (Hrsg.) *Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie*, 5. Auflage, Berlin/Heidelberg: Springer 2003: 517-523
- Lord JM, Flight IH, Norman RJ: Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 327: 951-953
- Ma Y, Zhu D, Zhang W: The effect of gestational impaired glucose tolerance on fetus and newborns. *Zhonghua Fu Ke Za Zhi* 1997; 32: 422-424
- MacNeill S, Dodds L, Hamilton DC, Armson BA, VandenHof M: Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2001, 24: 659-662
- Major CA, DeVeciana M, Weeks J, Morgan MA: Recurrence of gestational diabetes: who is at risk? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1039-1042
- Mather KJ, Kwan F, Corenblum B: Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independence of obesity. *Fertil Steril* 2000; 73: 150-156
- Matsuda M, DeFronzo RA: Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22: 1462-1470
- McCarthy EA, Walker SP, McLachlan K, Boyle J, Permezel M: Metformin in obstetric and gynecologic practice: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 118-127

Metzger BE, Coustan DR: Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care* 1998; 21: B161-B167

Mikola M, Hiilesmaa C, Halttunen M, Suhonen L, Tiitinen A: Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16: 226-229

Minanni SL, Marcondes JA, Wajchenberg BL, Cavaleiro AM, Fortes MA, Vezozzo DP, Robard D, Giannella-Neto D: Analysis of gonadotropin pulsatility in hirsute women with normal menstrual cycles and in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 71: 675-683

Moggetti P: Use of antiandrogens as therapy for women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 86: S30-1

Morales AJ, Laughlin GA, Bützow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS: Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2854-2864

Moran LJ, Brinkworth G, Noakes M, Norman RJ: Effects of lifestyle modification in polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online* 2006; 12: 569-578

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 ovaries. *Hum Reprod* 2000; 15: 1266-1274

Moses RG: The recurrence rate of gestational diabetes in subsequent pregnancies. *Diabetes Care* 1996; 19: 1348-1350

Naylor CD, Sermer M, Chen E, Sykora K: Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance: pathophysiology or practice style? Toronto Trihospital Gestational Diabetes Investigators. *JAMA* 1996; 275: 1165-1170

Nestler JE: Sex Hormone-Binding Globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance? *Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 273-274

Norman RJ, Noakes M, Wu R, Davies MJ, Moran L, Wang JX: Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 267-280

O'Sullivan JB, Mahan CM: Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13: 278-285

Ogonowski J, Miazgowski T, Homa K, Celewicz Z, Kuczynska M: Low predictive value of traditional risk factors in identifying women at risk for gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 2: 1-6

Oken E, Ning Y, Rifas-Shiman SL, Radesky JS, Rich-Edwards JW, Gillman MW: Associations of physical activity and inactivity before and during pregnancy with glucose tolerance. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1200-1207

Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, Russo T, Tolino A, Zullo F: Clomiphene citrate versus metformin as first-line approach for the treatment of anovulation in infertile patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3498-3503

Pasquali R, Gambineri A: Insulin-sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 763-775

Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U: The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG* 2006; 113: 1149-1159

Persson B, Hanson U: Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21: B79-84

Phipps WR: Polycystic ovary syndrome and ovulation induction. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28: 165-182

Pillai A, Bang H, Green C: Metformin and glitazones: do they really help PCOS patients? *J Fam Pract* 2007; 56: 444-453

Pole JD, Dodds LA: Maternal outcomes associated with weight change between pregnancies. *Can J Public Health* 1999; 90: 233-236

Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S: Polycystic ovaries-a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1: 870-872

Quaas L: Ernährung in Schwangerschaft und Stillzeit. In: Biesalski HK (Hrsg.): *Ernährungsmedizin*. 2. Auflage. Thieme Verlag, Stuttgart 1999: 224-236

Rector RS, Warner SO, Liu Y, Hinton PS, Sun GY, Cox RH, Stump CS, Laughlin MH, Dellsparger KC, Thomas TR: Exercise and diet induced weight loss improves measures of oxidative stress and insulin sensitivity in adults with characteristics of the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E500-506

