

**Aus der Klinik für Geburtsmedizin  
der medizinischen Fakultät der Charité- Universitätsmedizin Berlin**

**Veränderungen des  
Kohlenhydratstoffwechsels im Leben  
einer Frau und seine Bedeutung für den  
Frauenarzt**

Zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr.med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité- Universitätsmedizin Berlin

Von Amelie Schlüter aus München

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

Prof. Dr. Horst Lübbert

Prof. Dr. W. Mendling

Datum der Promotion: 19.01.2005

1	Einleitung	5
2	Material und Methodik	8
3	Ergebnisse	9
3.1	Kohlenhydratstoffwechsel	9
3.1.1	Funktionen des Kohlenhydratstoffwechsels	9
3.1.1.1	Bedarf und Zufuhr an Kohlenhydraten	9
3.1.1.2	Intermediärstoffwechsel	9
3.1.1.2.1	Glykolyse	9
3.1.1.2.2	Pentosephosphatzyklus	9
3.1.1.2.3	Glykogensynthese	10
3.1.1.2.4	Glukoneogenese	10
3.1.1.3	Faktoren der Glukosehomöostase	11
3.1.2	Glukose	12
3.1.2.1	Glukosetoleranz	12
3.1.3	Insulin	14
3.1.3.1	Aufbau und Wirkung	14
3.1.3.2	Insulinsekretion	15
3.1.3.3	Insulinwirksamkeit	15
3.1.4	Insulinantagonisten	17
3.1.4.1	Glukagon	17
3.1.4.2	Katecholamine	17
3.1.4.3	Wachstumshormon	17
3.1.4.4	Glukokortikoide	18
3.2	Typ-2-Diabetes mellitus, Adipositas und Syndrom X	19
3.2.1	Adipositas	19
3.2.1.1	Pathologie und Pathogenese	19
3.2.1.1.1	Pathologie und Pathogenese bei Kindern und Jugendlichen	19
3.2.1.1.2	Pathologie und Pathogenese bei Erwachsenen	22
3.2.2	Typ-2-Diabetes mellitus	23
3.2.2.1	Pathologie und Pathogenese im Allgemeinen	23
3.2.2.2	Glukosetoleranz	26
3.2.2.3	Insulinsekretion	27
3.2.2.4	Insulinwirksamkeit	29

3.2.3	Syndrom X	30
3.3	Pubertät	32
3.3.1	Allgemeine Veränderungen während der Pubertät	32
3.3.2	Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels	32
3.3.2.1	Glukosetoleranz	32
3.3.2.2	Insulinsekretion	36
3.3.2.3	Insulinwirksamkeit	37
3.4	Menstruation	38
3.4.1	Auswirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel	38
3.4.2	Menstruation und Typ-2-Diabetes mellitus	39
3.5	Kontrazeptiva	41
3.5.1	Wirkungen der Kontrazeptiva auf den Insulin- und Glukosestoffwechsel	41
3.5.1.1	Gestagenpräparate	41
3.5.1.2	Kombinationspräparate von Östrogenen und Gestagenen	43
3.5.2	Kontrazeption bei Diabetes mellitus	50
3.5.2.1	Kontrazeption bei vorangegangenem Gestationsdiabetes	50
3.5.2.2	Kontrazeption bei Diabetes mellitus	51
3.6	Infertilität	52
3.6.1	Einleitung	52
3.6.2	Polyzystisches Ovarsyndrom	54
3.6.2.1	Pathologie und Pathogenese	54
3.6.2.1.1	Pathologie und Pathogenese im Allgemeinen	54
3.6.2.1.2	Glukosetoleranz	56
3.6.2.1.3	Insulinsekretion	57
3.6.2.1.4	Insulinwirksamkeit	57
3.6.2.2	Therapie des polyzystischen Ovarsyndroms	61
3.6.2.3	PCOS und Diabetes	63
3.7	Schwangerschaft	64
3.7.1	Physiologische Veränderungen des Glukosehaushaltes	64
3.7.1.1	Glukosetoleranz	64
3.7.1.2	Insulinsekretion	65
3.7.1.3	Insulinwirksamkeit	65
3.7.2	Gestationsdiabetes	67

3.7.2.1	Pathogenese und Pathologie	67
3.7.2.1.1	Pathogenese und Pathologie im Allgemeinen	67
3.7.2.1.2	Glukosetoleranz	68
3.7.2.1.3	Insulinsekretion	68
3.7.2.1.4	Insulinwirksamkeit	69
3.7.2.2	Gestationsdiabetes und Typ-2-Diabetes mellitus	69
3.7.2.3	Intrauterine Auswirkungen des Gestationsdiabetes auf die Nachkommen	71
3.7.2.4	Gestationsdiabetes und das polyzystische Ovarsyndrom	72
3.8	Klimakterium	74
3.8.1	Allgemeine Auswirkungen	74
3.8.2	Auswirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel	75
3.8.2.1	Glukosetoleranz	75
3.8.2.2	Insulinsekretion	75
3.8.2.3	Insulinwirksamkeit	76
3.8.3	Hormonersatztherapie	76
3.8.3.1	Auswirkungen der Hormonersatztherapie im Allgemeinen	76
3.8.3.2	Auswirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel	77
3.8.3.3	Hormonersatztherapie und Typ-2-Diabetes mellitus	80
4	Diskussion	83
4.1	Physiologische Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels im Leben einer Frau	83
4.2	Mögliche Ursachen für die Veränderungen	85
4.3	Iatrogene Handhabung	89
5	Zusammenfassung	94
6	Literaturverzeichnis	97
7	Anhang	142

## 1 Einleitung

Bei Personen mit einem gesunden Stoffwechsel kommt es im Laufe eines Tages zu einer normalen Abweichung der Blutglukosekonzentration, die maximal 30% des basalen Levels beträgt. Eine genaue Regulation der Glukosehomöostase ist für die Erhaltung der Zellfunktion essentiell, denn das zentrale Nervensystem ist von Glukose abhängig (Kruse-Jarres JD, 1995). Die Erhaltung des Glukosegleichgewichts wird durch eine komplexe Interaktion verschiedener Faktoren erreicht, die sowohl die Sekretion unterschiedlicher Hormone, als auch die Produktion und die Verwertung von metabolischen Zwischenprodukten durch die Leber oder das periphere Gewebe einschließt. Die Beziehungen innerhalb des Kohlenhydratstoffwechsels sind sorgfältig untersucht worden, wobei die Rolle des weiblichen Geschlechts und ihr Einfluss auf etwaige Veränderungen erst in den letzten Jahren intensiver beobachtet wurde.

Betrachtet man die Prävalenz von Typ-2-Diabetes mellitus in der Gesamtbevölkerung, dann scheinen heute, wenn überhaupt, marginale geschlechtsspezifische Unterschiede zu bestehen. Die geschlechtsspezifische Prävalenz von Diabetes mellitus lag in der DDR (1960-1987) bei Frauen über der von Männern (1:1.85), wobei sich der Unterschied erst bei Personen über 50 Jahren in dieser Deutlichkeit zeigte. So lag die Prävalenz von Diabetes bei Frauen zwischen 70-79 Jahren im Vergleich zu Männern diesen Alters bei 19.4% versus 13% (Michaelis D, 1991), was möglicherweise dadurch verursacht wurde, dass Frauen ein höheres Lebensalter erreichen als Männer. Heutzutage scheint es keine geschlechtlichen Unterschiede bei der Prävalenz von Typ-2-Diabetes mellitus zu geben, wobei sich noch Anfang bis Mitte des letzten Jahrhunderts eine deutlich höhere Prävalenz bei den Frauen zeigte (Gale EA, 2001). Dies mag zum einen darin begründet sein, dass in den 30er bis 50er Jahren noch keine Hormonersatztherapie angewendet wurde, von der einige Autoren annehmen, dass sie die Glukosetoleranz verbessere (Kanaya AM, 2003), zum anderen an der damals deutlich höheren Multiparitätsrate, die sowohl einen Risikofaktor für Gestationsdiabetes, als auch für Typ-2-Diabetes mellitus darstellt. Allerdings scheint derzeit die Diabetesprävalenz bei Männern mittleren Alters zu überwiegen, was an der im Gegensatz zu früher deutlich erhöhten Zahl von adipösen und inaktiven Männern liegen könnte. Männer scheinen auf die Konsequenzen von Trägheit und Adipositas stärker zu reagieren als Frauen, wahrscheinlich durch Unterschiede in der Insulinsensitivität, die auf der Körperfettverteilung beruht (Yki-Järvinen H, 1984b). Dies bedeutet, dass sie, im Gegensatz zu Frauen gleichen Alters, möglicherweise leichter einen Typ-2-Diabetes entwickeln, der durch Adipositas gefördert wird.

Bei Frauen sind die Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels während des gesamten Lebens schon im physiologischen Bereich ganz anders als die der Männer. Frauen erleben sehr viel häufiger hormonale Schwankungen, die sowohl in Form des Menstruationszyklus, sowie in der Schwangerschaft, als auch in Form der Menopause auftreten. Besonders im Rahmen der Gravidität wurde der Zusammenhang zwischen den Veränderungen des weiblichen Hormonstatus und dem Kohlenhydratstoffwechsel genauer betrachtet. So liegt die Vermutung nahe, dass insbesondere die Geschlechtshormone, wie in diesem Falle das erhöhte Progesteron, zu Veränderungen der Insulinwirksamkeit führen (Butte NF, 2000). Auch während der Pubertät, während der es zu Veränderungen der Geschlechtshormonkonzentrationen kommt, verändert sich der Kohlenhydratstoffwechsel.

Bisher ist nicht geklärt, in welchem Maße die Geschlechtshormone bzw. Faktoren wie Adipositas oder Wachstumshormone den Glukosemetabolismus beeinflussen. Außerdem gibt es noch keine Konsensmeinung über die Bedeutung des Kohlenhydratstoffwechsels hinsichtlich des weiblichen Reproduktionssystems, weshalb hier die Wichtigkeit dieser Interaktion zu verschiedenen Zeitpunkten im Leben einer Frau genauer analysiert bzw. hinterfragt werden soll. Dabei werden sowohl die physiologischen, als auch die iatrogen hervorgerufenen metabolischen Veränderungen im Leben der Frau betrachtet und dann ihrerseits mit möglichen gesundheitlichen Folgen in Zusammenhang gesetzt. Besonders die Entstehung von Typ-2-Diabetes mellitus wird in Augenschein genommen. Kommt es zu Entgleisungen des Kohlenhydratstoffwechsels, so findet sich oftmals eine gestörte Glukosetoleranz, die in vielen Fällen in einen Typ-2-Diabetes mellitus übergeht. Ein Zusammenhang zwischen Adipositas und Diabetes mellitus wird schon seit längerem als evident angesehen (Chan JM, 1994) und auch bei Frauen mit polyzystischem Ovarsyndrom ist das gemeinsame Auftreten von Adipositas und Insulinresistenz ein häufig aufzufindendes Merkmal (Ehrmann DA, 1995). Nicht nur das polyzystische Ovarsyndrom vereint diese beiden Merkmale miteinander und erhöht damit das

Risiko, einen Typ-2-Diabetes mellitus zu entwickeln, sondern auch beim Syndrom X oder Insulinresistenzsyndrom besteht diese Kombination von Merkmalen, oftmals begleitet von Dyslipidämie und hohem Blutdruck (Fagan TC, 1998). Beide Faktoren führen alleine, jedoch besonders bei gleichzeitigem Auftreten, zu einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos, was erhebliche Konsequenzen auf die Gesundheit der Menschen hat.

Die Mechanismen, die speziell bei der Frau, aber auch im Allgemeinen, zu Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels führen, sind in wenigen Fällen eindeutig belegt. Ein Großteil der Arbeit beschränkt sich deshalb auf die Darstellung wahrscheinlicher Interaktionen und endet in der Frage nach der klinischen Bedeutung und einer möglichen Verbindung zur Gynäkologie.

Es sind viele Studien durchgeführt worden, die den Einfluss der Geschlechtshormone auf den Kohlenhydratstoffwechsel untersuchen. Das große Interesse und die Annahme einer Korrelation zwischen den Sexualhormonen und dem Glukosemetabolismus ist durch das gemeinsame Auftreten von Insulinresistenz und Hyperandrogenismus als Merkmale des polyzystischen Ovarsyndroms entstanden. Bisher wurden die Ergebnisse der einzelnen Lebensphasen der Frau fast nur getrennt voneinander dargestellt, sodass es schwierig ist, die Frage nach den auslösenden Faktoren und der Rolle, die z.B. die Sexualhormone spielen, direkt zu beantworten. In dieser Arbeit werden die einzelnen Stadien einander gegenübergestellt und durch getrennte Darstellung der möglichen, Veränderungen auslösenden, Faktoren, sowie der Illustration einer theoretischen Interaktion zwischen ihnen, wird versucht, den Ursachen der Abweichungen der Glukosehomöostase oder der Insulinwirksamkeit auf den Grund zu gehen. Um die genauen Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels während der einzelnen Stadien aufzuzeigen, werden in dieser Arbeit die verschiedenen Wirkungsbereiche des Insulins und/oder der Glukose getrennt voneinander betrachtet, obwohl der Physiologie und der Pathophysiologie eine enge Verknüpfung der verschiedenen Aspekte zugrunde liegt, sich Insulinsensitivität und Insulinsekretion und daraus folgend die Glukosetoleranz gegenseitig bedingen (Bergmann RN, 1989).

In dieser Literaturarbeit soll versucht werden, den heutigen Wissensstand zu verdeutlichen. Es wird dargestellt, welche Faktoren der Frauenarzt bei seinen Patientinnen zu beachten hat, insbesondere unter dem Aspekt der üblichen Therapien. Das Leben der Frau wird dabei in chronologisch nachfolgende Abschnitte geteilt, deren zeitliche Abfolge sowohl die physiologischen Stadien, als auch die pathologischen oder iatrogen beeinflussten logisch mit einbezieht. Es wird mit der Darstellung der physiologischen Veränderungen während der Pubertät begonnen, gefolgt von den Auswirkungen des Menstruationszyklus. In der Zeit nach der Menarche oder zwischen zwei Schwangerschaften wenden viele Frauen des westlichen Kulturkreises hormonale Kontrazeption als Verhütungsmethode der Wahl an, sodass das Kapitel über die Effekte der oralen Kontrazeptiva hinsichtlich des Kohlenhydratstoffwechsels auf die Betrachtung der physiologischen Veränderungen folgt. Der pathologische Zustand der weiblichen Infertilität hat in den letzten Jahren, wahrscheinlich zum größten Teil aufgrund von Veränderungen in der Familienplanung und damit Erhöhung des Alters bei der ersten Schwangerschaft, an Häufigkeit zugenommen (Mishell DR Jr., 1997). Besonders bei den Ursachen der Infertilität gibt es sehr unterschiedliche Faktoren, die dafür in Frage kommen. Sowohl Anovulation, als auch pelvine Faktoren können eine Unfruchtbarkeit hervorrufen. In dieser Arbeit wird allerdings fast ausschließlich auf das polyzystische Ovarsyndrom eingegangen, das in den meisten Fällen mit Anovulation gekoppelt ist. Die mit dem PCOS einhergehende Anovulation wird durch eine Hyperandrogenämie hervorgerufen, die sehr häufig mit einer Insulinresistenz einhergeht. Da hier die Assoziation zwischen Insulinresistenz und Geschlechtshormonen, meist zusammen mit Adipositas, besonders deutlich zutage tritt, wird anhand dieses Syndroms der Zusammenhang zwischen beiden Faktoren untersucht und zwei diesbezügliche Theorien beleuchtet. Es soll die Frage geklärt werden, ob Androgene zu einer Insulinresistenz führen oder ob eine Hyperinsulinämie einen Hyperandrogenismus auslöst. Anhand der therapeutischen Ansätze der durch die Anovulation im Rahmen eines polyzystischen Ovarsyndroms hervorgerufenen Infertilität, z.B. durch das orale Antidiabetikum Metformin, soll das gesamte Spektrum der Interaktion näher betrachtet werden. Kommt es aufgrund einer solchen Therapie oder auch unter normalen Umständen zu einer Befruchtung und nachfolgend zu einer Schwangerschaft, dann treten deutliche Veränderungen des maternalen Kohlenhydratstoffwechsels auf (Kuhl C, 1998). Obwohl es viele Studien gibt, die die metabolischen Veränderungen des gesamten weiblichen Organismus während der Gravidität, insbesondere auch die Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels, die bei einer Entgleisung zu einem Gestationsdiabetes führen können, untersuchen, sind die

verursachenden Faktoren weitestgehend Bestandteil von Vermutungen, die hier eingehender evaluiert werden sollen. Ein weiteres sehr wichtiges Stadium im Leben der Frau ist das Klimakterium, das durch den Verlust der zyklischen Ovarialfunktion definiert wird. Es wird also untersucht, ob es in dieser Zeit zu Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels kommt und wenn ja, wodurch diese hervorgerufen werden. Des Weiteren wird der Einfluss der Hormonersatztherapie, ob von kombinierten oder Monopräparaten, hinsichtlich der Insulinwirksamkeit bzw. des gesamten Glukosemetabolismus untersucht.

Die meisten Studien, die sich mit dem Kohlenhydratstoffwechsel und dem weiblichen Geschlecht beschäftigt haben, betrachteten nur eine von den angesprochenen Lebensphasen mit ihren diesbezüglichen Veränderungen. Dabei werden die Auslöser und die Konsequenzen oftmals nur peripher behandelt, und es gibt bis heute keine umfassende Literaturarbeit, die das ganze Leben der Frau mit seinen unterschiedlichen Lebensabschnitten im Zusammenhang sieht.

Hier soll also zum ersten Mal in übergreifender Form die Frage beantwortet werden, wie sich Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels auf das Reproduktionssystem auswirken und vice versa, welche klinischen Folgen für die Frau daraus entstehen, welche Bedeutung dies für den Frauenarzt selber hat und welche Rolle eigene therapeutische Maßnahmen dabei spielen können.

## 2 Material und Methodik

Die systematische Literaturrecherche wurde mittels elektronischer Suchmaschinen, PubMed und MEDLINE, durchgeführt, wobei sich der Hauptanteil der Suche in PubMed gestaltete und der durchsuchte Zeitraum zwischen 1970 und 2003 lag. Die untersuchten Schlagworte umfassen: „puberty“, „menstrual cycle“, „pregnancy“, „infertility“, „polycystic ovary syndrome“, „menopause“, „contraception“, „hormonal replacement therapy“ die mit folgenden Schlagwörtern durch AND verknüpft wurden: „carbohydrate metabolism“, „glucose tolerance/ intolerance“, „insulin action“, „insulin secretion“, „insulin sensitivity“, „insulin resistance“, „diabetes“, „gestational diabetes“, „adiposity“, und außerdem mit „sex steroids“, „estrogens“, „androgens“, „growth hormone“, „fatty acids“, „lipids“, „Leptin“ und „Resistin“.

Die elektronische Nachforschung war der erste Schritt der systematischen Literatursuche. In der zweiten Phase wurden die Referenzen der in der ersten Phase gewonnenen Artikel nach relevanten Themen durchsucht.

Die Auswahlkriterien der einzelnen Artikel schließen Studien verschiedensten Studiendesigns ein. Unter anderem wurden Kohortenstudien, pro- und retrospektive unkontrollierte Beobachtungsstudien, sowie Quer- und Langzeitstudien in dieser Arbeit besprochen. In der Darstellung der jeweiligen Ergebnisse wurde jedoch das Studiendesign gewürdigt. Die Schlussfolgerung wurden primär aus den Studien mit dem besten methodologischen Standard gezogen. Die vorliegende Arbeit schließt daher auch länger zurückliegende Untersuchungen mit ein. Besonders die Darstellung der physiologischen Umstände zum Zeitpunkt der Pubertät begründet sich zum Großteil auf Studien, die in den 70er Jahren durchgeführt wurden. So wurden unter anderem auch die bereits analysierten Daten von Reviews in die Auswertung dieser Arbeit mit einbezogen.



### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Kohlenhydratstoffwechsel**

##### **3.1.1 Funktionen des Kohlenhydratstoffwechsels**

###### **3.1.1.1 Bedarf und Zufuhr an Kohlenhydraten**

Zu den Kohlenhydraten zählen die Monosaccharide (Glukose, Fruktose, Galaktose), die Disaccharide, die polymeren Oligosaccharide und die Polysaccharide, deren Hauptfunktion darin besteht, Energie für die Zellen bereitzustellen. Sie sind ein wichtiger Grundnahrungsstoff und werden meist in Form von Disacchariden (Sacharose, Laktose) oder Polysacchariden (Stärke oder Glykogen) mit der Nahrung aufgenommen. Diese werden im Dünndarmlumen und in den Dünndarmmukosazellen durch spezifische Enzyme, wie beispielsweise Amylasen oder Disaccharidasen, in Monosaccharide gespalten und in die Blutbahn abgegeben (Hofmann E, 1999). Als freie Monosaccharide können sie dann mittels erleichterter Diffusion mit Hilfe spezieller Carrier (Glukosetransporter GLUT 1-5 und 7) in die Zellen gelangen. In der Skelett- und Herzmuskulatur, sowie im Fettgewebe, ist dies ein für die Glukoseverwertung geschwindigkeitsbestimmender Vorgang, der über GLUT 4 erfolgt und durch Insulin reguliert wird (Löffler G, 1998b).

Glukose ist das quantitativ wichtigste Monosaccharid des Körpers. Eine konstante Glukosekonzentration im Blut (normal: 70-115 mg/dl) ist für die Erhaltung der Zellfunktion essentiell. Zellen mit hohem Energieverbrauch oder schlechter Sauerstoffversorgung sind besonders auf Glukose angewiesen. Das Nervensystem benötigt 144 g Glukose pro Tag, Erythrozyten 36 g, so dass der Mindestbedarf an Glukose eines erwachsenen Menschen bei 180g/Tag liegt. Die Zufuhr sollte allerdings höher sein, damit auch andere Organe, die einen Bedarf an Glukose haben, versorgt werden können (Kruse-Jarres JD, 1995).

###### **3.1.1.2 Intermediärstoffwechsel**

###### **3.1.1.2.1 Glykolyse**

Der Glukoseabbau geschieht über die Glykolyse, die in allen Organen und Zellsystemen vorhanden ist. Die Glykolyse ist ein anaerober Vorgang, bei dem Glukose zu Laktat abgebaut wird und dessen freierwerdende Energie in Form von ATP gespeichert wird.

Am Anfang, nach Eintritt der Glukose in die Zelle, kommt es zur Aktivierung der Glukose durch Phosphorylierung zu Glucose-6-Phosphat mit ATP als Phosphatdonor. Das regulierende Enzym ist die Hexokinase, die durch Glucose-6-Phosphat gehemmt wird.

In der Leber gibt es noch ein weiteres Enzym neben der hier schwach aktiven Hexokinase, die glukosespezifische, durch Glukose-6-Phosphat nicht hemmbare Glukokinase. Die Glukokinase ist von Insulin abhängig und spielt bei der Regulation des Blutglukosespiegels eine wichtige Rolle. Die Aktivität der Glukokinase erhöht sich sobald der Blutzuckerspiegel ansteigt, wodurch die Phosphorylierungsgeschwindigkeit der Glukose in der Leber der Blutglukosekonzentration angepasst wird (Löffler G, 1998b).

###### **3.1.1.2.2 Pentosephosphatzyklus**

Der Pentosephosphatzyklus ist ein in zahlreichen Geweben vorhandener Abbauweg der Glukose, der nur unter aeroben Bedingungen durchgeführt werden kann. Ausgangspunkt ist wiederum Glukose-6-Phosphat, was zunächst direkt oxidiert, hierdurch wird NADPH gewonnen, und dann decarboxyliert wird, wodurch schließlich Ribose-5-Phosphat entsteht, was besonders während des Wachstums zur Synthese von Nukleotiden und Nukleinsäuren benötigt wird. Aus dieser Pentose wird im weiteren wieder eine Hexose (Fructose-6-Phosphat) gewonnen, wodurch sich der Kreis schließt. Der Pentosephosphatweg spielt quantitativ eine wichtige Rolle in Geweben, in denen NADPH abhängige reduktive Biosynthesen ablaufen. Das bereitgestellte NADPH ist für verschiedene Stoffwechselvorgänge von Bedeutung, unter anderem für die Synthese von Fettsäuren in der Leber, im Fettgewebe und in der laktierenden Mamma und die Cholesterin- und Steroidhormonbiosynthese in der Nebennierenrinde, den Ovarien und den Testes (Löffler G, 1998b).

### 3.1.1.2.3 Glykogensynthese

Bei einem Überangebot von Glukose in der Nahrung wird sie in osmotisch inaktiver Form als Glykogen gespeichert, das sich in allen Zellen des Organismus außer den Erythrozyten nachweisen lässt. Hauptspeicher- und Syntheseorgane sind Leber und Muskel. Die Leber kann 10g/100g Gewebe aufnehmen (Gesamtmenge: 150g) und der Muskel kann insgesamt 250g aufnehmen, was einer Konzentration von maximal 1g/100g Gewebe entspricht. Hierbei dient das Glykogen der Leber vor allem der Aufrechterhaltung des Blutglukosespiegels, wohingegen das Glykogen der Muskulatur nur den Eigenbedarf des Organs an Glukose decken kann (Löffler G, 1998b).

### 3.1.1.2.4 Glukoneogenese

Die körpereigene Neusynthese von Glukose dient dazu, den Glukosebedarf der Organe, besonders des Zentralnervensystems, der Erythrozyten und des Nierenmarks auch dann zu decken, wenn keine exogene Zufuhr von Glukose erfolgt. Unter anaeroben Bedingungen ist die Glukoneogenese außerdem der einzige Energielieferant für den Muskel.

Zu 80 % geschieht die Neogenese in der Leber und zu 20% in der Niere, als einzigem weiteren Organ mit der enzymatischen Ausstattung, die zur vollständigen Glukoneogenese befähigt. Glukose wird hierbei aus glukoplastischen Aminosäuren, vor allem bei Hunger aus abgebautem Muskelprotein, aus Laktat, resultierend aus Erythrozyten und anaerobem Muskelstoffwechsel, sowie Glycerin, aus dem Abbau von Neutralfetten und anderen Lipiden, synthetisiert (Löffler G, 1998b).

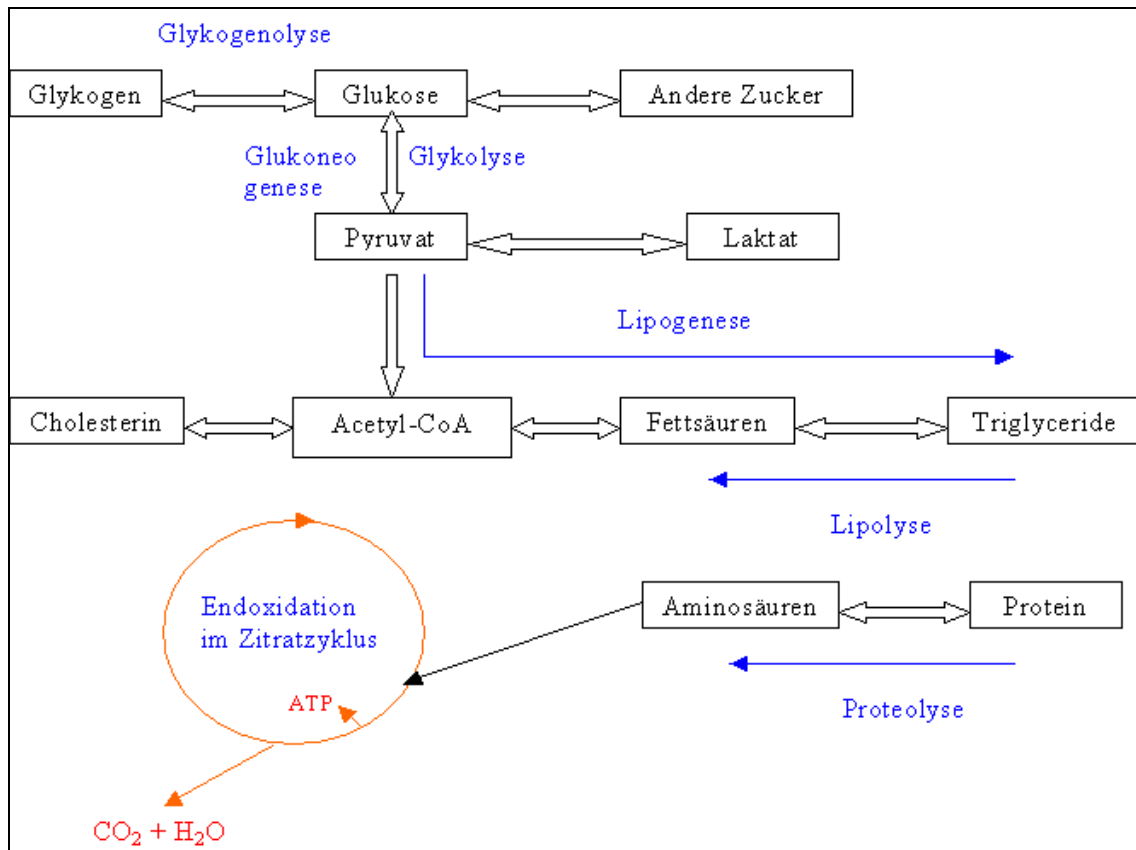


Abbildung 1-1: Der Intermediärstoffwechsel (Scherbaum WA, 2001)

### 3.1.1.3 Faktoren der Glukosehomöostase

Für die Funktionsfähigkeit des Körpers ist die Beibehaltung der Glukosehomöostase lebenswichtig. Zur Aufrechterhaltung dieses Gleichgewichts ist ein gut abgestimmtes Regelsystem von Hormonen, Enzymen und Substraten notwendig.

Die normale Glukosekonzentration im Körper liegt bei etwa 70-80 mg/dl, bei einer Nüchternkonzentration von über 120 mg/dl spricht man von einer Hyperglykämie, dem Leitsymptom des Diabetes mellitus. Hypoglykämie, d.h. ein Absinken der Konzentration auf unter 50 mg/dl kann zu starken Beeinträchtigungen der physischen und geistigen Leistung und zu Bewusstlosigkeit führen.

Unter Nüchternbedingungen wird die Glukosekonzentration durch die gleichbleibende Glukoseproduktion in der Leber, zum einen durch die Glukoneogenese, zum anderen durch die Glykogenolyse, aufrecht erhalten. In diesem Zustand wird die Glukose beim Gesunden zu 75% von Insulin unabhängigen Geweben genutzt (Baron AD, 1988). Im Hungerzustand wird die hepatogene Glukoneogenese gesteigert und der Glukoseverbrauch der Peripherie herabgesetzt. Bei länger andauernden oder chronischen Hungerzuständen kann ein Teil des Glukosebedarfs des Gehirns durch Ketonkörper ersetzt werden.

Bei der Regulation des Blutzuckergleichgewichtes spielt Insulin die Schlüsselrolle, da Insulin sowohl auf das Schlüsselenzym der Glykolyse eine induzierende, wie auch auf Enzyme der Glukoneogenese eine hemmende Wirkung hat. Auch die Wachstumsfaktoren IGF-I und IGF-II (Insulin-like-growth-factor) tragen mit zur Glukosehomöostase bei, indem sie die Glukoseaufnahme in die Muskulatur und das Fettgewebe erhöhen. Sie sind im Plasma nicht in freier Form vorhanden, sondern an Bindungsproteine (IGFBP) gebunden, die somit eine Kontrollfunktion über das Wachstum einnehmen (Hofmann E, 1999). Die wichtigsten Gegenspieler zu Insulin sind das Glukagon und die Katecholamine, doch auch die Somatomedine und Glukokortikoide haben insulinantagonistische Funktionen (Kruse-Jarres JD,

1995).

### 3.1.2 Glukose

#### 3.1.2.1 Glukosetoleranz

Die Glukosetoleranz ist von einer Reihe von Faktoren, die miteinander interagieren, abhängig. Hierzu gehören die Insulinsekretion der  $\beta$ -Zellen, die einzelnen Wirkungen des Hormons, wie die Induktion der Glukoseaufnahme in Muskel- oder Fettzellen oder die Hemmung der endogenen Glukoseproduktion, die Wirkungen seiner Gegenspieler und die Insulinsensitivität. Auch die Glukosewirksamkeit spielt eine, wenngleich weniger beachtete Rolle bei der Toleranz. Glukose kann selbst, unabhängig von Veränderungen der Insulinkonzentration, die Glukoseaufnahme erhöhen und die endogene Glukoseproduktion unterdrücken. *Bergmann* hat in einem computeranalysierten Versuch mit der Minimal-Model-Technik Insulinsensitivität und Glukosewirksamkeit gemessen. Er definiert die Glukosewirksamkeit als relativen Glukoseeffekt, der bei basaler Insulinkonzentration zu einer Erhöhung der Glukoseentsorgungsrate führt (*Bergmann RN, 1989*). Obwohl es noch keine genaueren Erkenntnisse über einen diesbezüglichen Wirkmechanismus gibt, konnte festgestellt werden, dass Glukose im Muskel eine Translokation des GLUT4 Transporters in die Plasmamembran stimuliert (*Galante P, 1995*), was den Insulinwirkungen auf den Transporter ähnelt (*Lund S, 1995*).

Die Glukosetoleranz gibt Auskunft über das Gleichgewicht zwischen Insulinsekretion und Insulinwirksamkeit, d.h. Insulinsensitivität und –resistenz (*Bergmann RN, 1989*). Bei Personen mit normaler Glukosetoleranz besteht eine hyperbolische Beziehung zwischen der ersten Phase der Insulinsekretion und der Insulinwirkung (*Kahn SE, 2001*) (*Clausen JO, 1996*) (*Weyer C, 1999a*). Dies bedeutet, dass die Insulinsekretion steigt, wenn die Insulinwirkung nachlässt und vice versa (*Bergmann RN, 1989*).

Bei physiologischen Veränderungen wie z.B. in der Pubertät, wo die Insulinsensitivität herabgesetzt bzw. die Insulinresistenz erhöht ist, kommt es nicht zu einer Erhöhung der Glukosetoleranz (*Amiel S, 1991*) (*Benassi L, 1991*), was sich auf den gleichen Mechanismus zurückführen lässt. Ähnliche Feststellungen konnten bezüglich normaler Schwangerschaften gemacht werden. Bei gesunden Frauen erhöht sich während dieser Zeit die Insulinresistenz, doch kommt es nicht zu einer Veränderung der Glukosewerte, da die Insulinresistenz durch vermehrte Insulinsekretion ausgeglichen wird (*Ryan EA, 1985*) (*Buchanan TA, 1990*).

In einer Studie, die normoglykämische Verwandte von Patienten mit Typ-2-Diabetes untersuchte, konnte festgestellt werden, dass diese eine höhere Glukosewirksamkeit gegenüber den normoglykämischen Subjekten der Kontrollgruppe hatten (*Henriksen JE, 1994*). Eine weitere Studie untersuchte die Glukosewirksamkeit von Personen mit gestörter Glukosetoleranz und fand eine geringere Glukosewirksamkeit als bei normoglykämischen Kontrollsubjekten (*Taniguchi A, 1994*). *Henriksen et al.* gehen davon aus, dass bei Personen, die eine verringerte Insulinsensitivität haben, z.B. Verwandte von Typ-2-Diabetikern, die herabgesetzte Sensitivität durch eine gesteigerte Glukosewirksamkeit kompensiert werden kann (*Henriksen JE, 1994*). Diese Theorie konnte von *Nielsen* und Kollegen nicht bestätigt werden. Die in ihrer Studie untersuchten Verwandten von Typ-2 Diabetikern zeigten eine normale Glukosewirksamkeit bei fast normaler Insulinkonzentration (*Nielsen MF, 2000*).

Die Blutzuckerkonzentration kann durch verschiedene Verfahren gemessen werden, wie z.B. durch den oralen oder den intravenösen Glukosetoleranztest, die für die Erkennung und Differenzierung präklinischer und manifester Formen des Diabetes mellitus von Bedeutung sind. Die WHO hat folgende Werte definiert:

Tabelle 1-1: Grenzwerte zur Diagnose eines Diabetes mellitus

	<b>Nüchtern</b>	<b>2 Stunden nach 75 g Glukose per os</b>
<b>Normale Glukosetoleranz</b>	< 5,5 mmol/l < 100 mg/dl	< 7,8 mmol/l < 140 mg/dl
<b>Gestörte Glukosetoleranz (IGT)</b>	< 6,7 mmol/l < 120 mg/dl	7,8-11,1 mmol/l 140-200 mg/dl
<b>Diabetes mellitus</b>	> 6,7 mmol/l >120 mg/dl	> 11,1 mmol/l > 200 mg/dl

Mittlerweile gilt die Aufmerksamkeit nicht nur der gestörten Glukosetoleranz (2 Stundenwert nach Glukosebelastung per os), sondern auch der gestörten Nüchternglukose (IFG – impaired fasting glucose). Bisher ist unklar, ob IFG zu IGT führt oder umgekehrt und welche metabolischen Veränderungen mit ihnen assoziiert sind. Einige Studien zeigen, dass Personen mit gestörter Nüchternglukose oftmals eine Hyperinsulinämie aufweisen und/oder eine Verschlechterung der Insulinresistenz, Personen mit gestörter Glukosetoleranz hingegen einen Defekt bei der sekretorischen Antwort auf Glukosebelastung (Tripathy D, 2000) (Weyer C, 1999a) (Guerrero-Romero F, 2001). Wobei Weyer *et al.* in einer weiteren Studie einen signifikanten Defekt der ersten Phase der Insulinsekretion bei IFG und eine gestörte Insulinresistenz bei IGT feststellen konnten (Weyer C, 1999b). Die Autoren einer italienischen Studie kamen zu dem Ergebnis, dass weder bei normaler Glukosetoleranz noch bei IFG eine Insulinresistenz auftritt, sie jedoch deutlich erhöht sei bei IGT und bei kombinierter IFG und IGT. Im Gegenzug konnte nur bei isolierter Veränderung der Nüchternglukosewerte eine Störung der Insulinfreisetzung entdeckt werden. Sie folgerten, dass eine erhöhte Blutglukosekonzentration in nüchternem Zustand abhängig sei von einer defekten Insulinsekretion, die gestörte Glukosetoleranz allerdings von der Insulinresistenz beeinflusst werde (Carnevale Schianca GP, 2003).

Einige Autoren gehen davon aus, dass eine Hyperglykämie selber eine zum Teil reversible Insulinresistenz auslösen kann. Hier wird von dem Phänomen der Glukosetoxizität gesprochen (Rossetti L, 1995) (Yki-Järvinen H, 1992). Dabei kommt es zu einer nicht-enzymatischen Glykosylierungsreaktion von Proteinen und Lipiden, deren Produkte man als „advanced glycation end products“ (AGE) bezeichnet (Striker GE, 2001). Diese Glukoseprodukte, auch Glykotoxine genannt, sind bei Diabetikern aufgrund der kontinuierlichen Hyperglykämie deutlich erhöht (Lorenzini M, 1985) und haben einen zerstörenden Effekt auf große und kleine Blutgefäße (Doi T, 1992). Durch ein neues Radio-Immunoassay und immunzytochemische Verfahren konnte kürzlich glykosyliertes, in den  $\beta$ -Zellen gespeichertes und sezerniertes Insulin sowohl in humanen als auch in tierischen Modellen von Diabetes dargestellt werden (McKillop AM, 2002). Das glykosylierte Insulin könnte bei der Entstehung von Insulinresistenz und Diabetes eine wichtige Rolle spielen, jedoch sind weitere Untersuchungen notwendig, um die genaueren Zusammenhänge zu erfassen.

Die Hyperglykämie scheint zu einer Reduktion der  $\beta$ -Zellfunktion zu führen (Sesti G, 2002). Kaneto *et al.* vermuten, dass eine chronische Hyperglykämie die  $\beta$ -Zellfunktion sowohl hinsichtlich der Insulinsynthese als auch der Insulinsekretion störe (Kaneto H, 1999). In vitro Studien an Zelllinien, die von der  $\beta$ -Zelle abstammen, zeigen, dass die Insulingentranskription sowie der Insulingehalt deutlich reduziert sind (Moran A, 1997) (Robertson RP, 1992). Die Glukosetoxizität ist umso schädlicher, je länger sie besteht (Robertson RP, 2003). In vitro konnten Gleason und Kollegen eine, von der Dauer der Glukoseeinwirkung abhängige, Reversibilität der glukoseinduzierten Zellschäden erkennen. Sie folgern daraus, dass zur Prävention eines Diabetes die frühestmögliche Herabsetzung einer Hyperglykämie von großer Bedeutung ist (Gleason CE, 2000).

### 3.1.3 Insulin

#### 3.1.3.1 Aufbau und Wirkung

Insulin ist ein Proteohormon, das in den  $\beta$ -Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas synthetisiert wird. Es besteht aus einer A-Kette mit 21 Aminosäuren und einer B-Kette mit 30 Aminosäuren, die über zwei Disulfidbrücken miteinander verknüpft sind (Löffler G, 1998a). Über die Vorstufe Präproinsulin wird Proinsulin gebildet, das aus den beiden Ketten und einem diese verbindenden Mittelglied, dem C-Peptid, besteht. In den Granula der  $\beta$ -Zellen wird das Proinsulin proteolytisch gespalten. Insulin und C-Peptid werden dort in äquimolaren Mengen gespeichert, bis es durch einen adäquaten Reiz zur Sekretion durch Exozytose kommt. Das menschliche Insulingen ist auf dem kurzen Arm des Chromosoms 11 lokalisiert (Owerbach D, 1980). Der wichtigste auslösende Faktor für die Expression dieses Gens ist Glukose. Jede Erhöhung der extrazellulären Glukosekonzentration führt zu einer Zunahme der Präproinsulinsynthese, hohe Insulinkonzentrationen dagegen wirken hemmend (Löffler G, 1998a).

Der Insulinrezeptor ist ein Heterotetramer bestehend aus zwei  $\alpha$ - und zwei  $\beta$ -Untereinheiten (Scherbaum WA, 2001), deren Gen auf dem kurzen Arm des Chromosoms 19 lokalisiert ist (Seino S, 1990). Die  $\alpha$ -Untereinheiten sind an der Außenseite der Plasmamembran lokalisiert und werden über Disulfidbrücken untereinander und mit den  $\beta$ -Untereinheiten verbunden. Diese bestehen aus einem extrazellulären, einem transmembranalen und einem intrazellulären Anteil, der eine tyrosinspezifische Kinaseaktivität trägt. Bei der Signaltransduktion bindet Insulin an die  $\alpha$ -Untereinheit und aktiviert dadurch die Kinase der  $\beta$ -Untereinheit. Die Tyrosinkinaseaktivität scheint für den Wirkmechanismus des Insulins essentiell zu sein (Czech MP, 1985) (Wilden PA, 1992). Im weiteren kommt es zu Phosphorylierungs- und Dephosphorylierungsreaktionen, wodurch die Bindung von intrazellulären Proteinen wie den Insulinrezeptorsubstraten (IRS1 – IRS4) möglich wird. Die Insulinrezeptorsubstrate werden in den Geweben unterschiedlich exprimiert, wodurch verschiedene Signale je nach Gewebetyp ausgelöst werden können (Löffler G, 1998a). IRS1 bindet an die Phosphoinositol 3-Kinase, deren Aktivierung für den Beginn des Glukosetransportes nötig ist (Lam K, 1994) (Norman BH, 1996). Neben der Aktivierung der PI 3-Kinase kommt es auch zur Aktivierung der MAPK (mitogen activated protein kinase)- Kaskade, die die, das Wachstum unterstützenden, Effekte des Insulins zu übermitteln scheint (Löffler G, 1998a).

Insulinrezeptoren befinden sich auf allen Zelloberflächen im menschlichen Körper (Ausnahme bilden die Erythrozyten) und ihre Zahl wird im wesentlichen durch die Insulinkonzentration bestimmt (Kruse-Jarres JD, 1995). Die Rezeptoren unterliegen einem Down-Regulationsmechanismus, d.h. eine länger andauernde Hyperinsulinämie, z.B. als Folge einer Hyperglykämie, erzeugt eine Internalisierung des Insulin-Rezeptors-Komplexes in die Zelle, was eine verminderte Ansprechbarkeit der Zelle auf Insulin bedingt (Hofmann E, 1999) und somit zur Ausbildung einer Insulinresistenz beitragen kann.

Die Bindung des Insulins an seinen Rezeptor führt zu einer Reihe von Stoffwechseleffekten, einschließlich der DNA- und Proteinsynthese, der Fettsäure- und Triglyceridsynthese und unterschiedlichen Wirkungen auf den Glukosemetabolismus, wobei die wichtigste Funktion die Stimulation des transmembranen Glukosetransports ist (Hofmann E, 1999).

Glukose wird über das GLUT-2-Transportsystem, das nicht von Insulin abhängig ist, in die Leber aufgenommen. Insulin fördert jedoch die Glukoseaufnahme in die Leber und induziert dort die Glykogensynthese, die Fettsäure- und Triglyceridsynthese und hemmt die Glukoneogenese, die Lipolyse, die  $\beta$ -Oxidation und die Ketonkörperbildung. In der Muskulatur sorgt Insulin für eine Glukoseaufnahme über GLUT-4 und erhöht sowohl die Glukoseoxidation, wie auch die Glykogen- und Proteinsynthese. Über den insulinabhängigen GLUT-4-Carrier wird die Glukose auch in das Fettgewebe aufgenommen. Insulin stimuliert hier die Triglyceridsynthese, hemmt die Lipolyse und fördert die Fettsäureaufnahme. Die daraus resultierenden Blutspiegelveränderungen äußern sich in einer Herabsetzung der Glukose-, Amino- und Fettsäurenkonzentration, sowie einer Reduzierung der Ketonkörper (Löffler G, 1998a).

### 3.1.3.2 *Insulinsekretion*

Der physiologische Reiz zur Auslösung der Insulinsekretion der  $\beta$ -Zelle besteht in der Erhöhung der Glukosekonzentration in der extrazellulären Flüssigkeit. Die Granula, in denen Insulin gespeichert ist, wandern aus dem Inneren der  $\beta$ -Zelle an die innere Zellmembranoberfläche und verschmelzen dort mit der Plasmamembran, wodurch diese aufreißt und das Insulin durch einen klassisch regulierten Exozytosevorgang austritt (Löffler G, 1998a). Die Sekretion beginnt bei einer Glukosekonzentration von 2-3 mmol/l und nimmt danach bis zu einem Grenzwert von 15 mmol/l dosisabhängig mit der Glukosekonzentration zu, wobei sie in drei Phasen abläuft. Die erste Phase kann definiert werden als die schnelle Phase der Insulinsekretion, mit einem rapiden Anstieg der Sekretion direkt nach dem Glukosereiz der  $\beta$ -Zellen oder einer gemischten Mahlzeit. Sie dauert ca. 10 Minuten. Der Blutglukosespiegel steigt hier schnell an, wodurch ein schnell verfügbares Kompartiment von Insulin ausgeschüttet wird (first phase insulin). Danach setzt die zweite Phase ein. Sie kann Stunden andauern und beginnt 10-20 Minuten nach der Glukoseexposition mit einem langsamen, kontinuierlichen, aber stärkeren Anstieg (Pratley RE, 2001). Während dieser Phase wird durch eine erneute Stimulation mit Glukose (oder kohlenhydratreicher Nahrung) zeitabhängig eine verstärkte Insulinsekretion hervorgerufen. In der dann folgenden Desensibilisierungsphase sinkt die Insulinsekretion wieder auf das basale Level ab (Scherbaum WA, 2001).

Das Insulin, das in der ersten Sekretionsphase ausgeschüttet wird, sorgt in der Leber für eine Unterdrückung der endogenen Glukoseproduktion, während das in der zweiten Phase freigesetzte Insulin sowohl die Produktion in der Leber, als auch die Glukoseaufnahme in die Muskulatur beeinflusst und vermindert (Cherrington AD, 2002). Die erste Phase der Insulinsekretion ist meist schon in der Frühphase des Typ-2-Diabetes gestört (O'Rahilly S, 1988), wohingegen die zweite Phase noch mit einigen oralen Antidiabetika, z.B. Sulfonylharnstoffpräparaten, induziert werden kann und erst bei längerer Dauer der Erkrankung abflacht. Meist handelt es sich bei der Sekretionsstörung um eine defekte Signalerkennung bei gestörtem Signaltransfer (Kruse-Jarres JD, 1995).

### 3.1.3.3 *Insulinwirksamkeit*

Die Insulinwirksamkeit wird durch die synonym verwendeten Begriffe Insulinsensitivität und Insulinresistenz definiert.

Die *American Diabetes Association* definiert die Insulinresistenz als gestörte biologische Antwort auf endogenes oder exogenes Insulin, die sich sowohl bei metabolischen Prozessen (Veränderungen des Kohlenhydrat-, Lipid- oder Proteinstoffwechsels) als auch bei mitotischen Prozessen (Veränderungen des Wachstums, der DNA-Synthese oder Regulierung der Gentranskription) zeigen kann (American Diabetes Association, 1998). Die Insulinresistenz ist also nicht auf den Glukosestoffwechsel beschränkt. Einige Autoren gehen davon aus, dass die aus der Insulinresistenz resultierende Hyperinsulinämie eine Rolle spielt bei der Entwicklung von Hypertension und Atherosklerose (DeFronzo RA, 1997) (Nambi V, 2002). Auch beim polyzystischen Ovarsyndrom gehört die Insulinresistenz, neben Adipositas und Hyperandrogenismus, zu den Leitsymptomen (Dunaif A, 1997). Jedoch ist die Insulinresistenz primär mit der Pathogenese des Typ-2-Diabetes (American Diabetes Assoziation, 2003) und des Syndroms X (Lebovitz HE, 2001) assoziiert.

Als Insulinresistenz bezeichnet man die verminderte Fähigkeit des Insulins den Glukosemetabolismus im peripheren Gewebe zu stimulieren und/oder die hepatische Glukoseproduktion zu beeinflussen (Kahn CR, 1994). Um die Glukosetoleranz auf einem normalen, konstanten Level zu halten, wird die Insulinresistenz durch eine gesteigerte Aktivität der  $\beta$ -Zellen des Pankreas, d.h. durch eine vermehrte Insulinsekretion, kompensiert (Kahn BB, 1998). Bei insulinresistenten Personen sind Insulinkonzentration und Insulinsekretionsrate deutlich erhöht (Jones CNO, 1997). Der Grad der Insulinresistenz korreliert dabei, sowohl bei adipösen als auch bei schlanken Subjekten, positiv mit der Erhöhung der Insulinsekretionsrate und ist mit der Herabsetzung der Insulinclearance umgekehrt korreliert (Jones CNO, 2000).

Die Insulinwirkung wird auf zellulärem Level über die Bindung am Insulinrezeptor vermittelt, woraufhin eine Kaskade an Signalproteinen aktiviert wird. Bei der Insulinresistenz kommt es zu einem Post-Rezeptor-Defekt (z.B. herabgesetzte Phosphoinositol-3-Kinase oder Proteinkinase

B Aktivität), was vor allem bei diabetischen Patienten mit manifester Nüchternhyperglykämie nachgewiesen werden konnte (Krook A, 1998).

Der interindividuelle Grad der Insulinsensitivität in der Allgemeinbevölkerung variiert sehr stark (Kahn SE, 1994) (Hollenbeck C, 1987). *Clausen et al* untersuchten den Insulinsensitivitäts-Index in Zusammenhang mit verschiedenen Faktoren, wie Gewicht, Geschlecht oder Gewohnheiten, an 380 jungen, gesunden Dänen. Der Insulinsensitivitäts-Index spiegelt den Nettozuwachs der Glukoseclearancerate pro Veränderungseinheit der Seruminsulinkonzentration nach intravenöser Glukosebelastung wieder. Weder beim Geschlecht noch bei Faktoren wie Zigaretten- oder Alkoholkonsum konnten *Clausen* und Kollegen einen signifikanten Einfluss auf den Insulinsensitivitäts-Index feststellen. In dieser Studie war Adipositas, gemessen als Body-Mass-Index (BMI), die aussagekräftigste Determinante des Insulinsensitivitäts-Index. Auch bei Frauen, die orale Kontrazeptiva einnahmen, konnte ein signifikant niedrigerer Index festgestellt werden, was einen Einfluss der Sexualsteroiden auf die Insulinsensitivität vermuten lässt (Clausen JO, 1996).

In Studien, die sich mit Geschlechtsunterschieden der Insulinsensitivität beschäftigten, kam es zu unterschiedlichen Aussagen. *Nuutila et al* konnten zeigen, dass jungen Frauen im Vergleich zu jungen Männern eine gesteigerte muskuläre Insulinsensitivität im Femur aufweisen (Nuutila P, 1994). Die anderen, älteren Studien beschäftigten sich mit der Insulinsensitivität des gesamten Körpers. Einige konnten keine Geschlechtsunterschiede feststellen und andere fanden eine herabgesetzte Sensitivität bei Frauen im Vergleich zu Männern (Kahn SE, 1994) (Yki-Järvinen H, 1984b) (Franssila-Kallunki A, 1992).

Die Insulinsensitivität bzw. Insulinresistenz, verändern sich im Alter (DeFronzo RA, 1981) (Chen M, 1985). Da physische Aktivität die Sensitivität beeinflusst (Kahn SE, 1990) (Prigeon RL, 1995), kann es aber sein, dass der Grund für die Sensitivitätsabnahme eine allgemein übliche Bewegungsminderung im Alter ist.

Eine Reihe von unterschiedlichen Faktoren scheint also für die Insulinresistenz verantwortlich zu sein:

- Genetische Faktoren scheinen bei der Pathogenese der Insulinresistenz oder des Typ-2-Diabetes eine große Rolle zu spielen, was anhand von Zwillingsstudien gezeigt werden konnte (Medici F, 1999) (Lehtovirta M, 2000). Allerdings konnten bisher wenige Diabetes- oder Insulinresistenzgene identifiziert werden (Stumvoll M, 2001). *Poulsen et al* vermuten, ebenfalls aufgrund einer Zwillingsstudie, dass die genetische Prädisposition von großer Bedeutung sei, doch könnten auch nicht-genetische Faktoren eine übergeordnete Rolle spielen (Poulsen P, 1999).
- Einige genetische Faktoren, die Einfluss auf die Insulinresistenz zu nehmen scheinen, sind in verschiedenen Studien untersucht worden. *Kadowaki* und *Withers* beobachteten, dass Mäuse, deren Gentransduktion für die Insulinrezeptorsubstrate IRS-1 und IRS-2 gezielt unterbrochen wurde, unterschiedliche Funktionen für jedes dieser Moleküle haben. Die Mäuse, denen das IRS-1 fehlte, zeigten Wachstumsretardierung und eine milde Insulinresistenz, doch konnten sie einem Diabetes mellitus durch  $\beta$ -Zellproliferation und kompensatorische Hyperinsulinämie entgegenwirken (Kadowaki T, 2000). Mäuse ohne IRS-2 zeigten eine leichte Wachstumsretardierung und entwickelten eine stärkere Insulinresistenz und, zu einem frühen Zeitpunkt, einen Diabetes aufgrund gestörter  $\beta$ -Zell-Funktion (Withers DJ, 1998). Es scheint also eine genetische Komponente zu geben, die die Insulinresistenz und die  $\beta$ -Zell-Dysfunktion miteinander verbindet (Stumvoll M, 2001).
- Eine weitere Theorie schließt den PPAR- $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ) mit ein, der den molekularen Angriffspunkt für eine Klasse von neueren Antidiabetika, den Thiazolidinedionen darstellt. Ein Polymorphismus des Pro12Ala, das den Rezeptor kodiert, war in einer skandinavischen Studie mit einem verminderten Diabetesrisiko assoziiert (Altshuler D, 2000).
- Rassenzugehörigkeit
- Alter und Bewegungsmangel
- Lipidstoffwechsel
- Geschlechtshormone
- Wachstumshormone



### 3.1.4 Insulinantagonisten

#### 3.1.4.1 Glukagon

Das in den A-Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas produzierte Glukagon ist ein Peptidhormon mit 29 Aminosäuren. Es wird dort in direkter Nachbarschaft zum Produktionsort von Insulin gebildet. Glukagon wird über eine Vorstufe, das Präpro-Glukagon, aus der durch proteolytische Spaltung auch GLP-1 und GLP-2 (glucagon-like peptide) hervorgehen, gebildet. Die Glukagonsekretion erfolgt in Abhängigkeit von Glukose. Im Gegensatz zum Insulin ist ein Abfall der Glukosekonzentration, also eine Hypoglykämie, der auslösende Stimulus (Löffler G, 1998a). Glukagon hat keinen peripheren Effekt auf den Glukosestoffwechsel, sein wichtigstes Zielorgan ist die Leber. Nach Stimulation der Adenylatzyklase und damit Erhöhung von cAMP, wird in den Hepatozyten die Glykogenolyse, bei gleichzeitiger Hemmung der Glukogensynthese, eingeleitet. Weiterhin wird die hepatogene Glukoneogenese (vor allem aus Laktat, Pyruvat und Aminosäuren), die Proteolyse und der Aminosäurenabbau der Hepatozyten mit gleichzeitiger Steigerung der Harnsäurebiosynthese stimuliert (Kruse-Jarres JD, 1995).

Das in den endokrinen L-Zellen des Dünndarms produzierte GLP-1 ist ein potenter Stimulator der postprandialen Insulinsekretion (Nauck MA, 1993) (Hui H, 2002) durch Stimulation der Gentranskription des Insulins, der Insulinbiosynthese und der Akkumulation des Insulins in den sekretorischen Granula (Fehmann HC, 1992). *Fehmann* schlägt vor, die physiologische Funktion des GLP-1 bei der Therapie des Typ-2-Diabetes zu nutzen. Besonders nach proteinreichen Mahlzeiten wird vermehrt Glukagon ausgeschüttet, um einer Hypoglykämie aufgrund von überschießender Insulinsekretion vorzubeugen. Hyperglykämie, Insulin und Somatostatin hemmen die Freisetzung von Glukagon aus den A-Zellen des Pankreas, während Hypoglykämie, Nahrungsbestandteile und  $\beta$ -adrenerge Stimulation zur Glukagonsekretion führen (Löffler G, 1998a).

#### 3.1.4.2 Katecholamine

Die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin werden im Nebennierenmark produziert und wirken über  $\beta$ -adrenerge Rezeptoren in der Zellmembran, wodurch sie über die Aktivierung des Adenylatzyklasesystems eine gesteigerte Glykogenolyse in der Leber und in Muskulatur auslösen. In der Leber stimulieren sie außerdem die Glukoneogenese, die Lipolyse und die Proteolyse und wirken somit als direkte Antagonisten des Insulins. Über  $\alpha$ -Rezeptoren hemmen die Katecholamine die Insulinsekretion der Betazellen. Dies führt bei einem Phäochromozytom, einem Katecholamin produzierenden Tumor, meist zu gestörter Glukosetoleranz und bei der Hälfte der Fälle zu einem Diabetes (Scherbaum WA, 2001).

#### 3.1.4.3 Wachstumshormon

Somatotropin oder somatotropes Hormon (STH) übt eine Reihe von insulinantagonistischen Wirkungen auf verschiedene Gewebe aus. Es wird in den azidophilen  $\alpha$ -Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet und gespeichert. Hypoglykämie ist das wesentliche Stimulans, doch auch ein Anstieg von glukogenen Aminosäuren (z.B. Arginin) führt zu einer Sekretionssteigerung. Die Somatotropinsekretion nach Hypoglykämie ist bei Diabetikern unter anderem für die oftmals länger anhaltende posthypoglykämische Insulinresistenz und Hyperglykämie verantwortlich (Scherbaum WA, 2001).

Bei einem Überschuss an Wachstumshormon z.B. bei hyperphysärem Riesenwuchs (Akromegalie) kommt es häufig zu Insulinresistenz und diabetischer Stoffwechsellage (Galbraith HJ, 1960). In der Leber kommt es dabei zu einer Hemmung der Glukoseutilisation, Stimulation der Glykogen- und Proteinsynthese. Die Steigerung der Proteinsynthese ist eine zu Insulin synergistische Wirkung des STH (Scherbaum WA, 2001). Im Darm nimmt die Glukoseproduktion zu, was zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels führt. Außerdem kommt es zu einer vermehrten Konzentration an freien Fettsäuren und entsprechend der Insulinresistenz ist der Insulinspiegel erhöht (Kruse-Jarres JD, 1995).

#### 3.1.4.4 Glukokortikoide

Die Glukokortikoide bilden eine der drei Gruppen der Steroidhormone, die in der Nebennierenrinde produziert werden. Ihre wichtigsten Vertreter sind das Kortisol, Kortison und das Kortikosteron. Sie haben zahlreiche Einflüsse auf den Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsel, die überwiegend über eine Steigerung der RNA-Synthese von Enzymen des Aminosäurestoffwechsels und Schlüsselenzymen der Glukoneogenese ausgelöst werden. Die Glukoneogenese in der Leber und Niere wird gesteigert, wodurch es zu einer Hyperglykämie kommen kann. Des Weiteren wird die Proteolyse in der Muskulatur verstärkt, wodurch vermehrt Aminosäuren für die Glukoneogenese bereitgestellt werden. Glukokortikoide steigern die Glykogensynthese und fördern die Freisetzung von Glycerin und Fettsäuren aus dem Fettgewebe, die ihrerseits die Glukoneogenese in der Leber und in peripheren Geweben, besonders der Muskulatur, vermehren und gleichzeitig die Glukoseutilisation vermindern.

Bei einem Überangebot an Glukokortikoiden kommt es oftmals zu einer gestörten Glukosetoleranz, dem sogenannten Steroiddiabetes und zu einer katabolen Stoffwechsellage mit dazugehörigen Veränderungen an Muskeln, Knochen, Haut und anderen Organen (Scherbaum WA, 2001). Andererseits sorgen sie im Hungerzustand unter dem Abbau von Körpereiwießen für eine Erhaltung des Blutzuckers (diabetogene Wirkung) und des Leberglykogens.

## 3.2 Typ-2-Diabetes mellitus, Adipositas und Syndrom X

### 3.2.1 Adipositas

#### 3.2.1.1 Pathologie und Pathogenese

##### 3.2.1.1.1 Pathologie und Pathogenese bei Kindern und Jugendlichen

Die schnelle Zunahme an adipösen jungen Menschen ist mittlerweile zu einem globalen Gesundheitsproblem geworden (World Health Organization (WHO), 1998).

Während es beim Erwachsenen eine international akzeptierte Definition von Übergewicht und Adipositas gibt ( $>25 \text{ kg/m}^2$  bzw.  $>30 \text{ kg/m}^2$ ), die auf dem erhöhten Risiko von Morbidität und Mortalität basiert (Manson JE, 1995), fehlt ein solcher Konsens bei Kindern. Bisher beziehen sich die Definitionen auf statistische Werte, die im Vergleich zu Altersgenossen (meist einer Population) aufgestellt werden, was eine gemeinsame Interpretation von verschiedenen Studien sehr schwierig macht (Magarey AM, 2001). So galt in den USA bisher, dass Kinder mit einem BMI über der 85. Perzentile übergewichtig und jene mit einem BMI über der 95. Perzentile als adipös zu bewerten sind (Dietz WH, 1999). Die Werte beziehen sich hierbei auf die US-Bevölkerung, in Asien oder Afrika liegen die Perzentile mit ziemlicher Sicherheit in dem Bereich eines anderen BMI-Wertes, sodass eine andere Prävalenz von Übergewicht und Adipositas gemessen wird. Deshalb hat der International Obesity Task Force (IOTF) kürzlich versucht, eine neue, allgemein gültige Definition zu erstellen. Sie basiert auf den gesammelten internationalen BMI-Werten der Erwachsenen und richtet sich nach den oben genannten Grenzen. Die Definition ist unabhängiger von der jeweiligen Bevölkerung und weniger willkürlich als andere und macht einen direkten Vergleich zwischen den Prävalenzen der verschiedenen Populationen möglich (Cole TJ, 2000).

