

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

**Einfluss von Hyper- und Hypoglykämie auf die Sekretion von
Gonadotropinen, Prolaktin und Leptin bei gesunden Frauen und
Frauen mit polyzystischem Ovarsyndrom**

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

vorgelegt von
Theresa Dietze aus Dresden
Lübeck 2007

Meinem Großvater Walter Weller gewidmet

(1920-2005)

1. Berichterstatter: Frau Priv.-Doz. Dr. med. Annika Kristin Ludwig

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Lutz Fricke

Tag der mündlichen Prüfung: 22.11.2007

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 22.11.2007

Gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach

- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	S. 5
1 Einleitung	
1.1 Das polyzystische Ovarsyndrom (PCOS): Definition und Einführung	S. 6
1.2 Der hormonelle Regelkreis der gesunden Frau	S. 7
1.3 Die Pathogenese des PCOS	S. 9
1.3.1 Insulin in der Pathogenese des PCOS	S. 12
1.3.2 Leptin in der Pathogenese des PCOS	S. 15
1.4 Das PCOS und das Metabolische Syndrom	S. 17
1.5 Symptomatologie des PCOS	S. 20
1.6 Diagnostik des PCOS	S. 21
1.7 Fragestellung und Ziele der Arbeit	S. 23
2 Patienten, Material und Methodik	
2.1 Probandinnen	S. 24
2.2 Versuchsdurchführung	S. 25
2.3 Analytische Methoden	S. 27
2.4 Statistische Auswertung	S. 28
3 Ergebnisse	
3.1 Charakteristika der Probandinnen	S. 29
3.2 Charakteristika des Glukose-Clamps	S. 30
3.2.1 Plasmaglukose-Konzentration während des Glukose-Clamps	S. 30
3.2.2 Dextroseinfusionsrate während des Glukose-Clamps	S. 30
3.3 Insulin und C-Peptid	
3.3.1 Insulin vor Durchführung des Glukose-Clamps	S. 31
3.3.2 Insulin während des Glukose-Clamps	S. 31
3.3.3 C-Peptid während des Glukose-Clamps	S. 33
3.4 Hormone während der Baseline-Phase	S. 34
3.4.1 LH	S. 34
3.4.2 FSH	S. 35
3.4.3 Prolaktin	S. 36

3.4.4	Leptin	S. 37
3.5	Hormone während des Glukose-Clamps	S. 38
3.5.1	LH	S. 38
3.5.2	FSH	S. 39
3.5.3	Prolaktin	S. 40
3.5.4	Leptin	S. 41
4	Diskussion	
4.1	Metabolische Charakteristika	S. 43
4.1.1	Insulin und C-Peptid	S. 43
4.1.2	Plasmaglukose-Konzentration und Glukosetoleranz	S. 44
4.2	Gonadotropine	S. 46
4.2.1	LH vor und während der hyperinsulinämischen Euglykämie	S. 46
4.2.2	LH während der Hyperglykämie	S. 47
4.2.3	LH während der Hypoglykämie	S. 48
4.2.4	FSH vor und während der hyperinsulinämischen Euglykämie	S. 49
4.2.5	FSH während der Hyperglykämie	S. 50
4.2.6	FSH während der Hypoglykämie	S. 51
4.3	Prolaktin	S. 51
4.3.1	Prolaktin vor und während der hyperinsulinämischen Euglykämie	S. 51
4.3.2	Prolaktin während der Hyperglykämie	S. 53
4.3.3	Prolaktin während der Hypoglykämie	S. 54
4.4	Leptin	S. 56
4.4.1	Leptin vor und während der hyperinsulinämischen Euglykämie	S. 56
4.4.2	Leptin während der Hyperglykämie	S. 57
4.4.3	Leptin während der Hypoglykämie	S. 58
4.5	Schlussfolgerung	S. 60
5	Zusammenfassung	S. 61
6	Literaturverzeichnis	S. 62
7	Anhang	S. 80
8	Danksagung	S. 90
9	Curriculum vitae	S. 91
10	Veröffentlichungen	S. 93

Abkürzungsverzeichnis

ASRM	American Society for Reproductive Medicine
BMI	body mass index
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
DL	Dyslipidämie
DM II	Diabetes mellitus Typ II
ESHRE	European Society for Reproduction & Embryology
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormon
HHL	Hypophysenhinterlappen
HOMA	Homcostasis Model Assessment Test
HVL	Hypophysenvorderlappen
IGF- 1	Insulin-like growth factor
IGF- 1BP	Insulin-like growth factor Bindeprotein
IR	Insulinresistenz
KHK	koronare Herzkrankheit
LH	Luteinisierendes Hormon
MW	Mittelwert
NNR	Nebennierenrinde
Ob-Gen	Obese Gen (Fett-Gen)
OGTT	Oraler Glukose Toleranz Test
PCOS	Polyzystisches Ovarsyndrom
PGK	Plasmaglukose-Konzentration
PRL	Prolaktin
SF	Standardfehler
SHBP	Sexualhormonbindendes-Protein
SPK	Serum-Prolaktin-Konzentration
Stabw	Standardabweichung
TRH	Thyrotropin- Releasing- Hormon
VK	Variationskoeffizienten
vs.	versus

1 Einleitung

1.1 Das polyzystische Ovarsyndrom (PCOS): Definition und Einführung

Das polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) stellt in der reproduktiven Lebensphase der Frau die häufigste endokrinologische Erkrankung dar und wird mit einer Prävalenz von 5-12% beschrieben (Dunaif, 1997; Knochenhauer et al., 1998; Legro et al., 1998; Asuncion et al., 2000). Nach der NIH-Konsensus-Konferenz im Jahr 1990 wird das PCOS durch Zyklusstörungen, wie eine Oligomenorrhoe oder chronische Anovulation, sowie dem klinischen und/oder biochemischen Nachweis einer Hyperandrogenämie definiert (National Institutes of Health-Konsensuskonferenz, 1990). Die Rotterdam ESHRE/ASRM-Konsensus-Konferenz im Jahr 2003 berücksichtigt zudem den sonographischen Aspekt der polyfollikulären Ovarien (Rotterdam ESHRE/ASRM PCOS workshop group, 2003). Danach müssen zwei der drei folgenden Kriterien zur Diagnosestellung erfüllt sein:

- Oligo- oder Amenorrhoe
- Hyperandrogenämie und/oder Hyperandrogenismus
- Sonographisches Bild der polyzystischen Ovarien:

Darstellung von > 12 Follikeln in jedem Ovar mit einem Durchmesser von 2-9 mm und/oder ein erhöhtes ovarielles Volumen > 10ml

Diese Definition ist jedoch umstritten, da vielfach diskutiert wird, ob es sich bei dem sonographischen Bild lediglich um ein Epiphänomen handelt, nicht aber um einen pathogenetischen Faktor (Geisthövel, 2003). Ferner ergeben sich aus dem Rotterdam-Konsensus Kombinationsmöglichkeiten, welche per se eigentlich keine relevante Krankheitssituation darstellen, wie z.B. die Kombination von klinisch inapparenter Hyperandrogenämie und dem sonographischen Aspekt polyzystischer Ovarien bei regelmäßigen Zyklen. Geisthövel betrachtet den allgemein gebräuchlichen Begriff PCOS als unpassend, da es sich bei den sonografisch darstellbaren Zysten um nicht-ausgereifte Follikel handelt. Eine Beschreibung des PCOS als funktionelle Hyperandrogenämie oder als polyfollikuläres Syndrom wäre eigentlich sinnvoller (Geisthövel, 2002). Allerdings ist der Begriff „polyzystisch“ weltweit etabliert, so dass eine Änderung eher unwahrscheinlich ist. Charakteristisch für das PCOS ist ein Circulus vitiosus, in welchen Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse und komplexe metabolische Störungen ineinander greifen (Burger et al., 1985;

Taylor et al., 1997; Pastor et al., 1998; Hopkinson et al., 1998; Xia et al., 2001). Bei Patientinnen mit PCOS findet sich neben einer Hyperandrogenämie, irregulären Menstruationszyklen und sonographisch auffälligen polyzystischen Ovarien häufig eine gestörte Glukosetoleranz, welche das PCOS mit dem Metabolischen Syndrom verbindet (Hopkinson et al., 1998; Arslanian et al., 2001). Zudem wurde bei Patientinnen mit PCOS eine erhöhte Insulin-Sekretion und nachstehende Hyperinsulinämie beschrieben, welche durch den Einfluss auf die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse möglicherweise eine wesentliche Rolle in der Pathogenese des PCOS spielen (Book und Dunaif, 1999). Aktuelle Studien diskutieren des Weiteren einen genetischen Ursprung des PCOS (Franks et al., 2001). Noch immer scheint die Pathogenese des PCOS bisher nicht vollständig geklärt.

1.2 Der hormonelle Regelkreis der gesunden Frau

Der hormonelle Regelkreis der Frau im geschlechtsfähigen Alter unterliegt einer komplexen Interaktion zwischen dem Hypothalamus, der Hypophyse und den Ovarien (Abbildung 1). Dabei wird der normale Zyklus der Frau in eine Follikelphase, Ovulationsphase sowie Corpus-luteum-Phase unterteilt. Grundvoraussetzung für einen regelrechten Ablauf der hypothalamisch-hypophysären-ovariellen Funktionseinheit und die Aufrechterhaltung des menstruellen Zyklus der Frau ist eine pulsatile Sekretion von GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon) des Hypothalamus. Dierschke et al. und Knobil beschreiben den Hypothalamus als ein zirkhorales (Lat. Hora, Stunde) biologisches Pendel, welches in einem Takt von einer bis weniger Stunden neuroendokrine Signale an die Hypophyse sendet (Dierschke et al., 1970; Knobil, 1980). Unter der pulsatilen Sekretion von GnRH des Hypothalamus wird die Hypophyse stimuliert die gespeicherten Gonadotropine LH (Luteinisierendes-Hormon) und FSH (Follikel-Stimulierendes-Hormon) auszuschütten. Die stärkste Wirkung von FSH findet sich am Ende eines vorangegangenen Zyklus sowie in den ersten Tagen der Follikelphase eines neuen Zyklus. FSH induziert und steuert die Reifung und das Wachstum der Graaf-Follikel im Ovar. Über spezifische ovarielle FSH-Rezeptoren können aromatisierbare Androgene wie Androstendion und Testosteron in Estradiol umgewandelt werden, wobei es primär zu einem Anstieg innerhalb der Follikel und anschließend im peripheren Blut kommt (Dorrington et al., 1975). Das FSH-gesteuerte Ansteigen der Estradiol-Konzentration bewirkt eine Zunahme der mitogenen Aktivität der folliculären Granulosa-Zellen. Durch eine verstärkte Aktivität der Aromatase

kommt es zu einem weiteren Anstieg der Estradiol-Konzentration (Peluso und Steger, 1978). FSH ist zugleich verantwortlich für die Bildung von LH-Rezeptoren auf den folliculären Granulosa-Zellen (Erickson et al., 1979b), wobei die Induktion der Rezeptorbildung durch Estradiol und durch Androgene wie Testosteron und Androstendion verstärkt wird (Rani et al., 1981). In Form eines negativen Feedback-Mechanismus wird die Sekretion von FSH aus der Hypophyse durch die ansteigenden Estradiol-Konzentrationen reguliert.

LH spielt in allen Phasen des weiblichen Zyklus eine entscheidende Rolle. Während der Follikel-Phase bewirkt LH die erforderliche Bereitstellung von Androgenen für die bereits beschriebene Aromatisierung zu Estradiol. Richards et al. konnten durch experimentelle Tierstudien zeigen, dass LH für die regelrechte präovulatorische Entwicklung der Follikel notwendig ist (Richards et al., 1980), um durch einen charakteristischen Anstieg (LH-Peak) in der Mitte des Zyklus die Ovulation und Vollendung der Meiose I der Eizelle zu induzieren. Nach stattgefundenener Ovulation ist LH für die Aufrechterhaltung der Progesteron-Produktion aus dem Corpus luteum (Gelbkörper) verantwortlich und bewirkt eine Abnahme der Rezeptoren für FSH, LH und Estradiol (Richards et al., 1976). Dadurch kann neben zahlreichen weiteren zellulären und hormonellen Mechanismen während der Corpus-Luteum-Phase eine mögliche Befruchtung der Eizelle, eine Einnistung der Frucht in die Gebärmutter und eine folgende Schwangerschaft aufrechterhalten und geschützt werden.

Die bereits erwähnten Hauptprodukte der Ovarien Estradiol und Progesteron wirken einerseits positiv und/oder negativ rückkoppelnd auf die Hypothalamus-Hypophysen-Achse im hormonellen Regelkreis der Frau, andererseits aber auch zyklusgerecht auf die Genitalorgane, wie das Endo- und Myometrium der Gebärmutter, die Tuben, die Mamma und Vagina. Außerhalb der Genitalorgane wirken Estradiol und Progesteron auch auf den Stoffwechsel, das Gerinnungs- und Gefäßsystem, den Wasserhaushalt und die körperliche Entwicklung (Schmidt-Matthiesen und Hepp, 1998).

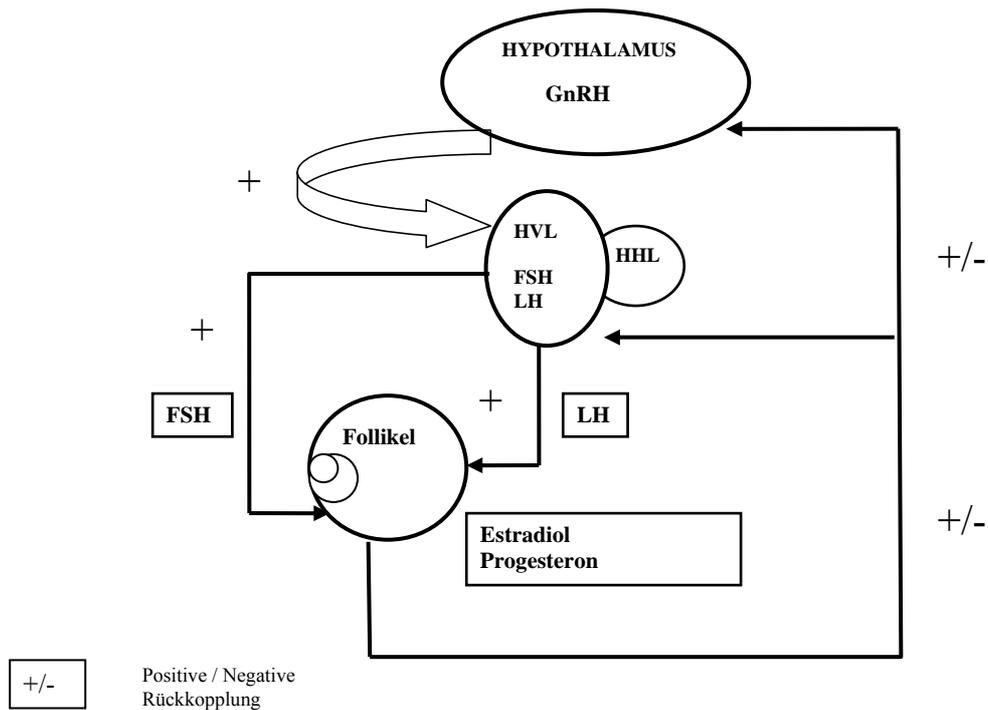


Abb.1: Der hormonelle Regelkreis der gesunden Frau (modifiziert nach Ying, 1988)

GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon

FSH: Follikelstimulierendes Hormon LH: Luteinisierendes Hormon,

HVL: Hypophysenvorderlappen HHL: Hypophysenhinterlappen

1.3 Die Pathogenese des PCOS

Die Pathogenese des PCOS erscheint in seiner Komplexität noch immer unklar. In dem folgenden Kapitel soll auf unterschiedliche Ansätze zur Klärung der Pathogenese des PCOS näher eingegangen werden. Eine tonisch erhöhte Sekretion von LH scheint eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des PCOS zu spielen. Bei PCOS-Patientinnen werden meist erhöhte LH-Werte gefunden, wobei es sich um das biologisch aktive LH handelt (Fauser et al., 1992). Auffallend ist dabei die Erhöhung des LH-Wertes in der ersten Zyklushälfte (Yen et al., 1970). Einige Autoren postulieren als Ursache eine Zunahme der LH-Pulsfrequenz einerseits, andererseits aber auch eine Zunahme der LH-Pulsamplitude. Diese Zunahme der LH-Pulsamplitude wird wiederum durch eine Frequenz-Steigerung des GnRH-Pulsengenerators verursacht (Rebar et al., 1976; Hall et al., 1992; Taylor und Hall, 1996). Dabei findet sich eine isolierte Steigerung der LH-Sekretion bei unveränderter Sekretions-Leistung des FSH aus der Adenohypophyse, so dass das Verhältnis von LH zu FSH (LH/FSH-Ratio) oft auf Werte > 2 ansteigt (Spratt et al., 1987). Die Folge der gesteigerten LH-Sekretion ist eine vermehrte ovarielle

Produktion von Androgenen wie Testosteron. Dieser Prozess wird zusätzlich durch eine LH-induzierte Hypertrophie der Theca-interna Zellen der heranreifenden Follikel unterstützt (Takayama et al., 1996). Bereits an diesem Punkt wird ein Circulus vitiosus deutlich. Einerseits wird durch die vermehrte LH-Sekretion eine erhöhte Androgen-Produktion verursacht, andererseits belegen Daten von Sir-Peterman et al., dass der Anstieg der peripheren Testosteron-Konzentration wiederum eine tonische Erhöhung von LH zur Folge hat (Sir-Peterman et al., 1993). Nach der Zwei-Zell-Theorie werden die ovariellen Androgene wie Testosteron und Androstendion hauptsächlich in den Zellen der Theca-interna gebildet. Durch eine FSH-abhängige Aromatase werden die beschriebenen Androgene in den Granulosazellen der heranreifenden Follikel zu Estrogenen umgewandelt (Testosteron → Estradiol, Androstendion → Estron). LH fungiert dabei als wichtigster Regulator der Thekazell-Funktion und stimuliert die ovarielle Androgen-Synthese. Zusätzlich werden auf Thekazell-Ebene Prozesse vermutet, welche zu einer Wirkungsverstärkung der Gonadotropine und folglich zu einer erhöhten Androgen-Synthese führen können (Erickson und Yen, 1984; Erickson, 1993). Die Granulosa-Zellen reagieren auf FSH in Form einer Wachstumssteigerung und weiteren Ausbildung von FSH-Rezeptoren (Erikson, 1979b). Staemmler und Sachs konnten zeigen, dass das FSH-gesteuerte Aromatase-System in polyzystischen Ovarien gestört ist (Staemmler und Sachs, 1962). Diese Störung wurde in weiteren Untersuchungen deutlich, da trotz erhöhter ovarieller Androgen-Produktion die Estradiol-Konzentration in den Granulosa-Zellen erniedrigt blieb (Erikson et al., 1979a). Die Ursache liegt in der hohen Androgen-Konzentration, welche zu einer Reduktion der FSH-Rezeptoren und Granulosa-Zellen führt. Außerdem wird ein Abfall der Aktivität der FSH-abhängigen Aromatase bedingt durch erniedrigte FSH-Konzentrationen für die mangelhafte Estradiol-Synthese verantwortlich gemacht (Yen et al., 1980; Schwartz et al., 1981). Durch den relativen Mangel der Aromatase-Aktivität fallen die zyklusgerechten Estradiol-Spiegel ab.

Die Folge ist eine unvollständige Follikelreifung und ein Überwiegen der intrafollikulären Androgene, welche zu einer Atresie und Zystenbildung im Ovar führen (Shterev et al., 1983). Die Erhöhung der Androgene bewirken eine verminderte Synthese sowie eine vermehrte Ausscheidung des androgenbindenden Sexualhormon-bindenden Proteins (SHBG). Die insgesamt erniedrigte SHBG-Konzentration führt zu einer Zunahme des freien Testosterons. Aufgrund des Androgen-Überschusses werden Androgene verstärkt zu Estron umgewandelt. Diese Konversion ist allerdings nicht an die physiologische Follikelphase gebunden und damit nicht zyklusgerecht.

Daher entsprechen die Estradiol-Werte bei Patientinnen mit PCOS in der Regel denen zyklischer Frauen in der frühen Follikelphase (Yen, 1980). Man findet vielmehr erhöhte Estron-Konzentrationen, die auf eine vermehrte periphere Aromatisierung von Androstendion im Fettgewebe zurückzuführen sind (Lobo et al., 1981).

Die extraglandulär gebildeten und azyklischen Estrogene bewirken eine erhöhte Sensibilität der Hypophyse (Yen et al., 1975). Estradiol kann dabei sowohl die LH-Pulsfrequenz als auch die LH/FSH-Ratio steigern (Chang et al., 1982; Waldstreicher et al., 1988). Die Konsequenz ist eine Überlagerung des normalen zyklischen Feedback-Mechanismus mit resultierenden nicht zyklusgerecht erhöhten LH-Spiegeln bei normalen bis erniedrigten FSH-Werten (Yen et al., 1970). Die überhöhten LH-Werte sind jedoch nicht auf einen primären Defekt in der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zurückzuführen, sondern stellen eine funktionelle Regelstörung dar. Es konnte nachgewiesen werden, dass sowohl der positive als auch der negative Estrogen-Feedback-Mechanismus bei Patientinnen mit PCOS intakt ist (Baird et al., 1977; Seibel, 1984). Der erhöhte LH-Spiegel bewirkt nun erneut über die oben beschriebenen Mechanismen eine Erhöhung der intrafollikulären Androgene, welche folgend den bestehenden Kreislauf verstärken.

Aus dem oben erläuterten Pathomechanismus wird deutlich, dass eine oftmals beschriebene Hyperandrogenämie beim PCOS vorwiegend aus der ovariellen Überproduktion resultiert. Bei 50% der PCOS-Patientinnen konnten jedoch auch erhöhte Werte von Dehydroepiandrosteron (DHEA) und seinem sulfatierten Metaboliten Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) gefunden werden (Hoffmann et al., 1984). Die Ursachen dieser Störung scheinen vielfältig. Verantwortlich wird aber ein direkter Einfluss von Prolaktin (PRL) auf die Nebennierenrinde (NNR) gemacht, wodurch sich zusätzlich zu einer ovariellen Hyperandrogenämie eine adrenale Hyperandrogenämie entwickelt (El Tabbakh et al., 1987; Speroff et al., 1989). Erhöhte Prolaktin-Werte können häufig bei PCOS-Patientinnen nachgewiesen werden. Diese Prolaktin-Erhöhung kann einerseits durch den stimulatorischen Effekt der Estrogene auf die Hypophyse, andererseits bei einer Hyperandrogenämie auch durch die zentrale Aromatisierung von Androgenen entstehen (Carmina et al., 1984; Ruutiainen, 1990; Neulen, 1997). In Umkehrung zu dieser Annahme findet sich allerdings die oben beschriebene Vermutung, dass eine Hyperprolaktinämie selbst zu einer Hyperandrogenämie führt (El Tabbakh et al., 1987; Speroff et al., 1989). Jüngere Studien postulieren zudem, dass bei der heterogenen Ätiologie des PCOS genetische

Faktoren intensiver berücksichtigt und näher untersucht werden müssen (Ehrmann, 2004).

In den letzten Jahren konnten sowohl tierexperimentelle als auch klinische Studien auf die zusätzliche Bedeutung von metabolischen Aberrationen beim PCOS aufmerksam machen. Dabei scheinen sowohl Insulin und eine gestörte Glukosetoleranz als auch das jüngst entdeckte Proteohormon Leptin von Bedeutung zu sein.

1.3.1 Insulin in der Pathogenese des PCOS

Eine Hyperinsulinämie und eine gestörte Glukosetoleranz scheinen eine wichtige Rolle in der Pathogenese des PCOS zu spielen (Nestler und Jakubowicz, 1996; Schröder et al., 2004). Ein modulierender Einfluss von Insulin wird sowohl zentral auf der Ebene des Hypothalamus und der Hypophyse als auch peripher an den Ovarien, der Leber und NNR angenommen (Abbildung 2). Im Hypothalamus führt Insulin zu einer Zunahme der GnRH-Neuronen-Pulsfrequenz. Die Folge ist ein Anstieg der LH-Sekretion (Xia et al., 2001). Eine signifikante Steigerung der pulsatilen LH-Sekretion durch Insulin beschreiben Tanaka et al. ebenfalls nach Durchführung von tierexperimentellen Untersuchungen an Schafen (Tanaka et al., 2000). Die Folge der gesteigerten LH-Sekretion ist eine bereits beschriebene Zunahme der Androgen-Synthese (Takayama et al., 1996). Die Androgene wiederum unterliegen im peripheren Fettgewebe einer enzymatischen Aromatisierung zu Estrogenen. Dieser Prozess hat erneut eine azyklische LH-Sekretion zu Folge, welche durch den bereits beschriebenen Feedback-Mechanismus die pulsatile GnRH-Sekretion steigert (Yen et al. 1976). Des Weiteren werden durch Insulin eine vermehrte Kapselbibrose und thekale Hyperplasie des Ovars beschrieben. Die Folge ist einerseits eine Synthesesteigerung der Androgene im Ovar (Book und Dunaif, 1999), andererseits führt die beschriebene Fibrosierung des Ovars zu einem verminderten stimulierenden Einfluss von FSH auf das Follikelwachstum mit einer sich anschließenden Anovulation (Sozen und Arici, 2000; Hahn et al., 2003). Die Androgen-Synthese in den hyperplastischen Theka-Zellen scheint bei Patientinnen mit PCOS zudem ausgeprägter zu sein als bei gesunden Frauen (Nahum et al., 1995). Die beschriebenen Prozesse werden über Insulin-Rezeptoren sowie Rezeptoren des IGF-Systems (Insulin-like-growth-factor) vermittelt. Insulin-like-growth-Faktoren werden den Wachstumsfaktoren zugeordnet. Sie spielen eine Rolle bezüglich der Differenzierung und Entwicklung verschiedener Zelltypen der humanen Follikulogenese und beeinflussen die ovarielle Atresie und Steroid-Biosynthese

(Suikkari et al., 1989; Homburg et al., 1992; El-Roeiy et al., 1994; Giudice, 1999). Die beschriebenen Rezeptoren für Insulin und das IGF-System werden auch in der NNR nachgewiesen, welche zusätzlich für ein Ansteigen der Androgen-Synthese und LH-Sekretion verantwortlich zu sein scheinen (Poretsky und Kalin, 1987). Ferner unterstützt eine insulininduzierte Verminderung von SHBG in der Leber den freien Androgen-Spiegel, welcher erneut in den bereits bestehenden Circulus vitiosus mit folgender LH-Sekretionssteigerung greift (Soldani et al., 1994; Soldani et al., 1995; Hahn et al., 2003). Den Auslöser der Hyperinsulinämie sehen Dunaif und O'Meara einerseits in einer erhöhten basalen Insulin-Sekretion, andererseits in einem verminderten hepatischen Abbau von Insulin (O'Meara et al., 1993; Dunaif, 1997). Zudem wird bei Patientinnen mit PCOS eine Dysfunktion der pankreatischen β -Zellen angenommen. Ehrmann et al. konnten zeigen, dass die Fähigkeit der β -Zellen, auf eine Hyperglykämie sowie wechselnden Plasmaglukose-Schwankungen zu reagieren, gestört ist (Ehrmann et al., 1995). Daneben werden für die Hyperinsulinämie auch Störungen des Insulin-Rezeptors verantwortlich gemacht (Dunaif et al., 1995). Die pathogenetische Bedeutung einer Hyperinsulinämie bei PCOS-Patientinnen kann zudem indirekt durch klinische Studien belegt werden. Nach der Gabe von Insulinsensitizern wie Troglitazone, Metformin und D-Chiro-Inositol konnte sowohl eine Zyklusnormalisierung als auch eine Abnahme der Plasma-Androgen-Konzentration und der damit einhergehenden Symptome bei Patientinnen mit PCOS verzeichnet werden (Dunaif et al., 1996; Ehrmann et al., 1997; Velazquez et al., 1997; Assiz et al., 2001; Iuorno und Nestler, 2001).

