



Foto: Ralf-Udo Thiele/Fotolia.com

Metabolische Veränderungen bei PCOS

Alle Risikofaktoren fest im Blick

IOANNA GOUNI-BERTHOLD, SUSANNA FREUDE, WILHELM KRONE

Das Polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) ist eine Erkrankung mit hormonellen und metabolischen Komponenten. Die betroffenen Patientinnen zeigen hohe Prävalenzen für eine ganze Reihe kardiovaskulärer Risikofaktoren.

Das PCOS tritt etwa bei 10% aller Frauen auf [1]. Obwohl die Diagnose hauptsächlich durch Fertilitätsstörungen wie Oligo- oder Anovulation, durch klinische oder biochemische Hyperandrogenämie sowie durch den Nachweis polyzystischer Ovarien in der Sonografie erfolgt, ist das PCOS auch eine metabolische Erkrankung.

Der zentrale pathophysiologische Mechanismus, der die metabolischen Veränderungen im Rahmen eines PCOS erklärt, ist die Insulinresistenz und die damit verbundene Hyperinsulinämie [2]. Im Vergleich zu einer in Alter und Body Mass Index (BMI) vergleichbaren Kontrollgruppe entwickeln Frauen, die an einem PCOS leiden, häufiger eine Insulinresistenz. Obwohl der genaue molekulare Entstehungsmechanismus der Insulinresistenz bei einem PCOS noch nicht geklärt ist, scheint die Insulinresistenz hier durch eine Veränderung der Insulinrezeptor-Signaltransduktionskaskade zu entstehen [3]. Dabei konnten Corbould et al. in Skelettmuskelzellen von PCOS-Patientinnen eine verminderte Insulin-abhängige PI-3-Kinaseaktivität und eine vermehrte Serinphosphorylierung eines intrazellulären Insulinrezeptor-Substratproteins belegen [3].

Insulin beeinflusst Hormonkonzentration

Die bei der Insulinresistenz entstehende kompensatorische Hyperinsulinämie spielt bei der Entwicklung metabolischer Veränderungen und auch für die Entstehung der Hyperandrogenämie eine

wichtige Rolle. Insulin bindet an den Insulinrezeptor der ovariellen Thekazellen und steigert so die LH-stimulierte Androgenproduktion. Zudem ist Insulin in der Lage, durch Inhibition der hepatischen Produktion des Sexual Hormone Binding Globulin (SHBG) direkt die Konzentration des freien Testosterons zu steigern. So führt eine Verminderung der Insulinresistenz bei Frauen mit PCOS zu einer Reduktion der ovariellen Androgensynthese, einer Erhöhung der SHBG-Spiegel und in der Folge zu einer verminderten Konzentration des freien Testosterons [4].

Bei Frauen mit PCOS liegt die Prävalenz einer pathologischen Glukosetoleranz bei 30–40%, ein Diabetes mellitus Typ 2 tritt bei 5–10 % der Patienten auf. Damit reichen die Prävalenzraten an diejenigen der Pima-Indianer heran, die als Population mit sehr hoher Diabeteshäufigkeit auffällt.

Die Insulinresistenz und eine Veränderung der pankreatischen Beta-Zell-Funktion im Zusammenhang mit einem PCOS spielen eine sehr wichtige Rolle in der Entwicklung einer pathologischen Glukosetoleranz sowie eines manifesten Diabetes mellitus Typ 2 [5]. Eine Verminderung der Insulinresistenz durch Gewichtsverlust [6] oder eine medikamentöse Therapie mit Metformin oder Glitazonen [7] kann die metabolischen Veränderungen des PCOS stark abmildern. Obwohl die Adipositas den wichtigsten Faktor in der Entwicklung der Insulinresistenz bei PCOS-Patientinnen darstellt, kann das PCOS auch unabhängig vom

Körpergewicht zur Insulinresistenz führen. Bei Kollektiven, die jeweils vergleichbare Raten von fettfreier Masse und Fettanteil aufwiesen, zeigten sowohl schlanke als auch adipöse Frauen mit PCOS eine stärkere Insulinresistenz im Vergleich zu gesunden Patientinnen [8].

Bei Frauen mit einem PCOS belegen verschiedene Studien die pathologische Veränderung der Insulinsekretion. So ist die postprandiale Insulinausschüttung deutlich reduziert [9] und die erste Phase der Insulinsekretion im intravenösen Glukosetoleranztest als Maß für die Beta-Zell-Funktion beeinträchtigt [6].

