

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

URDL W

*Die Behandlung metabolischer Anomalien bei Frauen mit
Polyzystischem Ovar-Syndrom*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2002; 12 (1) (Ausgabe
für Schweiz), 13-18*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2002; 12 (1) (Ausgabe
für Österreich), 17-22*

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

DIE BEHANDLUNG METABOLISCHER ANOMALIEN BEI FRAUEN MIT POLYZYSTISCHEM OVAR-SYNDROM

ASSISTIERTE REPRODUKTION – QUO VADIS?

EINLEITUNG

Schon im Jahre 1935 beschrieben Stein und Leventhal ein Syndrom bei geschlechtsreifen Frauen, das gekennzeichnet ist durch das Vorhandensein polyzystischer Ovarien, Zyklusstörungen und Sterilität [1]. In Tabelle 1 sind die Symptome des Polyzystischen Ovar-Syndroms (PCOS) entsprechend ihrer Häufigkeit aufgelistet [2]. Seit längerem ist bekannt, daß dieses Syndrom vielfach assoziiert ist mit Adipositas, Insulinresistenz, Gestationsdiabetes, Fettstoffwechselstörungen, arterieller Hypertonie und erhöhter Blutgerinnungsneigung [3–5]. Damit ist bei diesen Frauen die höhere Inzidenz von Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Erkrankungen (Syndrom X) erklärbar. Weiters wird eine erhöhte Inzidenz von Endometrium- und Mammakarzinomen bei diesen Frauen beschrieben [6–8]. Die erhöhte Gerinnungsneigung ist bedingt durch eine Erhöhung der Plasmakonzentration des Plasminogenaktivatorinhibitors 1 (PAI-1), durch eine Erhöhung der Fibrinogenspiegel und eine verminderte Produktion von Plasmin [9].

Bei Kinderwunsch ist vielfach eine Anovulation durch Ausbleiben der Follikelruptur, eine Störung des Implantationsvorganges und die Neigung zu Fehlgeburten zu verzeichnen [10]. Charakteristisch für Frauen mit diesem Syndrom ist deren Nei-

gung zu ovarieller Hyperstimulation im Rahmen von ovulationsauslösenden Maßnahmen, wie z. B. mit Clomiphnen oder Gonadotropinen [11].

PATHOGENESE DES PCOS

Es konnte gezeigt werden, daß Frauen mit PCOS häufig eine gestörte Wachstumshormon-Funktionsachse aufweisen. Es findet sich eine verminderte Konzentration des Human Growth Hormone (HGH), ein Umstand, der der Entwicklung einer Adipositas Vorschub leistet. Charakteristischerweise ist die Synthese und die Konzentration des Insulin like growth factor-1-binding-proteins (IGF-1-BP) vermindert. Damit findet die Erhöhung der Konzentration des Gesamt-IGF1 seine Erklärung. Finden sich bei Frauen mit PCOS zum einen Abweichungen der Wachstumshormonachse als isolierter ätiologischer Faktor, sind derartige Abweichungen zum anderen vielfach in kausaler Verbindung mit dem Faktor „Hyperinsulinämie“ zu sehen. Bei einem Großteil der Fälle mit PCOS steht der Faktor Hyperinsulinämie im Zentrum des pathogenetischen Geschehens [12–14].

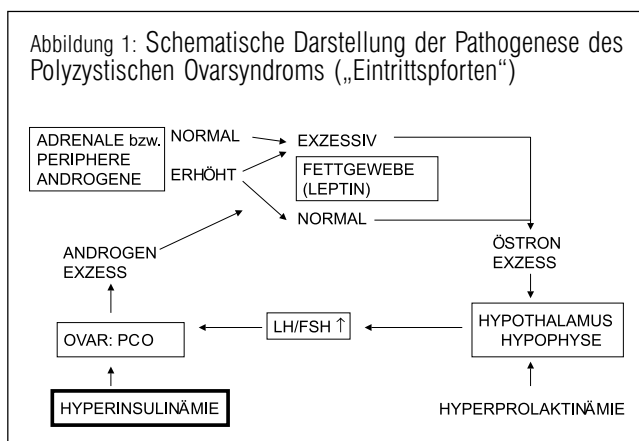
Das PCOS stellt jedoch eine multisystemische Endokrinopathie, einen *circulus vitiosus* dar, wobei zahlreiche „Eintrittspforten“ in die patho-

genetische Kaskade möglich sind. Derartige „Eintrittspforten“ des PCOS sind (Abb. 1):