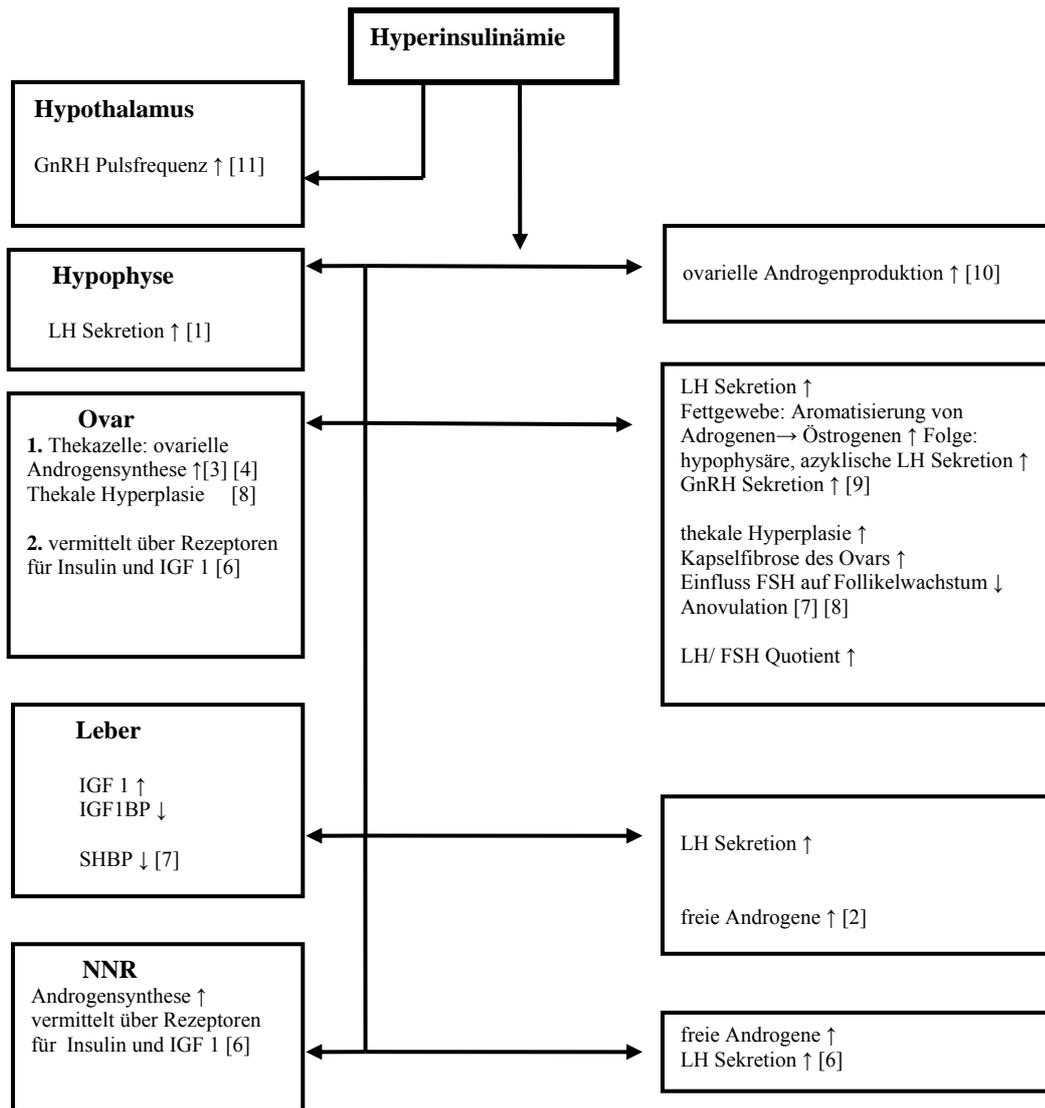


Abb.2: Die Rolle der Hyperinsulinämie in der Pathogenese des PCOS (modifiziert nach Hopkinson, 1998)

- [1] Tanaka et al., 2000
- [2] Soldani et al., 1994; Soldani et al., 1995
- [3] Book und Dunaif, 1999
- [4] Nahum et al., 1995
- [5] Erickson et al., 1990
- [6] Poretsky und Kalin, 1987
- [7] Hahn et al., 2003
- [8] Sozen und Arici, 2000
- [9] Yen et al., 1976
- [10] Takayama et al., 1996
- [11] Xia et al., 2001

IGF 1= Insulin-like growth factor, IGF-1BP= Insulin-like growth factor Bindeprotein, SHBP= Sexualhormonbindes-Protein

1.3.2 Leptin in der Pathogenese des PCOS

Das Proteohormon Leptin (griechisch *leptos* = dünn), welches als Produkt der so genannten Fett- oder *Obese*-Gene (Ob-Gen) identifiziert wurde, ist ein hauptsächlich von Adipozyten produziertes Protein (Zhang et al., 1994; Caro et al., 1996). Ein direkter Zusammenhang zwischen der Größe der Adipozyten im viszeralen und subkutanen Fettgewebe und der Leptin-Synthese wurde nachgewiesen (Hamilton et al., 1995; Van Harmelen et al., 1998; Couillard et al., 2000), wobei die stärkste Leptin-Produktion im subkutanen Fettgewebe beschrieben wird (Hube et al., 1996; Vettor et al., 1997; Ramachandran et al., 1997; Lefebvre et al., 1998). Aus aktuellen Studien geht hervor, dass die Leptin-Produktion der Adipozyten in vitro und in vivo zusätzlich durch eine Reihe von Hormonen und Zytokinen reguliert wird. Während durch Insulin, Glukose, Glukokortikoide, Estrogene und entzündliche Zytokine eine Induktion der Leptin-Synthese beobachtet wird (Saladin et al., 1995; De Vos et al., 1995; Rentsch und Chiesi, 1996; Slieker et al., 1996; Sarraf et al., 1997; Janik et al., 1997; Machinal et al., 1999), findet eine Reduzierung der Leptin-Produktion durch Androgene (Blum et al., 1997) sowie β -Agonisten des adrenergen Systems statt (Giacobino, 1996; Mantzoros et al., 1996; Donahoo et al., 1997). Da Leptin in der Lage ist die Blut-Hirnschranke zu überwinden, hemmt es über spezifische Leptin-Rezeptoren im Hypothalamus sowie im Plexus choroideus die Nahrungsaufnahme und den Appetit. Des Weiteren wird das Körpergewicht reduziert und der Energieumsatz gesteigert (Campfield et al., 1995; Halaas et al., 1995; Pelleymounter et al., 1995; Tartaglia et al., 1995; Schwartz et al., 1996). Ergänzend zur Steuerung des Körpergewichtes und des Appetites ist Leptin vielfältig beteiligt in der Regulation von physiologischen Prozessen, wie der Blutbildung, der Kontrolle des Blutdrucks, der Knochenbildung, des Immunsystems sowie der Reproduktion (Chehab et al., 1996; Cioffi et al., 1996; Gainsford et al., 1996; Sierra-Honigmann et al., 1998; Bouloumie et al., 1998; Lord et al., 1998; Frühbeck 1999; Ashworth et al., 2000; Ducy et al., 2000). Zhang et al. beobachteten bei Mäusen mit einem Defekt der Ob-Gene eine Insulinresistenz, Fettleibigkeit sowie Infertilität (Zhang et al., 1994). Chehab et al. konnten durch Gabe von rekombinantem Leptin als Ersatz bei Mäusen mit einem Defekt des Ob-Genes einen Gewichtsverlust sowie eine wiederkehrende Ovulation und Fertilität beobachten (Chehab et al., 1996). Aus diesen Erkenntnissen ergab sich die Vermutung, dass Leptin eine Art Bindeglied zwischen metabolischen und neuroendokrinen Störungen sein könnte, welche auch das PCOS charakterisieren. Bisher haben nur wenige Studien die Rolle von Leptin beim PCOS untersucht. Die bisher publizierten Daten sind weitgehend widersprüchlich. Einige

Studien finden im Verhältnis zum BMI (body mass index) sehr hohe Leptin-Werte bei PCOS-Patientinnen (Brzechffa et al., 1996; Micic et al., 1997), während andere Arbeiten von vergleichbaren Werten bei PCOS-Patientinnen und Kontrollen mit gleichem Alter und BMI berichten (Chapman et al., 1997; Laughlin et al., 1997; Mantzoros et al., 1997; Rouru et al., 1997). Im Zusammenhang mit der beobachteten Insulinresistenz, Hyperinsulinämie und resultierender Hyperglykämie bei Patientinnen mit PCOS wird eine mögliche Interaktion zwischen Leptin und Insulin vermutet. Gestützt wurde diese Vermutung durch die starke Korrelation zwischen nüchtern gemessenen Leptin- und Insulin-Werten im Serum, welche unabhängig vom Körperfett-Gehalt beobachtet werden konnten (Ryan und Elahi, 1996; Couillard et al., 1997; Saad et al., 1997; Schwartz et al., 1997; Widjaja et al., 1997). So konnte sowohl in vitro als auch in vivo gezeigt werden, dass die Synthese, die Sekretion sowie die Expression von Leptin durch Insulin direkt beeinflusst werden (Cusin et al., 1995; MacDougald et al., 1995; Kolaczynski et al., 1996; Rentsch und Chiesi, 1996; Wabitsch et al., 1996; Korbonits et al., 1997). Aus dieser Beobachtung heraus stellte sich die Frage, ob Leptin einen modulierenden Einfluss auf die Insulin-Sekretion sowie Insulin-Aktion ausübt. Durch umfangreiche Untersuchungen an gesunden Mäusen und Mäusen mit einem Defekt des Ob-Genes konnte gezeigt werden, dass Leptin über eine Insulin-, aber auch über eine Glukose-senkende Wirkung verfügt (Pellemounter et al., 1995; Stephens et al., 1995; Cohen et al., 1996; Muzzin et al., 1996; Koyama et al., 1997; Kulkarni et al., 1997; Sivitz et al., 1997; Harris, 1998; Chinookoswong et al., 1999). Die Insulin-Senkende Wirkung wird einer zentralen und komplexen Interaktion von funktionellen Leptin-Rezeptoren mit den β -Zellen des Pankreas zugeschrieben (Chen et al., 1997; Emilsson et al., 1997; Kieffer et al., 1997; Palett et al., 1997; Ookuma et al., 1998; Zhao et al., 1998). Auf Grund der durch Leptin induzierten Hemmung der Insulin-Sekretion auf der Ebene des Pankreas und einer zusätzlich vermuteten peripheren Insulinresistenz, wurde Leptin mit der möglichen Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 (DM II) in Verbindung gebracht (Zimmet und Alberti, 1996; Taylor et al., 1996; Seufert et al., 1999). Für die Glukose-senkende Wirkung durch Leptin gibt es verschiedene Erklärungsansätze. Zum einen wurde ein erhöhter Umsatz der Glukose unter Leptin infolge einer erhöhten peripheren Insulin-Sensitivität erklärt (Pellemounter et al., 1995; Kamohara et al., 1997; Koyama et al., 1997; Barzilai et al., 1999; Chinookoswong et al., 1999), zum anderen wurde eine teilweise insulinunabhängige Steigerung des Glukose-Umsatzes und folglich Senkung der Blutzucker-Werte beobachtet (Barzilai et al., 1999; Chinookoswong et al., 1999).

Insgesamt ist die Rolle von Leptin bezüglich der Insulin-Sensitivität und des Glukose-Stoffwechsels nicht vollständig geklärt. Leptin wird durch die Hemmung der Insulin-Sekretion sowie einer beobachteten peripheren Insulinresistenz und folgend gestörter Glukosetoleranz mit der möglichen Entstehung eines DM II in Zusammenhang gebracht. Wiederum konnten in C2C12-Muskelzellen und Hepatozyten eine Insulin-agonistische Wirkung bezüglich Transport und Metabolismus der Glukose durch Leptin erfasst werden (Berti et al., 1997; Kellerer et al., 1997; Berti und Gammeltoft, 1999). Bezüglich des Einflusses von Leptin auf die Insulin-Sensitivität konnte zusätzlich bei Patienten mit einer Hypoleptinämie durch die Gabe von Leptin eine Verbesserung der Glukosetoleranz beobachtet werden (Oral et al., 2002; Petersen et al., 2002). Darüber hinaus kann ein kongenitales Leptin-Defizit, welches neben einer schweren Fettleibigkeit mit einer gestörten Glukosetoleranz sowie Insulinresistenz assoziiert ist, durch eine Ersatztherapie mit Leptin erfolgreich aufgehoben werden (Farooqi et al., 1999).

1.4 Das PCOS und das Metabolische Syndrom

Unter dem Metabolischen Syndrom versteht man ein Symptomenkomplex aus einer Hyperglykämie, Hyperlipoproteinämie, arterieller Hypertonie und viszeraler Adipositas. Wurde das PCOS lange Zeit als eine benigne Störung der Reproduktion angesehen, so weiß man heute um das erhöhte Risiko an DM II und schwerwiegenden makrovaskulären Veränderungen auf dem Boden einer gestörten Glukosetoleranz und Hyperinsulinämie zu erkranken (Dunaif und Thomas 2001). Zunächst umstritten, hat das Metabolische Syndrom auch in die Gynäkologie Eingang gefunden (Reaven, 1988; Hopkinson et al., 1998), wobei das PCOS als eine Komponente des Metabolischen Syndroms angesehen werden kann (Diamanti-Kandarakis et al., 2003). Krause et al. konnten bei 70% der Patientinnen mit einer für das PCOS charakteristischen Hyperandrogenämie zugleich ein Metabolisches Syndrom nachweisen (Krause et al., 2002). Ungefähr 3-5% der Erwachsenen leiden in Europa und den USA an DM II (King und Rewers, 1993). Ehrmann et al. sowie Legro et al. konnten anhand von Untersuchungen mittels eines oralen Glukosetoleranz-Tests nachweisen, dass sich bei bis zu 30% der PCOS-Patientinnen eine gestörte Glukosetoleranz findet, während bei 7-8% der Patientinnen bereits die WHO-Kriterien für einen Diabetes mellitus erfüllt sind (Ehrmann et al., 1999; Legro et al., 1999). Peppard et al. fanden in einer retrospektiven Studie eine Prävalenz des PCOS bei prämenopausalen Typ II

Diabetikerinnen von 27% (Peppard et al., 2001). Eine andere Studie beobachtete bei über 80% der prämenopausalen Patientinnen mit DM II sonographisch polyzystische Ovarien (Conn et al., 2000). Norman et al. untersuchten über einen mittleren Zeitraum von 7,6 Jahren die Glukosetoleranz bei 67 PCOS-Patientinnen. 54 (80,6%) der Frauen zeigten eine normale und 13 (19,4%) eine gestörte Glukosetoleranz. Innerhalb des beschriebenen Beobachtungszeitraums von 7,6 Jahren entwickelten 9% der zuvor diabetologisch unauffälligen Patientinnen eine gestörte Glukosetoleranz und 8% entwickelten bereits einen DM II. 54% der Patientinnen, welche bereits zu Beginn der Untersuchung eine gestörte Glukosetoleranz aufwiesen, entwickelten in diesem Zeitraum einen manifesten DM II. Der BMI korrelierte mit der Glukosetoleranz. PCOS-Patientinnen mit einem BMI von 25-30 oder > 30 haben ein 7-10fach erhöhtes Risiko eine Glukoseintoleranz oder DM II zu entwickeln als normgewichtige Frauen (Norman et al., 2001). Das Risiko eines Gestationsdiabetes ist bei PCOS-Patientinnen, welche bereits vor der Schwangerschaft eine gestörte Glukosetoleranz aufwiesen um das 2fache erhöht (Bjercke et al., 2002; Wild, 1995).

Unter einer gestörten Glukosetoleranz leiden auch schlanke PCOS-Patientinnen. Bei adipösen Patienten ist die Insulinresistenz integraler Bestandteil des PCOS und zusätzlich direkt der Fettleibigkeit zuzuschreiben, während sie bei schlanken Patienten mit PCOS zur Störung, die das PCO mitbegründet, gehört (Ciaraldi et al, 1992; Dunaif et al., 1995; Dunaif, 1997). Einige Studien konnten indirekt die Rolle einer Adipositas und Übergewichtigkeit beim PCOS belegen, indem eine Gewichtsreduktion bei betroffenen PCOS-Patientinnen zu einer Abnahme der Hyperandrogenämie und Insulin-Sekretion sowie zu einer Normalisierung des Zyklus führte (Franks et al., 1991; Holte et al., 1995; Jahanfar et al., 1995).

Mehrere Untersuchungen konnten weiterhin den Nachweis erbringen, dass das PCOS mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie einer arteriellen Hypertonie und einer Hyperlipoproteinämie einhergeht (Holte et al., 1998; Talbott et al., 1998). Obwohl es zahlreiche Studien zur Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren gibt, existieren nur sehr wenige Daten bezüglich der Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen. Dahlgren et al. sprechen von einem 7,4fach erhöhtem Risiko einen Herzinfarkt zu erleiden (Dahlgren et al., 1992). Von Wild et al. ermittelten in einer retrospektiven Kohortenstudie über 31 Jahre bei 786 PCOS-Patientinnen und 1060 Kontrollen gleichen Alters eine signifikant erhöhte Inzidenz für einen DM II, arteriellen Hypertonus, einer Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie. Insbesondere ältere und adipöse PCOS-Patientinnen weisen einen arteriellen Hypertonus auf

(Conway et al., 1992; Dahlgren et al., 1992; Arslanian et al., 2001). Ähnlich verhält es sich mit dem kardiovaskulären Risikofaktor der Hyperlipidämie. Junge PCOS-Patientinnen zeigen häufig einen unauffälligen Lipid-Spiegel im Vergleich zu älteren Patientinnen mit PCOS. Diese Beobachtung wird durch eine langsame Entwicklung einer Hyperlipidämie auf dem Boden einer peripheren Insulinresistenz und folglich gestörten Glukose-Stoffwechsels erklärt (Talbot et al., 1995; Amowitz und Sobel, 1999). Bei PCOS-Patientinnen konnten erhöhte Werte für das LDL-Cholesterin und die Triglyzeride sowie erniedrigte Spiegel für das HDL-Cholesterin im Vergleich zu gesunden Frauen gleichen Alters und Gewichts gefunden werden (Conway et al., 1992; Wild et al., 2000). Bei PCOS-Patientinnen können zudem spezifische Marker und histologische Anhaltspunkte für eine frühe Atherosklerose häufiger nachgewiesen werden (Legro et al., 2001; Kelly et al., 2001). Eine aktuelle finnische Studie verdeutlicht an Hand einer Risikoprofil-Analyse bei 518 Frauen mit Hirsutismus und/oder Oligimenorrhoe und 1036 Kontrollen, dass durch das alleinige Vorhandensein dieser Symptome bereits zahlreiche Risiko-Parameter bei den Patientinnen im Blutbild nachweisbar waren und das Risiko an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken stark steigt (Taponen et al., 2005). Zusätzlich konnte eine israelische Studie eindrucksvoll belegen, dass das PCOS keineswegs eine auf die prämenopausale Phase der Frau begrenzte Erkrankung darstellt, sondern in den letzten Jahren als eine postmenopausale Störung zusätzlich in den Mittelpunkt gerückt ist (Margolin et al., 2005).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass durch die hier genannten Risikofaktoren, wie eine gestörte Glukosetoleranz, Hyperinsulinämie, Dyslipoproteinämie, arterielle Hypertonie und Adipositas, das Risiko an Folgeerkrankungen, wie einer koronaren Herzkrankheit (KHK) und DM II, zu erkranken deutlich steigt. Es bedarf einer noch rechtzeitigeren Entdeckung und Prävention um einer Manifestation der Folgekrankheiten zu entgehen. Zusätzlich scheinen wichtige dem PCOS eigene genetische Einflüsse zu existieren, welche ein erhöhtes KHK-Risiko zur Folge haben. Bestehen Störungen in der Glukosetoleranz oder die Tendenz zum Übergewicht, so wird das bereits bestehende Risiko zusätzlich verstärkt (Dunaif, 1997).

1.5 Symptomatologie des PCO-Syndroms

Das PCOS stellt ein heterogenes Krankheitsbild mit verschiedenen Symptomen unterschiedlich starker Ausprägung dar. Die Symptome des PCOS entstehen durch die Hyperandrogenämie, die tonisch erhöhten LH-Spiegel und die häufig mit dem PCOS vergesellschaftete Störung der Glukosetoleranz. Bei PCOS-Patientinnen finden sich gehäuft Indizien eines Hyperandrogenismus wie Hirsutismus, Alopezie, Akne und Seborrhoe. Die genannten Symptome entstehen einerseits durch die für das PCOS charakteristische ovarielle oder adrenale Hyperandrogenämie und der damit einhergehende Erhöhung der Androgen-Exposition an der Haut, andererseits findet sich auch eine gesteigerte Androgen-Empfindlichkeit der Haut (Lobo et al., 1983). Ferner wurde bei PCOS-Patientinnen eine vermehrte periphere Enzymaktivität mit resultierender Synthesesteigerung von stärker wirksamen Androgenen beobachtet, welche auch bei serologisch unauffälligen Androgen-Werten gehäuft zu den beschriebenen Symptomen des Hyperandrogenismus führen (Fassnacht et al., 2003). PCOS-Patientinnen leiden zudem unter Zyklusstörungen wie Oligo- und/oder Amenorrhoe und einer daraus resultierenden Einschränkung der Fertilität. In von Hull ausgewerteten epidemiologischen und demographischen Bevölkerungsstudien stellte sich bei 37% der Patientinnen mit Amenorrhoe und bei 73% der Frauen mit Oligomenorrhoe ein bekanntes oder bis dahin unbekanntes PCOS heraus, welches für die beschriebenen Zyklusstörungen verantwortlich gemacht werden konnte (Hull, 1987). Ein beachtlicher Anteil der Patientinnen mit PCOS sind zudem grenzwertig oder ausgeprägt adipös. Unter der Berücksichtigung verschiedener ethnischer Gruppen und Lebensgewohnheiten, können Studien unterschiedlicher Länder von einem deutlich erhöhten mittleren BMI bei PCOS-Patientinnen berichten (Diamanti-Kandarakis et al., 1999). In einer repräsentativen Studie von Legro et al. wurde sogar von einem mittleren BMI zwischen 29 und 36 bei PCOS-Patientinnen in den USA berichtet (Legro et al., 1999). Krause et al. untersuchten in einer Studie 100 Frauen mit einer nachgewiesenen Hyperandrogenämie und 25 gesunde Frauen. Dabei zeigen die Patientinnen mit einer diagnostizierten Hyperandrogenämie einen signifikant höheren BMI und ein signifikant höheres Gewicht. Auffallend waren zudem erhöhte nüchterne Plasmaglukose-Werte bei den Patientinnen mit einer Hyperandrogenämie. Nach der oralen Gabe einer definierten Glukosemenge benötigten die Patientinnen deutlich mehr Insulin für die Verstoffwechslung der Glukose als gesunde Frauen. Zudem wird eine verstärkte Sekretion des C-Peptids als Vorläufermolekül des Insulins beschrieben. Nur durch eine hohe Konzentration und Sekretion von Insulin kann vermutlich eine adäquate

Versorgung der peripheren Organe mit Insulin gewährleistet werden (Krause et al., 2002). Die Studie von Krause et al. verdeutlicht, dass Patientinnen mit einer Hyperandrogenämie, welche auch für das PCOS charakteristisch ist, oft an einer peripheren Glukoseverwertungsstörung leiden und diese zusätzlich den heterogenen Symptomen-Komplex des PCOS ergänzt und verstärkt (O' Meara et al., 1996; Dunaif A, 1997). PCOS Patientinnen leiden aufgrund der Zyklusstörungen mit chronischer Anovulation unter einem unerfüllten Kinderwunsch (Strowitzki und Hamann, 2002). Eine psychische und soziale Belastung verursachen außerdem die Auswirkungen einer Hyperandrogenämie, wie Hirsutismus, Alopezie, Akne und Seborrhoe (Karck, 2002). Durch die Komponenten des Metabolischen Syndroms, wie eine Adipositas und gestörten Glukosetoleranz, stehen neben den reproduktiven und kosmetischen Aspekten weitreichende internistische Risiken mit nachgewiesenen Langzeitfolgen im Mittelpunkt, die einer frühzeitigen Diagnostik und Prävention bedürfen (Schweiger und Ortman, 2002).

1.6 Diagnostik des PCOS

Aufgrund von Androgenisierungserscheinungen wie Hirsutismus, Seborrhoe oder Akne suchen die betroffenen Patientinnen ärztlichen Rat. Oftmals aber erst aufgrund der Zyklusstörungen und eines unerfüllten Kinderwunsches. Eine ausführlichen Anamnese sowie körperliche Untersuchung sind die ersten Schritte einer Diagnostik. Auch sollte neben dem Gewicht der BMI ermittelt werden. Als weitere diagnostische Möglichkeit empfiehlt sich die Untersuchung der Hormonparameter. Dabei sollte der Entnahmezeitpunkt in der frühen Follikelphase (3.-5. Tag) gewählt werden. Die basale Diagnostik umfasst dabei die Bestimmung der häufig auftretenden Veränderungen des PCOS:

- FSH normal bis gering erniedrigt
- LH erhöht
- Östradiol normal bis erhöht
- Testosteron mäßig erhöht
- Androstendion mäßig erhöht
- DHEAS mäßig erhöht
- 17-OH Progesteron erniedrigt
- SHBG erniedrigt

Zur Diagnostik einer peripheren Insulinresistenz und gestörter Glukosetoleranz eignet sich der orale Glukosetoleranz-Test (OGTT). Dabei werden Insulin und Glukose gleichzeitig zum Nüchtern-Zeitpunkt sowie nach 60 und 120 Minuten bestimmt. Die Dynamik der Insulin-Sekretion kann einen Hinweis auf eine mögliche periphere Insulinresistenz geben. Auch kann der Homeostasis Model Assessment Test (HOMA) angewandt werden, welcher mit der Bestimmung der Nüchtern-Werte für Insulin und Glukose auskommt und Anhaltspunkte zur Beurteilung einer Insulinresistenz, Insulin-Sensitivität und der β -Zell-Funktion liefert (Hermans et al., 1999a, 1999b). Dieser Test hat allerdings seinen Wert eher in Studien und wird selten in der Praxis verwendet. Aufgrund von intra- und interindividuellen Schwankungsbreiten der Insulin- und Blutzucker-Werte sowie der fehlenden Standardisierbarkeit der Insulin-Werte müssen die Ergebnisse individuell interpretiert und unter Berücksichtigung des klinischen Bildes und der Glukose-Spiegel ausgewertet werden um die Diagnose einer peripheren Insulinresistenz und gestörten Glukosetoleranz stellen zu können (Hahn et al., 2003; Ludwig et al., 2004a).

1.7 Fragestellungen

Aktuelle Studien weisen auf die Bedeutung der Hyperinsulinämie und der damit verbundenen Störung des Glukose-Stoffwechsels in der Pathogenese des PCOS hin. So können die Symptome des PCOS durch Insulin-Sensitizer verbessert werden (Dunaif et al., 1996; Ehrmann et al., 1997; Iuorno und Nestler, 2001). Durch eine Optimierung des Insulin- und Glukose-Stoffwechsels und der damit veränderten Freisetzung der Gonadotropine können sich die für die Reproduktion notwendigen Steroidhormon-Konzentrationen normalisieren (Cavaghan et al., 1997; Lord et al., 2003). Die bisher publizierten experimentellen Studien konzentrieren sich auf den Einfluss der Hyperinsulinämie in einer euglykämien Stoffwechsellage (Tobrak et al., 2001; Patel et al., 2003; Atkinson und Bell, 2001; Corakci et al., 2001; Chang et al., 2005). Bisher ist nur sehr wenig über den Einfluss einer Hypoglykämie und Hyperglykämie auf den Steroidhormon-Stoffwechsel der gesunden Frau bekannt. Ferner ist nicht bekannt, in wie weit der Glukose-Spiegel die reproduktiven Hormone der PCOS-Patientinnen beeinflusst. In der vorliegenden Arbeit soll geklärt werden, wie die für die weibliche Reproduktion relevanten Hormone FSH, LH und Prolaktin bei der gesunden Frau und auch bei den PCOS-Patientinnen durch die Hyperglykämie und Hypoglykämie beeinflusst werden. Aufgrund der einem DM II ähnlichen Stoffwechsellage bei PCOS-Patientinnen vermuten wir, dass Veränderungen von LH, FSH und Prolaktin bei PCOS-Patientinnen bei einer höheren Plasmaglukose-Konzentration auftreten und es durch eine diabetogene oder prä-diabetogene Stoffwechsellage zu einer Set-point-Verstellung bei den PCOS-Patientinnen kommt. Neben der Untersuchung der Hormonverläufe von FSH, LH und Prolaktin beschäftigt sich die vorliegende Arbeit auch mit dem Hormon Leptin. Auch hier gilt zu klären, ob eine Hypo- und Hyperglykämie bei gesunden Frauen und PCOS-Patientinnen zu einer Veränderung der Leptin-Konzentration führen. In der Literatur finden sich diskrepante Aussagen und Beobachtungen über Leptin bei Patientinnen mit PCOS und gesunden Kontrollen im Vergleich (Vicennati et al., 1998; El Orabi et al., 1999; Jahnfar et al., 2004). Es stellt sich die Frage, wie sich die Leptin-Spiegel zwischen PCOS-Patientinnen und den gesunden Frauen der Kontrollgruppe unterscheiden. Da einerseits Insulin (Patel et al., 1998; Sivitz et al., 1998; Fruehwald-Schultes et al., 2002), andererseits aber auch die Plasmaglukose-Konzentration (Wellhoener et al., 2000) eine beeinflussende Wirkung auf die Leptin-Konzentration ausüben sollen, gilt es zu klären, wie sich die Leptin-Konzentration in Folge einer Änderung des Plasmaglukose-Spiegels in den beiden Kollektiven unterscheiden.

2 Material und Methodik

2.1 Probandinnen

In die Studie wurden 7 Patientinnen mit PCOS und 20 gesunde Frauen der Kontrollgruppe eingeschlossen. Die Versuchsteilnehmerinnen wurden durch Aushänge im Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Lübeck, gewonnen. Zusätzlich wurden PCOS-Patientinnen über die Sterilitätssprechstunde der Frauenklinik des Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Lübeck, rekrutiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Studie wurde von der örtlichen Ethik-Kommission genehmigt (siehe Anhang). Als Aufwandsentschädigung erhielten die Probandinnen jeweils 70 €.