Die Prävalenz von Adipositas hat sich in den letzten 15 Jahren in vielen Gebieten der Erde mehr als verdoppelt. (Boldori L, 2000) (Chinn S, 2001) (Magarey AM, 2001) (Ogden CL, 2002) (Strauss RS, 2001). *Chinn et al* konnten in drei unabhängigen Studien britischer Kinder im Alter zwischen 5 und 7 Jahren feststellen, dass zwischen 1974 und 1994 die Anzahl der übergewichtigen Jungen in England von 5,4% auf 9,0% anstieg, in Schottland von 6,4% auf 10,0%, und die der Mädchen von 9,3% auf 13,5% (in Schottland von 10,4% auf 15,8%). Korrespondierend zum Übergewicht erhöhte sich die Zahl der adipösen Kinder. Bemerkenswert ist hierbei, dass sich die Steigerung der Prävalenzrate primär zwischen den Jahren 1984 und 1994 vollzog, während zwischen 1974 und 1984 noch kaum Unterschiede bestanden. Dies ist ein Grund für die Annahme, die Steigerung der Adipositasprävalenz läge unter anderem in der Veränderung der Lebensgewohnheiten, die sich in den letzten Jahren deutlich schneller gewandelt haben (World Health Organization (WHO), 1998). Eine australische Studie untersuchte den Fitnesslevel von 10 bis 11 jährigen Kindern und konnte zeigen, dass sich dieser in den Jahren zwischen 1985 und 1997 stark verringert hat, was die Autoren mit einer herabgesetzten physischen Aktivität in Verbindung brachten (Dollmann J, 1999). Außerdem ist allgemein bekannt, dass sich die Zeit, die Kinder mit sitzenden Tätigkeiten wie Fernsehen oder Computerspielen verbringen, im letzten Jahrzehnt erheblich verlängert hat. Fernsehen, bzw. die Stunden, die damit verbracht werden, korreliert mit dem vermehrten Auftreten von Fettleibigkeit (Andersen et al., 1998). Bei der Studie von *Andersen et al* ist interessant, dass keine signifikante Beziehung zwischen physischer Aktivität und BMI festgestellt werden konnte, sondern nur zwischen BMI und sitzender Tätigkeit (in diesem Falle dem Fernsehen), was den Zustand der Inaktivität bei der Ätiologie der Fettleibigkeit als besonders wichtig erkennen lässt. Weiterhin hat die tägliche Kalorienaufnahme in den letzten Jahren zugenommen (Goran MI, 1998). Bei der Persistenz des Übergewichtes bis in das Erwachsenenalter muss die Ernährung nicht unbedingt eine Rolle spielen, wie eine 40 Jahre dauernde schwedische Follow-Up-Studie gezeigt hat. Selbst bei empfohlener Diät hatten adipöse Kinder als Erwachsene ein höheres Gewicht als normal, was den Autor auf ein schon genetisch determiniertes Gewichtsniveau schließen ließ (Mossberg H-O, 1989).

Bei einigen adipösen Personen mit einem BMI über  $35 \text{ kg/m}^2$ , konnte ein mutiertes Adipositas-Gen ausgemacht werden, das auf dem Chromosom 7 lokalisiert ist und das zuerst bei Mäusen gefunden werden konnte (Zhang Y, 1994). Das Gen kodiert das Protein Leptin. Leptin ist ein von den Adipozyten produziertes Hormon, das die Fettmasse, durch Beeinflussung des Hungers, bzw. der Nahrungsaufnahme und des Energieverbrauches, zu regulieren scheint

(Pelleymounter MA, 1995). In der Allgemeinbevölkerung korreliert Leptin positiv mit dem Körperfett, wobei keine ethnischen Differenzen bestehen (Garcia-Mayor RV, 1997) (Nagy TR, 1997). Eine mögliche genetische Prädisposition wird auch durch die unterschiedliche Prävalenz von Adipositas in verschiedenen ethnischen Gruppen verdeutlicht. In den USA liegt die Prävalenz von Adipositas bei 12 bis 19 jährigen Schwarzen nicht hispanischer Abstammung bei 23,6%, bei Amerikanern mexikanischer Abstammung bei 23,4% im Gegensatz zu der Prävalenz bei Weißen nicht hispanischer Abstammung, die bei 12,7% liegt (Ogden CL, 2002). Hier scheint jedoch zusätzlich ein Ungleichgewicht zwischen physischer Aktivität und Ernährung eine große Rolle zu spielen. Mehr Mädchen als Jungen (12-21 Jahre) und mehr schwarze Mädchen als weiße berichteten über Inaktivität. Umweltfaktoren und Lebensgewohnheiten, die mit physischer Aktivität einhergehen, könnten demnach eine größere Rolle bei der Entwicklung von Adipositas spielen, als genetische Dispositionen (Goran MI, 2001a). Mittlerweile gibt es einige epidemiologische Studien, die auch eine fetale Komponente in der Entwicklung von Adipositas aufzeigen, wobei es scheint, dass sowohl ein hohes Geburtsgewicht, wie auch ein vermindertes Geburtsgewicht, Einfluss auf die Entwicklung von Fettleibigkeit ausüben (Oken E, 2003). Das Geburtsgewicht ist positiv korreliert mit dem Grad an Adipositas bzw. dem BMI, wobei die sich Inzidenz von Adipositas mit steigendem Geburtsgewicht erhöht (Ericksson J, 2001) (Pietilainen KH, 2001). Kleine Geburtsgröße bzw. niedriges Geburtsgewicht sind wiederum mit späterer zentraler Adipositas, also einem erhöhten Verhältnis von Taille zu Hüfte assoziiert (Loos RJ, 2002) (Okosun IS, 2000).

Nicht nur wegen der Konsequenzen in Hinblick auf die Gesundheit der Kinder und Jugendlichen (Dietz WH, 1998), sondern auch wegen des erhöhten Risikos, im Erwachsenenalter unter Adipositas zu leiden (Power C, 1997) (Serdula MK, 1993) (Guo SS, 1994), wird kindliche Adipositas als ein schwerwiegendes Problem gesehen. *Maffeis et al* führten eine Langzeitstudie mit insgesamt 103 adipösen (Diagnose nach *Must* (Must A, 1992)) Kindern durch, die sie über 14 ( $\pm$  5) Jahre verfolgten. Ungefähr 43% der untersuchten Erwachsenen war noch immer adipös, 29% übergewichtig und 28% hatten wieder ein normales Gewicht erreicht. Bei Frauen (n=37) konnten sie eine Korrelation zwischen dem Grad der Adipositas in der Kindheit und der Wahrscheinlichkeit später noch immer übergewichtig zu sein feststellen, der bei Männern nicht auszumachen war (Maffeis C, 2002). Das heißt, je adipöser das Mädchen, desto größer die Wahrscheinlichkeit als Frau übergewichtig zu sein. Der BMI scheint also schon früh im Leben programmiert zu werden. Deswegen ist es besonders wichtig, Übergewicht in der Kindheit schon zu bekämpfen oder zu verhindern und dadurch die damit assoziierte Mortalität und Morbidität beim erwachsenen Menschen zu senken (Must A, 1992). Die Persistenz von Adipositas äußert sich wahrscheinlich auch klinisch in verlängerten nachteiligen Effekten auf kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie ungünstigen Lipidverhältnissen, Hypertension, erhöhten Insulinlevels und veränderter Glukosetoleranz (Hubert HB, 1983) (Després JP, 1993b). Einige Studien konnten nämlich belegen, dass sich Übergewicht schon bei Kindern und Jugendlichen nachteilig auf die Lipid- und Blutdruckwerte und das Insulin auswirkt (Williams DP, 1992), was bei ihnen zu einem gesteigerten kardiovaskulären Risiko führt (Berenson GS, 1993) (Dietz WH, 1998) (Must A, 1999) (Must A, 1992). Dabei steigert Adipositas dieses Risiko per se, unabhängig von Insulinsensitivität und Glukoseintoleranz (Invitii C, 2003). In der *Bogalusa Heart Study* wurden 9167 Schulkinder im Alter zwischen 5 und 17 Jahren bezüglich des Blutdrucks, der Insulin- und Lipidwerte, d.h. der kardiovaskulären Risikofaktoren, untersucht. Dabei stellten *Freedmann* und Kollegen fest, dass übergewichtige Kinder vermehrt solche Risikofaktoren aufweisen (Freedman DS, 2001). Nicht nur das kardiovaskuläre Risiko steigt, sondern auch das Risiko, später am Syndrom X (Hypertension, Hyperinsulinämie, Adipositas, Dyslipidämie) zu erkranken, ist wesentlich höher, wenn kindliche Adipositas besteht, bzw. bestand. *Vanhala et al* konnten zeigen, dass bei fettleibigen Erwachsenen, die in der Kindheit schon adipös waren, das Risiko signifikant höher ist, als bei Personen, die erst zu einem späteren Zeitpunkt einen erhöhten BMI aufweisen (Vanhala M, 1998) (Srinivasan SR, 2002).

*William H Dietz* stellt noch weitere Faktoren zusammen, die mit kindlicher Adipositas einhergehen (Dietz WH, 1998). Er spricht von immensen psychosozialen Konsequenzen, wie einer frühen Diskriminierung, da Adipositas von Kindern mit Faulheit und Schlampigkeit („laziness and sloppiness“) assoziiert wird, was eine frühe Studie aus dem Jahr 1967 gezeigt hat (Staffieri JR, 1967). Außerdem ist vorzeitige körperliche Entwicklung mit einem erhöhten Körperfett assoziiert (Garn SM, 1975). *Wang* konnte jedoch nur bei Mädchen eine positive Assoziation zwischen früher Reifung, Übergewicht und Adipositas feststellen, bei Jungen entdeckte er eine umgekehrte Beziehung (Wang Y, 2002). In einer Querschnittsstudie, der *NHANES III, National Health and Nutrition Examination Survey* (1988-1994), an der 1520

Jungen und Mädchen zwischen 8 und 14 Jahren teilnahmen, wurde bei 34,4% der übergewichtigen Mädchen eine frühe sexuelle Entwicklung gefunden, während nur 23,2% der schlanken Mädchen sich früh entwickelten. Bei den Adipösen waren es 15,6% versus 8,1%. Bei den Jungen belief sich die Prävalenz von Übergewicht bei Frühentwicklern auf 22,6% versus 31,6%, die von Adipositas auf 6,7% versus 14,8%. Das Körperfett korreliert folglich sowohl bei Jungen, als auch bei Mädchen, mit der sexuellen Entwicklung, dies jedoch in gegensätzlicher Richtung. Die Kausalität dieser Beziehung konnte bisher allerdings noch nicht geklärt werden. Frühreife Kinder, besonders Mädchen, neigen aber dazu, ein vermindertes Selbstwertgefühl zu haben (Brooks-Gunn, 1988), womit der Circulus vitiosus von Fixierung auf das Essen, Diäten und folgenden Jojo-Effekten beginnt. Eine 7 Jahre dauernde Studie, die die sozioökonomischen Auswirkungen von Adipositas vom Jugend- bis ins Erwachsenenalter untersuchte, konnte einige bleibende, negative Effekte ausmachen. Bei Frauen, die in der Jugend übergewichtig waren, äußerte sich dies z.B. in geringerem Einkommen, weniger Schulbildung und niedrigerer Wahrscheinlichkeit verheiratet zu sein (Gortmaker SL, 1993).

Das sicherlich größere Problem der kindlichen Fettleibigkeit ist ihre Assoziation mit Typ-2-Diabetes mellitus. Die Persistenz der Adipositas bis in das Erwachsenenalter scheint zu einer frühzeitigen Entstehung eines Diabetes zu führen, was den derzeitigen Trend des gehäuften Auftretens an frühen Typ-2 Diabetikern, die schon in der Kindheit adipös waren, erklären könnte (Forson T, 2001). Eine große prospektive Studie konnte allerdings bei Frauen keinen solchen Zusammenhang erkennen. *Colditz et al* stellten fest, dass nur Übergewicht im Erwachsenenalter die Inzidenz von Diabetes voraussagt, nicht aber ein im Alter von 18 Jahren vorhandenes erhöhtes Gewicht (Colditz GA, 1990).

Die Insulinresistenz spiegelt sich in einer Verschlechterung der Glukosetoleranz wieder. In einer amerikanischen Studie konnte bei 25% adipöser Kinder im Alter zwischen 4 und 10 Jahren (n=55) und bei 21% adipöser, 11 bis 18 jähriger, Jugendlicher (n=112) eine gestörte Glukosetoleranz festgestellt werden (Sinha R, 2002). Bei europäischen, schwerwiegend übergewichtigen, Kindern liegt die Prävalenz von IGT bei 4,5%, wobei der Grad der Adipositas keinen Einfluss darauf nimmt (Invitii C, 2003). Bei gesunden kaukasischen Kindern macht das gesamte Fettgewebe 55% der Varianz in der Insulinsensitivität aus (Arslanian S, 1996). Adipöse Kinder weisen eine Hyperinsulinämie auf und die insulinstimulierte Glukoseutilisation ist 40% geringer, als bei schlanken Kindern (Steinberger J, 1995) (Caprio S, 1996). *Folsom et al* konnten in einer 7 Jahre dauernden Longitudinalstudie junger afro-amerikanischer und kaukasischer Jugendlicher bzw. junger Erwachsener zwischen 18 und 30 Jahren feststellen, dass eine Erhöhung des Body-Mass-Indizes, sowohl für die Nüchternglukose als auch die Nüchterninsulinkonzentrationen, der stärkste Voraussagewert ist (Folsom AR, 1996). Jeder Zuwachs des BMI von  $5\text{kg/m}^2$  führte zu einer ungefähren Erhöhung der Insulinkonzentration von  $5\mu\text{U/ml}$ . Auch das Verhältnis der Taille zur Hüfte war deutlich und positiv mit der durchschnittlichen Nüchterninsulinkonzentration korreliert, wohingegen Veränderungen dieser Relation nicht in jedem Falle eine signifikante Korrelation zeigten. Stärkere Gewichtszunahme war außerdem mit einer deutlicheren Erhöhung der Nüchternglukosekonzentration assoziiert.

Auch die Fettdistribution scheint, wie beim Erwachsenen (Kissebah AH, 1989), eng verbunden zu sein mit Veränderungen des Glukosehaushaltes. Bei adipösen, weiblichen Jugendlichen konnten *Caprio et al* eine Korrelation zwischen viszeralem, d.h. zentralem, Fett und Hyperinsulinämie bzw. Insulinresistenz entdecken (Caprio et al., 1995). Auch in einer Studie von hispanischen Kindern mit Typ-2 Diabetikern in der Verwandtschaft konnte eine Korrelation zwischen viszeralem Fett (bei bestehender Adipositas) und dem vermehrten Risiko, an Typ-2-Diabetes zu erkranken (gemessen an Insulinsensitivität und akuter Insulinantwort auf intravenöse Glukosebelastung), aufgezeigt werden (Cruz ML, 2002). Generell ist bei erhöhtem BMI das gesamte Körperfett ein prädominierender Faktor, der die Insulinsensitivität beeinflusst, viszerales Fett scheint nur noch eine additive Rolle zu spielen (Goran MI, 2001b). *Huang* und Kollegen untersuchten wachstumsbezogene Veränderungen der kindlichen Fettdistribution und ihre Auswirkungen auf das Insulin. Sie konnten eine positive Korrelation entdecken zwischen dem viszeralen Fett und dem Nüchterninsulin, die unabhängig von wachsendem subkutanen Abdominalfett war. Wobei abdominales, subkutanes Fettgewebe womöglich zu einer Beschleunigung der Zunahme von Nüchterninsulinkonzentrationen beiträgt, allerdings keinen Effekt auf die Insulinsensitivität hat (Huang TT, 2002).

### 3.2.1.1.2 Pathologie und Pathogenese bei Erwachsenen

Die Prävalenz von Adipositas bei der erwachsenen Weltbevölkerung wächst stetig an. In den führenden Ländern mit Marktwirtschaft wird die Prävalenz auf 15-20% geschätzt. Adipositas ist verhältnismäßig häufig in Lateinamerika anzutreffen. In vielen Teilen Afrikas oder in Asien hingegen, wo die Mehrheit der Menschen lebt, ist sie seltener aufzufinden. Allerdings steigt auch in diesen Gebieten die Adipositasprävalenz deutlich an, wobei dies in einem schnelleren Tempo als in den westlichen Ländern geschieht, da sich dort die Lebensgewohnheiten in den letzten Jahren rapide geändert haben (Seidell JC, 2000). In den meisten entwickelten Ländern ist die Prävalenz der Adipositas bei Frauen höher als bei Männern. Dies scheint vor allem von dem Einfluss der Geschlechtshormone auf das Körperfett abhängig zu sein (Lovejoy JC, 1998).

Ein erhöhter BMI ist ein Risikofaktor für Hypertension (Stamler J, 1991), Typ-2-Diabetes mellitus (Colditz GA, 1995) (Chan JM, 1994) und Dyslipidämie (National Heart Lung and Blood Institute, 1998), die alle wiederum ihrerseits das Risiko erhöhen, einen Myokardinfarkt zu erleiden (Kannel WB, 1979) (Manson JE, 1990), ein wichtiger Vorläufer für Herzversagen (Wilhelmsen L, 2001) (Chen YT, 1999).

Adipositas selbst kann eine Insulinresistenz hervorrufen (Bogardus C, 1985). Hyperinsulinämie und Insulinresistenz werden durch Übergewicht getriggert bzw. potenziert, was bei jahrelangem Bestehen zu Diabetes führen kann (Palitzsch K-D, 1999). Hierbei spielt die Fettverteilung eine große Rolle (Kissebah AH, 1989), zentrale Adipositas ist dabei von größerer metabolischer Wichtigkeit (Björntorp P, 1993) (Haffner SM, 1991). Männer haben eine androide Fettverteilung, d.h. das Fettgewebe ist zumeist supraumbilical angesetzt, am Körperstamm und an den Armen. Bei Frauen ändert sich die Fettdistribution im Laufe ihres Lebens. Zunächst haben die Frauen eine gynoide Verteilung, d.h. subumbilical, an den Hüften und Oberschenkeln. Der Östrogenmangel und der relative Hyperandrogenismus, die in der Menopause auftreten, führen zu einer Verlagerung des Körperfettes aus der gluteofemorale Gegend Richtung Abdomen, was in einer höheren „waist/hip ratio“ (dem Verhältnis von Taille zu Hüfte) resultiert (Wing RR, 1991) und damit in einem erhöhten Risiko für Insulinresistenz (Kissebah AH, 1982). Gabriely und Mitarbeiter konnten in einem In vivo-Versuch an gealterten, insulinresistenten Ratten feststellen, dass die Extraktion von viszeralem Fett (ca. 18% des gesamten Körperfettanteils) ausreicht, um die periphere und hepatische Wirkung von Insulin wieder auf das Niveau von jungen Ratten zu steigern. Bei ZDF-Ratten („Zucker Diabetic Fatty rats“) verhinderte die Beseitigung von viszeralem Körperfett die progressive Verschlechterung der Insulinwirkung und führte zu einem verzögerten Ausbruch von Typ-2-Diabetes, wobei die Plasmakonzentration freier Fettsäuren nicht verändert wurde (Gabriely I, 2002).

Fettgewebe enthält 3-7 mal mehr Androstendion, Testosteron, Östradiol, Östron, Progesteron und 17-Hydroxyprogesteron als Plasma. Die Aromataseaktivität spielt im Fettgewebe eine wichtige Rolle bei der peripheren Umwandlung von Testosteron zu Östradiol und von Androstendion zu Östron (Bongain A, 1998). Vermehrte Produktion von Östrogenen bei stark adipösen Frauen mit androider Fettverteilung kann das Auftreten von bestimmten gynäkologischen Tumoren beeinflussen (Lapidus L, 1988). Bei adipösen Frauen ist das Risiko, ein Endometrialkarzinom zu entwickeln 2-10 mal höher als bei schlanken Frauen (Kneale BLG, 1993). Anders als bei kardiovaskulären Krankheiten, ist die jugendliche Fettleibigkeit bei späterem (am Zeitpunkt der Diagnose) Normalgewicht kein Risikofaktor für ein Endometrialkarzinom. Auch das Brustkrebsrisiko scheint um 50% gesteigert bei adipösen, menopausalen Frauen (London SJ, 1989) (Törnberg SA, 1994). Dieses Risiko scheint bedingt zu sein durch den Östrogenüberschuss durch die vermehrte Aromatisation von Androgenen zu Östrogenen im Fettgewebe (De Waard F, 1991). Sellers und Kollegen stimmen dem zu, doch gehen sie noch von drei weiteren Gründen aus. Zum einen führe eine Senkung der Geschlechtshormon bindenden Globuline (SHBG) zu einem Anstieg an freiem Östradiol, zum anderen käme es zu einer direkten Stimulation des Brustgewebes durch Androgene über Androgenrezeptoren, und zum dritten käme es zu einer synergetischen Wirkung von Sexualsteroiden und IGF-1, was zu einer Proliferation des Brustgewebes führe (Sellers TA, 1992). Es bleibt jedoch unklar, warum Adipositas nur bei menopausalen Frauen das Risiko erhöht und nicht bei Frauen jedes Alters (Bongain A, 1998).

Häufig lässt sich auch eine herabgesetzte Fertilität bei adipösen Frauen entdecken. Sie ist mit chronischer Dysovulation bzw. Anovulation und dementsprechenden Menstruationsstörungen (Oligo- und Amenorrhoe) verbunden (Bongain A, 1998). Oftmals leiden diese Frauen unter dem polyzystischen Ovarsyndrom, was zusätzlich noch mit Hyperandrogenismus gekoppelt ist.

Die Schwangerschaft bei Frauen mit einem erhöhten Body-Mass-Index ruft viele Probleme hervor, die schon bei der Diagnosestellung deutlich werden. Die manuelle Examination ist nicht selten durch die Dicke des Abdomens behindert, und, nachdem endokrine Schwankungen bei Adipositas häufig sind, die Menses oftmals nicht regelmäßig auftreten, ist das subjektive Empfinden der Frauen gestört (Bongain A, 1998). Außerdem ist das Risiko, einen Gestationsdiabetes zu entwickeln, bei adipösen im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen erhöht (Wolfe HM, 1994). Gestationsdiabetes bedeutet immer eine erhöhte Gefahr für Mutter und Kind, dies betrifft sowohl den Verlauf der Schwangerschaft, als auch die Geburt und die Gesundheit des Kindes (American Diabetes Association, 2003) [siehe Kapitel 7.2].

Kontrazeption [siehe Kapitel 5] und hormonelle Ersatztherapie [siehe Kapitel 8.3] in der Menopause können bei adipösen Frauen aufgrund der Interaktion von Fettgewebe und Sexsteroiden zu Komplikationen führen (Bongain A, 1998).

### 3.2.2 Typ-2-Diabetes mellitus

#### 3.2.2.1 Pathologie und Pathogenese im Allgemeinen

Diabetes mellitus ist ein Krankheitsbegriff zu dem man eine Gruppe von metabolischen Krankheiten zählt, die charakterisiert ist durch Hyperglykämie. Die Hyperglykämie resultiert aus Defekten der Insulinsekretion, der Insulinwirkung oder beidem. Diabetes mellitus ist die häufigste endokrine Störung des Glukosestoffwechsels mit unterschiedlicher Ätiologie und Symptomatik, wobei in diesem Kapitel auf die Form mit der höchsten Prävalenz eingegangen werden soll, den Typ-2-Diabetes mellitus. Anfänglich und meistens auch im späteren Stadium der Krankheit brauchen Typ-2-Diabetespatienten keine Insulinbehandlung, weswegen Typ-2-Diabetes bis in die späten 90er Jahre als NIDDM, d.h. non-insulin-dependent diabetes-mellitus, bezeichnet wurde. Von dieser Klassifikation ist man allerdings abgekommen, da sie sich eher auf die Behandlung, als auf die Krankheit selbst bzw. deren Ätiologie bezog (The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2003).

80-85% der Diabetiker in Deutschland leiden unter Typ-2-Diabetes (Hauner H, 1998), in den USA sind es 90-95% (Harris MI, 1998). Die Prävalenz des Typ-2-Diabetes mellitus ist in den letzten Jahren erheblich gestiegen, was in vielen Studien mit der Prävalenzsteigerung von Adipositas, vor allem bei Kindern und Jugendlichen, in Verbindung gebracht wird (Dietz WH, 1998) (Libman I, 1999) (Arslanian SA, 2000). Bei japanischen Grundschulkindern hat sich die Diabetesinzidenz zwischen 1976-1980 und 1991-1995 verzehnfacht (von 0,2 auf 2,0/ 100.000), bei Unterstufenschülern ist sie von 7,3 auf 13,9/100.000 gestiegen und hat sich somit fast verdoppelt. Hier scheint man diese Steigerung besonders auf eine Veränderung der Gewohnheiten und die Angleichung an westliche Lebensumstände zurückführen zu können (Kitagawa T, 1998). In den USA ist die Typ-2-Diabetesprävalenz bei Erwachsenen im Alter zwischen 40 und 74 Jahren von 8,9% (1976-1980) auf 12,3% (1988-1994) angestiegen (Harris MI, 1998). Bei den 18 bis 70 jährigen Personen in Deutschland liegt die anhand einer HbA<sub>1c</sub>-Analyse ermittelte Diabeteshäufigkeit bei ungefähr 8,2% (Palitzsch K-D, 1999), wobei sie von geschätzten 4,2%, Ende der 80er Jahre, fast auf das Doppelte angestiegen ist (Hauner H, 1992).

Ein verbesserter Lebensstandard führt zu verminderter physischer Aktivität, damit zu einem erhöhten Gewicht, zu vermehrten vaskulären Krankheiten und zu erhöhter Prävalenz von Diabetes (Clark CM, 1998). Die beiden veränderbaren Risikofaktoren, Adipositas und physische Inaktivität sind die entscheidenden nicht genetischen Faktoren, die diese Krankheit hervorrufen können (Tuomilehto J, 1987) (Ohlson LO, 1988) (Zimmet PZ, 1988) (King H, 1990) (Manson JE, 1991) (Stern MP, 1991) (Hamman RF, 1992). Mehrere Studien haben dies untersucht und kamen zu dem Ergebnis, dass übergewichtige Menschen durch Veränderung des Lebensstils (Sport und/oder Diät) einen Ausbruch des Diabetes verhindern können (Pan XR, 1997) (Tuomilehto J, 2001) (Eriksson KF, 1991). Auch scheint die vorangegangene Lebensweise von Bedeutung zu sein. *Frisch et al* konnten bei früheren Sportlerinnen, im Gegensatz zu Nichtathletinnen, eine geringere Diabetesprävalenz feststellen (Frisch RE, 1986).

Die Ursache für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes ist eine Kombination aus Insulinresistenz und inadäquater kompensatorischer Insulinsekretion, die sich in einer veränderten Glukosetoleranz zeigt. Oftmals besteht ein Grad an Hyperglykämie, der reicht, um funktionale Schäden an verschiedenen Zielgeweben auszulösen, doch der sich lange Zeit nicht in

klinischen Symptomen äußert. Während dieser Zeit ist es möglich, die Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels durch Messungen der Plasmaglukosewerte im nüchternen Zustand oder nach oraler Glukosebelastung darzustellen (The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2003). Die multiplen pathogenetischen Prozesse, die zu Typ-2-Diabetes führen, sind variabel. Sicher ist, dass Veränderungen der Insulinwirkung und Insulinsekretion und eine Verschlechterung des endogenen Glukoseoutputs zur Entwicklung eines Typ-2-Diabetes führen (Weyer C, 1999a). Wobei noch immer unklar ist, wie sich die verschiedenen Faktoren gegenseitig beeinflussen und welche Entgleisungen zuerst auftreten. Dies scheint auch der Grund dafür zu sein, dass die Krankheit häufig erst zu einem späten Zeitpunkt diagnostiziert wird. *Harris* und Mitarbeiter konnten nachweisen, dass durchschnittlich 4 bis 7 Jahre vergehen, bevor die endgültige Diagnose eines Typ-2-Diabetes gestellt wird (Harris MI, 1992). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren in dieser Studie schon 25% der Patienten von einer diabetischen Retinopathie betroffen. Die Prävalenz des nicht-diagnostizierten Diabetes bei US-Bürgern über 50 Jahren beträgt 10-20% (Harris MI, 1993), in Deutschland liegt sie bei 19,8% (Palitzsch K-D, 1999) und eine finnische Studie beschreibt, dass 22% der Männer und 28,2% der Frauen über 70 Jahren sich ihrer Krankheit nicht bewusst sind (Hiltunen L, 1994).

Die Ketoazidose, eine Entgleisung des Glukosestoffwechsels, die eine Komplikation darstellt, an der gehäuft Typ-1 Diabetiker leiden, tritt bei Typ-2-Diabetes sehr selten auf, meistens nur in Assoziation mit anderen Krankheiten wie z.B. Infektionen (Umpierrez GE, 1995) (Butkiewicz EK, 1995). Auch Symptome wie Gewichtsverlust trotz gesteigerter Nahrungsaufnahme, Polydipsie und Glukosurie sind bei dieser Gruppe von Diabetikern eher selten, da der Grad an Hyperglykämie sich schleichend erhöht und im Frühstadium nicht hoch genug ist, um diese klassischen Symptome zu verursachen (Harris MI, 1989) (Zimmet PZ, 1992). Hierin besteht eine große Gefahr, denn auch diese Personen stehen unter einem erhöhten Risiko, mikro- und makrovaskuläre Komplikationen zu entwickeln (Moss SE, 1984) (Kuusisto J, 1994) (Andersson DKG, 1995). Unter Umständen führt die schleichende Hyperglykämie zu hyperosmolarem Koma als Erstmanifestation des Typ-2-Diabetes.

Bei Kindern und Jugendlichen ist dies anders. Hier scheint der Diabetes symptomatisch sehr viel schneller voranzuschreiten, weshalb sie sich früher, aufgrund von wirklichen Krankheitsgefühlen, beim Arzt präsentieren, woraufhin dann die Diagnose gestellt wird (Fagot-Campagna A, 2000b). In einer japanischen Studie (Yokoyama H, 1997), in der 1065 Patienten mit einem frühen Ausbruch eines Typ-2-Diabetes (Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose lag bei 23 Jahren) untersucht wurden, konnte bei 135 Patienten noch vor dem 35. Lebensjahr eine proliferative Retinopathie diagnostiziert werden. Von diesen wurden 32 Patienten im Durchschnittsalter von 32 Jahren blind, 81 Patienten entwickelten eine Nephropathie, 42 wurden durch renale Insuffizienz dialysepflichtig. Weitere 14 zeigten frühzeitige atherosklerotische Komplikationen. Die Ergebnisse *Yokoyamas* sehen den Komplikationen, die bei einem Typ-1 Diabetes auftreten sehr ähnlich. Bis vor kurzem trat bei Kindern Diabetes mellitus fast nur in Form von Typ-1 auf, 1-2% der diabetischen Kinder hatten Typ-2-Diabetes. Heute liegt die Prävalenz bei 8-45% (American Diabetes Association, 2000b), wobei fast alle betroffenen Kinder übergewichtig sind, Diabetes in der Familie gehäuft auftritt und die Mehrzahl ethnischen Gruppen mit höherem Risiko für Diabetes (z.B. Individuen hispanischer Abstammung) angehört (Fagot-Campagna A, 2000a). Bei den Kindern, die ethnischen Minderheiten in den USA angehören, konnten *Dabelea* und ihre Mitarbeiter in den meisten vergleichbaren Studien eine höhere Diabetesprävalenz bei Mädchen gegenüber Jungen feststellen, wobei die Gründe dafür unklar bleiben (Dabelea D, 1999). Viele dieser Kinder zeigen mit Insulinresistenz assoziierte Störungen, wie polyzystisches Ovarsyndrom und Acanthosis nigricans, das bei 60-95% der Patienten vorkommt (Dabelea D, 1999) (American Diabetes Association, 2000b). *Arslanian* vermutet hierin einen möglichen Zusammenhang zu der erhöhten Diabetesprävalenz bei weiblichen Jugendlichen, da Jugendliche mit IGT und polyzystischem Ovarsyndrom eine ca. 50%ige Herabsetzung der ersten Phase der Insulinsekretion aufweisen und dies schlussendlich zu einem Typ-2-Diabetes führen kann (Arslanian SA, 2000). Das Auftreten der Hautlesion, Acanthosis nigricans, ist bei Afro-Amerikanern ca. 25% häufiger als in der Allgemeinbevölkerung. Die Prävalenz des Diabetes ist bei afro-amerikanischen Individuen mit Acanthosis nigricans im Gegensatz zu Angehörigen dieser ethnischen Gruppe, die keine Hautveränderungen aufweisen, sechs mal so hoch (Stuart CA, 1998). *Yokoyama* appelliert für eine strengere glykämische Kontrolle der Jugendlichen während der Pubertät und eine engmaschigere Überwachung der Therapie, die notfalls Insulin bedarf (Yokoyama H, 1997).



Zu den Risikofaktoren für einen Typ-2-Diabetes zählen (American Diabetes Association, 2003):

- **Adipositas und Übergewicht.** Das relative Risiko bei einem BMI über 30kg/m<sup>2</sup> einen Diabetes zu entwickeln, liegt bei Frauen bei 3,3 und Männern bei 2,4 (Meisinger C, 2001).
- Zum Zeitpunkt der Diagnose sind 85% der betroffenen Kinder übergewichtig oder adipös (American Diabetes Association, 2000b).
- Die Entwicklung von Typ-2-Diabetes ist bei Progressoren versus jenen, bei welchen die Krankheit nicht ausbricht, von einer signifikant größeren Gewichtszunahme begleitet (Weyer C, 1999a).
- **Diabetes in der Familie.** Kinder zweier diabetischer Eltern haben ein Risiko von über 50%, bis zum Alter von 50 Jahren einen Typ-2-Diabetes entwickelt zu haben (Martin BC, 1992) (Warram JH, 1990).
- Bei Erwachsenen liegt die Konkordanzrate von Typ-2-Diabetes bei monozygotischen Zwillingen bei ungefähr 90% (Zimmet PZ, 1992).
- **Physische Inaktivität.**
- **Alter über 45 Jahren.**
- **Gestationsdiabetes** oder Frauen mit Kindern mit einem Geburtsgewicht über 9lbs (ca. 3360 g).
- **PCOS.**
- **Gestörte Glukosetoleranz** (IFG oder IGT).
- **Hypertension** ( $\geq 140/90$  mmHg) oder **Dyslipidämien** (HDL-Cholesterol  $\leq 35$  mg/dl und/oder Triglycerid- Level  $\geq 250$  mg/dl).
- **Ethnische Zugehörigkeit.** US-Minderheiten, wie Amerikaner mexikanischer Abstammung und Schwarze nicht hispanischen Ursprungs, haben ein fast doppelt so hohes Risiko, einen Diabetes zu entwickeln, als Weiße nicht hispanischer Herkunft (Harris MI, 1998).
- Die Population mit der höchsten Prävalenz und Inzidenz des Typ-2-Diabetes mellitus überhaupt ist die der Pima- Indianer aus Arizona (Knowler WC, 1978).

Wie bei der Entwicklung von Adipositas bei Kindern, bei der man mittlerweile eine Programmierung in utero vermutet (Oken E, 2003), scheint es auch bei der Entstehung des kindlichen Typ-2-Diabetes oder der Insulinresistenz eine fetale bzw. frühkindliche Komponente zu geben. Geringes Geburtsgewicht erhöht das Risiko im Erwachsenenalter an Typ-2-Diabetes, Dyslipidämie und Hypertension zu erkranken (Barker DJ, 1993) (Lithell HO, 1996) (McCane DR, 1994) (Mi J, 2000) (Rich-Edwards JW, 1997) (Levitt NS, 2000). *Li* und Mitarbeiter untersuchten 139 kaukasische und afro-amerikanische Kinder zwischen 4 und 14 Jahren. Geringes Geburtsgewicht war assoziiert mit höheren Nüchterninsulinwerten und viszeralem Fett, verminderter  $\beta$ -Zellfunktion und herabgesetzter direkter Insulinantwort (AIR). Die Assoziation war sehr viel deutlicher bei den afro-amerikanischen Kindern zu erkennen, was die Autoren zu der Annahme veranlasste, dass eine bestimmte genetische Prädisposition die Kinder dieser ethnischen Gruppe anfälliger mache für geringes fetales Wachstum und, daraus folgend, für Insulinresistenz (Li C, 2001). Die Gruppe um *Levitt* konnte bei 20jährigen Südafrikanern, die bei ihrer Geburt untergewichtig und zum Zeitpunkt der Untersuchung noch immer kleiner und leichter waren als die untersuchten Altersgenossen, höhere Nüchternglukosewerte feststellen. Außerdem zeigte ein größerer Anteil, nach mathematischem Abgleich von Geschlecht und derzeitigem Gewicht, Glukoseintoleranz und höhere Blutdruckwerte (Levitt NS, 2000). In einer britischen Studie wurde bei 250 Kindern im Alter von 7 Jahren ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt. *Law et al* konnten zeigen, dass Kinder mit einem geringen Gewicht bei der Geburt einen signifikant höheren 30-Minuten-Glukosewert aufwiesen, als Kinder mit einem normalen oder erhöhten Geburtsgewicht. Die Assoziation war unabhängig vom derzeitigen Gewicht, der Gestationsdauer, dem Geschlecht und dem Sozialstatus der Kinder, was die Hypothese, Diabetes habe seinen Ursprung in utero, unterstützt (Law CM, 1995). Auf die möglichen Auswirkungen eines diabetischen Umfeldes in utero wird in dem Kapitel über Schwangerschaft näher eingegangen [siehe Kapitel 7.2.3].

### 3.2.2.2 Glukosetoleranz

*Bergmann* geht davon aus, dass in gesunden Personen ein Gleichgewicht zwischen Insulinsekretion und Insulinwirksamkeit besteht, so dass das Produkt aus Insulinsekretion und Insulinsensitivität konstant bleibt (*Bergmann RN, 1989*). Eine gestörte Glukosetoleranz (IGT-*impaired glucose tolerance*) ist demnach Folge eines veränderten Gleichgewichts. Bei gesunden  $\beta$ -Zellen bedeutet dies, dass durch Erhöhung der Insulinsekretion, trotz bestehender Insulinresistenz, eine gestörte Glukosetoleranz abgewehrt werden kann.

Mittlerweile ist allgemein gültig, dass Personen mit gestörter Glukosetoleranz unter einem gesteigerten Diabetesrisiko stehen (*Burchfiel CM, 1990*) (*The DECODE Study Group, 1999*) (*Edelstein SL, 1997*) (*Tripathy D, 2000*). Eine gestörte Glukosetoleranz, IGT, ist jedoch nicht nur mit dem erhöhten Risiko von zu Diabetes führender Dekompensation assoziiert, sondern auch mit anderen makrovaskulären Komplikationen (*Modan M, 1989*). *Hanefield* und Kollegen untersuchten den Zusammenhang zwischen postprandialer Hyperglykämie und dem Atheroskleroserisiko. Sie konnten einen Unterschied ausmachen zwischen den untersuchten Subjekten mit IGT und denen mit NGT, d.h. normaler Glukosetoleranz. Patienten mit IGT haben höhere Nüchterntriglyzeridwerte und, sowohl nüchtern als auch postprandial, höhere Levels an Proinsulin, Insulin und C-Peptiden. Dementsprechend weisen sie ein höheres Risiko für vaskuläre Schäden auf, obwohl noch kein manifester Typ-2-Diabetes mellitus bestehen muss (*Hanefield M, 1997*). Typ-2-Diabetes mellitus erhöht eindeutig das Risiko, an koronarer Herzkrankheit (KHK) zu leiden, wobei dieses Risiko bei Frauen größer zu sein scheint, als bei Männern (*Wingard DL, 1995*) (*Folsom AR, 1997*). Die Mechanismen dieses Zusammenspiels sind noch weitestgehend ungeklärt. *Folsom et al* untersuchten, ob auch schon eine gestörte Glukosetoleranz zu einem vergrößerten Risiko von KHK führe, doch konnten sie nur einen geringen Zusammenhang entdecken, der sich nach einer Adjustierung auf Blutdruck, Plasmalipide und Fibrinogen wieder relativierte (*Folsom AR, 1997*). Andere Studien konnten allerdings ein gesteigertes Risiko beweisen (*Burchfiel CM, 1990*) (*Fuller JH, 1980*).

Bezüglich der Entwicklung einer gestörten Glukosetoleranz gibt es unterschiedliche Aussagen, was die pathogenetische Wichtigkeit von Insulinresistenz und Insulinsekretion betrifft (*Haffner SM, 1996b*) (*Dinneen SF, 1997*). Während die IGT durch gestörte Insulinsekretion im Verhältnis zu Glukose und dem Grad der Insulinresistenz gekennzeichnet ist, zeigt eine leichte Form des Diabetes schon eine deutlich gestörte  $\beta$ -Zellfunktion (*DeFronzo RA, 1992*). Die Entwicklung von Typ-2-Diabetes mellitus ist charakterisiert durch eine progressive Verschlechterung der Glukosetoleranz von normaler Toleranz, NGT, über IGT zum Diabetes. Typischer Weise dauert dies einige Jahre (*Pratley RE, 2000*). Hierbei verschlechtert sich sowohl die Insulinsekretion, als auch die Insulinresistenz (*Weyer C, 1999a*). Bei der Entstehung von IGT aus NGT konnte die Gruppe um *Weyer* zeigen, dass eine niedrige Rate von insulinstimulierter Glukoseausschüttung (M) in Kombination mit einer geringen direkten sekretorischen Insulinantwort (AIR- acute insulin secretory response) die höchste kumulative Inzidenz der Glukoseintoleranz innerhalb von vier Jahren hatte (*Weyer C, 2001*). Sie untersuchten 254 Pima-Indianer mit initialer NGT, von denen 31% (n=79) in dem Beobachtungszeitraum von 0,5 bis 13 Jahren eine gestörte Glukosetoleranz entwickelten. Alter, Gewicht, Größe, Nüchtern- und 2h-Plasmainsulinkonzentrationen zu Beginn der Untersuchung unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Die zweite untersuchte Gruppe von 145 Pima-Indianern hatte bereits IGT. In der Folgezeit entwickelten 44% (n=64) einen manifesten Diabetes, 22% (n=32) behielten eine gestörte Glukosetoleranz bei, und die verbleibenden 43% (n=49) erlangten wieder normale Glukosewerte. In ihren Ausgangs- und Folgewerten, Alter, Gewicht, Größe, Adipositas, Nüchtern- und 2h-Plasmainsulinkonzentration betraf bestand kein Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. Die Subjekte, die im Laufe der Zeit einen Diabetes entwickelten, unterschieden sich von den anderen durch erhöhte Nüchtern- und 2h-Glukosewerte, niedrigeres M, niedrigere AIR und geringere basale endogene Glukoseausschüttung (EGO, endogenous glucose output). Mit dieser Studie konnten *Weyer et al* zeigen, dass sowohl Insulinresistenz als auch Sekretionsstörungen in allen Stadien der Diabetesentwicklung eine pathogenetische Rolle spielen.

### 3.2.2.3 Insulinsekretion

Typ-2-Diabetiker weisen einen komplexen Phänotyp mit Defekten der Insulinsekretion, vermehrter hepatischer Glukoseproduktion und Insulinresistenz auf (Pratley RE, 2000) (DeFronzo RA, 1988) (Porte D Jr., 1991). Alle diese Faktoren steuern der Entwicklung einer offenen Hyperglykämie bei (Cavaghan MK, 2000). Die genauen Mechanismen der Interaktion dieser Faktoren bei der Entstehung einer Glukoseintoleranz oder eines Diabetes sind unsicher. Es wird vermutet, dass der allgemeine Endweg zum Diabetes das Versagen der pankreatischen  $\beta$ -Zellen ist, die die Insulinresistenz nicht mehr kompensieren können (Kahn BB, 1998). Die Antwort der  $\beta$ -Zellen auf Glukosebelastung im Stadium der Insulinresistenz bei normaler Glukosetoleranz ist von Jones und Kollegen untersucht worden. Sowohl die Insulinkonzentration, als auch die Insulinsekretion sind bei insulinresistenten Subjekten deutlich erhöht (Jones CNO, 1997). Physiologisch geschieht dies z.B. in der Schwangerschaft (Buchanan TA, 1990) oder in der Pubertät (Amiel S, 1991), worauf später noch eingegangen wird.

Die Störungen der Insulinsekretion bei einem Typ-2-Diabetes mellitus sind sowohl quantitativ, als auch qualitativ (Porte D Jr., 1991) (Byrne MM, 2000). Der Verlust der ersten Phase der Insulinsekretion geht mit einer deutlich verschlechterten Glukosetoleranz einher. Calles-Escandon und Mitarbeiter konnten diesen Zusammenhang in einer Studie darstellen. Sie unterdrückten die schnelle Phase der Sekretion durch die Gabe von Somatostatin 5 Minuten vor und 15 Minuten nach Glukoseinjektion. Im Vergleich zur Kontrollgruppe, konnte gezeigt werden, dass die Somatostatin-Gruppe, eine immense Verschlechterung ihrer Blutzuckerwerte aufwies (Calles-Escandon J, 1987). Die physiologische Rolle der ersten Sekretionsphase scheint vor allem in der Unterdrückung der endogenen Glukoseproduktion zu liegen (Luzy L, 1989) (Elahi D, 1989) (Cherrington AD, 2002). Einige schon länger zurückliegende Studien konnten zeigen, dass Patienten mit Typ-2-Diabetes eine abnormale erste Insulinsekretionsphase besitzen (Yalow RS, 1960) (Welborn TA, 1969) (Reaven G, 1968) (Brunzell JD, 1976) (Meneilly GS, 1993). Ob die Sekretionsstörung vorrangig zur Entwicklung der Krankheit beiträgt oder ob sie sekundär aufgrund der metabolischen Veränderungen, wie leichter Hyperglykämie, auftritt, konnte bisher noch nicht sicher herausgefunden werden (Pratley RE, 2001). Bei Kindern von Typ-2-Diabetikern, die als Risikopatienten gelten, konnte in einer Vielzahl von Studien eine gestörte erste Sekretionsphase nachgewiesen werden (O'Rahilly SP, 1986) (Pimenta W, 1995) (Thorburn AW, 1999). Auch Frauen, die während der Schwangerschaft einen vorübergehenden Gestationsdiabetes entwickeln, gelten als Risikopatienten. Osei und Kollegen konnten bei ihnen eine gestörte frühe Phase entdecken (Osei K, 1998), was die Ergebnisse anderer Studien bestätigen (Ward WK, 1985) (Ryan EA, 1995) (Buchanan TA, 1999b). Die Beobachtung von erniedrigter Insulinsekretion der ersten Phase bei Risikopatienten lässt vermuten, dass Dysfunktionen der  $\beta$ -Zellen nicht Folge von metabolischen Veränderungen sind, sondern diese möglicherweise selber bedingen. Andere Autoren vermuten, dass ein Defekt der Insulinwirkung einem Defekt der Insulinsekretion vorangeht (DeFronzo RA, 1988) (DeFronzo RA, 1992) (Reaven GM, 1989) (Lillioja S, 1993) (Warram JH, 1990) (Martin BC, 1992). Auch können nicht alle prospektiven Studien den Voraussagewert der Insulinsekretion zeigen (Warram JH, 1990) (Martin BC, 1992), jedoch gibt es viele, die diesen Zusammenhang verdeutlichen (Skarfors ET, 1991) (Lundgren H, 1990) (Lillioja S, 1993) (Weyer C, 2001) (Chen KW, 1995) (Gerich JE, 1998). Weyer *et al* konnten in ihrer, oben beschriebenen Studie, an Pima-Indianern zeigen, dass die Veränderung der frühen, schnellen Phase der Sekretion nicht nur bei Diabetikern auftritt, sondern auch schon früher bei Personen mit gestörter Glukosetoleranz oder bei jenen, die IGT aus NGT entwickeln (Weyer C, 2001). In einer vorangehenden Studie stellten sie beim Übergang von NGT zu IGT eine Herabsetzung der Insulinantwort von 27% fest, beim Übergang von IGT zu Diabetes waren es 57% (Weyer C, 1999a). Auch Lillioja konnte diesen Zusammenhang an Pima-Indianern verdeutlichen. Jedoch trat hier die Störung der ersten Insulinantwort nicht als einzelne voraussagende Variable eines Typ-2-Diabetes auf, sondern kann nur in Verbindung mit dem Grad der Adipositas als signifikanter Voraussagewert betrachtet werden (Lillioja S, 1993). Bei Frauen mit polyzystischem Ovarsyndrom sind Insulinresistenz, Adipositas und Diabetes häufig. Hier konnte ebenfalls in einigen Studien auch bei nicht-diabetischen Frauen eine sekretorische Funktionsstörung der  $\beta$ -Zellen entdeckt werden (Ehrmann DA, 1995) (O'Meara N, 1993) (Dunaif A, 1996a).

Adipositas geht mit gesteigerter Insulinresistenz einher (Scheen AJ, 1995), d.h. bei adipösen Menschen ist oftmals eine Hyperinsulinämie und eine gesteigerte Sekretion, bei bis dahin noch normaler Glukosetoleranz, zu entdecken (Jones CNO, 1997). In einer anderen Studie untersuchten *Jones et al* genau diesen Zusammenhang. Aus den Ergebnissen konnten sie ableiten, dass Plasmainsulin- und C-Peptidantworten nach Glukoseinfusion bei Adipösen, im Gegensatz zu denen schlanker Personen, signifikant höher sind. Ferner ist Adipositas mit einer ca. 40%igen Steigerung der Insulinsekretion nach Glukoseaufnahme assoziiert (Jones CNO, 2000). Die Ergebnisse dieser Arbeitsgruppe stimmen mit denen anderer Gruppen überein (Polonsky KS, 1988) (Polonsky KS, 1994) (Scheen AJ, 1995), d.h. Hyperinsulinämie, die mit Adipositas assoziiert ist, wird primär durch eine gesteigerte Insulinsekretion hervorgerufen. Nach Gewichtsabnahme konnte in einigen Studien eine Veränderung der Insulinsekretion ausgemacht werden. Allerdings wird angenommen, dass sich dieser Wandel der Sekretion nicht direkt auf die Reduktion des Gewichtes bezieht, sondern auf die damit einhergehende Verbesserung der Insulinresistenz (Scheen AJ, 1995) (Polonsky KS, 1994) (Jimenez J, 1987). Auch *Jones* konnte weder bei der schlanken, noch der adipösen Gruppe, einen signifikanten Zusammenhang zwischen BMI, dem abgeschätzten Adipositasgrad und Insulinantwort oder Insulinsekretion feststellen. Die Ergebnisse verleiten zu der Annahme, dass Adipositas nicht direkt mit der Insulinsekretion gekoppelt ist, sondern sich die Sekretion an der Insulinresistenz orientiert (Jones CNO, 2000), die ihrerseits mit dem Körperfett korreliert.

In dem Zusammenhang von Insulinsekretion und Adipositas wird ein erst kürzlich entdecktes, aus der Magenmukosa stammendes Peptid, das Ghrelin, erwähnt. Ghrelin stimuliert die Abgabe des Wachstumshormons, erhöht den Appetit und erleichtert die Fettspeicherung (Korbonits M, 2002). Im nüchternen Zustand kommt es in höheren Konzentrationen im Blut vor, als nach dem Essen (Cummings DE, 2001) (Cummings DE, 2002). Die genaue Rolle von Ghrelin bezüglich der Insulinsekretion ist jedoch noch nicht klar. Eine direkte Injektion von Ghrelin führt zu einer Hemmung der Insulinfreisetzung (Broglio F, 2001), dagegen gibt es in vitro Studien, die sowohl stimulierende als auch inhibitorische Effekte auf die Sekretion ausüben (Date Y, 2002) (Egido EM, 2002). *Korbonits et al* untersuchten 70 große und adipöse Kinder (durchschnittliches Alter 9,4 Jahre) und vermuten, dass eine Abweichung des Ghrelingens zu der Entwicklung von Adipositas bei Kindern führe und möglicherweise die Glukose induzierte Insulinsekretion beeinflusse (Korbonits M, 2002).

Es gibt mehrere Ansätze, die eine genetische Determinante der  $\beta$ -Zelldysfunktion zu beweisen scheinen. Zunächst einmal konnten einige Studien auch bei den Nachkommen von Diabetikern Störungen dieser pankreatischen Zellen nachweisen (O'Rahilly SP, 1986) (Pimenta W, 1995) (Thorburn AW, 1999), zum anderen konnten Studien an Pima-Indianern eine ungefähre Erbwahrscheinlichkeit innerhalb der Familie von 0,6 bis 0,7 ausmachen (Janssen RC, 1994) (Sakul J, 1997), die sich auch ähnlich in der Zwillingsstudie von *Lehtovirta* bestätigte (Lehtovirta M, 2000). Zum dritten existieren deutliche ethnische Differenzen. Unter hohem Risiko stehen z.B. die Pima-Indianer (Lillioja S, 1991), Amerikaner mexikanischen Ursprungs und Afro-Amerikaner (Haffner SM, 1996a). Paradoxer Weise sind nicht-diabetische Angehörige dieser Gruppen im Gegensatz zu Weißen durch eine höhere schnelle Insulinantwort der ersten Phase charakterisiert, die nicht abhängig ist von Unterschieden der Körperzusammensetzung oder Insulinwirkung. Es wird vermutet, dass dieses Paradoxon, das auch bei Personen mit normaler Glukosetoleranz aufzufinden ist, eine frühe Manifestation einer  $\beta$ -Zellstörung darstellt, da auch an verschiedenen Tiermodellen von Diabetes ein solches Phänomen gezeigt werden konnte (Pratley RE, 2001).

Während die genetischen Faktoren wahrscheinlich einen größeren Einfluss auf die Funktionsstörungen der Inselzellen des Pankreas nehmen, gibt es daneben noch andere erworbene Faktoren, die die schnelle Phase der Insulinausschüttung beeinträchtigen. Dazu gehört ein diabetisches Umfeld des Feten in utero. Bei Pima-Indianern wurde dies untersucht und *Gautier* konnte mit seinen Mitarbeitern ein 40% niedrigeres AIR bei Kindern gestationsdiabetischer Mütter mit normaler Glukosetoleranz, im Gegensatz zu Kindern mit NGT, deren Mütter zwar früh, aber erst nach der Geburt, einen Typ-2-Diabetes entwickelten, zeigen (Gautier J-F, 2001). Generell sind Kinder von Müttern mit Gestationsdiabetes einem erhöhten Risiko ausgesetzt, IGT oder Diabetes zu entwickeln (Pettitt DJ, 1988) (Aerts et al., 1990) (Silverman BL, 1995) (Plagemann A, 1997), was in einem späteren Kapitel besprochen werden soll.

### 3.2.2.4 Insulinwirksamkeit

Veränderungen der Insulinsensitivität sind eng verbunden mit der Entwicklung eines Diabetes. *Martin* und *Warram* untersuchten 155 Individuen (durchschnittliches Alter zu Beginn der Studie 32 Jahre), die jeweils zwei diabetische Eltern hatten, in einer prospektiven Studie. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns wiesen sie noch eine normale Glukosetoleranz auf, die Insulinsensitivität hingegen war bei den meisten sehr niedrig. Im Laufe der nächsten 25 Jahre entwickelten 16% der beobachteten Personen einen Typ-2-Diabetes, woraus gefolgert wurde, dass die Insulinsensitivität vererbbar ist und ihre Herabsetzung die schleichende Entwicklung von Diabetes voraussagen kann (*Warram JH, 1990*) (*Martin BC, 1992*) und zwar lange vor der klinischen Manifestation der Krankheit (*Kahn CR, 1994*). *Danadian et al* konnten dies bestätigen. Sie untersuchten afro-amerikanische Kinder mit positiver Familienanamnese und solche, bei denen Diabetes bisher nicht in der Familie vorgekommen war. Bei Kindern diabetischer Eltern konnten schon im ersten Lebensjahrzehnt metabolische Veränderungen festgestellt werden, einschließlich einer um 25% herabgesetzten Insulinsensitivität (*Danadian K, 1999*).

Eine Insulinresistenz führt also zu einem stark erhöhten Risiko, einen Typ-2-Diabetes mellitus zu entwickeln (*American Diabetes Association, 1998*). Dabei steht es außer Frage, dass der Diabetes mit einer substantiellen Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Krankheiten assoziiert ist. Es wird vermutet, dass auch schon im Stadium der Insulinresistenz ein größeres diesbezügliches Risiko besteht. Allerdings gibt es bisher noch keine Beweise, die dafür sprechen, dass eine Insulinresistenz, unabhängig von einer Hyperglykämie, bei der Entstehung von Diabetesfolgeschäden, wie Retinopathie oder Nephropathie, eine Rolle spielt. Vielmehr wird davon ausgegangen, dass die Hyperglykämie die Entstehung dieser Komplikationen fördert (*American Diabetes Association, 1998*). Durch höhere Glukoselevel im Blut kommt es zu einer vermehrten Glykosylierung von LDL (low density lipoprotein)-Partikeln. Dies wiederum fördert die Affinität der Partikel gegenüber modifizierten LDL-Rezeptoren auf Makrophagen, ein Prozess, der Schaumzellbildung (*Steiner G, 1997*) (*Lyons TJ, 1992*), Zytotoxizität der Endothelialzellen (*Chisolm GM 1992*) und leichte Muskelzellproliferation unterstützt.

Hier soll besonders auf den Zusammenhang zwischen Typ-2-Diabetes mellitus bzw. Insulinresistenz und dem Körperfett eingegangen werden. Weitere mögliche Mechanismen, die die Entstehung einer Insulinresistenz beeinflussen können, werden an anderer Stelle betrachtet. Epidemiologisch konnte erwiesen werden, dass Insulinresistenz bzw. Insulinsensitivität und Hyperinsulinämie mit Adipositas assoziiert sind (*Olefsky JM, 1982*) (*Scheen AJ, 1995*) (*Caro JF, 1991*) (*Walton C, 1992*). Adipositas, gemessen in BMI, gilt als die stärkste Determinante des Insulinsensitivitätsindex (*Clausen JO, 1996*). Außerdem scheint intraabdominales Fett, mehr als subkutanes, ein weiterer sehr starker Voraussagewert der Insulinsensitivität zu sein (*Kahn SE, 2001*). So können selbst Personen mit einem normalen, d.h. niedrigen BMI, aber vermehrtem intraabdominellen Fettgewebe, eine Insulinresistenz bzw. Minderung der Insulinsensitivität aufweisen (*Fujimoto WY, 1994*).

Über welche Mechanismen Adipositas die Wirkung von Insulin herabsetzen kann und damit die Diabetesentstehung fördert ist jedoch noch weitestgehend ungeklärt. Folgende Mechanismen sind Bestandteil fortwährender Diskussionen:

1. Bei Adipositas ist in der Regel der Insulinspiegel und die Konzentration an freien Fettsäuren erhöht. Die sogenannte **Randle-Theorie** besagt, dass eine erhöhte Konzentration freier Fettsäuren direkt mit der Glukoseverwertung interferiert (*Randle PJ, 1963*). Dabei besteht eine inverse Beziehung zwischen der Glukoseoxidation in der Muskulatur und den freien Fettsäuren. Das wichtigste Organ für die Glukoseaufnahme und -oxidation ist die Muskulatur, wobei auch Fettsäuren von den Muskelzellen oxidiert werden können. Auf Kosten der Glukoseverbrennung werden bei einem erhöhten Angebot an Triglyceriden bzw. freien Fettsäuren diese von den Muskelzellen vermehrt zur Energiegewinnung genutzt. Bei Adipositas ist die Lipolyse gesteigert, wodurch vermehrt freie Fettsäuren entstehen, die in der Leber die Insulinextraktion hemmen (*Wiesenthal SR, 1999*). Dieser Mechanismus spielt eine Rolle bei der peripheren Hyperinsulinämie, die bei Adipositas auftritt. Intraabdominelle Fettzellen reagieren besonders sensitiv auf lipolytische Stimulation, die z.B. durch Katecholamine hervorgerufen wird. Deshalb ist eine Vermehrung des viszeralen Fettdepots mit erhöhten Konzentrationen freier Fettsäuren verknüpft und dadurch mit Störungen des Glukosemetabolismus

verbunden. Ferner fällt aufgrund der gesteigerten Lipolyse vermehrt Glycerin an, bilden die Fettzellen vermehrt Laktat und setzen es frei, sodass es zu einem Anstieg der Glukoneogenese kommt, was zusätzlich zu einer Verschlechterung der Glukosetoleranz führt (Randle PJ, 1994) (Boden G, 1997).

2. In Tierversuchen konnte bei adipösen Mäusen ein erhöhtes Auftreten des **Tumornekrosefaktors- $\alpha$** , TNF- $\alpha$ , nachgewiesen werden, der in Modellversuchen eine Insulinresistenz verursachen kann (Hube F, 1999). Nach Gabe eines neutralisierenden TNF-Rezeptorproteins verbesserte sich deren Insulinresistenz (Peraldi P, 1997), weshalb vermutet wird, dass TNF- $\alpha$  ein wichtiger Vermittler der adipositasassoziierten Insulinresistenz sei. Bei fettleibigen Menschen konnte im Fettgewebe ebenfalls eine erhöhte Produktion dieses Faktors nachgewiesen werden. Adipöse Menschen weisen 2,5 mal mehr TNF- $\alpha$  im Fettgewebe auf, als schlanke Personen (Hotamisligil GS, 1997). Überdies ist die Expression des Zytokins im Fettgewebe deutlich mit dem Grad der Hyperinsulinämie korreliert. Nach einer Gewichtsreduktion konnten *Sigal* und *Warram* feststellen, dass die Expression des TNF- $\alpha$  zurückgegangen und die Insulinsensitivität gesteigert war (Sigal RJ, 1996). Untersuchungen an humanen Fettzellen in vitro haben gezeigt, dass TNF- $\alpha$  die insulinstimulierte Glukoseaufnahme hemmt, die Expression von GLUT-4 und der Lipoproteinlipase unterdrückt, die Lipolyse indirekt stimuliert (Hauner H, 1995) und zu einer Entdifferenzierung von Fettzellen führt. Außerdem hemmt es in menschlichen Adipozyten die insulinstimulierte Tyrosinphosphorylierung von IRS-1 und supprimiert die Aktivität der Phosphoinositol-3-Kinase, die für den durch Insulin stimulierten Glukosetransport essentiell ist (Liu LS, 1998).
3. **Leptin** ist ein in den Fettzellen produziertes Protein, das bei Adipositas überexprimiert wird. Es wird vermutet, dass eine Hyperleptinämie bei der Pathogenese des Typ-2-Diabetes mellitus bei Fettleibigen eine Rolle spiele. Womöglich stört Leptin die Insulinkaskade (Caro JF, 1996). Außerdem scheint eine Hyperinsulinämie, eine Hyperleptinämie hervorzurufen, da Insulin in vitro ein Promotor der Leptinproduktion ist (Wabitsch M, 1996). *Wauters et al* konnten bei Typ-2 Diabetikern auch in vivo eine Korrelation zwischen Leptin, der Insulinsekretion und dem Grad der Insulinresistenz feststellen (Wauters M, 2003). Genaueres über die interagierenden Mechanismen ist allerdings nicht bekannt
4. *Stumvoll* ist der Ansicht, dass sich die Theorie um den Einfluss von Leptin nicht bestätigt hat, im Gegensatz dazu favorisiert er einen neueren Ansatz (Stumvoll M, 2001). Kürzlich ist ein neues Protein, **Resistin**, entdeckt worden, was Adipositas und Diabetes direkt miteinander zu verknüpfen scheint. Am Tiermodell konnte gesteigerte Resistin-mRNA bei Adipositas gefunden werden. Nach intravenöser Administration von Resistin kam es bei Mäusen zu einer Glukoseintoleranz und zu Insulinresistenz. Neutralisierende Antikörper gegen Resistin führten zu einer Senkung der Resistenz und Hyperglykämie bei Typ-2 diabetischen Mäusen mit durch Nahrung erzeugter Fettleibigkeit (Steppan CM, 2001). Eine neue Klasse von Antidiabetika, die Thiazolidinedione, können die Insulinsensitivität verbessern, indem sie als hoch-affiner Ligand eines besonders häufig in den Fettzellen vorkommenden Rezeptors (PPAR- $\gamma$ , peroxisome proliferator activated receptor- $\gamma$ ) agieren (Henry RR, 1997). Diese Antidiabetika führen zu einer Downregulation des Resistins, was eine Verknüpfung von Diabetes und Adipositas suggeriert und möglicherweise den Wirkmechanismus des Medikaments erklärt (Steppan CM, 2001).