1. Die Dysregulation der Achse Diencephalon-Hypophyse-Ovar mit tonischer LH-Sekretion, („male pattern synaptology“). Eine tonische LH-Sekretion kann insbesondere durch chronischen Stress, über eine vermehrte Endorphin- und Zytokinausschüttung (insbesondere Interleukin-1) im Zentralnervensystem verursacht werden. Somit stellt auch der Faktor „Stress“ einen möglichen „Trigger-Mechanismus“ für das PCOS dar [15].
2. Primär intraovarielle Störfaktoren.
3. Adipositas: Im Rahmen einer Fettleibigkeit kommt es zur vermehrten Produktion von Leptin in den Adipozyten, zu einer verminderten Ausschüttung des Neuropeptids Y im Zentralnervensystem und dadurch zu vermehrter tonischer LH-Sekretion. Gleichzeitig wird die Sympathikusaktivität gesteigert, das Gefühl einer Sättigung erzeugt und das Gefühl des Hungers unterdrückt. Die Produktion von Leptin im Fettgewebe wird gefördert durch Cortisol, Glukokortikoide, Insulin und Wachstumshormon, gehemmt durch eine Sympathikus-tonisierung, erhöhte Androgenspiegel und die Konzentrationser-

Tabelle 1: Symptomatologie von 1.079 publizierten und bewiesenen Fällen mit polycystischen Ovarien [2]

Symptom	Häufigkeit (%)	
	Mittel	Bereich
Adipositas	41	16–49
Hirsutismus	69	17–83
Virilismus	21	0–28
Amenorrhoe	51	15–77
Sterilität	74	35–94
Dysfunkt. Blutungen	29	6–65
Dysmenorrhoe	23	–
Biphase. Basaltemperatur	15	12–40
Corpus luteum bei Laparatomie	22	0–71



höhung freier Fettsäuren (siehe Abb. 2) [16].

4. Adrenale Hyperandrogenämie: Typischerweise finden sich bei Frauen mit konnatalem oder „late onset“-adrenogenem Syndrom polyzystische Ovarien. Dies kann ebenfalls bei Frauen mit Hyperprolaktinämie beobachtet werden, wobei die Affinität des Prolaktins zur Nebennierenrinde und die dadurch bedingte vermehrte Ausschüttung von Androgenen aus der Nebennierenrinde als kausaler Faktor anzusehen ist. In beiden Fällen führt der vermehrte Einfluß von Androgenen auf das Ovarialgewebe zum morphologischen Bild des polyzystischen Ovars.
5. Periphere Hyperandrogenämie: Bei androgenbildenden Tumoren, z. B. des Ovars oder der Nebennierenrinde, wie auch im Rahmen paraneoplastischer Syndrome mit vermehrter Androgenproduktion (z. B. bei Mammakarzinom, Pankreaskarzinom, Magenkarzinom, Lungenkarzinom) kommt es typischerweise zur Entwicklung polyzystischer Ovarien.

ad 2.) Primär intraovarielle Störfaktoren

- a. Autosomal dominante Gendefekte (Tab. 2) [17]
- b. Die gestörte Postrezeptor-Signaltransduktion für Insulin im Ovar [18–22]