	PCOS-Patientinnen	Kontrollen
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none">- 2 von 3 der folgenden Kriterien:<ul style="list-style-type: none">• Oligo-/ Amenorrhoe• Hyperandrogenämie/ Hyperandrogenismus• sonographisches Bild eines follikulären Ovars- Alter: 18- 35 Jahre	<ul style="list-style-type: none">- regelmäßiger Zyklus- unauffälliger transvaginaler Sonographiebefund- Alter: 18- 35 Jahre
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none">- Diabetes mellitus Typ 1 und 2- Gravidität- hormonelle Kontrazeption oder hormonelle Therapie- Nikotinabusus- arterielle Hypertonie- Herzinsuffizienz- Herzrhythmusstörung- Zustand nach Apoplex oder Myokardinfarkt- Epilepsie- Allergie/ bekannte anaphylaktische Reaktionen	

Tab.1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie

2.2 Versuchsdurchführung

Nach einer schriftlichen Einwilligung der Probandinnen erfolgte eine gynäkologische und internistische Untersuchung. Die Aufklärungs- sowie Dokumentationsbögen für die Untersuchung sind dem Anhang zu entnehmen. Vor Versuchsbeginn wurden ein kleines Blutbild und die Konzentrationen der Elektrolyte, Leberwerte, Triglyzeride, des HDL-, LDL- und des Gesamt-Cholesterin bestimmt. Ergänzend zu den genannten Laboruntersuchungen wurden bei den Versuchsteilnehmerinnen ein aktueller Hormon-Status durchgeführt, welcher die Bestimmung von Estradiol, Testosteron, LH, FSH, DHEA, DHEAS, Prolaktin, Progesteron, 17-OH Progesteron, Androstendion sowie SHBG beinhaltete. Die Versuche wurden am 3.-7. Zyklustag der Probandinnen durchgeführt. Die PCOS-Patientinnen mit einer Oligo- oder Amenorrhoe erhielten zur Induktion einer Menstruation täglich 10 mg Medroxyprogesteronacetat (Clinofem®) über einen 14-tägigen Zeitraum.

Die Versuchsteilnehmerinnen wurden angewiesen am Vortag des Versuches ab 22.00 Uhr nüchtern zu bleiben und nur Wasser oder ungesüßten Tee zu sich zu nehmen. Zusätzlich wurde auf eine ausreichende Nachtruhe ab 22.00 Uhr hingewiesen. Am Versuchstag stellte sich die Probandin um 7.00 Uhr vor. In einem schallgeschützten und videoüberwachten Raum lag die Probandin mit ca. 60° erhöhten Oberkörper in einem Bett. An dem dominanten Arm der Probandin wurde in einer Unterarmvene eine Braunüle fixiert. Über diesen Zugang wurde Insulin und eine 20%-ige Glukose-Lösung infundiert. Eine zweite Braunüle wurde kontralateral an der gleichen Position fixiert. Über diesen Zugang wurde Blut zur Bestimmung der Hormone und der Plasma-Glukose-Konzentration gewonnen. Um einen steten Blutfluss und arterialisiertes Blut zur Bestimmung der Hormone und der Plasmaglukose-Konzentration zu erhalten, wurde der Arm mit einem Wärmekissen umwickelt und fixiert. Da beide Zugänge mittels eines dünnen Infusionsschlauches in einen benachbarten Raum geleitet wurden, war es möglich Insulin und Glukose zu verabreichen, ohne dass dies von den Probandinnen bemerkt werden konnte. Ebenfalls unbekannt waren für die Probandin die aktuellen und angestrebten Plasmaglukose-Konzentrationen während des gesamten Versuches.

Über die Zeit des Versuches erfolgte die Einstellung der Plasmaglukose-Konzentration nach der Glukose-Clamp-Technik, welche von Andres erarbeitet und von DeFronzo standardisiert und ausführlich beschrieben wurde (Andres et al., 1966; DeFronzo et al., 1979). In unserer Studie handelte es sich um einen Glukose-Clamp, in dem eine Hyperglykämie, Euglykämie und Hypoglykämie während einer kontinuierlichen

Hyperinsulinämie durchlaufen werden. Der Versuchsablauf ist in der Abbildung 3 dargestellt. Der Clamp wurde mit einer 30-minütigen Baseline-Phase begonnen, in der die Probandin weder Glukose noch Insulin erhielt. Im Anschluss an die Baseline-Phase wurde der Probandin kontinuierlich während des gesamten Versuches Insulin (Insuman® rapid) über ein Perfusor® segura-System mit einer Geschwindigkeit von 11,3 ml/h zugeführt. Die notwendige Menge (ml) an Insulin für eine kontinuierlich einzuhaltende Hyperinsulinämie errechnete sich für die verwendete 50 ml Perfusorspritze aus der folgenden Formel: $13,5 \times 50 \times \text{Körpergewicht kg}/40.000$. Im Anschluss an die Baseline-Phase wurde die Plasmaglukose-Konzentration der Probandin über einen von 30-minütigen Zeitraum langsam auf den angestrebten Plateau-Wert der Hyperglykämie (160 mg/dl) angehoben (Adjustierungs-Phase). Diese Einstellung erfolgte durch die Infusion von 20%-iger Glukose-Lösung (Delta select®) über ein Infusomat® segura-System. Nach diesem zeitlichen Ablauf wurden sukzessiv Plasma-Glukose-Plateaus von 123 mg/dl (milde Hyperglykämie), 87 mg/dl (Euglykämie) sowie 50 mg/dl (Hypoglykämie) durchlaufen. Während des Experimentes wurde alle 5 Minuten die Plasmaglukose-Konzentration kontrolliert und gegebenenfalls manuell, wie oben beschrieben, korrigiert.

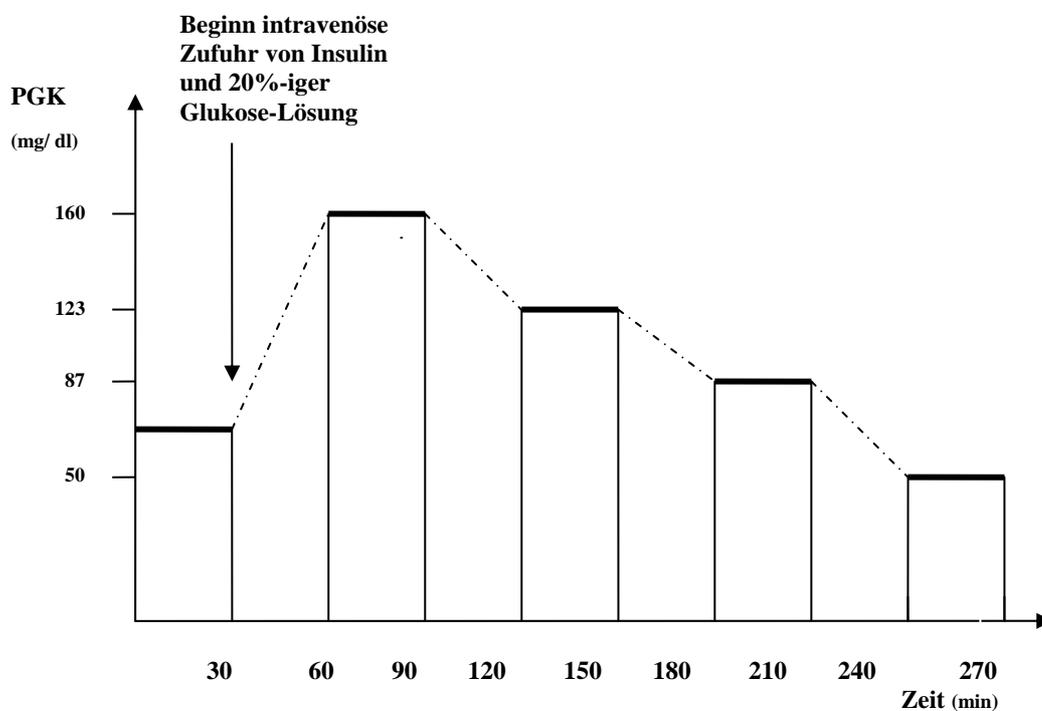


Abb.3: Darstellung des Versuchsablaufes.

———— Glukose-Plateau - . - . - . Adjustierung

PGK: Plasmaglukose-Konzentration

Im Verlauf der Baseline-Phase wurden die Plasmaglukose-Konzentration sowie die Serum-Konzentrationen von LH, FSH und Prolaktin in 10-minütigen Abständen bestimmt. Die Serum-Konzentrationen für Insulin und Leptin wurden in 15-minütigen Abständen gemessen. Während der Baseline-Phase und auf jeder Plateau-Höhe wurden der Blutdruck nach der Riva-Rocci-Methode und der Puls gemessen. Diese Parameter wurden während der Hypoglykämie-Phase in zeitlich engeren Abständen kontrolliert. Nach Beendigung des Hypoglykämie-Plateaus wurde die Insulin-Zufuhr gestoppt und die Probandin unter Kontrolle und weiterlaufender Glukose-Zufuhr auf einen stabilen und entlassungsfähigen Zustand gebracht. Die Androgene wurden während des Clamps ebenfalls bestimmt. Die Auswertung der Androgene ist jedoch Gegenstand einer anderen Arbeit.

2.3 Analytische Methoden

Die Plasmaglukose-Konzentration wurde durch Einsatz der Glukose-Dehydrogenase-Methode gemessen (HemoCue® B-Glukose-Analyzer, Ängelholm, Schweden). Die intra- und inter-Assay Variationskoeffizienten (VK) betragen: < 3,5% bzw. < 2,7%. LH-, FSH- und Prolaktin-Konzentrationen im Serum wurden durch den Einsatz eines Elektrochemie-Lumineszenz-Immunoassays (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland) in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Schleswig Holstein, Campus Lübeck, bestimmt. Die Referenzwerte sind dem Anhang zu entnehmen. Hierbei betragen die VK jeweils: LH: intra-Assay VK: < 1,8%, inter-Assay VK: < 5,2%; FSH: intra-Assay VK: < 1,8%, inter-Assay VK: < 5,3%; Prolaktin: intra-Assay VK: < 2,8%, inter-Assay VK: < 3,6%. Das Serum-Leptin wurde bei einer Verdünnung von 1:10 mittels eines Human-Leptin-ELISA (Active®, Webster und Texas, USA) bestimmt, wobei der intra-Assay VK: < 4,4% und der inter-Assay VK: < 4,9% betragen. Das Serum-Insulin wurde durch kommerziell erhältliche Immunoassays (Immulite, DPC, Los Angeles, USA) bestimmt. Die intra- und inter-Assay VK betragen für Insulin: < 5,2% bzw. < 6,1%. Das C-Peptid wurde ebenfalls durch kommerziell erhältliche Immunoassays (Immulite, DPC, Los Angeles, USA) bestimmt. Die intra- und inter-Assay VK betragen hierbei: < 5,1% und < 6,0%.

2.4 Statistische Auswertungen

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software SPSS 11.5 für Windows.

Zur deskriptiven Analyse der Daten werden generell Lage- und Streuungsmaße bestimmt. Dazu zählen arithmetische Mittelwerte und Mediane zur Beschreibung eines Zentrums einer Verteilung und Standardabweichungen zur Determination der Variabilität der Messungen. Ferner werden zur Visualisierung der Beobachtungen sowohl Verlaufskurven als auch Boxplots erstellt. Zum Vergleich der Hormon-Konzentrationen der PCOS-Patientinnen mit denen der Kontrollen sowie zum Vergleich der Hormon-Konzentrationen auf bestimmten Plasmaglukose-Plateaus mit der Baseline-Phase werden Methoden der induktiven Statistik herangezogen. Der zuletzt genannte Untersuchungsaspekt betrifft den Verlauf des Hormonspiegels jeweils einer Patientin bei unterschiedlichen Glukosestufen. Aus diesem Grund werden zur statistischen Bearbeitung dieser Fragestellung varianzanalytische Verfahren für abhängige Stichproben genutzt. Die statistische Auswertung der C-Peptid-Konzentrationen und der Insulin-Konzentrationen während des Versuches basiert auf Varianzanalysen (ANOVA) für wiederholte Messungen. Da Modellannahmen parametrischer ANOVA-Prozeduren (z.B. normalverteilte Residuen) als nicht erfüllt angesehen werden können, findet der nichtparametrische Friedman-Test Verwendung. Im Falle eines globalen signifikanten Testergebnisses (p -Wert $< 0,05$) folgen paarweise Vergleiche mit Hilfe des Wilcoxon-Tests. Der Vergleich von Hormon-Spiegeln der Kontrollen mit denen von PCOS-Patientinnen erfolgt mit statistischen Methodiken zur Analyse zweier unabhängiger Stichproben. In den vorliegenden Fällen erscheint häufig weder die Annahme normal- noch symmetrisch verteilter Beobachtungen gerechtfertigt zu sein. Aus diesem Grund wird ein spezielles Resampling-Verfahren verwendet um Lokationsunterschiede in den Gruppen zu spezifizieren. Diese Methodik basiert auf der Monte-Carlo-Permutation der Gruppenzugehörigkeit der einzelnen Beobachtungen. Dabei wird der geschätzte p -Wert mit dem zugehörigen Standardfehler (SF) angegeben. Im Falle multipler Tests wird das Signifikanz-Niveau nach der Bonferroni-Holm-Methode adjustiert. Der zeitliche Verlauf der zur Untersuchung verabreichten Dextrose-Menge wird mit Hilfe einer einfachen univarianten Regressionsanalyse beschrieben. Dabei stellt die Dextrose (ml/h) die abhängige und die Zeit (Minuten) die unabhängige Variable dar. Zum Vergleich beider Gruppen findet auch hier, wie oben bereits beschrieben, ein Resampling-Verfahren zur Spezifizierung von Lokations-Unterschieden seine Anwendung. Wiederum werden der p -Wert und der dazugehörige Standardfehler (SF) angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika der Probandinnen

Die Kontrollen und die PCOS-Patientinnen unterschieden sich nicht hinsichtlich der nüchtern gemessenen Plasmaglukose-Konzentration. Des Weiteren konnte zwischen beiden Gruppen kein Unterschied bezüglich der Cholesterin- und Triglycerid-Werte festgestellt werden. In der Gruppe der PCOS-Patientinnen wurde ein höherer BMI als in der Kontrollgruppe beobachtet. Dieser Unterschied erreichte allerdings keine statistische Signifikanz. Wie in Tabelle 2 ersichtlich, unterschieden sich die Patientinnen mit PCOS lediglich bezüglich des Taille-Hüft-Quotienten und des Nackenumfangs signifikant von den Kontrollen.

	Kontrollen	PCOS-Patientinnen	p
Anzahl (n)	20	7	
Alter (Jahre)	25,6 ± 2,2	26,8 ± 3,8	0,51
BMI (kg/m²)	21,6 ± 2,1	28,0 ± 5,3	0,08.
Plasmaglukose (nüchtern) (mmol/l)	4,33 ± 0,3	4,2 ± 0,53	0,73
Gesamt-Cholesterin (mmol/ l)	4,21 ± 0,4	5,04 ± 1,1	0,23
LDL-Cholesterin (mmol/ l)	2,31 ± 0,5	3,26 ± 0,9	0,11
HDL-Cholesterin (mmol/ l)	1,58 ± 0,2	1,36 ± 0,2	0,15
Triglyceride (mmol/ l)	0,78 ± 0,3	1,49 ± 0,8	0,18
Hüfte-Taille Quotient	0,74 ± 0,5	0,79 ± 0,9	0,033
Nackenumfang (cm)	33,7 ± 1,2	36,8 ± 2,8	0,002

Tab.2: Klinische Parameter der Kontrollen und der PCOS-Patientinnen (Mittelwert ± Standardabweichung)

3.2 Charakteristika des Glukose-Clamps

3.2.1 Plasmaglukose- Konzentration

Die folgende Abbildung 4 zeigt, dass sowohl in der Gruppe der PCOS-Patientinnen als auch in der Kontrollgruppe die angestrebten Plasmaglukose-Konzentrationen während des gesamten Glukose-Clamps erreicht und stabil aufrechterhalten werden konnten.

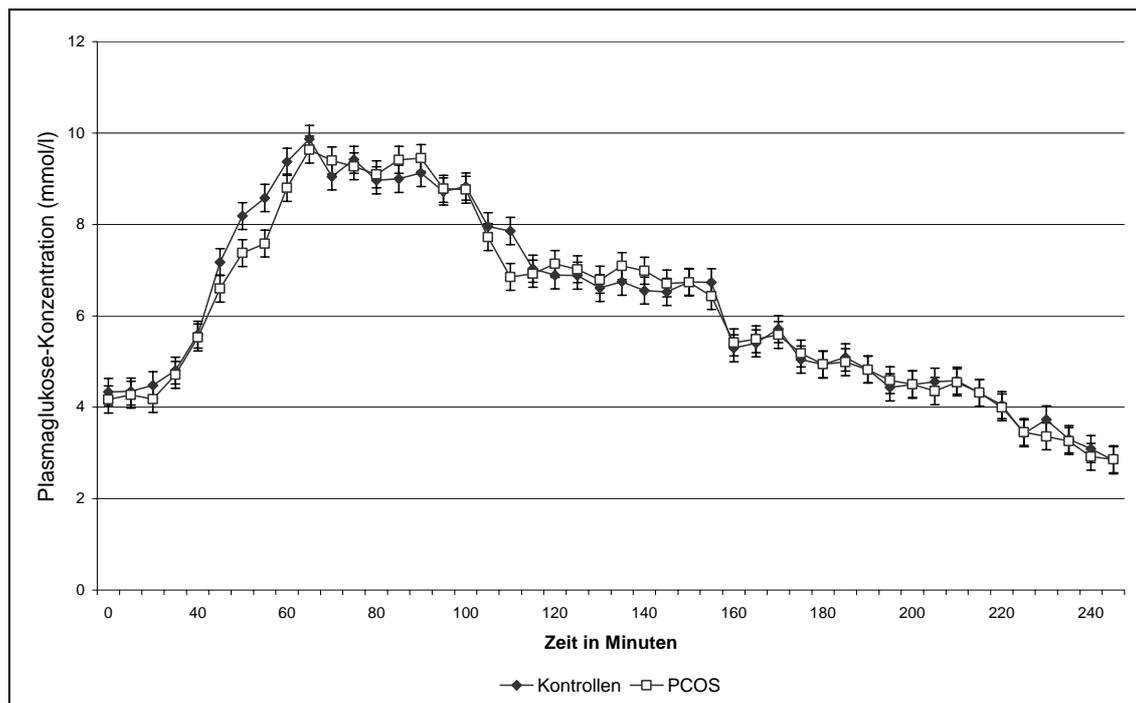


Abb.4: Plasmaglukose-Konzentration der PCOS-Patientinnen und der Kontrollen im Verlauf des Glukose-Clamps

3.2.2 Dextroseinfusionsrate

Wie in der Abbildung 5 erkennbar ist, benötigten die Patientinnen mit PCOS während des gesamten Glukose-Clamps weniger Dextrose als die Frauen der Kontrollgruppe um die angestrebten Plasmaglukose-Konzentrationen zu erlangen. Für diese Beobachtung konnte eine statistische Signifikanz ausgemacht werden ($p = 0,03$).

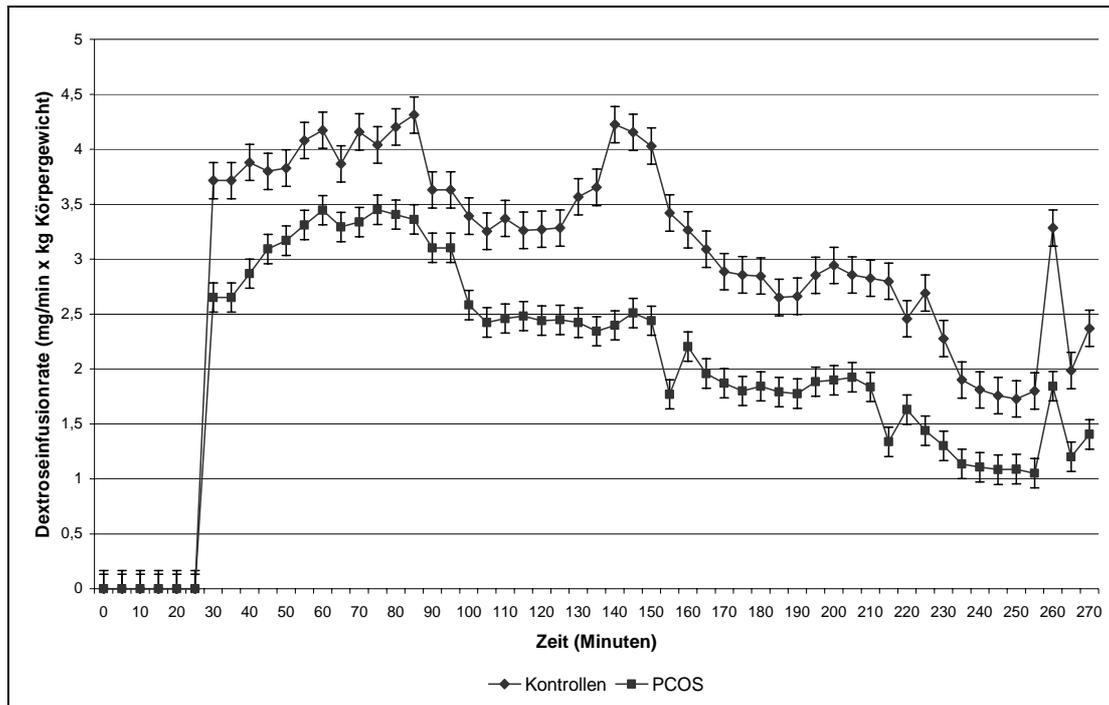


Abb.5: Dextroseinfusionsrate bei PCOS-Patientinnen und Kontrollen im Verlauf des Glukose-Clamps

3.3 Insulin und C-Peptid

3.3.1 Insulin vor der Durchführung des Glukose-Clamps

Die nüchtern gemessene Serum-Insulin-Konzentration der PCOS-Patientinnen lag vor der Durchführung des Versuches deutlich über der der Kontrollgruppe ($12,3 \pm 9,5$ mIU/ml vs. $5,0 \pm 1,4$ mIU/ml, $p < 0,001$). Die Verteilung der Werte ist in der Abbildung 6 dargestellt.

3.3.2 Insulin während der Durchführung des Glukose-Clamps

Während des gesamten Glukose-Clamps konnte bei den Patientinnen mit PCOS eine höhere Serum-Insulin-Konzentration im Vergleich zu den Kontrollen festgestellt werden (Abbildung 7). Diese Beobachtung erwies sich im Vergleich als statistisch signifikant ($p < 0,05$).

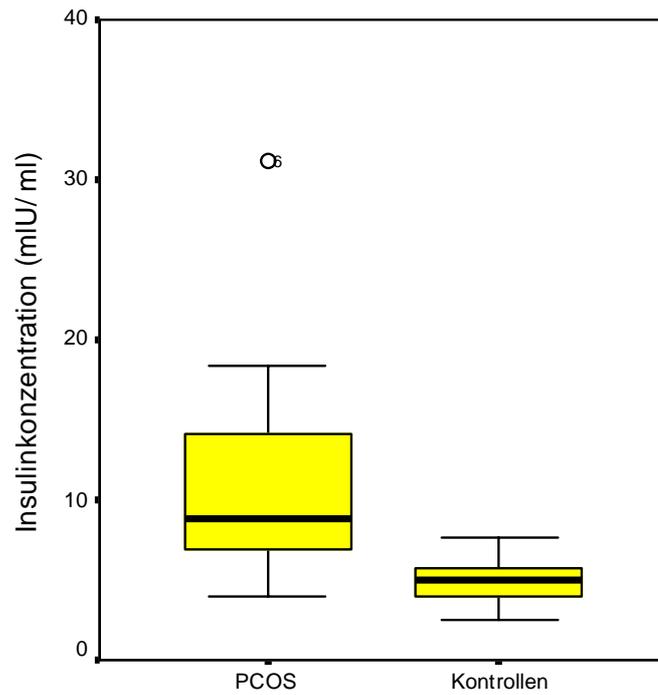


Abb.6: Nüchtern gemessene Serum-Insulin-Konzentration der PCOS-Patientinnen und der Kontrollen vor der Durchführung des Glukose-Clamps

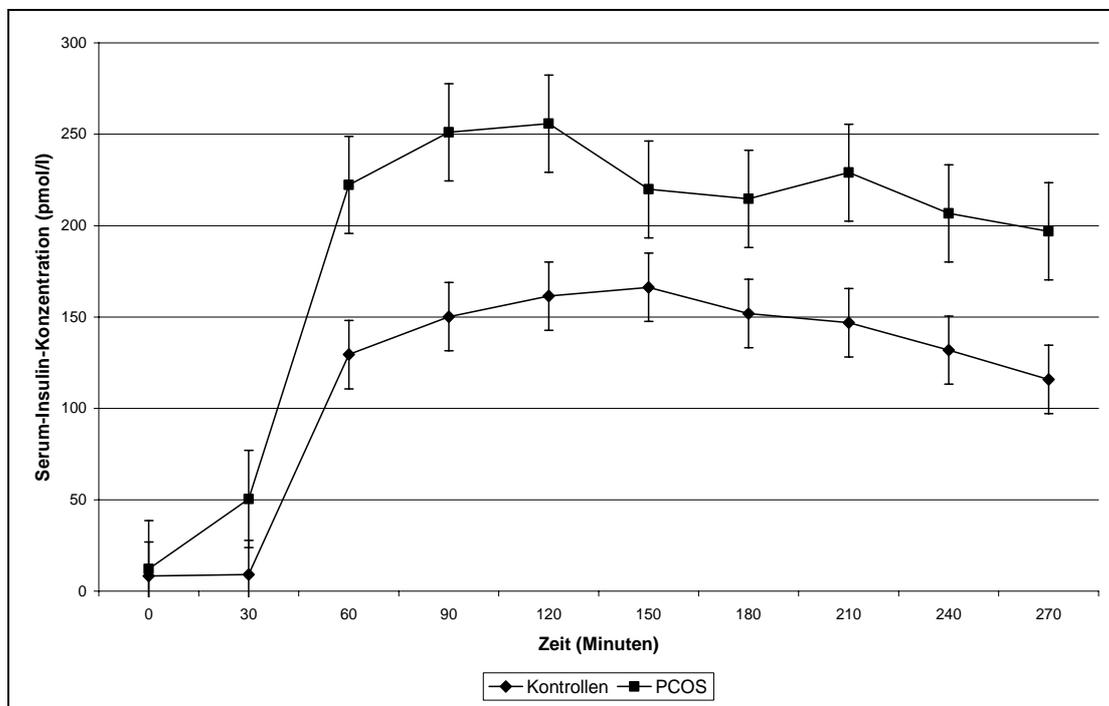


Abb.7: Serum-Insulin-Konzentration der Patientinnen mit PCOS und der Kontrollen im Verlauf des Glukose- Clamps

3.3.3 C-Peptid während des Glukose-Clamps

In der Gruppe der PCOS-Patientinnen stiegen die Serum-C-Peptid-Konzentrationen während der Hyperglykämie signifikant über das Niveau der Baseline-Phase an ($p < 0,001$) (Abbildung 8) und blieben auch während der Hypoglykämie über dem Baseline-Niveau ($p = 0,025$). Der Unterschied der Serum-C-Peptid-Konzentrationen während der Hyper- und Hypoglykämie erwies sich in der Gruppe der PCOS-Patientinnen ebenfalls als statistisch signifikant ($p = 0,003$). In der Kontrollgruppe konnte während der Hyperglykämie ebenfalls ein statistisch signifikanter Anstieg der Serum-C-Peptid-Konzentrationen gegenüber der Baseline-Phase festgestellt werden ($p < 0,001$). Während der Hypoglykämie kehrte in der Kontrollgruppe die Serum-C-Peptid-Konzentration allerdings wieder auf das Ausgangs-Niveau zurück. Der Unterschied der Serum-C-Peptid-Konzentration während der Hyperglykämie und der Hypoglykämie erwiesen sich in der Kontrollgruppe ebenfalls als statistisch signifikant ($p = 0,003$). Die Serum-C-Peptid-Werte lagen in der Gruppe der PCOS Patientinnen während des gesamten Clamps signifikant über denen der Kontrollgruppe ($p < 0,005$).