### 3.2.3 Syndrom X

Unter Syndrom X oder Insulinresistenzsyndrom, „Deadly Quartet“ und kardiovaskuläres dysmetabolisches Syndrom versteht man eine Zusammenfassung von metabolischen Abnormalitäten in einem Syndrom, die alle mit kardiovaskulären Krankheiten einhergehen. Die Diagnose des Syndroms erfordert mindestens zwei der ersten drei Kriterien (Fagan TC, 1998):

#### 1. Dyslipidämie

- Nüchterntriglyzeride > 140 mg/dl
- HDL-Cholesterol < 40 mg/dl

- LDL-Partikelgröße < 260 A
2. Insulinresistenz
    - Nüchternplasmaglukose  $\geq 110$  mg/dl
    - Typ-2-Diabetes mellitus
  3. Adipositas
    - BMI  $>25$  kg/m<sup>2</sup>
    - Taille/ Hüfte  $>0.85$
    - Hüftumfang  $>100$  cm
  4. Hoher Blutdruck
    - Systolischer RR  $\geq 140$  mmHg
    - Diastolischer RR  $\geq 90$  mmHg

Erhöhte Nüchterninsulinwerte, als Indikator für Insulinresistenz, stehen in signifikantem Zusammenhang mit der Inzidenz von verringertem HDL-Cholesterol, erhöhten Triglyzeridkonzentrationen und der Inzidenz von Typ-2-Diabetes. *Haffner et al* stellten in einer 8 Jahre dauernden Langzeitstudie fest, dass die Ausgangsinsulinkonzentration bei den Personen, die später multiple metabolische Unregelmäßigkeiten aufwiesen, höher war, als bei denen der Kontrollgruppe (Haffner SM, 1992).

In seiner Gesamtheit birgt das metabolische Syndrom, als Akkumulation der oben angeführten Einzelbefunde, das höchste individuelle Risiko für die schwerwiegenden Folgen der Atherosklerose. Dies wird an der erhöhten Inzidenz von koronarer Herzkrankheit, Schlaganfall und peripherer arterieller Verschlusskrankheit deutlich (Starke AAR, 2000). Patienten mit diesem Syndrom entwickeln mit einer zweifach gesteigerten Wahrscheinlichkeit kardiovaskuläre Krankheiten und sind viermal so gefährdet, an Typ-2-Diabetes zu erkranken, als Personen ohne dieses Syndrom (Meigs JB, 2002).

Von dem metabolischen Syndrom sind ca. 24% der erwachsenen US- Bevölkerung zwischen 20 und  $\geq 70$  Jahren betroffen. Besonders bei älteren Menschen und Amerikanern mexikanischer Abstammung tritt es gehäuft auf (Ford ES, 2002).

Genetische Anomalitäten, fetale Fehlernährung und viszerale Adipositas scheinen eine wichtige pathophysiologische Rolle bei der Entwicklung der Insulinresistenz und des metabolischen Syndroms zu spielen (Lebovitz HE, 2001). Jedoch geht man davon aus, dass bei der Entwicklung des Syndroms und seiner stetig wachsenden Prävalenz die tägliche Kalorienzufuhr und inadäquate physische Aktivität die Hauptursache sind (Ford ES, 2002).

Auf einer Konferenz der "American Association of Clinical Endocrinologists" (AAACE) über das Insulinresistenzsyndrom im August 2002, wurde auf die Vielschichtigkeit des Syndroms und sein Zusammenspiel mit anderen Faktoren hingewiesen (Bloomgarden ZT, 2003). Seine Entstehung ist multifaktoriell bedingt, und es schließt auch diejenigen Patienten mit ein, die nicht adipös sind oder keinen Diabetes aufweisen, jedoch unter dem gleichen Risiko stehen, kardiovaskuläre Schäden zu entwickeln (Ruderman N, 1998). So geht man von verschiedenen Phänotypen aus (Ferrannini E, 2002), was nach einer individuellen Betreuung und Therapie jedes einzelnen Patienten verlangt.

### 3.3 Pubertät

#### 3.3.1 Allgemeine Veränderungen während der Pubertät

Die Zeit der Pubertät ist charakterisiert durch ein schnelles Wachstum, das mit einer Verdoppelung der Körpermasse und mit einem Körperwachstum von durchschnittlich 20 cm bei Mädchen und 23 cm bei Jungen einhergeht (Dunger DB, 1995). Normales Wachstum während der Pubertät resultiert aus einer erhöhten Sekretion des Wachstumshormons und des IGF-I, eines Somatomedins. Die erhöhte Sekretion des Wachstumshormons wird über Veränderungen der Geschlechtshormone, die direkt auf den Hypothalamus wirken, vermittelt (Clark PA, 1996) (Kerrigan JR, 1992). *Mauras et al* vermuten, dass die Erhöhung des Wachstumshormons ein sekundärer Effekt der Sexualhormone sei, die entweder die Ansprechbarkeit der Somatotropine auf GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone), die Menge an freigesetztem GnRH oder den inhibitorischen Tonus des Somatostatins beeinflussen (Mauras N, 1987). Während dieser Zeit verändern sich außerdem der Lebensstil und die Ernährung der Kinder bzw. Jugendlichen. Die Energieaufnahme wird gesteigert, was den Bedarf an Kalorien für das schnelle Wachstum widerspiegelt. Bei inadäquater Ernährung (z.B. Anorexia nervosa) oder bei gestörten, endokrinen, den Glukosehaushalt regulierenden, Veränderungen, kann es zu einem geschwächten Wachstum oder einer verspäteten Pubertätsentwicklung kommen (Dunger DB, 1995). Die Pubertät ist in verschiedene Entwicklungsstadien nach Tanner (1-5) gegliedert. Die Einteilung bzw. Zuordnung der Stadien orientiert sich an der Brustentwicklung und der Pubersbehaarung des heranwachsenden Mädchens.

#### 3.3.2 Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels

##### 3.3.2.1 Glukosetoleranz

*Benassi et al* untersuchten weibliche Jugendliche im Alter zwischen 13 und 16 im Vergleich zu jungen Frauen zwischen 21 und 30 Jahren bezüglich der Glukosehomöostase. Sie führten einen intravenösen Glukosetoleranztest durch und konnten feststellen, dass zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied bei den basalen Glukosewerten oder der Glukosetoleranz bestand. Allerdings waren die Plasmakonzentrationen von Insulin und C-Peptiden bei der pubertierenden Gruppe im Vergleich zu der Gruppe der Frauen erhöht (Benassi L, 1991). Während der Pubertät kommt es also nicht zu einer Erhöhung der Glukosetoleranz, trotz veränderter Werte des Insulins. Dies lässt sich wieder durch die von *Bergmann* dargestellte hyperbolische Beziehung zwischen der Insulinsekretion und der Insulinsensitivität erklären, die dazu führt, dass die Glukosetoleranz konstant gehalten werden kann (Bergmann RN, 1989). *Rosenbloom* und Kollegen führten bei präpubertären und pubertären Kindern einen oralen Glukosetoleranztest durch und konnten, ähnlich dem Ergebnis von *Benassi*, zwischen den Gruppen keinen Unterschied bei der Glukosekonzentration erkennen (Rosenbloom AL, 1975). Die basale Glukoseproduktion wird also in der Pubertät nicht verändert (Amiel S, 1991) (Hindmarsh P, 1988). Vielmehr können gesunde Teenager die pubertätsassoziierten Defekte des Glukosemetabolismus durch eine Erhöhung der Insulinsekretion ausgleichen (Caprio S, 1989) (Smith CP, 1988) (Rosenbloom AL, 1975). Obwohl die Insulinsensitivität bei Mädchen während der Pubertät stärker herabgesetzt wird als bei Jungen (Travers SH, 2002) und sie noch dazu eine höhere Insulinresistenz aufweisen (Hoffman RP, 2000) (Moran A, 1999) (Moran A, 2002), zeigen sich in den Plasmaglukosewerten keine Geschlechtsunterschiede zwischen Jungen und Mädchen, was durch die bei Mädchen höhere Nüchterninsulinkonzentration begründet wird. *Hoffmann* und Mitarbeiter konnten außerdem zeigen, dass der geschlechtsspezifische Unterschied in der Insulinsensitivität auf die peripheren Insulinwirkungen begrenzt ist und keine Differenz bei der hepatischen Insulinresistenz besteht (Hoffman RP, 2000), die Gründe dafür bleiben jedoch unklar.

Bei der Entstehung von Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen scheint die Pubertät eine entscheidende Rolle zu spielen. Während dieser Zeit nimmt die Insulinresistenz zu und die Insulinsensitivität ab, was zu einer Hyperinsulinämie führt (Arslanian SA, 1994). Das Stadium der Insulinresistenz beginnt bei Tanner 2 und endet bei Tanner 5 (Moran A, 1999). Bei Vorhandensein einer normalen  $\beta$ -Zellfunktion im Pankreas wird die pubertätsassoziierte Insulinresistenz durch eine vermehrte Insulinsekretion kompensiert (Jones CNO, 1997). Bei Individuen, die eine genetische Prädisposition für Insulinresistenz, vermischt mit umweltbedingten Risiken wie Adipositas, aufweisen, führt die Erhöhung der Resistenz während



der Pubertät möglicherweise zu einem Kippen des Gleichgewichts. Aus einem Stadium kompensierter Hyperinsulinämie mit normaler Glukosetoleranz wird durch die zusätzliche Belastung eine Glukoseintoleranz hervorgerufen, die auch bis nach der Pubertät andauern kann (American Diabetes Association, 2000b). Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass bei den meisten Kindern, die einen Typ-2-Diabetes entwickeln, dieser in der Mitte der Pubertät auftritt, d.h. zwischen 12 und 16 Jahren, wobei das Durchschnittsalter bei 13,5 liegt (Dabelea D, 1999). Bei dickeren Kindern beginnt die Pubertät früher (Goran MI, 2001c). Nachdem Pubertas praecox möglicherweise ein Risikofaktor für kindlichen Typ-2-Diabetes ist, sollte das Pankreas nicht in der Lage sein, die temporäre Herabsetzung der Insulinsensitivität durch gesteigerte Sekretion auszugleichen, kann eine, durch einen frühen Beginn bedingte, verlängerte Pubertätszeit das Risiko, einen Typ-2-Diabetes mellitus zu entwickeln, noch zusätzlich steigern (Goran MI, 2001c). Reifere Kinder neigen außerdem dazu, größer und schwerer zu sein, als weniger entwickelte Kinder. Und Kinder, die sich schnell entwickeln, haben innerhalb ihrer Geschlechtsgruppe meist einen größeren BMI als solche, deren Reifungsprozess langsamer voranschreitet (Morrison J, 1994). Auch schwarze Kinder nicht hispanischer Abstammung beginnen früher mit der Pubertät, schließen ihre Reifung allerdings im gleichen Alter ab, wie ihre US Altersgenossen anderer ethnischer Herkunft, das heißt ihre Pubertätszeit ist verlängert (Sun SS, 2002). Möglicherweise ist dies ein Grund dafür, dass die Angehörigen dieser ethnischen Gruppe, verstärkt durch ihre, im Vergleich zu Altersgenossen anderer Zugehörigkeit, größere Störung der Glukosehomöostase, unter höherem Risiko stehen, schon in jungen Jahren einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln.

Warum in der Pubertät im Gegensatz zur Kindheit und zum Erwachsenenalter höhere Insulinkonzentrationen benötigt werden, ist noch immer nicht geklärt. Mehrere mögliche Faktoren, die den Kohlenhydratstoffwechsel beeinflussen, werden in Betracht gezogen:

#### **Erhöhung der Wachstumshormonkonzentration**

In der peripubertären Phase der menschlichen Entwicklung wird das Wachstumshormon, GH (growth hormone), vermehrt ausgeschüttet (Zadik Z, 1985) (Toublanc JE, 1997). Man nimmt an, dass eine Erhöhung der Wachstumshormonkonzentration die wahrscheinlichste Ursache für die Insulinresistenz während der Pubertät ist (American Diabetes Association, 2000b), da beides parallel zueinander und vorübergehend auftritt. In vielen Studien konnte ein Einfluss des Wachstumshormons auf den Glukosehaushalt bewiesen werden (Bratusch-Marrain PR, 1982) (Bloch CA, 1987) (Rizza RA, 1982) (Trimble ER, 1980) (Pal BR, 1992). Sowohl Hormontherapie mit Somatotropin (Saenger P, 2000) (Seminara S, 1998), als auch eine endogen erhöhte Konzentration an GH können zu Insulinresistenz und Glukoseintoleranz führen, wie *Galbraith et al* schon 1960 bei Patienten mit Akromegalie erkennen konnten (Galbraith HJ, 1960). An Wachstumshormon mangelnde Kinder hingegen zeigen eine erhöhte Insulinsensitivität (Merimee TJ, 1967). Eine englische Studiengruppe untersuchte den Einfluss des Wachstumshormons auf die Insulinkonzentration an 40 Kindern und konnte einen deutlichen Zusammenhang erkennen zwischen der Nüchterninsulinkonzentration, der Insulinantwort auf orale Glukosebelastung und dem Level von GH. Der bei 16 Mädchen beobachtete Anstieg der Somatotropinkonzentration im Serum war mit einem zwei- bis dreifachen Anstieg der Nüchterninsulinwerte verbunden. Bei weiteren 13 Kindern, bei denen ein 24-Stunden-Profil des Wachstumshormons aufgezeichnet wurde, wurden die höchsten Insulinkonzentrationen bei denen entdeckt, die die höchsten STH-Werte aufwiesen (Hindmarsh P, 1988). In einer Studie von *Bratusch-Marrain, Smith* und *DeFronzo* konnte gezeigt werden, dass auch bei kurzzeitiger Steigerung der STH-Konzentration über 2-12 Stunden eine Störung der Insulinwirkung folgte. Hierbei zeigte sich die Insulinresistenz hauptsächlich in den peripheren Geweben. Die endogene Insulinsekretion nach Glukosebelastung war nicht gesteigert, doch konnte eine leichte Herabsetzung der hemmenden Wirkung des Insulins auf die Glukoseproduktion gefunden werden (Bratusch-Marrain PR, 1982). Eine leichte Erhöhung der basalen hepatischen Glukoseproduktion konnte auch bei Akromegalie-Patienten mit normaler Glukosetoleranz beobachtet werden (Karlander S, 1986).

Nicht nur das Wachstumshormon wird in der Pubertät vermehrt ausgeschüttet, sondern auch das Somatomedin, der Insulin ähnliche Wachstumsfaktor-I (IGF-I), wird vermehrt sezerniert. Seine Konzentration steigt, wie die von Insulin, zu Beginn der Pubertät an, um dann am Ende wieder auf den präpubertären Level abzufallen (Savage MO, 1992). Obwohl man annimmt, dass IGF-I primär unter der Kontrolle des Wachstumshormons steht (Davidson MB, 1987), scheint Insulin während der Adoleszenz selbst eine wichtige regulatorische Rolle im Bindungssystem des IGF zu spielen (LeRoith D, 1997). Die basale Insulinkonzentration hat eine

negative Korrelation mit IGFBP-1 (insulin-like growth factor-binding protein) (Travers SH, 1998), wobei IGFBP-1 selber negativ mit dem freien IGF-I korreliert. Die Insulinresistenz induziert während der Pubertät eine kompensatorische Hyperinsulinämie, wodurch das frei zirkulierende IGFBP-1 suprimiert wird, was dann zu einer Erhöhung des biologisch aktiven, freien IGF-I führt und damit das Wachstum fördert (Caprio S, 1999). *Moran et al* untersuchten den Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und den erhöhten IGF-I Levels in einer Kohortenstudie an 342 Kindern bzw. Jugendlichen (153 Mädchen und 189 Jungen) (Moran A, 2002). Die Mädchen hatten im Vergleich zu den Jungen eine höhere Insulinresistenz, die sich nur zum Teil durch einen höheren Körperfettanteil begründen ließ (Moran A, 1999), wobei kein geschlechtlicher Unterschied bezüglich des BMI bestand. IGF-I korrelierte bei Mädchen, im Gegensatz zu Jungen, signifikant mit der Nüchterninsulinkonzentration. Hierbei zeigte sich die stärkste Assoziation zwischen IGF-I und den Insulinwerten bei Mädchen mit geringem Anteil an Körperfett. Die Assoziation wurde umso kleiner, je größer der Körperfettanteil wurde. Die Autoren vermuten, dass die Nüchterninsulinwerte möglicherweise parallel zur Gewichtszunahme steigen, bis ein maximaler Einfluss des Nüchterninsulins auf die IGF-I Konzentration, d.h. ein Plateauwert, erreicht wird und dadurch einen weniger starken Effekt mit zunehmendem Fettanteil vorspiegeln. Warum es bei Mädchen und Jungen zu unterschiedlichen Ergebnissen kam, konnte nicht erfasst werden, doch eventuell ist das ungleiche hormonelle Milieu dafür verantwortlich. Diese Meinung wird auch von *Guercio et al* vertreten, die die ovariellen Östrogene für die Geschlechtsunterschiede verantwortlich machen (Guercio G, 2003). *Moran* und ihre Mitarbeiter fassen abschließend zusammen, dass, nachdem die IGF-I Level parallel zur Insulinresistenz zu- und abnehmen, die Wachstumshormon/IGF-I Achse großen Einfluss auf das Bestehen der Insulinresistenz während der Pubertät zu nehmen scheint (Moran A, 2002).

*Ho et al* konnten eine positive Korrelation zwischen der Östradiolkonzentration im Plasma und der Wachstumshormonkonzentration feststellen (Ho KY, 1987). Östradiol erhöht also die Wachstumshormonkonzentration, die dann ihrerseits die hepatische Produktion von IGF-I stimuliert. In bezug auf die Differenzierungs- und Replikationsvorgänge der humanen Granulosazellen haben das Wachstumshormon (GH) und IGF-I synergistische Funktionen (Ovesen P, 1998). Ob Insulin die Steroidogenese im Ovar in vivo stimuliert, konnte bisher nicht eindeutig belegt werden. Allerdings bleibt diese Vermutung bestehen, da in vitro-Versuche eine vermehrte, insulinstimulierte Produktion der Granulosa- und Thekazellen von Androgenen, Östrogenen und Progesteron nachweisen konnten (Poretsky L, 1987) (Barbieri RL, 1983) (Willis D, 1996) (Bergh C, 1993), die über den Insulinrezeptor vermittelt zu sein scheint (Willis D, 1995). Insulinrezeptoren sind weit verstreut im menschlichen Ovar, sie befinden sich in sämtlichen Geweben, einschließlich Granulosa, Theka und Stroma (Poretsky L, 1987) (Poretsky L, 1984) (Poretsky L, 1985) (El-Roeiy A, 1993) (El-Roeiy A, 1994) (Hernandez ER, 1992). Die ovariellen Insulinrezeptoren haben sowohl die gleiche heterodimere Struktur, als auch die Tyrosinkinaseaktivität (Poretsky L, 1985) wie in anderen Organen und sind eng verwandt mit den Typ 1 IGF-Rezeptoren (LeRoith D, 1995). Welche genaue Rolle die IGF im Ovar spielen konnte noch nicht gezeigt werden. In vitro nehmen sie Einfluss auf die Steroidogenese und stimulieren die DNA-Synthese sowohl in der Granulosa, als auch in den Thekazellen (Bergh C, 1993) (Erickson GF, 1990) (Erickson GF, 1991) (Kamada S, 1992) (Di Blasio AM, 1994). Im Ovar scheint IGF-II prädominant gegenüber IGF-I zu sein (Zhou J, 1993) (El-Roeiy A, 1993). *Davoren et al* konnten an Granulosazellen von Ratten feststellen, dass IGF-I zu IGF-II zu Insulin in einem Wirkungsverhältnis von 1:8:36 stehen, d.h. IGF-I hat eine sehr viel größere Wirkpotenz als Insulin (Davoren JB, 1986). Wie sich dies im Detail auswirkt ist noch immer unklar, IGF-I scheint einen größeren Einfluss während der Pubertät auszuüben, IGF-II hat seine maximale Wirkung während der Fetalentwicklung (Hofmann E, 1999).

### **Erhöhung der Plasmakonzentration von Geschlechtshormonen**

Es wird häufig beschrieben, dass die pubertären Abweichungen im Kohlenhydratstoffwechsel wahrscheinlich nicht auf den Veränderungen der Geschlechtshormone beruhen. Die Hormonkonzentrationen wachsen sehr schnell an und bleiben dann erhöht, wohingegen sich die Insulinsensitivität nur temporär verändert, jedoch am Ende der Pubertät wieder den Ausgangswert erreicht (American Diabetes Association, 2000b).

*Traves et al* verglichen Jungen und Mädchen im Tanner-Stadium 2 mit anderen im Tanner-Stadium 3. Die Auswirkung des Tanner-Stadiums auf die Insulinsensitivität war nur bei Mädchen signifikant, wobei weder Östradiol noch Testosteron mit der Sensitivität korrelierten (Travers SH, 1995). Allerdings wurden in dieser Studie keine weiteren Hormone auf ihren

Einfluss untersucht, und es blieb unerforscht, ob es nicht schon vor dem Tanner-Stadium 2 signifikante Veränderungen gab, die Einfluss hätten nehmen können. Auch in einer Studie mit weiblichen Rhesus-Affen, die über einen längeren Zeitraum mit Androgenen und/oder Östrogenen behandelt wurden konnten *Billiar* und Kollegen keine Veränderung entdecken, die mit der Glukosetoleranz assoziiert waren (*Billiar RB, 1987*).

Ein weiterer möglicher Kandidat für die Beeinflussung der Insulinresistenz während der Pubertät ist das Dehydroepiandrosteron (DHEA), ein adrenales Steroidhormon, das in dieser Zeit vermehrt ausgeschüttet wird (*Svec F, 1992*). Wie auch schon in einer früheren Studie (*Belgorosky A, 1988*), konnten *Guercio et al* bei den von ihnen untersuchten Mädchen (n=61) verschiedener Entwicklungsstadien, eine Vermehrung des DHEA-Sulfat-Levels, sowohl während der Entwicklung von Präpubertät zu einem frühen Pubertätsstadium, als auch während es gesamten Reifungsprozesses nachweisen (*Guercio G, 2003*). Sie fanden außerdem eine signifikante negative Korrelation zwischen den DHEAS-Levels im Serum und dem Glukose/Insulin-Verhältnis während der gesamten Pubertät und eine positive Korrelation zwischen DHEAS-Levels und Serum IGF-I in der präpubertalen Periode. In einer vorangehenden Studie hatten sie bei Jungen keine signifikante Korrelation zwischen DHEAS und dem Glukose/ Insulin- Verhältnis entdecken können, was ein weiterer Indikator für die geschlechtlichen Unterschiede während dieser Entwicklungszeit ist (*Guercio G, 2002*).

### **Veränderung des Körpergewichtes und des Körperfettanteils**

*Bloch et al* konnten in ihrer Studie an gesunden, schlanken präpubertären und pubertären Kindern eine Erhöhung des Body-Mass-Indizes feststellen (*Bloch CA, 1987*). Da Adipositas, also ein erhöhter BMI, auf Postrezeptor- und Rezeptorebene zu einer Insulinresistenz führen kann (*Koltermann OG, 1980*), wird vermutet, dass auch bei Schlanken eine rapide Erhöhung des Körperfettanteils während des pubertären Wachstums zu Veränderungen der Glukosehomöostase führe (*Travers SH, 1995*) (*Hoffman RP, 2000*) (*Johnson MS, 2001*). Gegen die Theorie des Zusammenhangs zwischen Körperfett oder –gewicht und Glukosehaushalt spricht, dass die Veränderungen der Insulinwirksamkeit vorübergehend sind, bei Tanner 2 beginnen und am Ende der Pubertät wieder den vorausgehenden Werten entsprechen (*Potau N, 1997*), und nicht, wie das Körperfett, schon vor und während der Pubertät kontinuierlich steigen (*Moran A, 1999*).

Damit die weibliche Pubertät eintreten kann, wird ein bestimmter Level an Körpermasse, bzw. Körperfett benötigt (*Frisch RE, 1970*) (*Frisch RE, 1980*). Bei weiblichen Ratten verhindert eine kontrollierte Nahrungsrestriktion, die das Gewicht der präpubertären Tiere bei 45% ihres erwarteten Körpergewichtes hält, den Pubertätseintritt. Wird diesen Tieren später wieder uneingeschränkter Zugang zu Nahrung gegeben, beginnt die LH-Ausschüttung und die Pubertät tritt sofort ein (*Hamilton GD, 1986*) (*Bronson FH, 1986*). *Garcia-Mayor et al* untersuchten aufgrund dieser Tatsache den Einfluss des Hormons Leptin, das direkt mit dem Körperfett korreliert und die Nahrungsaufnahme und den Energieverbrauch zu regulieren scheint (*Pelleymounter MA, 1995*), auf die Pubertät. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass sich die Konzentration von Leptin, sowohl bei Jungen als auch bei Mädchen, noch vor den Geschlechtshormonen erhöht. Weiterhin stellten sie fest, dass die Leptinkonzentration der Jungen immer niedriger ist, obwohl sie auch bis zu dem Alter von 10 Jahren kontinuierlich mit dem Körperfett steigt, dann aber mit der Zunahme von Testosteron wieder sinkt. Ihre Vermutung, Leptin diene unter anderem als Auslöser für die Pubertät (*Garcia-Mayor RV, 1997*), wird auch von anderen Autoren vertreten (*Mantzoros CS, 1997*). So folgte auf die Gabe von Leptin in einem Versuch an normalen Mäusen, laut *Chehab* und Kollegen, der Beginn ihrer Reproduktionsfunktion und der Reifung ihres Reproduktionssystems neun Tage früher als bei der Kontrollgruppe (*Chehab FF, 1997*). Weitere humane und animale in vivo Studien bestätigten, dass die Reproduktionsfähigkeit durch Leptin ausgelöst werden kann (*Matkovic V, 1997*) (*Cheung CC, 1997*).

Die im vorangehenden Kapitel [siehe Kapitel 2.2.4] beschriebene Theorie von *Randle* besagt, dass eine erhöhte Lipolyse und eine gesteigerte Konzentration an freien Fettsäuren mit der Glukose um eine Verabreichung in der Muskulatur konkurriert und dort auf Kosten der Glukoseoxidation metabolisiert wird (*Randle PJ, 1963*). *Arslanian* und Kollegen erstellten die Hypothese, dass das Wachstumshormon während der Pubertät möglicherweise zu vermehrter Lipolyse und demzufolge zu vermehrter Oxidation freier Fettsäuren in der Muskulatur führe (*Arslanian SA, 1994*), was dann laut *Randle* zu einer verminderten Glukoseaufnahme und einer erhöhten Insulinresistenz führen könne. In dieser Querschnittsstudie wurden präpubertäre Kinder, Pubertierende und junge Erwachsene untersucht und gegenübergestellt. Im Vergleich

zu den beiden anderen Gruppen, war sowohl die Lipolyse, als auch die Lipidoxidation bei den pubertären Subjekten gesteigert und wies eine positive Korrelation mit den IGF-I Levels auf. Zum anderen war die hemmende Insulinwirkung betreffend der Fettoxidation herabgesetzt, wobei die, die Lipolyse hemmende, Insulinwirkung sich bei allen drei Gruppen nicht unterschied. Zum dritten war die stimulierende Wirkung des Insulins auf die oxidative und nicht-oxidative Glukoseverwertung während der Pubertät erniedrigt. Besonders die Korrelation der IGF-I Level mit den Lipidoxidationsraten scheint die anfängliche Hypothese zu bestätigen. Außerdem war die Rate der Glukoseoxidation, die mittels des hyperglykämischen Clamp-Verfahrens erfasst wurde, bei der pubertierenden Gruppe im Vergleich zu den Erwachsenen stark vermindert (56% versus 131%), was wiederum auf den möglichen Einfluss der Randle-Theorie auf die pubertäre Insulinresistenz hindeutet (Arslanian SA, 1994).

### 3.3.2.2 *Insulinsekretion*

Ergebnisse aus Querschnittsstudien weisen darauf hin, dass sich die Nüchterninsulinkonzentration zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr erhöht und später wieder zu Werten zurückkehrt, die vergleichbar sind mit der präpubertären Ausgangskonzentration oder den Insulinwerten junger Erwachsener (Grant DB, 1967) (Smith CP, 1989). Dabei korrelieren diese Veränderungen nicht unbedingt mit dem Alter, sondern vielmehr mit den Pubertätsstadien nach Tanner (Smith CP, 1989) (Smith CP, 1988) (Lorini R, 1996). Die Sekretionssteigerung beginnt in Stadium 2 und kehrt nach der Pubertät wieder zu ihrer Ausgangsrate zurück (Potau N, 1997). Die Veränderungen innerhalb der zwei Geschlechter sind sehr ähnlich. Die Nüchterninsulinwerte liegen zwischen 4.0- 5.7mU/l in der Präpubertät und 11.0- 14.6mU/l in der Pubertät. Maximalwerte der Nüchterninsulinkonzentration treten ungefähr in Tanner-Stadium 3 und 4 auf, wobei Mädchen insgesamt höhere Werte aufweisen. Möglicherweise kommen die höheren Konzentrationen bei den Mädchen durch die starke Korrelation von Nüchterninsulinkonzentration und Insulinsensitivität mit der Wachstumsgeschwindigkeit zustande. Ihre höheren Level könnten durch die, im Vergleich zu den Jungen, frühere Reifung und den früheren pubertären Wachstumsschub erklärt werden (Hindmarsh P, 1988).

Während der Pubertät kommt es zu einer progressiven Erhöhung der Insulinantwort der ersten Phase, die im Tannerstadium 4 und 5 ihr Maximum erreicht, wie eine italienische Studie an gesunden Kindern und Jugendlichen zeigen konnte (Lorini R, 1996), wobei es scheint, dass ethnische Differenzen bestehen. *Svec et al* konnten in der *Bogalusa Heart Study* sowohl bei der Insulinsekretion, als auch bei der Insulinsensitivität, gemessen an dem Verhältnis von Glukose zu Insulin, einen Unterschied zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen ausmachen. Gesunde schwarze Jugendliche hatten im Vergleich zu weißen eine deutlich höhere Insulinantwort, ganz besonders die schwarzen Mädchen und, 30 Minuten nach der Glukosebelastung, ein höheres Insulin/Glukose-Verhältnis, d.h. eine verminderte Insulinsensitivität (Svec F, 1992). *Jiang* und Kollegen untersuchten in der gleichen Studie 1157 Jugendliche (11-18 Jahre) der Gemeinde von Bogalusa, Louisiana, (65% weiße, 35% schwarze Bewohner), bezüglich ihrer Insulin- und C-Peptidwerte im Nüchternplasma. Sie vermuten, dass die erhöhten Insulinlevels bei schwarzen Jugendlichen, besonders bei den Mädchen, hervorgerufen würden durch eine verminderte hepatische Insulin-clearance, verdeutlicht durch das geringere C-Peptid/Insulin-Verhältnis, jedoch nicht durch eine Hypersekretion von Insulin (Jiang X, 1996). Die schon im vorherigen Kapitel angesprochenen ethnischen Differenzen des Glukosehaushaltes werden allerdings nicht erst in der Pubertät hervorgerufen, sondern bestehen schon in der Kindheit, wie *Arslanian* und Mitarbeiter feststellen konnten. So haben präpubertäre schwarze Kinder, im Vergleich zu weißen, höhere Nüchterninsulinkonzentrationen. Allerdings konnte bei diesen Kindern während des hyperglykämischen Clamp-Verfahrens kein ethnischer Unterschied zwischen der Insulinsekretion und der -sensitivität ausgemacht werden, der nach der Adjustierung auf das physische Fitnesslevel noch signifikant war (Arslanian SA, 1997).

### 3.3.2.3 Insulinwirksamkeit

Während der Pubertät wird die Insulinsensitivität um 30% herabgesetzt. Hierbei besteht eine inverse Korrelation zwischen der Insulinsensitivität und der Insulinantwort auf Glukosebelastung. *Bloch et al* konnten in ihrer Querschnittsstudie außerdem zeigen, dass eine Herabsetzung der Insulinsensitivität bei Jugendlichen mit einer Erhöhung der IGF-I Level und der Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS)-Konzentration einhergeht (Bloch CA, 1987).

*Goran* und *Gower* führten an insgesamt 60 kaukasischen und afro-amerikanischen Kindern eine Longitudinalstudie über  $2 \pm 0,6$  Jahre durch (Goran MI, 2001c). Sie untersuchten die Auswirkungen und Veränderungen der Pubertät bezüglich verschiedener Parameter. Bei Kindern, die während dieses Zeitraums von Tanner-Stadium 1 ins Tanner-Stadium 3 oder 4 wechselten, konnten sie eine Herabsetzung der Insulinsensitivität um 32% feststellen. Die Zunahme der AIR war verhältnismäßig gering. Nach der hyperbolischen Beziehung, die den Zusammenhang zwischen Insulinsensitivität und Insulinsekretion darstellt (Bergmann RN, 1989), hätte die sekretorische Insulinantwort um 50% steigen müssen, um die Abnahme der Insulinsensitivität auszugleichen, jedoch stieg sie nur um 30%, was auch im Vergleich zu den bisherigen Querschnittsstudien ein niedriger Wert war (Caprio S, 1989). Die Studie konnte zwar eine Steigerung der zirkulierenden IGF-I Konzentration während der Pubertät ausmachen, allerdings korrelierte diese, im Gegensatz zu anderen (Bloch CA, 1987) (Amiel S, 1986), nicht direkt mit dem Abfall der Insulinsensitivität. *Goran et al* konnten demnach nicht, wie erwünscht, weitere Aussagen über den genauen Einfluss der Wachstumsfaktoren auf die Veränderungen des Glukosehaushaltes machen. Auch in dieser Longitudinalstudie konnte, wie aufgrund der Ergebnisse aus Querschnittsstudien vermutet, keine Korrelation zwischen der Insulinsensitivität und den Konzentrationsänderungen der zirkulierenden Geschlechtshormone gefunden werden (Goran MI, 2001c).

Eine vorübergehende Erhöhung der Insulinresistenz gehört also zu den normalen Erscheinungen der Pubertät (Moran A, 1999) (Travers SH, 1995) (Amiel S, 1986) (Caprio S, 1989). Die Insulinsensitivität mag in der Pubertät herabgesetzt sein, doch die Pubertierenden reagieren bezüglich der hemmenden Effekte des Insulins auf die zirkulierenden freien Fettsäuren und  $\beta$ -Hydroxybutyrate genauso sensitiv wie präpubertäre Kinder. Die Konzentration der freien Fettsäuren und der  $\beta$ -Hydroxybutyrate zeigt eine negative Korrelation mit den Nüchterninsulinwerten und einen progressiven Rückgang mit fortschreitender Pubertät (Edge JA, 1993). *Amiel et al* untersuchten präpubertäre und pubertäre Kinder und zeigten, dass weder die hepatische Glukoseproduktion noch eine Herabsetzung der Substrate als Insulinantwort durch die Pubertät beeinflusst werden. Während des hyperglykämischen Clamp-Verfahrens zeigten die pubertierenden Kinder allerdings gesteigerte Insulinantworten und daraufhin einen deutlicheren Abfall der Aminosäuren. Die Gruppe um *Amiel* vermutet, dass sich die Insulinresistenz auf den peripheren Glukosestoffwechsel beschränke. Demnach könne eine selektive Insulinresistenz, die zu kompensatorischer Hyperinsulinämie führt, dazu dienen, die Wirkung des Insulins auf den Aminosäurenmetabolismus zu erweitern und somit den Proteinanabolismus während dieser Periode des schnellen Wachstums zu erleichtern (Amiel S, 1991). Auch *Caprio et al* gehen davon aus, dass die temporäre Insulinresistenz zwar den Glukosestoffwechsel beeinflussen kann, jedoch nicht ausreicht, um sich nachteilig auf den insulinstimulierten Proteinmetabolismus auszuwirken (Caprio S, 1994), sondern im Gegenteil die anabolischen Wirkungen erweitert (Caprio S, 1999).

### 3.4 Menstruation

#### 3.4.1 Auswirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel

Während des weiblichen Menstruationszyklus kommt es zu deutlichen Veränderungen der Geschlechtshormone. Die Frage, ob es bei der Menstruation zu Abweichungen der Glukosehomöostase kommt, konnte bislang noch nicht eindeutig geklärt werden. Die positiven sowie negativen Ergebnisse von verschiedenen Studien bezüglich Glukosetoleranz oder Insulinwirkung während der Follikular- und Lutealphase lassen keine abschließende Aussage zu (Godsland IF, 1996a). Ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse fast aller Studien hinsichtlich der Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels während des weiblichen Menstruationszyklus kann eventuell durch die meist geringe Anzahl der Studienobjekte erklärt werden, die außerdem größtenteils nicht in bezug auf Ernährung, physische Aktivität, Gewicht und familiäres Auftreten von Typ-2-Diabetes mellitus kontrolliert wurden. Ferner sind viele Tests mit einem OGTT durchgeführt worden, der sich schlecht reproduzieren lässt (Peppler U, 1978) (McDonald GW, 1965), was zu der Variabilität der Untersuchungsergebnisse geführt haben könnte.

Bei Typ-1 Diabetikerinnen konnte in mehrere Studien eine Verschlechterung der glykämischen Kontrolle, gemessen an  $HbA_{1c}$ , während der lutealen Phase aufgezeigt werden (Widom B, 1992) (Moberg E, 1995) (Moore P, 1981). Andere berichteten außerdem noch von einer höheren Inzidenz diabetischer Ketoazidose in dieser Phase (Walsh CH, 1977). Der Grund für den bei vielen Typ-1 Diabetikerinnen erhöhten Insulinbedarf während der Menstruation ist nicht geklärt. *Moberg et al* konnten zwar kleinere Veränderungen der Insulinsensitivität während des Menstruationszyklus nicht ausschließen, doch vermuten sie, dass die oben genannte Verschlechterung der metabolischen Kontrolle, von der viele Typ-1 Diabetikerinnen berichten, weitestgehend anderen Mechanismen zuzuordnen sei (Moberg E, 1995). Möglicherweise sind Veränderung des Appetits und dementsprechende Änderungen des Essverhaltens während und kurz vor der Menstruation teilweise für die Abweichungen des Glukose- und Insulinbedarfs verantwortlich zu machen (Cawood EH, 1993). *Widom* und Kollegen fanden keine signifikanten Differenzen der Insulinsensitivität bei 9 von den insgesamt 16 Patientinnen, die sie untersuchten, bei einer Untergruppe von 7 Frauen konnten sie eine Senkung der Insulinsensitivität beobachten. Bei diesen Frauen war kurz zuvor, in der lutealen Phase, eine Hyperglykämie aufgetreten. Dabei war hier eine Verschlechterung der Glukoseaufnahme mit einer höheren Ausschüttung von Östradiol zwischen Follikular- und Lutealphase assoziiert. Eine Erklärung für diese Assoziation wurde allerdings noch nicht gefunden (Widom B, 1992).

Es gibt ungefähr eine gleiche Menge an Studien, die bei gesunden Frauen von einer Verschlechterung der Glukosetoleranz oder der Insulinwirkung während der Lutealphase berichtet und solchen, die keine Unterschiede während des Zyklus entdecken konnten. Eine frühe Studie von 1968 konnte anhand eines oralen Glukosetoleranztests (OGTT) eine Herabsetzung der Glukosetoleranz während der prämenstrualen bzw. Lutealphase feststellen (Jarrett RJ, 1968). *McDonald et al* vermuten, dass eine veränderte Rate bei der Magenentleerung, die aufgrund von Fluktuationen der endogenen Sexualsteroid-Konzentrationen entsteht, dafür verantwortlich sein könnte (McDonald I, 1970). Auch *Valdes* und *Elkind-Hirsch*, die die Insulinsensitivität und Glukosewirksamkeit während drei Phasen des Zyklus maßen, konnten eine Veränderung der Homöostase erkennen. Sie bestätigten die follikuläre, mittzyklische und luteale Phase durch Messung der Progesteron- und Östradiol-Konzentration und verglichen die Insulinsensitivität dieser Phasen nach der Modellanalyse von Glukose und Insulin nach intravenöser Glukosebelastung (minimal model approach). Sie stellten bei den acht untersuchten Frauen ein progressives Abnehmen der Insulinsensitivität zwischen der Follikular- und der Lutealphase fest. Besonders deutlich wurde dieser Zusammenhang nach der Zyklusmitte, was auf einen prädominanten Effekt des Progesterons schließen lässt. Die mittlere Insulinsensitivität ( $\times 10^{-4}/\text{min} \times \mu\text{U}/\text{ml}$ ) nahm von  $6.20 \pm 0.91$  in der Follikularphase stufenweise ab. So betrug sie in der Zyklusmitte  $4.95 \pm 0.73$  und in der Lutealphase nur noch  $3.20 \pm 0.25$  (Valdes CT, 1991). Eine mexikanische Gruppe untersuchte 12 gesunde, schlanke Frauen, ohne familiären Typ-2-Diabetes, nach der gleichen Methode und konnte das oben genannte Ergebnis bestätigen. Die Werte der Insulinsensitivität waren während der Follikularphase höher und sanken in der Lutealphase, wobei auch die Autoren dieser Studie keine Veränderungen der Glukosewirksamkeit ausmachen konnten (Escalante Pulido JM, 1999). Nach einem IVGTT konnte bei schwarz-afrikanischen Frauen in der Lutealphase, im Vergleich zu anderen nigerianischen Frauen in der Follikularphase und im

Vergleich zu Männern, eine vermehrte Insulinantwort auf Glukosebelastung und demnach eine relative Verminderung der Insulinsensitivität, festgestellt werden (Ezenwaka EC, 1993).

Einige Wissenschaftler untersuchten die Zahl und Anordnung von Insulinrezeptoren auf verschiedenen Zellen. Sollte die Anzahl der Insulinrezeptoren auf den zirkulierenden Zellen wirklich das Verhalten der Hauptzielgewebe von Insulin reflektieren, dann wäre ihre Reduktion eine mögliche Erklärung für die Veränderungen der Glukosetoleranz (Bertoli A, 1980). In einigen Studien konnte eine signifikante Reduktion der Insulinrezeptorkonzentration der Monozyten und der Erythrozyten während des späten Abschnitts des Menstruationszyklus gefunden werden (De Pirro R, 1978) (Bertoli A, 1980) (Moore P, 1981), was mit der Abnahme der Insulinsensitivität in der Lutealphase übereinstimmt. Auch Adipozyten gehören physiologisch zum Zielgewebe des Insulins. Marsden und Kollegen konnten bei Fettzellen eine Verminderung der Insulinrezeptoren in der Lutealphase nachweisen (Marsden PJ, 1996). Hingegen konnten Pedersen *et al* bei Adipozyten weder eine herabgesetzte Rezeptorbindung, noch Veränderungen des basalen und insulinstimulierten Glukosetransportes, der Glukoseoxidation und der Lipogenese während der verschiedenen Zyklusphasen feststellen (Pedersen O, 1982). Aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse von Pedersen und Marsden bezüglich der Rezeptorkonzentration der Adipozyten kann die oben genannte Vermutung nicht belegt werden.

Viele Studien haben keine Unterschiede zwischen den Werten der Follikular- und Lutealphase nach einem oralen Glukosetoleranztest feststellen können (Spellacy WN, 1967) (Goldman JA, 1970) (Cudworth AG, 1975) (Bonara E, 1987). Bonara *et al* konnten in dem, an 110 gesunden Frauen (n=55 Follikularphase, n=55 Lutealphase), durchgeführten oralen Glukosetoleranztest keinen Unterschied zwischen Plasmaglukose, Insulin- und C-Peptidkonzentrationen der beiden Gruppen, weder nüchtern noch postprandial, feststellen (Bonara E, 1987). Auch die Studien von Yki-Järvinen, Toth und Diamond, die mit dem euglykämischen, hyperinsulinämischen Clamp-Verfahren durchgeführt wurden, um die Insulinsensitivität zu messen, konnten keinen Unterschied zwischen der follikulären und lutealen Phase des Zyklus aufdecken (Yki-Järvinen H, 1984a) (Toth E, 1987) (Diamond MP, 1993). Diamond *et al*, die in einer früheren Studie ein hyperglykämisches, hyperinsulinämisches Clamp-Protokoll benutzten, konnten deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Phasen entdecken (Diamond MP, 1989). Hierbei war die Glukoseaufnahme während der lutealen Phase herabgesetzt und auch das Verhältnis von Glukoseaufnahme zu Insulinantwort war erniedrigt. Die Reduktion der Glukoseaufnahme korrelierte positiv mit der Erhöhung der Progesteronkonzentration, jedoch nicht mit Östradiol, Prolaktin, LH oder FSH. Diese Ergebnisse sind denen von Kalkhoff *et al* ähnlich, bei denen schon die 5 bis 6tägige Gabe von Progesteron zu einer Störung der Glukosehomöostase führte (Kalkhoff RK, 1970). Die Untersuchungsmethode scheint also auf das jeweilige Ergebnis Einfluss zu nehmen, was zu weiterer Unsicherheit über die tatsächlichen physiologischen Vorgänge führt.

### 3.4.2 Menstruation und Typ-2-Diabetes mellitus

Cooper *et al* untersuchten den Zusammenhang zwischen der Menstruation und dem Risiko, Typ-2-Diabetes zu entwickeln, in einer prospektiven Studie an 688 weißen Frauen, die während der Jahre ihrer Reproduktionsfähigkeit ein „Menstruationstagebuch“ führten. Sie kalkulierten Summenmaße für Zykluslänge, -variabilität und Blutungsdauer für die Altersgruppen  $\leq 22$ , 23-27, 28-32 und 33-73 Jahren (Cooper GS, 2000). Es gibt kaum Beweise für einen Zusammenhang zwischen dem Alter zum Zeitpunkt der Menarche und dem Risiko für Altersdiabetes. Außerdem besteht keine Assoziation mit der durchschnittlichen Zyklusdauer, der Anzahl von Zyklen mit einer Dauer von über 42 Tagen oder der Zyklusvariabilität. Längere Blutungsdauer in den mittleren und späten Jahren war leicht mit einem erhöhten Risiko, an Diabetes zu erkranken, assoziiert. Das relative Risiko (abgeglichen auf Alter, BMI und physische Aktivität) lag bei 1.4 (95% Konfidenzintervall 1.0- 1.8) pro Tag Zunahme der Blutungsdauer im Alter zwischen 28 und 32 Jahren. Die Zahl der Frauen, die einen Diabetes entwickelten, war gering und die Definition, die auf Eigenaussagen beruhte, wurde nicht durch einen medizinischen Bericht belegt. Auch Solomon *et al* untersuchten den Zusammenhang zwischen Menstruation und dem Typ-2-Diabetesrisiko anhand einer prospektiven Studie. Die Nurses' Health Study II schloss 101073 Frauen ohne Diabetes ein, die zu Beginn der Studie (1989), über ihr Menstruationsverhalten im Alter zwischen 18 und 22 Jahren berichteten. Die Inzidenz von Typ-2-Diabetes wurde bis 1997 verfolgt und zwischen den Gruppen (5 Kategorien

verschiedener Zyklusdauern:  $\leq 21$ , 21-25, 26-31, 32-39 und  $\geq 40$  Tagen oder aufgrund von starker Irregularität unbestimmbar) verglichen. In dieser großen Kohorte war Oligomenorrhoe im Alter von 18 bis 22 Jahren ein signifikanter Voraussagewert für eine spätere Entwicklung von Typ-2-Diabetes. Dieses Ergebnis war nicht allein erklärbar durch die damit assoziierte Adipositas oder andere interagierende Variablen, denn sowohl Frauen mit einem BMI über  $30 \text{ kg/m}^2$ , als auch Frauen mit einem niedrigeren Body-Mass-Index wiesen Oligomenorrhoe auf (Solomon CG, 2001). *Solomon* und Mitarbeiter konnten eine signifikante Steigerung des Diabetesrisikos bei Frauen feststellen, die von irregulären Zyklen berichteten. Diese Assoziation ist dabei unabhängig von der jeweiligen Dauer der Zyklen. Das Risiko war nämlich auch bei Frauen höher, die eine Zykluslänge von unter 21 Tagen angaben, wobei die Gruppe sehr klein war und diese Beobachtung keine statistische Signifikanz erreichte.

Es ist möglich, dass die Assoziation von irregulären Zyklen und Typ-2-Diabetes mellitus in Zusammenhang steht mit dem polyzystischen Ovarsyndrom. Frauen mit polyzystischem Ovarsyndrom weisen oftmals Anovulation und Hyperandrogenismus auf, doch auch Oligomenorrhoe in Abwesenheit von Androgenüberschuss scheint häufig mit PCOS assoziiert zu sein (Chang RJ, 1999). Das polyzystische Ovarsyndrom selbst geht mit einem erhöhten Risiko, an einem Typ-2-Diabetes zu erkranken, einher (American Diabetes Assoziation, 2003). Es wird also nicht klar, ob die Zyklusdauer ursprünglich für das erhöhte Diabetesrisiko verantwortlich ist oder ob das Vorhandensein des PCOS, das zu Menstruationsstörungen führen kann, die Ursache ist. Im Gegensatz zu der letztgenannten Studie, konnten *Cooper* und Kollegen kein erhöhtes Diabetesrisiko bei längerer Dauer oder Unregelmäßigkeit der Zyklen aufzeigen (Cooper GS, 2000).

Bei Pima-Indianern scheinen irreguläre Zyklen und Diabetes die gleichen Risikofaktoren zu haben, hauptsächlich Hyperinsulinämie, Adipositas und zentrale Fettdistribution (Hartz AJ, 1979) (Dunaif A, 1979) (Weiss DJ, 1994). In einer Studie von *Roumain* und Kollegen konnte festgestellt werden, dass die Prävalenz von Typ-2-Diabetes bei Frauen mit irregulärer Menstruation (definiert als  $\geq 3$  Monate zwischen den Menses) höher war im Vergleich zu Frauen, die einen regelmäßigen Zyklus aufwiesen (Roumain J, 1998). Die Querschnittstudie umfasste 695 nicht schwangere Pima-Indianerinnen zwischen 18 und 44 Jahren, von denen alle außer 80 adipös waren und die anhand eines Fragebogens und eines oralen Blutglukosetestes untersucht wurden. Die am wenigsten fettleibige Gruppe (BMI  $< 30 \text{ kg/m}^2$ ) mit vorangegangenen Menstruationsstörungen zeigte den deutlichsten Zusammenhang. Verglichen mit Frauen, die regulär menstruierten, hatten Diabetikerinnen ein höheres Taille/Oberschenkel-Verhältnis, was daran gelegen haben könnte, dass sie eine höhere zentrale bzw. viszerale Adipositas aufwiesen. Viszerale Fettleibigkeit ist auch bei Pima-Indianern mit einem hohen Risiko, einen Typ-2-Diabetes mellitus zu entwickeln, verknüpft (Warne DK, 1995). Die Beziehung zwischen Menstruationsstörung und Typ-2-Diabetes war nach dem Einschluss des Taille/Oberschenkel-Verhältnisses in die multivariate Analyse nicht mehr signifikant. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Zyklusunregelmäßigkeiten sich nicht direkt auf den Kohlenhydratstoffwechsel auswirken, sondern indirekt über ihre Assoziation mit der Körperfettverteilung, in diesem Falle der viszeralen Adipositas (Warne DK, 1995). Im Gegensatz dazu konnten *Gautier et al* bei Pima-Indianern keine Assoziation zwischen dem viszeralen Körperfett und der Insulinwirkung oder der Insulinsekretion feststellen, wie sie bei ähnlich adipösen Kaukasiern auftritt (Gautier J-F, 1999).



### 3.5 Kontrazeptiva

#### 3.5.1 Wirkungen der Kontrazeptiva auf den Insulin- und Glukosestoffwechsel

##### 3.5.1.1 Gestagenpräparate

Die Kontrazeptiva, deren einziger Wirkstoff ein Gestagen ist, haben im Gegensatz zu Kombinationspräparaten eine geringere Sicherheit, was die Verhütung betrifft. Der Pearl-Index (= Zahl der ungewollten Schwangerschaften x 12 x 100 pro Zahl der beobachteten Zyklen) liegt bei der Minipille zwischen 0,5 und 3 und bei den Depotgestagenen bei 0,3. Die Hauptwirkung dieser Kontrazeptiva liegt in der Veränderung des Zervixschleims, wodurch Spermien am Eindringen in die Gebärmutter gehindert wird. Ferner wird die Nidation einer Eizelle durch Umgestaltung des Endometriums verhindert.

Die sogenannte Minipille besteht aus niedrig dosierten synthetischen Gestagenen und muss jeden Tag ohne Unterbrechung zur gleichen Zeit eingenommen werden, denn die zervikale Impermeabilität ist schon 22 Stunden nach der Aufnahme vermindert und verschwindet 24 Stunden danach bereits ganz. Im Gegensatz zu den Kombinationspräparaten ist der Level der zirkulierenden Gestagene ca. 75% niedriger. Die Einnahme der Minipille kann zu schlechter Zykluskontrolle, Zwischen- oder Durchbruchblutungen, und zur Entwicklung von ovarialen, follikulären Zysten führen (Speroff L, 1996). Die Minipille scheint keinen Einfluss auf die Lipidlevels, den Kohlenhydratstoffwechsel oder die Blutgerinnung zu nehmen und nach ihrer Absetzung wird die Fertilität sofort wiederhergestellt. Depotgestagene haben den gleichen Wirkmechanismus wie die Minipille, doch sind sie sehr viel einfacher zu handhaben, da sie alle 3 Monate i.m. gespritzt werden. Gestagenkontrazeptiva sind vor allem bei Kontraindikation für Östrogenpräparate (Laktation, kardiovaskuläre Risiken gegenüber Östrogenen, Thrombose, Hypertension) indiziert.

Es gibt drei verschiedene Arten von Gestagenen, die als Inhaltsstoffe der oralen Kontrazeptiva Verwendung finden. Die pregnanen, gonanen und estranen Gestagene. Zu den therapeutisch genutzten Gestagenen der ersten Gruppe, den Progesteron-Derivaten, gehören Medroxyprogesteronacetat (MPA), Chlormadinonacetat (CMA), Megestrolacetat und Dydrogesteron. Medroxyprogesteronacetat wird als intramuskuläres Depot (meist 150mg alle 3 Monate) verabreicht und scheint im allgemeinen eine Verschlechterung der Glukosetoleranz, eine Hyperinsulinämie oder beides hervorzurufen. Weder die Studien über Megestrolacetat, noch die Untersuchungen mit Chlormadinonacetat zeigen einen Trend bezüglich der Glukosestoffwechselveränderungen. Megestrol scheint allgemein einen sehr geringen Effekt zu haben, wohingegen über Chlormadinon kaum eine Aussage möglich ist, da zu wenig Information vorhanden ist (Godsland IF, 1996a). Die gonanen (13-Ethylgonane) Gestagene gehören zu den Nortestosteron-Derivaten. Levonorgestrel ist das einzige gonane Gestagen, das eingehender bezüglich seiner Wirkung auf den Glukosemetabolismus untersucht wurde. Genau wie Progesteron (Kalkhoff RK, 1970) (Schreibman PH, 1968) und Medroxyprogesteronacetat (Spellacy WN, 1972c) (Vermeulen A, 1974) (Fahmy K, 1991), scheint Levonorgestrel eine Verschlechterung des Glukosemetabolismus oder der Insulinwirkung zu induzieren. Diese Veränderung ist im Allgemeinen mit einer Verschlechterung der Glukosetoleranz verbunden, was auf einen glukogenen Effekt oder eine Unterdrückung der kompensatorischen Insulinantwort schließen lässt (Godsland IF, 1996a). *Dorflinger* wertet in einem Review verschiedene Studien bezüglich ihrer metabolischen Wirkungen aus und kommt zu dem Schluss, dass die implantierbaren, Levonorgestrel enthaltenden Kontrazeptiva zwar geringe metabolische Veränderungen nach sich ziehen, doch diese klinisch kein Gewicht haben (*Dorflinger* LJ, 2002). Über andere Progestagene dieser Gruppe lässt sich kaum eine Aussage treffen, da sie, wie z.B. Desogestrel, Gestoden oder Norgestimat, nicht direkt hinsichtlich ihrer Wirkungen auf den Glukosestoffwechsel untersucht wurden. Negative Effekte werden allerdings nicht vermutet. *Kivelä* und Kollegen verglichen in einer Studie die Wirkungen von Desogestrel (75µg/Tag) und Levonorgestrel (30µg/Tag) hinsichtlich des Kohlenhydratstoffwechsels. Die randomisierte finnische Doppelblindstudie, an der 84 Frauen teilnahmen, zeigte bei beiden Präparaten einen geringen signifikanten, aber klinisch irrelevanten Effekt auf den Metabolismus. Allerdings war in der Levonorgestrel-Gruppe (n=36), im Vergleich zu der Desogestrel-Gruppe (n=40), eine Neigung zu höheren Glukose- und Insulinwerten zu beobachten, was auf die Induktion einer höheren Insulinresistenz durch dieses Präparat hindeutet (*Kivelä* A, 2001). Estrane (13-Methylgonane) Gestagene, auch sie sind Nortestosteron-Derivate, wie Ethynidioldiacetat und Norethisterondiacetat, scheinen wenig Wirkung auf die Glukose- oder

Insulinlevels zu zeigen.

In der folgenden Tabelle sind Studien von Gestagenpräparaten hinsichtlich ihrer Wirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel zusammengefasst. Hierbei ist zu beachten, dass die Veränderungen zwar signifikant sein mögen, doch dass sie kaum klinische Bedeutung erlangen. (Dorflinger LJ, 2002) (Gaspard UJ, 1987).

Tabelle 5-1 verschiedene Gestagene und ihre Auswirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel

Autor, Jahr,	Getestete Zusammensetzung	Anzahl der Frauen	Durchführung	Wirkungen auf den Glukosestoffwechsel
(Spellacy WN, 1972c)	150 mg Medroxyprogesteronacetat als Depot q 3 Monate	37	OGTT 0 und 12 Monate	↑ Insulinsekretion ↑ Glukosetoleranz
(Vermeulen A, 1974)	150 mg Medroxyprogesteronacetat als Depot q 3 Monate	20	OGTT 0,4 und 7 Monate	↑ Insulinsekretion ↑ Nüchternglukose
(Tuttle S, 1974)	400 mg Medroxyprogesteronacetat als Depot q 6 Monate	11	OGTT durschn. Dauer 15.4 Monate	↑ Insulinsekretion vs Kontrolle
(Tankeyoon M, 1976)	150 mg Medroxyprogesteronacetat als Depot q 3 Monate	13 (9 Monate) 15 (12 Monate)	IVGTT 0, 1, 9 bzw. 12 Monate	↑ Insulinantwort ↑ Glukoseelimination ↓ Nüchternglukose (nach 12 Monaten)
(Amatayakul K, 1985)	150 mg Medroxyprogesteronacetat als Depot q 3 Monate	10	IVGTT 0, 1, 6, 14, 27 und 52 Wochen; 6 Monate danach	↑ Insulinsekretion normal 6 Monate nach Absetzung
(Liew DF, 1986)	150 mg Medroxyprogesteronacetat als Depot q 3 Monate	32	OGTT 0 und am Ende der Studie, durschn. Dauer 41,7 Monate	↑ Glukosetoleranz
(Fahmy K, 1991)	150 mg Medroxyprogesteronacetat als Depot q 3 Monate	20	OGTT 0, 3, 6 und 12 Monate	↑ Insulinsekretion ↑ Glukose (nach 12 Monaten)
(Larsson-Cohn U, 1969)	0.5mg/Tag Chlormadinonacetat	18	IVGTT 0, 1, 3 und 12 Monate	↑ Glukoseelimination (NS)
(Vermeulen A, 1970)	0.5mg/Tag Chlormadinonacetat	15	IVGTT 0 und bei Ende (2-13 Monate)	↑ Insulinantwort
(Spellacy WN, 1973b)	0.5mg/Tag Megestrolacetat	42	OGTT 0 und 6 Monate	keinen Effekt
(Lithell HO, 1983)	LNG Implantat	5	IVGTT 0 und 6-13 Monate nach Absetzung	(↑ Nüchterninsulin mit unklarer Signifikanz)
(Konje JC, 1991)	Norplant (LNG Implantat)	20 (18 Monate)	OGTT 0, 1 Monat und q 6 Monate nach	↑ Insulin (AUC): 38% bei 1 Monat, 45-52% bei 6-30 Monaten
(Konje JC, 1992)		13 (30 Monate)	Insertion	↑ Glukose (AUC): 12% bei 1 Monat,

				27% bei 6 und 39-42% bei 12-30 Monaten
(Shamma FN, 1995)	Norplant (LNG Implantat)	7	Hyperglykämische hyperinsulinämische Clamp- Technik 0 und 8 Wochen	↑ Insulinsekretion (1. Phase): 37% ↑ Insulinsekretion (2. Phase): 48% ↑ Glukose (AUC): 18%
(Koopersmith TB, 1995)	Norplant (LNG Implantat)	10	Insulintoleranztest 0 und 12 Wochen	Keine Veränderungen
(Harper MA, 1997)	Norplant (LNG Implantat)	9	IVGTT nach Bergmann Minimal Model 0 und 6 Monaten	↑ Nüchternglukose
(Biswas A, 2001)	Norplant (LNG Implantat)	36 (12 Monate) 31 (24 Monate)	OGTT 0, 6, 12 und 24 Monate	↑ Insulin (AUC): 70% bei 24 Monaten ↑ Glukose (AUC): 90% bei 24 Monaten
(Singh K, 1992)	Norplant (LNG Implantat)	100	OGTT 0,1 2, 3, 4 und 5 Jahre	Keine Veränderung
(Spellacy WN, 1972a)	0.25mg/Tag Ethynodioldiacetat 6 Monate lang	71	OGTT 0 und 6 Monate	↑ Glukosekonzentration ↑ Insulinkonzentration
(Goldman J, 1975)	0.5mg/Tag Ethynodioldiacetat 6 Monate lang	36	IVGTT 0 und 6 Monate	Keine Veränderung
(Di Paola G, 1968)	5mg/Tag Norethisteronacetat		Oraler Prednison Glukosetoleranztest	Keine Veränderung
(Larsson-Cohn U, 1969)	5mg/Tag Norethisteronacetat 12 Monate lang	18	IVGTT 0,1,3 und 12 Monate	Keine Veränderung
(Board JA, 1971)	0.35mg/Tag Norethindron	18	OGTT 0 und 12 Monate	Keine Veränderung
(Spellacy WN, 1975)	0.35mg/Tag Norethindron 12 Monate lang	31	OGTT 0 und 12 Monate	↑ Insulinlevel

### 3.5.1.2 Kombinationspräparate von Östrogenen und Gestagenen

Die meisten Frauen im geschlechtsreifen Alter, die eine hormonelle Verhütungsmethode wählen, werden mit oralen Kontrazeptiva behandelt. Die hormonellen Zusammensetzungen dieser Kontrazeptiva variieren sehr stark. In den USA nehmen die meisten Frauen, 23.9%, triphasische Kontrazeptiva ein, die niedrig dosiertes Ethinylestradiol (0.035mg) und Norethindron (0.5, 0.75, 1mg) enthalten. Die zweitgrößte Gruppe, 20.7%, nimmt monophasische Präparate ein, 0.035mg Ethinylestradiol und 1mg Norethindron (Troisi RJ, 2000b).

Kombinationspräparate, die am häufigsten benutzten hormonalen Kontrazeptiva (von ca. 70% der hormonell verhütenden Frauen angewendet), verhindern eine Schwangerschaft bei korrekter Einnahme hauptsächlich durch Unterdrückung der Ovulation. Diese Hemmung geschieht multifaktoriell. Auf der hypothalamischen Ebene wird die GnRH-Freisetzung herabgesetzt und auf hypophysärer Ebene werden LH und FSH vermindert sezerniert. Zusätzlich verdicken Gestagene den Zervikalschleim, so dass Sperma nicht in den Uterus

eindringen kann und sorgen für eine Nidationshemmung im Endometrium. Durch den verfrühten Gestageneinfluss wird die Proliferation des Endometriums nachhaltig gestört, sodass es zu einer unvollständigen Transformation kommt und das Endometrium somit für die Implantation einer Blastozyste ungeeignet gemacht wird (Taubert H-D, 1995). Durch die Hemmung des FSH (Follitropin, Follikelstimulierendes Hormon) wird die Selektion und das Entstehen eines dominanten Follikels verhindert. Außerdem minimieren die zugeführten Östrogene und Gestagene die Blutungsmenge durch Stabilisierung des Endometriums, sodass eine irreguläre Gewebeabstoßung abgewehrt wird (Sherif K, 1999). Aufgrund von Tierversuchen wird ferner angenommen, dass die Motilität und das biologische Milieu im Eileiter durch die Kombinationspräparate so verändert werden, dass der Eitransport erschwert ist.