Rosak C, Bachmann W, Grünekle D, Haupt E, Petzold R, Sailer D, Schwedes U, Tögel E: Gestationsdiabetes. In: Rosak C (Hrsg.): *Angewandte Diabetologie* 2002, 2. Auflage, UNI-MED, Bremen, 34

Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW: Dysregulation of cytochrome P450c 17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990; 53: 785-791

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

Rowan JA: A trial in progress: Gestational Diabetes, treatment with metformin compared with insulin (the Metformin in Gestational Diabetes [MiG] trial). *Diabetes Care* 2007; 30: S214-S219

Sahin Y, Yirmibes U, Kelestimur F, Aygen E: The effects of metformin on insulin resistance, clomiphene-induced ovulation and pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Gynecol Reprod Biol* 2004; 113: 214-220

Sahu B, Ozturk O, Ranierra M, Serhal P: Comparison of oocyte quality and intracytoplasmic sperm injection outcome in women with isolated polycystic ovaries or polycystic ovarian syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2007; [Epub ahead of print]

Salzgeber M, Liban B: Diabetes and antenatal fetal death. *Isr J Med Sci* 1975; 11: 623-628

Sander B, Bergemann R: Economic burden of obesity and its complications in Germany. *Eur J Health Econ* 2003; 4: 248-253

Schäfer UM, Songster G, Xiang A, Berkowitz K, Buchanan TA, Kjos SL: Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1165-1171

Schindler AE: Antiandrogen progestins for treatment of signs of androgenisation and hormonal contraception, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 112: 136-141

Seshiah V, Balaji V, Balaji MS, Sanjeevi CB, Green A: Gestational diabetes mellitus in India. *J Assoc Physicians India* 2004; 52: 707-711

Sheetz MJ, King GL: Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA* 2002; 288: 2579-2588

Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA: Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulininm. *Diabetes Care* 1995; 18: 611-617

Statistisches Bundesamt: Statistisches Jahrbuch 2006a, 9. Gesundheitswesen, 9.2 Gesundheitsrelevantes Verhalten, 9.2.2 Körpergröße, Körpergewicht und Body-Mass-Index 2005

Statistisches Bundesamt: Statistisches Jahrbuch 2006b, Fachserie 12 Reihe 4, Todesursachen im Jahr 2005

Statistisches Bundesamt: Statistisches Jahrbuch 2006c, 9. Gesundheitswesen, 9.7 Gesundheitsausgaben, 9.7.2 Nach Ausgabenträgern, Leistungsarten und Einrichtungen 2004

Stein I, Leventhal M: Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-191

Takahashi K, Eda Y, Abu-Musa A, Okada S, Yoshino K, Kitao M: Transvaginal ultrasound imaging, histopathology and endocrinopathy in patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 1994; 9: 1231-1236

Tang T, Glanville J, Orsi N, Barth JH, Balen AH: The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. *Hum Reprod* 2006; 21: 1416-1425

Thatcher SS, Jachson EM: Pregnancy outcome in infertile patients with polycystic ovary syndrome who were treated with metformin. *Fertil Steril* 2006; 85: 1002-1009

Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M, Finnish Diabetes Prevention Study Group: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350

Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, Azziz R, Ehrmann DA, Norman RJ, Strauss JF 3rd, Spielmann RS, Dunaif A: Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 8573-8578

Urđl W: Die Behandlung metabolischer Anomalien bei Frauen mit Polyzystischem Ovar-Syndrom. *Journal für Fertilität und Reproduktion* 2002; 12: 13-18

Velazquez EM, Acosta A, Mendoza SG: Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 392-395

Vital Reyes VS, Tellez Velasco S, Hinojosa Cruz JC, Reyes Fuentes A: Clomiphene acetate and prednisone: alternative approach for the management of patients with chronic anovulation and clomiphene treatment failure. *Ginecol Obstet Mex* 2000; 68: 266-270

Vrbikova J, Bendlova B, Hill M, Vankova M, Vondra K, Starka L: Insulin sensitivity and beta-cell function in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 2002; 25: 1217-1222