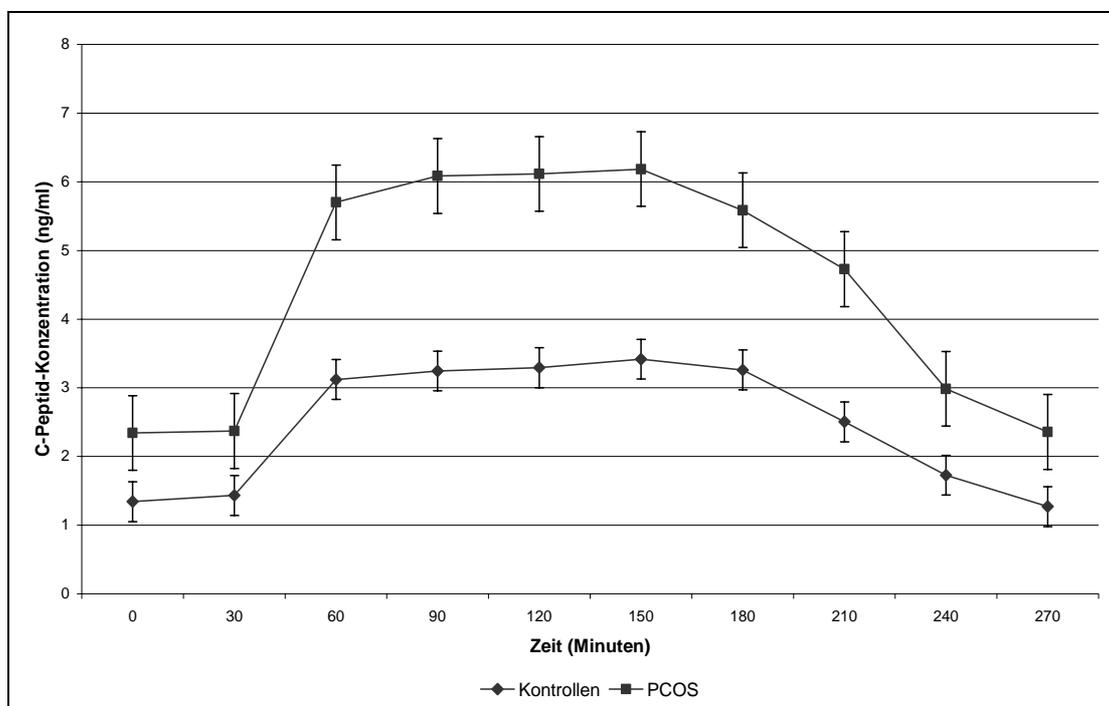


Abb.8: Serum-C-Peptid-Konzentration der PCOS-Patientinnen und der Kontrollen während des Glukose- Clamp

3.4 Hormone während der Baseline-Phase

3.4.1 LH

Für die durchschnittliche Serum-LH-Konzentration konnte statistisch kein Unterschied zwischen den PCOS-Patientinnen und den Kontrollen ausgemacht werden. Die mittlere LH-Konzentration war bei den Patientinnen mit PCOS im Vergleich zu den Kontrollen nur geringfügig erhöht ($4,7 \pm 2,0$ mIU/ml vs. $4,4 \pm 2,2$ mIU/ml; $p = 0,36$)(Abbildung 9).

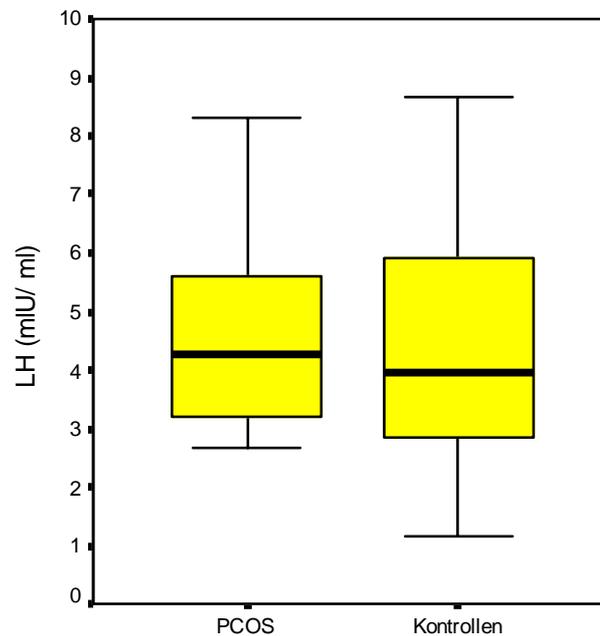


Abb.9: Serum-LH-Konzentration der PCOS-Patientinnen und der Kontrollen während der Baseline-Phase

3.4.2 FSH

Die mittlere Serum-FSH-Konzentration zeigte sich bei den PCOS-Patientinnen im Vergleich zu den Kontrollen als signifikant erniedrigt ($4,6 \pm 1,1$ mIU/ml vs. $6,2 \pm 1,8$ mIU/ml; $p = 0,01$). Die Verteilungsunterschiede der Daten beider Gruppen werden in der Abbildung 10 deutlich.

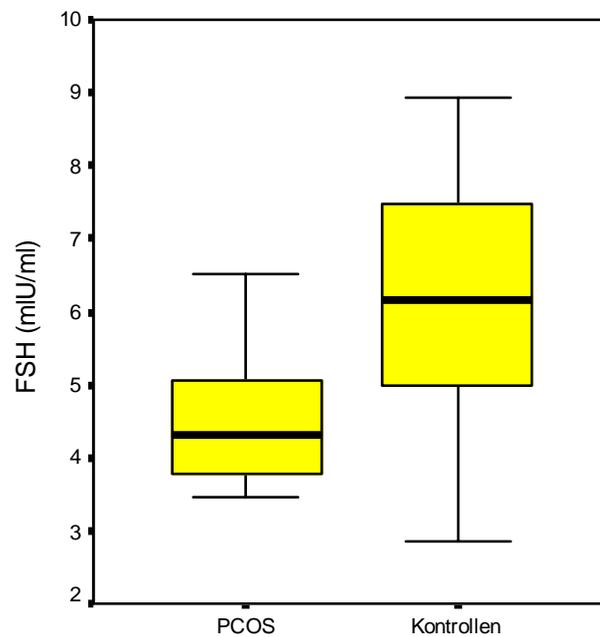


Abb.10: Serum-FSH-Konzentration der PCOS-Patientinnen und der Kontrollen während der Baseline-Phase

3.4.3 Prolaktin

Die mittlere Serum-Prolaktin-Konzentration unterschied sich signifikant zwischen den PCOS-Patientinnen und den Kontrollen ($p = 0,004$). Bei den PCOS-Patientinnen wurde eine niedrigere Serum-Prolaktin-Konzentration im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt ($10,9 \pm 1,6$ ng/ml vs. $15,2 \pm 8,2$ ng/ml), (Abbildung 11).

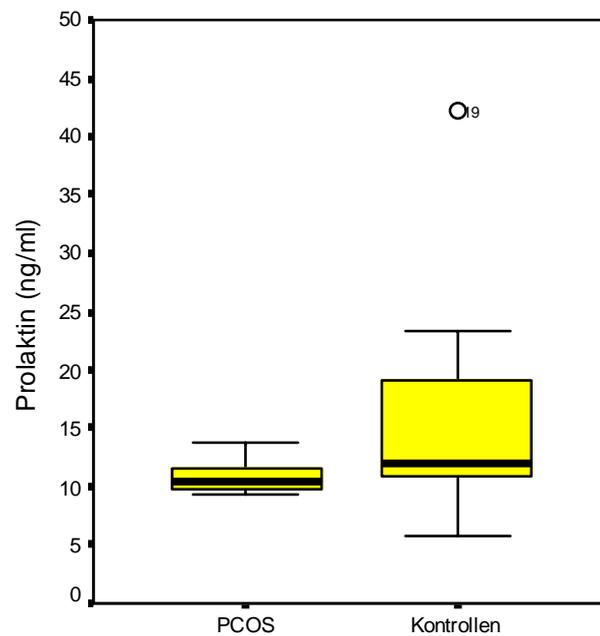


Abb.11: Serum-Prolaktin-Konzentration der PCOS-Patientinnen und der Kontrollen während der Baseline-Phase

3.4.4 Leptin

Die Patientinnen mit PCOS zeigten einen signifikant höheren Mittelwert der Serum-Leptin-Konzentrationen als die Kontrollen ($83,9 \pm 69,0$ ng/ml vs. $33,7 \pm 15,3$ ng/ml, $p = 0,005$). Auffallend ist in der PCOS-Gruppe jedoch die hohe Standardabweichung (Abbildung 12).

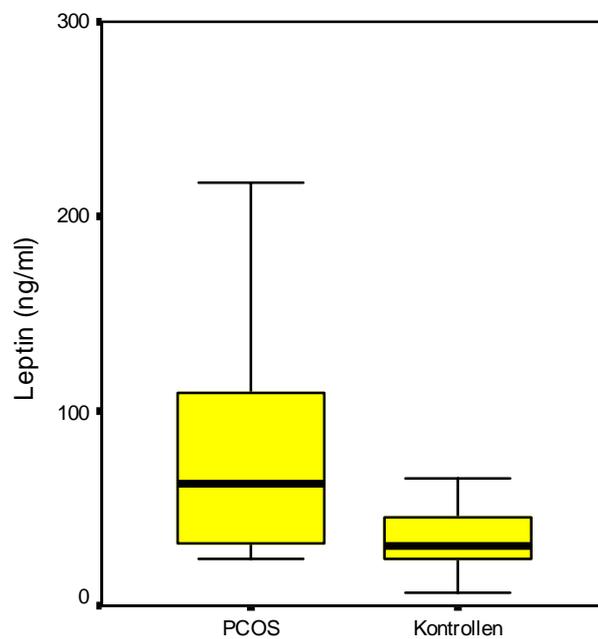


Abb.12: Serum-Leptin-Konzentration der PCOS-Patientinnen und der Kontrollen während der Baseline-Phase

3.5 Hormonverläufe während des Glukose-Clamps

3.5.1 LH

Ausgehend von der Baseline-Phase konnte in der Gruppe der PCOS-Patientinnen keine statistisch signifikante Abweichung der Serum-LH-Konzentration in Folge einer Änderung der Plasmaglukose-Konzentration festgestellt werden ($p = 0,96$). Gleichsamer Beobachtungen fanden sich in der Kontrollgruppe. Auch hier wurde durch eine Änderung der Plasmaglukose-Konzentration keine statistisch signifikante Änderung der Serum-LH-Konzentration festgestellt ($p = 0,23$). Auch unterschied sich in beiden Gruppen die Serum-LH-Konzentration während der Hyperglykämie nicht von der während der Hypoglykämie ($p = 0,3$; $SF < 0,001$), (Abbildung 13).

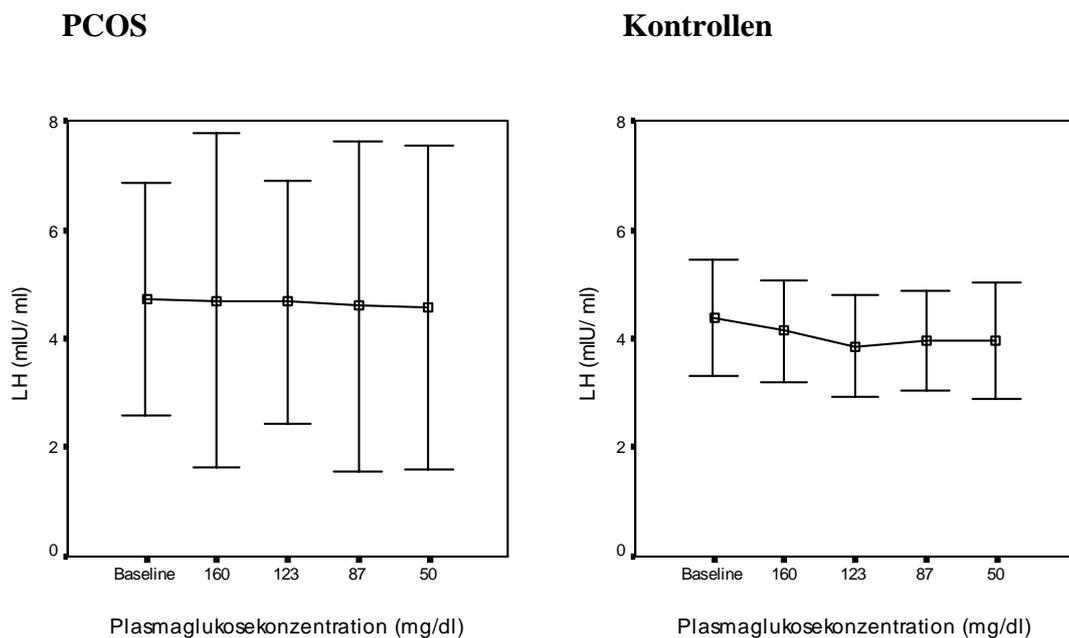


Abb.13: Serum-LH-Konzentration der PCOS-Patientinnen und der Kontrollen unter Änderung der Plasmaglukose-Konzentration

3.5.2 FSH

In Folge einer Änderung der Plasmaglukose-Konzentration von der Baseline-Phase zu einer Hyper- und Hypoglykämie konnte bei den Patientinnen mit PCOS keine statistisch signifikante Veränderung der Serum-FSH-Konzentration beobachtet werden ($p = 0,3$). Die Serum-FSH-Konzentration lag in der Gruppe der Patientinnen mit PCOS während der Hyperglykämie jedoch signifikant über der Serum-FSH-Konzentration während der Hypoglykämie ($p = 0,02$; SF < 0,001).

In der Kontrollgruppe fiel die Serum-FSH-Konzentration während der Hyperglykämie im Vergleich zur Baseline-Phase signifikant ab ($5,7 \pm 1,7$ mIU/ml vs. $6,2 \pm 1,8$ mIU/ml, $p < 0,001$). Während sich der FSH-Spiegel bei der milden Hyperglykämie (123mg/dl) auf dem Niveau der stärkeren Hyperglykämie halten konnte ($5,7 \pm 1,7$ mIU/ml), stieg die Serum-FSH-Konzentration während der Euglykämie im Vergleich zur Hyperglykämie an, ohne jedoch eine statistische Signifikanz zu erlangen. ($5,9 \pm 1,7$ mIU/ml vs. $5,7 \pm 1,7$ mIU/ml, $p = 0,2$). Im weiteren Verlauf der Hypoglykämie finden sich gleiche Serum-FSH-Konzentrationen wie in der Euglykämie ($5,9 \pm 1,8$ mIU/ml vs. $5,9 \pm 1,7$ mIU/ml).

Werden die Veränderungen der Serum-FSH-Konzentration beider Probandenkollektive in Folge einer Änderung der Plasmaglukose-Konzentration von einer Hyperglykämie zu einer Hypoglykämie miteinander verglichen, so kann ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,02$; SF < 0,001), (Abbildung 14).

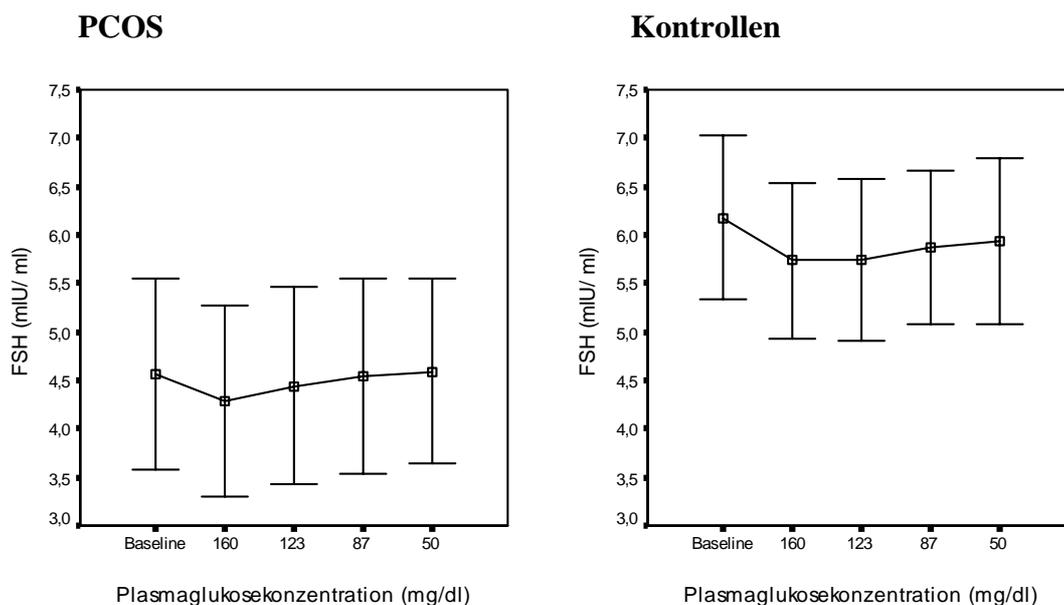


Abb.14: Serum-FSH-Konzentration der PCOS-Patientinnen und der Kontrollen unter Änderung der Plasmaglukose-Konzentration

3.5.3 Prolaktin

Bei den PCOS-Patientinnen konnte eine Abnahme der Serum-Prolaktin-Konzentration während der Hyperglykämie verglichen zur Baseline-Phase festgestellt werden ($9,5 \pm 1,9$ ng/ml vs. $10,9 \pm 1,6$ ng/ml), wobei sich die Werte in der milden Hyperglykämie (123mg/dl) erneut dem Niveau der Baseline-Phase näherten ($10,8 \pm 6,0$ ng/ml vs. $10,9 \pm 1,6$ ng/ml). In der Eu- und Hypoglykämie stieg die Serum-Prolaktin-Konzentration an, wobei sich Werte über dem Ausgangs-Niveau der Baseline-Phase einstellten ($12,9 \pm 3,3$ ng/ml vs. $10,9 \pm 1,6$ ng/ml in der Euglykämie; $13,7 \pm 3,2$ ng/ml vs. $10,9 \pm 1,6$ ng/ml in der Hypoglykämie). Die beschriebenen Veränderungen der Serum-Prolaktin-Konzentration in Abhängigkeit von der Plasmaglukose-Konzentration erreichten in PCOS-Gruppe aber keine statistische Signifikanz, zeigten jedoch einen Trend auf ($p = 0,08$). In der Kontrollgruppe konnte eine ähnliche Entwicklung der Serum-Prolaktin-Konzentration festgestellt werden, wobei sich die Veränderungen in diesem Kollektiv als statistisch signifikant herausstellten ($p < 0,001$). Während der Hyperglykämie sank die Serum-Prolaktin-Konzentration im Vergleich zur Baseline-Phase ($11,6 \pm 4,5$ ng/ml vs. $15,2 \pm 8,2$ ng/ml) und näherte sich während der Euglykämie wieder dem Niveau der Baseline-Phase ($14,8 \pm 7,0$ ng/ml vs. $15,2 \pm 8,2$ ng/ml). Damit lag die Serum-Prolaktin-Konzentration während der Euglykämie signifikant über der der Hyperglykämie ($14,8 \pm 7,0$ ng/ml vs. $11,6 \pm 4,5$ ng/ml; $p = 0,005$). Die Serum-Prolaktin-Konzentration unterschied sich in der Hypoglykämie nicht von der Baseline-Phase ($15,3 \pm 5,8$ ng/ml vs. $15,2 \pm 8,2$ ng/ml). In der Hypoglykämie lagen die Prolaktin-Werte signifikant über denen der Hyperglykämie ($15,3 \pm 5,8$ ng/ml vs. $11,6 \pm 4,5$ ng/ml; $p < 0,001$). Werden die Veränderungen der Serum-Prolaktin-Konzentration beider Probandenkollektive in Folge einer Änderung der Plasmaglukose-Konzentration von einer Hyperglykämie zu einer Hypoglykämie miteinander verglichen, so kann kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,1$; SF $< 0,001$), (Abbildung15).

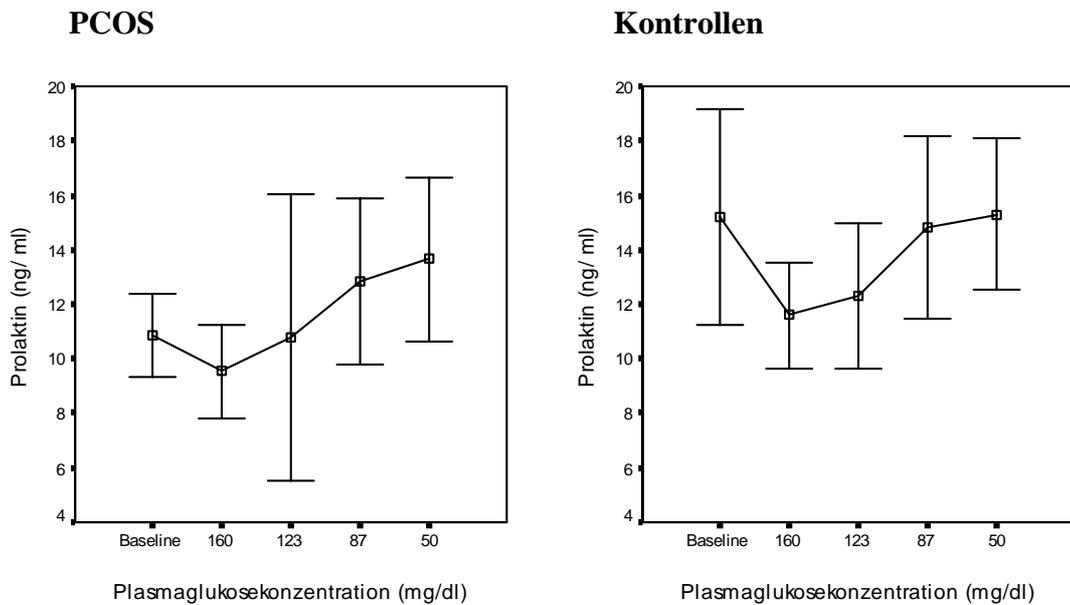


Abb.15: Serum-Prolaktin-Konzentration der PCOS-Patientinnen und der Kontrollen unter Änderung der Plasmaglukose-Konzentration

3.4.4 Leptin

In der Gruppe der PCOS-Patientinnen sank die Serum-Leptin-Konzentration während der Hyperglykämie verglichen zur Baseline-Phase ($74,4 \pm 60,2$ ng/ml vs. $84,9 \pm 69,0$ ng/ml) und blieb während der milden Hyperglykämie (123 mg/dl) konstant ($75,4 \pm 61,7$ ng/ml). Ein erneutes Ansteigen der Serum-Leptin-Konzentration konnte während der Euglykämie festgestellt werden, wobei sich die Werte wieder dem Niveau der Baseline-Phase näherten ($87,7 \pm 66,4$ ng/ml vs. $84,9 \pm 69,0$ ng/ml). In der Hypoglykämie stieg der Leptin-Spiegel der Patientinnen mit PCOS signifikant über das Baseline-Niveau an ($92,2 \pm 68,9$ ng/ml vs. $84,9 \pm 69,0$ ng/ml). Für die hier beschriebenen Beobachtungen wurde im globalen Test zwar eine statistische Signifikanz ermittelt ($p = 0,006$), diese konnte jedoch im Einzelvergleich der unterschiedlichen Plasmaglukose-Konzentrationen nicht bestätigt werden. Im Gegensatz zu den Frauen mit PCOS konnte in der Kontrollgruppe eine statistisch signifikante Änderung der Serum-Leptin-Konzentration durch die Änderung der Plasmaglukose-Konzentration festgestellt werden ($p < 0,001$). Ausgehend von der Baseline-Phase wurde während der Hyperglykämie ein leichter Anstieg der Serum-Leptin-Konzentration verzeichnet ($35,8 \pm 16,9$ ng/ml vs. $33,7 \pm 15,3$ ng/ml). Unter der milden Hyperglykämie (123 mg/dl) kam es zu einer weiteren Erhöhung der Werte, wobei sich diese Veränderung im Verhältnis zur Baseline-Phase als statistisch signifikant erwies ($39,6 \pm 16,8$ ng/ml vs. $33,7 \pm 15,3$ ng/ml, $p = 0,003$). In der Euglykämie stieg die Serum-Leptin-Konzentration weiter an

und lag damit ebenfalls signifikant über dem Baseline-Niveau ($42,0 \pm 21,5$ ng/ml vs. $33,7 \pm 15,3$ ng/ml; $p = 0,001$). Während der Hypoglykämie blieb die Serum-Leptin-Konzentration auf dem Niveau der Euglykämie und lag damit ebenfalls signifikant über dem Baseline-Niveau ($p < 0,001$). Werden die Veränderungen der Serum-Leptin-Konzentration beider Probandenkollektive in Folge einer Änderung der Plasmaglukose-Konzentration von einer Hyperglykämie zu einer Hypoglykämie miteinander verglichen, so kann ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,01$; SF $< 0,001$), (Abbildung16).

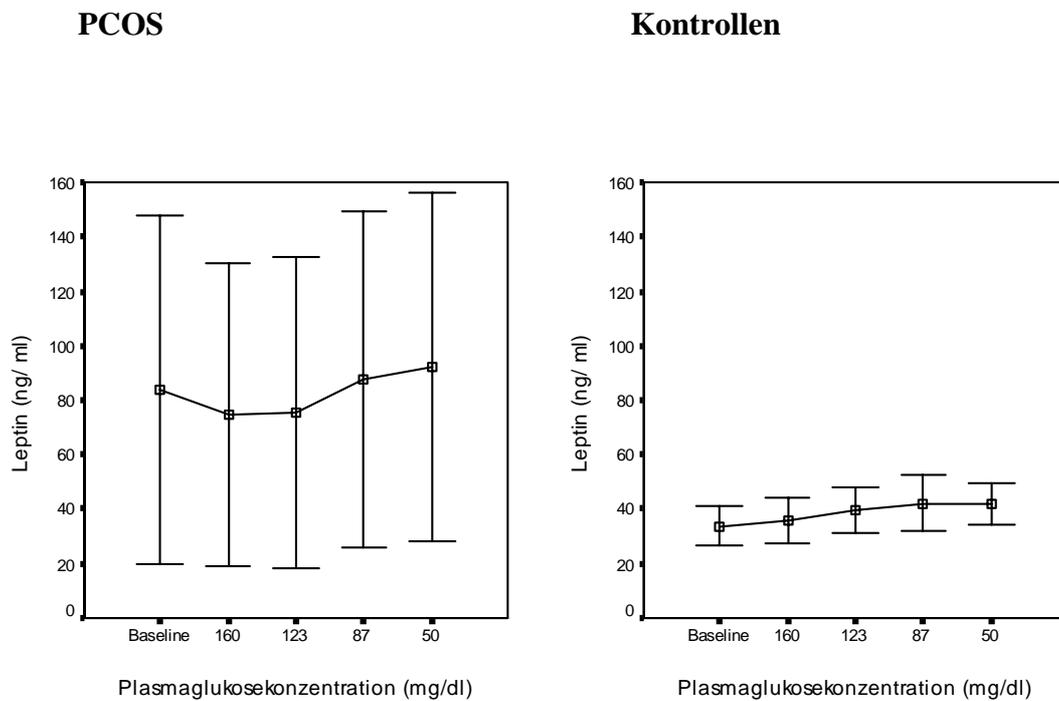


Abb.16: Serum-Leptin-Konzentration der Patientinnen mit PCOS und der Kontrollen unter Änderung der Plasmaglukose-Konzentration

4 Diskussion

4.1 Metabolische Charakteristika

4.1.1 Insulin und C-Peptid

Bei den Patientinnen mit PCOS fiel eine signifikant erhöhte nüchtern Serum-Insulin-Konzentration auf. Diese Beobachtung unterstützt Resultate vorangegangener Arbeiten, in denen oftmals die Kombination eines PCOS und bestehender Hyperinsulinämie beschrieben wurde (Tobrak et al. 2001; Nargis et al., 2003; Tarkun et al., 2004; Topcu et al., 2005). Bereits 1980 wurde von der Auffälligkeit der Hyperinsulinämie bei Patientinnen mit PCOS berichtet. So wurde deutlich, dass das PCOS nicht nur eine endokrine Störung darstellt, sondern auch mit möglichen metabolischen Erkrankungen einhergeht (Burghen et al., 1980). Dunaif sieht als Ursache der Hyperinsulinämie eine kompensatorische Erhöhung der Insulin-Sekretion auf Grund einer peripheren Insulinresistenz. Zusätzlich wurden Defekte der pankreatischen β -Zellen in Form einer übermäßig starken Insulin-Antwort diskutiert (Dunaif und Thomas, 2001). Es wird vermutet, dass eine andauernde Hyperinsulinämie zur peripheren Insulinresistenz führt, indem es nicht nur zur Down-Regulation der Insulin-Rezeptoren, sondern ebenfalls zu einer Down-Regulation der physiologischen Kaskaden auf der Postrezeptor-Ebene kommt (Insel et al., 1980; Baker et al., 1984; Mandarino et al., 1984; Nankervis et al., 1985). Weitere Untersuchungen ergaben, dass neben einer beobachteten Erhöhung der Insulin-Sekretion zusätzlich eine verminderte Insulin-Clearance zur Erhöhung der Insulin-Konzentration beiträgt (O' Meara et al., 1993). Auf Grund einer hyperbolischen Beziehung steigt die Insulin-Sekretion gleich stark, wie die Sensitivität für Insulin sinkt (Bergmann et al., 1996). Unterstützende Ergebnisse fanden sich in der hier vorliegenden Arbeit.

Während des gesamten Versuchablaufes konnte eine signifikant höhere Sekretion von Insulin in der Gruppe der Patientinnen mit PCOS im Vergleich zu den gesunden Frauen der Kontrollgruppe festgestellt werden. Vergleichbare Beobachtungen bei PCOS-Patientinnen sind Untersuchungen von Morin-Papunen et al. und Patel et al. zu entnehmen (Morin-Papunen et al., 2000; Patel et al., 2003). In Bezug auf eine erhöhte Insulin-Sekretion kann die C-Peptid-Konzentration einen Hinweis auf die sekretorische Kapazität der β -Zellen des Pankreas geben (Faber et al., 1978). Während des gesamten Glukose-Clamps der hier vorliegenden Untersuchung fiel bei den PCOS-Patientinnen im Vergleich zu den Kontrollen eine signifikant erhöhte C-Peptid-Konzentration auf. Diese Beobachtung verdeutlicht, dass trotz der exogenen Zufuhr von Insulin während

des hyperinsulinämischen Glukose-Clamps die endogene Insulin-Produktion bei den Patientinnen mit PCOS gegenüber den gesunden Frauen erhöht war. Die für PCOS-Patientinnen charakteristische Steigerung der Insulin-Sekretion und nachstehende Hyperinsulinämie wurden auch von anderen Arbeiten bestätigt (Clampelli et al., 1997; Maliqueo et al., 2003; Lystedt et al., 2005).