In der Muskulatur und im Fettgewebe sorgen Gestagene für einen kontrainsulineren Effekt, indem sie die Insulinresistenz erhöhen. Doch in der Leber scheinen sie, durch Unterstützung der Glykogenspeicherung, einen insulinähnlichen Effekt zu haben. Die Östrogene hingegen, wirken der peripheren Progesteronwirkung entgegen und erhöhen die Insulinsensitivität im Muskel und im Fettgewebe. Bei den kombinierten oralen Kontrazeptiva scheint die Gesamtwirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel von dem molaren Konzentrationsverhältnis zwischen Östrogenen und Gestagenen abzuhängen (Kalkhoff RK, 1982). Bei den Kombinationspräparaten geht man davon aus, dass die östrogene Komponente die kontrazeptive Wirkung des Gestagens potenziert (wahrscheinlich durch Erhöhung der intrazellulären Gestagenrezeptoren), sodass eine sehr geringe Dosis ausreicht, um die kontrazeptive Wirksamkeit der kombinierten Präparate zu erhalten (Speroff L, 1996).

Die Wirkungen der kombinierten Östrogen-Gestagen-Kontrazeptiva bezüglich des Kohlenhydratstoffwechsels sind schwer zu vergleichen. Es gibt viele verschiedene Steroide, eine große Zahl an Kombinationsmöglichkeiten und noch dazu eine große Variabilität bei der Dosis der einzelnen Inhaltsstoffe.

In den frühen 60er Jahren wurde die sogenannte Anti-Baby-Pille der Mehrheit der Frauen zugänglich gemacht und schon kurze Zeit später gab es die ersten Berichte über ihre negativen Effekte auf den Glukosehaushalt (Waine H, 1963). Erhöhte Glukose- und Insulinlevels, höheres Auftreten von gestörter Glukosetoleranz und Nebenwirkungen bezüglich der Lipide und der Blutdruckwerte wurden immer wieder bei den hoch dosierten oralen Kontrazeptiva gefunden (Gaspard UJ, 1990) (Harvengt C, 1992) (Wynn V, 1969b) (Weir RJ, 1974). Fast alle frühen Studien berichten von einer Verschlechterung der Glukosetoleranz bei Benutzerinnen oraler Kontrazeptiva (Gershberg H, 1964) (Spellacy WN, 1973a) (Wynn V, 1979), sodass es, wie oben bereits erwähnt, im Laufe der Jahre zu einer Veränderung der Präparate, bzw. der verwendeten Dosierung gekommen ist (Wynn V, 1982). Die neue Generation der niedrig dosierten oralen Kontrazeptiva scheint verschiedene Grade von Glukoseintoleranz, Insulinresistenz und veränderter Insulinclearance zu verursachen, die normalerweise den Diabeteskriterien nicht entsprechen.

Es gibt wenig große epidemiologische Studien über orale Kontrazeptiva und ihre Auswirkungen auf den Glukosemetabolismus. Die bisher durchgeführten Studien zeigen, wenn überhaupt, eine geringe Assoziation mit einer Risikoerhöhung bezüglich des Entstehens von Typ-2-Diabetes (Hannafor PC, 1989) (Rimm EB, 1992) (Chasen-Taber L, 1997) (Duffy TJ, 1984). Die Rate eines unter der Pille diagnostizierten Diabetes mellitus beträgt 0.32 pro 1000 Frauenjahre (relatives Risiko RR: 0.80, 95% CI 0.49, 1.23) und liegt damit im Bereich der Rate der Frauen, die keine oder andere kontrazeptive Methoden anwenden (RR: 0.82, 95% CI 0.59, 1.13) (Hannafor PC, 1989). *Hannafor* und *Kay* konnten in dieser Studie, die 23000 Frauen in England einschloss, auch keinerlei Hinweise darauf finden, dass eine längere Zeit der Einnahme oraler Kontrazeptiva (>10 Jahren) das Diabetesrisiko steigert. *Rimm et al* konnten in der *Nurses' Health Study I*, einer großen amerikanischen Kohortenstudie, keine Assoziation zwischen vorangegangener oder derzeitiger Benutzung oraler Kontrazeptiva und dem Risiko, eine Störung des Glukosehaushaltes zu entwickeln, feststellen. Frauen, die in der Vergangenheit Kontrazeptiva genutzt hatten, wiesen, im Vergleich zu Frauen, die noch nie hormonell verhütet hatten, eine marginale Erhöhung des Typ-2-Diabetesrisikos auf. Das Risiko war hierbei nicht mit einer längeren Benutzungsdauer oder einem kürzeren Zeitraum zur letzten Einnahme assoziiert. Die Autoren vermuten, dass die leichte Risikoerhöhung, die nur bei Frauen signifikant war, die schon vor mehr als 5 Jahren die Einnahme abbrachen, wahrscheinlich noch von der damals (Studienbeginn 1976) weit verbreiteten Einnahme von hoch dosierten Östrogenpräparaten herruhe. Das relative Risiko (RR) von Frauen, die noch nie Kontrazeptiva eingenommen hatten, bildete mit 1.0 den Referenzwert. Nach Adjustierung auf

Risikofaktoren wie Gewicht und Alter, betrug das RR eines Diabetes bei ehemaligen Benutzerinnen 1.11 (95% CI 1.01, 1.23). Bei derzeitigen Benutzerinnen erreichte es keine Signifikanz und betrug 0.77 (95% CI 0.41, 1.46) (Rimm EB, 1992). *Chasen-Taber et al* konnten in der prospektiven, 1989 begonnenen *Nurses' Health Study II*, in der die Beziehung der modernen niedrig dosierten oralen Kontrazeptiva zur Diabetesinzidenz untersucht wurde, keinen Risikoanstieg feststellen (Chasen-Taber L, 1997). Auch die Dauer der Einnahme hatte weder bei derzeitigen noch bei ehemaligen Benutzerinnen einen Einfluss auf die Beziehung zwischen Typ-2-Diabetes und oralen Kontrazeptiva. Die Autoren merken jedoch an, dass die Krankenschwestern, die sie in dieser vier Jahre dauernden Studie untersuchten, verhältnismäßig jung waren (25-42 Jahre), was generell ein risikominimierender Faktor für die Entstehung von Typ-2-Diabetes sei. Außerdem könne die Einnahme oraler Kontrazeptiva bei anderen ethnischen Gruppen, die untersuchten Frauen waren vorwiegend weiß, die von vornherein ein höheres Risiko aufweisen, möglicherweise andere Auswirkungen haben, sodass dann eventuell eine stärkere Assoziation bestehe. Tatsächlich erhöht die Einnahme oraler Kontrazeptiva die Typ-2-Diabetesinzidenz nicht und die Entwicklung einer gestörten Glukosetoleranz ist selten (The Writing group for the 3rd European Conference on Sex Steroids and Cardiovascular Diseases, 2003).

Die Veränderungen des Blutzuckers und der Insulinlevel, obwohl statistisch signifikant, sind also üblicherweise im Bereich des Normalen, weshalb die meisten Schwankungen keine klinische Bedeutung erreichen (Gaspard UJ, 1987). Die Verschlechterungen der Glukosetoleranz werden meist als statistisch signifikante Erhöhung des durchschnittlichen Plasmaglukoselevels oder der Glukoseantwort (AUC, area under the curve) beim Glukosetoleranztest gemessen. Im Gegensatz dazu sind die Nüchternplasmaglukoselevels bei den Frauen, die kombinierte, Östrogen dominierte, Kontrazeptiva einnehmen, zum Teil niedriger, was wahrscheinlich durch den Östrogen induzierten Glukagonantagonismus hervorgerufen wird (Mandour T, 1977). In der prospektiven, 10 Jahre dauernden *CARDIA* Studie, in der 1940 Afro-Amerikanerinnen und weiße Frauen (zu Beginn der Studie, 1985, 18-30 Jahre alt) nach der Einnahme oraler Kontrazeptiva und Veränderungen des Glukosehaushaltes befragt bzw. untersucht wurden, konnte eine Assoziation zwischen den Faktoren festgestellt werden. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass bei den Frauen die derzeitige Anwendung oraler Kontrazeptiva (nach der Adjustierung auf andere Risikofaktoren) mit signifikant niedrigeren Glukoselevels assoziiert ist und möglicherweise mit einem geringeren Auftreten von Diabetes (Kim C, 2002a). Dieses Resultat bleibt allerdings zu wiederholen, da die Mehrzahl der epidemiologischen Studien zu einem anderen, meist gegenteiligen, Ergebnis kam. Wahrscheinlich lassen sich die abweichenden Ergebnisse von *Kim et al* durch den Versuchsaufbau erklären. So untersuchten sie vielmehr den Zusammenhang zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva und dem gleichzeitigen Auftreten von Diabetes, als den Zusammenhang zwischen der Einnahme der Hormone und der Inzidenz von Typ-2-Diabetes. Es ist wahrscheinlich, dass Diabetikerinnen oder Frauen mit IGT, zum gegenwärtigen Zeitpunkt des Wissensstandes, vermindert orale Kontrazeptiva verschrieben werden, und es somit in dieser Kohorten-Studie zu einer ungewollten Selektion kam.

Bei Frauen mit pathologischer bzw. gestörter Glukosetoleranz führt die Anwendung von Ovulationshemmern nicht zu einer Zunahme des Diabetes mellitus. *Duffy und Ray* verfolgten 593 Frauen in einer prospektiven Studie (Duffy TJ, 1984). Alle diese Frauen wiesen zu Beginn der Studie einen erhöhten ( $>11.1\text{mmol/l}$ ) 1-Stunden-Glukosewert auf. Nach durchschnittlich 8.55 Jahren der Beobachtung wurde bei 54 Frauen eine gestörte Glukosetoleranz bzw. ein Diabetes diagnostiziert. Die Autoren fanden nur in einer Untergruppe der derzeitigen Nutzerinnen, im Vergleich zu Frauen, die nie oder früher einmal hormonelle Kontrazeptiva eingenommen hatten, ein signifikant erhöhtes Risiko, gestörte Glukosetoleranz oder Diabetes zu entwickeln. Allerdings konnten sie diesen Zusammenhang nur in einer Untergruppe der derzeitigen Nutzerinnen ausmachen, die sonst das geringste Diabetesrisiko aufwiesen (keine positive Familienanamnese, keine Adipositas). Alle Frauen mit Prävalenz oder Inzidenz von Diabetes oder Glukoseintoleranz während der Studie ( $n=118$ , 19.9%) einschließend, konnte keine Assoziation zwischen dem erhöhten Risiko und derzeitiger oder früherer Einnahme von oralen Kontrazeptiva festgestellt werden.

In einer amerikanischen Querschnittsstudie, dem *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (1988-1994), wurden  $\text{HbA}_{1c}$ -Level, Nüchternglukosekonzentration, Insulin- und C-Peptidlevel zwischen drei Gruppen verglichen (Troisi RJ, 2000b). Frauen, die niemals orale Kontrazeptiva benutzten ( $n=1070$ ) versus ehemalige ( $n=2247$ ) versus derzeitige

Benutzerinnen (n=803). In dieser großen Studie konnte festgestellt werden, dass HbA<sub>1c</sub>-, Nüchtern glukose-, C-Peptid- und Insulinlevels von derzeitigen Benutzerinnen oraler Kontrazeptiva, geringfügig niedriger waren als die Werte der anderen Gruppen. Nach der Adjustierung auf den BMI und das Verhältnis von Taille/Hüfte, beide Werte waren in dieser Gruppe niedriger, blieb jedoch nur der Unterschied bei der Nüchtern glukosekonzentration statistisch signifikant. Diese Werte könnten, ähnlich den Ergebnissen von *Kim*, gewiss auch das Ergebnis eines Selektionsprozesses gewesen sein (Kim C, 2002a). Denn Frauen mit glykämischen Risikoprofil, die im Laufe der Behandlung eine Hyperglykämie entwickelt hatten, haben die Einnahme oraler Kontrazeptiva möglicherweise schon vor Studienbeginn abgebrochen. Derzeitige Benutzerinnen zeigten eine geringe Prävalenz an vorangegangenen Gestationsdiabetes, gestörter Glukosetoleranz und Adipositas, was ein mögliches Indiz für die Selektierung sein könnte. Allerdings hatten Frauen, die erst kürzlich mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva aufgehört hatten, keine veränderten Glukosewerte, die einen Abbruch dieser Verhütungsmethode aufgrund irreversibler Veränderungen des Glukosestoffwechsels vermuten ließen. *Troisi et al* konnten außerdem zwischen den mono- oder triphasischen Kontrazeptiva keine Unterschiede in den Auswirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel entdecken (Troisi RJ, 2000b). Die meisten Frauen in dieser Studie benutzten Kombinationspräparate mit Norethindron, das, wie eine Studie von *Godsland* und Kollegen beweisen konnte (Godsland IF, 1992), ein niedripotentes Progestin ist und dies eventuell den Mangel einer Assoziation erklärt. In der vorangegangenen Studie, dem *Second National Health and Nutrition Examination Survey*, die von 1976 bis 1980 durchgeführt wurde, konnten *Russel-Briefel* und Kollegen bei 15.4% der Frauen, die orale Kontrazeptiva einnahmen, eine gestörte Glukosetoleranz feststellen. Im Gegensatz dazu zeigten nur 6.3% der Frauen, die keine einnahmen, eine Erhöhung der Glukosetoleranz (Russel-Briefel R, 1987). Ähnlich dazu konnte auch in der *Walnut Creek Contraceptive Drug Study*, einer 10 Jahre langen prospektiven Studie über die Auswirkungen der Kontrazeptiva auf die Gesundheit, bei 16% der derzeitigen Benutzerinnen eine Glukoseintoleranz festgestellt werden versus 8% bei den Frauen, die sich keiner oder einer anderen Verhütungsmethode bedienten (Perlman JA, 1985).

Niedrig dosierte orale Kontrazeptiva mit einem verminderten Anteil an Östrogen und Progestin, sowie triphasische Kontrazeptiva, sind mit einem signifikant herabgesetzten Risiko verbunden, gestörte Glukosetoleranz zu verursachen (Russel-Briefel R, 1987), weswegen die heute üblichen Kontrazeptiva der dritten Generation kaum Effekte aufweisen. Zu den oralen Kontrazeptiva der dritten Generation gehören jene, die aus niedrig dosiertem Ethinylestradiol (<50µg) und Gestoden, Desogestrel oder Norgestimat bestehen, zu der zweiten Generation zählen niedrig dosierte Kontrazeptiva, deren gestagene Komponente meist Levonorgestrel beinhaltet (Spitzer WO, 1998).

Die Zusammensetzung des Präparats entscheidet über den resultierenden Effekt (Gossain VV, 1983), Östrogene und Gestagene beeinflussen den Glukagonspiegel gegensätzlich (Mandour T, 1977). Plasmalevel glykosilierter Proteine, wie HbA<sub>1c</sub>, sind bei Benutzerinnen oraler Kontrazeptiva, vielleicht weil die Hyperglykämie nur im nichtnüchternen Zustand auftritt, normal, weshalb die klinische Gewichtung unklar bleibt (Crook D, 1998). Die Mechanismen, die möglicherweise bei der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva zu einer Verschlechterung der Glukosetoleranz und/oder der Insulinresistenz führen, sind komplex und sollen im folgenden dargestellt werden.



Abbildung 5-1: Mögliche Mechanismen, die bei hormonaler Kontrazeption zu Veränderungen der Glukosehomöostase führen

*Tsibris* und *De Pirro* haben die oralen Kontrazeptiva hinsichtlich ihrer Wirkung auf mono- und erythrozytäre **Insulinrezeptorkonzentrationen** untersucht. Beide Studiengruppen konnten zeigen, dass Zahl und Affinität der Insulinrezeptoren sich während der Therapie mit oralen Kontrazeptiva nicht von denen der Lutealphase unterscheiden, also geringer sind als in der Follikelphase des Menstruationszyklus (*De Pirro R*, 1981) (*Tsibris J*, 1980). Es wird vermutet, dass die spezifische Zellbindung während des Menstruationszyklus von der physiologischen Schwankung der Sexualsteroidkonzentrationen abhängt (*Bertoli A*, 1980). Diese Hypothese wird dadurch bestätigt, dass der konstant erhöhte Level der Sexualsteroiden im Blut, aufgrund der Einnahme oraler Kontrazeptiva, zu einer Reduzierung der spezifischen Bindung führt. Wenn diese Rezeptorveränderungen auch in Geweben geschähen, die für die Glukoseelimination wichtig sind, dann könnte dies für die Kontrazeptiva induzierte Insulinresistenz mitverantwortlich sein. Die Veränderungen könnten allerdings auch, wie *Soman* vermutet, eine Konsequenz der dosis- und zeitabhängigen Insulinrezeptor-Downregulation durch eine direkte, hormoninduzierte Erhöhung der Insulinkonzentration sein (*Soman V*, 1980). In einer Studie von *Skouby et al* wurden Veränderungen der Insulinrezeptorbindung und der Glukose- und Insulinantwort auf orale Glukosebelastung bei normalen Frauen (n=7) und bei Frauen mit vorangegangenen Gestationsdiabetes (n=7) nach Behandlung mit einem niedrigdosierten, triphasischen Kombinationskontrazeptivum mit Levonorgestrel gemessen. Die Insulinrezeptorbindung der Monozyten war bei den normalen Frauen reduziert, nicht jedoch bei den Gestationsdiabetikerinnen (*Skouby SO*, 1986a). Wobei zu bemerken ist, dass in dieser Studie bei keiner der beiden Gruppen eine Korrelation zwischen den Rezeptorbindungen der Monozyten und der Erythrozyten zu finden war und die Autoren zwar eine Herabsetzung der Rezeptorbindung bei den Monozyten fanden, jedoch keine Veränderungen anderer Parameter wie der Glukosetoleranz oder der Plasmainsulinlevels.

Das **Wachstumshormon** (STH) beeinflusst die Insulinwirkung in antagonistischer Weise durch Verstärkung der Glykogenolyse und Hemmung des Glukoseverbrauchs (*Scherbaum WA*, 2001). Während reine Gestagenpräparate (*Minipille*, *Deptogestagene*) keinen Einfluss auf die STH-Konzentration haben (*Spellacy WN*, 1972b) (*Spellacy WN*, 1972c), verursachen die synthetischen Östrogene (*Ethinylestradiol*, *Mestranol*), sowie die meisten hoch und niedrig dosierten Kombinationspräparate einen Anstieg des Wachstumshormons (*Kuhl H*, 1985) (*Spellacy WN*, 1970), wobei es auch Studien gibt, die keine Auswirkungen der oralen Kontrazeptiva auf die Wachstumshormonkonzentration feststellen (*Srivastava M*, 1975). Außerdem wird durch eine Erhöhung des Bindeproteins IGFBP-1 die Bioverfügbarkeit des Somatomedins (IGF-I) während der Einnahme oraler Kontrazeptiva herabgesetzt (*Westwood M*, 1999), die Wachstumsfaktoren also nicht erhöht. In dieser Studie veränderten sich allerdings bei

keiner der Gruppen (Frauen mit verschiedenen oralen Kontrazeptiva versus Frauen ohne hormonale Kontrazeption versus Männer) die Plasmainsulinlevels. Möglich wäre aber, dass die erhöhten IGFBP-1 Levels durch eine Verminderung der Insulinsensitivität zustande kämen, von der während der Einnahme oraler Kontrazeptiva berichtet wird (Watanabe RN, 1994). *Westwood et al* vermuten, dass die Veränderungen der IGF-Achse zu den metabolischen Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels, die mit den oralen Kontrazeptiva assoziiert sind, beitragen könnten.

Von möglicher Wichtigkeit ist auch die Östrogen induzierte Erhöhung der Aktivität der **Glukokortikoide**. Bei Präparaten mit einem Östrogenanteil von über 50µg konnten *Wynn et al* einige Frauen mit Diabetes beschreiben. Sie bezeichneten diesen als „Steroid- Diabetes“, da er möglicherweise sekundär (induziert durch die Östrogenkomponente) durch die erhöhten Plasmakortisollevels hervorgerufen werde. Solche deutlichen Fälle von Hyperglykämie sind bei den niedriger dosierten Kontrazeptiva nicht zu beobachten (Wynn V, 1966) (Wynn V, 1969a) (Wynn V, 1979). Doch steigt normalerweise der Level an freiem Kortisol bei Einnahme oraler Kontrazeptiva (Doar JWH, 1970) (Srivastava M, 1975). Kortikosteroide haben ihrerseits eine diabetogene Wirkung, sie fördern die Glukoneogenese in der Leber und scheinen außerdem einen Effekt auf die pankreatische Insulinsekretion auszuüben [siehe Kapitel 1.4.4].

Laut *Wynn et al* trägt eine erhöhte Konzentration **freier Fettsäuren** möglicherweise zu den Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels während der Einnahme hormoneller Verhütungsmittel bei (Wynn V, 1966). *Kissebah et al* hingegen konnten keine Konzentrationsveränderungen der freien Fettsäuren feststellen, doch zeigte sich bei den untersuchten Frauen nach Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva eine Erhöhung der Nüchtertriglyzeridkonzentration (Kissebah AH, 1973). *Wynn* und *Doar* konnten sogar einige Beweise für eine Unterdrückung der Lipolyse beim OGTT liefern (Wynn V, 1966), doch konnten sich diese nicht bestätigen (Wynn V, 1969a)

Auch die Östrogen induzierte Steigerung des **Tryptophanmetabolismus**, scheint für die Hyperinsulinämie, die Verschlechterung der Glukosetoleranz oder die Insulinresistenz, die mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva einhergehen, mitverantwortlich zu sein (Godsland IF, 1996a). Die hervorgerufene Abnahme der Pyridoxinkonzentration führt im Gewebe möglicherweise zu einer Akkumulation der Xanthurensäure, die als Antagonist des Insulins wirksam werden könnte (Göretzlehner G, 1979) (Spellacy WN, 1982), was dann in der gestörten Hemmung der hepatischen Glukoneogenese durch Insulin resultiert (Adams PW, 1976).

Es wird außerdem vermutet, dass eine gesteigerte **intestinale Absorption** der Glukose zu einer Verschlechterung der Glukosetoleranz bei Benutzerinnen oraler Kontrazeptiva führen kann. *Singh et al* konnten dies in vitro bei weiblichen Ratten feststellen (Singh R, 1985), jedoch gibt es noch keine Beweise dafür beim Menschen. Diese Theorie würde außerdem nur die Veränderungen der Glukosetoleranz während eines OGTT erklären, jedoch nicht die eines intravenösen Glukosetoleranztests.

Die Mechanismen, die möglicherweise zu einer Verschlechterung der Glukosetoleranz, sowie zu einer Insulinresistenz führen, sind noch rein hypothetisch. Zum heutigen Stand der Forschung gilt noch nicht einmal als erwiesen, dass die oralen Kontrazeptiva überhaupt solche Veränderungen nach sich ziehen. Kommt es allerdings zu solchen Veränderungen, so gehen die Meinungen über die auslösenden Faktoren auseinander. Nicht alle Autoren machen allein die Östrogene für die Veränderungen des Glukosehaushaltes verantwortlich. Auch die Gestagen-Komponente scheint größere Auswirkungen zu haben. So könnte die Gestagenkomponente im Kombinationspräparat zu einer Störung der Östrogenelimination führen, die ihrerseits dann in einer Erhöhung der Östrogeneffekte auf den Kohlenhydratstoffwechsel resultiert (Godsland IF, 1996a). *Diamond et al* gehen davon aus, dass hauptsächlich die Progestin-Komponente Einfluss auf den Glukosehaushalt nimmt, dies jedoch abhängig von Dosis und Typ (Diamond MP, 1988). In niedriger Dosierung haben die meisten Gestagene (Ethinodioldiacetat, Norethisteron, Medroxyprogesteron, Megestrolacetat) keine oder nur eine geringe Wirkung auf die Nüchternglukose, während die Insulinlevels bei längerer Behandlung ansteigen können (Fahmy K, 1991) (Godsland IF, 1990a). Die tägliche Einnahme von 75µg Levenorgestrel als Monotherapie erhöht sowohl den Glukose- als auch den Insulinspiegel deutlich (Beck P, 1977) (Griffin M, 1988) (Spellacy WN, 1982). Dagegen scheint das synthetische Gestagen in Kombination mit Östrogenen keine derartige Wirkung zu zeigen. *Knopp* und Mitarbeiter verglichen die Wirkungen von zwei triphasischen kombinierten oralen Kontrazeptiva (EE<sub>2</sub> + Desogestrel und EE<sub>2</sub> + Levonorgestrel) miteinander und konnten bei keinem der beiden Präparate eine signifikante Veränderung des Glukose- und/oder



Insulinlevels feststellen (Knopp RH, 2001). Die alleinige Einflussnahme der Gestagene auf den Zuckerhaushalt ist bei Kombinationspräparaten also eher unwahrscheinlich, die Mehrheit der Wissenschaftler geht von einem Zusammenspiel der gestagenen und östrogenen Hormone aus.

Die synthetischen Östrogene Ethinylestradiol und Mestranol haben auch in höheren Dosen keinen Einfluss auf die Nüchternspiegel der Glukose oder des Insulins (Spellacy WN, 1972b) (Spellacy WN, 1982). Während die Abweichungen der Glukosetoleranz bei den kombinierten Kontrazeptiva weitestgehend unter dem Einfluss der östrogenen Komponente stehen, sind die Veränderungen des Plasmainsulins sowohl von den Östrogenen als auch von den Gestagenen abhängig. Die von *Godsland* und *Crook* durchgeführte multivariate Analyse konnte zeigen, dass ca. 70% der Kontrazeptiva induzierten Schwankungen der Insulinsensitivität aus der Östrogenkomponente hervorrühren, nur etwa 30% aus der Gestagenkomponente (Godsland IF, 1994). *Kojima et al* konnten bei einem Vergleich verschiedener Dosen von Ethinylestradiol zeigen, dass die Insulinsensitivität nach Gabe von 50µg Ethinylestradiol sehr viel stärker herabgesetzt ist als bei der Behandlung mit 20µg (Kojima T, 1993). *Godsland* und Kollegen untersuchten 391 Frauen im Alter zwischen 18 und 45 Jahren, von denen 296 orale Kontrazeptiva einnahmen und 95 nicht behandelt wurden (Godsland IF, 1992). Die metabolischen Auswirkungen von Kombinationspräparaten mit 30-40µg Ethinylestradiol kombiniert mit Levonorgestrel, Desogestrel oder Norethindron und Norethindron als Progestin-Monopräparat wurden anhand eines intravenösen Glukosetoleranztests untersucht. Die Kombinationspräparate führten zu einer Reduktion der Insulinsensitivität, während das Norethindron-Monopräparat die Sensitivität nicht beeinflusste. Auch andere Studien, besonders solche mit großer Fallzahl zeigen, dass kombinierte orale Kontrazeptiva zu Insulinresistenz führen können (Godsland IF, 1992) (Srivastava M, 1975) (Watanabe RN, 1994) (Skouby SO, 1987). Nachdem die Kombinationspräparate in der oben genannten Studie von *Godsland* sich nur in der Progestinkomponente unterschieden, aber ähnliche Mengen an Östrogen aufwiesen und das Norethindron alleine keine Resistenzentwicklung nach sich zog, vermuten die Autoren, dass das Östrogen primär für die Veränderungen verantwortlich sei. Allerdings dürfe die gestagene Komponente nicht ganz vernachlässigt werden, denn einige Progestine (besonders Desogestrel) scheinen eine Steigerung der Insulinhalbwertszeit zu verursachen und die Wirkung der östrogenen Komponente hinsichtlich verschiedener Effekte z.B. der Insulinresistenz zu modifizieren (Godsland IF, 1992).

Viele Autoren gehen davon aus, dass das Gestagen, abhängig von der Dosierung und dem Typ, die wichtigste Determinante der oralen Kontrazeptiva induzierten Hyperinsulinämie ist. Die Hyperinsulinämie ist am deutlichsten bei Levonorgestrel beinhaltenden Kontrazeptiva zu sehen, besonders wenn es als Progestogen-Monotherapie eingesetzt wird [siehe Tabelle 5-1]. Kombinierte orale Kontrazeptiva, die Norethindron oder Desogestrel enthalten zeigen sehr viel geringere Effekte (Godsland IF, 1990a) (Godsland IF, 1992). In der *Telecom*-Studie, einer französischen Querschnittsstudie, wurden 431 oral hormonell verhütende Frauen mit 859 Frauen, die keine oralen Kontrazeptiva einnahmen, verglichen (Simon D, 1990). Auch hier konnten metabolische Veränderungen bei den Benutzerinnen festgestellt werden, hauptsächlich eine Erhöhung der Insulinresistenz-Marker (höhere 2-Stunden-Glukose, höheres Nüchternplasmainsulin) und der Triglyzeride. So hatten Frauen unter Hormontherapie eine 2h-Plasmaglukose von  $99 \pm 1$  im Gegensatz zu Frauen mit oraler Kontrazeption mit  $108 \pm 1$  mg/dl ( $p < 0.001$ ), Nüchternplasmainsulinwerte von 6.7 versus  $7.3 \mu\text{U/ml}$  ( $p < 0.01$ ) und Plasmatriglyzeride von 59 versus 74 mg/dl. Interessanter Weise, entgegen den Ergebnissen anderer Studien, hatte die Zusammensetzung der oralen Kontrazeptiva in dieser Studie kaum Einfluss auf den Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel, weder zwischen den hoch und niedrig dosierten, noch zwischen den Östrogen oder Gestagen dominierten Präparaten fanden sich signifikante Unterschiede.

Die Anwendung oraler Kontrazeptiva scheint zwar die Inzidenz von Diabetes mellitus nicht zu erhöhen, doch die Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels sind nicht zu unterschätzen. Wenn man das atherogene Potential der Hyperinsulinämie (Welborn TA, 1979) (Pyyälä K, 1979) betrachtet, scheint genau hierin der Grund für die erhöhte Inzidenz arterieller Krankheiten einiger Benutzerinnen von oralen Kontrazeptiva zu liegen (Crook D, 1998). Viele überzeugende Beweise sprechen dafür, dass eine Hyperinsulinämie ein guter Vorhersageparameter von Myokardinfarkt und anderen Formen arterieller Krankheiten ist (Després JP, 1996), sodass es wünschenswert ist, kombinierte orale Kontrazeptiva zu benutzen, die wenig Auswirkungen auf die Glukosetoleranz haben. Allerdings ist nicht geklärt, inwieweit die verschlechterte Glukosetoleranz bzw. die leichte Hyperinsulinämie langfristig wirklich das kardiovaskuläre

Risiko erhöhen (Godsland IF, 1990b). *Straznicky et al* untersuchten in einer Kontrollstudie die Effekte von oralen Kontrazeptiva und Ernährung bezüglich der kardiovaskulären Reaktivität bei normotensiven Frauen. Zusammenfassend stellten sie fest, dass die Einnahme oraler Kontrazeptiva die förderliche Wirkung einer Diät (wenig Fett, hoch ungesättigt) auf den Blutdruck, die Nüchterninsulinlevel und die Insulinsekretion nach Glukosebelastung aufhebt (Straznicky NE, 1998). Ferner kommt es durch orale Kontrazeptiva zu höherem systolischen und diastolischen Blutdruck (Weir RJ, 1974). So betrug der systolische Blutdruck in Ruhe bei Frauen unter Hormoneinfluss  $107.2 \pm 8.0$  mmHg versus Nicht-Benutzerinnen  $101.8 \pm 7.2$  mmHg (Straznicky NE, 1998) und die Herzfrequenz lag bei  $74.5 \pm 10.6$  versus  $64.7 \pm 10.0$  Schlägen/Minute. Dadurch lässt sich ein Zusammenhang zwischen den oralen Kontrazeptiva und dem Insulinresistenzsyndrom vermuten (Godsland IF, 1996b). *Godsland et al* gehen allerdings davon aus, dass die kombinierten oralen Kontrazeptiva, die sowohl Hypertension, erhöhte Triglyzeride, vermindertes HDL-Cholesterol, als auch Hyperinsulinämie und verminderte Insulinsensitivität (alles Kriterien des Insulinresistenzsyndroms) hervorrufen können, dies unkoordiniert tun, also unabhängig von dem definierten Syndrom (Godsland IF, 1995a).

### 3.5.2 Kontrazeption bei Diabetes mellitus

#### 3.5.2.1 Kontrazeption bei vorangegangenem Gestationsdiabetes

Kommt es während der Schwangerschaft zu Störungen der Glukosetoleranz, bilden sich diese im allgemeinen innerhalb von 6 Wochen post partum zurück.

Bei der Behandlung mit hoch dosierten Ovulationshemmern mit  $\geq 50 \mu\text{g}$  Ethinylestradiol kommt es bei vielen Frauen mit vorangegangenem Gestationsdiabetes zu Insulinresistenz und zu einer deutlichen Verschlechterung der Glukosetoleranz, die sich meistens nach dem Absetzen wieder normalisiert, gelegentlich jedoch bestehen bleibt (Gaspard UJ, 1987) (Gaspard UJ, 1990) (Kalkhoff RK, 1980) (Radberg T, 1981). Auch die Einnahme niedrig dosierter oraler Kontrazeptiva ist bei einem Teil der Frauen mit einer Verschlechterung der Glukosetoleranz assoziiert. So stellten *Kung* und Mitarbeiter fest, dass Frauen mit vorangegangenem Gestationsdiabetes unter einer 6monatigen Therapie mit triphasischen oralen Kontrazeptiva mit Levonorgestrel sehr viel häufiger eine gestörte Glukosetoleranz entwickelten, als Frauen, die mit einem Intrauterinpessar verhüteten (*Kung AW*, 1987). *Skouby et al* untersuchten ebenfalls die Auswirkungen oraler Kontrazeptiva auf den Kohlenhydratstoffwechsel und verglichen dabei normale Frauen ( $n=6$ ) mit Frauen mit vorangegangenem Gestationsdiabetes ( $n=6$ ). Nach der Einnahme eines niedrigdosierten triphasischen Kontrazeptivums kam es zu einer Herabsetzung der peripheren Insulinsensitivität, die bei den Gestationsdiabetikerinnen sehr viel deutlicher war, als bei den normalen Frauen, wobei sie keine Assoziation zu einer Verschlechterung der Glukosetoleranz aufdecken konnten (*Skouby SO*, 1987). Insgesamt besagt die Mehrzahl der Studien, die niedrigdosierte Östrogen- und Gestagenpräparate auswerten, dass die Anwendung dieser Kontrazeptiva unproblematisch ist. *Duffy* und Mitarbeiter konnten, wie oben bereits erwähnt, in ihrer prospektiven Studie zeigen, dass bei Frauen mit gestörter Glukosetoleranz die langfristige Verschlechterung oder die Progression bis zum manifesten Diabetes mellitus unabhängig von der Anwendung hormonaler Kontrazeptiva verläuft. Vielmehr ist die weitere Verschlechterung der Glukosetoleranz mit anderen Risikofaktoren, wie Alter, Übergewicht, sowie familiärer Belastung assoziiert (*Duffy TJ*, 1984).

Nach *Kuhl* ist bei Frauen mit gestörter Glukosetoleranz die Minipille den niedrigdosierten Kombinationspräparaten vorzuziehen, da sie am wenigsten Einfluss auf den Kohlenhydratstoffwechsel auszuüben scheint (*Kuhl H*, 1996). *Kjos et al* hingegen sind der Meinung, dass ein Progesterin-Monokontrazeptivum bei Frauen mit vorangegangenem Gestationsdiabetes vermieden werden sollte, bis mehr Daten zugänglich sind, die seine Sicherheit bestätigen (*Kjos SL*, 1998a). Die Einnahme von Progesterin-Monopräparaten führt bei lateinischen Gestationsdiabetikerinnen, wahrscheinlich durch die Vortäuschung einer Schwangerschaft, fast zu einer Verdreifachung des Typ-2-Diabetesrisikos, im Vergleich zu niedrigdosierten oralen Östrogen-Gestagen-Kontrazeptiva oder nichthormonalen Verhütungsmethoden (*Kjos SL*, 1998b). Die nicht adjustierte Inzidenz von Typ-2-Diabetes mellitus betrug bei den Frauen, die nach der Entbindung keine Hormone einnahmen ( $n=443$ ) 8,7%, bei den Frauen mit kombinierter, niedrig dosierter hormonaler Kontrazeption ( $n=383$ ) 10,4% und bei den stillenden Frauen unter Progesterin-Monotherapie ( $n=78$ ) 26,5%. Nach dem

Abgleich von möglichen interagierenden Faktoren konnten die Autoren zeigen, dass das RR unter der Einnahme der Gestagene bei 2.87 (95% CI 1.57, 5.27) lag und als einziges Ergebnis eine Signifikanz aufwies. Dabei war die Assoziation umso deutlicher, je länger die Frauen unter der Progestin-Monotherapie gestanden hatten. Die Einnahme von Kombinationspräparaten scheint bei diesen Frauen, die ohnehin schon unter einem erhöhten Risiko, einen Typ-2-Diabetes mellitus zu entwickeln stehen, nicht zu einer Steigerung des relativen Risikos zu führen (Kjos SL, 1998b).

Kjos und Mitarbeiter konnten in einer ein paar Jahre früheren, kontrollierten, prospektiven Studie keine Verbindung zwischen der Diabetesentwicklung nach Gestationsdiabetes und der Verhütungsmethode nachweisen (Kjos SL, 1990). 230 Frauen mit unlängst vorhandenem Gestationsdiabetes, aber ohne derzeitigen Diabetes mellitus, wurden in drei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe erhielt ein monophasisches Präparat (Ethinylestradiol (EE<sub>2</sub>) 0.035mg und Norethindron 0.40mg), die zweite ein triphasisches Präparat (EE<sub>2</sub> 0.030 bis 0.040mg und Levonorgestrel 0.050 bis 0.125mg) und die dritte Gruppe benutzte keine oralen Kontrazeptiva. Alle drei Gruppen zeigten nach 6 bis 13 Monaten einen deutlichen, aber ähnlichen Grad an Diabetesentwicklung. 15% in der ersten Gruppe, 20% in der zweiten und 17% in der dritten. Die Entstehung von Diabetes war mit der Stärke der Glukoseintoleranz während der Schwangerschaft korreliert, 29% bei den Frauen, die während der Schwangerschaft Insulin benötigten, versus 7% bei den Frauen, die ihren Diabetes mit Diät kontrollieren konnten (Kjos SL, 1990). Unabhängig von der kontrazeptiven Methode, entwickelt die Hälfte der ehemaligen Gestationsdiabetikerinnen einen manifesten Typ-2-Diabetes innerhalb von 10 bis 20 Jahren nach der Entbindung (Kjos SL, 1990), worauf in Kapitel 7 eingegangen werden soll.

### 3.5.2.2 Kontrazeption bei Diabetes mellitus

Für Diabetikerinnen bedeutet eine Schwangerschaft immer ein besonderes Risiko, sowohl für die Mutter als auch für das Kind. Bei schlechter Einstellung kann es zu Missbildungen und Abort kommen, weswegen sie eine zuverlässige Kontrazeption benötigen (Kjos SL, 1996).

Bei 70% der Frauen mit Typ-2-Diabetes mellitus kommt es während der Behandlung mit hoch dosierten oralen Kontrazeptiva zu einer Verschlechterung der Glukosetoleranz, sodass eine höhere Insulindosis erforderlich ist (Gaspard UJ, 1990). Aufgrund der ohnehin schon gestörten Lipolyse ist bei diesen Patientinnen mit einer Hypertriglyzeridämie zu rechnen, weswegen bevorzugt die Minipille verordnet und auf Ovulationshemmer verzichtet wird. Ovulationshemmer sind bei Patientinnen mit Mikroangiopathien (Retinopathie, Nephropathie) oder bei Makroangiopathie wegen des Thromboserisikos kontraindiziert. Klein *et al* stellten fest, dass die Einnahme hormonaler Kontrazeptiva zwar auf den Schweregrad der Retinopathie oder auf das Auftreten von Hypertension keinen Einfluss hat, aber das Risiko vaskulärer Komplikationen erhöht (Klein BEK, 1990). Dementsprechend wird empfohlen, kombinierte orale Kontrazeptiva, die Östrogene enthalten, nicht zu verwenden (Selby PL, 1992). Trotz allem haben wenige Studien, die niedrig dosierte orale Kontrazeptiva einschließen, Beweise für eine metabolische Störung des Diabetes liefern können (Petersen KR, 1994), auch die Erhöhung des kardiovaskulären Risikos wird für gering gehalten.

Bei Diabetikerinnen vom Typ-1 sind die Reaktionen auf hoch dosierte Präparate sehr variabel, meist kommt es zu einer Verschlechterung der Glukosetoleranz und es lässt sich eine leichte Erhöhung der Nüchternwerte von Glukose und Insulin finden (Gaspard UJ, 1990) (Radberg T, 1981). Die Anwendung niedrigdosierter Präparate hat kaum Auswirkungen auf den Glukosemetabolismus, die Konzentration von freien Fettsäuren und von HbA<sub>1c</sub> im Serum. Adeghate konnte in einem Versuch an Streptozotocin induzierten, diabetischen Ratten nach einer Behandlung mit kontrazeptiven Steroidhormonen (Norgestrel und Ethinylestradiol) keine Veränderung des Gewichtes, des Blutzuckers, HbA<sub>1c</sub> und des Plasmainsulins feststellen. Außerdem unterschieden sich die Werte nicht signifikant von denen der Kontrollgruppe (Adeghate E, 2000). Jedoch wird auch bei den niedrigdosierten Kontrazeptiva in einigen Fällen eine Insulin-Neueinstellung benötigt (Skouby SO, 1986b).

Generell gilt, dass die Einnahme oraler Kontrazeptiva nur bei gut eingestellten und überwachten Diabetikerinnen indiziert ist. Die *American Diabetes Association* ist der Meinung, dass es keine kontrazeptiven Methoden gibt, die bei Diabetikerinnen spezifisch kontraindiziert sind (American Diabetes Association, 2002).

## 3.6 Infertilität

### 3.6.1 Einleitung

Sterilität ist definiert als das Nichtzustandekommen einer Befruchtung innerhalb eines Jahres ohne Kontrazeption. Infertilität ist das physische Unvermögen, eine Schwangerschaft zu Ende zu bringen, obwohl eine Konzeption möglich ist (Mosher WD, 1993).

Die Gründe für eine Unfruchtbarkeit sind abhängig von der untersuchten Population und können nicht in jedem Falle genau angegeben werden. In einer Population von Frauen ohne Kontrazeption nimmt die relative Fertilität mit dem Alter ab, um ca. 40% bei 40 Jahren (Howe G, 1985) (Brewis AA, 1993), weswegen die Zahl der kinderlosen Frauen über 35 Jahren stetig zunimmt (Maroulis GB, 1991) (Spira A, 1988), denn viele von ihnen beginnen heute erst zu einem späteren Zeitpunkt mit der Familienplanung als noch vor einigen Jahren. Im Allgemeinen geht man davon aus, dass die Ursachen der Infertilität prozentual in Folgendem liegen (Mishell DR Jr., 1997):

- Anovulation. 10-15%
- Pelvine Faktoren, wie Adhäsionen durch Endometriose bzw. Infektionen (z.B. durch Gonokokken, Streptokokken, Mykoplasmen, Chlamydien) oder Tubenverschluss, der mit dem normalen Eizelltransport interferiert. 30-40%
- Anomalitäten des männlichen Reproduktionssystems (Oligozoospermie, hohe Spermaviskosität, verminderte Beweglichkeit oder Volumen der Spermien). 30-40%
- Störungen der Penetrationsfähigkeit der Spermien durch den Zervikalschleim. 10-15%
- Idiopathische oder ungeklärte Ursachen, die mit den herkömmlichen Diagnoseverfahren nicht aufgedeckt werden können. 10-25%

Unfruchtbarkeit ist demnach nicht nur funktionell bedingt, sondern wird sogar zu einem großen Teil durch anatomische Anomalitäten hervorgerufen (Breckwoldt M, 1994b). Die organisch bzw. anatomisch bedingte Infertilität wird meist durch postentzündliche Veränderungen an den Eileitern mit Tubenokklusion und Adhäsionen hervorgerufen. Neben diesen Entzündungsfolgen kann auch die Endometriose selbst zu Sterilität führen (Breckwoldt M, 1994b). Die Inzidenz der Endometriose, die bei unfruchtbaren Frauen anhand einer laparoskopischen Untersuchung diagnostiziert werden konnte, beträgt laut der *American Fertility Society* 20-55%, wohingegen die Inzidenz der Endometriose in der Allgemeinbevölkerung nur 5-10% beträgt (American Fertility Society, 1985). Die Endometriose ist eine der häufigsten gynäkologischen Erkrankungen von Frauen im Reproduktionsalter. Sie ist charakterisiert durch die Präsenz und das Wachstum von ektopischem Endometrialgewebe außerhalb der Endometrialhöhle und ist meistens im Becken lokalisiert. Die Ätiologie konnte bisher noch nicht eindeutig festgestellt werden. *Surrey et al* konnten in einem in vitro Versuch zeigen, dass die Peritonealflüssigkeit von Patienten mit Endometriose zu einer Proliferation der endometrialen Stromazellen führt (Surrey ES, 1990). In vivo sind die pelvinen Strukturen kontinuierlich mit der Peritonealflüssigkeit in Berührung und so vermutet man, dass sie einen Einfluss auf das ektopische Wachstum des Endometriums haben. Während sich die Konzentrationen von Steroidhormonen, epidermalen und fibroblastischen Wachstumsfaktoren von Frauen mit und ohne Endometriose nicht signifikant voneinander unterscheiden (DeLeon FD, 1986) (Mahmood TA, 1991) (Huang JC, 1996), konnte gezeigt werden, dass die IGF-Levels von Patientinnen mit Endometriose höher sind als bei Frauen ohne (Gurgan T, 1999). *Kim et al* verglichen 43 Patientinnen mit Endometriose und 20 Kontrollfrauen miteinander und konnten deutliche Unterschiede zwischen den IGF-I Konzentrationen der beiden Gruppen aufzeigen ( $75.68 \pm 6.31\text{ng/ml}$  versus  $46.12 \pm 7.53\text{ng/ml}$ ) (Kim JG, 2000). Es gibt Studien, die zeigen, dass der IGF-I in die Differenzierung verschiedener reproduktiver Gewebe, wie das Endometrium und das Ovarialgewebe, einbezogen ist (Druckmann R, 2002). Vermutlich spielt der Wachstumsfaktor eine Rolle bei der mit Endometriose assoziierten Infertilität (Gurgan T, 1999).

Auch Patientinnen mit polyzystischem Ovarsyndrom, auf das im folgenden Abschnitt genauer eingegangen wird, zeigen erhöhte IGF-I Konzentrationen, was möglicherweise direkt mit den klinischen und biochemischen Merkmalen des PCOS, einschließlich der durch den Hyperandrogenismus verursachten Anovulation, der Insulinresistenz und der erhöhten Androgensekretion der Nebennieren zusammenhängt (Kazer R, 1989) (Mason HD, 1993) (Hatasaka H, 1994). Nicht alle Autoren konnten den Zusammenhang zwischen PCOS und erhöhten IGF-I Levels aufzeigen (Amato G, 1999), doch die Mehrheit der Wissenschaftler

unterstützt diese Meinung (Druckmann R, 2002).

Funktionsstörungen des Hypothalamus mit unzureichender oder desynchronisierter GnRH-Sekretion können Ursachen ovarieller Dysfunktionen mit anovulatorischen Zyklen, Insuffizienzen des Corpus luteum, primärer und sekundärer Amenorrhoe sein und damit zu einer Sterilität führen. Auch eine Hyperprolaktinämie führt, abhängig von ihrem Schweregrad, zu einer Verminderung der FSH- und LH-Freisetzung aus dem Hypophysenvorderlappen und Aufhebung der Pulsatilität, wodurch es nicht zu einer Ovulation kommt. Häufig kommt es bei Hyperandrogenämie zur Sterilität.

Das Problem der Anovulation kann bei Frauen auftreten, die entweder unter- oder übergewichtig sind. Die Wiederherstellung eines normalen Körpergewichts (BMI 19-24kg/m<sup>2</sup>) durch Veränderung der Ernährung und/oder der körperlichen Bewegung sollte als Therapie der ersten Wahl gelten (The ESHRE Capri Workshop, 1997). Viele untergewichtige Frauen (BMI <19kg/m<sup>2</sup>) hören aufgrund einer Reduktion der GnRH-Sekretion des Hypothalamus, die in einem hypogonadotropen Hypogonadismus resultiert, auf zu ovulieren (Berga SL, 1989). Obwohl es möglich ist, die Ovulation durch eine Therapie mit pulsatilem GnRH (Filicori M, 1994) oder Gonadotropinen (Baird DT, 1993) wiederherzustellen, sollte aus physiologischen Erwägungen zunächst versucht werden, die Frau auf ein normales Gewicht zu bringen (Van der Spuy ZM, 1988). Außerdem kommt es durch eine solche Therapie zu einem signifikanten Anstieg von multiplen Schwangerschaften, was wiederum das Risiko eines Aborts, einer vorzeitigen Entbindung, kleinen Frühgeburten und eines neonatalen Todes erhöht (The ESHRE Capri Workshop, 1997).

Frauen mit einem BMI von über 27kg/m<sup>2</sup> zeigen eine höhere Inzidenz von primärer Anovulation (Grodstein F, 1994). Eine Vergrößerung des Verhältnisses von der Taille zur Hüfte korreliert negativ mit der Wahrscheinlichkeit einer Befruchtung. Hierbei scheint die Körperfettverteilung

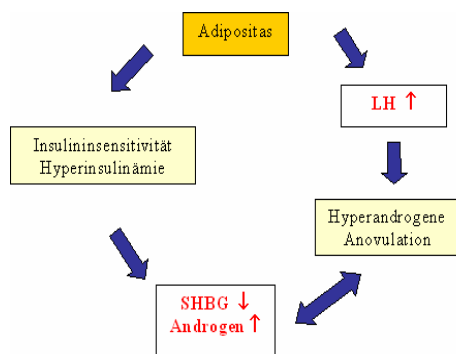


Abbildung 6-1: Adipositas und Infertilität

einen größeren Einfluss auszuüben als das Körpergewicht (Zaadstra BM, 1993). Der Einfluss des Körperfetts auf die Fertilität ist schon seit vielen Jahren bekannt, doch die Verbindung des metabolischen Zustandes und der weiblichen Reproduktionsfähigkeit ist noch immer ein Rätsel. Bei vielen adipösen Patienten gehen übermäßige LH- und Androgensekretion mit Insulinempfindlichkeit, möglichenfalls auch mit einer gestörten SHBG-Produktion einher. Das Fettgewebe als endokrines Organ ist ein wichtiger Ort für die Produktion und Verstoffwechslung von aktiven Steroiden (Pasquali R, 1993). Es ist in der Lage, Androgene in Östrogene umzuwandeln (Aromatase), Östradiol zu Östron und

Dehydroepiandrosteron zu Androstenidiol (17 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase). Bei einfacher Adipositas scheint sich die Konzentration von Androgenen im Blut nicht von der schlanker Frauen zu unterscheiden (Zhang YW, 1984), die Produktions- und Clearancerate hingegen ist signifikant verändert (Pasquali R, 1993).

Leptin, möglicherweise das Produkt des *ob*-Gens (obesity-Gen), einem in den Fettzellen produzierten Protein, wird in jüngster Zeit immer mehr Bedeutung beigemessen (Barash IA, 1996). Es agiert im Enzephalon inklusive Dienzephalon als Neurotransmitter und signalisiert dem Gehirn die Größe des Energiespeichers und hat signifikante Effekte auf das Reproduktionssystem bei Nagetieren (Ahima RS, 1997) (Chehab FF, 1997) (Conway GS, 1997) [siehe Kapitel 3.2.1.]. In diesem Zusammenhang konnte festgestellt werden, dass Leptin direkt hemmend (um 30-50%) auf die Östradiolproduktion einwirkt, die ihrerseits im Beisein von FSH durch IGF induziert wird (Zachow RJ, 1997). Anfängliche Berichte konnten eine erhöhte Leptinkonzentration bei einem signifikanten Anteil von Frauen mit Anovulation, besonders jenen mit PCOS feststellen (Brzechffa PR, 1996). In folgenden Untersuchungen konnte dies jedoch nicht bestätigt werden (Chapman IM, 1997). Methodische Erklärungen für diese unterschiedlichen Ergebnisse gibt es nicht, doch werden sie möglicherweise durch die Differenzen in der Probandenzahl hervorgerufen. In letzterer Studie befanden sich nämlich nur eine geringe Anzahl von Frauen in der Kontrollgruppe (n=18) versus 85 Frauen mit PCOS. *Brzechffa et al* hingegen stellten 58 Frauen mit PCOS 70 regulär menstruierenden gegenüber.

Die genaue Aufgabe des Hormons und das Zusammenspiel von Leptin und der Fertilität bleibt also weiterhin ungeklärt. Bei Labormäusen mit Leptininsuffizienz, Adipositas, Typ-2-Diabetes mellitus und Infertilität führt die Gabe von Leptin zu einer Erhöhung der GnRH- und Gonadotropin- Sekretion mit nachfolgenden, wiedereinsetzenden normalen Fertilitätslevels (Weigle DS, 1997) (Wauters M, 2001) (Orban Z, 1998).

Eine Reihe von Faktoren, wie Insulin, Aminosäuren, und IGFBP-1, scheinen als mögliche Bindeglieder zwischen der Fertilität und dem metabolischen Zustand der Frau zu agieren (Meczekalski B, 1997). Besonders bei Frauen mit polyzystischem Ovarsyndrom können diese Zusammenhänge verdeutlicht werden, weswegen in diesem Kapitel im Folgenden nur auf das PCOS eingegangen wird.

### 3.6.2 Polyzystisches Ovarsyndrom

#### 3.6.2.1 Pathologie und Pathogenese

##### 3.6.2.1.1 Pathologie und Pathogenese im Allgemeinen

Im Jahre 1935 beschrieben *Stein* und *Leventhal* ein Syndrom, das durch Hirsutismus, Adipositas, Infertilität und vergrößerte polyzystische Ovarien gekennzeichnet war (Stein IF, 1935) und unter dem Begriff des polyzystischen Ovarsyndroms bekannt wurde (Dunaif A, 1997). Nicht alle dieser ursprünglichen Merkmale sind beständig. Das polyzystische Ovarsyndrom ist eine der häufigsten endokrinen Störungen, das in seiner typischsten Form durch Hyperandrogenismus und chronische Anovulation gekennzeichnet ist ohne spezifische vorhandene Störungen der Hypophyse oder der Nebennieren (Zawadzki JK, 1992). *Knochenhauer et al* berichten von einer Prävalenz des PCOS von 4% in einer schwarz-weiß gemischten Population von Birmingham im Südosten der USA (Knochenhauer ES, 1998), eine griechische epidemiologische Studie berichtet von einer Prävalenz von 9% auf der Insel Lesbos (Diamanti-Kandarakis E, 1999) und *Asunción et al* konnten in Spanien eine Prävalenz von 6,5% in unselektionierter Bevölkerung feststellen (Asunción M, 2000).

Etwa 75% der Fälle von anovulatorischer Unfruchtbarkeit bei Frauen wird mit dem polyzystischen Ovarsyndrom in Verbindung gebracht (Adams J, 1986) (Hull MG, 1987). Die von *Hull* ausgewerteten demographischen und epidemiologischen Bevölkerungsstudien machten bei 90% der Frauen mit Oligomenorrhoe, bei 37% der Patientinnen mit Amenorrhoe und bei 73% der Frauen mit Oligo-/Amenorrhoe ein bekanntes oder noch unbekanntes PCOS für die Veränderungen verantwortlich (Hull MG, 1987). Bis vor kurzem wurde das polyzystische Ovarsyndrom fast ausschließlich als eine benigne Reproduktionsstörung angesehen, doch kann man heute davon ausgehen, dass schwerwiegendere Konsequenzen mit dem PCOS einhergehen, wie z. B. das erhöhte Risiko, einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln oder kardiovaskuläre Krankheiten, die fast alle mit der Insulinresistenz zusammenhängen (Dunaif A, 2001).

Die klinischen und biochemischen Merkmale sind heterogen und es wird viel darüber diskutiert, ob das PCOS eine einzelne Störung darstellt oder mehrere (Franks S, 1995). Im folgenden sind die Diagnosekriterien des polyzystischen Ovarsyndroms (Zawadzki JK, 1992) dargestellt, wobei zu bemerken ist, dass die meisten Patientinnen ein paar der Hauptkriterien aufweisen können, doch nicht unbedingt alle aufweisen müssen.

### Hauptkriterien

- Chronische Anovulation
- Hyperandrogenämie
- Klinische Zeichen von Hyperandrogenismus
- Ausschluss anderer Ätiologien

### Nebenkriterien

- Insulinresistenz
- Perimenarchales Auftreten von Hirsutismus und Adipositas
- Erhöhtes LH/FSH- Verhältnis
- Sonographischer Beweis von polyzystischen Ovarien
- Intermittierendes Auftreten von Anovulation, die mit Hyperandrogenämie assoziiert ist

Abbildung 6-2: Diagnosekriterien des polyzystischen Ovarsyndroms

Ein Hyperandrogenismus stellt sich bei Frauen klinisch durch Hirsutismus, Akne, Alopecia androgenita, Menstruationsstörungen und Infertilität dar und biochemisch durch erhöhte Serumkonzentrationen von Androgenen, speziell von Testosteron und Androstendion. Um die Dauer des klinischen Hyperandrogenismus zu bestimmen, ist es wichtig den Erscheinungszeitpunkt der oben genannten Merkmale zu kennen (Rosenfield RL, 1993). Die meisten Patientinnen mit PCOS entwickeln die Symptome perimenarchal, d.h. die Entwicklung von regulären Menses bleibt aus (Yen SSC, 1980). Andere Frauen hingegen entwickeln niemals Zeichen von Androgenexzess. *Lobo et al* sind der Meinung, dass dies durch genetische Differenzen bezüglich der Anzahl der Zielgewebe und/oder ihrer Sensitivität bezüglich der Androgene begründet ist (Lobo RA, 1983).

Veränderungen der Gonadotropin-Sekretion, die sich in einer Erhöhung des LH/FSH-Verhältnisses äußern, sind mit dem Syndrom assoziiert. Die Frequenz und Amplitude der LH-Ausschüttung ist deutlich gesteigert, während das FSH unverändert bleibt (Rebar R, 1976) (Waldstreicher J, 1988). Die erhöhte Pulsfrequenz des LH spiegelt eine Steigerung der GnRH-Ausschüttung wider, womit beim polyzystischen Ovarsyndrom das Auftreten eines hypothalamischen Defekts suggeriert wird (Crowley WF, 1996) (Waldstreicher J, 1988).

35-80% der Frauen mit polyzystischem Ovarsyndrom sind adipös (Dale PO, 1992). Dabei ist das PCOS normalerweise mit zentraler (androider) Fettverteilung assoziiert. Ein erhöhtes Körperfettverhältnis der Taille zur Hüfte (WHR) ist ein unabhängiger Risikofaktor, der die Frauen für weitere metabolische Gesundheitsrisiken prädisponiert (Wild RA, 1995). Androide Fettleibigkeit ist bei Frauen durch ein WHR >0.80 charakterisiert und korreliert mit einer erhöhten Plasmakonzentration von freiem Testosteron, vermindertem SHBG (sex hormone binding globulin), Hyperinsulinämie, gestörter Glukosetoleranz und Dyslipidämie (Kissebah AH, 1992).

Bei 21-23% der endokrinologisch normalen Frauen kommt es zum Auftreten von PCO, polyzystischen Ovarien, (Franks S, 1995) (Polson DW, 1988) (Farquhar CM, 1994). *Koivunen et al* untersuchten 189 gesunde Frauen zwischen 20 und 45 Jahren anhand eines transvaginalen Ultraschalls. In dieser Studie war das Auftreten von polyzystischen Ovarien vom Alter abhängig, die jüngeren Frauen zeigten eine signifikant höhere Prävalenz als die Frauen, die älter als 36 Jahre waren (21,6% versus 7.8%). Im Vergleich zu Frauen mit morphologisch normalen Eierstöcken zeigten die Frauen mit PCO höheres Serumtestosteron und ein höheres LH/FSH-Verhältnis, vermehrt irreguläre Menstruationszyklen und Probleme bei der Empfängnis (25.9% versus 9.2%). Die Autoren folgerten, dass die klinischen Symptome und hormonalen Parameter der Frauen mit polyzystischen Ovarien (14.2%) zwar denen der Frauen mit PCOS ähneln, doch dass unklar bliebe, ob es bei diesen Frauen zu einer Entwicklung des vollen Syndroms komme

(Koivunen R, 1999). In einer britischen Studie von *Clayton* und Kollegen konnte eine Prävalenz von 22% von polyzystischen Ovarien bei normalen Frauen festgestellt werden (41/190), die sich von den Frauen mit normalen Ovarien bezüglich des Alters, BMI oder hormonaler Kontrazeption nicht unterschieden. Jedoch konnten minimale klinische Veränderungen festgestellt werden. So trat Hirsutismus in der Gruppe der Frauen mit polyzystischen Ovarien häufiger auf, als in der anderen Gruppe. Die Autoren kamen jedoch zu dem Schluss, dass dies möglicherweise eine normale Abweichung sei und nicht unbedingt mit Fertilitätsstörungen einhergehe, denn diesbezüglich konnte keine Assoziation festgestellt werden (*Clayton RN, 1992*). *Eden* und *Kousta* haben bei ovulierenden Frauen mit polyzystischen Ovarien eine höhere Wahrscheinlichkeit von verminderter Fertilität entdecken können, als bei Frauen ohne diese morphologischen Auffälligkeiten (*Eden JA, 1989*) (*Kousta E, 1999*). *Sagle et al* berichten von wiederkehrenden Missgeburten (*Sagle M, 1988*). Wobei beide Störungen möglicherweise durch eine erhöhte Serumkonzentration von LH verursacht werden (*Homburg R, 1988*). Weiterhin könnte eine Hyperandrogenämie zu dem Auftreten von Subfertilität bei Frauen mit PCO und regulärer Menstruation beitragen (*Kousta E, 1999*). *Homburg* ist deshalb der Ansicht, dass das Auftreten von polyzystischen Ovarien nicht als reine morphologische Variante ohne klinische Bedeutung zu bewerten sei, sondern bei gemeinsamen Auftreten mit entweder typischen klinischen und/oder biochemischen Merkmalen als polyzystisches Ovarsyndrom definiert werden sollte (*Homburg R, 2002*). Denn umgekehrt weisen 60-92% der Frauen mit Hirsutismus im Ultraschall polyzystische Ovarien auf (*Adams J, 1986*) (*O'Driscoll JB, 1994*).

Man kann eine familiäre Häufung des polyzystischen Ovarsyndroms beobachten, die wahrscheinlich mit einer genetisch determinierten Anfälligkeit für das Syndrom einhergeht, von der unter anderem eine dominante Vererbung vermutet wird (*Legro RS, 1998*) (*Urbanek M, 2000*). *Carey* und Kollegen berichten von einem gehäuften familiärem Auftreten. Sie vermuten bei männlichen frühzeitig glatzköpfig werdenden (< 30 Jahren) Mitgliedern dieser Familien einen autosomal dominanten Vererbungsmodus (*Carey A, 1993*). Diese Theorie über einen männlichen Phänotyp konnte sich bisher allerdings noch nicht bestätigen (*Franks S, 1997*). Des Weiteren ist ziemlich unwahrscheinlich, dass das polyzystische Ovarsyndrom nach einer einfachen Mendelschen Regel vererbt wird, denn ein Syndrom, das eine solche Vielzahl an Störungen aufweist, verlangt sicherlich nach der Interaktion von verschiedenen Genen (*Risch N, 1990*). *Battaglia et al* konnten bei Töchtern von Frauen mit polyzystischem Ovarsyndrom im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ein gehäuftes Auftreten von polyzystischen Ovarien feststellen, wobei keines der Mädchen Zeichen von Hirsutismus zeigte. Die Inzidenz von frühzeitiger Pubarche war bei diesen Nachkommen allerdings gesteigert (*Battaglia C, 2002*). Einer der stärksten Voraussagewerte für das polyzystische Ovarsyndrom ist schwere Akne, die in den frühen Jugendjahren auftritt (*Futterweit W, 1999*). *Peserico et al* führten bei 119 Frauen mit Akne, aber ohne Menstruationsstörungen, Adipositas oder Hirsutismus, eine Ultraschalluntersuchung durch und konnten bei 45% polyzystische Ovarien erkennen, im Gegensatz zu 17% bei der Kontrollgruppe (*Peserico A, 1989*). *Battaglia et al* vermuten, dass polyzystische Ovarien, die in der Kindheit auftreten, als ein Zeichen genetischer Prädisposition gewertet werden könnten und dass Umweltfaktoren (hauptsächlich die Ernährung betreffend) zu einer klinisch und biochemischen Präsentation des Syndroms führen könnten. Wie *Homburg* sind auch sie der Meinung, dass eine frühzeitige therapeutische Intervention nicht nur die Symptome vermindern könne, sondern ebenso die Entwicklung des Syndroms verhindere (*Battaglia C, 2002*) (*Homburg R, 1996*).