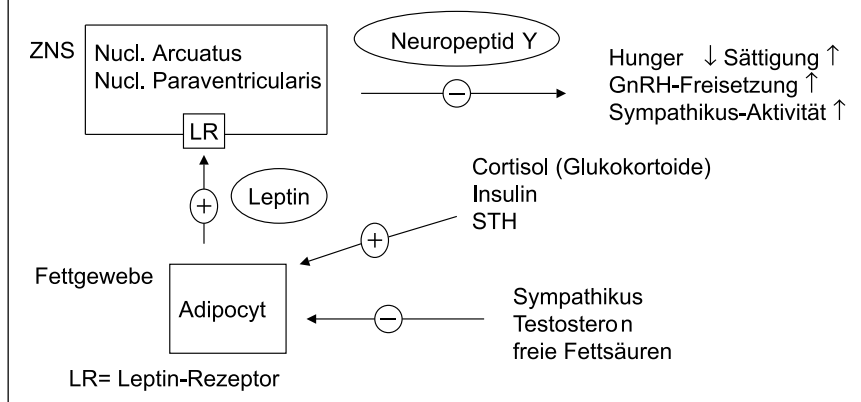
Auto- und parakrine Fehlsteuerungen führen zu einer gestörten Postrezeptor-Insulinsignaltransduktion im Ovar, wobei hiebei insbesondere Zytokine (Interleukin-1) und Wachstumsfaktoren wie IGF1, Vascular epidermal growth factor (EGF), Transforming growth factor alpha (TGF α) beteiligt sind. Eine gestörte Insulin-Rezeptor-Funktion konnte bei Frauen mit PCOS auch an roten Blutkörperchen nachgewiesen werden [23].

Die gestörte Insulinsignaltransduktion auf Ebene des Postrezeptors kann bei Frauen mit PCOS total oder partiell auftreten. Bei Individuen mit total gestörter Signaltransduktion finden sich in der Regel ein normaler Body mass index (BMI), normale Insulinkonzentrationen und meist auch normale Androgenspiegel. Deutlich

erhöht ist hingegen die LH/FSH-Ratio. Es findet sich bei diesen Personen charakteristischerweise eine exzessive Neigung zur Entwicklung eines ovariellen Überstimulationssyndroms im Rahmen ovulationsauslösender Behandlungen mit Clomiphene oder Gonadotropinen. Bei Frauen mit partiell gestörter Insulinsignaltransduktion finden sich hingegen vielfach eine Adipositas (BMI ≥ 29), erhöhte Insulin- und Glukosekonzentrationen im Plasma („Insulinresistenz“), eine Hyperandrogenämie mit Androgenisierungszeichen, eine erhöhte LH/FSH-Ratio und meist eine gestörte HGH-IGF1-Funktionsachse. Auch der Leptinspiegel ist in der Regel über der Norm.

Die Situation der total bzw. partiell gestörten Insulinsignaltransduktion ist graphisch in Abbildung 3 dargestellt: Bei Zunahme des BMI kommt es zur vermehrten „androgen load“ des Ovars und schließlich, über die Anhäufung androgenwirksamer Substanzen, zu Störungen des Steroidchemismus mit Hyperandrogenämie und Anovulation und dem morphologischen Bild des polyzystischen Ovars.

Abbildung 2: Schematischer Zusammenhang zwischen Leptinfreisetzung durch Adipozyten im Fettgewebe, seine hypothalamische Bindung und Freisetzung von Neuropeptid-Y, welches Hungergefühl vermindert und das Sättigungsgefühl steigert. Leptin hat darüber hinaus eine starke stimulatorische Aktivität auf die GnRH-Freisetzung und damit auf die Pulsatilität des GnRH-Pulsengenerators. Zusätzlich sind Lipolyse und Lipogenesefaktoren dargestellt.



Typ A: Normale Insulinsignaltransduktion

Typ B: Total gestörte Insulinsignaltransduktion

Typ C: Partiiell gestörte Insulinsignaltransduktion: Ausbildung einer Anovulation erst bei entsprechender „androgen load“ bei Anstieg des BMI.

Tabelle 2: Mögliche pathogenetische Faktoren des PCOS: Autosomal dominante Gendefekte

- A) FSH-Rezeptor-Defekte: Inaktive FSH-Formen
- B) Oocyte-Derived Growth Differentiation Factor-9 (Gdf-9)
- C) 17 β -Hydroxylase/17,20-Lyase (Cyp 17 Bzw. Cyp 11a)
- D) „Minisatellite“ (Variable Number Tandem Repeat, VNTR)

Typ D: Adrenale Hyperplasie: Es besteht primär eine erhöhte Androgenkonzentration im Serum, eine vermehrte „androgen load“ im Ovar ist die Folge.

Der dargestellte Pfeil zeigt die Situation nach durchgeführter Keilresektion der Ovarien: eine Abnahme der „androgen load“ und das Wiederauftreten ovulatorischer Zyklen ist die Folge.