4.1.2 Plasmaglukose-Konzentration und Glukosetoleranz

Obwohl sich PCOS-Patientinnen und Kontrollen hinsichtlich des nüchtern gemessenen Glukose-Spiegels nicht unterschieden, benötigten die PCOS-Patientinnen im Vergleich zu den Kontrollen signifikant weniger Glukose während des Glukose-Clamps um die angestrebte Plasmaglukose-Konzentration zu erreichen und zu halten. Zusammen mit den signifikant erhöhten Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen kann dies auf eine reduzierte Glukosetoleranz der PCOS-Patientinnen hinweisen. In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben bezüglich einer verminderten Glukosetoleranz bei Patientinnen mit PCOS. Eine oftmals beobachtete Adipositas wird als mögliche Ursache einer gestörten Glukosetoleranz bei Patientinnen mit PCOS vermutet (Ehrmann et al., 1995; Meirow et al., 1995; Dunaif, 1997; McFarlane et al., 2001). Die Daten der hier vorliegenden Untersuchung können jedoch nur bedingt diesen Verdacht stützen, da sich bei den rekrutierten PCOS-Patientinnen lediglich ein erhöhter, aber nicht signifikant erhöhter BMI im Vergleich zu den Kontrollen herausstellte. Interessanterweise konnten Arbeiten einen direkten Zusammenhang zwischen der Adipositas und einer gestörten Glukosetoleranz beim PCOS widerlegen, indem eine Hyperinsulinämie und Verminderung der Glukosetoleranz auch bei schlanken PCOS-Patientinnen festgestellt wurde (Ciaraldi et al., 1992; Dunaif et al., 1995; Dunaif, 1997). Unterstützt werden diese Erkenntnisse durch Daten, in denen mögliche Ursachen der Insulinresistenz schlanker PCOS-Patientinnen nicht in der Fettmasse, sondern unter anderem in der für PCOS-Patientinnen charakteristischen Hyperandrogenämie zu suchen sind (Elkind-Hirsch et al., 1993; Moghetti et al., 1996). Eine aktuelle schwedische Studie liefert neue Erkenntnisse über den oft diskutierten Zusammenhang einer Adipositas und häufig beobachteten Verminderung der Glukosetoleranz bei PCOS-Patientinnen (Lystedt et al., 2005). In dieser Studie wurden isolierte Adipozyten des abdominalen subkutanen Fettgewebes von PCOS-Patientinnen, Patientinnen mit diagnostizierten DM II ohne PCOS und vergleichbaren BMI mit schlanken und gesunden Frauen einer Kontrollgruppe untersucht. Ziel der Studie war die

Untersuchung der Insulin-Sensitivität und somit die zelluläre Glukoseaufnahme der isolierten Adipozyten in Abhängigkeit von unterschiedlichen Insulin-Konzentrationen. Bemerkenswerterweise wurde bei den PCOS-Patientinnen eine gleich starke Erhöhung des Glukose-Transportes durch Insulin wie in der gesunden Kontrollgruppe ohne PCOS sowie eine höhere Sensitivität der Zellen bezüglich der Insulin-Stimulation im Vergleich zu den Patientinnen mit DM II ohne PCOS festgestellt. Lediglich die maximale Antwort von Insulin war bei den PCOS-Patientinnen im Vergleich zur schlanken und gesunden Kontrollgruppe vermindert. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die Insulin-Sensitivität bezüglich einer insulinstimulierten Glukose-Aufnahme in den subkutanen Adipozyten bei PCOS-Patientinnen zumindest in vitro normal zu sein scheint. Im Gegensatz dazu wurde bei den Patientinnen mit einem manifesten DM II aber fehlendem PCOS eine deutlich reduzierte Insulin-Sensitivität der subkutan entnommenen Adipozyten bei normaler Insulin-Antwort festgestellt (Danielsson et al., 2005). In der hier beschriebenen Untersuchung von Lystedt et al. wurden vor Durchführung der Untersuchung gleiche nüchtern Plasmaglukose-Werte bei den PCOS-Patientinnen und der Kontrollgruppe gefunden, welche durch die oben beschriebenen zellulären Mechanismen durchaus erklärbar wären. Dies entspricht den Beobachtungen der vorliegenden Untersuchung, da ebenfalls vergleichbare nüchterne Plasmaglukose-Werte bei den PCOS-Patientinnen und den Kontrollen festgestellt wurden.

Können vorangegangene Arbeiten diese Ergebnisse stützen (Ciotta et al., 2001; Patel et al., 2003; Metha et al., 2005), finden sich in der Literatur auch widersprüchliche Aussagen hinsichtlich der nüchternen Plasmaglukose-Spiegel bei PCOS-Patientinnen und gesunden Frauen. Tarkun et al. wiesen bei PCOS-Patientinnen erhöhte nüchtern Plasmaglukose-Werte nach, wobei als Ursache eine Hyperinsulinämie, periphere Insulinresistenz und resultierende Störung der Glukosetoleranz beschrieben werden (Tarkun et al., 2004). Auf Grund der genannten Daten wird das PCOS wiederkehrend mit der möglichen Entwicklung eines DM II in Verbindung gebracht (Nargis et al., 2003; Vrbíliková et al., 2004). Unter Berücksichtigung der vorgenannten Aspekte, scheint eine insulinstimulierte zelluläre Glukose-Aufnahme bei den PCOS-Patientinnen durchaus gewährleistet. Dennoch ist zu vermuten, dass eine verminderte Rückkopplung des Insulins eine inadäquate Hypersekretion nach sich zieht. In Folge eines chronischen Dauerstimulus könnte eine Verminderung der suffizienten Rezeptoren auf verschiedenen Ebenen entstehen, so dass sich in einem Art Circulus vitiosus erneut eine gestörte Glukosetoleranz mit verminderter Glukose-Aufnahme entwickeln kann. Zusammenfassend kann durch die Daten der hier vorliegenden Arbeit eine deutlich

erhöhte Insulin-Sekretion sowie eine reduzierte Glukosetoleranz mit folglich vermindert peripherer Glukose-Aufnahme als mehrfach beschriebenes Charakteristikum des PCOS unterstützt werden.

4.2 Gonadotropine

4.2.1 LH vor und während der hyperinsulinämischen Euglykämie

Vor Durchführung des hyperinsulinämischen Glukose-Clamps wurde zwischen den PCOS-Patientinnen und den Frauen der Kontrollgruppe während der Baseline-Phase kein signifikanter Unterschied der LH-Konzentration festgestellt. Eine oftmals beschriebene hohe LH-Konzentration als ein charakteristisches Merkmal bei PCOS-Patientinnen (Ciotta et al., 2001; Patel et al., 2003; Tarkun et al., 2004; Metha et al., 2005; Topcu et al., 2006) kann demzufolge durch Ergebnisse der hier vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden. Zwischen der Baseline-Phase und dem hyperinsulinämisch-euglykämischen Plasmaglukose-Plateau wurde ferner weder in der PCOS-Gruppe noch in der Kontrollgruppe eine Veränderung der LH-Konzentration festgestellt. Somit kann ein Einfluss von Insulin auf die LH-Sekretion während des Glukose-Camps ausgeschlossen werden. Diese Beobachtung geht einher mit Ergebnissen vorheriger Arbeiten (Patel et al., 2003; Metha et al., 2005). Fulghesu et al. haben bei 66 hyperinsulinämischen und 34 normoinsulinämischen Patientinnen nach der Durchführung eines hyperinsulinämisch-euglykämischen Glukose-Clamps einen angenommenen Zusammenhang zwischen der LH-Sekretion und der Insulin-Konzentration widerlegen können (Fulghesu et al., 1999). Vergleichbares berichten Patel et al. nach Durchlauf eines 12-stündigen hyperinsulinämisch-euglykämischen Glukose-Clamps bei 11 PCOS-Patientinnen und 9 gesunden Frauen. Weder in der Kontrollgruppe noch bei den Patientinnen mit PCOS wurde eine Veränderung der LH-Sekretion und LH-Konzentration festgestellt. Ferner blieb die GnRH-stimulierte Antwort der Gonadotropine unverändert in Folge der Insulin-Zufuhr (Patel et al., 2003). Übereinstimmende Resultate sind einer Studie von Rinku et al. zu entnehmen. Hier konnten bei Patientinnen mit PCOS nach einer 20-wöchigen Therapie mit dem insulinsensitivierenden Medikament Pioglitazon (45mg) weder in Abwesenheit noch in Anwesenheit von Insulin Veränderungen der LH-Gesamt-Konzentration, der pulsatilen LH-Amplitude und der Puls-Frequenz beobachtet werden. Lediglich eine signifikante Verbesserung der Insulin-Sensitivität konnte beobachtet werden (Metha et al., 2005). Trotz dieser übereinstimmenden Resultate finden sich in der Literatur auch

widersprüchliche Daten von in vitro und in vivo Untersuchungen. In isolierten und gezüchteten Zellen des Hypophysenvorderlappens (HVL) von Ratten konnte eine Steigerung der GnRH-vermittelten LH-Antwort, eine Zunahme der LH-Freisetzung und der LH-Produktion nach einer Inkubation der Zellen mit Insulin festgestellt werden (Adashi et al., 1981; Soldani et al., 1994; Soldani et al., 1995; Weiss et al., 2003). Lediglich eine Studie findet sich in der Literatur über einen hyperinsulinämisch-euglykämischen Glukose-Clamp bei PCOS-Patientinnen, in welchem eine signifikante Erhöhung der LH-Konzentration verzeichnet werden konnte (Toprak et al., 2001). In unserer Studie konnte weder in der Kontrollgruppe noch bei den Patientinnen mit PCOS ein Einfluss von Insulin auf die LH-Sekretion gezeigt werden. Da in der hier vorliegenden Arbeit nach der Baseline-Phase zunächst eine Hyperglykämie durchlaufen wurde, scheint es möglich, dass es zu einer Art Sättigung der Glykogen-Speicher gekommen ist. Es ist nicht auszuschließen, dass das zu untersuchende Gonadotropin LH während der Euglykämie dadurch beeinflusst war. Dieser Einfluss wäre nur zu vermeiden, wenn Hypo- und Hyperglykämie in zwei verschiedenen Versuchen durchlaufen würden. Dann aber wäre die Vergleichbarkeit durch die Durchführung an zwei verschiedenen Versuchstagen eingeschränkt. Durch den Aufbau des Stufen-Clamps war es möglich Hypo- und Hyperglykämie unter gleichen Versuchsbedingungen zu durchlaufen.

4.2.2 LH während der Hyperglykämie

In der vorliegenden Untersuchung beeinflusst eine Hyperglykämie die LH-Konzentration weder bei den PCOS-Patientinnen noch bei den Kontrollen. In der Literatur finden sich keine vergleichbaren Daten zur Beeinflussung von weiblichen Gonadotropinen durch eine Hyperglykämie. Yilmaz et al. konnten bei männlichen Probanden mit erektiler Dysfunktion und Infertilität in der Anamnese während einer induzierten Hyperglykämie keine Änderung des LH-Spiegels ausmachen (Yilmaz et al., 2001). Auf Grund der wenigen Daten bezüglich des Einflusses einer Hyperglykämie auf die weiblichen Gonadotropine sind weitere Studien erstrebenswert um die hier beobachteten Daten vergleichen und die Pathogenese des PCOS besser verstehen zu können. In der Literatur finden sich Hinweise, dass eine Anpassung der Plasmaglukose-Konzentration zwischen dem zentralen Nervensystem und dem peripheren Blutsystem ungefähr 20 Minuten beansprucht (Abi-Saab et al., 2002). Eindeutige Daten existieren jedoch nicht. Um sicherzustellen, dass nach der Änderung der Plasmaglukose-

Konzentration die Antwort der Hormone erfolgt und ein Gleichgewicht entstanden ist, wäre eine längere Plateau-Dauer mit der jeweils angestrebten Plasmaglukose-Konzentration wünschenswert. Da das Ziel der hier vorliegenden Arbeit jedoch ein Stufen-Clamp war, um unter gleichen Versuchsbedingungen bei den gleichen Probanden an einem Tag mehrere Plasmaglukose-Konzentrationen zu durchlaufen, hätte eine weitaus längere Plateau-Dauer eine den Probandinnen nicht zumutbar längere Versuchsdauer bedeutet.

4.2.3 LH während der Hypoglykämie

In der hier vorliegenden Arbeit konnte nach Durchlaufen der Hypoglykämie weder bei den PCOS-Patientinnen noch bei den Kontrollen eine Beeinflussung der LH-Sekretion nachgewiesen werden. In der Literatur existieren bisher keine Daten zum Einfluss des Plasmaglukose-Spiegels auf die Gonadotropin-Sekretion bei Frauen. Die wenigen Studien in der Literatur basieren lediglich auf Tierversuchen oder klinischen Studien mit männlichen Probanden. Deichsel et al. beobachteten nach einer 10-stündigen sowie einer kurzzeitig insulininduzierten Hypoglykämie bei Schafen keine erfassbaren Veränderung der LH-Konzentration (Deichsel et al., 2005). Ähnliche Beobachtungen erbrachte eine türkische Studie, in der die endokrinologischen Parameter von männlichen Patienten mit Infertilität und erektiler Dysfunktionen während einer Hypoglykämie untersucht wurden. Auch hier wurden keine Veränderungen der LH-Konzentration festgestellt (Yilmaz et al., 2001).

Gegensätzliche Beobachtungen konnten Oltmanns et al. verzeichnen. Die Autoren fanden bei Männern eine signifikante Abnahme der LH-Konzentration während einer Hypoglykämie im Vergleich zu einer Euglykämie. In dieser Studie wurden bei 30 männlichen Probanden hyperinsulinämisch-hypoglykämische Clamp-Versuche mit zwei verschiedenen Insulin-Dosierungen durchgeführt. In der Gruppe mit einer niedrigeren Hyperinsulinämie sank die LH-Konzentration in der Hypoglykämie bereits nach 30 Minuten. Nach 120 Minuten bestand ein signifikanter Unterschied der LH-Konzentration im Vergleich zur Euglykämie. In der Gruppe mit der höheren Insulin-Dosis wurde erst nach 210 Minuten der Hypoglykämie ein signifikanter Unterschied zur Euglykämie registriert. Schlussfolgernd veranschaulichen die Daten, dass vielmehr eine Hypoglykämie als das Insulin selbst eine Abnahme der LH-Konzentration bewirkt (Oltmanns et al., 2001). Das Absinken des LH-Spiegels in der Hypoglykämie steht im

Gegensatz zu den Beobachtungen unserer Studie und deutet somit auf einen Geschlechtsdimorphismus hin.

Um diese Frage abschließend zu klären bedarf es jedoch weiterer Studien. Möglicherweise ist die fehlende Veränderung der LH-Konzentration während der Hypoglykämie in unserer Studie auf eine kürzere Hypoglykämie-Dauer zurückzuführen. Wie bereits oben diskutiert, ist es nicht auszuschließen, dass bei einer längeren Versuchsdauer eine Veränderung zu beobachten gewesen wäre. Des Weiteren ist eine fehlende Beeinflussung von LH durch die anfänglich durchlaufene Hyperglykämie und folgender Aufsättigung der Glykogen-Speicher nicht auszuschließen. In der oben beschriebenen Studie von Oltmanns et al. wurden bei der niedrigeren Insulindosierung bereits nach 30 Minuten ein Absinken des LH-Spiegels registriert. Daher wurde eine Dauer der Hypoglykämie von 30 Minuten in dem dieser Arbeit zugrunde liegenden Versuchsaufbau gewählt. Zum anderen wäre in dem Versuchsaufbau eines Stufen-Clamps eine längere Dauer der einzelnen Plateaus für die Probandinnen aufgrund der zu langen Versuchsdauer und der damit verbundenen hohen Anzahl an Blutentnahmen nicht zumutbar gewesen.

4.2.4 FSH vor und während der hyperinsulinämischen Euglykämie

Bei den PCOS-Patientinnen fielen während der Baseline-Phase signifikant niedrigere FSH-Konzentrationen im Vergleich zu den Kontrollen auf. In der Literatur finden sich diesbezüglich sehr unterschiedliche Aussagen. Morin-Papunen et al. berichten von identischen Resultaten für schlanke PCOS-Patientinnen im Vergleich zu schlanken Kontrollen. Bei übergewichtigen PCOS-Patientinnen war der FSH-Wert im Vergleich zu übergewichtigen Kontrollen lediglich gering vermindert, ohne jedoch eine statistische Signifikanz zu erreichen (Morin-Papunen et al., 2000). Dem gegenüber stehen Arbeiten, welche von vergleichbaren (Ciotta et al., 2001; Topcu et al., 2005) oder gar erhöhten FSH-Werten (Tarkun et al., 2004) bei PCOS-Patientinnen verglichen mit gesunden Frauen berichten. Zwischen der Baseline-Phase und dem hyperinsulinämisch-euglykämischen Plasmaglukose-Plateau konnte weder bei den PCOS-Patientinnen noch bei den Kontrollen eine Veränderung der FSH-Konzentration festgestellt werden. Diese Daten veranschaulichen, dass Insulin keinen Einfluss auf die FSH-Sekretion ausübt. Vergleichbares kann einer ähnlichen Arbeit von Tobrak et al. entnommen werden (Toprak et al., 2001). In einer bereits genannten Arbeit von Patel et al. wurde neben LH auch FSH unter dem Einfluss von Insulin bestimmt. Nach

Durchführung eines 12-stündigen hyperinsulinämischen und euglykämischen Glukose-Clamps bei 11 PCOS-Patientinnen und 9 gesunden Frauen wurde ebenso weder in der Kontrollgruppe noch bei den Patientinnen mit PCOS eine Veränderung FSH-Konzentration festgestellt (Patel et al. 2003). Somit können die Beobachtungen eines fehlenden Einflusses von Insulin auf die FSH-Konzentration der hier vorliegenden Arbeit unterstützt werden. Dennoch gilt auch hier die Einschränkung, dass eine vorausgegangene Hyperglykämie des hier durchgeführten Stufen-Clamps sowie die Dauer des Euglykämie-Plateaus von 30 Minuten die FSH-Sekretion beeinflusst haben können, so dass weitere Untersuchungen im Bezug auf die FSH-Sekretion während einer euglykämischen Hyperinsulinämie erstrebenswert sind.

4.2.5 FSH während der Hyperglykämie

In der Kontrollgruppe führte die Hyperglykämie zu einer signifikanten Abnahme des FSH-Spiegels, während bei den PCOS-Patientinnen keinerlei Veränderungen der FSH-Sekretion in dieser Phase des Glukose-Clamps beobachtet wurden. Bei den PCOS-Patientinnen, welche im Gegensatz zu den untersuchten Kontrollen eine Minderung der Glukosetoleranz aufweisen und ähnlich einer diabetogenen Stoffwechsellage wiederholte Hyperglykämien gewohnt sein werden, könnte möglicherweise eine Art Gewöhnung zu einer fehlenden Veränderung der FSH-Werte geführt haben. Dies könnte erklären, warum eine signifikante Abnahme der FSH-Werte, wie sie in der Kontrollgruppe während der Hyperglykämie zu beobachten ist, bei den PCOS-Patientinnen nicht auftritt. Literatur hierzu gibt es bisher nicht. Andererseits erscheint uns eine Abnahme der FSH-Sekretion infolge einer Hyperglykämie nicht plausibel und kann von uns nicht erklärt werden. Es dürfte sich hierbei um eine zufällige Veränderung handeln. Um dies abschließend zu klären bedarf es weiterer Untersuchungen. Bisher wurde der Einfluss einer Hyperglykämie auf die FSH-Sekretion bei Frauen nicht untersucht.

Die wenig vorhandenen Daten in der Literatur wurden an männlichen Probanden erhoben. Yilmaz et al. fanden in der oben zitierten Arbeit bei Männern mit Infertilität oder erektiler Dysfunktion keine Änderungen des FSH-Spiegels durch eine Hyperglykämie (Yilmaz et al., 2001).

Zur weiteren Klärung des Einflusses einer Hyperglykämie auf die FSH-Sekretion bedarf es daher weiterer Studien. Insbesondere erscheinen ähnliche Untersuchungen bei gesunden Frauen und PCOS-Patientinnen wünschenswert, welche näheren Aufschluss

zur möglichen Beeinflussung der Gonadotropine durch die Plasmaglukose-Konzentration und durch Insulin geben können.

4.2.6 FSH während der Hypoglykämie

In der hier vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die FSH-Sekretion sowohl bei den Kontrollen als auch bei PCOS-Patientinnen durch eine Hypoglykämie nicht beeinflusst wird. Diesbezüglich sind der Literatur nur wenig vergleichbare Daten zu entnehmen, wobei keine Daten zum Einfluss des Plasmaglukose-Spiegels auf die FSH-Konzentration bei gesunden Frauen existieren. Lediglich zwei Arbeiten können von vergleichbaren Ergebnissen berichten, wobei sich die Daten erneut auf männliche Probanden beziehen. In der bereits beschriebenen Clamp-Studie von Oltmanns et al. beeinflusste eine Hypoglykämie die FSH-Sekretion nicht (Oltmanns et al., 2001). Eine von Yilmaz et al. durchgeführte und ebenfalls zuvor erwähnte Untersuchung erbrachte während der Hypoglykämie ebenso keinerlei Veränderung bei männlichen Probanden (Yilmaz et al., 2001). Da bisher keine weiteren Daten bezüglich der FSH-Sekretion unter einer Hypoglykämie existieren, sind weitere Untersuchungen insbesondere an gesunden Frauen und PCOS-Patientinnen dringend erforderlich.

4.3 Prolaktin

4.3.1 Prolaktin vor und während der Euglykämie

Vor Durchführung des Glukose-Clamps fielen bei den PCOS-Patientinnen signifikant niedrigere Prolaktin-Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Diese Beobachtung ist erstaunlich und widerspricht der Literatur. Lediglich eine Studie berichtet ebenfalls von niedrigeren Prolaktin-Werten bei PCOS-Patientinnen (Dahlgren et al., 1992). In der Literatur finden sich jedoch widersprüchliche Daten zu Prolaktin-Werten bei PCOS-Patientinnen und noch immer scheint die Rolle von Prolaktin beim PCOS unklar. Einige Studien berichten bei PCOS-Patientinnen von ähnlichen Prolaktin-Werten wie bei gesunden Frauen (Ciotta et al., 2001; Patel et al., 2003; Topcu et al., 2005), andere Studien wiederum von erhöhten Prolaktin-Werten im Vergleich zu gesunden Probandinnen (Yoshihito-Kondoh et al., 1999; Bahceci et al., 2003). Sowohl in klinischen Studien als auch in Tierversuchen wird ein direkter Zusammenhang zwischen einer Hyperprolaktinämie und einer bei PCOS-Patientinnen häufig beschriebenen Verminderung der Glukosetoleranz und Erhöhung der Insulinresistenz

angenommen (Gustafson et al., 1980; Seki und Nagata, 1991; Reis et al., 1997). Dazu untersuchten Tuzcu et al. die Insulin-Sensitivität bei 30 Patientinnen mit einer Hyperprolaktinämie und 30 gesunden Probandinnen einer Kontrollgruppe. Bei den Patientinnen mit einer nachgewiesenen Hyperprolaktinämie wurden eine Minderung der Insulin-Sensitivität sowie eine signifikant höhere Insulin-Sekretion und Insulin-Konzentration festgestellt (Tuzcu et al., 2003). Da bei den PCOS-Patientinnen der hier vorliegenden Arbeit bereits während der Baseline-Phase signifikant niedrigere Prolaktin-Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe bei gleichzeitig signifikant hohen Serum-Insulin-Spiegel auffielen, kann ein Insulinresistenz- und Glukoseintoleranz-induzierender Effekt gesondert durch Prolaktin hier nicht bestätigt werden. Bereits 1954 vermuteten Forbes et al. einen möglichen Zusammenhang zwischen beobachteten polyzystischen Ovarien und einer Hyperprolaktinämie bei Frauen, welche zusätzlich eine Amenorrhoe und Galaktorrhoe aufwiesen (Forbes et al., 1954). Murdoch et al. fanden bei 62 PCOS-Patientinnen im Vergleich zu Kontrollpatientinnen keinen Unterschied hinsichtlich der Prolaktin-Werte im Tagesverlauf. Beobachtete Schwankungen und temporäre Erhöhungen der Werte wurden von den Autoren als Folge von Stress, Nahrungszufuhr und Schlafeinfluss interpretiert (Murdoch et al., 1986). Vergleichbare Ergebnisse erbrachte eine Studie von Minakami et al., in welcher nur fünf von 72 Patientinnen mit den endokrinologischen Merkmalen eines PCOS eine Hyperprolaktinämie aufwiesen. Erstaunlicherweise ergab eine zweite Untersuchung der fünf Probandinnen mit einer zuvor beobachteten Hyperprolaktinämie normale Prolaktin-Werte, so dass die Autoren auch hier von einer vorübergehenden Erhöhung der Prolaktin-Werte ausgehen (Minakami et al., 1988). Auf Grund der geschilderten Beobachtungen können die niedrigeren Prolaktin-Werte der Patientinnen mit PCOS in der hier vorliegenden Arbeit die genannten Thesen unterstützen, dass eine Hyperprolaktinämie vielschichtige Ursachen haben kann und nicht direkt mit dem PCOS verbunden sein muss.

Unter dem Einfluss der Hyperinsulinämie veränderten sich bei den Kontrollen in der Euglykämie die Prolaktin-Werte im Vergleich zur Baseline-Phase nicht. Im Gegensatz dazu stiegen die Prolaktin-Werte bei den PCOS-Patientinnen in dieser Versuchsphase über das Niveau der Baseline-Phase, wobei für diese Veränderung der Werte keine statistische Signifikanz ausgemacht werden konnte. Übereinstimmende Beobachtungen finden sich in einer vorherigen Arbeit, in welcher ein angenommener positiver Effekt des Insulins auf die Prolaktin-Sekretion untersucht wurde (Weiss et al., 2003). Weiss et al. untersuchten an isolierten Zellen des HVL von weiblichen Ratten den möglichen

Einfluss von sechs unterschiedlichen Insulin-Konzentrationen auf die Prolaktin-Sekretion. Im Anschluss an eine 24-stündige Inkubationszeit mit Insulin wurden die Zellen zusätzlich über einen Zeitraum von 3 Stunden mit Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) stimuliert. Es konnte ein deutlicher, aber nicht signifikanter Anstieg der Prolaktin-Sekretion nach der Inkubation mit Insulin und einer anschließenden Stimulation mit TRH verzeichnet werden (Weiss et al., 2003). Die geschilderten Veränderungen während der hyperinsulinämischen Euglykämie der hier vorliegenden Untersuchung können somit die These unterstützen, dass Patientinnen durch eine Hyperinsulinämie ebenfalls eine Hyperprolaktinämie aufweisen können. Da die Prolaktin-Sekretion zudem durch Stress stimuliert wird, ist nicht auszuschließen, dass die Versuchssituation und die vorausgehende Versuchsdauer die Prolaktin-Sekretion zum Zeitpunkt der Blutabnahme in unserer Studie zusätzlich beeinflusst haben kann. Der Einfluss von subjektivem Stress der Probanden ist jedoch in keiner klinischen Studie und keiner experimentellen Versuchssituation auszuschließen und daher bei allen Studien zu berücksichtigen.

4.3.2 Prolaktin während der Hyperglykämie

In Folge der Hyperglykämie konnte sowohl bei den PCOS-Patientinnen als auch in der Kontrollgruppe eine Abnahme der Serum-Prolaktin-Konzentration beobachtet werden. Dabei erwiesen sich die festgestellten Veränderungen der Werte lediglich in der Kontrollgruppe als statistisch signifikant. Die fehlende Signifikanz in der PCOS-Gruppe könnte durch die geringe Gruppengröße bedingt sein.

Die Daten zeigen, dass eine hohe Plasmaglukose-Konzentration zu einer Verminderung der Prolaktin-Sekretion führen kann, wobei bei den PCOS-Patientinnen zusätzliche Faktoren eine geringere Hemmung der Prolaktin-Sekretion zu bewirken scheinen. Der Einfluss einer Hyperglykämie auf die Prolaktin-Sekretion bei Frauen wurde bisher kaum untersucht.

Der weniger starke Abfall der Prolaktin-Konzentration in der PCOS-Gruppe könnte im Rahmen der gezeigten verminderten Glukosetoleranz durch eine prä-diabetischen Stoffwechsellaage bedingt sein, die zu einer Gewöhnung an eine hyperglykämische Stoffwechselsituation geführt haben kann. Außerdem könnte die bereits vor dem Versuch hohen Insulin-Konzentrationen bei den PCOS-Patientinnen einen geringeren Abfall des Prolaktins verursacht haben. Die durch Insulin beschriebene (Weiss et al., 2003) und ebenfalls in der hier vorliegenden Untersuchung beobachtete Sekretions-

Steigerung des Prolaktins während der Euglykämie könnte zu einer Verminderung des senkenden Effekts geführt haben.