#### 3.6.2.1.2 Glukosetoleranz

Seit einem Bericht, über die Assoziation des polyzystischen Ovarsyndroms mit Hyperinsulinämie (*Burghen GA, 1980*), weiß man, dass das Syndrom nicht nur mit Reproduktionsstörungen, sondern vor allem auch mit wichtigen metabolischen Erkrankungen einhergeht. Frauen mit polyzystischem Ovarsyndrom stehen unter einem wesentlich größeren Risiko, gestörte Glukosetoleranz bzw. einen Typ-2-Diabetes mellitus zu entwickeln. Die kombinierte Prävalenzrate für Glukoseintoleranz liegt bei 35-40% (*Legro RS, 1999*) (*Ehrmann DA, 1999*). Obwohl höheres Alter und Adipositas das Risiko erhöhen, können auch junge und schlanke Frauen mit PCOS eine Glukoseintoleranz aufweisen. Dabei ist das Bestehen eines polyzystischen Ovarsyndroms bei jungen Frauen ein größerer Risikofaktor für Diabetes als die ethnische Herkunft (*Legro RS, 1999*).

*Dunaif* und Kollegen untersuchten die Prävalenz von Glukoseintoleranz bei hyperandrogenen



Frauen mit PCOS und konnten feststellen, dass das polyzystische Ovarsyndrom zwar unabhängig von Adipositas mit einer Hyperinsulinämie assoziiert ist, dass jedoch nur die adipösen Frauen mit polyzystischem Ovarsyndrom signifikant erhöhte Glukosewerte zeigen, wobei bei 20% der untersuchten Frauen eine gestörte Glukosetoleranz bestand (Dunaif A, 1987). Die Aussage, dass nur adipöse Frauen mit PCOS eine IGT zeigen, wurde in späteren Studien revidiert, doch gehen *Dunaif et al* noch immer davon aus, dass nicht-übergewichtige Frauen mit dem polyzystischen Ovarsyndrom nur vereinzelt eine gestörte Glukosetoleranz aufweisen (Dunaif A, 1989b) (Dunaif A, 1992b).

#### 3.6.2.1.3 Insulinsekretion

Unabhängig vom Auftreten von Adipositas zeigen Frauen mit PCOS eine Hyperinsulinämie (Pasquali R, 1982) (Shoupe D, 1983) (Chang RJ, 1983). Sie ist hauptsächlich das Ergebnis einer kompensatorischen Erhöhung der Insulinsekretion, die sekundär zu der vermehrten peripheren Insulinresistenz entsteht (Dunaif A, 2001). Doch spiegelt die erhöhte Insulinkonzentration sowohl die vermehrte Insulinsekretion, als auch die verminderte Insulinclearance wider (O'Meara N, 1993). Aufgrund der hyperbolischen Beziehung nimmt die Insulinsekretion im gleichen Maße zu, in dem die Insulinsensitivität abnimmt (Bergmann RN, 1996). Allerdings ist bei adipösen und schlanken Frauen mit PCOS die Insulinsekretion für den bestehenden Grad der Insulinresistenz zu niedrig, was eine  $\beta$ -Zelldysfunktion vermuten lässt (Ehrmann DA, 1995) (Dunaif A, 1996a). Eine  $\beta$ -Zelldysfunktion kann bei Frauen mit polyzystischem Ovarsyndrom zu der Entwicklung einer Glukoseintoleranz führen (Dunaif A, 1996a). *Ehrmann et al* konnten in ihrer Studie außerdem feststellen, dass die Defekte in der  $\beta$ -Zellfunktion bei den Frauen mit PCOS, die in der Verwandtschaft ersten Grades Typ-2 Diabetiker haben, sehr viel deutlicher sind (Ehrmann DA, 1995), was bedeutet, dass diese Frauen wahrscheinlich unter einem besonderen Risiko stehen, eine Glukoseintoleranz zu entwickeln.

Bei adipösen Jugendlichen mit polyzystischem Ovarsyndrom wird der schwere Grad an Insulinresistenz durch eine vermehrte Insulinsekretion ausgeglichen. Im hyperglykämischen Clamp-Verfahren konnten *Lewy et al* eine Steigerung der Insulinsekretion der ersten Phase um 70% und eine 44%ige Erhöhung in der zweiten Phase feststellen (Lewy VD, 2001). Im Gegensatz dazu konnte in Studien an erwachsenen Frauen mit PCOS eine verminderte Insulinsekretion nach Mahlzeiten, sowie beim IVGTT nachgewiesen werden (Dunaif A, 1996a) (O'Meara N, 1993) (Ehrmann DA, 1995). Diese unterschiedlichen, die  $\beta$ -Zellfunktion betreffenden, Ergebnisse von Jugendlichen und Erwachsenen mit polyzystischem Ovarsyndrom könnten mit seiner Bestehensdauer in Verbindung gebracht werden. Bei den Jugendlichen kann die Insulinresistenz noch durch eine gesteigerte Insulinsekretion ausgeglichen werden, bei den Erwachsenen hat das längere Bestehen des PCOS und der Insulinresistenz möglicherweise schon zu einer Erschöpfung der  $\beta$ -Zellen geführt (Lewy VD, 2001).

#### 3.6.2.1.4 Insulinwirksamkeit

*Burghen et al* berichteten sehr früh von einer mit dem PCOS assoziierten Insulinresistenz. Frauen mit der häufigen hyperandrogenen Störung, dem PCOS, wiesen eine basal- und glukosestimulierte Hyperinsulinämie auf, die in der Kontrollgruppe nicht auftrat, so dass auf eine Insulinresistenz geschlossen wurde (Burghen GA, 1980). Sie bemerkten außerdem eine signifikante lineare Korrelation zwischen der Insulin- und der Androgenkonzentration, was sie zu der Annahme führte, der Zusammenhang wäre womöglich von ätiologischer Bedeutung.

Die Insulinresistenz gehört zu den nicht unbedingt erforderlichen Diagnosekriterien des polyzystischen Ovarsyndroms, weshalb es verständlich ist, dass sich die Studien hinsichtlich der Insulinresistenz häufiger uneinig sind. *Meirow* und Kollegen konnten bei nur 50% der untersuchten Patientinnen (n=35) eine Insulinresistenz erkennen. Hierbei waren die insulinresistenten Frauen im Gegensatz zu den nicht-insulinresistenten signifikant adipöser und wiesen deutlicheren Hirsutismus auf. Während die insulinresistenten Frauen sich durch hohe Testosteronkonzentrationen und niedrigere SHBG-Levels auszeichnen, zeigen die nicht-insulinresistenten Patientinnen eine hohe Rate an LH/FSH, die bei den Frauen mit Insulinresistenz unverändert bleibt (Meirow D, 1995). *Dale* und Mitarbeiter konnten bei 64% der adipösen Frauen mit polyzystischem Ovarsyndrom eine Insulinresistenz erkennen, jedoch nur

bei 22% der normalgewichtigen Frauen mit polyzystischem Ovarsyndrom (Dale PO, 1992). Andere Autoren konnten keine derartigen Differenzierung ausmachen. Sie sind der Meinung, dass die Insulinsensitivität bei PCOS-Patientinnen, unabhängig von Adipositas, um 35-40% herabgesetzt ist (Dunaif A, 1996a) (Morales AJ, 1996), eine Verminderung, die in ihrem Ausmaß der des Typ-2-Diabetes mellitus ähnelt (Dunaif A, 1997). *Dale et al* hingegen vertreten die Ansicht, dass man die Frauen mit PCOS in zwei Untergruppen aufteilen sollte. Eine mit Adipositas, Insulinresistenz, Hyperinsulinämie und normalem oder minimal erhöhtem LH/FSH und die andere Gruppe mit normalem Körpergewicht, erhöhten LH-Levels und Normoinsulinämie (Dale PO, 1992). In der Studie von *Shoupe* und *Lobo* waren alle Frauen mit polyzystischem Ovarsyndrom insulinresistent (Shoupe D, 1984). Hingegen konnten zwei weitere Studien nur bei Patientinnen mit Hyperandrogenismus und Anovulation eine Insulinresistenz nachweisen, wobei ovulierende Frauen mit PCO-Morphologie oder Hyperandrogenismus nicht insulinresistent waren (Robinson S, 1993) (Sampson M, 1996).

Adipositas bzw. Fettmasse per se, Körperfettlokalisation (Ober- versus Unterkörper, gemessen an dem Verhältnis von Taille zu Hüfte) und die Muskelmasse haben alle wichtige und unabhängige Wirkungen auf die Insulinsensitivität bzw. Insulinresistenz (Yki-Järvinen H, 1983) (Bogardus C, 1985) (Caro JF, 1989). Veränderungen dieser Parameter können also zu der, mit dem polyzystischen Ovarsyndrom verbundenen, Insulinresistenz beitragen. *Ehrmann et al* stellten in einer Studie an 122 Frauen mit klinisch und hormonal evidentem polyzystischen Ovarsyndrom fest, dass die Typ-2 Diabetikerinnen unter ihnen im Vergleich zu denen mit normaler Glukosetoleranz signifikant adipöser (BMI  $41.0 \pm 2.4$  versus  $33.4 \pm 1.1 \text{ kg/m}^2$ ) waren (Ehrmann DA, 1995). Es scheint, dass Adipositas bei Frauen mit PCOS einen ausgeprägteren Effekt auf die Insulinwirkung hat, als bei der Kontrollgruppe (Holte J, 1994a). Ferner ändert sich die Körperfettdistribution unter dem gesteigerten Einfluss von Androgenen (Hyperandrogenismus), es kommt vermehrt zu einer Fettansammlung im Bereich des Oberkörpers (Kissebah AH, 1992). Zentrales Körperfett hat seinerseits einen deutlichen Einfluss auf die Insulinwirkung und scheint diese noch weiter herabzusetzen (Goodpaster BH, 1999) (Després JP, 1993a). Der Muskel ist das Hauptorgan für die Insulin abhängige Glukoseverwertung (DeFronzo RA, 1988). Nachdem die Androgene außerdem die Muskelmasse vermehren können (Bagatell CJ, 1996), muss beim polyzystischen Ovarsyndrom besonders auf Veränderungen der fettlosen Körpermasse geachtet werden (Dunaif A, 1989b) (Dunaif A, 1992b). Allerdings konnten Studien, in denen die Körperzusammensetzung anhand des hydrostatischen Wiegens gemessen und danach abgeglichen wurde, bei Frauen mit polyzystischem Ovarsyndrom auch unabhängig von den oben erwähnten Faktoren eine Insulinresistenz messen (Dunaif A, 1992b) (Morales AJ, 1996).

Es gibt zwei Hypothesen, die die Assoziation zwischen dem polyzystischen Ovarsyndrom und der Insulinresistenz zu erklären versuchen:

#### **Androgene verursachen eine Insulinresistenz.**

Wenn man davon ausgeht, dass sich die Glukoseverwertung hauptsächlich als Funktion der Muskulatur und nicht der gesamten Körpermasse darstellt, scheinen Frauen eine größere Insulinsensitivität als Männer aufzuweisen (Yki-Järvinen H, 1984b) (Nuutila P, 1994). Auch die weiblichen Adipozyten zeigen, in isoliertem Zustand, eine höhere Insulinsensitivität als die der Männer (Foley JE, 1984). Entwickeln Frauen nun einen Hyperandrogenismus, gerät das ihnen eigene Gleichgewicht durcheinander. *Dunaif et al* behaupten allerdings, dass diese leichten Differenzen nicht alleine für den Grad Störung der Insulinsensitivität beim PCOS verantwortlich gemacht werden könnten (Dunaif A, 1989b) (Dunaif A, 1992b).

*Godsland* und Kollegen berichten von einer leichten Insulinresistenz, die aufgrund der Einnahme bestimmter oraler Kontrazeptiva verursacht wird. Bei Frauen, die Präparate mit Gestagenen mit einer starken androgenen Wirkung einnehmen, konnte eine Verminderung der Glukosetoleranz festgestellt werden (Godsland IF, 1992). Auch bei jungen Athleten kann nach dem Missbrauch von Anabolika die Entwicklung einer Insulinresistenz beobachtet werden (Cohen JC, 1987) (Godsland IF, 1986). Ferner konnte gezeigt werden, dass eine Androgen-Therapie bei Patienten mit aplastischer Anämie zu Glukoseintoleranz und erhöhten Insulinlevels führt (Woodward TS, 1981).

In einem hyperinsulinämischen euklykämischen Clamp-Verfahren an transsexuellen Patientinnen vor und während der Hormontherapie mit Testosteronestern konnten *Poldermann et al* feststellen, dass ihre Einnahme zu einer Insulinresistenz führt (Poldermann KH, 1994).

Sowohl in der Schwangerschaft, als auch in der Pubertät, werden unter anderem

Veränderungen der Geschlechtshormonkonzentration für die physiologische Insulinresistenz verantwortlich gemacht. Auch einige Studien, die in Kapitel 4 besprochen werden, konnten während der Lutealphase des Menstruationszyklus Veränderungen der Insulinsensitivität zeigen, die mit der Progesteronkonzentration in Verbindung gebracht werden.

Über die Mechanismen, die bei Bestehen eines Hyperandrogenismus möglicherweise zu einer Induktion von Insulinresistenz bzw. einer Hyperinsulinämie führen, ist viel spekuliert worden. Untersuchungen an isolierten Fettzellen von Frauen mit polyzystischem Ovarsyndrom zeigen eine gestörte Insulinwirkung bezüglich der Stimulation des Glukosetransportes und der Hemmung der Lipolyse, d.h. eine verminderte Insulinsensitivität. Dabei besteht eine normale Insulinbindung und die Funktion des Glukosetransportsystems ist normal (Ciraldi TP, 1992) oder leicht vermindert (Dunaif A, 1992b) (Ciraldi TP, 1997), was darauf schließen lässt, dass die Insulinresistenz beim polyzystischen Ovarsyndrom einen Defekt der Signaltransduktion involviert, wahrscheinlich auf Postrezeptorebene und ausgelöst durch die erhöhte Androgenkonzentration. *Peiris et al* liefern Beweise dafür, dass Androgene und erhöhte freie Fettsäuren, wie bei androgener Fettleibigkeit sichtbar, die hepatische Insulinextraktion hemmen, was in einer Hyperinsulinämie und Insulinresistenz resultiert (Peiris AN, 1987). Testosteron führt selber zu einer erleichterten Lipolyse, wodurch es zu einer größeren Menge an freien Fettsäuren kommt (Rebuffe SM, 1991). Die freien Fettsäuren scheinen wiederum die Insulin-stimulierte Glukoseaufnahme in die Skelettmuskulatur zu unterdrücken, d.h. eine Insulinresistenz hervorzurufen (Pasquali R, 1986) oder, wie die Randle-Theorie besagt, zu einer vermehrten Fettsäureoxidation in der Muskulatur zu Lasten der Glukoseverwertung (Randle PJ, 1963) [siehe Kapitel 2.2.4] zu führen. In anderen Studien wird vermutet, dass Androgene indirekt zu einer Modifikation der  $\beta$ -Zellsensitivität auf Glukose führen könnten (Godsland IF, 1992) (Holte J, 1994a). Androgene spielen womöglich eine Rolle bei der Induktion einer Steigerung der pankreatischen Glukosesensitivität, was in verminderten Glukosekonzentrationen resultiert (Prelevic GM, 1992a). Dies äußert sich womöglich wiederum in einem erhöhten Stimulus für eine Kohlenhydrataufnahme und die Ausschüttung gegenregulatorischer Hormone (Schwartz NS, 1987) und fördert die Akkumulation von abdominalem Fett und die Entwicklung einer Insulinresistenz (Marin P, 1992).

Während es viele Studien gibt, die den Zusammenhang zwischen Hyperandrogenismus und Insulinresistenz bzw. verminderter Insulinsensitivität darstellen, ist es schwieriger zu beweisen, dass eine Herabsetzung der Androgenkonzentration die Insulinsensitivität bei Frauen mit polyzystischem Ovarsyndrom erhöht. Weder *Diamanti-Kandarakis* und Kollegen konnten bei diesen Patientinnen nach einer antiandrogenen Therapie eine Steigerung der Insulinsensitivität feststellen (Diamanti-Kandarakis E, 1995), noch war bei *Dunaif et al* eine Verbesserung der Insulinresistenz durch verlängerte Androgensuppression nach der Gabe eines GnRH-Agonist-Analogen zu beobachten (Dunaif A, 1990). Auch in einer Studie von *Geffner* und Mitarbeitern kam es nach einer Therapie mit GnRH zu einer kompletten Auflösung des Hyperandrogenismus, jedoch kam es zu keiner Veränderung der Hyperinsulinämie (Geffner ME, 1986). Desgleichen konnten *Nagamani* und Kollegen bei Frauen mit PCOS nach der vollkommenen Entfernung der Ovarien keine Verbesserung der Insulinresistenz feststellen (Nagamani M, 1986). *Givens et al* hingegen berichten von einer Verringerung von Acanthosis nigricans, einem klinischen Marker für Insulinresistenz, nach der Resektion eines Androgenproduzierenden Tumors (Luteom) (Givens JR, 1974). Bei Frauen mit PCOS, die weniger insulinresistent, weniger adipös oder schlank waren, konnte in einigen Studien während einer Androgensuppression oder einer Antiandrogentherapie eine Verbesserung der Insulinsensitivität festgestellt werden (Elkind-Hirsch KE, 1993b) (Moggetti P, 1996). Schlussendlich haben normale Männer eine 10 bis 30fach höhere Androgenkonzentration als Frauen und zeigen dennoch keine Insulinresistenz, theoretisch wäre es allerdings möglich, dass eine große geschlechtsspezifische Differenz in der Insulinantwort auf Androgen zwischen Männern und Frauen bestünde.

### **Hyperinsulinämie führt zu Hyperandrogenismus.**

Es gibt eine Vielzahl an Studien, die Beweise dafür liefern, dass eine Hyperinsulinämie, die mit Insulinresistenz assoziiert ist, die Androgenproduktion (hauptsächlich in den Ovarien) steigert (Nestler JE, 1989) (De Clue TJ, 1991). In vitro konnte gezeigt werden, dass Insulin neben einer Stimulation der Androgensekretion auch die der Östrogene und die von Progesteron fördert (Dunaif A, 1992a) (Nestler JE, 1991b), wobei anzumerken ist, dass die meisten Studien, die zu diesem Ergebnis kamen, mit supraphysiologischen Konzentrationen von Insulin gearbeitet hatten. *Elkind-Hirsch* und Kollegen konnten zeigen, dass die Administration von Insulin bei

Frauen mit polyzystischem Ovarsyndrom die Konzentration der zirkulierenden Androgene erhöht (Elkind-Hirsch KE, 1991). In einer anderen Studie konnte bei hyperandrogenen Frauen, als Reaktion auf eine orale Glukosebelastung, eine vermehrte Antwort von Insulin und Androgenen aufgezeigt werden (Smith S, 1987).

Unterstützt wird die zweite Hypothese durch die Tatsache, dass die Unterdrückung des Seruminsulins z.B. durch Diazoxid die Testosteronkonzentration bei adipösen Frauen mit PCOS herabsetzt (Nestler JE, 1989). Ähnlich dazu ist eine Gewichtsabnahme, die im Normalfall zu einem Herabsetzen der Insulinsekretion führt, mit einer Reduktion der Androgenlevels assoziiert (Pasquali R, 1989). Genau an dieser Stelle setzen die therapeutischen Maßnahmen, die dem Hyperandrogenismus, der in den meisten Fällen mit dem polyzystischen Ovarsyndrom einhergeht, entgegenwirken, an. Metformin steht momentan im Mittelpunkt der diesbezüglichen Forschung. Es vermindert die Insulinresistenz, die Hyperinsulinämie und den Hyperandrogenismus, wodurch es die Entstehung regelmäßiger Menses und Fertilität fördert (Velazquez EM, 1994). Bei Frauen ohne PCOS scheint die Gabe von Insulin herabsetzenden Präparaten keinen Einfluss auf die Androgenlevel auszuüben (Nestler JE, 1990). In Studien, die bei normalen Frauen die Wirkung des Insulins auf die Ovarialfunktion untersuchten, konnten, unter physiologischen Umständen, keine Veränderungen gezeigt werden (Fox JH, 1993) (Dunaif A, 1989a) (Nestler JE, 1990).

Gegen die Hypothese, dass eine Hyperinsulinämie bei Frauen mit polyzystischem Ovarsyndrom einen Hyperandrogenismus hervorruft, spricht, dass Metformin nicht in allen Studien zu einer Verbesserung des Hyperandrogenismus führte (Ehrmann DA, 1997a) (Acbay O, 1996) (Crave JC, 1995). Dazu kommen die Ergebnisse von *Dunaif*, die bei adipösen, insulinresistenten Frauen mit PCOS nach einer hochdosierten Insulininfusion verminderte statt, wie erwartet, erhöhte Androgenkonzentrationen beobachtete (Dunaif A, 1989a).

*Barbieri* konnte in einer Reihe von in vitro Experimenten nachweisen, dass Insulin in den Thekazellen die Produktion von Androgenen stimuliert (Barbieri RL, 1984) (Barbieri RL, 1986). Dies wird wahrscheinlich durch eine Bindung des Insulins an den IGF-I Rezeptor hervorgerufen, denn IGF-I vermehrt die Androgenantwort der Thekazellen auf das luteinisierende Hormon (LH) (Bergh C, 1993). Außerdem ist bekannt, dass Insulin die hepatische Bildung des IGF-Bindeproteins-1 (IGFBP-1) hemmt und es dadurch zu einer Steigerung des freien IGF kommt, was wiederum die Androgenproduktion im Ovar fördert (Conover CA, 1992).

Möglicherweise hat die Hyperinsulinämie auch einen direkten Einfluss auf den Hypothalamus und/oder die Hypophyse und sorgt dort für eine Steigerung der LH-Serumkonzentration, die dann wiederum indirekt die LH-abhängige ovariale Androgensynthese steigert (Dunaif A, 1997), was vermutlich in anomaler LH- und FSH-Freisetzung und demzufolge einer Oligoamenorrhoe endet.

Ein weiterer denkbarer Mechanismus, der die Interaktion zwischen Hyperinsulinämie und Hyperandrogenismus erklärt, beschäftigt sich mit dem SHBG, dem Geschlechtshormon-bindenden Globulin. Das SHBG bindet Testosteron mit einer hohen Affinität, wohingegen Östrogene zwar auch gebunden werden, doch mit niedrigerer Affinität. Eine Vielzahl von Studien weist darauf hin, dass sowohl Insulin als auch der insulinähnliche Wachstumsfaktor direkt die hepatische Produktion von SHBG inhibieren können, was zu einer vermehrten Bioverfügbarkeit des Testosterons führt (Plymate SR, 1988) (Nestler JE, 1991a) (Singh A, 1990). Innerhalb der *Telecom-Studie* konnten *Preziosi et al* eine signifikante reziproke Korrelation zwischen den Nüchterninsulinwerten im Serum und den SHBG-Levels feststellen. Dies gilt sowohl für prä- als auch postmenopausale Frauen, wie auch für schlanke und übergewichtige (Preziosi P, 1993).

Eine andere diskutierte Theorie beschäftigt sich mit der genetischen Assoziation des polyzystischen Ovarsyndroms mit der Insulinresistenz. Die Insulinresistenz im PCOS entsteht wahrscheinlich sekundär zu einem Defekt auf Postrezeptorebene. *Dunaif et al* vermuten, dass bei ~50% der von ihnen untersuchten Frauen mit PCOS eine Störung des Enzyms vorliege, das die Tyrosinkinase des Insulinrezeptors reguliert (Dunaif A, 1995). Das gleiche Enzym ist möglicherweise für die Veränderung der P450c17-Aktivität verantwortlich, das die 17,20 Lyase-Aktivität steigert, was in einer vermehrten Androgenproduktion resultiert (Zhang L, 1995).

Es ist nicht möglich, die beiden oben erwähnten Hypothesen getrennt voneinander zu betrachten. Geht man davon aus, dass Androgene zu einer Insulinresistenz führen können und

dass Insulin seinerseits die ovariäre Androgensynthese stimuliert, dann kommt es bei insulinresistenten Frauen eventuell zu der Ausbildung eines Circulus vitiosus (Moggetti P, 1996).

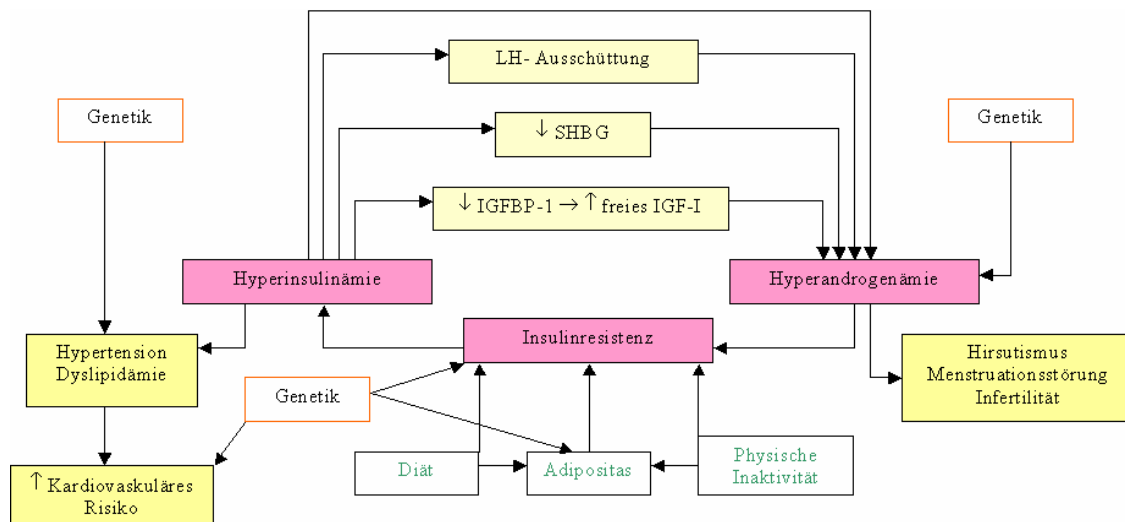


Abbildung 6-3: Die Beziehung zwischen den Androgenlevels und der Insulinresistenz bei Frauen mit PCOS (Livingstone C, 2002)

### 3.6.2.2 Therapie des polyzystischen Ovarsyndroms

Die klassische Therapie von anovulatorischen Frauen mit polyzystischem Ovarsyndrom und Kinderwunsch besteht in der medikamentösen Behandlung durch Gabe des antiöstrogenwirkenden Clomiphen-Zitrats (CC), das zu der Induktion einer Ovulation führt. Clomiphen-Zitrat führt bei 70- 80% der Patientinnen zu einem Eisprung, doch nur bei 33- 45% kommt es zu einer Befruchtung (The ESHRE Capri Workshop, 1997) (The ESHRE Capri Workshop, 1996).

Es gibt mehrere therapeutische Ansätze des polyzystischen Ovarsyndroms, die auf die wahrscheinliche Funktion der Hyperinsulinämie bei der Entwicklung des Hyperandrogenismus und der gestörten Follikelreifung eingehen, weswegen die klassische Therapie hier nicht näher besprochen werden soll.

#### 1. Veränderung der Ernährung

Die schnelle Entwicklung von Adipositas in der 2., 3. und 4. Dekade ist kennzeichnend für das polyzystische Ovarsyndrom (Glueck CJ, 2001c). Eine starke Gewichtszunahme im Alter von 20-24 bis 32-41 Jahren führt zu einem Circulus vitiosus, aus extremer Adipositas mit steigender Insulinresistenz und dementsprechend größerer Hyperinsulinämie (Freemark M, 2001). Eine übermäßige Gewichtszunahme bei Frauen in diesen Jahren sollte die Ärzte alarmieren, einen möglichen Zusammenhang mit dem PCOS und der zugehörigen Endokrinopathie in Betracht zu ziehen (Glueck CJ, 2001c), da die meisten Frauen mit PCOS adipös sind.

Viele Studien konnten eine Verbesserung der Insulinsensitivität und des Gonadotropin- und Androgenmetabolismus (einschließlich der P450c17-Aktivität), Verbesserung von Acanthosis nigricans und eine Wiederherstellung der Reproduktionsfähigkeit bzw. der Ovulation nach Gewichtsreduktion feststellen (Kiddy DS, 1992) (Pasquali R, 1986) (Pasquali R, 1989) (Bates GW, 1982) (Clark AM, 1995) (Holte J, 1995) (Jakubowicz DJ, 1997) (Kiddy DS, 1989). Die Mechanismen, die solchen Verbesserungen zugrunde liegen, können zum einen durch eine Herabsetzung der Insulin stimulierten GnRH-Freisetzung hervorgerufen werden, zum anderen durch eine Reduktion der direkt stimulierenden Effekte des Insulins auf das Ovar und/oder die Nebennieren und zum dritten durch eine Verminderung der Insulin induzierten Unterdrückung von SHBG und IGFBP-1. Zuletzt wurde auch die Rolle des Leptins beleuchtet, dessen Reduktion während restriktiver Nahrungseinnahme vermutlich zu der Deaktivierung der

Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse führt (Poretsky L, 1999).

Nach *Maggio et al* ist allerdings nur eine geringe Zahl von adipösen Menschen in der Lage, auf lange Sicht eine Gewichtsabnahme durch Diät zu erreichen (Maggio CA, 1997), d.h. meist ist die Therapie des PCOS durch alleinige Kalorienreduktion nicht ausreichend.

## 2. Präparate, die die Insulinkonzentration herabsetzen

Der Kaliumkanalöffner Diazoxid, sowie Somatostatinanaloga (z.B. Octreotid) können die pankreatische Insulinsekretion direkt hemmen. Ferner führen sie zu einer Reduktion der Androgenkonzentration, und Octreotid kann bei einigen anovulatorischen Frauen mit PCOS die Ovulation wiederherstellen (Nestler JE, 1990) (Prelevic GM, 1992b) (Fulghesu A, 1995). Eine Langzeitanwendung dieser Präparate kann allerdings zu einer Verschlechterung der Glukosetoleranz führen und dadurch das Diabetesrisiko zusätzlich steigern (Lillioja S, 1993).

## 3. Insulinsensitizer

Das Thiazolidinedion, Troglitazon, setzt die periphere Insulinresistenz herab und wird normalerweise bei der Therapie von Typ-2-Diabetes mellitus wirkungsvoll eingesetzt (Schwartz S, 1998), wobei es zu einer Verbesserung der glykämischen Kontrolle und zu einer Herabsetzung der Insulinkonzentration kommt (Kumar S, 1996). Bei adipösen nicht-diabetischen Personen führt Troglitazon zu einer Steigerung der Glukoseverwertung und verbessert die Insulinsensitivität (Nolan JJ, 1994). *Nolan* und *Berkowitz* vermuten, dass Troglitazon die Entstehung von Typ-2-Diabetes bei insulinresistenten Individuen, einschließlich Frauen mit Gestationsdiabetes, verhindern oder hinauszögern kann (Nolan JJ, 1994) (Berkowitz K, 1996). Bei fettleibigen Frauen mit PCOS, definiert durch Hyperandrogenismus und Oligomenorrhoe oder Amenorrhoe, führt die Einnahme von Troglitazon zu einer Reduktion der Insulinlevels und einer verbesserten Insulinsensitivität. Außerdem kam es bei den Frauen, die diese Therapie anwandten, zu einer Herabsetzung der Konzentration des freien Testosterons im Serum und zu einer Erhöhung der SHBG-Levels, wobei letzteres wahrscheinlich durch einen direkten Einfluss des Insulins ausgelöst wird (Dunaif A, 1996b) (Ehrmann DA, 1997b).

Von Metformin, einem Biguanid, orales Antidiabetikum, das von Patienten mit Typ-2-Diabetes genutzt wird und die Blutzuckerkonzentration herabsetzen kann (Bailey CJ, 1996), weiß man, dass es bei der Therapie des PCOS wirksam ist (Iuorno MJ, 2001) [siehe Tabelle 6-1]. Allerdings sind die meisten Studien observativ und nur von kurzer Dauer, unkontrolliert, mit einer kleinen Fallzahl von Patientinnen, die nicht unbedingt auf Hyperinsulinämie getestet wurden und fast immer Adipositas aufwiesen, sodass es keine eindeutigen Beweise für seine Wirkung gibt. Metformin verbessert, sowohl in der Leber, hier hemmt es die hepatische Glukoseproduktion, als auch in den peripheren Geweben, wo es die Glukoseaufnahme und die Utilisation im Muskelgewebe steigert, die Insulinsensitivität. Durch die Zunahme der Insulinsensitivität reduziert das Metformin die Insulinresistenz, die Insulinsekretion und die Hyperinsulinämie (Dunn CJ, 1995). Außerdem reduziert Metformin bei adipösen Frauen mit PCOS die Serumleptinkonzentration (Morin-Papunen LC, 1998a). Bei fettleibigen Frauen mit und ohne polyzystisches Ovarsyndrom führt die Gabe des Biguanids zu einer Reduktion des Body-Mass-Indexes, des prozentualen Körperfettanteils und der Leptinkonzentration. Bei den Frauen mit PCOS reduziert es zusätzlich noch die Nüchterninsulinkonzentration, das Testosteron und die LH-Levels (Kowalska I, 2001). Eine Behandlung mit Diät oder mit Metformin hat bei Frauen mit PCOS nahezu den gleichen Effekt. Einige Autoren gehen deshalb davon aus, dass der eigentliche Grund für die Verbesserung der Insulinsensitivität unter der Gabe von Metformin die dadurch induzierte Gewichtsabnahme sei. *Diamanti-Kandarakis* und *Moggetti* konnten entgegen dieser Annahme jedoch nachweisen, dass es unter Metformintherapie auch bei adipösen Frauen mit PCOS, die kein Gewicht verlieren, bzw. unabhängig vom Gewichtsverlust, zu einer Reduktion der Hyperinsulinämie und des Hyperandrogenismus kommt (Diamanti-Kandarakis E, 1998) (Moggetti P, 2000). Bei schlanken Frauen mit polyzystischem Ovarsyndrom kam es ebenfalls zu einer solchen Verbesserung (Nestler JE, 1998), die bei Frauen mit und ohne Gewichtsverlust vergleichbar war (Glueck CJ, 1999) (Kolodziejczyk B, 2000). In einer randomisierten Studie von *Pasquali et al* wurden 18 adipöse Frauen mit PCOS einen Monat lang vor der Behandlung und in den folgenden 6 Monaten Therapiedauer auf Diät gesetzt. 10 Frauen wurden mit Metformin behandelt, die verbleibenden 8 Patientinnen nahmen ein Placebo ein. Im Vergleich zu der Placebogruppe kam es in der Metformingruppe zu einer signifikanten Verbesserung des Hirsutismus, der Menstruationsregelmäßigkeit, der Glukose stimulierten Insulinsekretion und der Testosteronkonzentration (Pasquali R, 2000). *Crave* und Kollegen konnten keine Unterschiede

zwischen den Ergebnissen der mit Placebo behandelten Frauen mit polyzystischem Ovarsyndrom und der Metformin-Gruppe feststellen (Crave JC, 1995). In dieser Studie waren alle Frauen stark adipös und wiesen Hirsutismus auf, jedoch zeigten nur 15 von 24 Frauen im Ultraschall polyzystische Ovarien. Möglicherweise stellen sie eine besonders schwierig zu behandelnde Gruppe von Frauen mit PCOS dar.

Die Erhöhung der Insulinsensitivität hat eine Konzentrationsabnahme der Androgene, d.h. Gesamttestosteron, freies Testosteron, Androstendion und DHEAS (Dehydroepiandrosteronsulfat) zur Folge (Velazquez EM, 1994). Dies kann zu einer Reversion von menstrualen Störungen führen und demnach in einer erhöhten Fertilitäts- und Schwangerschaftsrate resultieren (Norman RJ, 2001) (Moghetti P, 2000). Nicht nur eine Fertilitätssteigerung ist bei PCOS-Patientinnen mit der Einnahme von Metformin assoziiert, sondern auch die Reduktion von Spontanaborten im ersten Trimenon scheint eine Folge der Metformintherapie zu sein. *Glueck* und Kollegen untersuchten das Metformin auch bezüglich seiner Auswirkungen auf den Schwangerschaftsausgang bei Frauen mit PCOS (Glueck CJ, 2002c) (Glueck CJ, 2001a) (Glueck CJ, 2002b). In einer Studie wurden 72 Frauen mit Oligoamenorrhoe und PCOS mit 2.55g Metformin pro Tag behandelt und dessen Einnahme auch während der Schwangerschaft beibehalten. Unter den 84 Feten hatte es bis zum Zeitpunkt der Studie schon 63 normale Geburten ohne kongenitale Anomalien (75%) und 14 Spontanaborte im ersten Trimenon (17%) gegeben. Bei vorangegangenen Schwangerschaften dieser Frauen, damals ohne Metformin, hatten 40 von ihnen insgesamt 100 Schwangerschaften. Von diesen 100 Feten waren 34 Lebendgeburten, bei den restlichen 62 kam es im ersten Trimenon zu Spontanaborten. Bei diesen 40 Frauen kam es in der Studie zu insgesamt 46 Schwangerschaften (47 Feten), darunter 33 Lebendgeburten (70%) und 12 Spontanaborten (26%). Gestationsdiabetes entwickelte sich in 4% der Schwangeren versus 26% bei vorangegangenen Schwangerschaften ohne Metformintherapie (Glueck CJ, 2002c). In einer zweiten Studie der Arbeitsgruppe um *Glueck*, die insgesamt 295 Frauen bzw. 328 Schwangerschaften umfasste, wurde die Rate der Spontanaborte unter der Gabe von Metformin von 65% auf 16% reduziert (Glueck CJ, 2002b). Bisher hat es noch keine randomisierten, Placebo-kontrollierten, klinische Doppel-Blind-Studien gegeben, die Metformin in bezug auf Spontanaborte untersuchten, sodass die Versuchsergebnisse von *Glueck* mit Vorbehalt zu betrachten sind. Es sieht so aus, dass Metformin in der Schwangerschaft keine teratogenen Eigenschaften hat (Glueck CJ, 2001a) (Glueck CJ, 2002b) (Jakubowicz DJ, 2002), doch auch hier mangelt es an klinische kontrollierten, verblindeten Studien mit einer Fallzahl, die die Beantwortung dieser Fragestellung erlaubt.

### 3.6.2.3 PCOS und Diabetes

*Dunaif et al.* estimieren die Prävalenz, eines durch PCOS ausgelösten Diabetes anhand einer mathematischen Extrapolation von verschiedenen Daten (Dunaif A, 1997). Basierend auf der Prävalenz von Glukoseintoleranz bei Frauen der Allgemeinbevölkerung (Harris MI, 1987), der Prävalenz von IGT bei Frauen mit PCOS von 20% (Dunaif A, 1987) und der vermuteten Prävalenz von PCOS (~ 5%), kann man daraus schließen, dass die durch PCOS hervorgerufene Insulinresistenz bei prämenopausalen Frauen in ungefähr 10% der Fälle zu einem Typ-2-Diabetes mellitus führt. Die Prävalenz von undiagnostiziertem Diabetes ist bei Frauen mit PCOS ungefähr 7mal so groß wie bei normalen prämenopausalen Frauen der US-Allgemeinbevölkerung (Legro RS, 1999).

*Lewy* und Kollegen untersuchten weibliche Jugendliche mit polyzystischem Ovarsyndrom und stellten schon zu einem frühen Zeitpunkt des Syndroms metabolische Störungen fest. Es kam zu einer etwa 50%igen Herabsetzung der peripheren Insulinsensitivität, hepatischer Insulinresistenz und kompensatorischer Hyperinsulinämie. Die Autoren sind der Ansicht, dass diese Beobachtungen möglicherweise ein erhöhtes Risiko eines Typ-2-Diabetes mellitus bei Jugendlichen mit PCOS voraussagen können (Lewy VD, 2001). Die *American Diabetes Association*, wie auch andere, stellte einen Trend zu vermehrtem Auftreten von Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen fest, wobei häufig Mädchen davon betroffen sind, insbesondere Mädchen mit Hyperandrogenismus, Menstruationsunregelmäßigkeiten und Acanthosis nigricans (American Diabetes Association, 2000a) (Libman I, 1999).

Tabelle 6-1: Therapie des PCOS

Autor, Jahr	Studiendesign	Fallzahl/PCOS	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Nüchtern-insulin (mU/l)	Menstruationszyklus der Frauen	Therapie mit Metformin	Dauer (Monate)	Frauen mit reg. Zyklen	Wirkung auf BMI, freies T, NI
(Crave 1995)	JC, KKS, randomisiert doppel-blind	24 K, HA	32.7	23	Reg: 16, Irreg: 2, Oligo: 4, Ameno: 2	P: Diät M: Diät + 850mg 2/d	4	P: 1/2 (50%) M: 2/2 (100%)	↔ BMI ↔ f ↔ NI
(Diamanti-Kandarakis 1998)	E, PS	16 K, HA, US	33.6 (alle > 27)	17.4	Oligo- oder Amenorrhoe	D + 850mg 2/d	6	7/13 (54%)	↔ BMI ↓ f T NI
(Morin-Papunen 1998b)	LC, PS	31 (20 vollendet), K, HA, US	31.5	17.3	Reg: 4, Irreg: 3, Oligo: 9, Ameno: 4	500 mg 3/d	4-6	11/16 (68,8%)	↔ BMI, ↓ f T, NI
(Glueck 1999)	CJ, PS	43, K, HA, US	36.3	25	Amenorrhoe	500- 850 mg, 3/d	1-24, Ø 6	39/43 (91%)	↓ BMI, ↓ f T NI
(Moggetti 2000)	P, A: KKS, randomisiert, doppel-blind, B: PS	A: 23, B: 32 (18 A + 14), K, HA	27.1, 29.2	15.2, 18.8	A: Irreg: 3, Oligo: 20, B: Oligo: 32	500 mg, 3/d	A: 6, B: 4-26, Ø 11	M:5 vs P:0, 13/32 (41%)	↔ BMI, ↓ f ↔ NI
(Kolodziejczyk B, 2000)	PS	39, K, HA	32.5	26.6, (alle >17)	Oligo- oder Amenorrhoe	500 mg, 3/d	3	↑ Zykl.frequenz ↓ Länge von 56 auf 36 Tage	↓ BMI, ↓ f T NI
(Pasquali 2000)	R, KKS, randomisiert, doppel-blind	20 PCOS, 20 Kontrolle, K, HA, US	39.8, (alle > 28)	43, 30	PCOS: Oligo- und Amenorrhoe Kontrolle: regulär	P: Diät, M: Diät+850 mg, 2/d	3	↑ Zykl.frequenz in Gruppe M+P, Effekte M > P	P: ↓ BMI, ↔ gesamt, NI *, ↔ BMI, ↓ gesamt, ↓ NI
(Glueck 2001b)	CJ, PS	11, K, HA	33.6	Nicht untersucht	Oligo: 6, Ameno: 5	D + 500- 850 mg, 3/d	3	10/11 (91%)	BMI *, f T *, NI
(Ibanez 2001)	L, PS	18, K, HA	21.4	16.6	Oligo- oder Amenorrhoe	1275 mg/d	3	16/18 (89%) 4 Monate, 18/18 (100%) 6 Monate	↔ BMI, ↓ gesamt, ↓ NI
(Vrbikova 2001)	J, PS	24, K, HA	25.9	Nicht untersucht	Oligo: 16, Ameno: 18	1000 mg/d	3	14/24 (58%)	↔ BMI, ↔ gesamt, NI *
(Fleming 2002)	R, KKS, randomisiert, doppel-blind	94, P: 47, M: 45, K, HA, US	35.2	16.8	Oligo- menorrhoe	P, M: 850mg, 42 wollten keine Sw und nahmen hormonale Kontrazeption	3	O 30/47 (64%) Sw 1/19 (5.3%), O 37/45 (82%) Sw 4/23 (17.4%)*	↔ BMI, ↓ f T NI
(Nestler 1998)	JE, KKS, randomisiert, einfach-blind	61, P: 26, M: 35, K, HA, US	32.3	19	Oligo- menorrhoe	P, M: 500mg 2/d, P+M: bei Anovulation bis 34. Tag Gabe von 50 mg CC	3	O 1/26 (4%), O 12/35 (34%), P+CC: O 2/25 (8%), M+CC: O 19/21 (90%)	↔ BMI, ↓ f T NI
(Ehrmann 1997)	DA, PS	13, K, HA, US	39.9	17.1	Oligo- menorrhoe	Troglitazon: 400mg/d	3	Nicht untersucht	↔ BMI, ↓ f T NI

Legende: **KKS** kontrollierte klinische Studie, **PS** prospektive unkontrollierte Studie, **K** klinische Merkmale, **HA** Hyperandrogenismus, **US** Ultraschall, **Reg** regulärer Menstruationszyklus, **Irreg** irregulärer Menstruationszyklus, **Oligo** Oligomenorrhoe, **Amen** Amenorrhoe, **M** Metformin, **P** Placebo, **CC** Clomiphencitrat, **D** Diät, **f T** freies Testosteron, **NI** Nüchterninsulin, **BMI** Body-Mass-Index, **O** Ovulation, **Sw** Schwangerschaft, ↔ unverändert durch Behandlung, ↑ vermehrt durch Behandlung, ↓ vermindert durch Behandlung,

### 3.7 Schwangerschaft

#### 3.7.1 Physiologische Veränderungen des Glukosehaushaltes

##### 3.7.1.1 Glukosetoleranz

Die normale Schwangerschaft ist eine Stresssituation für das Gleichgewicht des Kohlenhydratstoffwechsels (Kuhl C, 1998). Es kommt zu der Entwicklung einer Insulinresistenz, die durch eine vermehrte Insulinsekretion ausgeglichen wird, wodurch Veränderungen der Glukosetoleranz verhindert werden (Ryan EA, 1985) (Buchanan TA, 1990). Die Glukoseproduktion wird um 30% gesteigert, die Insulinsensitivität erfährt einen progressiven Rückgang um 60% und, damit verbunden, kommt es zu einer 3.0-3.5fachen Steigerung der Insulinantwort bis zur 34.-36. Schwangerschaftswoche (Catalano PM, 1999).

Die Veränderungen des Kohlenhydratmetabolismus in der frühen Schwangerschaft stehen in engem Zusammenhang mit dem Zuwachs an maternalem Fettgewebe, das zu einem späteren



Zeitpunkt der Gravidität und während der Stillzeit als Energiequelle zur Verfügung steht. Gravide Frauen weisen eine erhöhte Konzentration der Lipide auf. Sowohl die Fettsäuren als auch die Ketonkörper treten vermehrt auf und dienen anstelle von Glukose als Substrat für den mütterlichen Energiestoffwechsel. Dadurch kann der Glukoseverbrauch in den mütterlichen Geweben eingeschränkt und beim Feten erhöht werden (Bikas D, 1999). Denn besonders in der späten Schwangerschaft sind diese maternalen metabolischen Veränderungen wichtig, um Glukose für den fetoplazentaren oxidativen Bedarf bereitzustellen (Battaglia FC, 1978). Glukose ist nämlich die wichtigste Energiequelle des Feten, sie passiert die Plazenta durch erleichterte Diffusion (Lang U, 2002).

### 3.7.1.2 *Insulinsekretion*

Während der Gravidität wird die Insulinsekretion gesteigert, um die physiologische Insulinresistenz bzw. die verminderte Insulinsensitivität zu kompensieren (Ryan EA, 1985) (Buchanan TA, 1990). In der Spätschwangerschaft steigt der Insulinbedarf um 80% (Bikas D, 1999). Eine gesunde  $\beta$ -Zelle im Pankreas toleriert diesen Stress und reagiert in der Schwangerschaft mit einer Hyperplasie und Hypergranulation (Lang U, 2002). Die Mutter befindet sich, aufgrund der ständig wachsenden Nachfrage des Feten nach Energie, in einer katabolen Stoffwechsellage. So müssen sich die pankreatischen Zellen den wandelnden Verhältnissen anpassen, d.h. die Insulinsynthese und Sekretion nach dem maternalen Zustand nach Nahrungskarenz oder -aufnahme richten, was als angepasster Hyperinsulinismus beschrieben wird (Lang U, 2002).

### 3.7.1.3 *Insulinwirksamkeit*

Durch den gesteigerten Energiebedarf des schnell wachsenden Feten kommt es in der Schwangerschaft zu einer Veränderung des Energiehaushaltes, der normalerweise mit einer herabgesetzten Insulinsensitivität einhergeht (Abrams B, 1999). So kommt es zu der Entwicklung einer Insulinresistenz, die sich im Regelfall kurz nach der Entbindung wieder normalisiert. Die hohen Schwangerschaftskonzentrationen von einigen Hormonen (Östrogenen, Progesteron, Kortisol, Prolaktin und humanes Plazentalaktogen) tragen sicherlich zu der verminderten peripheren Insulinwirksamkeit bei (Butte NF, 2000) (Abrams B, 1999).

Durch die Studien von *Friedman et al.* an schwangeren Frauen mit normaler Glukosetoleranz und Gestationsdiabetes, sowie einer nichtschwangeren Kontrollgruppe, konnten einige Defekte der Insulinsignalkaskade in der späten Schwangerschaft dargestellt werden (Friedman JE, 1999). Schwangere Frauen scheinen das Insulinrezeptorsubstrat-1 (IRS1) vermindert zu exprimieren. Dabei läuft die Downregulation während der Gravidität parallel zu der herabgesetzten Fähigkeit des Insulins, weitere Stufen der Signalkaskade zu induzieren. Dies führt *in vitro* zu einem Herabsetzen der Insulin stimulierten Aufnahme von 2-Desoxyglukose. Neben dem oben genannten Mechanismus zeigen Frauen mit Gestationsdiabetes noch eine Verringerung der Fähigkeit der Untereinheit des  $\beta$ -Insulinrezeptors zur Autophosphorylierung an Tyrosinresten. Dieser zusätzliche Defekt der Insulinsignalkaskade resultiert in einer, verglichen mit nichtdiabetischen schwangeren Frauen, 25% geringeren Glukosetransportaktivität in der Muskulatur.

In der Schwangerschaft gibt es neben dem hypophysären Wachstumshormon (GH) auch eines plazentaren Ursprungs. Im letzten Trimenon kommt es zu einer nahezu vollständigen Suppression des hypophysären Wachstumshormons durch Glukose, sodass das noch im mütterlichen Blut zirkulierende GH fast ausschließlich aus der Plazenta entstammt (Patel N, 1995). Bezüglich der Rezeptorbindung und den biologischen Eigenschaften ähneln sich die beiden sehr stark. Das plazentare Wachstumshormon wird mit dem HPL (humanen Plazentalaktogen) für die spezifischen Umstellungen des Intermediärstoffwechsels in der Schwangerschaft, besonders der gesteigerten Insulinresistenz oder der vermehrten Lipolyse, verantwortlich gemacht (Bikas D, 1999).

Auch Leptin, ein von den Fettzellen produziertes Hormon, ist bezüglich eines möglichen Zusammenhanges mit den Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei schwangeren Frauen untersucht worden. Wegen der reichen Anzahl an Leptinrezeptoren in verschiedenen maternalen Geweben und der Erkenntnis, dass Leptin auch in der Plazenta produziert und dann

sowohl in den fetalen als auch mütterlichen Kreislauf sezerniert wird (Masuzaki H, 1997), vermutet man eine physiologische und pathophysiologische Rolle in der Schwangerschaft (Holness MJ, 1999) (Henson MC, 2000), was bis dato jedoch noch nicht bewiesen werden konnte. Bei schwangeren Frauen sind die Plasmaleptinlevels signifikant höher als die der nichtgraviden Kontrollen (Masuzaki H, 1997) (Butte NF, 1997) (Schubring C, 1997). Dabei ist die Plasmakonzentration im ersten Trimester der Schwangerschaft doppelt so hoch wie die im nicht schwangerem Zustand. Im zweiten und dritten Trimester steigt sie bis auf ca. 35ng/dl an und kehrt innerhalb von 24 Stunden nach der Entbindung wieder zu dem Ausgangswert zurück (Masuzaki H, 1997). Bei Gestationsdiabetikerinnen, besonders bei denen, die mit Insulin behandelt werden, konnte eine vermehrte plazentare Expression von Leptin-mRNA beobachtet werden (Lepercq J, 1998) (Lea RG, 2000). Bei diesen Patientinnen ist die Leptinkonzentration sowohl im Plasma, als auch im Plazentagewebe erhöht. Andererseits ist die Leptinkonzentration bei Frauen mit einer leichten Form des Gestationsdiabetes im Vergleich zu Frauen mit normaler Glukosetoleranz, nach Adjustierung auf BMI und Nüchterninsulinlevel, geringer (Festa A, 1999). So betrug die Leptinkonzentration von Gestationsdiabetikerinnen (n=21) während der Schwangerschaft im Durchschnitt  $21.7 \pm 6.7$  versus  $26.2 \pm 12.3$ ng/ml bei normalen Schwangeren (n=28). Nach der Gravität sank das Level in beiden Gruppen signifikant ab,  $17.5 \pm 9.6$  versus  $21.5 \pm 12.6$ ng/ml. Bei nicht-schwangeren Frauen scheint die Leptinkonzentration nicht mit der Glukosetoleranz verbunden zu sein, da sich der Level des Leptins auch bei Veränderungen der Glukosetoleranz nicht verändert (Haffner SM, 1996c) (Saad MF, 1997). In einer experimentellen Tierstudie von Yamashita und Mitarbeitern kam es bei Tieren mit einer Mutation des Leptinrezeptors zu einer spontanen Entwicklung von Gestationsdiabetes während der Schwangerschaft. Interessanter Weise konnte die Entstehung eines Diabetes durch die Gabe von Leptin verhindert werden (Yamashita H, 2001). Hierbei untersuchten die Wissenschaftler die Energieaufnahme, Glukose- und Insulintoleranz und das fetale Wachstum bei graviden db/+ (heterozygot für den Leptinrezeptor) und +/+ (Wild-Typ) Mäusen, die in der späten Schwangerschaft mit humanem Leptin-IgG behandelt wurden. Leptin sorgte für eine Verringerung der Nahrungsaufnahme und der Adipositas bei den schwangeren heterozygoten Mäusen, die den Veränderungen der +/+ Mäuse ähnlich waren und führte zu einer signifikanten Reduktion der Gewichtszunahme. Die maternalen Glukoselevels waren während des Glukose- und Insulinbelastungstests deutlich herabgesetzt. Ferner wurde die Insulinresistenz bei den schwangeren db/+ Mäusen durch eine verbesserte Signaltransduktion des Muskelinsulins auf dem Level des IRS-1 vermindert (Yamashita H, 2001). Noch einige andere Studien haben den Einfluss des Leptins auf den Kohlenhydratstoffwechsel untersucht und konnten feststellen, dass die Insulinsensitivität durch den Einfluss von Leptin gesteigert wird, wobei Leptin direkt die mit IRS-1 assoziierte Phosphoinositol-3-Kinase-Aktivität stimuliert (Sivitz WI, 1997) (Brazilai N, 1997).

Neuerdings wird auch das erst kürzlich entdeckte Hormon Resistin als ein möglicher, von der Plazenta herrührender, Regulator des Glukosestoffwechsels in Betracht gezogen (Sagawa N et al., 2002) (Yura S, 2003). Resistin ist ein von den Adipozyten stammendes Hormon, von dem man annimmt, dass es die Insulinsensitivität vermindert und die Plasmaglukosekonzentration erhöht und dadurch zu der Entstehung eines Typ-2-Diabetes mellitus beiträgt (Steppan CM, 2001). Ferner scheint Resistin eine Verbindung zwischen dem Bestehen von Adipositas und der Insulinresistenz darzustellen (Flier JS, 2001). Sagawa et al. konnten Beweise dafür liefern, dass Resistin auch von der Plazenta produziert wird und somit wahrscheinlich Einfluss auf die maternale Glukoseregulation in der Schwangerschaft nimmt (Sagawa N et al., 2002).

Die Genexpression von Leptin in der reifen Plazenta ist im Vergleich zu der im Choriongewebe während des ersten Trimesters deutlich herabgesetzt (Yura S, 1998) (Masuzaki H, 1997). Im Gegensatz dazu scheint die Genexpression des Resistins im Laufe der Schwangerschaft anzusteigen und ist bei der reifen Plazenta deutlich höher als anfangs, wie eine Northern Blot Analyse von Yura und Kollegen beweisen konnte (Yura S, 2003). Die Autoren nehmen an, dass genau diese Veränderungen in der Genexpression beider Hormone zu der Herabsetzung der Insulinsensitivität bei Frauen in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft führen (Yura S, 2003). Es wird außerdem vermutet, dass Resistin zu der Entwicklung einer Insulinresistenz beiträgt (Flier JS, 2001) und somit dem Effekt von Leptin, einer Steigerung der Insulinsensitivität (Ogawa Y, 1999), entgegenwirkt. Doch konnten sich diese Vermutungen bisher noch nicht bestätigen.

## 3.7.2 Gestationsdiabetes

### 3.7.2.1 Pathogenese und Pathologie

#### 3.7.2.1.1 Pathogenese und Pathologie im Allgemeinen

Gestationsdiabetes wird definiert als jeglicher Grad der Glukoseintoleranz, der zum ersten Mal während der Schwangerschaft erkannt und diagnostiziert wird (Metzger BE, 1998). Die Definition gilt wenn Insulin-Therapie angewandt wird, bei der Therapie durch Diät und vor allem auch dann, wenn sich der Diabetes nach der Schwangerschaft wieder zurückbildet oder aber persistiert.

Während einer normalen Schwangerschaft wird die erhöhte Insulinresistenz durch eine Steigerung der Insulinsekretion der  $\beta$ -Zellen des Pankreas kompensiert. Wenn die periphere Insulinresistenz mit einer inadäquat niedrigen Insulinsekretion gekoppelt ist, kommt es zu der Entwicklung von Gestationsdiabetes, der bei 3-7% aller nicht-diabetischen Schwangeren auftritt (Kim C, 2002b). Die meisten Studien geben eine Prävalenz zwischen 1 und 14% an. Die Prävalenzzahlen sind dabei abhängig von der untersuchten Population und den verwendeten diagnostischen Kriterien (American Diabetes Association, 2003) [siehe Tabelle 7-1]. *Ferrara et al.* verglichen in einer Querschnittsstudie die, anhand der *Carpenter* und *Coustan*- bzw. der *National Diabetes Data Group* (NDDG)-Kriterien, estimierte Prävalenz von Schwangerschaftsdiabetes in einer Kohorte von 28330 Frauen im Alter zwischen 14-49 Jahren, die 1996 ein Kind bekamen. Insgesamt betrug die Prävalenz von Gestationsdiabetes 3.2% (NDDG) und 4.8% (Carpenter und Coustan), wobei die Prävalenz unabhängig von dem Schwellenwert mit dem Alter anstieg (Ferrara A, 2002). Die altersangepasste Prävalenz zeigte ethnische Unterschiede. Bei Asiaten war die Prävalenz mit 5.0 (NDDG) und 7.4% (Carpenter und Coustan) am höchsten, gefolgt von Frauen spanischer Abstammung mit 3.9 und 5.6%, Afro-Amerikanerinnen mit 3.0 und 4.0% und Weißen mit der niedrigsten Prävalenz von 2.4 bzw. 3.8%. Die *American Diabetes Association* beschloss im Jahr 2000, die neuen *Carpenter* und *Coustan*-Kriterien mit einem niedrigeren Schwellenwert anzuwenden, wodurch die gemessene Prävalenz des Gestationsdiabetes durchschnittlich um 50% gestiegen ist. Asiatinnen haben laut dieser Studie die höchste Prävalenz von Diabetes in der Schwangerschaft, was eine Studie von *Gunton* und Kollegen bestätigen konnte (Gunton JE, 2001). In dieser Studie zeigten Asiatinnen trotz eines, im Vergleich zu weißen Schwangeren, signifikant niedrigeren Körpermasse-Indizes, eine höhere Diabetesprävalenz. Hinsichtlich der Ätiologie konnten keine Unterschiede nachgewiesen werden, da sich sowohl die Insulinresistenz als auch die Insulinsekretion der  $\beta$ -Zellen zwischen Gestationsdiabetikerinnen beider Gruppen nicht signifikant unterschieden.

Die wichtigsten Risikofaktoren für einen Gestationsdiabetes sind BMI  $>25\text{kg/m}^2$ , Typ-2-Diabetes in der Familie (besonders bei Verwandten ersten Grades), Alter über 25 Jahre, Multiparität, vorangegangener Gestationsdiabetes und bereits ein makrosomes oder für das Gestationsalter großes Kind ( $>4000\text{g}$ ). Als zusätzliche Risikofaktoren gelten gestörte Nüchternglukose (110-125mg/dl), vorangegangene gestörte Glukosetoleranz (2-h OGTT von 140-199mg/dl), das polyzystische Ovarsyndrom und die ethnische Zugehörigkeit (Glueck CJ, 2002a). Frauen mit diesen Charakteristika sollten sich bei einer Schwangerschaft so schnell wie möglich einem Glukosetest unterziehen. Sollte bei diesen Frauen, beim ersten Test kein Gestationsdiabetes vorhanden sein, so wird empfohlen, den Test zwischen der 24. und 28. Woche zu wiederholen (American Diabetes Association, 2003).

Schon die Präsenz einer Hyperglykämie ( $>105\text{ mg/dl}$ ) im nüchternen Zustand ist möglicherweise mit einem erhöhten intrauterinen Sterbe-Risiko des Feten während der letzten 4-8 Schwangerschaftswochen assoziiert. *Schaefer-Graf et al.* untersuchten, ob es einen Zusammenhang zwischen kongenitalen Anomalien und den Ausgangswerten der Nüchternglukose bei Schwangerschaften von Gestationsdiabetikerinnen oder Frauen mit Typ-2-Diabetes mellitus gibt. Die Daten von den Kindern, die nach der 20. Schwangerschaftswoche auf die Welt kamen, wurden hinsichtlich vor der Krankenhausentlassung aufgetretener Malformationen überprüft. Die anfängliche Nüchternglukosekonzentration im Serum und die Levels des glykosylierten Hämoglobins war in den Schwangerschaften mit größeren ( $n=143$ ) und kleineren ( $n=112$ ) Fehlbildungen und genetischen Syndromen ( $n=9$ ), im Vergleich zu den Schwangerschaften ohne Anomalien ( $n=3895$ ), signifikant höher (Schaefer-Graf UM, 2000). Bei den Kindern mit größeren Fehlbildungen ist das am häufigsten betroffene Organsystem das kardiale (37.6%), gefolgt vom muskuloskeletalem (14.7%) und dem Zentralnervensystem

(9.8%). Die Nüchtern glukoselevels bei den Schwangerschaften, die mit kongenitalen Anomalien in multiplen Organsystemen einhergingen (16%), waren im Vergleich zu den Fehlbildungen, die nur ein Organsystem betrafen, signifikant höher. Durchschnittlich beträgt die Nüchtern glukosekonzentration bei Fehlbildung multipler Organsysteme  $166 \pm 64$  mg/dl versus  $141 \pm 55$  mg/dl bei einem versus  $115 \pm 38$  mg/dl bei keinem betroffenen Organsystem. Das heißt, eine höhere Glukosekonzentration im nüchternen Zustand ist mit einem höheren fetalen Malformationsrisiko verbunden. Die angeborenen Anomalitäten der Nachkommen von Frauen mit Gestationsdiabetes oder von Frauen mit Typ-2-Diabetes betreffen die gleichen Organsysteme, die auch bei Typ-1 Diabetes mellitus in Mitleidenschaft gezogen werden (Schaefer-Graf UM, 2000).