Die klinische Manifestation derartiger intraovarieller Störfaktoren und somit die klinische Manifestation eines PCOS ist vom quantitativen Ausmaß derartiger Störfaktoren und von Einflüssen des inneren und äußeren Milieus abhängig („many severity levels of androgenic insulin responsiveness“) [24].

Bedeutungsvoll ist es, zu erwähnen, daß Insulin im Ovar als co-gonadotropes Hormon wirkt [25]. Insbesondere wird diskutiert, ob Insulin im Ovar überhaupt für die Steuerung des Kohlenhydratmetabolismus und nicht ausschließlich als Steuermechanismus der Steroidproduktion fungiert. Die co-gonadotrope Funktion des Insulins wird über Rezeptoren, die auch durch Wachstumsfaktoren

(HGH, IGF-1) beeinflusst werden können („specificity spill over phenomenon“) gesteuert (Abb. 4).

DAS MORPHOLOGISCH-SONOGRAPHISCHE BILD UND ENDOKRINE PARAMETER

Das morphologisch-sonographische Bild des polyzystischen Ovars ist durch zahlreiche subkapsuläre atretische Follikel, durch eine zentrale Stromahyperplasie und durch ein erhöhtes Ovarialvolumen charakterisiert. Die Häufigkeit dieser sonographischen Charakteristika ist in Abbildung 5 dargestellt.

In ähnlicher Weise gibt es Variationen laborchemischer Befunde. So finden sich eine Erhöhung der LH/FSH-Ratio, eine Hyperandrogenämie (insbesondere eine Erhöhung des freien Testosterons bzw. des Gesamttestosterons), eine Erhöhung des freien Östrogens bzw. Gesamt-17 β -Östradiols, eine Erhöhung des Nüchterninsulins, des freien IGF1 und eine verminderte Konzentration des Sexualhormonbindenden Globulins (SHBG), des HGH und des IGF-1-BP.

Die Häufigkeit der Faktoren „Hyperandrogenämie“, „erhöhte LH/FSH-Ratio“ und „polyzystisches Ovar“ in der Sonographie ist in Abbildung 6 dargestellt [12].

DIE BEHANDLUNG METABOLISCHER ANOMALIEN

Die erhöhte Neigung von Frauen mit PCOS zur Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 und zu kardiovaskulären Erkrankungen (Syndrom X) steht in direktem Zusammenhang mit dem Faktor Insulinresistenz. Bei Annahme dieses pathogenetischen Prinzips müssen Maßnahmen, die zu einer Verminderung der Insulinkonzentration, und damit zu einer Normalisierung des Kohlenhydratmetabolismus führen, zu einer Verminderung des Risikos, an kardiovaskulären Erkrankungen und an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken, führen. Vielfach können derartige Risikominimierungen allein durch eine Gewichtsreduktion erwartet werden [26]. Eine Senkung erhöhter Insulinkonzentrationen konnte bei Frauen mit PCO-S mit dem Antihypertensivum Diazoxid [27], mit Somatostatinanaloga (Octreotide), mit Opioid-Antagonisten [22] und mit dem intestinalen Glukoseabsorptionshemmer Acarbose [28] beschrieben werden. In letzter Zeit sind

Abbildung 3: Verhältnis zwischen „androgen load“ des Ovars und Body mass index bei Frauen mit normaler, totaler und gestörter Insulinsignaltransduktion sowie bei Frauen mit adrenaler Hyperplasie [24].