Rousso et al. untersuchten die Prolaktin-Sekretion in Folge einer Hyperglykämie nach Durchführung eines OGTT anhand von 50 Probandinnen, unterteilt in fünf Gruppen mit einem PCOS, einer Insulinresistenz, einer Akanthosis nigricans, einem pathologischen BMI oder einem normalen BMI. Es konnte eine Abnahme der Werte in allen fünf Gruppen verzeichnet werden. Eine signifikante Senkung der Serum-Prolaktin-Konzentration konnte jedoch nur in zwei Gruppen mit dem gemeinsamen Charakteristikum eines normalen BMI beobachtet werden. Bemerkenswerterweise handelte es sich dabei um die Kontrollgruppe und um die Gruppe der PCOS-Patientinnen. Im Vergleich dieser beiden Gruppen wurde eine stärkere Abnahme der Werte in der gesunden Kontrollgruppe beobachtet. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine Hyperglykämie zu einer Hemmung der Prolaktin-Sekretion führt, jedoch ein gewisser Grad an Fettleibigkeit zusätzlich einen störenden Einfluss auf die beobachtete Sekretions-Hemmung von Prolaktin ausüben kann (Rousso et al., 1997). Da in der hier vorliegenden Untersuchung bei den PCOS-Patientinnen ein höherer, wenn auch nicht signifikant erhöhter BMI im Vergleich zur Kontrollgruppe auffiel, kann dies die signifikant stärkere Abnahme der Serum-Prolaktin-Konzentration in der Kontrollgruppe erklären. Eine Beeinflussung der Sekretion von Prolaktin durch eine Adipositas kann wiederum durch eine geringe Glukosetoleranz im Sinne einer prä-diabetogenen Stoffwechsellage und eine Hyperinsulinämie bei adipösen Frauen zurückzuführen sein.

4.3.3 Prolaktin während der Hypoglykämie

Bei den PCOS-Patientinnen stiegen die Prolaktin-Werte während der Hypoglykämie über das Niveau der Baseline-Phase an, jedoch erwies sich diese Veränderung als statistisch nicht signifikant. In der Kontrollgruppe fanden sich dagegen keine Veränderungen der Prolaktin-Sekretion während der Hypoglykämie.

In Bezug auf die Prolaktin-Sekretion während einer insulininduzierten Hypoglykämie finden sich nur wenige und sehr unterschiedliche Angaben in der Literatur. Im Fokus einer bereits beschriebenen türkischen Untersuchung stand neben der FSH- und LH-Sekretion auch die Veränderung von Prolaktin in Folge einer Hypoglykämie bei männlichen Patienten. Die Hypoglykämie beeinflusste die Prolaktin-Sekretion in dieser Studie nicht (Yilmaz et al., 2001). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine tierexperimentelle Studie an Affen (Quabbe et al., 1990). Im Gegensatz dazu stehen

Arbeiten, welche ein Ansteigen der Prolaktin-Konzentrationen in Folge einer Hypoglykämie feststellen konnten (Nathan et al., 1979; Williams et al., 1987; Amsterdam und Maislin, 1991; Kinsley et al., 1996). Möglicherweise ist die Erhöhung des Prolaktin-Spiegels während der Hypoglykämie sowohl bei den PCOS-Patientinnen als auch in der Kontrollgruppe der hier vorliegenden Arbeit stressinduziert. In der hier vorliegenden Untersuchung zeigte sich in der Kontrollgruppe zwar während der Hypoglykämie keine Veränderung der Prolaktin-Sekretion im Vergleich zur Baseline-Phase, jedoch ein signifikanter Anstieg im Vergleich zur vorausgehenden Hyperglykämie. Da die Prolaktin-Werte in der Kontrollgruppe während der Hyperglykämie stärker abfielen und im anschließenden Verlauf stetig anstiegen, ergibt sich möglicherweise durch den anfänglichen Abfall und folgenden Anstieg der Werte keine statistische Signifikanz in Relation zur Baseline-Phase. Das Ansteigen der Prolaktin-Werte zwischen der Hyper- und der Hypoglykämie zeigte jedoch eine statistische Signifikanz. Diese Beobachtung lässt am ehesten eine stressinduzierte Reaktion vermuten, da man davon ausgehen kann, dass gesunde Frauen der Kontrollgruppe im Gegensatz zu den PCOS-Patientinnen weniger Schwankungen der Plasmaglukose-Konzentration in Form einer prä-diabetischen Stoffwechsellage mit einer begleitenden Hyperglykämie unterliegen und diese nicht gewohnt sind. Somit scheint es denkbar, dass die Kontrollen stärker in Form von Stress auf die versuchsbedingten Veränderungen der Plasmaglukose-Konzentration reagierten als die PCOS-Patientinnen, bei denen für diese Veränderungen lediglich einen Trend und keine statistische Signifikanz ausgemacht werden konnte. Die fehlende statistische Signifikanz in der PCOS-Gruppe kann jedoch auch durch die geringe Gruppengröße bedingt sein.

Oltmanns et al. untersuchten den Einfluss einer Hypoglykämie auf die Prolaktin-Sekretion bei 15 gesunden Männern anhand eines hyperinsulinämischen, hypoglykämischen Glukose-Clamps. Um die Auswirkung einer Hypoglykämie auf die Hormone und eine mögliche gegenseitige Interaktion der Hormone zu untersuchen, wurden drei Clamp-Versuche an zwei Tagen durchgeführt. Während des ersten Versuches konnte ein signifikanter Anstieg der Serum-Prolaktin-Konzentration verzeichnet werden. Auch bei der Wiederholung des hypoglykämischen Glukose-Clamps am Folgetag wurde eine signifikante Erhöhung der Werte beobachtet, welche jedoch im Vergleich zum ersten Versuch sowie nach Durchführung eines zweiten Versuches am Vortag abgemildert war. Oltmanns et al. konnten daher zeigen, dass die Hypoglykämie zu einer Sekretionssteigerung führte, die Sekretion aber bei wiederholter

Hypoglykämie adaptiert. Gleichzeitig wurde eine Steigerung der Kortisol-Sekretion in Folge der Hypoglykämie verzeichnet, welche im letzten Versuchsdurchlauf ebenfalls eine ähnliche Adaptation wie Prolaktin aufwies (Oltmanns et al., 2005). Der Anstieg des Kortisols ist als charakteristische Stressantwort in Folge der Hypoglykämie zu werten (Engler et al., 1989; Caraty et al., 1990; Oltmanns et al., 2001; Li et al., 2003). Folglich ist der Anstieg der Prolaktin-Sekretion auf den durch die Hypoglykämie induzierten Stress zurückzuführen und kann durch Daten der hier vorliegenden Arbeit unterstützt werden. Akema et al. konnten eine gleichzeitige Erhöhung der Prolaktin-Sekretion durch ein Ansteigen des Kortikotropin-Releasing-Hormons in Folge von Stress im Tierversuch nachweisen, so dass eine mögliche Interaktion auch hier anzunehmen ist (Akema et al., 1995).

4.4 Leptin

4.4.1 Leptin vor und während der hyperinsulinämischen Euglykämie

Bei den PCOS-Patientinnen fielen vor Durchführung des Glukose-Clamps signifikant höhere Leptin-Konzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Es ist denkbar, dass der höhere BMI der PCOS-Patientinnen für diese Beobachtung verantwortlich ist. Andere Studien konnten bereits zeigen, dass ein erhöhter BMI (Brzechffa et al., 1996), aber auch eine gleichzeitig existierende Hyperinsulinämie unabhängig vom Körperfett (Ryan und Elahi, 1996; Couillard et al., 1997) mit erhöhten Leptin-Konzentrationen bei PCOS-Patientinnen verbunden ist. Es wäre günstiger gewesen, eine nach dem BMI-gematchte Gruppe an PCOS-Patientinnen und Kontrollen zu untersuchen. Ein Ziel dieser Studie war es jedoch den Einfluss von Änderungen des Glukose-Spiegels bei gesunden, normalgewichtigen Frauen zu untersuchen, da hierzu bisher sehr wenig Daten vorliegen. Die Untersuchung von gesunden, normalgewichtigen Frauen ist notwendig als Vergleichsbasis um diese mit PCOS-Patientinnen und -in Folgestudien mit gesunden, übergewichtigen Frauen zu untersuchen. Daher wäre es besser gewesen normalgewichtige PCOS-Patientinnen zu betrachten, obwohl die Mehrheit der PCOS-Patientinnen übergewichtig ist. Es erwies sich jedoch als sehr schwierig PCOS-Patientinnen zu rekrutieren, die keinerlei hormonelle Therapie oder Kinderwunsch-Therapie erhielten, so dass auf ein Matching bezüglich des BMI verzichtet werden musste. So wurde in dieser Untersuchung eine Gruppe „typischer“ PCOS-Patientinnen ausgewählt. Aus diesem Grund und auch auf Grund der Gruppengröße ist diese Untersuchung als Pilot-Studie zu werten ist. In Folgestudien sollte jedoch ein Matching

bezüglich des BMI durchgeführt werden. Bei den PCOS-Patientinnen der hier vorliegenden Arbeit fielen neben dem höheren BMI zudem eine erniedrigte Glukosetoleranz sowie signifikant höhere Insulin-Spiegel auf, welche ebenso zu einer Steigerung der Leptin-Sekretion führen können. In vivo als auch in vitro Untersuchungen konnten nachweisen, dass Insulin zu einem deutlichen Anstieg der Leptin-Sekretion führt (Saladin et al., 1995; Hardie et al., 1996). Während der hyperinsulinämischen Euglykämie wurde bei den PCOS-Patientinnen ein Ansteigen der Serum-Leptin-Konzentration festgestellt, wobei diese Veränderung keine statistische Signifikanz zeigte. Dies liegt wahrscheinlich darin begründet, dass sich nach einem anfänglichen Absinken der Werte während der Hyperglykämie die Leptin-Werte erneut dem Baseline-Niveau näherten. Im Gegensatz dazu kam es bei den Kontrollen in der Euglykämie zu einem signifikanten Anstieg der Leptin-Konzentration im Vergleich zur Baseline-Phase, welche durch den gesamten Versuchsverlauf zu beobachten war. Damit erhärtet sich der Verdacht, dass Insulin zu einer Zunahme der Leptin-Sekretion führen kann (Schmitz et al., 1997; Wellhoerner et al., 2000). Es ist anzunehmen, dass bei einer längeren Plateau-Dauer ein weiterer Anstieg der Leptin-Sekretion zu beobachten gewesen wäre. Für die Probandinnen hätte das aber auch eine nicht zumutbar längere Versuchs-Dauer und höhere Anzahl an Blutentnahmen bedeutet.

4.4.2 Leptin während der Hyperglykämie

In der Kontrollgruppe konnte während der hyperinsulinämischen Hyperglykämie ein signifikanter Anstieg der Leptin-Konzentration über das Baseline-Niveau hinaus festgestellt werden. Im Gegensatz dazu kam es bei den PCOS-Patientinnen zu einem leichten Absinken der Werte ohne statistische Signifikanz. Dennoch lagen die Leptin-Konzentrationen in dieser Phase wie auch während des gesamten Glukose-Clamps signifikant über dem Niveau der Kontrollgruppe. In der Literatur finden sich sehr wenige Daten zum Einfluss einer Hyperglykämie auf die Leptin-Sekretion. Boden et al. fanden nach einer 72-stündigen Hyperinsulinämie eines eu- und hyperglykämischen Glukose-Clamps ein dosisabhängiges Ansteigen der Leptin-Werte bei männlichen Probanden. Währenddessen zeigte eine alleinige Hyperglykämie keinen Effekt auf die Leptin-Freisetzung (Boden et al., 1997). Diese Daten können veranschaulichen, dass - ähnlich wie in der hyperinsulinämischen Euglykämie der hier vorliegenden Arbeit angenommen- vielmehr das Insulin als die Plasmaglukose-Konzentration zu einer Zunahme der Leptin-Werte geführt hat. Gegenteiliges kann lediglich einer

Untersuchung entnommen werden, in welcher nach einer 2-stündigen Hyperinsulinämie und 1-stündigen Hyperglykämie kein beeinflussender Effekt auf die Leptin-Konzentration nachgewiesen werden konnte (Ryan und Elahi, 1996). Hier ist jedoch auch zu diskutieren, ob die Versuchsdauer in der Studie von Ryan und Elahi lang genug war um eine Veränderung der Leptin-Sekretion zu beobachten (Ryan und Elahi, 1996).

4.4.3 Leptin während der Hypoglykämie

Bei den PCOS-Patientinnen wurde während der Hypoglykämie ein signifikanter Anstieg der Leptin-Werte im Vergleich zur Baseline-Phase beobachtet. In der Kontrollgruppe blieben die Leptin-Konzentrationen dagegen auf dem Niveau der Euglykämie, lagen aber dennoch signifikant über dem Baseline-Niveau. Auch hier scheint für die beschriebenen Veränderungen der Leptin-Konzentration in beiden Gruppen eher der Einfluss des Insulins als die Abweichung der Plasmaglukose-Konzentration verantwortlich zu sein.

In einer Arbeit von Frühwald-Schultes et al. wurden die Leptin-Konzentrationen während eines 6-stündigen hypoglykämischen Glukose-Clamps bei 15 gesunden Männer und 15 Männer mit einer induzierten Insulinresistenz verglichen. Bemerkenswerterweise wurde bei den Kontrollen ein Ansteigen der Leptin-Werte um 25,4% beobachtet. In der Gruppe der insulinresistenten Probanden waren dagegen keine Veränderungen der Leptin-Werte zu verzeichnen. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine Insulinresistenz und Minderung der Glukosetoleranz einen abnehmenden stimulatorischen Effekt von Insulin auf die Leptin-Sekretion bewirken (Frühwald-Schultes et al., 2002). Diese Annahme kann die Beobachtungen der hier vorliegenden Arbeit unterstützen. Die Leptin-Konzentrationen lagen bei den PCOS-Patientinnen zwar sowohl in der Baseline-Phase als auch während des gesamten Glukose-Clamps signifikant über den Werten der Kontrollgruppe, jedoch war die Zunahme der Leptin-Sekretion im Versuchsverlauf durch eine anfängliche Abnahme geringer ausgeprägt. Die herabgesetzte Glukosetoleranz und die erhöhte endogene Insulin-Sekretion können die Zunahme der Leptin-Sekretion gehemmt haben.

Der zuvor beschriebene stimulatorische Effekt von Insulin auf die Leptin-Sekretion (Saladin et al., 1995; Janik et al., 1997; Machinal et al., 1999) konnte dagegen bei den Kontrollen der hier vorliegenden Arbeit bereits nach einer 30-minütigen Hyperinsulinämie zu Beginn des Glukose-Clamps festgestellt werden.

Der Einfluss einer Hypoglykämie auf die Leptin-Sekretion wurde bisher sehr wenig untersucht. Es finden sich in der Literatur widersprüchliche Daten hierzu. Nach einer 52-stündigen Nahrungskarenz bei jeweils fünf schlanken und fünf fettleibigen Probanden wurde eine 60-70%-ige Abnahme der Leptin-Werte festgestellt (Boden et al., 1996). Ähnliche Beobachtungen konnten an Hand eines hyperinsulinämischen und hypoglykämischen Glukose-Clamps gemacht werden. Wie in der hier vorliegenden Untersuchung wurde ebenfalls eine Hypoglykämiedauer von 30min erreicht, in der eine signifikante Abnahme der Leptin-Werte sowohl bei 24 gesunden Männern als auch bei 23 gesunden Frauen beschrieben wurde (Dandoval et al., 2003). Des Weiteren finden sich in der Literatur Daten, welche weder bei gesunden noch bei insulinresistenten Probanden die vermutete Veränderung der Leptin-Konzentration und Leptin-Sekretion nach Durchführung eines 100-minütigen euglykämischen und hyperinsulinämischen Glukose-Clamp zeigten (Prately et al., 1996). Diese Arbeiten stützen die Annahme, dass es sich bei den in unserer Arbeit beobachteten Änderungen der Leptin-Sekretion am ehesten um einen Effekt des Insulins handelt, nicht aber um den Effekt der Änderung des Glukose-Spiegels. Weiterhin scheint bei den PCOS-Patientinnen die verminderte Glukosetoleranz und ein signifikant erhöhter Insulin-Spiegel im Zusammenhang mit einem gleichzeitig erhöhten BMI für die verminderte Antwort der Leptin-Sekretion im Vergleich zu den gesunden Kontrollen verantwortlich zu sein.

4.5 Schlussfolgerung

Durch diese Clamp-Studie konnte der Einfluss einer Änderung des Glukose-Spiegels auf die Sekretion von LH, FSH, Prolaktin und Leptin bei einem Kollektiv gesunder, normalgewichtiger Frauen beschrieben werden. Dies ist bedeutsam, da es bisher hierzu, insbesondere bei Frauen, sehr wenige Untersuchungen gibt. Parallel konnte eine kleine Gruppe an PCOS-Patientinnen untersucht werden. Dies ist aufgrund der geringen Anzahl an PCOS-Patientinnen als Pilot-Arm der Studie zu werten. Ein statistischer Vergleich der beiden Gruppen ist daher sehr vorsichtig zu interpretieren. Durch den vorliegenden hyperinsulinämischen Stufen-Clamp konnte gezeigt werden, dass kurzfristige Veränderungen der Plasmaglukose-Konzentration die LH-Konzentration weder bei gesunden Frauen noch bei PCOS-Patientinnen beeinflussen. Die FSH-Konzentration sank bei den Kontrollen in der Hyperglykämie. Dies können wir jedoch nicht erklären und es erscheint uns nicht plausibel. Daher gehen wir davon aus, dass diese Veränderung eher zufällig ist, was jedoch in Folgestudien weiter untersucht werden muss.

Der Prolaktin-Spiegel sank in beiden Gruppen in der Hyperglykämie und stieg in der Hypoglykämie. Bei der Veränderung des Prolaktin-Spiegels in Folge der Änderung des Glukose-Spiegels fällt eine weniger ausgeprägte Reaktion bei den PCOS-Patientinnen auf. Dies gilt es in Folgestudien weiter zu untersuchen.

Im Rahmen der Pathogenese des PCOS erscheint uns die Veränderung des Leptin-Spiegels als besonders interessant. Der Leptin-Spiegel scheint von kurzfristigen Änderungen des Glukose-Spiegels nicht beeinflusst zu werden, wohl aber durch die Hyperinsulinämie. Interessant ist ebenfalls die weniger ausgeprägte Reaktion der PCOS-Patientinnen, die sich am wahrscheinlichsten mit deren geringerer Glukosetoleranz erklären lässt.

5 Zusammenfassung

Aktuelle Studien zum polyzystischen Ovarsyndrom (PCOS) konnten zeigen, dass eine verminderte Glukosetoleranz und eine Hyperinsulinämie eine zentrale Rolle in der Pathogenese des PCOS spielen. Der Einfluss der Glukose-Konzentration auf die reproduktiven Hormone der Frau wurde dabei bisher kaum untersucht und ist Gegenstand dieser Arbeit.

Es wurde der Einfluss von Hyper- und Hypoglykämie auf die reproduktiven Hormone bei 20 gesunden Frauen und bei 7 PCOS-Patientinnen untersucht. Dazu wurde ein hyperinsuliämischer Glukose-Clamp gewählt, bei dem sukzessiv eine jeweils 30-minütige Hyper-, Eu- und Hypoglykämie (160, 123, 87 und 50 mg/dl) durchlaufen wurde.

Die PCOS-Patientinnen zeigten vor und während des Clamps eine signifikant höhere Insulin-Konzentration, eine signifikant höhere C-Peptid-Konzentration und eine niedrigere Glukoseinfusionsrate während des Clamps als die gesunden Kontrollen. Hieraus lässt sich auf eine verminderte Glukosetoleranz in der PCOS-Gruppe schließen. Hyper- und Hypoglykämie hatten in beiden Gruppen keinen Einfluss auf die LH-Sekretion. Der FSH-Spiegel sank bei den Kontrollen in der Hyperglykämie, während das FSH bei den PCOS-Patientinnen nicht durch den Glukose-Spiegel beeinflusst wurde. Der Prolaktin-Spiegel fiel in beiden Gruppen in der Hyperglykämie ab und stieg dann in der Euglykämie und der Hypoglykämie kontinuierlich an. Dieser Einfluss war in der Kontrollgruppe signifikant und ergab für die PCOS-Patientinnen einen Trend. Die PCOS-Gruppe wies eine signifikant höhere Leptin-Konzentration auf. In der Kontrollgruppe stieg die Leptin-Konzentration von der Hyperglykämie zur Eu- und Hypoglykämie kontinuierlich signifikant an, während sie bei den PCOS-Patientinnen nur in der Hypoglykämie anstieg. Durch den vorliegenden Stufen-Clamp konnte gezeigt werden, dass kurzfristige Veränderungen der Plasmaglukose-Konzentration die LH-Konzentration weder bei gesunden Frauen noch bei PCOS-Patientinnen beeinflusst und die FSH-Konzentration nur bei den Kontrollen beeinflussen. Bei der Veränderung des Prolaktin-Spiegels in Folge einer Änderung des Glukose-Spiegels fällt eine weniger ausgeprägte Reaktion bei den PCOS-Patientinnen auf. Dies gilt es in Folgestudien weiter zu untersuchen. Der Leptin-Spiegel scheint von kurzfristigen Änderungen des Glukose-Spiegels nicht beeinflusst zu werden, wohl aber durch die Hyperinsulinämie. Die ebenfalls weniger ausgeprägte Reaktion der PCOS-Patientinnen ist am ehesten durch deren geringere Glukosetoleranz bedingt.

6 Literaturverzeichnis

Abi-Saab WM, Maggs DG, Jones T, Jacob R, Srihari V, Thompson J, Kerr D, Leone P, Krystal JH, Spencer DD, During MJ, Sherwin RS. Striking differences in glucose and lactate levels between brain extracellular fluid and plasma in conscious human subjects: effects of hyperglycaemia and hypoglycaemia. *J Cereb Blood Flow Metab* (2002), 22: 271-279

Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J* (1986), 293: 355-359

Adashi EY, Hseuh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinol* (1981), 108: 1441-1449

Akema T, Chiba A, Oshida M, Kimura F, Toyoda J. Permissive role of corticotropin-releasing factor in the acute stress-induced prolactin release in female rats. *Neurosci Lett.* (1995), 2: 146-148

Amowitz LL, Sobel BE. Cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* (1999), 28: 439-458

Amsterdam JD und Maislin G. Hormonal response during insulininduced hypoglycemia in manic-depressed, unipolar depressed and healthy control subject. *J Clin Endocrinol Metab* (1991), 73: 541-548

Andres R, Swerdloff R, Pozefsky T, Colman D. Manual feedback technique for the control of blood glucose concentration. In: Skeggs L (Hrsg) *Automation in Analytical Chemistry*. Mediad New York (1966), 486-491

Arslanian SA, Lewy VD, Danadian K. Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome : roles of insuline resistance and β -cells dysfunction and risk of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* (2001), 86: 66-71

Ashworth CJ, Hoggard N, Thomas L, Mercer JG, Wallace JM, Lea RG. Placental leptin. *Rev Reprod* (2000), 5: 18- 24

Assiz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshetlan AG, O'Keefe M. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-contolled trial. *J Clin Endocrinol Metab* (2001), 86: 1626-1632

Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF: A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected caucasian women from spain. *J Clin Endocrinol Metab* (2000), 85: 2434-2438

Bahceci M, Tuzcu A, Bahceci S, Tuzcu S. Is hyperprolactinemia associated with insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovary syndrome? *J Endocrinol Invest* (2003), 26: 655-659

Bäckström CT, Mc Neilly AS, Leask RM, Baird DT. Pulsatie secretion of LH, FSH, prolactin, oestradiol and progesteron during the menstrual cycle. *Clin Endocrinol* (1982), 16: 29-42

Baird DT, Corker CS, Davidson DW, Hunter WM, Michie EA, Van Look PF. Pituitary-ovarian relationship in polycystic ovary syndrome. *J Clin Enocrinol Metab* (1977), 45: 798-801

Baker B, Mandarino L, Brick B et al.. Influence of changes in insulin receptor binding during insulin infusions on the shape of insulin-dose-response curve for glucose disposal in man. *J Clin Endocrinol Metab* (1984), 58: 392-396

Barnes RB, Rosenfield RL, Burstein S, Ehrmann DA. Pituitary-ovarian responses to nafarelin testing in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* (1989), 320: 554-565

Barzilai N, She L, Liu L, Wang J, Hu M, Vuguin P et al. Decreased visceral adiposity accounts for leptin effect on hepatic but not peripheral insulin action. *Am J Physiol* (1999), 277: 291-298

Bergmann RN, Watanabe R, Rebrin K et al.. Toward an integrated phenotype in pre-NIDDM. *Diabet Med* (1996), 13: 67-77.

Berti L, Kellerer M, Capp E, Häring HU. Leptin stimulates glucose transport and glycogen synthesis in C2C12 myotubes: evidence for a PI3- kinase mediated effect. *Diabetol* (1997), 40: 606-609

Berti L, Gammeltoft S. Leptin stimulates glucose uptake in C2C12 muscle cells by activation of ERK2. *Mol Cell Endocrinol* (1999), 157: 121- 130

Bjercke S, Dale PO, Tanbo T, Storeng R, Ertzeid G, Abyholm T. Impact of insulin resistance on pregnancy complications and outcome in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest* (2002), 54: 94-98

Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Muller J, Skakkebaek NE, Heiman ML, Birkett M, Attanasio AM, Kiess W, Rascher W. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, fat mass, gender, pubertal stage and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* (1997), 82: 2904- 2910

Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* (1996), 81: 4433-4438

Boden G., Chen X, Kolaczynski JW, Polansky M. Effects of prolonged hyperinsulinemia on serum leptin in normal human subject. *J Clin Invest* (1997), 100: 1107-1113

Book C-B, Dunaif A. Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* (1999), 84: 3110- 3116

Bouloumie A, Drexler HC, Lafontan M, Busse R. Leptin, product of Ob gene, promotes angiogenesis. *Circ Res* (1998), 83: 1059- 1066

Braund W, Roeger DC, Judd SJ. Synchronous secretion of luteinizing hormone and prolaktin in the human luteal phase neuroendocrine mechanism. *J Clin Endocrinol Metabol* (1984), 58: 293-297

Brzechffa PR, Jakimiuk AJ, Agarwal SK, Weitsman SR, Buyalos RP und Magoffin DA. Serum immunoreactive leptin concentrations in women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* (1996), 81: 4166- 4169

Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* (1980), 50: 113-116.