Obwohl milde Formen von Gestationsdiabetes mit niedrigeren Nüchtern glukosewerten nicht mit erhöhter perinataler Sterblichkeit assoziiert sind, ist in allen Fällen mit einem erhöhten Risiko fetaler Makrosomie zu rechnen. Neonatale Hypoglykämie, Gelbsucht, Polyglobulie und Hypokalzämie können zusätzlich den Schwangerschaftsdiabetes verkomplizieren (Kjos SL, 1999). Die antepartum Morbidität der Frauen mit Gestationsdiabetes ist weitestgehend auf ein vermehrtes Auftreten von hypertensiven Störungen begrenzt. Es gibt überzeugende Studien, die von einer Assoziation mit Präeklampsie ausgehen (Sermer M, 1998) (Joffe GM, 1998), andere, umstrittenere Studien favorisieren die Theorie der schwangerschaftsinduzierten Hypertension (Roberts R, 1998). Für Frauen mit Gestationsdiabetes gelten dafür die normalen, in den meisten Kliniken unterschiedlichen, diagnostischen Kriterien und Behandlungsmaßnahmen (Kjos SL, 1999). Auch das Auftreten von Harnwegsinfekten (bei  $\geq 30\%$ ) und das Entstehen eines Hydramnion sind mit maternalem Gestationsdiabetes assoziiert (Chisolm GM 1992).

Schwangerschaftsdiabetes allein ist keine Indikation für einen Kaiserschnitt, trotzdem ist der Gestationsdiabetes mit einer größeren Häufigkeit operativer Entbindungen assoziiert. Die Sectiorate ist bei Gestationsdiabetikerinnen mehr als doppelt so hoch wie bei Schwangeren mit normaler Glukosetoleranz (Naylor CD, 1996) (Placek PJ, 1988) (Landon MB, 1990). Die hohe Rate an Kaiserschnitten resultiert zum einen aus dem vermehrten Auftreten fetaler Makrosomie (Conway DL, 1998), zum anderen aber möglicherweise aus der Veränderung der geburtshilflichen Handhabung, die aufgrund des ärztlichen Wissens über die Erkrankung der Mutter hervorgerufen wird (Naylor CD, 1996).

### 3.7.2.1.2 Glukosetoleranz

Tabelle 7-1: Grenzwerte zur Diagnose des Gestationsdiabetes

Ein Gestationsdiabetes liegt definitionsgemäß vor, wenn mindestens zwei der unten genannten Grenzwerte überschritten werden. Bei einem erhöhten Wert spricht man von einer „impaired glucose tolerance“. Bisher gibt es keine allgemeingültigen Diagnosewerte, sodass gerade Grenzfälle in verschiedenen Einrichtungen unterschiedlich behandelt werden.

Diagnosekriterium	Nüchternwert	1 h OGTT	2 h OGTT	3 h OGTT
NDDG	>105 mg/dl	>190 mg/dl	>165 mg/dl	>145 mg/dl
Carpenter Coustan	> 95 mg/dl	>180 mg/dl	>155 mg/dl	>140 mg/dl
DDG	> 90 mg/dl	>180 mg/dl	>155 mg/dl	

### 3.7.2.1.3 Insulinsekretion

*Catalano et al.* charakterisierten die metabolischen Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels während der Schwangerschaft in einer Fall-Kontrollstudie mit 16 Frauen. Mittels der hyperglykämisch-euglykämischen Clamp-Technik untersuchten sie die Glukoseparameter vor der Konzeption, in der 12.-14. und in der 34.-36. Schwangerschaftswoche. Sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in der Gruppe der Gestationsdiabetikerinnen zeigte sich eine deutliche Erhöhung der Insulinantwort der ersten Phase, wobei zu bemerken ist, dass die Gestationsdiabetikerinnen (n=10) bereits vor der Konzeption höhere Werte aufwiesen als die Frauen der Kontrollgruppe (n=6), doch die

Insulinsekretion während der Schwangerschaft sehr viel geringer anstieg, als die der normalen Frauen (Catalano PM, 1993). Die Gruppe der Gestationsdiabetikerinnen setzte sich aus Frauen zusammen, die bereits in der vorhergehenden Schwangerschaft an einem GDM erkrankt waren oder die aufgrund von Verwandten ersten Grades mit Typ-2-Diabetes mellitus oder gestörten Glukosetoleranzwerten in der Vorschwangerschaft unter einem stark erhöhten Risiko standen, einen Gestationsdiabetes zu entwickeln. Die andere Gruppe der Frauen stand unter keinem besonderen Risiko und hatte in vorangegangenen Schwangerschaften keine Abweichungen der Glukosenormwerte gezeigt.

Frauen mit Gestationsdiabetes zeigen, im Vergleich zu normalen Schwangeren stärker erhöhte Nüchterninsulinkonzentrationen (Catalano PM, 1993) (Catalano PM, 1999) (Xiang AH, 1999).

Nach einem Schwangerschaftsdiabetes ist eine verminderte Insulinsekretion voraussagend für einen Typ-2-Diabetes mellitus (Damm P, 1992) (Metzger BE, 1993) (Buchanan TA, 1999b). Hierbei wird der  $\beta$ -Zelldefekt bei einem kleinen Teil der Frauen möglicherweise durch Autoimmunität im Pankreas ausgelöst. Der Grund für diese Funktionsstörung ist bei der Mehrzahl der Gestationsdiabetikerinnen, die keine zirkulierenden Antikörper gegen Inselzell-Antigene aufweisen, jedoch noch immer unklar (Steel JM, 1980).

#### 3.7.2.1.4 Insulinwirksamkeit

Durch das euglykämische Clamp-Verfahren konnten *Ryan et al.* bei Frauen mit Gestationsdiabetes im Vergleich zu Schwangeren mit NGT in der späten Schwangerschaft eine Sensitivitätsminderung um 40% messen (Ryan EA, 1985). In der oben bereits beschriebenen Studie konnten *Catalano* und Kollegen ebenfalls eine Sensitivitätsminderung während der Schwangerschaft feststellen, die sich am deutlichsten bei den Gestationsdiabetikerinnen zeigte (Catalano PM, 1993). Während einer Insulininfusion kommt es bei den Schwangeren mit Diabetes, im Vergleich zu normalen Frauen gleichen Gewichts, zu einer Herabsetzung der Suppression der hepatischen Glukoseproduktion, wodurch auf eine verminderte Insulinsensitivität hingewiesen wird (Catalano PM, 1993) (Catalano PM, 1999) (Xiang AH, 1999).

Zusätzlich zeigen Gestationsdiabetikerinnen schon zum Zeitpunkt der Konzeption, im Vergleich zu schwangeren Frauen mit normaler Glukosetoleranz, eine deutlich niedrigere Insulinsensitivität, wobei die Signifikanz im Laufe der Gravidität weiter abnimmt (Catalano PM, 1994).

*Xiang* und Mitarbeiter zeigten in ihrer Studie eine signifikante Korrelation zwischen der Konzentration an freien Fettsäuren im nüchternen Zustand und der Glukoseproduktion in der Leber (Xiang AH, 1999). Dies lässt vermuten, dass auch bei Gestationsdiabetikerinnen freie Fettsäuren zur hepatischen Insulinresistenz beitragen.

#### 3.7.2.2 *Gestationsdiabetes und Typ-2-Diabetes mellitus*

Die größte Komplikation des Gestationsdiabetes mütterlicherseits ist das lebenslang bestehende Diabetes-Risiko, das mindestens 50% höher zu sein scheint, als die Prävalenz des Typ-2-Diabetes in der Allgemeinbevölkerung (Buchanan TA, 1999a). Die Zahlen bezüglich des Gestationsdiabetes und einer nachfolgenden Inzidenz des Typ-2-Diabetes variieren sehr stark. *Kim et al.* führten eine systematische Review von 28 Studien durch (Kim C, 2002b). Die kumulative Inzidenz von Typ-2-Diabetes reichte von 2.6% (Catalano PM, 1991) bis 70% (Mohamed N, 1998) in Studien, die Frauen von 6 Wochen (Ko G, 1999) bis 28 Jahre (O'Sullivan J, 1991) postpartum begleiteten. Insgesamt scheinen Frauen verschiedener ethnischer Herkunft nach der Diagnose des Gestationsdiabetes mit der gleichen Progressionsrate einen Typ-2-Diabetes mellitus zu entwickeln. Die kumulative Inzidenz des Typ-2-Diabetes erhöht sich deutlich innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Entbindung und scheint nach 10 Jahren ein Plateau zu erreichen, wonach sie nur noch langsam ansteigt. Der am stärksten mit Typ-2-Diabetes mellitus assoziierte Faktor ist eine erhöhte Nüchternglukosekonzentration während der Schwangerschaft, die selber wiederum von der ethnischen Abstammung beeinflusst zu sein scheint (Kim C, 2002b) (Steinhart JR, 1997). *Damm* und Kollegen untersuchten in einer prospektiven Studie 241 dänische Frauen mit vorangegangenen Gestationsdiabetes, der mit Diät behandelt worden war, und 57 Frauen mit

normaler Glukosetoleranz während der Schwangerschaft (Damm P, 1992). Bei 17.4% der Frauen mit Gestationsdiabetes entwickelte sich innerhalb der nächsten 2-11 Jahre ein manifester Diabetes (3.7% Typ-1 Diabetes, 13.7% Typ-2-Diabetes), 17% zeigten eine gestörte Glukosetoleranz. Im Gegensatz dazu kann es in der Kontrollgruppe bei 5.3% zu einer gestörten Glukosetoleranz und keine der Frauen entwickelte einen Diabetes (Damm P, 1998).

Frauen, die unter dem erhöhten Risiko stehen, einen Diabetes zu entwickeln, sollten Adipositas, physische Inaktivität, und Pharmaka, die die Insulinresistenz verschlechtern können, wie z.B. Glukokortikoide, vermeiden. Um Gestationsdiabetikerinnen, die unter einem solchen erhöhten Kurzzeit-Risiko stehen, zu identifizieren und rechtzeitig die Ernährung und die Lebensweise umstellen zu können, braucht man eine engmaschige postpartale Kontrolle (American Diabetes Association, 2003). Die aussagekräftigsten Werte sind der Grad der Hyperglykämie (Metzger BE, 1993) (Damm P, 1992) (Kjos SL, 1995) (Catalano PM, 1991) (Schaefer-Graf UM, 2002), der Schweregrad  $\beta$ -Zelldysfunktion während der späten Schwangerschaft (Metzger BE, 1993) (Damm P, 1992), Glukoseintoleranz und verminderte Insulinsekretion nach der Entbindung und Adipositas. *Damm et al.* konnten in der oben erwähnten Studie bei einer Untergruppe der Gestationsdiabetikerinnen, bei denen die Plasmainsulinswerte in der späten Schwangerschaft anhand eines OGTT gemessen wurden, zeigen, dass eine niedrige Insulinantwort ein unabhängiger Voraussagewert für eine Diabetesentwicklung ist. In dieser dänischen Studie konnten außerdem eine Entbindung von mehr als drei Wochen vor Geburtstermin und ein abnormer OGTT zwei Monate postpartal als Risikofaktoren abgegrenzt werden (Damm P, 1998) (Damm P, 1992). Auch *Kjos* und Kollegen gehen davon aus, dass besonders die Persistenz der Glukoseintoleranz der beste klinische Voraussagewert für einen zukünftigen Diabetes ist und empfehlen die frühe postpartale Durchführung eines Glukosetoleranztests (Kjos SL, 1995). In einer großen Kohortenstudie unterzogen sich 1636 Frauen mit Gestationsdiabetes 1 bis 4 Monate nach der Entbindung einem oralen Glukosetoleranztest mit dem Ziel, unabhängige Prognoseparameter für die Entstehung eines Typ-2-Diabetes zu bestimmen (Schaefer-Graf UM, 2002). Auch *Schaefer-Graf et al.* stellten fest, dass hohe Nüchterninsulinwerte in der Schwangerschaft ( $>121\text{mg/dl}$ ) stark mit einer Inzidenz von Diabetes assoziiert sind. Außerdem sind Insulinpflichtigkeit während der Schwangerschaft, die Diagnose des Gestationsdiabetes vor der 19. Schwangerschaftswoche, Gestationsdiabetes in einer schon vorangegangenen Schwangerschaft und ein 1-Stunden-Glukosewert beim OGTT von  $>202\text{ mg/dl}$  die Parameter, die mit dem höchsten postpartalen Diabetesrisiko einhergehen.

*Buchanan* und Mitarbeiter konnten zeigen, dass die basale Glukoseproduktion in der späten Schwangerschaft bei Gestationsdiabetikerinnen, die 11-26 Monate nach der Entbindung einen Typ-2-Diabetes entwickeln, im Vergleich zu solchen, die in dieser Zeit keinen entwickeln, höher ist und dass, was die Autoren als wichtiger erachteten, eine post-Belastungs Überproduktion von Glukose, also eine Hyperglykämie, ein unabhängiger Voraussagewert für Diabetes ist (Buchanan TA, 1999b). Ferner ist der Grad der Störung der  $\beta$ -Zellfunktion, die während eines Gestationsdiabetes auftritt, ein weiterer Parameter, der die Entstehung eines Typ-2-Diabetes als Folge von Schwangerschaftsdiabetes voraussagen kann. Dies könnte wiederum ein Indiz dafür sein, dass die Dysfunktionen des Pankreas schon zu einem frühen Zeitpunkt der Pathogenese des Typ-2 Diabetes mellitus auftreten (Buchanan TA, 1999b), wie auch andere Autoren vermuten (Lillioja S, 1993) (Haffner SM, 1995).

Bei nichtschwangeren Frauen mit einem vorangegangenen Gestationsdiabetes, im Gegensatz zu den Frauen, die während der Schwangerschaft eine normale Glukosetoleranz bewahrten, wurde außerdem eine Insulinresistenz festgestellt. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass Frauen mit Gestationsdiabetes zwei verschiedene Formen der Insulinresistenz aufweisen. Zum einen die kurzlebige, physiologische Insulinresistenz während der Schwangerschaftsmonate und zum anderen die chronischere Resistenz, die möglicherweise der Insulinresistenz anderer Typ-2-Diabetes-Risikogruppen entspricht (Buchanan TA, 1999a). In postpartalen Studien von Frauen mit Gestationsdiabetes konnten Defekte der sekretorischen Insulinantwort und eine verminderte Insulinsensitivität nachgewiesen werden (Catalano PM, 1986) (Ward WK, 1985) (Ryan EA, 1995), die den typischen Abnormitäten des Glukosemetabolismus bei Typ-2 Diabetes gleichen. Folglich scheint in Frauen mit Gestationsdiabetes der metabolische Stress der Schwangerschaft eine genetisch determinierte Anfälligkeit bezüglich des Typ-2-Diabetes mellitus zu demaskieren (Catalano PM, 2003). *Xiang et al.* konnten zeigen, dass Frauen mit vorangegangenem Gestationsdiabetes und normaler Glukosetoleranz 6 Monate nach der Entbindung, im Vergleich zu einer spätgraviden Kontrollgruppe, eine deutlich niedrigere Insulinsensitivität aufwiesen (Xiang AH, 1999). Woraus man auf einen progredienten Verlauf,

bzw. eine sukzessive Verschlechterung schließen kann.

Die Veränderungen der Insulinsekretion und der Insulinresistenz bei Frauen mit vorangegangenem Gestationsdiabetes, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gleichen Gewichts, variieren möglicherweise in Abhängigkeit von der Konstitution der Gestationsdiabetikerinnen (schlank oder übergewichtig). *Ryan* und Kollegen untersuchten ehemalige Gestationsdiabetikerinnen und normale Frauen auf die Insulinwirkung und die Insulinsekretion. Sie verglichen dabei Frauen beider Gruppen mit einem BMI  $<24\text{kg/m}^2$  miteinander und stellten sie Frauen mit einem BMI  $>24\text{kg/m}^2$  gegenüber. Weder die Nüchtern glukosewerte noch die Glukosetoleranz waren in der Gruppe der ehemaligen Gestationsdiabetikerinnen, also den Frauen mit einem erhöhten Risiko, später einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln, verändert. Die Insulinantwort der ersten Phase war bei den Frauen mit vorangegangenem Gestationsdiabetes geringer als bei den gesunden Frauen und auch ihre Insulinsensitivität war im Vergleich zu der Kontrollgruppe herabgesetzt. Interessanter Weise zeigten die schlankeren, postdiabetischen Subjekte, eine größere Insulinresistenz als die Kontrollgruppe, wohingegen die adipösen Frauen der beiden Gruppen zwar auch eine herabgesetzte Insulinsensitivität aufwiesen, sich untereinander aber nicht unterschieden. Bei der Insulinsekretion konnte ähnliches beobachtet werden. Sowohl Insulinsekretion, als auch Insulinwirkung sind also bei ehemaligen Gestationsdiabetikerinnen und Adipösen, d.h. Gruppen, die unter einem erhöhten Typ-2-Diabetesrisiko stehen, schon vor der Entwicklung einer Hyperglykämie gestört (*Ryan EA*, 1995).

Die Persistenz der Insulinresistenz nach einem Gestationsdiabetes deutet darauf hin, dass die chronische Insulinresistenz irgendwie mit der  $\beta$ -Zelldysfunktion verbunden ist, die selber ein prominentes Merkmal des Diabetes darstellt. Sollte einer der beiden Defekte zu der Entstehung des anderen beitragen, diesen sogar hervorrufen oder sollten beide aus einer gemeinsamen biochemischen Abnormität entstanden sein, so wäre dies eine mögliche Erklärung für ihre Kopplung. *Peters et al.* stellten in einer epidemiologischen Langzeit-Studie fest, dass das Risiko, später einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln, nach einer einzigen Diabetes-Schwangerschaft signifikant erhöht ist (*Peters RK*, 1996), wohingegen multiple Schwangerschaften in der Allgemeinbevölkerung nur einen sehr geringen Effekt auf das Diabetes-Risiko ausüben (*Manson JE*, 1992a). Wodurch man als gegeben annehmen kann, dass Insulinresistenz zu der Störung der  $\beta$ -Zellfunktion bei Frauen mit Gestationsdiabetes beiträgt (*Buchanan TA*, 1999a).

### 3.7.2.3 Intrauterine Auswirkungen des Gestationsdiabetes auf die Nachkommen

Auch auf die Nachkommen hat das Bestehen eines Diabetes während der Schwangerschaft Einfluss. So stehen diese Kinder im Vergleich zu ihren Altersgenossen unter einem höheren Risiko, Adipositas, Glukoseintoleranz und, in der späteren Jugend, Diabetes zu entwickeln. Die intrauterine Exposition zu Diabetes mellitus ist assoziiert mit einer höheren Prävalenz von Typ-2-Diabetes (*Pettitt DJ*, 1988), gestörter Glukosetoleranz in den Jugendjahren (*Silverman BL*, 1995) und mit einem Übermaß von Adipositas in den ersten 20 Lebensjahren (*Silverman BL*, 1991) (*Pettitt DJ*, 1987) (*Pettitt DJ*, 1983) (*Catalano PM*, 1994).

Das Auftreten von Adipositas bei den Nachkommen diabetischer Mütter ist also nicht nur auf eine genetische Komponente zurückzuführen, sondern auch auf die Umgebung während der Fetalentwicklung. *Dabelea et al.* führten eine Studie an Pima-Indianern mit nichtdiabetischen Nachkommen durch. Der Body-Mass-Index der Kinder ( $n=62$ ), die nach der mütterlichen Diagnose eines Diabetes geboren wurden, demnach intrauterin einem diabetischen Umfeld ausgesetzt waren, war durchschnittlich um  $2.6\text{kg/m}^2$  (95% CI 0.9, 4.3;  $P= 0.003$ ) höher als der BMI ihrer Geschwister ( $n=121$ ), die vor der Diagnose geboren wurden. Im Gegensatz dazu zeigten die Kinder diabetischer Väter, die vor deren Diagnose geboren wurden keine signifikanten Unterschiede zu ihren Geschwistern, die nach der Typ-2 Diagnose des Vaters zur Welt kamen (*Dabelea D*, 2000).

In einer Langzeit-Studie von *Silverman* und Kollegen wurde festgestellt, dass die Nachkommen diabetischer Mütter häufiger eine gestörte Glukosetoleranz aufweisen. Plasmainsulin und Plasmaglukose wurden jährlich gemessen, im nüchternen Zustand und 2 Stunden nach Glukosebelastung. Im durchschnittlichen Alter von 12,3 Jahren zeigten die Kinder von diabetischen Müttern ( $n=112$ ) eine signifikant höhere Prävalenz von IGT als die alters- und geschlechtsgleichen Kinder der Kontrollgruppe (19,3% versus 2,5%), zwei der Kinder hatten bereits einen Typ-2-Diabetes entwickelt (*Silverman BL*, 1991). Interessanter Weise war in

dieser Kohorte die Prädisposition einer gestörten Glukosetoleranz mit einer maternalen Hyperglykämie assoziiert und zwar unabhängig davon, ob diese durch einen Gestationsdiabetes, einen Typ-1 oder Typ-2-Diabetes mellitus hervorgerufen worden war. Ferner war eine exzessive Insulinsekretion in utero, gemessen in der Amnionflüssigkeit, ein starker Voraussagewert für IGT in der Kindheit (Silverman BL, 1991).

*Dabelea et al.* untersuchten in der oben angeführten Studie neben dem Auftreten von Adipositas auch die Prävalenz von Typ-2-Diabetes bei Geschwistern, die entweder vor oder nach der Entwicklung von maternalem Diabetes geboren wurden. Sie konnten zeigen, dass innerhalb der gleichen Familie, das Risiko, in jungen Jahren an Typ-2-Diabetes zu erkranken, bei den Nachkommen der bereits diabetischen Mutter sehr viel größer ist, als das Risiko bei den Geschwistern, die vor der Diabetesdiagnose geboren wurden (Dabelea D, 2000). Nachdem die Nachkommen jeweils der gleichen Familie angehörten und demnach die gleiche genetische Prädisposition bezüglich des Diabetesrisikos hatten, lässt sich aus dieser Studie schließen, dass das unterschiedliche Risiko die Wirkung des intrauterinen Ausgesetztseins der Hyperglykämie widerspiegelt. Die metabolischen Auswirkungen einer diabetischen Schwangerschaft auf Mutter und Kind enden in einem Teufelskreis (Knowler WC, 1990). Eine junge Frau, deren Mutter während der Schwangerschaft einen Diabetes hatte, steht unter einem hohen Risiko, durch die Geburt eines Kindes mit der ausgeprägten Neigung Adipositas oder Typ-2-Diabetes zu entwickeln, den Kreis weiterzuführen (Pettitt DJ, 1996). Bei Pima-Indianern ist der größte einzelne Risikofaktor für Typ-2-Diabetes mellitus, das vorherige Ausgesetztsein gegenüber Diabetes in utero (Dabelea D, 1998). *Dabelea* und Kollegen teilten eine große Kohorte von Pima-Indianern der Gila River Community in drei Altersgruppen auf (5-9, 10-14, 15-19 Jahre) und betrachteten die Diabetesprävalenz in den einzelnen Gruppen. Die Prävalenz des Diabetes nahm dabei signifikant mit der Erhöhung des Gewichtes, dem größeren Geburtsgewicht und der Exposition zu Diabetes in utero zu. Bei den 10-14jährigen lag die Prävalenz von Diabetes bei einem relativen Gewicht von <90% bei 0.13, bei einem relativen Gewicht von  $\geq 110\%$  schon bei 3.22%. Bei einem Geburtsgewicht von 2.5-3.5kg lag die Prävalenz von Diabetes in dieser Altersgruppe bei 0.51%, bei einem Gewicht von über 4.5kg bei 3.66%. Eine intrauterine Diabetesexposition korrelierte in dieser Gruppe am deutlichsten mit einem späteren Auftreten von Typ-2-Diabetes mellitus. So lag die Prävalenz eines Diabetes bei Kindern (10-14 Jahre) gesunder Mütter bei 0.26% versus 15.56% bei Kindern diabetischer Mütter.

Die genauen Mechanismen, die zu der Erhöhung dieses Risikos führen sind noch immer unklar. Sowohl fetale Hyperinsulinämie und kompensatorische Insulinresistenz (Heding LG, 1980) als auch gestörte Insulinsekretion (Hultquist GT, 1975) (Wilson CA, 1999) werden als mögliche Komponenten angesehen.

### 3.7.2.4 Gestationsdiabetes und das polyzystische Ovarsyndrom

Es wird angenommen, dass der Gestationsdiabetes eine frühe Manifestation des metabolischen Syndroms bzw. des Syndroms X darstellt (Reaven GM, 1994). Neben einer Reihe von Störungen, einschließlich Hypertonie, Atherosklerose, Adipositas, Hyperlipidämie und Glukoseintoleranz, ist die Insulinresistenz ein Hauptcharakteristikum des metabolischen Syndroms. Sie scheint das Bindeglied zwischen den einzelnen klinischen und biochemischen Merkmalen zu sein und die Verbindung zu den späten Konsequenzen des Syndroms, wie ausgeprägter Hypertension, Typ-2-Diabetes mellitus und kardiovaskulären Krankheiten, herzustellen (Reaven GM, 1994). Doch, nicht nur der Gestationsdiabetes wird mit dem metabolischen Syndrom in Verbindung gebracht. Es liegen außerdem etliche Beweise vor, die die Koexistenz des Insulinresistenzsyndroms mit dem polyzystischen Ovarsyndrom (PCOS) suggerieren (Dahlgren E, 1992) (Conway G, 1992) (Holte J, 1994b).

Nicht nur wegen der möglichen klinischen Folgen, sondern vor allem wegen der Assoziation des PCOS mit dem Auftreten einer Insulinresistenz, wird vermutet, dass auch das polyzystische Ovarsyndrom und der Gestationsdiabetes miteinander verbunden sind. *Anttila et al.* untersuchten retrospektiv den Zusammenhang zwischen polyzystischen Ovarien und Gestationsdiabetes anhand von Ultraschallbildern der Eierstöcke von Gestationsdiabetikerinnen (n=31) und einer gesunden Kontrollgruppe (n=30). Bei 14 Frauen mit vorangegangenen Schwangerschaftsdiabetes, d.h. 44%, konnten polyzystische Ovarien festgestellt werden, dagegen wiesen nur zwei Frauen der Kontrollgruppe diese morphologischen Veränderungen



auf (Anttila L, 1998). Dies Ergebnis konnte in einer weiteren Studie mit relativ geringer Fallzahl bestätigt werden. *Holte et al.* untersuchten 34 Frauen, die 3-5 Jahre zuvor einen Gestationsdiabetes entwickelt hatten anhand eines Ultraschalls und stellten sie einer Kontrollgruppe (n=36) gegenüber, deren Schwangerschaft unproblematisch verlaufen war. In der Gruppe der Gestationsdiabetikerinnen konnten sie bei 14 (41%) polyzystische Ovarien erkennen versus bei 1 Frau der Kontrollgruppe (3%) (Holte J, 1998). Eine größere britische Studie (91 Gestationsdiabetikerinnen versus 73 normoglykämische Frauen) von *Kousta* und Kollegen zeigte, dass die Prävalenz von polyzystischen Ovarien (PCO) bei Frauen mit Diabetes in der Schwangerschaft höher war als bei der Kontrollgruppe (50% vs 27%). Dabei hatten die Frauen mit PCO und Gestationsdiabetes häufiger irreguläre Zyklen als die Gestationsdiabetikerinnen mit normaler ovarialer Morphologie, jedoch wiesen die beiden Gruppen keine Differenzen zwischen den endokrinen oder metabolischen Parametern auf. Die Autoren schließen daraus, dass es eine Assoziation zwischen dem Vorhandensein von polyzystischen Ovarien und dem Schwangerschaftsdiabetes gibt, vermuten aber, dass Gestationsdiabetikerinnen metabolische Anomalitäten zeigen, die unabhängig von der ovarialen Morphologie auftreten (Kousta E, 2000). Insgesamt zeigte die Gruppe der Frauen mit Diabetes in der Schwangerschaft eine, im Vergleich zu der Kontrollgruppe, hohe Prävalenz von anormaler postpartaler Glukosehomöostase (36%) und von Merkmalen des metabolischen Syndroms wie zentraler Adipositas, Dyslipidämie und Insulinresistenz.

Frauen mit dem polyzystischen Ovarsyndrom sind oftmals durch Insulinresistenz und Hyperinsulinämie gekennzeichnet, vermutlich stehen sie dadurch unter einem erhöhten Risiko, einen Gestationsdiabetes zu entwickeln, da die Schwangerschaft selber zu einer Erhöhung der Insulinresistenz führt. Wie bereits erwähnt, ist der Gestationsdiabetes mit einer höheren Prävalenz von polyzystischen Ovarien assoziiert. Über den Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Schwangerschaftsdiabetes und dem Bestehen des polyzystischen Ovarsyndroms bestehen verschiedene Ergebnisse. Weder *Wortsman* noch *Turhan* konnten bei Frauen mit PCOS eine erhöhte Diabetesprävalenz entdecken (Wortsman J, 1991) (Turhan NÖ, 2003), wohingegen eine andere Studie eine Zunahme des Gestationsdiabetes-Risikos feststellte (Radon PA, 1999). *Mikola* und Mitarbeiter führten eine retrospektive Evaluation von 99 Schwangerschaften von Frauen mit PCOS durch. Bei 20% dieser Frauen hatte sich ein Gestationsdiabetes entwickelt, in der Kontrollgruppe (n=737) hingegen nur bei 8.9%. Nach einer logistischen Regressionsanalyse schien ein Body-Mass-Index von  $>25\text{kg/m}^2$  der stärkste Voraussagewert für einen Schwangerschaftsdiabetes zu sein, wobei das polyzystische Ovarsyndrom ein unabhängiger grenzwertig signifikanter Voraussagewert blieb (Mikola M, 2001). Schon vor der Schwangerschaft sind die meisten Frauen mit PCOS insulinresistent (Glueck CJ, 2002d) (Fleming R, 2002) (Moghetti P, 2000) und adipös, zwei wichtige Risikofaktoren für Gestationsdiabetes (Butte NF, 2000) (Glueck CJ, 2002d). Infolge der häufig mit dem polyzystischen Ovarsyndrom assoziierten Infertilität sind Frauen mit PCOS zum Zeitpunkt der Konzeption häufig älter als die Allgemeinbevölkerung, ein weiterer Risikofaktor für Gestationsdiabetes.

Die Gabe von Metformin, einem oralen Antidiabetikum der Klasse der Biguanide, kann bei Frauen mit PCOS die Wahrscheinlichkeit eines Gestationsdiabetes bzw. eines Typ-2-Diabetes mellitus reduzieren (Glueck CJ, 2002d). Die Studie von *Glueck et al.* schloss in einem prospektiven Teil 33 nichtdiabetische Frauen mit PCOS ein, bei denen es unter Metformintherapie zur Empfängnis kam und deren Kinder lebend geboren wurden. Von diesen Frauen nahmen 28 das Metformin auch während der Geburt. Im retrospektiven Teil wurden 39 nichtdiabetische Frauen mit PCOS und Lebendgeburten betrachtet, die kein Metformin eingenommen hatten. Beide Kohorten unterschieden sich nicht in der Größe, Gewicht, basalen metabolischen Werten, Nüchterninsulinkonzentration, Insulinresistenz oder Insulinsekretion. Von den 33 Frauen unter Metformintherapie entwickelte eine einzige einen Schwangerschaftsdiabetes (3%) versus 8 von 12 (67%) der gleichen Gruppe bei bereits durchlebten Schwangerschaften ohne Metformineinnahme. Von den 39 Frauen, ohne Metformin entwickelte sich in 14 von 60 Schwangerschaften, d.h. bei 23% ein Gestationsdiabetes. Bei Frauen mit polyzystischem Ovarsyndrom ist die Gabe von Metformin während der Schwangerschaft also mit einer 10fachen Reduktion von Gestationsdiabetes (31% auf 3%) assoziiert. Metformin ist ein Medikament, das sich in nichtrandomisierten, nichtverblindeten kleinen Studien als in der Schwangerschaft ungefährlich erwiesen hat (Glueck CJ, 2002d) (Glueck CJ, 2001a) (Jakubowicz DJ, 2002).

## 3.8 Klimakterium

### 3.8.1 Allgemeine Auswirkungen

Im Klimakterium erfolgt der Übergang von der vollen Geschlechtsreife zum Senium. Es ist bedingt durch das Erlöschen der zyklischen Ovarialfunktion. Die sogenannte Menopause ist definiert als der Zeitpunkt der letzten Menstruation, dem (retrospektiv) ein Jahr lang keine weitere ovarial gesteuerte uterine Blutung folgt. Im Allgemeinen tritt die Menopause zwischen dem 48. und 52. Lebensjahr auf und gliedert das Klimakterium in einen prämenopausalen und postmenopausalen Abschnitt. Die Gesamtdauer des Klimakteriums variiert, liegt aber durchschnittlich bei etwa 10 Jahren. Nach der Menopause finden sich nur noch wenige Primordialfollikel im Ovar, das damit zu keiner Ovulation mehr fähig ist. Nachdem es zu keiner negativen Rückkopplung im Hypothalamus und in der Hypophyse kommt, da weder Östrogene noch Inhibin sezerniert werden, kommt es zu einer verstärkten Ausschüttung von FSH und LH aus dem Hypophysenvorderlappen. Es entwickelt sich das Bild des hypergonadotropen Hypogonadismus. Schon in der Prämenopause kann es zu Zyklusirregularitäten (verkürzte Zyklen, Zwischenblutungen) kommen (Breckwoldt M, 1994a).

Wenn man die Zeit des Klimakteriums hinsichtlich der damit assoziierten Umstellungen des Lipid- und Glukosehaushalts betrachtet, so wird deutlich, dass diese Periode nicht nur durch die drastische Reduktion der zirkulierenden Östrogene, sondern auch mit dem Altern und den damit verbundenen Veränderungen des Lebensstiles (physische Aktivität, Diät etc.) einhergeht (Gaspard UJ, 1995). Zwei Drittel aller Frauen leiden im Klimakterium unter Beschwerden, die zumeist durch die physiologische Abnahme der Östrogene bewirkt werden. Durch den Mangel an Östrogenen kommt es zu vegetativen Störungen, die entweder direkt oder über das Zwischenhirn ausgelöst werden. Das Menopausensyndrom oder auch vegetativ-klimakterisches Syndrom tritt bei den meisten Frauen auf und besteht aus einer typischen Symptomtrias mit Hitzewallungen, Schwindel und Schweißausbrüchen. Neben diesen neurovegetativen Beschwerden treten beim Menopausensyndrom auch psychonervöse (Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Leistungsabfall, Lustlosigkeit, Stimmungsschwankungen) und somatische Störungen auf. Die somatischen Veränderungen als Folge des Östrogendefizits zeigen sich nicht nur in den klassischen Zielorganen wie Uterus, Mammæ, Vulva und Vagina, sondern auch am Skelett- und Gefäßsystem (Atrophie der Genitalorgane und Mammæ, Adipositas, Osteoporose).

Sowohl bei Männern als auch bei Frauen nimmt die Inzidenz kardiovaskulärer Krankheiten mit dem Alter zu. Im Vergleich zu den Männern kommt es bei den Frauen jedoch zu einer überproportionalen Erhöhung der Prävalenz von Hypertonie, Hypercholesterinämie, Arteriosklerose und Myokardinfarkt (Breckwoldt M, 1994a), ein Effekt, der mit Eintreten der Menopause assoziiert ist (Gordon T, 1978). Tatsächlich erhöht sich das Risiko der Frauen, an Arteriosklerose zu leiden, um das 3.4fache. *Wittmann et al.* untersuchten 294 prä- und 319 postmenopausale Frauen zwischen 45 und 55 Jahren bezüglich Kalkablagerungen in der abdominalen Aorta. Während 3% der prämenopausalen Frauen aortale Arteriosklerose aufwiesen, zeigte sie sich bei 12% der postmenopausalen Subjekte. Frauen mit bilateraler Oophorektomie zeigten ein 5.5fach erhöhtes Arterioskleroserisiko. Bei Frauen mit Hysterektomie sine Adnexen konnte keine Erhöhung des Risikos festgestellt werden, wodurch sich der Zusammenhang zwischen dem Verlust der Östrogenproduktion (natürlich oder postoperativ) und der Arteriosklerose vermuten lässt (Wittmann JCM, 1989). Kardiovaskuläre Krankheiten sind die häufigste Todesursache bei Männern und Frauen. Bei Frauen führen kardiovaskuläre Vorfälle bzw. Krankheiten allerdings zu einem späteren Zeitpunkt zum Tode als bei Männern, weswegen die Wichtigkeit koronarer Herzkrankheiten in bezug auf die Morbidität und Mortalität bei Frauen häufig übersehen wird.

Der Verlust der Ovarialfunktion resultiert in der Erhöhung einer Reihe von KHK-Risikofaktoren, die ein metabolisches Syndrom hervorzurufen scheinen. Dies wirkt sich nachteilig auf die Lipide, Lipidproteine, den Glukose- und Insulinhaushalt, die Körperfettverteilung, Koagulation und die Fibrinolyse aus und führt zu einer Erhöhung der Harnsäurekonzentration, wie zu einer Verschlechterung der vaskulären Endothelialfunktion (Stevenson JC, 1996). *Reaven* vermutet, dass Insulinresistenz und Hyperinsulinämie die Kernrisikofaktoren sind und sich die anderen Faktoren um sie herum gruppieren (Reaven GM, 1988). Eine hohe Nüchterninsulinkonzentration im Plasma ist sowohl bei Diabetikern, als auch bei Nichtdiabetikern ein Indikator für koronare Herzkrankheiten. Es kann sein, dass das erhöhte Plasmainsulin dabei direkt atherogen wirkt oder dass es selbst Folge einer Insulinresistenz ist,

die ihrerseits eine schädliche Wirkung auf verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren hat (Rönnemaa T, 1991). Sie scheint ebenso verbunden zu sein mit einer Erhöhung der Triglyzeridlevels und der Reduktion der HDL (high density lipoprotein)- Konzentration (Ley CJ, 1994), sowie vermehrtem Auftreten von kleinen LDL (low density lipoprotein)- Partikeln (Krauss RM, 1991), erhöhter Konzentration von anti-fibrinolytisch wirksamen Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1, PAI-1, (Juhan-Vague I, 1991) und vermehrter androider Fettleibigkeit (Kissebah AH, 1982).

Bei Frauen zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr kann eine signifikante Gewichtszunahme beobachtet werden. *Wing et al.* stellten hierbei anhand einer 3 Jahre dauernden Studie fest, dass zwischen den Frauen, die in die Menopause eintraten und jenen, die prämenopausal blieben, keine statistisch signifikanten Unterschiede bestanden (Wing RR, 1991). Andere Studien konnten ebenfalls eine, mal geringere mal größere Zunahme des Körpergewichts beobachten (Tchernof A, 1998), jedoch sind die Ursachen dafür noch nicht eindeutig geklärt. *Poehlmann et al.* verglichen in einer Longitudinalstudie (6 Jahre) die Energieaufnahme von prä- und postmenopausalen Frauen. Bei beiden Gruppen steigerte sich die Kalorienaufnahme um die gleiche Menge (100 kcal/Tag), doch die postmenopausale Gruppe verminderte ihre physische Aktivität, wodurch es zu einer stärkeren Gewichtszunahme kam (Poehlman ET, 1995). Wie bereits besprochen [siehe Kapitel 2.1.1.2] ändert sich bei den Frauen die Fettverteilung im Laufe ihres Lebens von gynoid zu android (Zamboni M, 1997), was mit größeren metabolischen Veränderungen und dementsprechend erhöhten Gesundheitsrisiken assoziiert ist (Björntorp P, 1993). Man geht davon aus, dass die Hormonveränderungen während des Klimakteriums zu dieser Fettverschiebung führen (Lovejoy JC, 1998). Der androide Fettverteilungstyp hat eine starke Assoziation mit atherogenen Lipoproteinen, dem Apolipoproteinprofil (Soler JT, 1989) (Lapidus L, 1984) und mit erhöhter Nüchterninsulinkonzentration (Soler JT, 1989). Basierend auf einer schwedischen Longitudinalstudie konnte festgestellt werden, dass die Vergrößerung des WHR, d.h. des Verhältnisses von der Taille zur Hüfte, bei Frauen mit einer signifikanten Steigerung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität einhergeht (Lapidus L, 1984).

### 3.8.2 Auswirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel

#### 3.8.2.1 Glukosetoleranz

Es gibt wenig Studien, die den Zusammenhang zwischen dem Glukose- und Insulinhaushalt und dem Klimakterium bzw. der Menopause untersucht haben. *Matthews* und Mitarbeiter konnten in einer Longitudinalstudie bei einer Reihe von Frauen im menopausalen Stadium gesteigerte Nüchternglukose- und Insulinkonzentrationen feststellen. Sie beobachteten 541, ursprünglich prämenopausale Frauen im Alter zwischen 42 und 50 Jahren über einen Zeitraum von durchschnittlich 2,5 Jahren. Nachdem allerdings auch Frauen, die sich noch in der Prämenopause befanden, ähnliche Veränderungen zeigten, muss eher auf einen allgemeinen Alterseffekt geschlossen werden (Matthews K, 1989). Die Glukosewerte oder die Insulinlevels hatten sich bei den untersuchten Frauen, die während der Studie in die Menopause eintraten (n=69), im Laufe der Zeit nicht geändert. *Khaw* und *Barret-Connor* dagegen beobachteten, dass die Nüchternplasmaglukosekonzentration bei postmenopausalen Frauen unabhängig von Alter und BMI ist, jedoch positiv korreliert mit der Serumkonzentration des Dehydroepiandrosteronsulfats und des Testosterons, sowie eine negative Korrelation mit den SHBG-Levels aufweist. Ihre Ergebnisse weisen darauf hin, dass Androgene bzw. das erhöhte Androgen/Estrogen-Verhältnis bei postmenopausalen Frauen eine Rolle bei der Glukosetoleranz und der Insulinresistenz spielen (Khaw KT, 1991).

#### 3.8.2.2 Insulinsekretion

In einer Querschnittsstudie von *Razay et al.* wurden die Glukose- und Insulinwerte prä- und postmenopausaler Frauen und Männer (n=824) zwischen 40 und 69 Jahren miteinander verglichen. Hierbei galten Frauen unter 50 Jahren (n=184) als prämenopausal und Frauen über 50 (n=210) als postmenopausal. Bei Frauen kam es, im Gegensatz zu den Männern, zu einer altersabhängigen Steigerung der Plasmainsulinkonzentration, wobei die Insulinkonzentrationen bei der älteren Gruppe der Frauen deutlich höher waren. Dieser Unterschied ist womöglich auf

die Menopause zurückzuführen (Razay G, 1992) und geht mit einer Erhöhung der kardiovaskulären Risikofaktoren der Frauen einher. Eine weitere Untersuchung hinsichtlich des Effekts der Menopause auf den Kohlenhydratstoffwechsel ist von *Walton* und Kollegen durchgeführt worden. 66 prä- und 92 postmenopausale Frauen wurden einem IVGTT unterzogen, in dem Glukose, Insulin und C-Peptidkonzentration gemessen wurden. Nach Standardisierung bezüglich des Alters konnten keine Effekte der Menopause auf die IVGTT-Glukose oder das Insulin entdeckt werden, doch die C-Peptidantwort war in der Gruppe der postmenopausalen Frauen deutlich herabgesetzt, was auf eine verminderte Insulinsekretion schließen lässt. Diesem Defizit scheint eine herabgesetzte Elimination des Insulins entgegen zu wirken, sodass es zu keiner Veränderung der Insulinkonzentration oder der Glukosewerte kommt. Die Autoren sind der Meinung, dass es zu deutlichen Menopause assoziierten Veränderungen des Insulinmetabolismus kommt, dennoch räumen sie ein, dass in dieser Studie keine direkten Beweise für einen Effekt der Menopause auf den Kohlenhydratstoffwechsel geliefert wurden, die Ergebnisse allein auf einer mathematischen Analyse beruhen (*Walton C, 1993*). In einer weiteren Studie mit 86 gesunden Frauen nach der Menopause konnten im IVGTT keine Veränderungen der Glukose- oder C-Peptidparameter aufgezeigt werden, jedoch konnten *Proudler* und Mitarbeiter eine positive und unabhängige Verbindung zwischen dem Menopausenalter, d.h. der Zeitdauer nach der Menopause, und den Nüchterninsulinwerten entdecken, wobei keiner dieser Parameter mit dem chronologischen Alter korrelierte (*Proudler A, 1992*).

### 3.8.2.3 *Insulinwirksamkeit*

Sowohl die Insulinsensitivität, als auch die Insulinsekretion, sowie die Insulinelimination scheinen durch fortschreitendes Alter beeinflusst zu werden. Einige Studien berichten von einer Minderung der Insulinsensitivität (*DeFronzo RA, 1979*) (*Chen M, 1985*) (*Lindheim SR, 1993*), andere fanden keine Verschlechterung (*Pacini G, 1988*). *Godsland et al.* berichten von einem signifikanten Zusammenhang zwischen dem Menopausenalter, nicht dem chronologischen, und der Insulinsensitivität, bei einer kleinen Gruppe von Frauen mit scheinbar ischämischen Belastungs-EKG, jedoch angiographisch normalen Koronararterien (*Godsland IF, 1995b*). *Toth* und Kollegen, die den Zusammenhang des menopausalen Stadiums und der Insulin vermittelten Glukoseverwertung mittels der hyperinsulinämischen Clamp-Technik an prä- und postmenopausalen Frauen untersuchten, konnten keine Veränderungen der Insulinsensitivität beobachten (*Toth MJ, 2000*). In einer Analyse der *European Group for the Study of Insulin Resistance* wurden Frauen mit dem durchschnittlichen Alter von 45 Jahren (n=76) mit 65-jährigen (n=88) verglichen. Mittels des euglykämischen Insulin-Clamp-Verfahrens konnten keine Unterschiede in der Insulinsensitivität ausgemacht werden, was suggeriert, dass es zu keinen abrupten Veränderungen der Insulinsensitivität zur Zeit der Menopause kommt (*Iozzo P, 1999*). *Stevenson* baut auf der oben erwähnten Studie von *Walton* (*Walton C, 1993*) auf und ist der Meinung, dass die Menopause durch die herabgesetzte pankreatische Insulinsekretion, gekoppelt mit der verminderten Insulinelimination, zu geringen Veränderungen des zirkulierenden Insulins führe, dass die Insulinresistenz aber progressiv mit dem Alter der postmenopausalen Frauen steige (*Stevenson JC, 1996*).

## 3.8.3 Hormonersatztherapie

### 3.8.3.1 *Auswirkungen der Hormonersatztherapie im Allgemeinen*

Die postmenopausale Hormonersatztherapie ist in den letzten Jahren durch neuere Erkenntnisse über ihre Effektivität und ihre Nebenwirkungen wieder in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Die jüngsten Beweise über Nutzen und Gefahren verlangen nach dem erneuten Überdenken ihres Einsatzes zur Prävention chronischer Zustände (*Nelson HD, 2002*). Die postmenopausale Östrogensersatztherapie unterscheidet sich deutlich von den Hormonen der Kontrazeptiva, da es sich dabei um natürlich vorkommende Östrogene handelt und nicht um synthetische mit variabler systemischer Wirksamkeit und demnach unterschiedlichen Effekten (*Mashchak CA, 1982*). Außerdem wird die Hormone replacement therapy (HRT) zum Ausgleich eines Defizites genutzt und nicht als additiv eingesetztes Östrogen.

In den USA benutzten im Jahre 1995 ca. 38% der postmenopausalen Frauen eine HRT

(Keating NL, 1999), wobei eine vorangegangene Hysterektomie der am stärksten mit der Hormontherapie assoziierte Faktor war. 58.7% dieser Frauen hatten sich einer Hysterektomie unterzogen, im Gegensatz dazu waren es nur 19.6%, die Hormone ohne eine vorangegangene Operation einnahmen. Die Ergebnisse einer, 495 postmenopausale Frauen umfassenden, Telephonumfrage von *Keating* und Kollegen suggerieren, dass die HRT sehr stark mit soziodemographischen Faktoren korreliert. So zeigten sich zwischen den Frauen mit und ohne Therapie deutlichere Unterschiede hinsichtlich der Bildung und der regionalen Ansässigkeit, als hinsichtlich klinischer Faktoren wie dem Risiko, kardiovaskuläre Krankheiten zu entwickeln (Keating NL, 1999). Laut *Luoto* zeigen Frauen, die nach der Menopause Hormone einnehmen, Merkmale, die mit einer gesünderen Lebensweise assoziiert sind, einschließlich physischer Aktivität, Bildung und geringerer Fettaufnahme (Luoto R, 1998). Außerdem neigen Frauen mit Hormontherapie eher dazu, sich Gesundheitsvorsorgeprogrammen anzuschließen (Barrett-Conner E, 1991), weswegen die meisten Studien möglicherweise von vornherein selektieren.

Die Hormonersatztherapie nimmt eine wichtige Rolle bei der Bekämpfung der menopausalen Symptome ein (Belchetz PE, 1994), wobei allgemein Unsicherheit besteht, ob sie bei Dauereinnahme zu einer Krankheitsprävention oder zu einer Lebensverlängerung führen kann (Brinton LA, 1997). Die kombinierte HRT (Progesterin und Östrogen) sorgt bei Frauen präventiv für eine Herabsetzung des Risikos, unter Vaginalblutungen oder Uteruskarzinom zu leiden (American College of Physicians, 1992).

*Nelson et al.* veröffentlichen kürzlich einen Review, der die Ergebnisse verschiedener Studien über die Nutzen und Schäden der Hormonersatztherapie bezüglich der Prävention von kardiovaskulären Krankheiten, Thromboembolien, Osteoporose, Karzinomen, Demenz und Cholezystitis miteinander verglich. Hierbei benutzten sie alle veröffentlichten Studien über HRT, die eine Kontrollgruppe beinhalteten und die die oben erwähnten klinischen Ergebnisse beobachtet hatten. Studien mit vorangegangener Selektion, die Patienten mit einem möglichen höheren Risiko einbezogen, wurden ausgeschlossen. Nach der Meta-Analyse verschiedener Observationsstudien und der WHI (Women's Health Initiative)- Studien kamen sie zu folgendem Schluss (Nelson HD, 2002):

**Nutzen:** Prävention Osteoporose-ursachter Frakturen, Prävention von kolorektalem Karzinom

**Schaden:** Steigerung des Risikos, koronare Herzkrankheiten, Schlaganfälle, Thromboembolien, sowie Brustkrebs (bei HRT > 5 Jahren) und Cholezystitis zu entwickeln

In der kontrollierten randomisierten Studie der WHI erhielten 8506 Frauen konjugiertes equines Östrogen (0.625 mg/d) sowie Medroxyprogesteronazetat (2.5 mg/d), die Kontrollgruppe (n=8102) erhielt ein Placebo. Nach einer durchschnittlichen Studiendauer von 5.2 Jahren musste die Studie frühzeitig abgebrochen werden, da das Risiko-Nutzen-Profil zur Prävention von chronischen Krankheiten nicht gegeben war. Die Ergebnisse indizieren, dass die HRT als primäre Prävention der koronaren Herzkrankheit nicht begonnen oder weitergeführt werden sollte (Writing group for the Women's Health Initiative Investigators, 2002).

### 3.8.3.2 Auswirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel

Gestörte Glukosetoleranz und Typ-2-Diabetes mellitus sind häufige Gesundheitsprobleme postmenopausaler Frauen (Harris MI, 1987). Es scheint, dass postmenopausale Frauen, besonders jene mit gestörter Glukosetoleranz, von der Hormontherapie profitieren, doch die Risiken müssen besonders genau abgewogen werden (Kanaya AM, 2003). Zu Beginn der HRT scheinen koronare Vorfälle gehäuft aufzutreten (Hulley S, 1998) (Hemminki R, 2000) (Writing group for the Women's Health Initiative Investigators, 2002). Weiterhin besteht ein dreifach erhöhtes Risiko einer Thromboembolie (Grady D, 2000) und, bei Langzeittherapie, ein höheres Risiko für das Auftreten von Brustkrebs (Writing group for the Women's Health Initiative Investigators, 2002) (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1997). Allerdings hat es bisher noch keine allgemeingültigen Aussagen in bezug auf den Kohlenhydratstoffwechsel gegeben. Einige Studien berichten von positiven metabolischen Effekten, einige können keine Effekte zeigen (De Cleyne K, 1989) (O'Sullivan J, 1995) (Spellacy WN, 1978), andere sprechen von einer Verschlechterung der Glukosetoleranz (Spellacy WN, 1972b) (Buchler D, 1966). Hierbei ist die Wirkung der Präparate abhängig von der

metabolischen Ausgangslage der behandelten Frauen und/oder Differenzen bei der Dosierung bzw. Zusammensetzung der Präparate und des Applikationsweges (Espeland MA, 1998).

Die Häufigkeit der Insulinresistenz nimmt mit dem Alter zu. *Lindheim et al.* berichten von einer Prävalenz von 44% bei postmenopausalen, nicht behandelten Frauen (Lindheim SR, 1993). Aufgrund dieser Tatsache hat man darüber spekuliert, ob eine pharmakologische Substitution von Östrogenen diese Prävalenzsteigerung verhindern kann. Im Rahmen der *Rancho Bernardo Study* (1984-1987) wurden ältere Menschen unter anderem auf Geschlechtsunterschiede bei den Insulinlevels und der Glukosetoleranz und die diesbezügliche Wirkung von BMI und Hormonersatztherapie untersucht (Ferrara A, 1995). 673 Männer und 849 Frauen, alle ohne bekannten Diabetes mellitus und mit einem durchschnittlichen Alter von  $68 \pm 9$  Jahren, wurden mit Hilfe eines oralen Glukosetoleranztests untersucht. Männer zeigten, im Vergleich zu Frauen, eine signifikant höhere Nüchterninsulinkonzentration und eine niedrigere nach Glukosebelastung, wobei sich diese Werte bei beiden Geschlechtern mit steigendem Alter erhöhten. Ein Drittel der Frauen in dieser Studie befand sich unter Östrogentherapie, hauptsächlich mit konjugierten equinen Östrogenen. Frauen ohne Hormonersatztherapie wiesen Nüchterninsulinwerte auf, die sich zwischen denen der Männer und den Werten der Frauen mit HRT befanden. Die Postbelastungsniveaus des Insulins unterschieden sich nicht voneinander. Adjustierung der Werte auf den BMI eliminierte die geschlechtlichen Differenzen der Nüchterninsulinlevels zwischen den Frauen ohne HRT und den Männern. Die mit Östrogenen behandelten Frauen zeigten nach mathematischem Abgleich auf Störfaktoren, einschließlich des Body-Mass-Indexes, noch immer niedrigere Werte, was einen Einfluss der Geschlechtshormone auf den Insulinhaushalt suggeriert. Die Beobachtung, dass die Östrogen substitution bei postmenopausalen Frauen, im Gegensatz zu den Frauen ohne Therapie, zu einer Herabsetzung der Nüchterninsulinwerte jedoch zu keiner Veränderung Insulinlevels nach Glukosebelastung führt, geht einher mit der Theorie von *Laakso*, dass die HRT die Insulinresistenz reduziert. Er ist nämlich der Meinung, dass die Nüchterninsulinkonzentration ein dem Postbelastungswert überlegener Marker für die Insulinresistenz sei (Laakso M, 1993).

Klinische Studien über die Wirkung von 17- $\beta$ -Östradiol bei postmenopausalen Frauen lassen eine Verbesserung der Insulinresistenz vermuten (Notelovitz M, 1987) (Cagnacci A, 1992) (Spencer CP, 2000). Die frühen Studien zeigen zumeist eine Verschlechterung der den Kohlenhydratstoffwechsel betreffenden Werte (Buchler D, 1966) und wieder andere können keine oder nur minimale Veränderungen beobachten (Lobo RA, 2001). Auch wenn die Ergebnisse vieler Studien von einer Verbesserung der Werte berichten, kann daraus noch kein kausaler Zusammenhang gefolgert werden (Barrett-Conner E, 1991). Häufig handelt es sich um Querschnittsstudien. In der *Rancho Bernardo* Studie waren die Frauen mit Östrogentherapie mit größerer Wahrscheinlichkeit dünner und berichteten von Änderungen ihrer Gewohnheiten, von denen eine Minderung der Insulinresistenz erwartet wird, wie z.B. vermehrter physischer Aktivität oder verminderter Nahrungsfetteinnahme (Ferrara A, 1995).

In dem *PEPI*-Versuch (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions trial) wurde die Wirkung verschiedener Hormonpräparate gegenübergestellt und im Vergleich zu einem Placebo hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren bewertet (The Writing group for the PEPI Trial, 1995). Bei keiner der Therapien konnte eine Veränderung der Glukosetoleranz festgestellt werden, doch kam es bei den Frauen mit Hormontherapie im Gegensatz zu der Placebogruppe zu einer Herabsetzung der Nüchternglukosewerte (um 2-3%). Am stärksten schienen dabei die Patientinnen von der Therapie zu profitieren, die vorher die höchste Hyperglykämie und Hyperinsulinämie aufwiesen. Die 2-Stunden- Glukosewerte waren dagegen bei allen Therapiegruppen erhöht, doch nur bei den Gruppen, die mit CEE (konjugiertes equines Östrogen) und MPA (Medroxyprogesteronazetat) behandelt wurden, erreichten die Werte statistische Signifikanz. Man könnte vermuten, dass die erhöhten Postbelastungswerte der Glukose durch eine herabgesetzte Glukoseclearance zustande kommen (Espeland MA, 1998). Während sich die Glukosewerte im *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions*-Versuch veränderten, konnten bei den Insulinwerten keine Unterschiede zwischen der Placebo- und den Therapiegruppen gefunden werden (The Writing group for the PEPI Trial, 1995). Auch andere Studien konnten eine Diskordanz zwischen den Glukose- und Insulinlevels beobachten (Barrett-Conner E, 1990) (Cagnacci A, 1997). Aus den Ergebnissen der *PEPI*- Studie lässt sich auf einen, wenn überhaupt, geringen negativen Einfluss der HRT auf den Kohlenhydratstoffwechsel schließen, der sich in den erhöhten 2-Stunden-Glukosewerten äußert. Positive Effekte, wie die Verringerung der WHR (waist to hip ratio), die in anderen Studien beobachtet wurden, konnten

in der *PEPI*- Studie nicht festgestellt werden (Fineberg SE, 2000).

Es gibt einige Studien, die von einer Verbesserung der Insulinsensitivität unter Östrogentherapie berichten (Wilcox JG, 1997) (Kumagai S, 1993) (Lindheim SR, 1994) (Andersson B, 1997) (Li C, 2003). Entsprechend zeigte ein Östrogenentzug bei juvenilen, durch Sucrose (Rohrzucker) insulinresistent und hypertensiv gemachten Ratten eine Erhöhung der nüchternen und Glukose-stimulierten Insulinlevels (Hulman S, 1996). Der Einfluss der Östrogene ist von der Dosierung abhängig (Thom M, 1977). *Lindheim* und Kollegen konnten in einer klinischen Studie mit geringer Fallzahl zeigen, dass eine orale Therapie mit CEE von 0.625 mg/d die Insulinsensitivität um 25% verbessert, wohingegen eine Dosis von 1.25 mg/d zu einer Verminderung der Insulinsensitivität um den gleichen Wert führt (Lindheim SR, 1993).

Bei nicht-hysterektomierten Patientinnen setzt sich die Hormonersatztherapie aus Östrogenen und Progestogen zusammen, um Endometrialproliferationen oder einer Endometrialkarzinose vorzubeugen (Persson I, 1989). Es kann sein, dass die Gestagene zusätzlich eine negative Wirkung auf den Glukose- und Insulinstoffwechsel ausüben [siehe Tabelle Kapitel 5-1]. Nicht nur die variable Dosierung bzw. die Zusammensetzung führt zu verschiedenen Ergebnissen, sondern auch die Applikationsart ist von Bedeutung. *Godsland et al.* stellten zwei verschiedene Kombinationspräparate, ein orales (CEE 0.625 mg/d + zyklisches Norgestrel 0.15 mg/d) und ein transdermales (17- $\beta$ -Östradiol 0.05 mg/d + zyklisches Norethisteronazetat 0.25 mg/d) gegenüber und verglichen diese mit einem Placebo. Das transdermal wirkende Medikament zeigte keine Effekte auf die Glukosetoleranz oder die Insulinkonzentration, wohingegen die orale Therapie zu einer Reduktion der initialen Insulinantwort nach Glukosebelastung führte, was dann in einer Herabsetzung der Glukoseeliminationsrate und demzufolge in einer Erhöhung der Glukosekonzentration resultierte. Durch diese Veränderungen wurde die Insulinsekretion des Pankreas verstärkt stimuliert, wodurch die Insulinantwort anstieg. Beide Therapieansätze waren mit einer gesteigerten hepatischen Insulinsaufnahme gekoppelt, was in der Gruppe mit der transdermalen Therapie durch eine erhöhte Erste-Phase-Insulinsekretion kompensiert wurde. In der oralen Gruppe konnte in der Phase der kombinierten Therapie eine Steigerung der Insulinresistenz festgestellt werden, die in der Phase der alleinigen Östrogengabe nicht zu beobachten war (Godsland IF, 1993). *Ryan et al.* konnten bei adipösen, inaktiven postmenopausalen Frauen sowohl unter kombinierter HRT als auch unter Östrogenmonotherapie eine erhöhte Insulinresistenz nachweisen (Ryan AS, 2002). Weder die Nüchternwerte der Glukose, noch die des Insulins wurden durch die Hormoneinnahme verändert. Frauen mit Östrogen-, sowie Frauen mit kombinierter Therapie, zeigten aber eine verminderte Glukoseutilisationsrate, die 31% bzw. 26% geringer war, als die der Frauen ohne Therapie, was als Steigerung der Insulinresistenz unter HRT zu werten ist. Auch *Lobo* und Kollegen verglichen zwei Präparate miteinander, ein Östrogenmonopräparat und ein kombiniertes (CEE 0.625mg/d + MPA, kontinuierlich oder zyklisch), die beide oral eingenommen wurden. Sie konnten, im Gegensatz zu der eben erwähnten Studie (Godsland IF, 1993), die negative Effekte zeigte, eine positive Wirkung der HRT beobachten. Sowohl die Nüchternglukose-, als auch die Nüchterninsulinkonzentrationen wurden durch die Therapie signifikant herabgesetzt und auch die Insulinantwort auf Glukosebelastung wurde vermindert. Nachdem die Glukoselevels nach OGTT bei der CEE-Gruppe stärker herabgesetzt waren als bei der kombinierten Gruppe, könnte man darauf schließen, dass das Progestin zu einer Verschlechterung der Glukosetoleranz beiträgt, die im Zusammenhang mit einer Hemmung der Insulinantwort auf Glukosebelastung einhergeht (Lobo RA, 1994). *Elkind-Hirsch et al.* konnten eine ähnliche Aussage machen. Sie untersuchten 6 Frauen mit vorzeitigem ovarialen Versagen (POF- premature ovarian failure), die sich einer Hormonersatztherapie unterzogen. Die durchschnittliche Insulinsensitivität wurde von  $4.0 \pm 0.8$  ohne Hormontherapie auf  $3.8 \pm 0.8$  mit Östradiol-Monotherapie auf  $2.6 \pm 0.5$  ( $\times 10^{-4}/\text{min}/\mu\text{U}/\text{ml}$ ) mit kombinierter Therapie (Östradiol + MPA) herabgesetzt, wobei nur das letztere Ergebnis zu Signifikanz gelangte (Elkind-Hirsch KE, 1993a). Diese Beobachtungen unterstützen die Hypothese, dass die Störung der Insulinvermittelten Glukoseaufnahme während der Lutealphase des Menstruationszyklus durch die vermehrte Progesteronsekretion verursacht werden. Jedoch muss beachtet werden, dass das Studienkollektiv einer Sondergruppe angehörte und die Fallzahl sehr gering war.