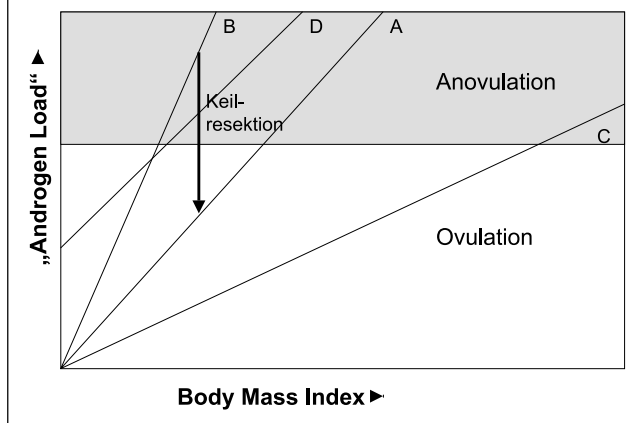
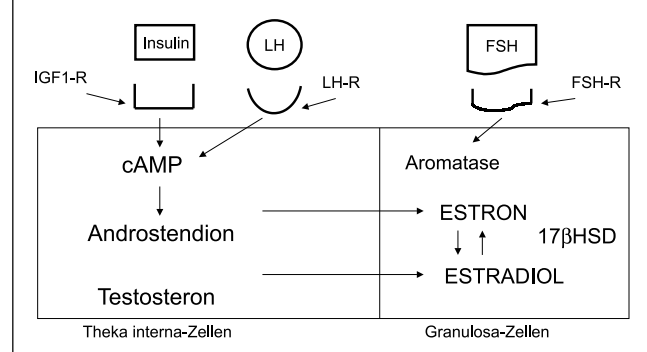


Abbildung 4: Schematische Darstellung von Theca interna- und Granulosazellen sowie deren Steroidbiogenese und Steuerung durch die übergeordneten Gonadotropine bzw. Insulin.



zur Behandlung der metabolischen Anomalien des PCO-Syndroms, und damit zur Senkung der angegebenen Risikofaktoren, sogenannte „Insulinsensitizing agents“ wie Metformin, Troglitazone und D-chiro-Inositol beschrieben worden [29–39].

Metformin

Bei dieser Substanz handelt es sich um ein Biguanid zur Senkung erhöhter Seruminsulinspiegel, das zur oralen Behandlung (in der Regel 3 x 1 Tablette zu 500 mg) von Typ 2-Diabetikern eingesetzt wird. Dieses Medikament führt zu einer Verbesserung der peripheren Insulinsensitivität und der peripheren Glukoseaufnahme, zu einer Hemmung der endogenen (hepatischen und renalen Glukoseproduktion) und bei Diabetikern zu einer Senkung der basalen Glukosekonzentration, ohne daß damit hypoglykämische Zustände verbunden wären. Weiters ist damit eine Stimulation der insulinabhängigen Glukosefreisetzung, ohne gleichzeitige Stimulation der Insulinsekretion, zu registrieren. Durch Senkung der Aktivität des P450-Zytochroms im Ovar kann die zu beobachtende Senkung erhöhter Androgenspiegel erklärt werden.

Bei Frauen mit PCOS und Hyperinsulinämie konnte in 70% eine Normalisierung des Zyklus bei clomiphenrefraktärer Anovulation, eine

signifikante Senkung der Spiegel von Testosteron, freiem Testosteron, DHEA, DHEA-S, Androstendion, LH und des Nüchterninsulins erhoben werden. Ein Trend zur Senkung der Spiegel der Triglyceride, des Lipoproteins A und des Plasminogenaktivatorinhibitors-1 wurde beschrieben. Als Nebenwirkung bei Einnahme dieser Substanz wurden insbesondere Nausea und Diarrhoea und selten eine Laktatazidose beobachtet.

In einer eigenen Studie wurde die Wirksamkeit von Metformin bei Frauen mit PCOS und Hyperinsulinämie überprüft. Es wurden Tabletten à 500 mg 3 x täglich über 3 Monate verabreicht. Die Ergebnisse in bezug auf die Veränderung des BMI der Nüchterninsulinkonzentration und