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: 165-172

Wang YC, Colditz AG, Kuntz KM: Forecasting the obesity epidemic in the aging u.s. Population. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 2855-2865

Weintrob N, Karp M, Hod M: Short-and long-range complications in offspring of diabetic mothers. *J Diabetes Complications* 1996; 10: 294-301

Weiss PA: Klinische Bedeutung des Geburtsgewichts bei Diabetes mellitus. *Der Gynäkologe* 1998; 31: 58-67

Weiss PA, Walcher W, Scholz H: Der vernachlässigte Gestationdiabetes: Risiken und Folgen. *Geburtsh Frauenheilk* 1999; 59: 535-544

Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH: Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 1997; 337: 869-873

WHO/ISH-Guidelines-Subcommittee: 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183

Wild RA, Umstot ES, Andersen RN, Givens JR: Adrenal function in hirsutism. II. Effect of an oral contraceptive. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 676-681

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

Witchel SF: Puberty and polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 254-255: 146-153

World Health Organization: Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Geneva, 1998

Yen SSC, Vela P, Rankin J: Inappropriate secretion of follicle-stimulation hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; 30: 435-442

Yu CKH, Teoh TG, Robinson S: Obesity in pregnancy. *BJOG* 2006; 113: 1117-1125

Zawadski JK, Dunaif A: Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JF, Haseltine FP, Merriam GR eds.: *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications 1992; 377-384

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Privatdozentin Dr. Bals-Pratsch und Frau Privatdozentin Dr. Zietz für ihre ausgezeichnete Betreuung! Diese interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen der Gynäkologie und der Inneren Medizin „im Kleinen“ hat meinen Horizont erweitert und lässt hoffen auf eine Umsetzung „im Großen“.

Bei Frau Privatdozentin Dr. Bals-Pratsch und Herrn Professor Dr. Seifert möchte ich mich für die freundliche Überlassung des Themas bedanken.

Für die statistische Auswertung der Daten und die Mithilfe zur Veröffentlichung der Arbeit bedanke ich mich bei Frau Privatdozentin Dr. Zietz.

Mein herzlicher Dank gilt ferner dem Praxisteam des Kinderwunschzentrums Regensburg, das mich eingearbeitet und zur Datenerfassung angeleitet hat.

Bei Herrn Dr. Nusser bedanke ich mich für die zur Verfügung gestellten Patientenakten und -informationen.

Meinem Bruder Reinhard danke ich für die Hilfe bei der Formatierung dieser Arbeit.

Ein großer Dank gebührt meinem Freund Martin, der stets mein Ruhepol und eine moralische Unterstützung war.

Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name	Melanie Blasi
Adresse	Walderdorffstraße 21 93053 Regensburg
Geburtsdatum	23.06.1980
Geburtsort	Memmingen
Familienstand	ledig
Konfession	römisch-katholisch

Schulbildung

1986-1990	Grundschule Osterberg
1990-1999	Kolleg der Schulbrüder in Illertissen
1999	Allgemeine Hochschulreife
1999-2000	Auslandsaufenthalt in New Jersey, USA (Au-Pair)

Militärische Ausbildung

01.01.2001	Eintritt in den Sanitätsdienst der Bundeswehr
01/2001 – 09/2001	Grundausbildung und Offizierslehrgänge

Hochschulausbildung

2001 – 2008	Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
2004	Ärztliche Vorprüfung

Auslandspraktika

02/2004 – 04/2004

Unfallchirurgie (Famulatur): South Auckland Clinical School,
Neuseeland

02/2007 – 04/2007

Chirurgie (Praktisches Jahr): Christian Medical College Vellore,
Indien

Veröffentlichung

Blasi M, Nusser H, Zietz B, Seifert B, Bals-Pratsch M: Insulinresistenz und Inzidenz eines Gestationsdiabetes bei Kinderwunschpatientinnen mit und ohne PCO-Syndrom. Geburtsh Frauenheilk 2008; 68: 62-68