Dyslipidämie

Bei über 70% der Patientinnen mit einem PCOS wird auch eine Dyslipidämie beschrieben. Am häufigsten zeigen sich erhöhte Werte für LDL-Cholesterin, VLDL-Cholesterin und Triglyzeride, verbunden mit verminderten HDL-Cholesterin-Werten. Dabei ist vornehmlich HDL2 vermindert, der am stärksten antiatherogen wirksame Subtyp des HDL-Cholesterins [10]. Außerdem wird für Frauen mit PCOS ein vermehrtes Auftreten kleiner, dicht gepackter LDL-C-Partikel („small dense“ LDL-C) beschrieben, das als unabhängiger Prädiktor kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität gilt [11]. Adipositas, Insulinresistenz und pathologische Glukosetoleranz fördern die Entstehung dieser Dyslipidämie bei Patientinnen mit PCOS. 88% der Frauen mit PCOS und pathologischer Glukosetoleranz bzw. Typ-2-Diabetes zeigen ein pathologisch



verändertes Lipidprofil – gegenüber 58% bei PCOS-Patientinnen mit normaler Glukosetoleranz [12]. Die Dyslipidämie kann zusätzlich von weiteren Faktoren wie ethnischer Zugehörigkeit und Ausmaß der Hyperandrogenämie beeinflusst werden.

Eine Behandlung von PCOS-Patientinnen mit dem Androgenrezeptor-Antagonisten Flutamid verbesserte in einer Studie das Lipidprofil [13]. Obwohl die Insulinresistenz eine wichtige Rolle in der Pathogenese einer Hypertriglyzeridämie bei PCOS-Patientinnen spielt, führte eine Therapie mit Glitazonen zwar zu einer signifikanten Verbesserung der Insulinsensitivität, senkte aber die Triglyzeride kaum [14].

Arterielle Hypertonie

Zwar tritt eine arterielle Hypertonie bei Frauen mit PCOS nicht immer auf, jedoch scheinen diese Patientinnen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von arterieller Hypertonie und kardiovaskulären Erkrankungen zu haben. Viele Studien zeigen einen deutlich erhöhten mittleren arteriellen Blutdruck im Zusammenhang mit einem PCOS [15–17]. Allerdings beschrieben Zimmermann et al. auch normwertige systolische und diastolische Blutdruckwerte [18]. Bei schlanken Frauen mit PCOS lagen die Werte der 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung im physiologischen Bereich [19], während andere Autoren eine fehlende Nachtabsenkung des Blutdruckes bei diesen Patientinnen beobachteten [20].

Als Hauptursache für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie im Zusammenhang mit einem PCOS werden Adipositas und Hyperandrogenämie angesehen [21, 22]. Arterielle Hypertonie ist ein Ausdruck einer gestörten Funktion des Gefäßendothels mit reduzierter vaskulärer Compliance. Bei Frauen mit PCOS wird eine endotheliale Dysfunktion mit veränderter Intima-media-Dicke der Arteria carotis und flussabhängiger Dilatation der Arteria brachialis beschrieben, allerdings können nicht alle Studien diesen Befund nachvollziehen [23–26]. Die Diskrepanzen zwischen den einzelnen Studien sind vermutlich in der Heterogenität der Studienkollektive begründet.

Adipositas

Die Adipositas spielt in der Entwicklung eines PCOS eine wichtige Rolle und beeinflusst deutlich die Ausprägung und Schwere der metabolischen Begleiterkrankungen. Etwa 30 bis 70% der PCOS-Patientinnen sind adipös [27]. Eine Gewichtsreduktion führt zu einer signifikanten Reduktion der Androgen-, Insulin- und Glukosespiegel bei adipösen Frauen mit oder ohne PCOS [28]. Interessanterweise zeigen etwa 50% der PCOS-Patientinnen ein männliches Fettverteilungsmuster mit erhöhter abdominalen und viszeralen Fettmasse. Dieser Phänotyp geht mit verminderter Fertilität, erhöhten Androgenspiegeln und einer Insulinresistenz einher – unabhängig davon ob bei der Patientin ein PCOS vorliegt [29].