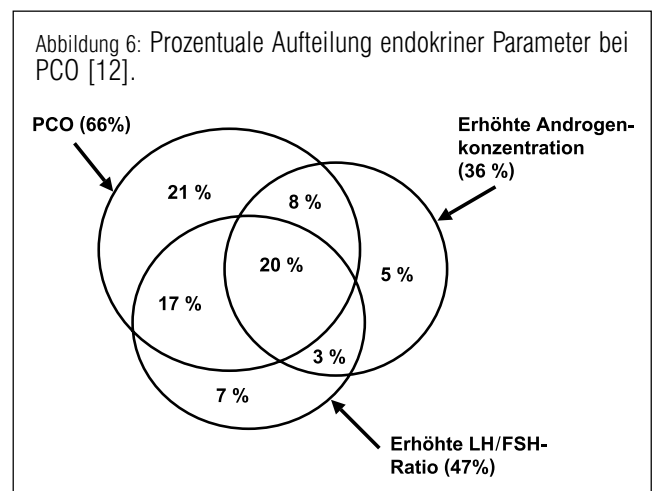
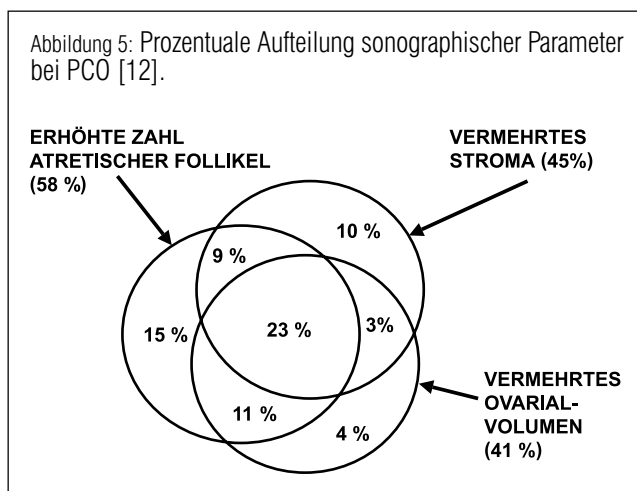
der evaluierten Hormonparameter ist aus der Tabelle 3 zu ersehen. Nach drei Monaten konnte ein signifikanter Abfall der Spiegel von Testosteron, freiem Testosteron und Insulin, ein Abfall der LH/FSH-Ratio und ein Anstieg der FSH-Konzentration verzeichnet werden. Signifikante Veränderungen der Konzentrationen des Nüchternblutzuckers, des Serumcholesterins und der Lipoproteinfraktionen (HDL, LDL und der Triglyceride) konnten nicht beobachtet werden. In 11 von 16 Fällen (86,7%) mit Anovulation und Oligoamenorrhoe kam es zu einer Normalisierung des Zyklus.

Troglitazone ist ein Thiazolidinethion-Derivat. Auch diese Substanz wird oral (in der Regel 400 mg/Tag) verab-

Tabelle 3: Metformingabe bei PCO-Patientinnen mit Hyperinsulinämie (n = 21) 500 mg 3 x 1 tgl.

	Vor Behandlung	Nach 3 Monaten
BMI (kg/m ²)	26,4 ± 5,6	27,1 ± 5,7
Nüchterninsulin (bis 20 mE/ml)	27,3 ± 7,1	19,2 ± 8,3*
Testosteron (0,1–0,9 ng/ml)	1,03 ± 0,4	0,9 ± 0,3*
Freies Testosteron (0,4–3,2 pg/ml)	4,1 ± 1,9	3,6 ± 2,1*
SHBG (1,86–13 ng/ml)	3,1 ± 1,2	3,2 ± 1,4
Androstendion (0,2–4,6 ng/ml)	3,7 ± 1,8	3,9 ± 1,7
DHEA-S (281–606 µ/dl)	244 ± 80	250 ± 90
LH (2,2–24,8 mE/ml)	6,0 ± 3,3	6,1 ± 2,6
FSH (2,4–21,0 mE/ml)	5,3 ± 1,7	6,4 ± 1,9*
LH/FSH (< 2)	2,1 ± 1,8	1,8 ± 0,6*

* p < 0,05



reicht. Es kommt damit zu einer Verbesserung der oralen Glukosetoleranz und Insulinresistenz, zu einer Senkung der endogenen (hepatischen und renalen) Glukoseproduktion ohne gleichzeitige Hypoglykämie. Bei Verabreichung an Frauen mit PCOS läßt sich mit dieser Substanz eine Senkung der Androgenspiegel, eine Anhebung der Konzentrationen des SHBG und des IGF-1-BP beobachten. Im Gegensatz zu Metformin wirkt diese Substanz jedoch nicht blutdrucksenkend.

Nach Verabreichung von Troglitazone ist ein Anstieg der LDL-Spiegel und eine Absenkung der Konzentration des Plasminogenaktivatorinhibitors-1 festzustellen.