Eine Reihe von Studien zeigt im Zusammenhang mit postmenopausaler Hormonersatztherapie eine Herabsetzung der Insulinkonzentration im nüchternen Zustand und/oder nach oraler Glukosebelastung (Cagnacci A, 1997) (The Writing group for the PEPI Trial, 1995) (Barrett-Conner E, 1990). Eine genaue Begründung dafür konnte bisher nicht gefunden werden, möglich wäre ein Zusammenhang mit dem Körperfett bzw. der Körperfettverteilung. Die Menopause ist,

wie oben bereits beschrieben, mit einer Körperfettzunahme, besonders im zentralen Bereich, assoziiert. Adipöse Menschen zeigen oftmals, ob mit oder ohne Hyperglykämie, eine Hyperinsulinämie (Kissebah AH, 1982) (Bogardus C, 1985). *Wallace* und *Jensen* berichten von einem möglichen gewichtsbegrenzenden Effekt des exogenen Östrogens bei postmenopausalen Frauen (*Wallace* RB, 1987) (*Jensen* J, 1987). Durch die Einnahme von Östrogenen bzw. einer Hormonersatztherapie kommt es nicht nur zu einer Reduktion der Adipositas, sondern wird insbesondere die zentrale Fettdistribution verhindert (*Barrett-Conner* E, 1989) (*Ferrara* A, 1995) (*Haarbo* J, 1991) (*Hammond* CB, 1979) (*Hanggi* W, 1998) (*Stampfer* MJ, 1985). Dies könnte wiederum die damit assoziierte Insulinresistenz herabsetzen und in geringeren Plasmainsulinlevels resultieren. *Munoz et al.* schlussfolgern aus ihrer kontrollierten Querschnittsstudie (n=57), dass bei postmenopausalen Frauen das viszerale Fettgewebe eindeutig mit der Insulinsensitivität korreliert. Die Hormonersatztherapie scheint wiederum genau diese Beziehung zwischen dem viszeralen Fett und der Insulinsensitivität, sowie zwischen der fettlosen Körpermasse und der Insulinsensitivität zu beeinflussen. Die fettlose Körpermasse korrelierte bei Frauen unter Hormontherapie positiv mit der Insulinsensitivität und neigte bei Frauen ohne Therapie zu einer negativen Korrelation. Im Vergleich zu den Frauen ohne Hormonsubstitution hatten Frauen mit HRT eine niedrigere Insulinsensitivität bei geringerem viszeralen Fett und eine höhere Insulinsensitivität bei vermehrtem Körperfett im viszeralen Bereich (*Munoz* J, 2002).

### 3.8.3.3 Hormonersatztherapie und Typ-2-Diabetes mellitus

In der *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* (HERS), einer randomisierten, doppelverblindeten, Placebo-kontrollierten Studie, wurde unter anderem der Langzeiteffekt einer kombinierten Hormonersatztherapie (CEE 0.625 mg/d + MPA 2.5 mg/d) bei 2763 Frauen mit koronarer Herzkrankheit hinsichtlich der Diabetesinzidenz untersucht. Die Frauen, die aufgrund der Zufallsverteilung unter Hormontherapie standen, zeigten ein 35% niedrigeres Risiko, einen Typ-2-Diabetes mellitus zu entwickeln. Die Risikominderung ließ sich vor allem dadurch erklären, dass die Frauen mit HRT deutlich niedrigere Nüchtern glukosekonzentrationen aufwiesen, als die Frauen ohne Therapie. Faktoren, die normalerweise mit einem Diabetes assoziiert sind (hohe WHR, BMI) schienen in der *HERS* nicht für das Studienergebnis verantwortlich zu sein (*Kanaya* AM, 2003). Im Gegensatz zur *PEPI*-Studie, in der auch bei der HRT-Gruppe niedrigere Nüchtern glukoselevels vorhanden waren (*Espeland* MA, 1998), konnte hier bei der HRT-Gruppe keine Veränderung gezeigt werden, jedoch kam es in der Placebogruppe zu einer signifikanten Verschlechterung der Glukosewerte. Die kumulative Inzidenz des Diabetes lag bei Frauen unter Hormonbehandlung bei 6.2% (62 von 999) im Vergleich zu 9.5% (98 von 1030) bei Frauen mit Placebo ( $p=0.006$ ). Die *HERS* schloss unter anderem auch Frauen mit ein, die schon zu Beginn eine gestörte Glukosetoleranz aufwiesen. Während in prospektiven Bevölkerungsstudien festgestellt werden konnte, dass ca. 25 bis 29% der Personen mit IGT innerhalb von 5 bis 11.5 Jahren einen manifesten Typ-2-Diabetes entwickeln (*Vaccaro* O, 1999) (*Shaw* JE, 1999), zeigten *Kanaya et al.*, dass es bei 25% (24/95) der Frauen mit IGT und Hormontherapie zu einem Diabetes kam, jedoch bei 37% (46/123) der Frauen ohne Hormontherapie (*Kanaya* AM, 2003). Eine prospektive Kohortenstudie mit 21028 Krankenschwestern von *Manson et al.* fand ein herabgesetztes Risiko, einen klinisch manifesten Diabetes zu entwickeln, bei den Frauen, die derzeit unter dem Einfluss einer Hormontherapie standen im Vergleich zu jenen, die noch nie eine HRT angewendet hatten, wobei das relative Typ-2-Diabetes-Risiko bei 0.80 (95% CI =0.67, 0.96) lag (*Manson* JE, 1992b). In einer weiteren prospektiven Kohortenstudie von postmenopausalen Frauen zwischen 50 bis 70 Jahren (n=848) zeigte sich nach einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 11.5 Jahren ein ähnliches Ergebnis (*Gabal* LL, 1997). Nach Adjustierung auf verschiedene Störgrößen verlor das Ergebnis seine Signifikanz, und es blieb nur eine Tendenz bestehen. Gleichzeitig vermuten *Gabal* und Kollegen einen möglichen Selektionsbias in ihrer, sowie anderen vorangegangenen Studien, da die Frauen, die einen Hormonersatz einnahmen, zu Beginn der Therapie seltener übergewichtig waren, als die Kontrollgruppe. Frauen, die niemals unter HRT standen, hatten durchschnittlich einen BMI von 24.8kg/m<sup>2</sup>, bei früheren Benutzerinnen lag er bei 23.7, unter momentaner Therapie bei 23.3 und unter Dauerhormonersatztherapie bei 22.9kg/m<sup>2</sup> ( $P<0.001$  im Vergleich zu der erstgenannten Gruppe).



Diabetikerinnen wird im Gegensatz zu gesunden Frauen seltener eine Hormonersatztherapie verschrieben (Keating NL, 1999) (Lawrenson RA, 1998) (Moorhead T, 1997). Die Gründe hierfür sind nicht klar zu definieren. Es scheint primär an der Angst über die Sicherheit der HRT hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen (Blutdruck, Serumlipide, Gewichtskontrolle etc.) zu liegen, die sowohl von den Patientinnen als auch von den Ärzten ausgeht (Davis PH, 1998). Im Rahmen des *Third National Health and Nutrition Examination Surveys* (NHANES), 1988-1991 und 1991-1994, wurden diese Unterschiede dokumentiert. So standen von den Diabetikerinnen die meisten nicht unter dem Einfluss einer Hormonersatztherapie 72.1% versus 64.8% der gesunden Frauen, 19.3% vs. 18.5% waren ehemalige Benutzerinnen, und 8.6% vs. 16.7% wurden derzeit mit Hormonen substituiert. Die Verwendung von HRT konnte sich bei den Diabetikerinnen vom ersten bis zum zweiten Evaluationszeitraum von 5.8% auf 11.6% fast verdoppeln (Troisi RJ, 2000a), wohingegen die Einnahme bei den gesunden Frauen nur geringfügig von 15.9% auf 17.3% anstieg.

Patientinnen mit Typ-2-Diabetes mellitus haben im Vergleich zu ihrer gesunden Alters- und Geschlechtsgruppe eine 3mal so hohe KHK- Sterblichkeitsrate (Kannel WB, 1987). Es besteht eine Reihe von Beweisen, die zeigen, dass eine HRT bei nichtdiabetischen Frauen einen positiven Effekt auf kardiovaskuläre Risikofaktoren ausübt, die auch bei Typ-2 Diabetikerinnen beobachtet werden können. Nach den Ergebnissen der *HERS* zu urteilen (Hulley S, 1998), gibt es zum jetzigen Zeitpunkt jedoch keine ausreichenden Beweise, dass eine HRT zur Prävention koronarer Herzkrankheiten genutzt werden sollte.

*Crespo* und Mitarbeiter werten Daten des *Third National Health and Nutrition Examination Surveys* aus und vergleichen Diabetikerinnen und Nichtdiabetikerinnen hinsichtlich ihres Lipid- und Glukosestoffwechsels und der Einnahme von Hormonen nach der Menopause (Crespo CJ, 2002). Bei den postmenopausalen Frauen mit Diabetes zeigten sich im Vergleich zu den gesunden Frauen vermehrt Dyslipidämien. Diabetikerinnen mit Hormonersatztherapie (n=84) hatten im Vergleich zu den Frauen, die noch nie oder nicht mehr unter HRT standen (n=1623), signifikant unterschiedliche Werte: Gesamtcholesterol (225 vs 241mg/dl), nicht-HDL (169 vs 188mg/dl), Apolipoprotein A (171 vs 147mg/dl), Fibrinogen (306 vs 342mg/dl), Glukose (112 vs 154mg/dl), Insulin (16.81 vs 22.6µU/ml) und GHb (6.03 vs 7.13mg/dl). Die Datenanalyse ergab insgesamt, dass diabetische und nichtdiabetische Frauen nach der Menopause, die sich derzeit einer Hormonersatztherapie unterzogen, ein besseres Lipoproteinprofil aufwiesen, als frühere HRT-Patientinnen oder Frauen ohne vorangegangene HRT. Diabetikerinnen mit HRT zeigen außerdem eine bessere glykämische Kontrolle, als Frauen ohne HRT (Crespo CJ, 2002) (Ferrara A, 2001) (Troisi RJ, 2000b) (Friday KE, 2001) (Samaras K, 1999). In einer doppelverblindeten randomisierten Placebo-kontrollierten Studie untersuchten *Brussaard* und Kollegen die Kurzzeitwirkung einer Östrogenersatztherapie bei 40 postmenopausalen Frauen mit Typ-2-Diabetes mellitus. Bei den examinieren Frauen verbesserten sich die Werte des Kohlenhydratstoffwechsels (Brussaard HE, 1997), was die Ergebnisse der *NHANES* unterstützt. So waren die Insulinsensitivität in der Leber, die glykämische Kontrolle, das Lipoproteinprofil und die Fibrinolyse verbessert. Die positiven Auswirkungen der HRT bei Diabetikerinnen auf die Lipoproteinkonzentrationen, einige Koagulationsmarker und die Blutzuckerkontrolle wurde in einer weiteren randomisierten Kontrollstudie bestätigt (Manning PJ, 2001). *Samaras* und Kollegen konnten bei den von ihnen untersuchten Diabetikerinnen (n=14) nach einer kombinierten HRT ebenfalls eine verbesserte glykämische Kontrolle feststellen, sowie herabgesetztes Gesamtcholesterol. Außerdem kam es zu einer signifikanten Reduktion des WHR und des zentralen abdominalen Fetts. Triglyzerid-, Nüchternglukose-, Insulin-, Apolipoprotein B und Blutdruckwerte blieben unverändert (Samaras K, 1999).

In einer schwedischen Studie von postmenopausalen Frauen mit Typ-2-Diabetes mellitus, wurde die Einnahme von Östradiol begutachtet. Die hier untersuchten Diabetikerinnen (n=25) wiesen alle einen Hyperandrogenismus auf, der sich aufgrund der Therapie verringerte, was mit einer deutlichen Verbesserung der Glukosehomöostase und des Lipoproteinprofils einherging (Andersson B, 1997). Nach der Östradiolsubstitution zeigten die Patientinnen mit HRT im Vergleich zu der Placebogruppe, bei der der Wert signifikant anstieg, verminderte HbA<sub>1c</sub>-Werte, herabgesetzte Nüchternglukosekonzentration und eine um das 4fache erhöhte Konzentration des SHBG, wohingegen der Level des freien Testosterons abnahm. Hyperandrogenizität, die durch ein vermindertes Level an SHBG angezeigt wird, ist ein starker unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes mellitus (Lindstedt G, 1991) (Haffner SM, 1993), für Hypertension, kardiovaskuläre Krankheiten und Gesamtmortalität (Lapidus L, 1986). Veränderungen des SHBG wiesen eine inverse Korrelation (borderline) mit den

Veränderungen des HbA<sub>1c</sub> auf, wobei diese besonders bei den stark androgenen Patientinnen deutlich wurde.

Es gibt Studien, die bei postmenopausalen Diabetikerinnen weder einen positiven noch einen negativen Einfluss der substituierten Hormone auf den Kohlenhydratstoffwechsel feststellen, unabhängig davon, ob es sich um transdermal oder oral applizierte Präparate handelt (Araujo DA, 2002). Andere können wiederum nur bei oraler im Gegensatz zu transdormaler Gabe von HRT Veränderungen des Glukosemetabolismus erkennen (Darko DA, 2001). Bisherige Studien mit Diabetes-Patientinnen hinsichtlich der Auswirkungen einer kombinierten Hormonersatztherapie, sei es mit 17  $\beta$ -Östradiol oder equinem konjugierten Östrogen und einem Progestogen, zeigten keine negativen Effekte auf den Kohlenhydratstoffwechsel (Luotola H, 1986) (Owens D, 2000) (Manwaring P, 2000), doch mangelt es an weiteren Studien (Palin SL, 2001).

Die *North American Menopause Society* (NAMS) veröffentlichte im Jahr 2000 einen Artikel, der die derzeitig übereinstimmende Meinung in bezug auf die Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen mit Typ-2-Diabetes mellitus darstellt. Hiernach könne keine einheitliche Empfehlung für den Einsatz der HRT gemacht werden, da es einer, auf jede einzelne Patientin abgestimmte, Risiko-Nutzen-Abwägung bedarf, die von verschiedenen persönlichen Risikofaktoren (Adipositas, Hypertension, Dyslipidämie etc.) beeinflusst würde. Komme es zu einer Empfehlung, so könne der größte Nutzen aus transdermalen Östrogenpräparaten, niedrig dosierten oralen Östrogenen und Progesteron- statt Progestin- und/oder Norandrogenpräparaten gezogen werden, wobei es gerade auf diesem Gebiet noch weiterer Studien bedarf (The North American Menopause Society, 2000).

## 4 Diskussion

### 4.1 Physiologische Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels im Leben einer Frau

Die physiologischen Veränderungen in den verschiedenen Stadien des Lebens einer Frau führen bei normaler Zellfunktion nicht zu einer Verschlechterung der Glukosetoleranz, was anhand der hyperbolischen Beziehung, die zwischen der Insulinsensitivität und der Insulinsekretion besteht, erklärt wurde (Bergmann RN, 1989). Bei normaler Körperfunktion bleibt also das Produkt aus Insulinsensitivität und Insulinsekretion konstant, sodass die vorübergehenden Veränderungen des Stoffwechsels keine Folgen haben. Jedoch kann es, z.B. bei Bestehen einer genetischen Prädisposition, Adipositas oder anderen, den Kohlenhydratstoffwechsel negativ beeinflussenden, Faktoren, zu einer Entgleisung der Glukosetoleranz und damit zu der Entwicklung eines Typ-2-Diabetes mellitus kommen.

Während der **Pubertät** kommt es normalerweise nicht zu einer Veränderung der Glukosetoleranz, jedoch wirken sich die veränderten Insulinwerte merklich auf den Kohlenhydratstoffwechsel aus. Im Allgemeinen entsteht eine Sensitivitätsminderung von 30% (Bloch CA, 1987). Mädchen sind dabei signifikant insulinresistenter als Jungen (Moran A, 1999). Die temporäre Insulinresistenz wird durch eine gesteigerte Sekretion von Insulin ausgeglichen. Diese deutliche Insulinsekretionssteigerung zeigt sich zwischen Tannerstadium 2 und Stadium 5, wobei sie schon in Stadium 5 wieder abklingt und zu den Ausgangswerten zurückfindet (Potau N, 1997). Mädchen weisen im Vergleich zu Jungen insgesamt höhere Insulinkonzentrationen auf, deren Maximum zwischen Tanner 4 und 5 erreicht wird (Lorini R, 1996). Man vermutet, dass die Insulinsensitivität mit der Wachstumsgeschwindigkeit gekoppelt ist, die bei den Mädchen höher ist und früher einsetzt, als bei den gleichaltrigen Jungen, wodurch die stärkere Abnahme der Insulinsensitivität bzw. die höhere Insulinkonzentration während der weiblichen Pubertät hervorgerufen zu werden scheint (Hindmarsh P, 1988).

Genau wie die Insulinsensitivitätsabnahme führt die Insulinresistenz zu einer kompensatorischen Sekretionssteigerung. Durch die nachfolgende Hyperinsulinämie kommt es zur Abnahme des IGFBP-1 und demzufolge zu einer Zunahme des freien IGF-1, was wiederum das Wachstum fördert. Die Insulinresistenz während der Pubertät wirkt hauptsächlich auf den Glukosestoffwechsel, doch auch der von Insulin stimulierte Proteinmetabolismus wird beeinflusst, wobei sich die Hyperinsulinämie fördernd auf die anabolen Stoffwechselfvorgänge auswirkt (Caprio S, 1999). Möglicherweise ist die physiologische Erhöhung der Insulinkonzentration bei den Mädchen auch für die Eizellentwicklung während der Pubertät wichtig. Die Eizellen, die zur vollen Reifung gelangen, unterliegen einem Regulationssystem, an dem unter anderem Insulin und IGF-1 beteiligt sind (Markstrom E, 2002) und das im Weiteren näher erläutert wird.

Während des **Menstruationszyklus** kommt es zu deutlichen Veränderungen der Geschlechtshormonkonzentrationen. Ob es parallel dazu bzw. aufgrund dessen zu Abweichungen der Glukosehomöostase kommt, konnte bisher noch nicht eindeutig geklärt werden. Nachdem bei Typ-1 Diabetikerinnen während der Lutealphase eine Verschlechterung der glykämischen Kontrolle, das heißt erhöhtes HbA<sub>1c</sub>, gemessen werden konnte (Moberg E, 1995), wobei die Mechanismen, die dazu führen, noch immer unklar sind, rechnete man auch bei gesunden Frauen mit einer Verschlechterung der Glukose- bzw. Insulinwerte.

Bei keiner der an gesunden Frauen durchgeführten Untersuchungen konnte eine Verschlechterung der Glukosetoleranz festgestellt werden, doch gibt es ungefähr eine gleiche Anzahl an Studien, die von einer Verschlechterung der Insulinsensitivität oder der Glukoseverarbeitung während der Lutealphase berichten, wie auch von solchen, die keine Effekte aufzeigen konnten. Die unterschiedlichen Ergebnisse sind wahrscheinlich durch den ungleichen Versuchsaufbau beeinflusst worden. In keiner der Studien, die mit einem euglykämischen, hyperinsulinämischen Clamp-Verfahren durchgeführt wurden, konnten Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels nachgewiesen werden. Bei dieser Untersuchungsmethode bestehen gleichbleibende Glukose- und Insulinlevels, d.h. eine andauernde aufgezwungene Hyperinsulinämie. Dadurch werden unter Umständen Veränderungen einer wichtigen Komponente der Insulinwirkung, nämlich der Transferrate von Insulin aus dem Plasma in die Extrazellulärflüssigkeit, aufgehoben (Ader M, 1994), was die Werte verfälschen würde. Interessanter Weise konnte in einer Studie zwar eine signifikant herabgesetzte Insulinsensitivität in der zweiten Zyklushälfte beobachtet werden (Escalante

Pulido JM, 1999), jedoch kam es zu keiner statistisch signifikanten Steigerung der Insulinsekretion. In anderen fand sich allerdings, wie erwartet, eine vermehrte Sekretion (Ezenwaka EC, 1993) (Valdes CT, 1991). Für die normale Funktion des Hypothalamus-Hypophyse-Ovar-Regelkreises scheint eine Schwellenkonzentration von Insulin von Bedeutung zu sein, was für eine Steigerung der Insulinkonzentration in der Lutealphase spräche. Sowohl in vitro, als auch in vivo konnte gezeigt werden, dass Insulin die Wirkung von Gonadotropinen bezüglich der Induktion der Steroidhormonproduktion im Ovar potenziert (Willis D, 1996) (Poretsky L, 1994) (Nahum R, 1995) (Caubo B, 1989) (Simone DA, 1993), aber auch die basale Hormonproduktion steigern kann (Caubo B 1989). In den Granulosezellen wird dieser Effekt wahrscheinlich durch eine Erhöhung der LH-Rezeptorzahl hervorgerufen, da Insulin zusammen mit FSH die ovariale LH-Bindungskapazität erhöht (Adashi EY, 1985) (Davoren JB, 1986).

Auch in der **Schwangerschaft** kommt es zu Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels, die bei gesunden, nicht vorgeschädigten Frauen, aufgrund der hyperbolischen Beziehung nach *Bergmann*, nicht zu einer Entgleisung der Glukosewerte führen. Glukose ist die wichtigste Energiequelle des Feten (Lang U, 2002), weshalb es in der Schwangerschaft zu einer Umstellung des mütterlichen Stoffwechsels kommt, um Glukose für den erhöhten Bedarf bereitzustellen (Bikas D, 1999). Bei gesunden Schwangeren kommt es zu einer Steigerung der Glukoseproduktion um 30%. Weiterhin kommt es zu einer Hyperplasie und Hypergranulation der pankreatischen  $\beta$ -Zellen (Lang U, 2002) und damit zu einer vermehrten Insulinsekretion, die den um bis zu 80% gesteigerten Bedarf an Insulin ausgleicht (Bikas D, 1999). Parallel zu dem immensen Energiebedarf des Feten kommt es zu einer Herabsetzung der Insulinsensitivität (Abrams B, 1999). Schwangere Frauen exprimieren dabei vermindert das Insulinrezeptorsubstrat-1, was zu mangelnder Fähigkeit des Insulinrezeptors zur Autophosphorylierung führt (Friedman JE, 1999). Die Insulinresistenz wird normalerweise durch eine gesteigerte Insulinsekretion ausgeglichen. Der Mehrbedarf an Insulin durch Sensitivitätsminderung ist dabei bei graviden Frauen größer, als in der Pubertät, sodass es bei gleichzeitigem Auftreten von Risikofaktoren leichter zu Glukoseintoleranz kommen kann. Während es bei den prädisponierten Jugendlichen häufiger gleich zu der vollen Ausprägung eines Typ-2-Diabetes kommt, tritt in der Schwangerschaft oftmals vorübergehend ein Gestationsdiabetes auf, der sich nach der Entbindung wieder zurückbildet, jedoch das Risiko, in der Folgezeit einen manifesten Diabetes zu entwickeln, deutlich erhöht.

Über die physiologischen Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels, die mit dem **Klimakterium** auftreten, sind, ähnlich der vagen Aussagen bezüglich der Veränderungen während des Menstruationszyklus und ganz im Gegensatz zu den nachgewiesenen Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels in Pubertät und Schwangerschaft, unterschiedliche Aussagen getroffen worden. Einige Autoren konnten nur altersbedingte Veränderungen der Glukosetoleranz feststellen (Matthews K, 1989), andere fanden eine Korrelation, die darauf hinweist, dass die veränderten Hormonkonzentrationen nach der Menopause für die Entwicklung einer Insulinresistenz und/oder einer erhöhten Glukosetoleranz verantwortlich sind (Khaw KT, 1991). Nach der Menopause konnte in einigen Studien eine erhöhte Plasmainsulinkonzentration festgestellt werden, die mit einem erhöhten Risiko, kardiovaskuläre Krankheiten zu entwickeln, einhergeht und die mit den hormonellen Umstellungen verbunden zu sein scheint (Razay G, 1992). Hierbei wurde interessanter Weise keine Sekretionssteigerung des Insulins beobachtet, d.h. die C-Peptidkonzentration war unverändert, sodass vermutet wird, dass der erhöhte Level wahrscheinlich durch eine verminderte Insulinelimination hervorgerufen werde (Walton C, 1993) (Proudler A, 1992). Was Veränderungen der Insulinsensitivität betrifft, so gibt es auch hier keine eindeutigen Ergebnisse. Allerdings ist zu beachten, dass der Aufbau der Studien nicht in jedem Falle als optimal zu bewerten war. In einer Studie z.B. wurden prämenopausale Frauen in der Lutealphase mit postmenopausalen Frauen verglichen, wobei keine Sensitivitätsminderung festgestellt werden konnte (Toth MJ, 2000). Geht man nun von der Möglichkeit aus, dass die Insulinsensitivität in der Lutealphase herabgesetzt wäre (Valdes CT, 1991), so würde auch die Vergleichsgruppe verminderte Werte zeigen, und das Ergebnis wäre verfälscht. Eine große Studie (n=957) konnte feststellen, dass, obwohl die Insulinsensitivität bei postmenopausalen Frauen stetig abnimmt, nur eine Korrelation zum Alter der Frauen besteht, jedoch nicht zum Klimakterium (Iozzo P, 1999). Auch die Insulinresistenz scheint progressiv mit dem Alter zu steigen, jedoch ohne eine direkte Assoziation zu den hormonellen Veränderungen der Frau in der Zeit des Klimakteriums (Stevenson JC, 1996).

## 4.2 Mögliche Ursachen für die Veränderungen

Weder die Mechanismen, noch die Gründe für die physiologischen und pathologischen Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels, die im Leben einer Frau auftreten bzw. auftreten können, konnten bisher eindeutig benannt werden. Im Folgenden sollen die in den einzelnen Kapiteln bisher angesprochenen möglichen Ursachen noch einmal kurz dargestellt werden.

Die Entwicklung von Insulinresistenz und/oder Insulinsekretionsstörung, die bei starker Ausprägung zu einem Entgleisen des Glukosemetabolismus bzw. der Glukosetoleranz und damit zu einem Typ-2-Diabetes führen können, hat eine **genetische Komponente**. Da bisher noch kaum ein Insulinresistenz- oder Diabetesgen entdeckt werden konnte, geht man aber davon aus, dass nicht-genetische Faktoren eine sehr wichtige, wenn nicht sogar entscheidende, Rolle spielen (Poulsen P, 1999). Wahrscheinlich sind Mutationen der Gene, die für die Insulinrezeptorsubstrate (IRS-1, IRS-2) codieren, mit der Entwicklung einer Insulinresistenz bzw. eines Typ-2-Diabetes mellitus assoziiert (Kadowaki T, 2000), hingegen ist ein Polymorphismus des Gens für den PPAR- $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ) mit einem geringeren Diabetesrisiko verbunden (Altshuler D, 2000). Trotz mangelnder Beweise für Gene, die direkt mit der Entstehung von Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels verbunden sind, wird eine genetische Prädisposition durch das familiär gehäufte Auftreten (Warram JH, 1990) und die ausgesprochen hohe Konkordanzrate bei monozygotischen Zwillingen (Zimmet PZ, 1992) deutlich. Bei der Entstehung des MODY (maturity-onset diabetes of the young) ist eine genetische Prädisposition erwiesen, wobei von einer autosomal dominanten Vererbung ausgegangen wird, der neuerdings eine deutliche Heterogenizität zugesprochen wird (Frayling TM, 2003) (Kim SH, 2003).

Weiterhin hat die genetisch determinierte, **ethnische Abstammung** einen deutlichen Einfluss auf den Kohlenhydratstoffwechsel. Pima-Indianer zeigen das größte Risiko, eine gestörte Glukosetoleranz oder einen Diabetes zu entwickeln (Knowler WC, 1978).

Sowohl die **Fetalentwicklung**, als auch höheres Alter, scheinen den Blutzuckerhaushalt nachhaltig zu beeinflussen. Intrauterine Exposition zu Diabetes mellitus sorgt für ein höheres Risiko, einen Diabetes oder Fettleibigkeit, die selbst das Risiko potenziert, zu entwickeln (Dabelea D, 2000). Allgemein verändert sich die Insulinwirkung mit dem Alter, doch scheint nicht das Alter per se den Kohlenhydratstoffwechsel zu beeinflussen, sondern die mit dem Alter auftretenden Veränderungen (Imbeault P, 2003). Der Faktor mit der stärksten Korrelation ist die **physische Fitness** (Wang JT, 1989), die direkten Einfluss auf die Insulin stimulierte Glukoseverarbeitung ausübt (Eriksson KF, 1997) und die zunächst parallel zum Alter abnimmt und ab dem 60. Lebensjahr meist deutlich vermindert ist. Die mangelnde physische Aktivität ist keineswegs erst im Alter mit Veränderungen der Glukosetoleranz verbunden, sondern besonders in Jugendjahren sehr stark mit Insulinresistenz, Insulinsensitivitätsminderung und erhöhten Insulinkonzentrationen assoziiert. So kann eine Erhöhung der sportlichen Betätigung maßgeblich zur Prävention einer Glukosetoleranzstörung und daraus folgend einem Typ-2-Diabetes mellitus beitragen (Tuomilehto J, 2001) (Manson JE, 1991).

Veränderungen des **Körpergewichts**, der Körperfettdistribution und des gesamten Fettsäurestoffwechsels scheinen im Allgemeinen großen Einfluss auf die Entwicklung von Kohlenhydratstoffwechselstörungen zu nehmen. Sowohl in der Pubertät, als auch in der Schwangerschaft, kommt es zu einer Erhöhung des Körpergewichts. Neben der Entstehung einer Insulinresistenz kommt es während der Pubertät nämlich zu einer deutlichen Steigerung des BMI, was einen möglichen Zusammenhang mit der herabgesetzten Insulinsensitivität suggeriert (Johnson MS, 2001). Außerdem bedarf es eines bestimmten Levels an Körperfett, damit bei Mädchen die Pubertät einsetzen kann (Frisch RE, 1980). Nachdem aber das Gewicht, wie auch die Geschlechtshormone, nach der Pubertät weiter erhöht bleiben, der Kohlenhydratstoffwechsel jedoch nur temporär verändert ist, wird davon ausgegangen, dass der BMI keinen, von anderen Faktoren unabhängigen, Einfluss darauf hat (Potau N, 1997).

Auch dem vor wenigen Jahren entdeckten Hormon **Leptin**, das von den Adipozyten produziert wird, wird ein möglicher Einfluss auf die Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels während der Pubertät zugesprochen. Dabei wird vermutet, dass es für die Auslösung der Pubertät von essentieller Bedeutung ist (Garcia-Mayor RV, 1997). Insgesamt spricht gegen seinen wichtigen Einfluss auf die Insulinwerte, dass Leptin direkt mit dem Körperfett korreliert, sodass es, diesem gleich, auch nach der Pubertät nicht absinkt. Bei schwangeren Frauen kommt es zu einer deutlichen Steigerung der Leptinlevels im Plasma (Butte NF, 1997), die nach

der Entbindung wieder absinken. Die physiologische bzw. pathophysiologische Rolle ist bisher noch vollkommen unklar. Bei nicht-schwangeren Frauen scheint das Leptin einerseits nicht mit Veränderungen der Glukosetoleranz assoziiert zu sein (Haffner SM, 1996c), andererseits gibt es Untersuchungen, die belegen, dass es durch Leptin zu einer Steigerung der Insulinsensitivität kommt (Brazilai N, 1997). Des Weiteren scheint Leptin ein wichtiger Regulationsfaktor des fetalen Wachstums zu sein (Smith JT, 2003). Das fetale Gewicht scheint dabei direkt mit der Leptinkonzentration zu korrelieren. Allerdings werden weitere Untersuchungen hinsichtlich der Bedeutung von Leptin in der Schwangerschaft, sowohl für die Mutter, als auch für das Kind, benötigt, um die bisherigen Theorien zu bestätigen.

**Resistin**, normalerweise von den Adipozyten produziert, wird auch von der Plazenta gebildet und als möglicher Regulator des Kohlenhydratstoffwechsels in der Schwangerschaft gewertet (Yura S, 2003). Generell scheint es zu einer Herabsetzung der Insulinsensitivität zu führen (Steppan CM, 2001). Im Laufe der Schwangerschaft nimmt seine Konzentration zu und es wird vermutet, dass sich Leptin und Resistin im Endeffekt negativ beeinflussen und somit zu der temporären Störung der Insulinwirksamkeit führen (Yura S, 2003).

Ferner spielt die sogenannte **Randle-Theorie** (Randle PJ, 1963) womöglich eine Rolle bei der Entwicklung der Insulinresistenz zur Zeit der Pubertät. Es wird vermutet, dass das in der Pubertät sezernierte Wachstumshormon zu vermehrter Lipolyse führe und demnach zu erhöhten freien Fettsäuren, die dann in der Muskulatur zu Lasten der Glukoseoxidation verstoffwechselt würden (Arslanian SA, 1994). Bei schwangeren Frauen kommt es zu einer Erhöhung der Lipidkonzentration, der Ketonkörper, sowie der freien Fettsäuren. Man geht davon aus, dass sie anstelle der Glukose als Substrate für den maternalen Energiestoffwechsel dienen damit vermehrt Glukose über die Plazenta für die fetale Ernährung bereitgestellt werden kann (Bikas D, 1999). Jedoch scheint die erhöhte Glukosekonzentration, die zu einer Steigerung der Insulinsekretion führt, direkt in den fetalen Kreislauf aufgenommen zu werden, sodass die Randle-Theorie in der Schwangerschaft nicht zu belegen ist. Der Verlust der Ovarialfunktion führt bei Frauen im Klimakterium zu einer Veränderung der Lipidkonzentrationen, es treten vermehrt Triglyzeride auf. Hierdurch kommt es möglicherweise zu einer Steigerung der Lipolyse und damit zu einer Erhöhung der Konzentration an freien Fettsäuren, die dann anstelle der Glukose oxidiert, was eine Insulinresistenz hervorrufen könnte. Dies spräche für die Randle-Theorie und eine direkt durch das Klimakterium bedingte Veränderung des Kohlenhydratstoffwechsels.

Die meisten Studien, die den Zusammenhang zwischen dem Lipidstoffwechsel und der Insulinresistenz untersuchten, konnten eine deutliche Korrelation zwischen der **Körperfettdistribution** und der Insulinwirkung feststellen. Generell ist ein erhöhter Body-Mass-Index ein die Insulinsensitivität beeinflussender Faktor, der auch schon in der Kindheit und Pubertät für Entgleisungen des Glukosehaushaltes sorgen kann. Die Fettverteilung besitzt bei Adipösen, aber auch bei Schlanken großen Einfluss auf die Insulinwirksamkeit. So konnte festgestellt werden, dass in der Pubertät eine positive Korrelation zwischen dem viszeralen Fett und dem Nüchterninsulin besteht. Der Ansatz von abdominalem, subkutanem Fett führt zu einer Beschleunigung der Zunahme der Insulinkonzentration während der Wachstumsphase, doch scheint er keinen Effekt auf die Veränderungen der Insulinsensitivität zu haben (Huang TT, 2002). Während der Schwangerschaft scheint es im Allgemeinen nicht zu Veränderungen der Fettdistribution zu kommen, sodass die physiologischen Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels, zumindest in dieser Zeit, nicht direkt damit in Verbindung gebracht werden können. Im Klimakterium hingegen kommt es zu deutlichen Umverteilungen des Körperfetts. Das Fett wird vermindert in der gluteofemorale Gegend angesetzt und lagert sich nun primär zentral an, somit wird die WHR erhöht (Wing RR, 1991). Eine erhöhte WHR oder zentrale Adipositas ist mit Störungen der Insulinwirkung assoziiert und gilt als Risiko für Insulinresistenz (Kissebah AH, 1982). Die postmenopausale Fettverlagerung kommt primär durch die mangelnde Östrogenkonzentration zustande, was einen indirekten Einfluss der Geschlechtshormone auf den Kohlenhydratstoffwechsel suggeriert.

Während sich nach der Menopause und in den einzelnen Phasen des Menstruationszyklus primär die Geschlechtshormonkonzentrationen verändern, kommt es in den anderen beiden Phasen, der Pubertät und der Schwangerschaft, zu multiplen hormonellen und metabolischen Abweichungen, was sich in deutlicheren Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels bemerkbar macht und gegen den alleinigen Einfluss der **Geschlechtshormone** auf den Kohlenhydratmetabolismus spricht. Betrachtet man die physiologischen Konzentrationsveränderungen der Geschlechtshormone zu bestimmten Zeiten im Leben einer

Frau, so kann man eine Korrelation beobachten. Ob es sich dabei allerdings um eine direkte Korrelation handelt oder, mit größerer Wahrscheinlichkeit, eine indirekte über andere Faktoren, wie z.B. den Fettstoffwechsel, die Fettdistribution oder die Wachstumsfaktoren, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden. In der Pubertät verschlechtern sich die Insulinwerte parallel zu der Steigerung der Geschlechtshormonkonzentration. Während sich die Insulinsensitivität nach der Pubertät wieder normalisiert, bleiben die Geschlechtshormone erhöht (American Diabetes Association, 2000b), was gegen eine direkte Verbindung zwischen den Sexualhormonen und den temporären Veränderungen der Insulinwirksamkeit in dieser Zeit spricht. Sowohl in der Lutealphase des Menstruationszyklus, als auch in der Schwangerschaft kommt es zu einer Erhöhung des Progesterons, dem Gelbkörperhormon. Während der Schwangerschaft kommt es erwiesener Weise zu einer Herabsetzung der Insulinsensitivität also einer Insulinresistenz, die unter anderem mit der erhöhten Gestagenkonzentration in Verbindung gebracht wird (Butte NF, 2000). Nachdem viele Studien, die zyklische Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels untersuchten, zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen, nicht alle konnten in der lutealen Phase eine Insulinsensitivitätsminderung feststellen, kann jedoch nicht davon ausgegangen werden, dass die erhöhte Progesteronkonzentration während der Gravidität maßgeblich für die metabolischen Umstellungen verantwortlich ist. In dieser Zeit kommt es zu großen hormonellen Veränderungen. So sind unter anderem die Konzentrationen der Östrogene, des Progesterons, Kortisols und Prolaktins erhöht, was ursächlich zu den Abweichungen des maternalen Kohlenhydratstoffwechsels beiträgt (Butte NF, 2000). Sowie sich diese Hormone post partal wieder erholen, kommt es auch zu einer Normalisierung der Insulinsekretion und Insulinsensitivität, die in den meisten Fällen schon 6 Wochen nach der Entbindung eintritt. Es macht also den Anschein, dass die Geschlechtshormone, deren direkter Einfluss in der Pubertät für gering gehalten wird, in der Schwangerschaft eine wichtigere Rolle spielen. Über die, mit der Menopause einhergehenden, Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels konnten bisher keine allgemeingültigen Aussagen getroffen werden, die auf einen direkten Einfluss der verminderten Östrogenkonzentration schließen lassen.

Im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen den Geschlechtshormonen und dem Insulin, gilt es als äußerst wahrscheinlich, dass Insulin mit dem Geschlechtshormon bindenden Globulin negativ korreliert (Preziosi P, 1993). In vivo und in vitro konnten inhibitorischere Effekte des Insulins auf die hepatische SHBG-Produktion festgestellt werden (Plymate SR, 1988) (Peiris AN, 1993) (Fendri S, 1994). Eine Insulinresistenz oder eine Hyperinsulinämie, gehen demnach mit verminderten SHBG-Levels einher. Sowohl Insulin, als auch der IGF können die hepatische Produktion von SHBG hemmen (Singh A, 1990). Dadurch kommt es zu einer erhöhten Konzentration an freiem Testosteron, da dies von dem Globulin mit einer deutlich höheren Affinität gebunden wird, als die Östrogene. Vermindertes SHBG wird bei Frauen als Voraussagewert für Typ-2-Diabetes gewertet (Haffner SM, 1993).

Das z.T. insulinantagonistisch wirkende **Wachstumshormon** scheint für die temporären Veränderungen der Insulinwerte während der Pubertät verantwortlich zu sein. In der Peripubertät kommt es, wahrscheinlich induziert durch die erhöhte Geschlechtshormonkonzentration, zu der vermehrten Ausschüttung von STH, das parallel zum Ende der Pubertät und parallel zu der sich nun wieder erholenden Insulinwirksamkeit absinkt (American Diabetes Association, 2000b). Auch in der Schwangerschaft scheint das Wachstumshormon einen Einfluss auf den Kohlenhydratstoffwechsel auszuüben. In dieser Zeit kommt es zur plazentaren Bildung eines Wachstumshormons, das im letzten Trimenon fast vollkommen das hypophysäre GH ersetzt. Die beiden Hormone ähneln sich sehr stark in Wirkung und Aufbau, sodass mittlerweile von einer Einflussnahme auf die metabolischen Veränderungen, wie z.B. Steigerung der Insulinresistenz und vermehrte Lipolyse, ausgegangen wird.

Auch das Somatomedin (IGF-I) wird in der Pubertät vermehrt sezerniert. Insulin korreliert negativ mit dem IGFBP-1, das selber negativ mit dem IGF-I korreliert, weshalb es durch die Insulinresistenz bzw. Hyperinsulinämie in dieser Zeit zu einer Erhöhung des biologisch aktiven IGF-I kommt und damit zu einer Förderung des Wachstums (Caprio S, 1999). Außerdem besteht in der Pubertät eine positive Korrelation zwischen den IGF-I Levels und den Lipoxidationsraten (Arslanian SA, 1994), die in dieser Zeit erhöht sind, was nach der Randle-Theorie möglicherweise mit der Entwicklung einer Insulinresistenz verbunden ist.

Was die eindeutigen metabolischen Veränderungen in der Schwangerschaft und die vermuteten in der Lutealphase des Menstruationszyklus bzw. in der Postmenopause betrifft, so kann man davon ausgehen, dass das Wachstumshormon in diesen Phasen keinen Einfluss auf

die Insulinresistenz oder Insulinsekretion hat, da sich die Konzentrationen des Hormons nicht verändern. Beim Auftreten von pathologischen Zuständen, wie dem polyzystischen Ovarsyndrom, scheint das IGF-I allerdings eine wichtige Position bei der Entwicklung der Insulinresistenz einzunehmen (Druckmann R, 2002).

Das Ovar scheint einem Regulationsmechanismus zu unterliegen, der mit Insulin in Beziehung gebracht werden kann. Poretsky und Kollegen sprechen von einem Regulationssystem, das sie „insulin-related ovarian regulatory system“ nennen und das die folgenden Komponenten beinhaltet: Insulin, IGF-I und IGF-II, die dazugehörigen Rezeptoren, IGF-Bindeproteine (IGFBP 1-6) und die IGFBP- Proteasen (Poretsky L, 1999). Viele Vorgänge innerhalb des Systems sind noch immer unklar, und es bestehen große Differenzen zwischen in vitro- und in vivo- Studien.

Während der weiblichen Fetalentwicklung kommt es zur Produktion von mehrern Millionen Eizellen, die zum großen Teil noch vor der Geburt durch Apoptose zugrunde gehen. Mehr als 99,9 % der bestehenden Eizellen gelangen nicht zur Ovulation. Diejenigen, die zur vollen Reife gelangen, unterliegen einem Regulierungssystem verschiedener Überlebensfaktoren (Billig H, 1996). Bei ovulierenden Frauen konnten neben FSH, LH, Progesteron und Östrogen Faktoren wie das Wachstumshormon, Insulin, IGF-I und ein epidermaler Wachstumsfaktor (EGF-epidermal growth factor) entdeckt werden, die an diesem Regulierungssystem beteiligt sind (Markstrom E, 2002). Es konnte eine Reduzierung der Follikelatresie als Folge von unterdrückter Apoptose der Ovarialfollikel durch Insulin und IGF festgestellt werden (Chun SY, 1994) (Hsueh AJ, 1994), was zu der Annahme führt, dass Insulin direkt oder indirekt in den Ovulationsprozess involviert ist (Morley JE, 1998).

Insulin erweitert seine eigene Wirkung, die von IGF und den Gonadotropinen möglicherweise durch eine Up-Regulierung der Typ-1 IGF- und Gonadotropinrezeptoren, sowie der Hemmung der IGFBP-1-Produktion in der Leber und dem Ovar. Diese Up-Regulation konnte von einigen Wissenschaftlern bei Frauen mit PCOS nachgewiesen werden (Samoto T, 1993) (Nagamani M, 1990). Bei Insulinresistenz und Hyperinsulinämie kann dieser Wirkungskreis eine fortdauernde Verstärkung der ovariellen Effekte von Insulin und IGF (Poretsky L, 1999) hervorrufen, da Insulin dann nicht über seinen eigenen Rezeptor, sondern über IGF- Rezeptoren wirkt.

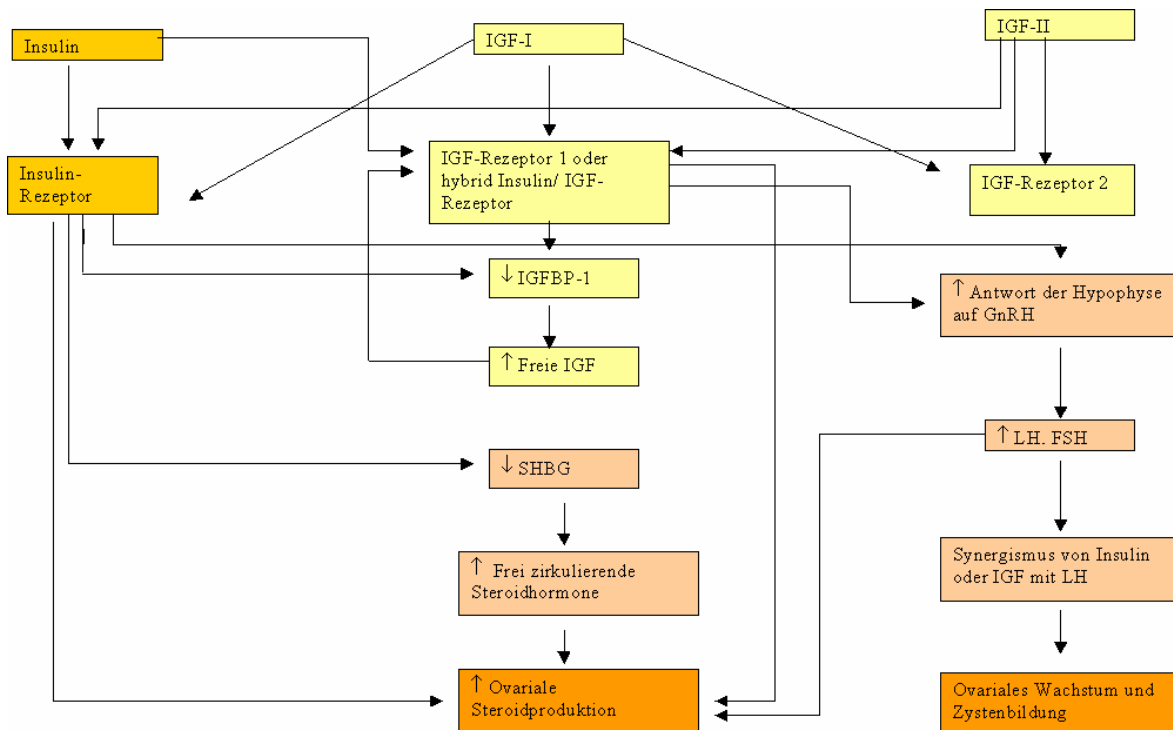


Abbildung 4-1: Beziehung der Komponenten des ovariellen Regulationssystems (Poretsky L, 1999).



### 4.3 Iatrogene Handhabung

Die Kenntnis der physiologischen und pathophysiologischen Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels im Leben einer Frau gewinnt für den Frauenarzt immer mehr an Bedeutung. So scheint eine deutliche Interaktion zwischen der Insulinwirksamkeit und dem weiblichen Reproduktionssystem zu bestehen, die sowohl in Hinblick auf die Diagnostik, als auch hinsichtlich der Therapie von Krankheiten und Krankheitszuständen untersucht wurde und eine Reihe von neuen Erkenntnissen hervorgerufen hat.

In den letzten Jahren hat sich die steigende Prävalenz von Typ-2-Diabetes mellitus zu einem Kernproblem der Weltgesundheit entwickelt, das unter anderem stark mit der immensen Zunahme an Adipositas korreliert. So soll die Gesamtzahl der Diabetiker mit Typ-2-Diabetes von etwa 135 Millionen (1995) auf 300 Millionen im Jahre 2025 ansteigen, wobei ein Großteil der Steigerung in Asien zu sehen sein werde, da sich dort die Veränderungen der Lebensgewohnheiten am prägnantesten auswirke (Seidell JC, 2000). Es gibt heute erheblich mehr Personen, die unter dem erhöhten Risiko stehen, eine gestörte Glukosetoleranz oder einen manifesten Diabetes zu entwickeln, als noch vor wenigen Jahren. So ist es für den Praktiker wichtig zu wissen, welche Personen unter einem solchen Risiko stehen und, noch wichtiger, welche Veränderungen möglicherweise durch eigene therapeutische Maßnahmen ausgelöst werden können.

Schon junge Mädchen müssen gut beobachtet werden. Eine verlängerte Pubertätszeit provoziert vermutlich die Entstehung von Diabetes. Schwarze Kinder, die früher in die Pubertät eintreten als weiße, jedoch zur gleichen Zeit die Pubertät abschließen (Sun SS, 2002), und das Vorkommen von Pubertas praecox gehen womöglich mit einem erhöhten Risiko, schon in jungen Jahren einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln, einher (Goran MI, 2001c). Eine schnelle Gewichtszunahme im Alter zwischen 20 und 24 Jahren (und zwischen 32 und 41) (Glueck CJ, 2001c), sowie Menstruationsunregelmäßigkeiten in den ersten Jahren nach der Menarche (Avvad CK, 2001), sind kennzeichnend für das polyzystische Ovarsyndrom, das in fast allen Fällen mit einer Insulinresistenz assoziiert ist und ebenfalls für eine Erhöhung des Diabetesrisikos sorgt. Studien, die den Zusammenhang zwischen Menstruationsunregelmäßigkeiten und dem Auftreten von Typ-2-Diabetes mellitus untersuchten, konnten in ihren Ergebnissen keine eindeutige, von anderen Faktoren unabhängige, Verbindung aufzeigen. So konnte zwar eine Assoziation zwischen beiden Situationen dargestellt werden, doch werden Zyklusstörungen durch eine Reihe von Faktoren verursacht, wie z. B. das polyzystische Ovarsyndrom und/oder Adipositas, die ihrerseits mit einer erhöhten Diabetesprävalenz einhergehen (Weiss DJ, 1994) (Cooper GS, 2000) (Solomon CG, 2001), sodass es wahrscheinlicher ist, dass nicht das alleinige Auftreten von Menstruationsunregelmäßigkeiten, sondern vielmehr die Ursache dieser Störung direkt mit einem Typ-2-Diabetes verknüpft ist.

Oftmals werden Zyklusstörungen bei Mädchen mit oralen Kontrazeptiva behandelt. Die Frage, ob **hormonale Kontrazeption** selbst Störungen der Glukosewerte und Insulinwirksamkeit auslösen kann, ist von großer Wichtigkeit, um das vorhandene Gleichgewicht nicht weiter zu stören. In den ersten Jahren nach der Einführung der oralen Kontrazeptiva, kam es in vielen Untersuchungen zu Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels. Es wurden sowohl erhöhte Insulin- und Glukoselevels, als auch vermehrtes Auftreten von gestörter Glukosetoleranz, höhere Lipidkonzentrationen und höhere Blutdruckwerte festgestellt, wobei es in den meisten Fällen nach Absetzen der Therapie zu einer Verbesserung der Werte kam (Gaspard UJ, 1990). Keine der in den letzten 10 Jahren durchgeführten epidemiologischen Studien konnte eine signifikante Erhöhung der Diabetesinzidenz erkennen, die durch hormonale Kontrazeptiva ausgelöst wurde. Selbst bei Frauen, die zu Beginn der Therapie eine gestörte Glukosetoleranz aufwiesen, kam es nicht zu einer Steigerung des Diabetesrisikos (Duffy TJ, 1984). Es kann sein, dass es aufgrund der anfänglichen negativen Auswirkungen der hochdosierten Präparate bei diesen großen Studien zu einer Selektierung der Studienobjekte kam und demnach zu einer Unterschätzung der wirklichen Prävalenz. Die meisten Frauen zeigten ein niedriges Risikoprofil, sie waren verhältnismäßig jung und hatten ein höheres Bildungsniveau, was seinerseits mit einer niedrigeren Prävalenz von Adipositas einhergeht, außerdem befanden sich wenig ehemalige Gestationsdiabetikerinnen unter ihnen.

Die zusätzliche Gabe von synthetisierten Östrogenen resultiert häufig in einer signifikanten Steigerung der Glukosetoleranz, Hyperinsulinämie, Insulinresistenz und gesteigerter Insulinantwort auf Glukosebelastung, doch scheint dies klinisch keine weiteren Auswirkungen

zu haben. Einige Studien konnten eine Konzentrationssteigerung des Somatotropins nach der Einnahme hoch- und niedrigdosierter hormonaler Kontrazeptiva feststellen (Kuhl H, 1985). In der Pubertät wird die gesteigerte Wachstumshormonkonzentration als wahrscheinlichste Ursache für die Insulinresistenz und die Sensitivitätsminderung angesehen, ein Mechanismus, der auch im Zusammenhang mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva und den metabolischen Veränderungen denkbar wäre. Die Gestagenpräparate führen häufiger zu einer Steigerung der Insulinsekretion und demnach der Insulinkonzentration, doch bestehen nur Vermutungen über die klinischen Konsequenzen. Ob Gestagen-Monopräparate bei Risikopatientinnen wie Gestationsdiabetikerinnen ohne Probleme angewendet werden können bleibt umstritten. Bei einer Gruppe von lateinischen Frauen kam es, nach der Einnahme dieser Präparate, möglicherweise durch Vorspiegelung einer weiteren Schwangerschaft und dadurch Induktion einer Insulinresistenz (Kjos SL, 1998a), zu einem erhöhten relativen Risiko, einen Diabetes zu entwickeln, der bei Gestationsdiabetikerinnen, die kombinierte orale Kontrazeptiva einnahmen, nicht beobachtet werden konnte. Wodurch der oben vermutete Zusammenhang zwischen der Insulinwirksamkeit und den Geschlechtshormonen, sowohl während des Menstruationszyklus, als auch in der Gravidität weitere Bestätigung fände. Bei der Therapie mit kombinierten Präparaten scheint primär die östrogene Komponente für Veränderungen der Insulinsensitivität verantwortlich zu sein, doch sorgt der Gestagenanteil wahrscheinlich für eine Steigerung der Insulinhalbwertszeit (Godsland IF, 1992). Auch wenn die Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels eine Signifikanz aufzeigen, bleiben die klinischen Folgen unklar. Denkbar wäre eine Assoziation zu dem Syndrom X, das sowohl mit einer Insulinresistenz, als auch einer Dyslipidämie, sowie erhöhtem Blutdruck einhergeht und das kardiovaskuläre Risiko, sowie das Risiko, einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln, erheblich steigert. Bei Diabetikerinnen gilt, dass die hormonelle Verhütung nur bei überwachten und gut eingestellten Frauen indiziert ist, eine deutlich formulierte Kontraindikation gibt es nicht mehr. Zu beachten ist allerdings, dass bei Patientinnen mit vaskulären Schädigungen die Gabe von Ovulationshemmern kontraindiziert ist, da sie das Risiko, unter Komplikationen zu leiden, erhöhen (American Diabetes Association, 2002).

In den letzten Jahren ist die Zahl der kinderlosen Frauen über 35 Jahren kontinuierlich gestiegen (Maroulis GB, 1991), wobei die Ursachen wahrscheinlich eher in der derzeitigen, im Vergleich zu früher deutlich späteren Familienplanung zu suchen sind, als in einer erhöhten Prävalenz tatsächlicher **Infertilität**. Bei etwa 75% der Frauen mit Anovulation ist das **polyzystische Ovarsyndrom** für die Infertilität verantwortlich zu machen (Hull MG, 1987). Das Syndrom zeichnet sich im Allgemeinen durch Hyperandrogenismus und chronische Anovulation aus und ist in den meisten Fällen mit einer Insulinresistenz und dem Auftreten von Adipositas und polyzystischen Ovarien gekoppelt. Die deutliche Assoziation zwischen verminderter Insulinsensitivität, gesteigerter Insulinsekretion und dem Krankheitsbild hat die Diskussion um die Bedeutung des Kohlenhydratstoffwechsels der Frau und seinen Einfluss auf die Reproduktionsfähigkeit weiter gefördert.

Die Prävalenz einer Glukoseintoleranz liegt bei Frauen mit PCOS zwischen 35 und 40% (Legro RS, 1999), wobei die Frauen, bei denen das Syndrom mit Adipositas gekoppelt ist, unter einem sehr viel höheren Risiko stehen. Die Verbindung von Adipositas und Insulinresistenz scheint bei diesen Frauen einen viel größeren Einfluss auszuüben, als bei schlanken. Durch den gesteigerten Einfluss der Androgene kommt es zu einer vermehrten Fettansammlung im abdominalen Bereich, d.h. einer erhöhten WHR (Kissebah AH, 1992), die wiederum positiv mit der Insulinresistenz korreliert. Man geht davon aus, dass sich Veränderungen der Insulinwirksamkeit und Hyperandrogenismus bei Frauen mit PCOS gegenseitig bedingen. Im Allgemeinen vermutet man, dass orale Kontrazeptiva, die eine stark androgene Wirkung besitzen (Godsland IF, 1992), die erhöhte Progesteronkonzentration in der Schwangerschaft, der Progesteronüberschuss der Lutealphase des Menstruationszyklus, sowie das gesteigerte Verhältnis von Androgenen zu Östrogenen nach der Menopause, die Entwicklung einer Insulinresistenz, d.h. die Herabsetzung der Insulinsensitivität, induzieren können. Außerdem führt die Einnahme von Anabolika bei männlichen Athleten (Cohen JC, 1987) und die Testosteronsubstitution bei transsexuellen Patientinnen (Poldermann KH, 1994) zu einer Insulinresistenz, was diese These unterstützen würde. Allerdings hat man noch immer wenig Anhaltspunkte für den pathophysiologischen Mechanismus. Tatsächlich scheint es nicht nur einen Mechanismus für ihre Interaktion zu geben. Denn die als ziemlich sicher geltende Assoziation mit der zentralen Fettdistribution tritt hauptsächlich bei Frauen mit dem polyzystischen Ovarsyndrom und im Klimakterium auf. In beiden Fällen besteht ein besonders großer Unterschied zwischen der Konzentration der weiblichen und der männlichen Hormone.

Die umgekehrte Interaktion ist beim polyzystischen Ovarsyndrom wahrscheinlich der wichtigere Mechanismus. So wird bei einer bestehenden Hyperinsulinämie, hervorgerufen durch die Insulinresistenz, das IGFBP-1 gehemmt, wodurch es zu einer vermehrten Konzentration an freiem IGF-I kommt, dass in Anwesenheit von LH die ovariale Steroidproduktion steigert. Ferner kommt es zu einem Herabsetzen des SHBG, sodass mehr freies Testosteron im Körper der Frau zu finden ist und es bei vielen Frauen zu Zeichen eines Androgenüberschusses, wie Hirsutismus, Menstruationsstörungen, Akne und Infertilität kommt.

Für den Frauenarzt ist die Kenntnis dieses Zusammenhangs wichtig. Bei Mädchen mit frühzeitig einsetzender Pubarche und/oder Menarche, scheinen diese Anomalitäten Vorläufer eines später einsetzenden PCOS zu sein (Ibanez L, 2000). Auch irreguläre Menstruationszyklen in den ersten postmenarchalen Jahren sind mit dem PCOS assoziiert (Avvad CK, 2001). So können durch eine geeignete früh einsetzende Therapie der Androgenüberschuss und das Auftreten von Infertilität verringert und womöglich das bei diesen Jugendlichen, durch die deutliche Veränderung der damit einhergehenden Insulinwirksamkeit, gesteigerte Diabetesrisiko eingedämmt werden. Bei Kindern und Jugendlichen sind häufig Mädchen, insbesondere solche mit Hyperandrogenismus, Menstruationsstörungen und Acanthosis nigricans, von einem Typ-2-Diabetes mellitus betroffen (American Diabetes Association, 2000a). Doch nicht nur die Risikosteigerung von Diabetes wird mit dem Syndrom in Verbindung gebracht, Frauen mit PCOS scheinen ferner unter einem signifikant erhöhten Risiko zu stehen, kardiovaskuläre Störungen zu entwickeln und einen Myokardinfarkt zu erleiden. Viele Faktoren, die mit dem PCOS einhergehen sind außerdem Merkmale des Syndroms X bzw. Insulinresistenzsyndroms (Holte J, 1994b). Für den praktischen Arzt ist es demnach sehr wichtig, das polyzystische Ovarsyndrom und seine metabolischen Merkmale zu diagnostizieren. Er sollte sich vergegenwärtigen, dass es bei Patientinnen mit PCOS und Anovulation nicht nur um die Therapie des Hyperandrogenismus und damit eine Fertilitätssteigerung geht, sondern dass besonders die Prävention von mit dem Syndrom assoziierten kardiovaskulären Störungen von großer Wichtigkeit für die dauerhafte Gesundheit der betroffenen Frauen ist.

Der therapeutische Ansatz hinsichtlich des polyzystischen Ovarsyndroms hat sich in den letzten Jahren geändert. Heute geht es nicht mehr nur um die Reduktion des Hyperandrogenismus, unabhängig von der bestehenden Insulinresistenz, sondern genau diese pathophysiologische Verknüpfung zwischen den beiden Merkmalen wird ausgenutzt. Über eine Veränderung der Ernährung, damit einer Reduktion des Gewichts (besonders bei Adipösen) kann die Insulinresistenz und dadurch der Hyperandrogenismus gesenkt werden (Jakubowicz DJ, 1997). Möglicherweise geschieht dies, zusätzlich zu den oben erwähnten Mechanismen, über eine Herabsetzung der Insulin stimulierten GnRH-Freisetzung, sodass die LH-Ausschüttung gesenkt und die Androgenproduktion vermindert angeregt wird. Somatostatinanaloga, sowie der Kaliumkanalöffner Diazoxid, führen zu einer Hemmung der Insulinsekretion und damit zu einer Herabsetzung der Androgenkonzentration (Fulghesu A, 1995), wobei beide bei Langzeiteinnahme zu einer Verschlechterung der Glukosetoleranz führen und dadurch das Diabetesrisiko steigern können, was sie für die Dauertherapie des Syndroms ungeeignet macht. Troglitazon (Thiazolidinedion) hingegen kann die periphere Insulinresistenz herabsetzen und die reproduktiven Fähigkeiten von Frauen mit PCOS steigern (Dunaif A, 1996b) ohne bei Langzeittherapie zu weiteren Schäden zu führen. Dem Biguanid, Metformin, ist in letzter Zeit die größte Aufmerksamkeit geschenkt worden, denn es konnte bewiesen werden, dass es unter der Therapie sowohl zum Wiedereinsetzen der Ovulation, als auch zu vermehrten Schwangerschaften kommen kann. Eine Therapie mit Metformin kann den Hyperandrogenismus senken und zu einer Induktion der Fertilität führen. Außerdem scheint es auch die bei Patientinnen mit PCOS im ersten Trimenon der Schwangerschaft häufiger auftretenden Spontanaborte verhindern zu können (Glueck CJ, 2002b).