Burger CW, Korsten T, Van Kessel H et al. Pulsatile luteinizing hormone patterns in the follicular phase of the menstrual cycle, polycystic ovarian disease (PCOD) and non-PCOD secondary amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* (1985), 61: 1126- 1132

Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* (1995), 269: 546- 549

Caraty A, Grino M, Locatelli A et al.. Insulin-induced hypoglycemia stimulates corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin secretion into hypophysial portal blood of conscious, unrestrained rams. *J Clin Invest* (1990), 85: 1716-1721

Carmina E, Rosato F, Maggiore M, Gagliamo AM, Indivina D, Janni A. Prolactin secretion in polycystic ovary syndrome: correlation with the steroid pattern. *Acta Endocrinol* (1984), 105: 99-104

Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovaries in hirsute women with normal menses. *Am J Med* (2001), 111: 602-606

Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL und Considine RV. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diab* (1996), 45: 1455-1462

Cavaghan MK, Ehrmann DA, Byrne MM, Polonsky KS. Treatment with the oral antidiabetic agent troglitazone improves beta cells response to glucose in subject with impaired glucose tolerance. *J Clin Invest* (1997), 100: 530-537

Chang RJ, Mandel FP, Lu JK, Judd HL. Enhanced disparity of gonadotropin secretion by estrone in women with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* (1982), 54: 490-494

Chapman IM, Wittert GA und Norman RJ. Circulating leptin concentrations in polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric and metabolic parameters. *Clin Endocrinol* (1997), 46: 175- 181

Chehab FF, Lim ME, Lu RH. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* (1996), 12: 318- 320

Chen NG, Swick AG und Romsos DR. Leptin constrains acetylcholine-induced insulin secretion from pancreatic islets of ob/ob mice. *J Clin Invest* (1997), 100: 1174- 1179

Chinookoswong N, Wang JL und Shi ZQ. Leptin restores euglycemia and normalizes glucose turnover in insulin-deficient diabetes in the rat. *Diab* (1999), 48: 1487- 1492

Ciaraldi TP, el Roeiy A, Madar Z, Reichart D, Olefsky JM, Yen SS. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* (1992), 75: 577-583

Cioffi JA, Shafer AW, Zupancic TJ, Smith- Gbur J, Mikhail A, Platika D, Snodgrass HR. Novel B219/OB receptor isoforms: possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction. *Nat Med* (1996), 2: 585- 589

Ciotta L, Calogero E, Farina M, De Leo V, La Marca A, Cianci A. Clinical, endocrine and metabolic effects of acarbose, an α -glucosidase inhibitor, in patients with increased insulin response and normal glucose tolerance. *Hum Reprod* (2001), 10: 2066-2072

Clampelli M, Fulghesu AM, Cucinelli C, Pavone V, Caruso A, Mancuso S, Lanzone A. Heterogeneity in β -cell activity, hepatic insulin clearance and peripheral insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* (1997), 12: 1897-1901

Cohen B, Novick D und Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* (1996), 274: 1185- 1188

Conn JJ, Jacobs HS, Conway GS. The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* (2000), 52: 81-86

Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* (1996), 334: 292-295

Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* (1992), 37: 119-125

Costello MF. Polycystic ovary syndrome- a management update. *Aust Fam Physican* (2005), 34: 127-133

Couillard C, Mauriege P, Prud'homme D, Nadeau A, Tremblay A, Bouchard C et al. Plasma leptin concentrations: gender differences and associations with metabolic risk factors for cardiovascular disease. *Diab* (1997), 40: 1178-1184

Couillard C, Mauriège P, Imbeault P, Prud'homme D, Nadeau A, Tremblay A, Bouchard C, Després JP. Hyperleptinemia is more closely associated with adipose cell hypertrophy than with adipose tissue hyperplasia. *Int Obes* (2000), 24: 782-788

Cusin I, Sainsbury A, Doyle P, Rohner-Jeanrenaud F und Jeanrenaud B. The ob gene and insulin: a relationship leading to clues to the understanding of obesity. *Diab* (1995), 44: 1467-1470

Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Apidus L, Den A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluation from a risk factor model based on a prospective population based study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* (1992), 71: 599-603

Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* (1992), 57: 505

Dandoval DA, Galassetti P, Tate D, Neill A, Davis SN. Leptin responses to antecedent exercise and hypoglycaemia in healthy type 1 diabetes mellitus men and women. *J Diab Comp* (2003), 17: 301-306

Danielsson A, Öst A, Lystedt E, Kjolhede P, Gustavsson J, Nystrom FH and Stralfors P. Insulin resistance in human adipocytes downstream of IRS1 after surgical cell isolation, but at the level of phosphorylation of IRS1 in type 2 diabetes. *FEBS Journal* (2005) 272: 141-151

DeFronzo RA, Tobin J, Andres R. The glucose clamp technique: a method for the quantification of beta cell sensitivity to glucose and tissue sensitivity to insulin. *Am J Physiol* (1979), 127: 214-223

Deichsel K, Hoppen HO, Bruckmaier R, Kolm G, Aurich C. Acute insulin-induced hypoglycaemia does not alter IGF-1 and LH release in cyclic mares. *Reprod Domest Anim* (2005), 2: 117-122

De Vos P, Saladin R, Auwerx J, Staels B. Induction of ob gene expression by corticosteroids is accompanied by body weight loss and reduced food intake. *J Biol Chem* (1995), 270: 15958-15961

Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol and Metab* (1999), 84: 4006-4011

Diamanti-Kandarakis E, Baillargeon J-P, Lorno MJ, Jakubowicz DJ, Nestler JE. A modern medical quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance and oral contraceptive pills. *J Clin Endocrinol Metab* (2003), 88: 1927-1932

Dierschke DJ, Bhattacharya AN, Atkinson LE, Knobil E. Circoral oscillations of plasma LH level in the ovariectomized rhesus monkey. *Endocrinol* (1970), 87: 850

Donahoo WT, Jensen DR, Yost TJ, Eckel RH. Isoprotenerol and somatostatin decrease plasma leptin in humans, a novel mechanism regulating leptin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* (1997), 82: 4139- 4143

Dorrington JH, Armstrong DT. Follicle-stimulating hormone stimulates estradiol-17 β synthesis in cultered Sertoli-cells. *Proc Natl Acad Sci USA* (1975), 72: 2677

Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, Shen J, Vinson C, Rueger JM, Karsenty G. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* (2000), 100: 195- 207

Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* (1995), 96: 801-810

Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulin- sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* (1996), 81: 3299-3306

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

Dunaif A, Thomas A. Current concepts in the polycystic ovary syndrome. *Ann Rev Med* (2001), 52: 401-419

Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* (1995), 96: 520-527

Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, Sturis J, Rosenfield RL, Polonsky KS. Effects of Metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroid genesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* (1997), 82: 524-530

Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diab Care* (1999), 22: 141- 146

Ehrmann DA. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Curr Diab Rep* (2002), 2: 71-76

Ehrmann DA. Genetic contribution to glucose intolerance in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* (2004), 9: 28- 34

Elkind-Hirsch KE, Valdes CT, Malinak LR. Insulin resistance improves in hyperandrogenic women treated with Luperon. *Fertil Steril* (1993), 60: 634-641

El Orabi H, Ghalia AA, Khalifa A, Mahfouz H, Shalkani AE und Shoieb N. Serum leptin as an additional possible pathogenic factor in polycystic ovary syndrome. *Clinical Biochemistry* (1999), 32: 71- 75

- El Roeiy A, Chen X, Roberts VJ et al. Expression of the genes encoding the insulin-like growth factors (IGF-I and II), the IGF and insulin receptors, and IGF-binding proteins-1-6 and the localization of their gene products in normal and polycystic ovary syndrome ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* (1994), 78: 1488-1496
- El Tabbakh GH, Loutfi IA, Azab I, Rahmann HA, Aleen FA, Southren AL. A controlled clinical trial of the effect of bromocriptine on the adrenal contribution in polycystic ovarian disease. *Acta Endocrinol* (1987), 114: 161-165
- Emilsson V, Liu YL, Cawthorne M, Morton NM und Davenport M. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diab* (1997), 46: 313- 316
- Engler D, Pham T, Fullerton MJ, Ooi G, Funder JW, Clarke IJ. Studies of the secretion of corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin into the hypophysial-portal circulation of the conscious sheep. Effect of an audiovisual stimulus and insulin-induced hypoglycemia. *Neuroendocrinol* (1989), 49: 367-381
- Erickson GF. Functional studies of aromatase activity in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* (1979a), 49: 514
- Erickson GF, Wang C, Hsueh AJW. FSH induction of functional LH receptors in granulosa cells cultured in a chemically defined medium. *Nature* (1979b), 279: 336
- Erickson GF, Yen SSC. New data on follicle cells in polycystic ovaries: a proposed mechanism for the genesis of cystic follicles. *Semin Reprod Endocrinol* (1984), 2: 231-243
- Erickson GF, Magoffin DA, Cragun JF, Chang RJ. The effects of insulin and insulin-like growth factors-1 and 2 on estradiol production by granulosa cells of polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* (1990), 70: 894-902
- Erickson GF. Normal regulation of ovarian androgen production. *Semin Reprod Endocrinol* (1993), 11: 307-312
- Faber OK, Hagen C, Binder C et al.. Kinetics of human connecting peptide in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* (1978), 62: 197-203
- Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA, O' Rahilly S. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* (1999), 341: 879- 884
- Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L, Rambotti AM, Ciofetta M, Modarelli F, Di Vincenzo A, Annibale B, Lepore M, Lalli C, Del Sindaco P, Brunetti P, Bolli GB. Relative roles of insulin and hypoglycaemia on induction of neuroendocrine responses to, symptoms of, and deterioration of cognitive function in hypoglycaemia in male and female humans. *Diab* (1994), 37: 797-807
- Fassnacht M, Schlenz N, Schneider SB, Wudy SA, Allolio B, Arlt W. Beyond adrenal and ovarian androgen generation: Increased peripheral 5 alpha-reductase activity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* (2003), 88: 2760-2766
- Fausser BCJM, Pache TD, Hop WCJ, de Jong FH, Dahl KD. The significance of serum LH measurements in women with cycle disturbances: discrepancies between immoreactive and bioactive hormone estimates. *Clin Endocrinol* (1992), 37: 445:452
- Ferrimann D, Gallway JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* (1961), 21: 1440-1447

- Forbes AP, Henneman PH, Griswold GC, Albright F. Syndrome characterized by galactorrhea, amenorrhoea and low urinary FSH. Comparison with acromegaly and normal lactation. *J Clin Endocrinol Metab* (1954), 14: 265-271
- Fox R, Hull M. Ultrasound diagnosis of polycystic ovaries. *Ann N Y Acad Sci* (1993), 687: 217-223
- Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective (review). *Clin Endocrinol* (1989), 31: 87-120
- Franks S, Kiddy D, Sharp P et al. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Ann NY Acad Sci* (1991), 626: 201-206
- Franks S, Gharani N, McCarthy M. Candidate genes in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* (2001), 47: 405-410
- Frühbeck G. Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure following leptin administration. *Diab* (1999), 48: 903-908
- Fruehwald- Schultes B, Oltmanns KM, Kern W, Born J, Fehm HL, Peters A. The effect of experimentally induced insulin resistance on the leptin response to hyperinsulinaemia. *Int J Obes Relat Metab Disord* (2002), 26: 510-516
- 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), 3: 611-617
- Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, Handmann E, Mcfarlane C, Ng A, Nicola NA, Alexander WS, Hilton DJ. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* (1996), 93: 14564-14568
- Geisthövel F. Funktioneller Hyperandrogenismus, neue Aspekte zur Klassifikation, Ätiologie, Diagnostik und Therapie. *Der Gyn* 2002-35: 48-63
- George B, Maroulis MD. Evaluation of hirsutism and hyperandrogenemia. *Fertil Steril* (1981), 36: 273-305
- Giacobino JP. Role of β 3- adrenoceptor in the control of leptin expression. *Horm Metab Res* (1996), 28: 633-637
- Goldzieher JW, Green JA. The Polycystic Ovary. Clinical and histologic features. *J Clin Endocrinol* (1962), 22: 325-338
- Giudice L. Growth factor action on ovarian function in polycystic ovary syndrome. *Endocrin Metab Clin North Am* (1999), 28: 325-339
- Gustafson AB, Banasiak MF, Kalkhoff RK, Hagen TC, Kim HJ. Correlation of hyperprolactinemia with altered plasma insulin and glucagon: similarity to effects of late human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* (1980), 51: 242-246
- Haalas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Robinowitz D, Lollone RL, Burley SK, Friedmann JM. Weight- reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* (1995), 269: 543-546
- Hahn S, van Halteren WB, Kimmig R, Mann K, Gärtner R, Janssen OE. Diagnostik des polyzystischen Ovarsyndrom. *J Lab Med* (2003), 37: 53-59

Hall JE, Taylor AE, Martin KA, Crowley WF Jr. Neuroendocrine investigation of Polycystic Ovary Syndrome: New approaches. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR(eds) Polycystic ovary syndrome. Blackwell Scientific Publ, Boston (1992)

Hamilton BS, Paglia D, Kwan AYM, Dietel M. Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. *Nat Med* (1995), 1: 953- 956

Hardie L, Guilhot N und Trayhurn P. Regulation of leptin production in cultured mature white adipocytes. *Horm and Metab Res* (1996), 28: 685- 689

Harris RB. Acute and chronic effects of leptin on glucose utilization in lean mice. *Biochem Biophys Res Comm* (1998), 245: 502- 509

Hermans M, Levy J, Morris R, Turner R. Comparison of insulin sensitivity tests across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diab* (1999), 42: 678-687

Hoffmann DI, Klove K, Lobo RA. The prevalence and significance of elevated dehydroepiandrostrone sulfate levels in anovulatory women. *Fertil Steril* (1984), 42: 76-81

Holte J, Bergh T, Berne C, Wilde 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 Metabol* (1995), 80: 2586-2593

Holte J, Gennarelli G, Wilde 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, Pariente C, Lunenfeld B, Jacobs HS. The role of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein I (IGFBP-I) in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* (1992), 7: 1379-1393

Hopkinson ZEC, Sattar N, Fleming R et al. Polycystic ovarian syndrome: the metabolic syndrome comes to gynaecology. *Br med J* (1998), 317:329-332

Hube F, Lietz U, Igel M, Jensen PB, Tornqvist H, Joost H-G et al. Difference in leptin mRNA levels between omental and subcutaneous abdominal adipose tissue from obese humans. *Horm Metab Res* (1996), 28: 690-693

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

Insel JR, Kolterman OG, Saekow M. Short-term regulation of insulin receptor affinity in man. *Diab* (1980), 29: 132-139

Iuorno MJ, Nestler JE. Insulin-lowering drugs in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* (2001), 28: 153-164

Jahanfar S, Eden JA, Warren P, Seppala M, Nguyen TV. A twin study of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* (1995), 63: 478-486

Jahanfar S, Maleki H, Mosavi AR, Jahanfar M. Leptin and its association with polycystic ovary syndrome: a twin study. *Gynecol Endocrinol* (2004), 18: 327-334

Janik JE, Curtis ED, Considine RV, Rager HC, Powers GC, Alvord WG, Smith JW 2nd, Gause BL, Koop WC. Interleukin 1 alpha increases serum leptin concentrations in humans. *J Clin Endocrinol Metab* (1997), 82: 3084-3086

- Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM und Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nat* (1997), 389: 374- 377
- Karck U. Therapie der Hyperandrogenämie und ihre Symptome Hirsutismus, Seborrhoe und Akne. *Gyn* (2002), 35: 22-30
- Kellerer M, Koch M, Metzinger E, Mushack J, Capp E, Häring HU. Leptin activates PI3-kinase in C2C12 myotubes via janus kinase- 2 (JAK-2) and insulin receptor substrate- 2 (IRS-2) dependent pathway. *Diab* (1997), 40: 1358- 1362
- Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* (2001), 86: 2453-2455
- Kieffer TJ, Heller RS, Leech CA, Holz GG und Habener JF. Leptin suppression of insulin secretion by the activation of ATP sensitive K⁺ channels in pancreatic b-cells. *Diab* (1997), 46: 1087-1093
- King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Diab Care* (1993), 16: 157-177
- Kisley BT, Levy CJ, Simonson DC. Prolactin and β -endorphin responses to hypoglycemia are reduced in well-controlled insulin-dependent diabetes mellitus. *Metab* (1996), 11: 1434-1440
- Knobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Recent Prog Horm Res* (1980), 36: 53
- Knochenhauer Es, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azzis R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern of United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* (1998), 83: 3078- 3082
- Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Henry R et al. Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans- studies in vivo and in vitro. *Diab* (1996), 45: 699- 701
- Korbonits M, Trainer PJ, Little JA, Edwards R, Kopelman PG, Besser GM et al. Leptin levels do not change acutely with food administration in normal or obese subjects, but are negatively correlated with pituitary- adrenal activity. *Clin Endocrinol* (1997), 46: 751- 757
- Koyama K, Chen G, Wang M-Y, Lee Y, Shimabukuro M, Newgard CB et al. b-cell function in normal rats made chronically hyperleptinemic by adenovirus-leptin gene therapy. *Diab* (1997), 46: 1276-1280
- Krause J, Karasu T, Grunwald K, Neulen J. Syndrom der polyzystischen Ovarien: Klinische Einteilung. *Gyn* (2002), 35: 64-68
- Kulkarni RN, Wang ZL, Wang RM, Hurley JD, Smith DM, Ghatel MA et al. Leptin rapidly suppresses insulin release from insulinoma cells, rat and human islets and, in vivo, in mice. *J Clin Invest* (1997), 100: 2729-2736
- Laughlin G, Morales A und Yen S. Serum leptin levels in women with polycystic ovary syndrome: the role of insulin resistance/ hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* (1997), 82: 1692- 1696
- Legro RS, Spielmann R, Urbanek M, Driscoll D, Strauss JF, Dunaif A. Phenotyp and Genotype in polycystic ovary syndrome. *Recent Prog Horm Res* (1998), 53: 217- 256

Legro RS, Kunselmann 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

Legro RS, Kunselmann AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidaemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* (2001), 117:607-613

Lefebvre AM, Laville M, Vega N, Riou JP, Van Gaal L, Auwerx J et al. Depot- specific differences in adipose tissue gene expression in lean and obese subjects. *Diab* (1998), 47: 98-103

Li XF, Mitchell JC, Wood S, Coen CW, Lightman SL, O' Byrne KT. The effect of oestradiol and progesterone on hypoglycaemia stress-induced suppression of pulsatile luteinizing hormone release and on corticotropin-releasing hormone mRNA expression on rat. *J Neuroendocrinol* (2003), 5: 468-476

Lipsett MB. Androgens in the Female (chapter 22). In: Gold (publisher) *Gynecologic Endocrinology 2nd Edition* (1975) Harper & Row, (1975) Publishers Hagerstown, New York, Evanstown 442- 445

Lobo RA, Granger L, Goebelsmann U, Mishell DR. Elevations in unbound serum estradiol as a possible mechanism for inappropriate gonadotropin secretion in women with PCO. *J Clin Endocrinol Metab* (1981), 52: 156-158

Lobo RA, Goebelsmann U, Horton R. Evidence for the importance of peripheral tissue events in the development of hirsutism in polycystic ovary syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* (1983), 57: 393

Lord JM, Flight IH, Norman J. Insulin-sensitizing drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* (2003), CD 003053

Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation- induced immune suppression. *Nat* (1998), 394: 897- 901

Ludwig M, Binder H, Beckmann MW, Schulte HM. Hyperandrogenämie Teil 1, Diagnose des PCOS. *GebFra-Refresh* (2004a) 40/41, 169-174

Ludwig M, Binder H, Beckmann MW, Schulte HM. Hyperandrogenämie Teil 1, Diagnose des PCOS. *GebFra-Refresh* (2004b) 40/41, 160:163

Lujan ME, Krzemien AA, Van Vught DA. Hypoglycemia does not affect gonadotroph responsiveness to gonadotropin-releasing hormone in rhesus monkeys. *Endocrinol* (2003), 2: 109-114

Lystedt E, Westergren H, Brynhildsen J, Lindh-Astrandt L, Gustavsson J, Nystrom FH, Hammar M, Stralfors P. Subcutaneous adipocytes from obese hyperinsulinemic women with polycystic ovary syndrome exhibit normal insulin sensitivity but reduced maximal insulin responsiveness. *Eur J Endocrinol* (2005), 153: 831-835

Marchinal F, Dieudonne MN, Leneuve MC, Pecquery R, Giudicelli Y. In vivo and in vitro ob gene expression and leptin secretion in rat adipocytes: evidence for a regional specific regulation by sex steroid hormones. *Endocrinol* (1999), 140: 1567- 1574

MacDougald OA, Hwang CS, Fan H und Lane MD. Regulated expression of the obese gene product (leptin) in white adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes. *PNAS* (1995), 92: 9034- 9037

- Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* (1995), 1:1155-1161
- Maliqueo M, Atwater I, Lahsen R, Perez-Bravo F, Angel B, Sir-Petermann T. Proinsulin serum concentrations in women with polycystic ovary syndrome: a marker of β -cell dysfunction. *Hum Reprod* (2003), 12: 2683-2688
- Mandarino L, Baker B, Rizza R et al.. Infusion of insulin impairs human adipocyte glucose metabolism in vitro without decreasing adipocyte insulin receptor binding. *Diab* (1984), 27: 358-363
- Mantzoros CS, Qu D, Frederich RC, Susulic VS, Lowell BB, Maratos-Flier E, Flier JS. Activation of β_3 adrenergic receptors suppresses leptin expression and mediates a leptin-independent inhibition of food intake in mice. *Diabetes* (1996), 45: 909- 914
- Mantzoros CS, Dunaif A und Flier JS. Leptin concentrations in the Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* (1997), 82: 1687- 1691
- Margolin E, Zhornitzki T, Kopernik G, Kogan S, Schattner A, Knobler H. Polycystic ovary syndrome in post- menopausal women- marker of the metabolic syndrome. *Matur* (2005), 50: 331- 336
- MC Farlene SL, Banetji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* (2001), 86: 713-718
- Meirow D, Yossepowitch O, Rosler A. Insulin resistant and non-resistant polycystic ovary syndrome represent two clinical and endocrinological subgroups. *Hum Reprod* (1995), 10: 1951-1956
- Metha V, Patel S, Coffler S, Dahan H, Yoo Y, Archer S, Malcom J, Chang R. Luteinizing Hormon Secretion is Not Influenced by Insulin Infusion in Women with Polycystic Ovary Syndrome Despite Improved Insulin Sensitivity During Pioglitazone Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* (2005), 90: 2136
- Micic D, Macut D, Popovic V, Sumarac-Dumanovic M, Kendereski A, Colic M et al. Leptin levels and insulin sensitivity in obese and non-obese patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* (1997), 11: 315- 320
- Minakami H, Abe N, Oka N, KimuraK, Tamura T, Tamada T. Prolactin release in polycystic ovarian syndrome. *Endocrinol Jpn.* (1988), 2: 303-310
- Moggetti P, Tosi F, Castello R, Magnani CM, Negri C, Brun E, Furlani L, Caputo MI, Muggeo M. The insulin resistance in women with hyperandrogenism is partially reversed by antiandrogen treatment: evidence that androgens impair insulin action in women. *J Clin Endocrinol Metab* (1996), 81: 952-960
- Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruukonen A, Tapanainen JS. Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* (2000), 6: 1266-1274
- Murdoch AP, Dunlop W, Kendall-Taylor P. Studies of prolactin secretion in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf.)* (1986), 2: 165-7
- Muzzin P, Eisensmith RC, Copeland KC und Woo SL. Correction of obesity and diabetes in genetically obese mice by leptin gene therapy. *PNAS* (1996), 93: 14804- 14808

Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum Reprod* (1995), 10: 75-81

Nankervis A, Proietto J, Aitken P et al.. Hyperinsulinaemia and insulin insensitivity: studies in subjects with insulinoma. *Diab* (1985), 28: 427-431

Nargis M, Chowdhury S, Begum J, Shamsuddin L, Ali L. Pathophysiology of anovulation in Bangladeshi PCOS women. 18th International Diabetes Federation Congress, August 24th -29th (2003), Paris-France

Nathan RS, Sachar EJ, Langer G, Tabrizi MA und Halpern FS. Diurnal variation in the response of plasma prolactin, cortisol and growth hormone to insulin-induced hypoglycemia in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* (1979), 49: 231-235

Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* (1996), 335: 617-623

Neulen J. Rationelle Diagnostik der weiblichen Sterilität, Abschn: Hyperprolaktinämische Ovarialinsuffizienz In: Keck C, Neulen J, Breckwoldt M (Hsrg) *Endokrinologie, Reproduktionsmedizin, Andrologie*, 1. Auflage, Georg Thieme Stuttgart, New York (1997) Band 1/Kap 10: 122

Normann RJ, Masters L, Milner CR, Wang YX, Davies MJ. Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* (2001), 16: 1195-1198

Oltmanns KM, Fruehwald-Schultes B, Kern W, Born J, Fehm HL, Peters A. *J Clin Endocrinol Metabol* (2001), 10:4913–4919

Oltmanns KM, Peters A, Kern W, Fehm HL, Born J, Schultes B. Preserved inhibitory effect of recurrent hypoglycaemia on the male gonadotrophic axis. *Clin Endocrinol* (2005), 62: 217-222

O'Meara N. Defects in β -cell function and insulin action functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* (1993), 76: 1241-1247

O'Meara M, Blackmann JD, Ehrmann DA. Defects in beta-cell function in functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* (1996), 76: 1241:1247

Ookuma M, Ookuma K und York DA. Effects of leptin on insulin secretion from isolated rat pancreatic islets. *Diab* (1998), 47: 219- 223

Oral EA, Simha V, Ruiz E, Andewelt A, Premkumar A, Snell P, Wagner AJ, DePaoli AM, Reitmann ML, Taylor SI, Gorden P, Garg A. Leptin- replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med* (2002), 346: 570- 578

Pallett AL, Morton NM, Cawthorne MA und Emilsson V. Leptin inhibits insulin secretion and reduces insulin mRNA levels in rat isolated pancreatic islets. *Biochem Biophys Res Comm* (1997), 238: 267- 270

Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circul* (2001), 103: 1410-1415

Pastor CL, Griffin-Korf ML, Aloi JA. Polycystic ovary syndrome: evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* (1998), 83: 582-590

- Patel B, Koenig J, Kaplan L und Hooi S. Increase in plasma leptin and Lep mRNA concentrations by food intake is dependent on insulin. *Metab* (1998), 47: 603- 607
- Patel K, Coffler MS, Dahan MH, Yoo RY, Lawson MA, Malcom PJ, Chang RJ. Increased luteinizing hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome is unaltered by prolonged insulin infusion. *J Clin Endocrinol Metab* (2003), 88: 5456-5461
- Pelleymounter M, Cullen M, Baker M, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ ob mice. *Science* (1995), 269: 540- 543
- Peluso IJ, Steger RW. Role of FSH in regulating granulosa cell division and follicular atresia in rats. *J Reprod Fertil* (1978), 54: 275
- Peppard HR, Marfori J, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. *Diab Care* (2001), 24: 1050-1052
- Petersen KF, Oral EA, Dufour S, Befroy D, Ariyan C, Yu C, Cline GW, DePaoli AM, Taylor SI, Gorden P, Shulman GI. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest* (2002), 109: 1345- 1350
- Poretsky L, Kalin MF. The gonadotropic function of insulin. *Endocrinol Rev* (1987), 8: 132-141
- Pratley RE, Nicolson M, Bogardus C, Ravussin E. Effects of acute hyperinsulinaemia on plasma leptin concentrations in insulin-sensitive and insulin-resistant pima Indians. *J Clin Endocrinol Metab* (1996), 81: 4418-4421
- Quabbe HJ, Bunge S, Walz T, Bratzke B. Plasma glucose and free fatty acids modulate the secretion of growth hormone, but not prolactin, in the rhesus and Java monkey. *J Clin Endocrinol Metab* (1990), 4: 908-915
- Ramachandran A, Snehalatha C, Vijay V, Satyavani K, Latha E und Haffner S. Plasma leptin in non- diabetic Asian Indians: association with abdominal adiposity. *Diab Med* (1997), 14: 937-941
- Rani CSS, Salhanick AR, Armstrong DT. Follicle stimulating hormone induction of luteinizing hormone receptors in cultured rat granulosa cells: An examination of the need for steroids in the induction process. *Endocrinol* (1981), 108: 1379
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diab* (1988), 37: 1595
- Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* (1976), 57: 1320-1329
- Reis FM, Reis AM, Coimbra CC. Effects of hyperprolactinemia on glucose tolerance and insulin release in male and female rats. *J Endocrinol* (1997), 153: 423-428
- Rentsch J, Chiesi M. Regulation of ob gene mRNA levels in cultured adipocytes. *FEBS Lett* (1996), 379: 55-59
- Richards JS, Ireland JJ, Rao MC, Bernath GA, Midgley AR Jr, Reichert LE Jr. Ovarian follicle development in the rat: Hormone receptor regulation by estradiol, follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone. *Endocrinol* (1976), 99: 1562
- Richards JS, Jongssen JA, Kersey KA. Evidence that changes in tonic luteinizing hormone secretion deter mine the growth of preovulatory follicles in the rat. *Endocrinol* (1980), 107: 647

Robinson S, Henderson Ad, Gelding SV. Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clin Endocrinol* (1996), 44: 277-284

Rotterdam ESHRE/ASRM- Sponsored PCOS consensus workshop group 2003. *Human Reprod* (2004), 19 (1): 41-47

Rouru J, Anttila L, Koskinen P, Penttilä TA, Irjala K, Huupponen R et al. Serum leptin concentrations in women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82: 1697- 1700

Rouso D, Skiadopoulos S, Rouso I, Kalahanis J, Petropoulos P, Mavromatidis G, Panidis D. Suppression of Serum Prolactin Levels after an Oral Glucose Tolerance Test in Patients with Polycystic Ovarian Syndrome. *Gynecol Obstet Invest* (1997), 44: 120-123

Ruutiainen K. Hirsutism in women of reproductive age: relation between hormonal and clinical parameters. *Acta Obstet Gynecol Scand* (1990), 69: 675-676

Ryan AS und Elahi D. The effects of acute hyperglycemia and hyperinsulinemia on plasma leptin levels: its relationships with body fat, visceral adiposity, and age in women. *J Clin Endocrinol Metab* (1996), 81: 4433- 4438

Saad MF, Damani S, Gingerich RL, Riad-Gabriel MG, Khan A, Boyadjian R et al. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* (1997), 82: 579- 584

Saladin R, De Vos P, Guerre- Millo M, Leturque A, Girard J, Staels B, Auwerx J. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nat* (1995), 377: 527-529

Sarraf P, Frederich RC, Turner EM, Ma G, Jaskowiak NT, Rivet DJ 3rd, Flier JS, Lowell BB, Fraker DL, Alexander HR. Multiple cytokines and acute inflammatory raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med* (1997), 185: 171-175

Schindler AE. Androgene der Frau. *Physiologie und Pathophysiologie. Sexualmedizin* (1976) 5: 783-786

Schmitz O, Fisker S, Orskov L, Hove KY, Nyholm B, Moller N. Effects of hyperinsulinemia and hypoglycaemia on circulating leptin levels in healthy lean men. *Diab Metab* (1997), 23: 80-83

Schröder AK, Tauchert S, Ortmann O, Diedrich K, Weiss JM. Insulin resistance in patient with polycystic ovary syndrome. *Ann Med* (2004), 36 (6): 426-439

Schtere A, Dokumoo S, Georgiev T. Serumgonadotropine und Histomorphologie bei polyzystischen Ovarien. *Zentralbl Gynäkol* (1983), 105: 1163-1168