Bei Frauen mit PCOS und Sterilität läßt sich bei Anovulation in 67% eine Wiederherstellung ovulatorischer Zyklen, insbesondere bei clomiphrenrefraktärer Anovulation, beobachten. Eine Schwangerschaftsrate von 39% wurde beschrieben.

Unter den Nebenwirkungen von Troglitazone ist die Möglichkeit einer Lebertoxizität hervorzuheben. In diesem Zusammenhang wurden Todesfälle beschrieben. Diese Substanz weist darüber hinaus auch teratogenes Potential auf. Troglitazone hemmt weiters die Progesteronproduktion in den Granulosazellen und fördert damit die Entwicklung einer Corpus luteum-Insuffizienz. Aufgrund dieser Gegebenheiten ist der Einsatz dieser Substanz bei Frauen mit Kinderwunsch nicht zu empfehlen. Weiters wurden bei Einnahme von Troglitazone bei Frauen, die gleichzeitig orale Kontrazeptiva verwendeten, Interferenzen mit dem Östrogenmetabolismus beschrieben. Damit muß die Sicherheit oraler Kontrazeptiva bei gleichzeitiger Einnahme dieser Substanz in Frage gestellt werden.

D-chiro-Inositol

Bei dieser Substanz handelt es sich um einen Phosphorylkanmediator

der Insulinwirkung. Sie wird in der Regel in einer Dosis von 1200 mg/Tag oral zugeführt. Es kommt damit zu einer Verbesserung der Glukosetoleranz, der Insulinsensitivität und Insulinwirkung und zu einer Senkung der Insulinsekretion.

Bei Frauen mit PCOS wurde eine Senkung erhöhter Androgenspiegel, des Blutdrucks und der Plasmatriglyceride beobachtet. Es konnte ein signifikanter Anstieg des SHBG beobachtet werden. Bei Anovulation wurde in 86% der Fälle eine Wiederherstellung ovulatorischer Zyklen beobachtet [40].

ZUSAMMENFASSUNG

Frauen mit PCOS, insbesondere jene mit Adipositas, weisen neben den Symptomen Anovulation und Sterilität, vielfach metabolische Störungen (Insulinresistenz), eine erhöhte Gerinnungsneigung und erhöhte Blutdruckwerte auf. Daraus resultiert ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (Syndrom X) und ein erhöhtes Risiko, an einem Typ 2 Diabetes mellitus zu erkranken.

Mit sogenannten „Insulin sensitizing agents“ gelingt es vielfach, erhöhte Insulin- und Androgenspiegel zu senken und das Zyklusgeschehen zu normalisieren. Ob es mit einer längerfristigen Gabe derartiger Substanzen gelingt, das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bzw. das Risiko im Hinblick auf die Entwicklung eines Typ 2-Diabetes bei Frauen mit PCOS zu senken, muß durch weitere prospektiv randomisierte Studien evaluiert werden.

Literatur:

1. Stein I, Leventhal MC. Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181–93.
2. Goldzieher JW, Axelrod LR. Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1963; 14: 631–53.

3. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853–61.
4. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol* 1989; 31: 87–120.
5. Lanzone A, Fulghesu AM, Andreani CL, et al. Insulin secretion in polycystic ovarian disease: effect of ovarian suppression by GnRH agonist. *Hum Reprod* 1990; 5: 143–9.
6. Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 403–7.
7. Kaaks R. Nutrition, hormones and breast cancer: is insulin the missing link? *Cancer Causes Control* 1996; 7: 605–25.
8. Rutanen EM, Stenman S, Blum W, et al. Relationship between carbohydrate metabolism and serum insulin-like growth factor system in postmenopausal women: comparison of endometrial cancer patients with healthy controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 199–204.
9. Sampson M, Kong C, Patel A, et al. Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1996; 45: 623–9.
10. Homburg R. Polycystic ovary syndrome-from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. *Hum Reprod* 1996; 11: 29–39.
11. Gianaroli L, Ferraretti AP, Magli MC. Pathophysiology of Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS). In: Ferraretti AP, Gianaroli L, Tarlatzis BC (eds). *Ovarian Hyperstimulation Syndrome*. Sero Symposia Publications, 1997; 11–20.
12. Urdl W. Polycystic ovarian disease: Endocrinological parameters with specific reference to growth hormone and somatomedin C. *Arch Gynecol Obstet* 1988; 243: 13–36.
13. Urdl W, Desoye G, Schmon B, Hofmann HM, Ralph G. Interactions between insulin and insulin-like growth factor-1 in the pathogenesis of polycystic ovarian disease. In: Seppälä M, Hamberger L (eds). *Frontiers in Human Reproduction*. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 626: 177–85.
14. Suikkari AM, Ruutiainen K, Erkkola R, Seppälä M. Low levels of low molecular weight insulin-like growth factor binding protein in patients with polycystic ovarian disease. *Human Reprod* 1989; 4: 136–9.
15. Insler V, Lunenfeld B. Pathophysiology of polycystic ovarian disease: new insights. *Hum Reprod* 1991; 6: 1025–9.