Obstruktives Schlafapnoesyndrom

Ein obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS) stellt einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor dar, wobei Frauen mit PCOS deutlich häufiger ein OSAS entwickeln (44% gegenüber 5% in der Kontrollgruppe [30]). Die hohe Prävalenz eines Schlafapnoesyndroms bei PCOS-Patientinnen kann nicht alleine mit dem Vorliegen einer Adipositas erklärt werden, da Gopal et al. das OSAS nicht mit dem BMI korrelieren konnten [31]. Insulinresistenz und Hyperandrogenämie werden als Ursache für die erhöhte Prävalenz eines Schlafapnoesyndroms im Zusammenhang mit einem PCOS angesehen [32].

Subklinische kardiovaskuläre Erkrankungen

Im Unterschied zu einem gesunden Vergleichskollektiv (unter Berücksichtigung des Alters) zeigen Frauen mit PCOS eine vermehrte Intima-media-Dicke der Karotiden. Diese ist ein unabhängiger Prädiktor für Schlaganfälle und Myokardinfarkte [33]. Als weiterer Marker einer Arteriosklerose treten auch Kalzifizierungen der Koronargefäße bei PCOS-Patientinnen vermehrt auf, auch nach statistischer Anpassung nach Alter und BMI [34]. Allerdings sind bisher trotz des erhöhten Auftretens kardiovaskulärer Risikofaktoren bei PCOS-Patientinnen keine prospektiven Studien über kardio-

vaskuläre Ereignisse oder Mortalität durchgeführt worden.

Behandlung metabolischer Folgeerkrankungen

Während ein Gewichtsverlust bei adipösen PCOS-Patientinnen zur Reduktion der Androgen-, Insulin- und Glukosespiegel führt und das Auftreten von Zyklusunregelmäßigkeiten vermindert, können orale Kontrazeptiva, die üblicherweise zur Zyklusregulation und Therapie von Hirsutismus eingesetzt werden, ungünstige Auswirkungen auf die metabolischen Störungen haben (Review in [35]). Es wurde gezeigt, dass orale Kontrazeptiva die Insulinsensitivität und Glukosetoleranz bei adipösen Patienten mit PCOS verschlechtern [36, 37]. Eine Therapie mit Insulin-sensibilisierenden Substanzen wie Metformin oder Thiazolidindionen (Glitazone) führt jedoch zu einer Verbesserung metabolischer Störungen. Eine Metaanalyse von 13 Studien über die Gabe von Metformin bei PCOS bei insgesamt 543 Patientinnen zeigt, dass die Metformintherapie unabhängig von einem Gewichtsverlust zur Verbesserung von Nüchtern-Blutzuckerspiegeln, Blutdruckwerten und LDL-C-Werten führt [38]. Bei Orío et al. führt eine 6-monatige Metformintherapie bei 30 schlanken PCOS-Patientinnen zu einer signifikanten Reduktion der Nüchtern-Insulin- und LDL-C-Werte sowie zu einem deutlichen Anstieg des HDL-C [39]. Auch die Intima-media-Dicke und die flussabhängige Dilatation der Arteria brachialis verbessert sich bei diesen Patientinnen.

Die Daten, die zu einer Glitazontherapie bei PCOS vorliegen, sind weniger eindeutig: Ein Review der Cochrane Study Group über die Verwendung von Rosiglitazon und Pioglitazon bei PCOS-Patientinnen ergab eine Verbesserung von Insulinsensitivität, endothelialer Dysfunktion und Androgenwerten [40]. In einer randomisierten kontrollierten Studie, die Placebo mit Metformin, Rosiglitazon und einer Kombination dieser beiden Medikamente verglich, führte die Gabe von Metformin alleine oder in Kombination mit Rosiglitazon zu einer verbesserten Insulinsensitivität [7]. Eine Rosiglitazon-Monotherapie zeigt diesen Effekt nicht. Damit bleibt die Rolle von Glitazonen



in der Behandlung des PCOS aktuell unklar.

Fazit

Das PCOS ist eine komplexe Störung mit Veränderungen hormoneller und metabolischer Parameter. Dabei sind die führenden pathogenetischen Störungen Insulinresistenz und Hyperinsulinämie. Obwohl bisher keine Langzeitstudien zu kardiovaskulären Ereignissen und kardiovaskulärer Mortalität vorliegen, haben PCOS-Patientinnen eine hohe Prävalenz kardialer Risikofaktoren wie Adipositas, Dyslipidämie, arterielle Hypertonie, pathologische Glukosetoleranz, Diabetes mellitus Typ 2 und obstruktives Schlafapnoesyndrom. Der Behandlung dieser metabolischen Risikofaktoren sollte ab der Adoleszenz besondere Beachtung zukommen.