Schüring A, Kiesel L. Lange Suche nach PCO Nomenklatur. *Gynäkologische Nachrichten* (2005), 4: 7

Schwarz U, Moltz L, Hammerstein J. Die hyperandrogenämische Ovarial-Insuffizienz. *Gyn* (1981), 14: 119-130

Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P und Baskin DG. Identification of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest* (1996), 98: 1101-1106

Schwartz MW, Prigeon RL, Kahn SE, Nicholson M, Moore J, Morawiecki A et al. Evidence that plasma leptin and insulin levels are associated with body adiposity via different mechanisms. *Diab Care* (1997), 20: 1476- 1481

Schweiger U, Ortmann O. Das Syndrom der polyzystischen Ovarien. Neuroendokrinologische, metabolisches Syndrom und psychische Störungen. Gyn (2002), 35: 36-40

Seibel MM. Toward understanding the pathophysiology and treatment of polycystic ovary disease. Semin Reprod Endocrinol (1984), 2: 297-304

Seki K, Nagata I. Levels of glucose and insulin during twenty-four hours in hyperprolactinemic women with pituitary microadenoma. Gynecol Obstet Invest (1991), 31: 222-225

Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, Holz GG, Moritz W, Ricordi C et al. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab (1999), 84: 670- 676

Sierra- Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, García- Gardena G, Papapetropoulos A, Sessa WC, Madge LA, Schechner JS, Schwabb MB, Polverini PJ, Flores- Riveros JR. Biological action of leptin as an angiogenic factor. Science (1998), 281: 1683- 1686

Sir Petermann T, Rabenbauer B, Wildt L. The effect of flutamide on pulsatile gonadotropin secretion in hyperandrogenaemic women. Hum Reprod (1993), 8: 1807-1812

Sivitz WI, Walsh S, Morgan D, Thomas M und Haynes W. Effects of leptin on insulin sensitivity in normal rats. Endocrinol (1997), 138: 3395- 3401

Sivitz WI, Walsh S, Morgan D, Donohoue P, Haynes W und Leibel R. Plasma leptin in diabetic and insulin-treated diabetic and normal rats. Metab (1998), 47: 584- 591

Sliker LJ, Sloop KW, Surface PL, Kriauciunas A, LaQuier F, Manetta J, Blue- Valleskey J, Stephens TW. Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP. J Biol Chem (1996), 271: 5301- 5304

Soldani R, Cagnacci A, Yen SS. Insulin, insulin-like growth factor 1(IGF 1) and IGF 2 enhance basal and gonadotrophin-releasing hormone- stimulated luteinizing hormone release from rat anterior pituitary cells in vitro. Eur J Endocrinol (1994), 131: 641-645

Soldani R, Cagnacci A, Paoletti AM, Yen SS, Melis GB. Modulation of anterior pituitary luteinizing hormone response to gonadotropin-releasing hormone by insulin-like growth factor 1 in vitro. Fertil Steril (1995), 64: 634-637

Sozen I, Arici A. Hyperinsulinism and ist interaction with hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol Surv (2000), 55: 321-328

Speroff L, Glass RH, Kase NG. Kapitel 1: Hormon-Biosynthese, Metabolismus und Wirkmechanismen, Kapitel 7: Hirsutismus, Kapitel 17: Untersuchungsgang des sterilen Paares. In: Bohnet HG (Hrsg) Gynäkologische Endokrinologie & Steriles Paar 4. Aufl, Diesbach Berlin (1989): 7, 17, 209, 212, 214, 433

Spratt DI, Finkelstein JS, Butler JP, Badger TM, Crowley WF. Effects of increasing the frequency of low doses of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) on gonadotropin secretion in GnRH-deficient men. J Clin Endocrinol Metab (1987), 64: 1179-1186

Staemmler HJ, Sachs A. Paper chromatographic fractionation of C-14 labelled-ketosteroids in ovarian insufficiently and different forms of masculinization. Archiv für Gyn (1962), 197-181

Staemmler HJ. In Staemmler HJ (Hrsg) Fibel der gynäkologischen Endokrinologie 2. Aufl, Georg Thieme Stuttgart (1969), 1-2

Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Ob and Gynecol* (1935), 29: 181

Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Vallesky JM, Burgett SG, Craft L et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nat* (1995), 377: 530-532

Strauß B, Gärtner S, Appelt H. Kapitel 7: Psychosomatik androgenabhängiger Symptome und der Hyperandrogenämie . Abschnitt: Psychosomatische Aspekte der Hyperandrogenämie. In: Martius G (Hrsg) Psychoendokrinologische Gynäkologie Bd 28, Enke Stuttgart (1988), 120

Strowitzki T, Hamann A. Sterilitätsbehandlung bei Patientinnen mit polyzystischem Ovarsyndrom. (PCOS) *Gyn* (2002), 35: 15-21

Suikkari AM, Jalkanen J, Koistinen R. Human granulosa cells synthesize low molecular weight insulin-like growth factor-binding protein. *Endocrinol* (1989), 124: 1088-1090

Takayama K, Fukaya T, Sasano H, Funayama Y, Suzuki T, Takaya H, Wada Y, Yajima A. Immunohistochemical study of steroidogenesis and cell proliferation in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* (1996), 11: 1387-1392

Talbott EO, Guzick DS, Clerici A et al. Coronary disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* (1995), 15: 821-826

Talbott EO, Clerici A, Berga SL, et al. Adverse lipid and coronary heart risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J Clin Epidemiol* (1998), 51: 415-422

Talbott EO, Guzick DS, Sutton- Tyrrell K et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Aterio Thromb Vasc Biol* (2000), 20: 2414-2421

Tanaka T, Nagatani S, Bucholtz DC, Ohkura S, Tsukamura H, Maeda K, Foster DL. Central action of insulin regulates pulsatile luteinizing hormone secretion in the diabetic sheep model. *Biol Reprod* (2000), 5: 1256-1261

Taponen S, Martikainen H, Järvelin MR, Sovio U, Laitinen J, Pouta A, Hartikainen AL, McCarthy MI, Franks S, Paldanius M, Ruokonen A. Metabolic cardiovascular disease risk factors in women with self- reported symptoms of oligomenorrhea and/ or hirsutism. Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *Obstet Gynecol Surv* (2005), 60: 37- 39

Tarkun I, Cantürk Z, Arslan B, Türemen E, Tarkun P. The Plasminogen Activator System in Young and Lean Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrin J* (2004), 51: 467-472

Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards DJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wolf EA, Monroe CA, Tepper RI. Identification and expression cloning of a leptin receptor OB-R. *Cell* (1995), 83: 1263-1271

Taylor AE, Hall JE. Disordered gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. In: Fillicori M, Flamingni C (eds) *The ovary: regulation, dysfunction and treatment*. Elsevier, Amsterdam (1996a), 187- 194

Taylor SI, Barr V und Reitman M. Does leptin contribute to diabetes caused by obesity? *Science* (1996b), 274: 1151- 1152

Taylor AE, MCCourt B, Martin KA. Determinations of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined woman with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* (1997), 82: 2248-2256

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

Tobrak S, Yonem A, Cakir B, Guler S, Azal O, Ozata M, Corakci A. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Horm Res* (2001), 55: 65-70

Topcu S, Caliskan M, Ozcimen EE, Tok D, Uckuyu A, Erdogan D, Gullu H, Yildirim A, Zeyneloglu H, Muderrisoglu H. Do young women with polycystic ovary syndrome show early evidence of preclinical coronary artery disease? *Hum Reprod* (2006), 21: 930-935

Tzingounis V, Alperin H, Natrajan P. Radiographic abnormalities in patients with Stein-Leventhal syndrome. *Int J Gynecol Obstet* (1978), 16: 167-169

Tuzcu A, Bahceci M, Dursun M, Turgut C, Bahceci S. Insulin sensitivity and hyperprolactinemia. *J Endocrinol Invest* (2003), 26: 341-346

Van Harmelen V, Reynisdottir S, Eriksson P, Thorne A, Hoffstedt J, Lonnqvist F, Arner P. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diab* (1998), 47: 913-917

Velazquez E, Acosta A, Mendoza SG. Menstrual cyclicality after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* (1997), 90: 392-395

Vettor R, Vicennati V, Gambineri A, Pagano C, Calzoni F und Pasquali R. Leptin and the hypothalamic- pituitary- adrenal axis activity in women with different obesity phenotypes. *Int J of Obes* (1997), 21: 708-711

Vicennati V, Gambineri A, Calzoni F, Casimirri F, Macor C, Vettor V et al. Serum leptin in obese women with polycystic ovary syndrome is correlated with body weight and fat distribution but not with androgen and insulin levels. *Metab* (1998), 47: 988-992

Vierhapper H, Grubeck-Loebenstien B, Bratusch-Marrain P, Panzer S, Waldhausl W. The impact of euglycemia and hyperglycemia on stimulated pituitary hormone release in insulin-dependent diabetics. *J Clin Endocrinol Metab* (1981), 6: 1230-1240

Vrbliková J, Cibula D, Dvoráková K, Stanická S, Sindelka G, Hill M, Fanta M, Vondra K, Škrha J. Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol and Metab* (2004), 6: 2942-2945

Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF, Christoffersen CT, Englaro P, Heinze E et al. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diab* (1996), 45: 1435-1438

Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF. 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

Wauters M, Considine R, Van Gaal L. Human Leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Europ J of Endocrinol* (2000), 143: 293-311

Weiss JM, Polack S, Diedrich K, Ortmann O. Effects of Insulin on Luteinizing hormone and prolactin secretion and calcium signalling in female rat pituitary cells. *Arch Ob Gynecol* (2003), 269: 45-50

Wellhoener P, Fruehwald- Schultes B, Kern W, Dantz D, Kerner W, Born J, Fehm HL, Peters A. Glucose Metabolism rather than Insulin is a main Determinant of Leptin Secretion in Humans. *J Clin Endocrinol Metab* Vol. 85 (2000), 3: 1267-1271

Widjaja A, Stratton IM, Horn R, Holman RR, Turner R und Brabant G. UKPDS 20: Plasma leptin, obesity, and plasma insulin in type 2 diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* (1997), 82: 654-657

Wild A. Obesity, lipids, cardiovascular risk, and androgen excess. *Am J Med* (1995), 98: 27-32

Wild S, Pierpoint T, Mc Keigue PM, Jacobs HS. Cardiovascular disease in women with polycystic ovarian syndrome at long-term-follow-up: a retrospective short study. *Clin Endocrinol* (2000), 52: 595-600

Williams TC, Berelowitz M, Berk MA, Frohman LA. Differential effects of insulin-and proinsulin-induced hypoglycaemia on pituitary hormone and catecholamine secretion. *Diab Car* (1987), 10: 278-285

XiaYX, Weiss JM, Polack S, Diedrich K, Ortmann O. Interactions of insulin-like growth factor-1, insulin and estradiol with GnRH-stimulated luteinizing hormone release from female rat gonadotrophs. *Eur J Endocrinol* (2001), 144: 73-79

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

Yen SS, Lasley B, Wang C, Ehara Y. Steroid modulation of the hypothalamic-pituitary system in the secretion of reproductive hormones. *J Steroid Biochem* (1975), 6: 1047-1053

Yen SSC, Chaney C, Judd HL. Functional aberrations of the hypothalamic-pituitary system in polycystic ovary syndrome: A consideration of the pathogenesis. In: James VHT, Serio M, Giusti G (Hrsg) *The Endocrine Function of the Human ovary*. Acad Press, New York (1976), 373-385

Yen SS. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* (1980), 12: 177-208

Yilmaz E, Yaman M, Bozlu M, Kupeli S. Effect of glycemia status on endocrinological parameters of impotent and infertile patients. *Arch Ital Urol Androl* (2001), 73: 39-43

Ying SY. Inhibins, activins, and follistatins: gonadal proteins modulating the secretion of follicle-stimulating hormone. *Enocr Rev* (1988), 9: 267

Yoshihito Kondoh MD, Tsuguo Uemura MD, Masahiko Ishikawa MD, Natsuko yokoi MD, Fumiki Hirahara MD. Classification of polycystic ovary syndrome into three types according to response to human corticotropin-releasing hormone. *Fertil Steril* (1999), 1: 15-20

Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L und Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nat* (1994), 372: 425-432

Zhao AZ, Bornfeldt KE und Beavo JA. Leptin inhibits insulin secretion by activation of phosphodiesterase 3B. *J Clin Invest* (1998), 102: 869- 873

Zimmet P und Alberti K. Leptin: is it important in diabetes? *Diab Med* (1996), 13: 501- 503

7 Anhang

7.1 Informationsblätter für gesunde Probandinnen/ PCO-Patientinnen zur Studie

“Dysregulation von Gonadotropin- und Androgensekretion durch Insulin und Glukose“

Das Syndrom der Polyzystischen Ovarien (PCOS) besteht aus Zyklusstörungen, vermehrter Körperbehaarung oder anderen Folgen einer vermehrten Ausschüttung männlicher Hormone und zystischen Veränderungen an den Eierstöcken. Das PCOS ist bei Menschen mit Übergewicht häufiger anzutreffen, kann aber auch bei normalgewichtigen Frauen auftreten. Zudem besteht eine Verbindung zu Störungen des Zuckerstoffwechsels. Die Wechselwirkungen zwischen dem gestörten Zuckerstoffwechsel und dem Hormonhaushalt der Sexualhormone ist beim PCOS noch nicht ausreichend bekannt. Außerdem ist noch nicht bekannt, in wieweit sich Störungen des Zuckerstoffwechsels auf die Sexualhormone bei gesunden Frauen und bei Patientinnen mit PCOS auswirken.

Deshalb bitten wir Sie als gesunde Probandin/ PCOS-Patientin, an einer Studie teilzunehmen, die folgende Elemente umfasst:

- eine internistische und gynäkologische Untersuchung/ Vaginalsonografie
- Blutentnahme am 3.-7. Zyklustag zur Untersuchung der Hormone
- eine 6-8-stündige Untersuchung, bei der Ihnen über eine intravenöse Nadel Zucker und Insulin zur Beeinflussung des Zuckerstoffwechsel zugeführt, und über eine zweite intravenöse Nadel Blut abgenommen wird
- Blutabnahmen in 15 Minutentakt zur Hormonbestimmung, insgesamt 450ml Blut (entspricht einer Blutspende) werden dabei abgenommen

Diese Studie wird an gesunden Frauen sowie an PCOS-Patientinnen durchgeführt. Als mögliche Nebenwirkungen können vorübergehende Symptome der Unterzuckerung, wie Hungergefühl, Schwitzen und Schwindel auftreten. Zur wissenschaftlichen Auswertung werden die Studienergebnisse anonymisiert. Nur der Versuchsleiter kann Ihren Namen und die Studienergebnisse über eine Liste in Verbindung bringen. Auf diese Weise ist auch bei der Veröffentlichung der Studienergebnisse die Vertraulichkeit gewährleistet. Die Beachtung des Bundesdatenschutzgesetzes ist im vollen Umfang sicher gestellt. Für die Durchführung der Studie wurde über das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, eine Versicherung für den Schadensfall abgeschlossen.

7.2 Einverständniserklärungen für gesunde Probandinnen/ PCOS-Patientinnen

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Hiermit bestätige ich, dass ich über Ziele, Inhalt, Ablauf und Risiken der Studie "Dysregulation von Gonadotropin- und Androgensekretion durch Insulin und Glukose" in schriftlicher und mündlicher Form aufgeklärt worden bin.

Ich gebe mein Einverständnis, an der Untersuchung als Proband teilzunehmen. Ich weiß, dass ich diese Einverständniserklärung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass für mich irgendwelche Nachteile entstehen.

Ort, Datum _____

Probandin _____

Zeuge _____

aufklärende(r) Ärztin/ Arzt _____

7.3 Internistische und gynäkologische Anamnesebögen

Kontrollierte Glucose- Clamp- Versuche bei gesunden Frauen und PCO Patientinnen

Internistische und gynäkologische Probandenuntersuchung

Teil 1: Allgemeine Daten

Identifikation:

Name: _____ Vorname: _____ geb.:

Alter: _____ Größe: _____ Gewicht: _____

Beruf: _____

Adresse: Wohnort: _____ Postleitzahl: _____

Strasse: _____ Hausnummer: _____

Telefon: _____ E-Mail: _____

Hausarzt: _____ letzte Behandlung: _____

Frauenarzt: _____ letzte Behandlung: _____

Probandin mit PCO: [] Probandin ohne PCO: []

Internistische und gynäkologische Untersuchung:

Untersucher: Dr. med. _____

Daten erhoben am: _____

Bemerkungen:

Unterschrift: _____ (Stempel)

Teil 2: Fragebogen

Stutiennummer: _____

Anamnese:

Gynäkologisch: regelmäßiger Zyklus: [ja] [nein]

Dauer der Blutung: _____

Länge des Zyklus: _____

Heutiger Zyklustag: _____

Anzahl der Schwangerschaften: _____

Anzahl der Geburten: _____

Anzahl der Aborte: _____

Besteht die Möglichkeit einer derzeitigen Schwangerschaft: _____

Gynäkologische Infektionen: _____

Hinweise auf jetzige oder frühere Erkrankungen folgender Organe:

Herz/ Kreislauf:

Rhythmusstörungen, Herzfehler, Angina pectoris, Herzinfarkt,

Herzmuskelentzündungen, Atemnot unter Belastung, Blutdruckstörungen [ja] [nein]

Gefäße:

Krampfadern, Thrombosen, Durchblutungsstörungen [ja] [nein]

Atemwege/ Lunge:

chronische Bronchitis, Asthma, Lungenentzündung, TBC [ja] [nein]

Leber:

Gelbsucht, Leberverhärtung, Fettleber, Gallensteine [ja] [nein]

Niere:

Steine, Entzündungen, erhöhtes Kreatinin [ja] [nein]

Stoffwechsel:

Diabetes mellitus Typ 1/2, Gicht [ja] [nein]

Schilddrüse:

Vergrößerung, Unterfunktion, Überfunktion [ja] [nein]

ZNS:

Krampfleiden, Epilepsie, unklare Bewusstlosigkeit, Schlaganfall,
Depression, Lähmungen [ja] [nein]

Augen:

Grauer Star, Grüner Star, Kontaktlinsen, Brille [ja] [nein]

Ohren:

Schwerhörigkeit, Hörgerät, Entzündungen [ja] [nein]

Blut:

Gerinnungsstörungen, häufiges Nasenbluten, blaue Flecken [ja] [nein]

Muskeln:

Muskelschwäche [ja] [nein]

Allergie : [ja] [nein] welche? _____

Einnahme von Medikamenten in den letzten Tagen oder Wochen: _____

Sport ? _____ Ausdauersport ? _____ wie viele Stunden?

Teil 3: Gynäkologische und körperliche Untersuchung

Gynäkologischer Befund:

Pubes: _____

Vulva: _____

Vagina: _____

Uterus: _____

Adnexe: _____

Vaginalsonografisch:

Körperlicher Befund:

Herz: auskultatorisch: _____ Pulsfrequenz: _____

Regelmäßig: _____ Blutdruck: _____ mmHg

Lunge: auskultatorisch: _____ Perkussion: _____

Atemfrequenz: _____

Umfangsmessungen: Nacken: _____

Taille: _____

Hüfte: _____

Abschließende Beurteilung:

Unterschrift: _____ (Stempel)

7.4 Versuchsprotokoll Glukose-Clamp

Protokoll für kontrollierte Glukose-Clamp-Versuche bei gesunden Frauen und PCOS-Patientinnen

Datum:

Probandennummer:

MINUTE	UHRZEIT	BZ (SOLL)	BZ (IST)	BLUT NR:	KONTROLLE	KOMMEN TAR
-30				1 A/ B		Baseline
-15				2 A	Blutdruck/ Puls	Baseline
0				3 A/ B		Start Insulin
5						Start Glucose
10						
15				4 A		
20						
25						
30	160			5 A/ B		
35	160					
40	160					
45	160			6 A	Blutdruck/ Puls	
50	160					
55	160					
60	160			7 A/ B		
65						
70						
75				8 A		
80						
85						
90	123			9 A/ B		
95	123					
100	123					
105	123			10 A	Blutdruck/ Puls	
110	123					
115	123					
120	123			11 A/B		
125						
130						
135				12 A		
140						
145						
150	87			13 A/B		
155	87					
160	87					
165	87			14 A	Blutdruck/ Puls	

170	87					
175	87					
180	87			15 A/B		
185						
190						
195				16 A	Blutdruck/ Puls	
200						
205						
210	50			17 A/B	Blutdruck/ Puls	
215	50					
220	50					
225	50			18 A	Blutdruck/ Puls	
230	50					
235	50					
240	50			19 A/B	Blutdruck/ Puls	Ende Insulin
245	50					
250	50					
255	50					
260	50				Blutdruck/ Puls	

- A** Blutabnahmen für LH, FSH, Prolaktin
- B** Blutabnahmen für Leptin
- BZ** Blutzucker/Plasmaglukose-Konzentration

7.5 Referenzwerte

Analyt	Einheit	Follikelphase der Frau
Leptin	ng/ml	1,1-27,5***
LH	mIU/ml	2,58- 12,1
FSH	mIU/ml	1,98- 11,6
Prolaktin	ng/ml	6- 30

Tab.3 *Referenzwerte Leptin, LH, FSH, Prolaktin Frauenklinik des Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Lübeck*

****Die Referenzwerte für Leptin sind vom weiblichen Zyklus unabhängig*

7.6 Erklärung der Ethikkommission



Universität zu Lübeck

Medizinische Fakultät - Der Vorsitzende der Ethikkommission

Dekanat der Medizinischen Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160, D-23538 Lübeck

Frau Dr. med. Schröder Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe im Hause	Bearbeiter: Frau Erdmann Telefon: (0451) 500- 4639 Fax: (0451) 500- 3026 email: erdmann@zuv.mu-luebeck.de Datum: 19.02.2003 Aktenzeichen: (immer angeben !) 03-017
--	--

nachrichtlich:
Herr Prof. Diedrich
Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Sitzung der Ethik-Kommission am 11. Februar 2003
Antragsteller: Frau Dr. Schröder / Herr Prof. Diedrich
Titel: Dysregulation von Gonadotropin- und Androgensekretion durch Insulin und Glucose

Sehr geehrte Frau Dr. Schröder,

der Antrag wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft.

Die Kommission hat keine Bedenken.

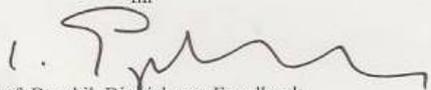
Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden. Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muß die Kommission umgehend benachrichtigt werden.

Nach Abschluß des Projektes bitte ich um Übersendung eines knappen Schlussberichtes (unter Angabe unseres Aktenzeichens), aus dem der Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht wurden, ersichtlich sind.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß und den besten Wünschen für den weiteren Verlauf Ihrer Forschung bin ich

Ihr



Prof. Dr. phil. Diedrich von Engelhardt
Vorsitzender

anwesende Kommissionsmitglieder:

<input checked="" type="checkbox"/> Prof. Dr. D. von Engelhardt (Geschichte der Medizin, Vorsitzender)	<input checked="" type="checkbox"/> Frau H. Müller (Pflege)	<input checked="" type="checkbox"/> Herr Prof. Dr. H. L. Fehm (Medizinische Klinik I)
<input checked="" type="checkbox"/> Prof. Dr. F. Hohagen (Psychiatrie)	<input checked="" type="checkbox"/> Prof. Dr. Dr. H.-H. Raspe (Sozialmedizin)	<input checked="" type="checkbox"/> Frau Prof. Dr. M. Schrader (Plastische Chirurgie)
Prof. Dr. Dominiak (Pharmakologie)	<input checked="" type="checkbox"/> Herr Schneider (Vors. Richter am Landgericht Lübeck)	Herr Dr. Schultz (Kinder- und Jugendmedizin)
		Herr D. Stojan (Präsident des Amtsgerichtes Lübeck)

8 Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Klaus Diedrich für die Vergabe des Dissertationsthemas. Für die hervorragende Betreuung und Diskussion der Arbeit gilt mein großer Dank Frau Priv.-Doz. Dr. med. Annika Ludwig, ohne deren stets freundliche, engagierte und überaus motivierende Unterstützung diese Arbeit nicht so schnell zustande gekommen wäre. Auch möchte ich mich sehr bei Herrn Dr. med. Sascha Tauchert bedanken, der uns trotz anstrengenden Klinikalltags uneingeschränkt und mit Freude während der Glukose-Clamps kompetent zur Seite stand.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Schweiger für die Bereitstellung der Räumlichkeiten für die Glukose-Clamps sowie Herrn Dr. med. Sebastian Rudolph für die freundliche Unterstützung an den zahlreichen Versuchstagen in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Für die Bestimmung der zu untersuchenden Hormone danke ich Frau Christine Uhlig, Sabine Kerstan, Sabine Bahs aus dem Hormonlabor 1 sowie Herrn Stefan Polack aus dem Reproduktionslabor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Campus Lübeck.

Frau Priv.-Doz. Dr. med. Kerstin Oltmanns möchte ich für die kritische Auseinandersetzung mit der Arbeit und hilfreichen Ideen und Lösungsvorschläge danken.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, die mir bedingungslos und uneingeschränkt mit ihrer Lebensfreude und ihrem Rat liebevoll zur Seite standen und mir in den entscheidenden Momenten den notwendigen Impuls und das erforderliche Rückrat übermittelt haben. Meinem besten Freund Christian danke ich für die wunderbaren und fröhlichen Jahre seit Beginn des Studiums in Dresden, danke für all die herrlichen Geschichten und Erlebnisse mit Dir zusammen, die mir Mut und Entschlossenheit für diese Arbeit gegeben haben. Auch meinem Cousin Justus möchte ich für die konstruktiven Gespräche und liebenswerte Unterstützung von ganzem Herzen danken.

9 Curriculum vitae

Persönliche Daten:	Theresa Dietze geboren am 17.02.1978 in Dresden ledig
Wohnanschrift:	Walderseestrasse 33 Lübeck, 23566
Schulbildung:	1985-1997 Exin-Grundschule Marianne-Grunthal-Strasse 2 Zehdenick 1991-1997 Strittmatter-Gymnasium Oranienburgerstrasse 30a, Gransee 1997 Abitur
Freiwilliges Soziales Jahr:	1997-1998 Klinik und Poliklinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie an der Medizinischen Fakultät „Carl Gustav Carus“, Technische Universität Dresden Gynäkologie und Geburtshilfe, Paritätisches Krankenhaus, Gransee
Hochschulbildung:	1998-2001 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät „Carl Gustav Carus“, Technische Universität Dresden 2001 Ärztliche Vorprüfung 2001 Studium der Humanmedizin an der Universität Schleswig Holstein, Campus Lübeck 2002 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

	2005	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	2005-2006	Praktisches Jahr Universitätsklinikum Schleswig- Holstein, Campus Lübeck
Promotionsbeginn:	2003	Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitäts- Klinikum Schleswig- Holstein, Campus Lübeck, Direktor Prof. Dr. med. K.Diedrich

10 bisherige Veröffentlichung dieser Arbeit

Originalarbeit

Ludwig A.K., Weiss, J.M., Tauchert S., Dietze T., Rudolf S., Diedrich K., Peters A., Oltmanns K.M (2007) Influence of hypo- and hyperglycaemia on plasma leptin concentrations in healthy women and in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod (Epub ahead of print)

Veröffentlichte Kurzfassungen

Schröder A.K., Tauchert S., Ortmann O., Diedrich K., Weiss J.M. (2004) Differential response of prolactin in healthy women and in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril, 82, Suppl.2: S297

Tauchert S., Ludwig A.K., Diedrich K., Weiss J.M. (2005) Unterschiedliche Prolaktinsekretionen in der Hyperglykämie und Hypoglykämie bei gesunden Frauen und Frauen mit Polyzystischem Ovarsyndrom (PCOS). 121. Tagung der Norddeutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, P78 (Posterpreis)

Ludwig A.K., Tauchert S., Diedrich K., Weiss J.M. (2005) Die LH- und FSH-Spiegel gesunder Frauen und von Patientinnen mit PCO-Syndrom zeigen sich im hyperinsulinämischen Clamp-Versuch unbeeinflusst von Hyper- und Hypoglykämie. 121. Tagung der Norddeutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, V10

Eingereichte Veröffentlichung zu dieser Arbeit

Tauchert S., Ludwig A.K., Dietze T., Oltmanns K., Rudolf S., Schweiger U., Peters A., Kirschbaum M., Diedrich K., Weiss J.M. (2005) The concentrations of LH and FSH in healthy women and women with a polycystic ovary syndrome (PCOS) remain unchanged during a hyperinsulinemic hypo-, normo- and hyperglycemic clamp.

Posterpräsentation

Dietze T., Tauchert S., Weiss J., Oltmanns K., Diedrich K., Ludwig A. (2005) Hyper- und Hypoglykämie zeigen keinen kurzfristigen Einfluss auf die Leptinsekretion von Patientinnen mit Polyzystischen Ovarsyndrom (PCOS) und gesunden Kontrollen
122. Tagung der Norddeutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
30. Juni - 2. Juli 2006, Oldenburg

Freier Vortrag

Dietze T. Hyper- und Hypoglykämie zeigen keinen kurzfristigen Einfluss auf die Leptinsekretion von Patientinnen mit Polyzystischen Ovarsyndrom (PCOS) und gesunden Kontrollen
56. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
19. - 22. September 2006, Berlin