16. Aubert ML, Pierroz DD, Gruaz-Gumowski NM, Sudre-Vuagnat B, Raposinho PD, Dubuis JM, Broqua P, Pralong FP. Leptin and Human Reproduction. In: Filicori M (ed). *Endocrine Basis of Reproductive Function*, Monduzzi, 2000; 279–98.
17. Franks S, Gharani N, Waterworth D, Batty S, et al. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1997; 12: 2641–8.
18. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinemia in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 1113–7.
19. Shoupe D, Kumar DD, Lobo RA. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 588–92.
20. Shoupe D, Lobo RA. The influence of androgens on insulin resistance. *Fertil Steril* 1984; 41: 385–8.
21. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin-resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38: 1165–74.
22. Ciampelli M, Lanzzone A. Insulin and polycystic ovary syndrome: a new look at an old subject. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12: 277–92.
23. Urdl W, Desoye G. Insulin binding to red blood cells is increased in women with polycystic ovarian disease as compared to normal controls. *Human Reproduction* (In press).
24. Ben-Shlomo I, Homburg R, Shalev E. Hyperandrogenic anovulation (the polycystic ovary syndrome) – back to the ovary? *Hum Reprod update* 1998; 4: 296–300.
25. Poretsky L, Kalin MF. The gonadotropic function of insulin. *Endocr Rev* 1987; 8: 132–40.
26. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 105–11.
27. Prelevic GM, Wurzbürger MI, Balint-Peric L, et al. Effects of somatostatin analogue, octreotide, in polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1992; 9: 76–9.
28. Geisthoewel F, Frorath B, Brabant G. Acarbose reduces elevated testosterone serum concentrations in hyperinsulinemic premenopausal women: a pilot study. *Hum Reprod* 1996; 11: 2377–81.
29. Hoffmann CA, Colca JR. New oral thiazolidinedione antidiabetic agents act as insulin sensitizers. *Diabet Care* 1992; 15: 1075–8.
30. Dunaif A, Scott D, Finegood D, et al. The insulin sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3299–306.
31. Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, et al. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2108–16.
32. Velazquez EM, Mendoza SG, Hamer T, et al. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994; 43: 647–54.
33. Velazquez EM, Mendoza SG, Wang P, et al. Metformin therapy is associated with a decrease in plasma plasminogen activator inhibitor-1, lipoprotein(a) and immunoreactive insulin levels in patients with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1997; 46: 454–7.
34. Velazquez EM, Acosta A, Mendoza SG. Menstrual cyclicity after metformin therapie in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 392–5.
35. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 α activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1997; 335: 617–23.
36. Crave JC, Fimbel S, Lejeune H, et al. Effects of diet and metformin administration on sexhormone-binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2057–62.
37. Acbay O, Gundogdu S. Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 1996; 65: 946–9.
38. Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, et al. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 524–30.
39. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-Chiro-Inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999; 340: 1314–20.
40. Iuorno MJ, Nestler JE. Treatment of the polycystic ovary syndrome with insulin sensitizing agents. In: Filicori M (ed). *Endocrine Basis of Reproductive Function*. Monduzzi, 2000; 259–78.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Urdl
Geburtshilflich-Gynäkologische
Universitätsklinik Graz
Klinische Abteilung für
Gynäkologische Endokrinologie und
Fortpflanzungsmedizin
A-8036 Graz,
Auenbruggerplatz 14
E-Mail: wolfgang.urdl@kfunigraz.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)