Literatur

1. Knochenhauer ES et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the south-eastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3078–82
2. Hoffman LK et al. Cardiometabolic features of polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 215–22
3. Corbould A et al. Insulin resistance in the skeletal muscle of women with PCOS involves intrinsic and acquired defects in insulin signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E1047–54
4. Nestler JE et al. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2001–5
5. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774–800
6. Holte J et al. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2586–93
7. Baillargeon JP et al. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil Steril* 2004; 82: 893–902
8. Sinagra D et al. Feedback inhibition of insulin secretion and insulin resistance in polycystic ovarian syndrome with and without obesity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1997; 1: 167–71
9. Tropeano G et al. Insulin, C-peptide, androgens, and beta-endorphin response to oral glucose in patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 305–9
10. Diamanti-Kandarakis E et al. Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18: 280–5
11. Berneis K et al. Atherogenic lipoprotein phenotype and low-density lipoproteins size and subclasses in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 186–9
12. Legro RS et al. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001; 111: 607–13
13. Vrbikova J et al. Flutamide suppresses adrenal steroidogenesis but has no effect on insulin resistance and secretion and lipid levels in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 58: 36–41
14. Legro RS et al. Minimal response of circulating lipids in women with polycystic ovary syndrome to improvement in insulin sensitivity with troglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5137–44
15. Glueck CJ et al. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 2003; 52: 908–15
16. Dahlgren E et al. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 599–604
17. Holte J et al. Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: a sign of a pre-hypertensive state? *Hum Reprod* 1996; 11: 23–8
18. Zimmermann S et al. Polycystic ovary syndrome: lack of hypertension despite profound insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 508–3
19. Sampson M 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 (Oxf)* 1996; 45: 623–9
20. Orbetzova MM et al. Role of 24-hour monitoring in assessing blood pressure changes in polycystic ovary syndrome. *Folia Med (Plovdiv)* 2003; 45: 21–5
21. Luque-Ramirez M et al. Obesity is the major determinant of the abnormalities in blood pressure found in young women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2141–8
22. Chen MJ et al. Relationship between androgen levels and blood pressure in young women with polycystic ovary syndrome. *Hypertension* 2007; 49: 1442–7
23. Meyer C et al. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5711–6
24. Carmina E et al. Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. *Am J Med* 2006; 119: 356
25. Bickerton AS et al. Cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Clin Pathol* 2005; 58: 151–4
26. Beckman JA et al. Endothelial function varies according to insulin resistance disease type. *Diabetes Care* 2007; 30: 1226–32
27. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1223–36
28. Hollmann M et al. Effects of weight loss on the hormonal profile in obese, infertile women. *Hum Reprod* 1996; 11: 1884–91
29. Pasquali R et al. Insulin resistance in patients with polycystic ovaries: its relationship to body weight and androgen levels. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983; 104: 110–6
30. Fogel RB et al. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1175–80
31. Gopal M et al. The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome. *Sleep Med* 2002; 3: 401–4
32. Vgontzas AN et al. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 517–20
33. Talbott EO et al. The relationship between C-reactive protein and carotid intima-media wall thickness in middle-aged women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6061–7
34. Shroff R et al. Young obese women with polycystic ovary syndrome have evidence of early coronary atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4609–14
35. Lefebvre P et al. Influences of weight, body fat patterning and nutrition on the management of PCOS. *Hum Reprod* 1997; 12 Suppl 1: 72–81
36. Morin-Papunen LC et al. Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3161–8
37. Korytkowski MT et al. Metabolic effects of oral contraceptives in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3327–34
38. Lord JM et al. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 327: 951–3
39. Orio F, Jr. et al. Improvement in endothelial structure and function after metformin treatment in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome: results of a 6-month study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6072–6
40. Lord JM et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003053

Prof. Dr. med. Wilhelm Krone

Klinik II und Poliklinik für Innere Medizin
Klinikum der Universität zu Köln
Kerpener Str. 62
50937 Köln