Besonders am Krankheitsbild des **Gestationsdiabetes** wird die Assoziation zwischen dem Kohlenhydratstoffwechsel und den metabolischen Veränderungen im Leben einer Frau deutlich. Ist das Pankreas nicht in der Lage, den physiologischen Mehrbedarf an Insulin durch eine gesteigerte Insulinsekretion zu decken, kommt es zu der Entstehung eines Gestationsdiabetes, was eine erhöhte Gefahr für Mutter und Kind bedeutet, sodass die frühe Diagnose von großer Wichtigkeit für die Gesundheit beider ist. Frauen mit deutlichen Risikofaktoren, wie einem Body-Mass-Index  $>25\text{kg/m}^2$ , gehäuftem familiären Auftreten von Diabetes mellitus besonders in der nächsten Verwandtschaft, Alter über 25 Jahre, Multiparität, vorangegangenen Gestationsdiabetes und bereits einem makrosomen oder für das Gestationsalter großen Kind ( $>4000\text{g}$ ) oder Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren wie gestörter Nüchternglukose (110-

125mg/dl), vorangegangener gestörter Glukosetoleranz (2-h OGTT von 140-199mg/dl), PCOS und Zugehörigkeit zu einer ethnischen Risikogruppe (z.B. Pima-Indianern) sollten sich bei einer Schwangerschaft so schnell wie möglich einem Glukosetoleranztest unterziehen (American Diabetes Association, 2003). Schon die Nüchternglukosekonzentration im Serum zu Beginn der Schwangerschaft, sowie der Level des HbA<sub>1c</sub> weisen eine signifikante Korrelation mit dem fetalen Malformationsrisiko auf (Schaefer-Graf UM, 2000). Die Nüchternglukosekonzentration ist nicht nur direkt mit dem fetalen Risiko assoziiert, sondern besitzt vor allem die stärkste Voraussagekraft in bezug auf die maternale Hauptkomplikation des Gestationsdiabetes, den Typ-2-Diabetes mellitus (Kim C, 2002b). Das Mittel der Wahl zur Prävention eines Gestations- oder Typ-2-Diabetes mellitus ist bei Adipösen die strikte Kalorienreduktion, auf die im Normalfall eine Herabsetzung des BMI folgt, wodurch es zu einer Reduktion der Insulinresistenz und damit einer Senkung des Insulinbedarfs und der Hyperinsulinämie kommt, was die Werte des Kohlenhydratstoffwechsels verbessert. Bei Frauen mit polyzystischem Ovarsyndrom, die im Allgemeinen ein gesteigertes Diabetesrisiko aufweisen, wurde probeweise die Therapie mit Metformin, die bei der Behandlung des Syndroms zu guten Ergebnissen führte, eingesetzt, um einen Gestationsdiabetes zu verhindern. Der nicht randomisierte, teils prospektive, teils retrospektive, Studienaufbau lässt allerdings keinen definitiven Schluss zu, doch scheint sich die Inzidenz des Gestationsdiabetes bei Frauen mit PCOS unter Metformintherapie signifikant zu verringern (Glueck CJ, 2002d). Man nimmt an, dass Metformin keine teratogenen Eigenschaften besitzt (Jakubowicz DJ, 2002), wobei es auch hier an randomisierten, verblindeten Studien mangelt, die angesichts der ethischen Grundsätze schwer vertretbar sind. Nimmt man die herabgesetzte Inzidenz von Gestationsdiabetes bei Frauen mit PCOS unter Metformintherapie als erwiesen an, so wäre interessant zu erfahren, ob das Mittel, das zur Senkung der Insulinresistenz führt, auch bei anderen Risikopatientinnen zur Verhinderung eines Schwangerschaftsdiabetes führen könnte, um somit den nachfolgenden Circulus vitiosus zu durchbrechen. Risikofaktoren wie Adipositas oder das PCOS können zu Gestationsdiabetes führen, wodurch es zu einer intrauterinen Diabetesexposition des Feten kommt, was wiederum das Auftreten von Adipositas und Insulinresistenz beim Kind fördert und damit auch das Risiko auf einen Gestationsdiabetes bei den weiblichen Nachkommen. Sowohl Mutter, als auch Kind stehen nach einem Gestationsdiabetes unter einem gesteigerten Risiko im Laufe der Jahre, einen Typ-2-Diabetes mellitus oder das Syndrom X zu entwickeln, die beide mit einem gesteigerten KHK-Risiko einhergehen.

Die **Hormonersatztherapie** ist in letzter Zeit sehr kritisch betrachtet worden, denn es konnte gezeigt werden, dass es bei Langzeittherapie zu einer Erhöhung des Brustkrebsrisikos und dem vermehrten Auftreten von Thromboembolien kommen kann und im ersten Jahr nach Therapiebeginn zu einer höheren Inzidenz von Herzinfarkten. Sowohl Patientinnen, als auch Ärzte sind aufgrund der neuen Erkenntnisse verunsichert, denn bisher galt die HRT als Mittel der Wahl zur Prävention von Osteoporose und zur Behandlung der klinischen Symptome der Menopause. So liegt es im Ermessen des Arztes die individuellen Risikofaktoren seiner Patientinnen abzuwägen, eine Therapie zu verschreiben, fortzuführen oder abzubrechen. Wenig Studien mit postmenopausalen Frauen berichten von einer Verschlechterung der Glukosetoleranz oder den Insulinwerten unter Hormontherapie. Im Gegenteil scheint die Östrogensubstitution positive Effekte auf den Kohlenhydratstoffwechsel auszuüben. Besonders bei Frauen mit höheren Nüchternglukose oder -insulinausgangswerten kommt es zu einer deutlicheren Verbesserung, als bei Frauen, die keine Störungen aufweisen (Kanaya AM, 2003).

Der Einfluss der Östrogene auf die Insulinwirksamkeit oder die Glukosetoleranz scheint von der Dosierung der Präparate abhängig zu sein. In der Mehrzahl der Studien führten niedrig dosierte Östrogenmonopräparate oder kombinierte HRT scheinbar zu einer Verbesserung der Nüchterninsulin- und Glukosekonzentration. Ein Mechanismus, der als Ursache für die Verbesserung der Werte angenommen wird, schließt die Körperfettdistribution mit ein. Durch die Östrogensubstitution wird die vermehrte Ansammlung von Fett im zentralen Bereich des Oberkörpers, d.h. eine Zunahme der WHR, die mit der Menopause assoziiert ist und positiv mit der Insulinresistenz korreliert, verhindert (Ferrara A, 1995).

Womöglich werden die positiven Ergebnisse, was die Effekte der HRT auf den Kohlenhydratstoffwechsel betrifft, in vielen Studien durch eine ungewollte Selektierung hervorgerufen. In den meisten Studien wurden die Daten von großen Kohorten analysiert, wobei die Frauen, die unter Hormontherapie standen, von vornherein ein geringeres Risikoprofil aufwiesen. Sie waren oftmals aktiver und dünner als die Frauen der Kontrollgruppen, hatten ein höheres Bildungsniveau und ernährten sich gesünder (Luoto R, 1998). Auch wenn es bei

Diabetikerinnen wahrscheinlich nicht zu einer Verschlechterung der Glukosetoleranz durch die Einnahme eines Hormonersatzes kommt, sondern im Gegenteil oftmals eine Verbesserung der HbA<sub>1c</sub>-, Nüchtern glukose und Insulinwerte beobachtet werden kann (Crespo CJ, 2002), wird ihnen aufgrund anderer individueller Risikofaktoren, wie Adipositas, Hypertension und Dyslipidämie, seltener eine Hormonersatztherapie verschrieben (Troisi RJ, 2000a).

Abschließend lässt sich sagen, dass es eine starke Verknüpfung zwischen dem weiblichen Reproduktionssystem und dem Kohlenhydratstoffwechsel gibt, deren Interaktion durch die unterschiedlichsten Faktoren beeinflusst wird. So sollte sich der Gynäkologe beim Umgang mit Kontrazeption, Hormonersatztherapie, Therapie des polyzystischen Ovarsyndroms und in Lebensphasen, wie Pubertät, Schwangerschaft oder Klimakterium bewusst sein, dass Veränderungen des Reproduktionssystems und der Geschlechtshormone (z.B. ausgelöst durch die Pubertät oder das PCOS) auch deutliche metabolische Veränderungen nach sich ziehen können. Weder eine Behandlung mit niedrig dosierten oralen Kontrazeptiva, noch eine Hormonersatztherapie scheinen bei normalen, sowie Risikopatientinnen, eine klinisch signifikante Veränderung des Kohlenhydratstoffwechsels hervorzurufen. Eine enge Zusammenarbeit der Frauenärzte mit Internisten oder fachübergreifende therapeutische Maßnahmen sind jedoch wichtig, um die stetig steigende Prävalenz von Typ-2-Diabetes mellitus, Adipositas, Syndrom X und daraus folgenden koronaren Herzkrankheiten herabzusetzen. So ist die Erkennung der Risikopatientinnen essentiell, um eine präventive Medizin gestalten zu können.

## 5 Zusammenfassung

### Einleitung

Die in den letzten Jahren schnell wachsende Prävalenz von Typ-2-Diabetes mellitus, hat sich zu einem Kernproblem der Weltgesundheit entwickelt. Das Vorhandensein von Adipositas gilt dabei als einer der wesentlichen Risikofaktoren, da die Adipositas eng mit dem Auftreten einer Insulinresistenz assoziiert ist. Adipöse Kinder bzw. Jugendliche stehen unter einem deutlich erhöhten Risiko, schon frühzeitig einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln, der noch vor wenigen Jahren in der Allgemeinbevölkerung unter „Altersdiabetes“ bekannt war, heute jedoch bis zu 45% des Diabetes bei Kindern ausmacht. Auch bei Schwangeren ist Adipositas der am stärksten mit Gestationsdiabetes assoziierte Risikofaktor. Frauen mit polyzystischem Ovarsyndrom, das sich in den meisten Fällen durch chronische Anovulation aufgrund eines Hyperandrogenismus bemerkbar macht, sind in der Regel übergewichtig und zeigen eine starke Insulinresistenz, was wiederum das Risiko, einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln deutlich erhöht.

### Fragestellung

In der vorliegenden, vergleichenden Literaturarbeit werden die physiologischen Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels im Leben einer Frau genau in Betracht genommen. Es werden die Ursachen und möglichen Mechanismen aufgezeigt, die zu Abweichungen der Insulinresistenz und der Insulinsekretion und damit möglicherweise zu einer Glukoseintoleranz bzw. einem Typ-2-Diabetes mellitus führen können. Der Kohlenhydratstoffwechsel wird jedoch nicht nur bezüglich der physiologischen, sondern auch in Bezug auf die iatrogen verursachten Veränderungen, z.B. unter Hormonersatztherapie oder unter hormonaler Kontrazeption sowie hinsichtlich bestimmter Pathologien, wie dem polyzystischen Ovarsyndrom oder dem Gestationsdiabetes, untersucht.

Es wird geprüft, inwieweit der Kohlenhydratstoffwechsel mit dem weiblichen Reproduktionssystem interagiert. Ein besonderes Augenmerk soll dabei auf die therapeutischen Maßnahmen gerichtet werden, durch die der Frauenarzt Einfluss nehmen kann bzw. deren Interaktionen er kennen sollte.

### Ergebnisse

Bei der Betrachtung der Zusammenhänge zwischen der Entwicklung einer Insulinresistenz und dem Entgleisen des Zuckerhaushaltes wird in dieser Arbeit ein von *Bergmann* erstelltes Modell als Grundlage genommen. Dabei wird davon ausgegangen, dass das Produkt aus Insulinsekretion und Insulinsensitivität konstant bleibt, also ein Gleichgewicht besteht. Dies bedeutet, dass bei einer Person mit gesunden  $\beta$ -Zellen durch Erhöhung der Insulinsekretion, trotz bestehender Insulinresistenz, eine Störung der Glukosetoleranz abgewehrt werden kann. Verschiedene Faktoren beeinflussen den Glukosehaushalt negativ und zählen zu den Risikofaktoren des Typ-2-Diabetes mellitus: Adipositas und Übergewicht, Diabetes in der Familie, ethnische Zugehörigkeit, physische Inaktivität, Alter über 45 Jahre, Gestationsdiabetes, polyzystisches Ovarsyndrom, gestörte Glukosetoleranz, Hypertension und Dyslipidämien.

In der Pubertät vermindert sich die Insulinsensitivität, sodass es zu einer vermehrten Insulinsekretion bei den Jugendlichen kommt. Die Untersuchung hinsichtlich der auslösenden Faktoren hat ergeben, dass in dieser Zeit primär das erhöhte Wachstumshormon und das Somatomedin, IGF-I, einen Einfluss auf den Kohlenhydratstoffwechsel ausüben und zu der erwähnten Veränderung der Insulinwirksamkeit führen. Sowohl die in der Pubertät erhöhten Geschlechtshormone, als auch der gesteigerte Körperfettanteil, wurden bezüglich ihrer möglichen Rolle untersucht. Beide Größen bleiben jedoch auch nach Abschluss der Pubertät erhöht, was gegen einen Kerneinfluss spricht, da die Insulinresistenz im Normalfall nur temporär verändert ist. Das gleichzeitige Auftreten oben genannter Risikofaktoren kann jedoch zu einer völligen Entgleisung des Zuckerhaushaltes führen. Adipositas z.B. geht ebenfalls mit einer gesteigerten Insulinresistenz einher. Kommt es nun in der Pubertät zu einer weiteren Abnahme der Insulinsensitivität, kann dies zu einem Versagen der  $\beta$ -Zellen und demnach zu einer mangelhaften Insulinsekretion führen, was im schlimmsten Falle einen Typ-2-Diabetes mellitus auslöst.

Bei Frauen kommt es während des Menstruationszyklus zu Veränderungen der Sexualhormone. Bei der Auswertung der verschiedenen Studien, die den unterschiedlichen hormonellen Status in bezug auf Abweichungen in der Insulinwirksamkeit untersuchten, konnte in dieser Arbeit keine Konsensmeinung erfasst werden. Wenn jedoch eine Veränderung während des Zyklus festgestellt wurde, so war es eine Verminderung der Insulinsensitivität, wobei diese im Zusammenhang mit einer Erhöhung des Progesterons in der Lutealphase des Zyklus stand.

Durch die Aufnahme synthetisch hergestellter Östrogene und Gestagene, z.B. im Rahmen der hormonellen Kontrazeption, konnte in vielen Studien eine Verschlechterung der Insulinwirksamkeit festgestellt werden. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die deutlichsten Veränderungen durch heute kaum mehr verwendete hochdosierte Präparate hervorgerufen wurden. Bei der Auswertung der Studien, die Frauen unter der Einnahme von niedrigdosierten Kombinationspräparaten hinsichtlich ihres Kohlenhydratstoffwechsels untersuchten, wurde deutlich, dass zwar oft eine marginale Verschlechterung in der Insulinsensitivität zu beobachten ist, diese jedoch keine klinischen Konsequenzen nach sich zieht. Man kann also davon ausgehen, dass die Einnahme oraler Kontrazeptiva, weder bei Frauen mit gestörter, noch bei Frauen mit normaler Glukosetoleranz, zu einer Erhöhung der Inzidenz von Typ-2-Diabetes mellitus führt und bei letzteren nur äußerst selten die Entwicklung einer gestörten Glukosetoleranz negativ beeinflusst. Nicht zu unterschätzen ist allerdings das proatherogenen Potential einer erhöhten Insulinresistenz und damit einer Hyperinsulinämie. Orale Kontrazeptiva führen ihrerseits zu einer gesteigerten Gerinnung, sodass es bei Frauen mit präexistenten atheromatösen Veränderungen zu einer Begünstigung von arteriellen Thrombosen kommen kann. Es liegen noch keine prospektiven Studien vor, die den genauen Zusammenhang untersuchen. Möglicherweise interagieren diese beiden Mechanismen und könnten eine Ursache für die erhöhte Inzidenz arterieller Krankheiten bei Frauen unter hormoneller Kontrazeption sein.

Die normale Schwangerschaft beeinflusst den Kohlenhydratstoffwechsel auf mehreren Ebenen. Da Glukose die wichtigste Energiequelle des Feten darstellt, kommt es zu einer Steigerung der maternalen Glukoseproduktion, einhergehend mit einer Herabsetzung der Insulinsensitivität und einer gesteigerten Insulinsekretion. Auch hier sind die physiologischen Auslöser noch nicht klar definiert. Sowohl veränderte Geschlechtshormonkonzentrationen, als auch die erhöhte Konzentration an hypophysärem und plazentarem Wachstumshormon kommen als Ursache in Betracht. Bei durch etwaige Risikofaktoren prädisponierten Frauen kann es im Rahmen der Schwangerschaft zu der Entwicklung eines Gestationsdiabetes kommen, der häufig vorübergehend ist, doch einen der stärksten Risikofaktoren für die spätere Erkrankung an Typ-2-Diabetes mellitus darstellt.

Bei postmenopausalen Frauen gehören gestörte Glukosetoleranz und Typ-2-Diabetes mellitus zu den häufigen Gesundheitsproblemen. Hier bestehen mehrere Erklärungsansätze. Zum einen kommt es im Alter zu einer Abnahme der körperlichen Aktivität, die in direktem Maße mit der Insulinresistenz korreliert und diese erhöht. Zum anderen kommt es durch den Verlust der weiblichen Geschlechtshormone und dem Überwiegen der Androgene zu einer Umverteilung des Körperfettes aus der gluteofemorale in die zentrale Region. Zentrales Fett jedoch führt zu einer Abnahme der Insulinsensitivität und erhöht das Risiko einer gestörten Glukosetoleranz. Die (mittlerweile) umstrittene Hormonersatztherapie, die einerseits die vegetativen menopausalen Erscheinungen mindert, andererseits aber womöglich das Brustkrebsrisiko steigert und zu einer erhöhten Inzidenz von koronaren und myokardialen Komplikationen führt, verhindert in vielen Fällen durch die eingenommenen Östrogene die Veränderung der Körperfettdistribution. In den meisten hier ausgewerteten Studien führte dies zu einer Verbesserung des Glukosemetabolismus bei den beobachteten Frauen. Jedoch gibt es auch Präparate, z.B. Climen, die trotz zusätzlicher antiandrogener Komponente, eine Körperfettumverteilung zulassen.

Im Rahmen des polyzystischen Ovarsyndroms ist der Zusammenhang zwischen den Geschlechtshormonen und Insulin in letzter Zeit eingehender untersucht worden. Das Syndrom zeichnet sich im Allgemeinen durch Hyperandrogenismus und chronische Anovulation aus und ist in den meisten Fällen mit Insulinresistenz, Adipositas, kardiovaskulären Risikofaktoren, und dem Auftreten von polyzystischen Ovarien gekoppelt. Durch den gesteigerten Einfluss der Androgene kommt es auch hier zu einer vermehrten Fettansammlung im Umbilikalbereich und zu einer erhöhten WHR, die wiederum mit einer gesteigerten Insulinresistenz einhergeht. Die neusten therapeutischen Ansätze der durch das PCOS hervorgerufenen Infertilität beinhalten

Metformin, ein orales Antidiabetikum. So kommt es durch die Steigerung der Insulinwirksamkeit zu einer Abnahme des Hyperandrogenismus und damit zu einer nun wieder möglichen Ovulation. Die bisherige Therapie bestand in der Gabe von Clomiphenzitrat, was zwar in einigen Fällen zum Eintritt der gewünschten Schwangerschaft führte, jedoch nicht zu einer Senkung der durch die Insulinresistenz hervorgerufenen Hyperinsulinämie. Heute werden diese beiden Präparate meist kombiniert, sodass die durch PCOS verursachte Infertilität auf zwei Seiten angegriffen wird. Zum einen über die Korrelation der Insulinresistenz mit Androgenen und zum anderen über eine direkte Wirkung auf die Geschlechtshormone.

### **Schlussfolgerungen**

Es scheint eine starke Verknüpfung zwischen dem weiblichen Reproduktionssystem und dem Kohlenhydratstoffwechsel zu geben, deren Interaktion von den unterschiedlichsten Faktoren beeinflusst wird. Der Frauenarzt sollte sich bei der Verschreibung hormoneller Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie und im Besonderen bei der Therapie des polyzystischen Ovarsyndroms, sowie bei der Untersuchung seiner Patientinnen bewusst sein, dass verschiedene Lebensphasen, wie Pubertät, Schwangerschaft und Klimakterium und die damit verknüpften Veränderungen des Reproduktionssystems und der Sexualhormone auch deutliche metabolische Veränderungen nach sich ziehen können.

Besonders eine erhöhte Insulinresistenz, die mit einer gesteigerten Insulinsekretion einhergeht, muss bedacht werden. Nicht nur das Syndrom X oder auch Insulinresistenzsyndrom, eine Zusammenfassung von metabolischen Abnormitäten (Dyslipidämie, Insulinresistenz, Adipositas Hypertonie), die mit einem deutlich erhöhten Risiko kardiovaskulärer Krankheiten und besonders der Atherosklerose einhergehen, sondern die damit einhergehende steigende Prävalenz von Typ-2-Diabetes mellitus und das stark vermehrte Auftreten von Adipositas verlangen nach einer fachübergreifenden Zusammenarbeit zwischen Frauenärzten und Internisten.



## 6. Literaturverzeichnis

- Abrams B, Pickett KE, 1999, Maternal nutrition. In: Resnik R Creasy RK (Ed.), Maternal-fetal medicine. W.P. Saunders company, Philadelphia, Pennsylvania, pp. 122-131.
- Acbay O, Gundogdu S, 1996. Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril*, 65, 946-949.
- Adams J, Polson DW, Franks S, 1986. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br J Med Clin Res Ed*, 293, 355-359.
- Adams PW, Wynn V, Folkard J, Seed M, 1976. Influence of oral contraceptives, pyridoxine (vitamin B6), and tryptophan on carbohydrate metabolism. *Lancet*, 1, 759-764.
- Adashi EY, Resnick CE, D'Ecrole AJ, Svoboda ME, Van Wyk JJ, 1985. Insulin-like growth factors and intraovarian regulators of granulosa cell growth and function. *Endocr Rev*, 6, 400-420.
- Adeghate E, 2000. Effects of oral contraceptive steroid hormones on metabolic parameters of streptozotocin-induced diabetic rat. *Contraception*, 62, 327-329.
- Ader M, Bergmann RN, 1994. Importance of transcapillary insulin transport to dynamics of insulin action after intravenous glucose. *Am J Physiol*, 266, 17-25.
- Aerts, L., Holemans, K. and Van Assche, F. A., 1990. Maternal diabetes during pregnancy: consequences for the offspring. *Diabetes Metab Rev*, 6, 147-167.
- Ahima RS, Dushay J, Flier SM, Prabakaran D, Flier JS, 1997. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J Clin Invest*, 99, 391-395.
- Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl M-C, Nemesh J, Lane CD, Schaffner SF, Bolk A, Brewer C, Tuomi T, Gaudet D, Hudson TJ, Dale M, Groop L, Lander ES, 2000. The common PPAR gamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*, 26, 76-80.
- Amatayakul K, Suriyanon V, 1985. The effects of long-acting injectable contraceptives on carbohydrate metabolism. *Int J Gynaecol Obstet*, 23, 361-368.
- Amato G, Izzo A, Tucker AT, Bellastella A, 1999. Lack of insulin-like growth factor binding protein-3 variation after follicle-stimulating hormone stimulation in women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 72, 454-457.
- American College of Physicians, 1992. Guidelines for counseling postmenopausal women about preventive hormone therapy. *Ann Intern Med*, 117, 1083-1041.
- American Diabetes Association, 1998. Consensus Development Conference on Insulin Resistance: 5-6 November 1997. *Diabetes Care*, 21, 310-314.
- American Diabetes Association, 2000a. Consensus conference on type 2 diabetes in children. *Diabetes Care*, 23, 381-389.
- American Diabetes Association, 2000b. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatrics*, 105, 671-680.
- American Diabetes Association, 2002. Preconception care of women with diabetes. *Diabetes Care*, 25(Suppl 1), S82-S89.
- American Diabetes Association, 2003. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 26(Suppl 1), S103-S105.
- American Diabetes Association, National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, 2003. The prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 26(Suppl 1), 62-69.
- American Fertility Society, 1985. Revised American Fertility Society classification of endometriosis. *Fertil Steril*, 43, 351-352.
- Amiel S, Caprio S, Sherwin R, Plewe G, Haymond M, Tamborlane W, 1991. Insulin resistance of puberty: a defect to peripheral glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 72, 277-282.

- Amiel S, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane W, 1986. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med*, 315, 215-219.
- Andersen, R. E., Crespo, C. J., Bartlett, S. J., Cheskin, L. J. and Pratt, M., 1998. Relationship of physical activity and television watching with body weight and level of fatness among children: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama*, 279, 938-942.
- Andersson B, Mattsson LA, Hahn L, Marin P, Lapidus L, Holm G, Bengtsson BA, Björntorp P, 1997. Estrogen replacement therapy decreases hyperandrogenicity and improves glucose homeostasis and plasma lipids in postmenopausal women with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 638-648.
- Andersson DKG, Svaardsudd K, 1995. Longterm glycemic control relates to mortality in type II diabetes. *Diabetes Care*, 18, 1534-1543.
- Anttila L, Karjala K, Penttilä T-A, Ruutiainen K, Ekblad U, 1998. Polycystic ovaries in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol*, 92, 13-16.
- Araujo DA, Farias ML, Andrade AT, 2002. Effects of transdermal and oral estrogen replacement on lipids and glucose metabolism in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Climacteric*, 5, 286-292.
- Arslanian S, Suprasongsin C, 1996. Insulin sensitivity, lipids, and body composition in childhood: is "syndrome X" present? *J Clin Endocrinol Metab*, 81, 1058-1062.
- Arslanian SA, 2000. Type 2 diabetes mellitus in children: pathophysiology and risk factors. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 13(Suppl 6), 1385-1394.
- Arslanian SA, Kalhan SC, 1994. Correlations between fatty acid and glucose metabolism. Potential explanation of insulin resistance of puberty. *Diabetes*, 43, 908-914.
- Arslanian SA, Suprasongsin C, Janosky JE, 1997. Insulin secretion and sensitivity in black versus white prepubertal healthy children. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 1923-1927.
- Asunción M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Scobar-Morreale HF, 2000. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab*, 85, 2434-2438.
- Avvad CK, Holeuwerger R, Silva VC, Bordallo MA, Breitenbach MM, 2001. Menstrual irregularity in the first postmenarchal years: an early clinical sign of polycystic ovary syndrome in adolescence. *Gynecol Endocrinol*, 15, 170-177.
- Bagatell CJ, Bremner WJ, 1996. Androgens in men - uses and abuses. *N Engl J Med*, 334, 707-714.
- Bailey CJ, Turner RC, 1996. Metformin. *N Engl J Med*, 334, 574-579.
- Baird DT, 1993. Ovulation induction: current status and future prospects of gonadotropin therapy. In: Leung PCK Adashi EY (Ed.), *The Ovary*. Raven Press, New York, pp. 529-544.
- Barash IA, Cheung CC, Weigle DS, Ren H, Kabigting EB, Kuijper JP, et al, 1996. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology*, 137, 3144-3147.
- Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ, 1983. Effects of insulin on steroidogenesis in cultured porcine ovarian theca. *Fertil Steril*, 40, 237-241.
- Barbieri RL, Markis A, Randall RW, et al, 1986. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*, 62, 904-910.
- Barbieri RL, Markis A, Ryan KJ, 1984. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma and theca. *Obstet Gynecol*, 64(Suppl 3), S74-S80.
- Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM, 1993. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*, 36, 62-67.
- Baron AD, Brechtel G, Wallace P, Edelman SV, 1988. Rates and tissue sites of non-insulin- and insulin-mediated glucose uptake in humans. *Am J Physiol*, 255, E769-E774.

- Barrett-Conner E, 1991. Postmenopausal estrogen and prevention bias. *Ann Intern Med*, 115, 455-456.
- Barrett-Conner E, Laasko M, 1990. Ischemic heart disease risk in postmenopausal women. Effects of estrogen use on glucose and insulin levels. *Arteriosclerosis*, 10, 531-534.
- Barrett-Conner E, Wingard DL, Criqui MH, 1989. Postmenopausal estrogen use and heart disease risk factors in the 1980s: Rancho Bernardo, Calif, revisited. *JAMA*, 261, 2095-2100.
- Bates GW, Whitworth NS, 1982. Effect of body weight reduction on plasma androgens in obese, infertile women. *Fertil Steril*, 38, 406-409.
- Battaglia C, Regnani G, Mancini F, Iughetti L, Flamigni C, Venturoli S, 2002. Polycystic ovary syndrome in childhood: a common finding in daughters of PCOS patients. A pilot study. *Hum Reprod*, 17, 771-776.
- Battaglia FC, Meschia G, 1978. Principal substrates of fetal metabolism. *Physiol Rev*, 58, 499-527.
- Beck P, 1977. Effect of progestins on glucose and lipid metabolism. *Ann N Y Acad Sci*, 286, 434-445.
- Belchetz PE, 1994. Hormonal treatment of postmenopausal women. *N Engl J Med*, 330, 1062-1071.
- Belgorosky A, Rivarola MA, 1988. Progressive increase in non-sex hormone-binding globulin-bound testosterone and estradiol from infancy to late puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab*, 67, 234-237.
- Benassi L, Tridenti G, Orlandi N, Pezzarossa A, 1991. Glucose tolerance and insulin release in adolescent female. *J Endocrinol Invest*, 14, 751-756.
- Berenson GS, Srinivasan SR, Wattigney WA, Harsha DW., 1993. Obesity and cardiovascular risk in children. *Ann N Y Acad Sci*, 699, 93-103.
- Berga SL, Mortola JF, Girtan L, et al, 1989. Neuroendocrine aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*, 68, 301-308.
- Bergh C, Carlsson B, Olsson JH, Selleskog U, Hillensjo T., 1993. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin. *Fertil Steril*, 59, 323-331.
- Bergmann RN, 1989. Toward the understanding of glucose tolerance: minimal modal approach. *Diabetes*, 38, 1512-1527.
- Bergmann RN, Watanabe R, Rebrin K, et al, 1996. Toward an integrated phenotype in pre-NIDDM. *Diabet Med*, 13, S67-S77.
- Berkowitz K, Peters R, Kjos SL, Goico J, Marroquin A, Dunn ME, Xiang A, Azen S, Buchanan TA, 1996. Effect of troglitazone on insulin sensitivity and pancreatic b-cell function in women at high risk for NIDDM. *Diabetes*, 45, 1572-1579.
- Bertoli A, DePirro R, Fusco A, Greco A, Magnatta R, Lauro R, 1980. Differences in insulin receptors between men and menstruating women and the influence of sex hormones on insulin binding in the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, 50, 246-250.
- Bikas D, Ahner R, Husslein P, 1999, *Physiologie des mütterlichen Organismus*. In: Husslein P, Schneider H, Schneider KTM (Ed.), *Geburtshilfe*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York.
- Billiar RB, Richardson S, Schwartz R, Posner B, Little B, 1987. Effects of chronically elevated androgen and estrogen on the glucose tolerance test and insulin response in female rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol*, 157, 1297-1302.
- Billig H, Chun SY, Eisenhauer K and Hsueh AJ., 1996. Gonadal cell apoptosis: hormone-regulated cell demise. *Human Reproduction Update*, 2, 103-117.
- Biswas A, Viegas OA, Coeling Bennink HJ, Korver T, Ratnam SS, 2001. Implanon(R) contraceptive implants: effects on carbohydrate metabolism. *Contraception*, 63, 137-141.
- Björntorp P, 1993. Visceral obesity: a "civilization syndrome". *Obes Res*, 1, 206-222.

- Bloch CA, Clemons P, Sperling MA, 1987. Puberty decreases insulin sensitivity. *J Pediatr*, 110, 481-487.
- Bloomgarden ZT, 2003. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Consensus Conference on the insulin resistance syndrome. 25-26 August 2002, Washington, DC. *Diabetes Care*, 26, 1297-1303.
- Board JA, 1971. Continuous 0.35mg as an oral contraceptive agent. *Am J Obstet Gynecol*, 109, 531-535.
- Boden G, 1997. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*, 46, 3-10.
- Bogardus C, Lillioja S, Mott DM, Hollenbeck C, Reaven G., 1985. Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. *Am J Physiol*, 248, E286-E291.
- Boldori L, Marelli A, 2000. Monitoring the trend of overweight children in Cremona (anni 1990-1998). *Minerva Pediatr*, 51, 21-27.
- Bonara E, Zavaroni I, Alpi O, Pezzarossa A, Dall'Aglio E, Coscelli C, Butturini U, 1987. Influence of the menstrual cycle on glucose tolerance and insulin secretion. *Am J Obstet Gynecol*, 157, 140-141.
- Bongain A, Isnard V, Gillet J-Y, 1998. Obesity in obstetrics and gynaecology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 77, 217-228.
- Bratusch-Marrain PR, Smith D, DeFronzo RA, 1982. The effect of growth hormone on glucose metabolism and insulin secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 55, 973-982.
- Brazilai N, Wang J, Massilon D, Vuguin P, Hawkin M, Rossetti L, 1997. Leptin selective decrease visceral adiposity and enhances insulin action. *J Clin Invest*, 100, 3105-3110.
- Breckwoldt M, 1994a, Geschlechtsspezifische Funktionen und ihre Störungen. In: Breckwoldt M Martius G, Pfeleiderer A (Ed.), *Lehrbuch der Gynäkologie und Geburtshilfe*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, pp. 333-371.
- Breckwoldt M, 1994b, Störungen der Fruchtbarkeit. In: Breckwoldt M Martius G, Pfeleiderer A (Ed.), *Lehrbuch der Gynäkologie und Geburtshilfe*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, pp. 373-387.
- Brewis AA, 1993. Age and infertility in a Micronesian Atoll population. *Hum Biol*, 65, 593-609.
- Brinton LA, Schairer C, 1997. Editorial: Postmenopausal hormone-replacement therapy- time for a reappraisal? *N Engl J Med*, 336, 1821-1822.
- Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Mucciolo G, Papotti M, Lely AJ, Deghenghi R, Ghigo E, 2001. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 5083-5086.
- Bronson FH, 1986. Food-restricted, prepubertal, female rats: rapid recovery of luteinizing hormone pulsing with excess of food and full recovery of pubertal development with gonadotropin-releasing hormone. *Endocrinology*, 118, 2483-2487.
- Brooks-Gunn, J., 1988. Antecedents and consequences of variations in girls' maturational timing. *J Adolesc Health Care*, 9, 365-373.
- Brunzell JD, Robertson RP, Lerner RL, et al, 1976. Relationship between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests. *J Clin Endocrinol Metab*, 42, 222-229.
- Brussaard HE, Leuven JA, Frölich M, Kluff C, Krans HM, 1997. Short-term oestrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipids and fibrinolysis in postmenopausal women with NIDDM. *Diabetologia*, 40, 843-849.
- Brzechffa PR, Jakimiuk AJ, Agarwal SK, Weitsman SR, Buyalos RP, Magoffin DA, 1996. Serum immunoreactive leptin concentrations in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 81, 4166-4169.
- Buchanan TA, Kjos SL, 1999a. Commentary. Gestational diabetes: risk of myth? *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 1854-1857.

- Buchanan TA, Metzger BE, Fienkel N, Bergman RN, 1990. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 162, 1008-1014.
- Buchanan TA, Xiang AH, Kjos SL, Trigo E, Lee WP, Peters RK, 1999b. Antepartum predictors of the development of type 2 diabetes in Latino women 11-26 months after pregnancies complicated by gestational diabetes. *Diabetes*, 48, 2430-2436.
- Buchler D, Warren JC, 1966. Effects of estrogen on glucose tolerance. *Am J Obstet Gynecol*, 95, 479-483.
- Burchfiel CM, Hamman RF, Marshal JA, Baxter J, Kahn LB, Amirani JJ, 1990. Cardiovascular risk factors and impaired glucose tolerance: the San Luis Valley Diabetes Study. *Am J Epidemiol*, 131, 57-70.
- Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE, 1980. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 50, 113-116.
- Butkiewicz Ek, Leibson C, O'Brien PC, Palumbo PJ, Rizza RA., 1995. Insulin therapy for diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*, 18, 1187-1190.
- Butte NF, 2000. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*, 71(Suppl), 1256S-1261S.
- Butte NF, Hopkinson J, Nicholson M, 1997. Leptin in human reproduction: serum leptin levels in pregnant and lactating women. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 585-589.
- Byrne MM, Sturis J, Cavaghan M, O'Meara NM, Polonsky KS, 2000. Insulin secretion in humans. Physiological regulation and alterations in disease states. In: Taylor SI LeRoith D, Olefsky JM, (Ed.), *Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text*, Philadelphia.
- Cagnacci A, Soldani R, Carriero P, Paoletti A, Fioretti P, Melis G, 1992. Effects of low doses of transdermal 17 b-estradiol on carbohydrate metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 74, 1396-1400.
- Cagnacci A, Tuveri F, Cirillo R, Setteneri AM, Melis GB, Volpe A, 1997. The effect of transdermal 17-b-estradiol on glucose metabolism of postmenopausal women is evident during the oral but not the intravenous glucose administration. *Maturitas*, 28, 163-167.
- Calles-Escandon J, Robbins DC, 1987. Loss of early phase of insulin release in humans impairs glucose tolerance and blunts thermic effect of glucose. *Diabetes*, 36, 1167-1172.
- Caprio S, 1999. Insulin: the other anabolic hormone of puberty. *Acta Paediatr Scand Suppl*, 88, 84-87.
- Caprio S, Bronson M, Sherwin RS, Rife F, Tamborlane WV, 1996. Co-existence of severe insulin resistance and hyperinsulinaemia in pre-adolescent obese children. *Diabetologia*, 39, 1489-1497.
- Caprio S, Cline G, Boulware S, Permanente C, Sherwin RS, Shulmann G, et al, 1994. Effects of puberty and diabetes on the metabolism of insulin-sensitive fuels. *Am J Physiol*, 266, E885-E891.
- Caprio S, Plewe G, Diamond MP, Boulware S, Sherwin RS, Tamborlane W, 1989. Increased insulin secretion in puberty: a compensatory response to reductions in insulin sensitivity. *J Pediatr*, 114, 963-967.
- Caprio, S., Hyman, L. D., Limb, C., McCarthy, S., Lange, R. et al., 1995. Central adiposity and its metabolic correlates in obese adolescent girls. *Am J Physiol*, 269, E118-126.
- Carey A, Chan F, Short F, White D, Williamson R, Franks S, 1993. Evidence for a single gene causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 38, 653-658.
- Carnevale Schianca GP, Rossi A, Sainaghi PP, Maduli E, Bartoli E, 2003. The Significance of Impaired Fasting Glucose Versus Impaired Glucose Tolerance: Importance of insulin secretion and resistance. *Diabetes Care*, 26, 1333-1337.
- Caro JF, 1991. Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrinol Metab*, 73, 691-695.

- Caro JF, Dohm LG, Pories WJ, Sinha MK, 1989. Cellular alterations in liver, skeletal muscle, and adipose tissue responsible for insulin resistance in obesity and Type II diabetes. *Diabetes Metab Rev*, 5, 665-689.
- Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV, 1996. Leptin: The tale of an obesity gene. *Diabetes*, 45, 1455-1462.
- Catalano PM, 1994. Carbohydrate metabolism and gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol*, 37, 25-38.
- Catalano PM, Bernstein IM, Wolfe RR, Srikanta S, Sims EAH, 1986. Subclinical abnormalities of glucose metabolism in subjects with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 155, 1255-1263.
- Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC, 1999. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 180, 903-916.
- Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, King J, 2003. Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr*, 133, 1674S-1683S.
- Catalano PM, Tyzbit ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, Sims EA, 1993. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol*, 264, E60-E67.
- Catalano PM, Vargo KM, Bernstein IM, Amini SB, 1991. Incidence and risk factors associated with abnormal glucose tolerance in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 165, 914-919.
- Caubo B, De Vinna RS, Tonetta SA, 1989. Regulation of steroidogenesis in cultured porcine theca cells by growth factors. *Endocrinology*, 125, 321-326.
- Cavaghan MK, Ehrmann DA, Polonsky KS, 2000. Interactions between insulin resistance and insulin secretion in the development of glucose intolerance. *J Clin Invest*, 106, 329-333.
- Cawood EH, Bancroft J, Steel JM, 1993. Perimenstrual symptoms in women with diabetes mellitus and the relationship to diabetic control. *Diabetic Med*, 10, 444-448.
- Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, 1994. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*, 17, 961-969.
- Chang RJ, Katz SE, 1999. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 28, 397-408.
- Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA, 1983. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 57, 356-359.
- Chapman IM, Wittert GA, Norman RJ, 1997. Circulating leptin concentrations in polycystic ovary syndrome - relation to anthropometric and metabolic parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 46, 175-181.
- Chasen-Taber L, Willett WC, Stampfer MJ, Hunter DJ, Colditz GA, Spiegelmann D, Manson JE, 1997. A prospective study of oral contraceptives and NIDDM among US women. *Diabetes Care*, 20, 330-335.
- Chehab FF, Mounzih K, Lu R, Lim ME, 1997. Early onset of reproductive function normal female mice treated with leptin. *Science*, 275, 88-90.
- Chen KW, et al, 1995. Earlier appearance of impaired insulin secretion than of visceral adiposity in the pathogenesis of NIDDM. *Diabetes Care*, 18, 747-753.
- Chen M, Bergmann RN, Pacini G, Porte D, 1985. Pathogenesis of age-related glucose intolerance in man: insulin resistance and decreased  $\beta$ -cell function. *J Clin Endocrinol Metab*, 60, 13-20.
- Chen YT, Vaccarino V, Williams CS, Butler J, Berkman LF, Krumholz HM, 1999. Risk factors for heart failure in the elderly: a prospective community-based study. *Am J Med*, 106, 605-612.

- Cherrington AD, Sindelar D, Edgerton D, Steiner K, McGuinness OP, 2002. Physiological Consequences of Phasic Insulin Release in the Normal Animal. *Diabetes*, 51, S103-108.
- Cheung CC, Thorton JE, Kuijper JL, Weigle DS, Clifton DK, Steiner RA, 1997. Leptin is a metabolic gate for the onset of puberty in the female rat. *Endocrinology*, 138, 855-858.
- Chinn S, Rona RJ, 2001. Prevalence and trends in overweight and obesity in three cross-sectional studies of British children, 1974-94. *BMJ*, 322, 24-26.
- Chisolm GM, Irwin KC, Penn MS, 1992. Lipoprotein oxidation and lipoprotein induced cell injury in diabetes. *Diabetes*, 41(Suppl 2), 61-66.
- Chun SY, Billig H, Tilly JL, Furuta U, Tsafrii A, Hsueh AJ,, 1994. Gonadotropin suppression of apoptosis in cultured preovulatory follicles: mediatory role of endogenous insulin-like growth factor-I. *Endocrinology*, 135, 1845-1853.
- Ciraldi TP, El-Roeiy A, Madar Z, et al, 1992. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 75, 577-583.
- Ciraldi TP, Morales AJ, Hickman MG, et al, 1997. Cellular insulin resistance in adipocytes from obese polycystic ovary syndrome subjects involves adenosine modulation of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 1421-1425.
- Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, Norman RJ, 1995. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod*, 10, 2705-2712.
- Clark CM, 1998. How should we respond to the worldwide diabetes epidemic? *Diabetes Care*, 21, 475-476.
- Clark PA, Rogol AD, 1996. Growth hormones and sex steroid interactions at puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 25, 665-681.
- Clausen JO, Borch-Johnsen K, Ibsen H, Bergmann RN, Hougaard P, Winther K, Pedersen O, 1996. Insulin sensitivity index, acute insulin response, and glucose effectiveness in a population-based sample of 380 young healthy Caucasians. Analysis of the impact of gender, body fat, physical fitness and life-style factors. *J Clin Invest*, 98, 1195-1209.
- Clayton RN, Odgon V, Hodgkinson J, Worswick L, Rodin DA, Dyer S, Meade TW, 1992. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Clin Endocrinol (Oxf)*, 37, 127-134.
- Cohen JC, Hickman R, 1987. Insulin resistance and diminished glucose tolerance in powerlifters ingesting anabolic steroids. *J Clin Endocrinol Metab*, 64, 960-963.
- Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE, 1995. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med*, 122, 481-486.
- Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, Arky RA, Speizer FE, 1990. Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. *Am J Epidemiol*, 132, 501-513.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH,, 2000. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*, 320, 1240-1243.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1997. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet*, 350, 1047-1059.
- Conover CA, Lee PDK, Kanaley JA, et al, 1992. Insulin regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 in obese and nonobese humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 74, 1355-.
- Conway DL, Langer O, 1998. Elective delivery of infants with macrosomia in diabetic women: reduced shoulder dystocia versus increased cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 78, 922-925.
- Conway G, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS, 1992. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 37, 19-25.
- Conway GS, Jacobs HS, 1997. Leptin - a hormone of reproduction. *Hum Reprod*, 12, 633-635.

- Cooper GS, Ephross SA, Sandler DP, 2000. Menstrual pattern and risk of adult-onset diabetes mellitus. *J Clin Epidemiol*, 53, 1170-1173.
- Crave JC, Fimbel S, Lejeune H, et al, 1995. Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. *J Clin Endocrinol Metab*, 80, 2057-2062.
- Crespo CJ, Smit E, Snelling A, Sempos CT, Andersen RE, 2002. Hormone replacement therapy and its relationship to lipid and glucose metabolism in diabetic and nondiabetic postmenopausal women. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Care*, 25, 1675-1680.
- Crook D, Godsland I, 1998. Safety evaluation of modern oral contraceptives. Effects of lipoprotein and carbohydrate metabolism. *Contraception*, 57, 189-201.
- Crowley WF, 1996. New tools for pituitary-gonadal assessment. In: Flagmini C Filicori M (Ed.), *The Ovary: Regulation, Dysfunction and Treatment*. Elsevier, Amsterdam, pp. 287-293.
- Cruz ML, Bergmann RN, Goran MI, 2002. Unique effect of visceral fat on insulin sensitivity in obese Hispanic children with family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 25, 1631-1636.
- Cudworth AG, Veevers A, 1975. Carbohydrate metabolism in the menstrual cycle. *Br J Obstet Gynecol*, 82, 162-169.
- Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS, 2001. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, 50, 1714-1719.
- Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ, 2002. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*, 346, 1623-1630.
- Czech MP, Yu KT, Lewis RE, Davis RJ, Mottola C, McDonald RG, Necessary PC, Corvera S, 1985. Insulin receptor kinase and its mode of signaling membrane components. *Diabetes Metab Rev*, 1, 33-58.
- Dabelea D, Hanson RL, Bennett PH, Roumain J, Knowler WC, Pettitt DJ, 1998. Increasing prevalence of type 2 diabetes in American-Indian children. *Diabetologia*, 41, 904-910.
- Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, Roumain J, Bennett PH, Knowler WC, 2000. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity. A study of discordant sibships. *Diabetes*, 49, 2208-2211.
- Dabelea D, Pettitt DJ, Jones KL, Arslanian SA, 1999. Type 2 diabetes mellitus in minority children and adolescents. An emerging problem. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 28, 709-729.
- Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Oden A, Janson PO, et al, 1992. 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*, 7, 505-513.
- Dale PO, Tanbor T, Vaaler S, Abyholm T, 1992. Body weight, hyperinsulinemia, and gonadotropin levels in the polycystic ovary syndrome: evidence of two distinct populations. *Fertil Steril*, 58, 487-491.
- Damm P, 1998. Gestational diabetes mellitus and subsequent development of overt diabetes mellitus. *Dan Med Bull*, 45, 495-509.
- Damm P, Kuhl C, Bertelsen A, Molsted-Pedersen L, 1992. Predictive factors for the development of diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*, 167, 607-616.
- Danadian K, Balasekaran G, Lewy V, Meza MP, Robertson R, Arslanian SA, 1999. Insulin sensitivity in African-American children with and without family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 22, 1325-1329.
- Darko DA, Dornhorst A, Kennedy G, Mandeno RC, Seed M, 2001. Glycaemic control and plasma lipoproteins in menopausal women with Type 2 diabetes treated with oral and transdermal combined hormone replacement therapy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 54, 157-164.



- Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, Dezaki K, Mondal MS, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Arima T, Matsuo H, Yada T, Matsukura S, 2002. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes*, 51, 124-129.
- Davidson MB, 1987. Effect of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Endocr Rev*, 8, 115-131.
- Davis PH, Barnett AH, 1998. Hormone replacement therapy women with diabetes mellitus: a survey of knowledge of risks and benefits. *Practical Diabetes Int*, 15, 78-80.
- Davoren JB, Kasson BG, Li CH, Hsueh AJ, 1986. Specific insulin-like growth factor (IGF) I-binding sites on rat granulosa cells: relation to IGF action. *Endocrinology*, 119, 2155-2162.
- De Cleyen K, Buytaert P, Coppens M, 1989. Carbohydrate metabolism during hormonal substitution therapy. *Maturitas*, 11, 235-242.
- De Clue TJ, Shah SC, Marchese M, Malone JI, 1991. Insulin resistance and hyperinsulinemia induce hyperandrogenism in a young type B insulin-resistant female. *J Clin Endocrinol Metab*, 72, 1308-1311.
- De Pirro R, Forte F, Bertoli A, Greco A, Lauro R, 1981. Changes in insulin receptors during oral contraception. *J Clin Endocrinol Metab*, 52, 29-33.
- De Pirro R, Fusco A, Bertoli A, Greco AV, Lauro R, 1978. Insulin receptors during the menstrual cycle in normal woman. *J Clin Endocrinol Metab*, 47, 1387-1389.
- De Waard F, 1991. Endocrine aspects of cancer, an epidemiological approach. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 40, 15-19.
- DeFronzo RA, 1979. Glucose intolerance of aging. Evidence for tissue insensitivity to insulin. *Diabetes*, 28, 1095-1101.
- DeFronzo RA, 1981. Glucose intolerance with aging. *Diabetes Care*, 4, 493-501.
- DeFronzo RA, 1988. Lilly Lecture 1987. The triumvirate: B-cell, muscle, liver. A collusion responsible for type 2 diabetes. *Diabetes*, 37, 667-687.
- DeFronzo RA, 1997. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia and atherosclerosis. *Neth J Med*, 50, 191-197.
- DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E, 1992. Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview. *Diabetes Care*, 15, 318-368.
- DeLeon FD, Vijayakumar R, Brown M, Rao CV, Yussman MA, Schultz GS, 1986. Peritoneal fluid volume, estrogen, progesterone, prostaglandin, and epidermal growth factor concentrations in patients with and without endometriosis. *Obstet Gynecol*, 68, 189-194.
- Després JP, 1993a. Abdominal obesity as important component of insulin-resistance syndrome. *Nutrition*, 9, 452-459.
- Després JP, 1993b. Dyslipidemia and obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 92, 141-146.
- Després JP, Lamarche B, Mauriege P, et al, 1996. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med*, 334, 952-957.
- Di Blasio AM, Vigano P, Ferrari A, 1994. Insulin-like growth factor-II stimulates human granulosa-luteal cell proliferation in vitro. *Fertil Steril*, 61, 483-487.
- Di Paola G, Puchulu F, Robini M, Nicholson R, Marti M, 1968. Oral contraceptives and carbohydrate metabolism. *Am J Obstet Gynecol*, 101, 206-216.
- Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, et al, 1999. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 4006-4011.
- Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Tsianateli T, Bergiele AT, 1998. Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*, 138, 269-274.

- Diamanti-Kandarakis E, Mitrakou A, Hennes MMI, Platanissiotis D, Kaklas N, Spina J, Georgiadou E, Hoffmann RG, Kissebah AH, Raptis S, 1995. Insulin sensitivity and antiandrogenic therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*, 44, 525-531.
- Diamond MP, Jacob R, Connolly-Diamond M, DeFronzo RA, 1993. Glucose metabolism during the menstrual cycle. Assessment with the euglycemic hyperinsulinemic clamp. *J Reprod Med*, 38, 417-421.
- Diamond MP, Simonson DC, DeFronzo RA, 1989. Menstrual cyclicity has a profound effect on glucose homeostasis. *Fertil Steril*, 52, 204-208.
- Diamond MP, Wentz AC, Cherrington AD, 1988. Alterations in carbohydrate metabolism as they apply to reproductive endocrinology. *Fertil Steril*, 50, 387-397.
- Dietz WH, 1998. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics*, 101, 518-525.
- Dietz WH, Bellizzi MC, 1999. Introduction: the use of body mass index to assess obesity in children. *Am J Clin Nutr*, 70, S123-125.
- Dinneen SF, 1997. The post-prandial state: mechanisms of glucose intolerance. *Diabet Med*, 14(Suppl 3), S19-S24.
- Doar JWH, Wynn V, 1970. Effects of obesity, glucocorticoid, and oral contraceptive therapy on plasma glucose and blood pyruvate levels. *Br J Med*, 1, 149-152.
- Doi T, Vlassara H, Kirstein M, et al., 1992. Receptor-specific increase in extracellular matrix production in mouse mesangial cells by advanced glycosylation end products is mediated via platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89, 2873-2877.
- Dollmann J, Olds T, Norton K, Stuart D., 1999. The evolution of fitness and fatness in 10-11 year old Australian children: changes in distributional characteristics between 1985 and 1997. *Pediatr Exer Sci*, 11, 108-121.
- Dorflinger LJ, 2002. Metabolic effects of implantable steroid contraceptives for women. *Contraception*, 65, 47-62.
- Druckmann R, Rohr UD, 2002. IGF-I in gynaecology and obstetrics: update 2002. *Maturitas*, 41(Suppl 1), S65-S83.
- Duffy TJ, Ray R, 1984. Oral contraceptive use: prospective follow-up of women with suspected glucose intolerance. *Contraception*, 30, 197-208.
- Dunaif A, 1979. Hyperandrogenic anovulation (PCOS): a unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med*, 98(Suppl 1A), 33S-39S.
- Dunaif A, 1992a. Insulin resistance and ovarian hyperandrogenism. *The Endocrinologist*, 2, 248-260.
- Dunaif A, 1997. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*, 18, 774-800.
- Dunaif A, Finegood DT, 1996a. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 81, 942-947.
- Dunaif A, Graf M, 1989a. Insulin administration alters gonadal steroid metabolism independent of changes in gonadotropin secretion in insulin-resistance women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest*, 83, 23-29.
- Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A, 1987. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 65, 499-507.
- Dunaif A, Green G, Futterweit W, Dobrjansky A, 1990. Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 70, 699-704.
- Dunaif A, Scott D, Finegood DT, Quintana B, Whitcomb R, 1996b. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 81, 3299-3306.

- Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A, 1989b. Profound insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*, 38, 1165-1174.
- Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T, 1992b. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*, 41, 1257-1266.
- Dunaif A, Thomas A, 2001. Current concepts in the polycystic ovary syndrome. *Annu Rev Med*, 52, 401-419.
- Dunaif A, Xia J, Book C, Schenker E, Tang Z, 1995. 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*, 96, 801-810.
- Dunger DB, Edge JA, 1995. Glucose homeostasis in the normal adolescent. In: Kelnar CJH (Ed.), *Childhood and adolescent diabetes*. Chapman & Hall Medical, London, pp. 31-45.
- Dunn CJ, Peters DH, 1995. Metformin: a review of its pharmacological properties and therapeutic uses in non-insulin dependent diabetes. *Drugs*, 49, 721-749.
- Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, Andres R, Barrett-Connor EL, Douse GK, Haffner SM, Pettitt DJ, Sorkin JD, Muller DC, Collins VR, Hamman RF, 1997. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes*, 46, 701-710.
- Eden JA, Place J, Carter GD, Alaghband-Zadeh J, Pawson M, 1989. Is the polycystic ovary a cause of infertility in the ovulatory woman? *Clin Endocrinol (Oxf)*, 30, 77-82.
- Edge JA, Harris DA, Phillips PE, Pal BR, Matthews DR, Dunger DB, 1993. Evidence for a role for insulin and growth hormone in overnight regulation of 3-hydroxybutyrate in normal and diabetic adolescents. *Diabetes Care*, 16, 1011-1018.
- Egido EM, Rodriguez-Gallardo J, Silvestre RA, Marco J, 2002. Inhibitory effects of ghrelin on insulin and pancreatic somatostatin secretion. *Eur J Endocrinol*, 146, 241-244.
- Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, et al, 1999. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 81, 942-947.
- Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, et al, 1997a. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 524-530.
- Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, Cavaghan MK, Imperial J, Rosenfield RL, Polonsky KS, 1997b. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 2108-2116.
- Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS, 1995. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 96, 520-527.
- Elahi D, Meneilly GS, Minaker KL, Andersen DK, Rowe JW, 1989. Escape of hepatic glucose production during hyperglycemic glucose clamp. *Am J Physiol*, 257, E704-E711.
- Elkind-Hirsch KE, Sherman LD, Malinak LR, 1993a. Hormone replacement therapy alters insulin sensitivity in young women with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*, 76, 472-475.
- Elkind-Hirsch KE, Valdes CT, Malinak LR, 1993b. Insulin resistance improves in hyperandrogenic women treated with Luperon. *Fertil Steril*, 60, 634-641.
- Elkind-Hirsch KE, Valdes CT, McConnel TG, et al, 1991. Androgen responses to acutely increased endogenous insulin levels in hyperandrogenic and normal cycling women. *Fertil Steril*, 55, 486-491.
- Ei-Roey A, Chen X, Roberts VJ, LeRoith D, Roberts Jr. CT, Yen SS, 1993. Expression of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-II and the IGF-I, IGF-II, and the insulin receptor genes and localization of the gene products in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab*, 77, 1411-1418.

- El-Roeiy A, Chen X, Roberts VJ, Shimasaki S, Ling N, LeRoith D, Roberts Jr. CT, Yen SS, 1994. Expression of the genes encoding the insulin-like growth factors (IGF-I and IGF-II), the IGF and insulin receptor, and IGF-binding proteins 1-6 and the localization of their gene products in normal and polycystic ovary syndrome ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*, 78, 1488-1496.
- Erickson GF, Garzo VG, Magoffin DA,, 1991. Progesterone production by human granulosa cells cultured in serum free medium: effects of gonadotrophins and insulin-like growth factor I (IGF-I). *Hum Reprod*, 6, 1074-1081.
- Erickson GF, Magoffin DA, Cragun JR, Chang RJ,, 1990. The effects of insulin and insulin-like growth factors-I and -II on estradiol production by granulosa cells of polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*, 70, 894-902.
- Ericksson J, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker D, 2001. Size at birth, childhood growth and obesity in adult life. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 25, 735-740.
- Eriksson KF, Lindgarde F, 1991. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical activity: the 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia*, 34, 891-898.
- Eriksson KF, Taimela S, Koivisto VA,, 1997. Exercise and the metabolic syndrome. *Diabetologia*, 40, 125-135.
- Escalante Pulido JM, Alpizar Salazar M, 1999. Changes in insulin sensitivity, secretion and glucose effectiveness during menstrual cycle. *Arch Med Res*, 30, 19-22.
- Espelund MA, Hogan PE, Finberg SE, Howard G, Schrott H, Waclawiw MA, Bush TL, 1998. Effect of postmenopausal hormone therapy on glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care*, 21, 1589-1595.
- Ezenwaka EC, Akanji AO, Adejuwon CA, Abbiyesuku FM, Akinlade KS, 1993. Insulin responses following glucose administration in menstruating women. *Int J Gynaecol Obstet*, 42, 155-159.
- Fagan TC, Deedwania PC, 1998. The Cardiovascular Dysmetabolic Syndrome. *Am J Med*, 105, S77-S82.
- Fagot-Campagna A, 2000a. Emergence of type 2 diabetes mellitus in children: epidemiological evidence. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 13(Suppl 6), 1395-1402.
- Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, Burrows NR, Geiss LS, Valdez R, Beckles GL, Saaddine J, Gregg EW, Williamson DF, Narayan Km,, 2000b. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr*, 136, 664-672.
- Fahmy K, Abdel-Razik M, Shaaraway M, al-Kohly G, Saad S, Wagdi A, al-Azzony M, 1991. Effect of long-acting progestagen-only injectable contraceptives on carbohydrate metabolism and its hormonal profile. *Contraception*, 44, 419-430.
- Farquhar CM, Birdsall M, Manning P, et al, 1994. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust N Z J Obstet Gynecol*, 34, 67-72.
- Fehmann HC, Habener JF, 1992. Insulinotropic hormone Glucagon-like peptide -1 (7-37) stimulation of proinsulin gene expression and proinsulin biosynthesis in insulinoma  $\beta$ TC-1 cells. *Endocrinology*, 130, 159-166.
- Fendri S, Arlot S, Marcelli JM, Dubreuil A, Lalau JD,, 1994. Relationship between insulin sensitivity and circulating sex hormone-binding globulin levels in hyperandrogenic obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 18, 755-759.
- Ferrannini E, Balkau B, 2002. Insulin: in search of a syndrome. *Diabet Med*, 19, 724-729.
- Ferrara A, Barrett-Connor E, Wingard DL, Edelstein SL, 1995. Sex differences in insulin levels in older adults and the effect of body size, estrogen replacement therapy, and glucose tolerance status. The Rancho Bernardo Study 1984-1987. *Diabetes Care*, 18, 220-225.
- Ferrara A, Hedderson MM, Quesenberry CP, Selby JV, 2002. Prevalence of gestational diabetes mellitus detected by the national diabetes data group or the carpenter and coustan plasma glucose thresholds. *Diabetes Care*, 25, 1625-1630.

- Ferrara A, Karter AJ, Ackerson LM, Liu JY, Selby JV, 2001. Hormone replacement therapy is associated with better glycemic control in women with type 2 diabetes. The Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. *Diabetes Care*, 24, 1144-1150.
- Festa A, Shnawa N, Krugluger W, Hopmeier P, Scherthaner G, Haffner SM, 1999. Relative hypoleptinaemia in women with mild gestational diabetes mellitus. *Diabet Med*, 16, 656-662.
- Filicori M, Flagmini C, Dellai P, et al, 1994. Treatment of anovulation with pulsatile gonadotropin-releasing hormone: prognostic factors and clinical results in 600 cycles. *J Clin Endocrinol Metab*, 79, 1215-1220.
- Fineberg SE, 2000. Glycaemic control and hormone replacement therapy: implications of the Postmenopausal Estrogen/Progestogen Intervention (PEPI) study. *Drugs Aging*, 17, 453-461.
- Fleming R, Hopkinson ZW, Wallace RE, Greer IA, Sattar N, 2002. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 569-574.
- Flier JS, 2001. Diabetes. The missing link with obesity? *Nature*, 409, 292-293.
- Foley JE, Kashiwagi A, Chang H, Huecksteadt TP, Lillioja S, Verso MA, Reaven G, 1984. Sex differences in insulin-stimulated glucose transport in rat and human adipocytes. *Am J Physiol*, 246, E211-E215.
- Folsom AR, Jacobs DR Jr., Wagenknecht LE, Winkhart SP, Yunis C, Hilner JE, Savage PJ, Smith DE, Flack JM, 1996. Increase in fasting insulin and glucose over seven years with increasing weight and inactivity of young adults. The CARDIA Study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*. *Am J Epidemiol*, 144, 235-246.
- Folsom AR, Szklo M, Stevens J, Liao F, Smith R, Eckfeldt JH., 1997. A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose, and diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care*, 20, 935-942.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH, 2002. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*, 287, 356-359.
- Forson T, Eriksson J, Toumilehto J, Reunanen A, Osmond C, Barker D., 2001. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med*, 133, 176-182.
- Fox JH, Licholai T, Green G, Dunaif A, 1993. Differential effects of oral glucose-mediated vs. intravenous hyperinsulinemia on circulating androgen levels in women. *Fertil Steril*, 60, 994-1000.
- Franks S, 1995. Medical Progress. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*, 333, 853-861.
- Franks S, Gharani N, Waterworth D, et al, 1997. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*, 12, 2641-2648.
- Franssila-Kallunki A, Schalin-Jäntt C, Groop L, 1992. Effect of gender on insulin resistance associated with aging. *Am J Physiol*, 263, E780-E785.
- Frayling TM, Lindgren CM, Chevre JC, Menzel S, Wishart M, Benmezroua Y, Brown A, Evans JC, Rao PS, Dina C, Lecoeur C, Kanninen T, Almgren P, Bulman MP, Wang Y, Mills J, Wright-Pascoe R, Mahtani MM, Prisco F, Costa A, Cognet I, Hansen T, Pedersen O, Ellard S, Tuomi T, Groop LC, Froguel P, Hattersley AT, Vaxillaire M., 2003. A genome-wide scan in families with maturity-onset diabetes of the young: evidence for further genetic heterogeneity. *Diabetes*, 52, 872-881.
- Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS, 2001. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*, 108, 712-718.
- Freemark M, Bursley D, 2001. The effects of Metformin on body mass index and glucose in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics*, 107, E55.

- Friday KE, Dong C, Fontenot RU, 2001. Conjugated equine estrogen improves glycemic control and blood lipoproteins in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 48-52.
- Friedman JE, Ishizuka T, Shao J, Huston LP, Highman T, Jianhua S, Catalano PM, 1999. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes*, 48, 1807-1814.
- Frisch RE, 1980. Pubertal adipose tissue: is it necessary for normal sexual maturation? Evidence from the rat and human female. *Fed Proc*, 39, 2395-2400.
- Frisch RE, Reville R, 1970. Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent events. *Science*, 169, 397-399.
- Frisch RE, Wyshak G, Albright TE, Albright ML, Schiff L, 1986. Lower prevalence of diabetes in female former college athletes compared with nonathletes. *Diabetes*, 35, 1101-1105.
- Fujimoto WY, Abbate SL, Kahn SE, Hokanson JE, Brunzell JD, 1994. The visceral adiposity syndrome in Japanese-American men. *Obes Res*, 2, 364-371.
- Fulghesu A, Lanzzone A, Andreani CL, Pierro E, Caruso A, Mancuso S, 1995. Effectiveness of a somatostatin analogue in lowering luteinizing hormone and insulin-stimulated secretion in hyperinsulinemic women with polycystic ovary disease. *Fertil Steril*, 64, 703-708.
- Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen HC, 1980. Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance: the Whitehall Study. *Lancet*, i, 1373-1376.
- Futterweit W, 1999. Polycystic ovary syndrome: Clinical perspectives and management. *Obstet Gynecol Surv*, 54, 403-413.
- Gabal LL, Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E, 1997. The effect of postmenopausal estrogen therapy on the risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *AM J Public Health*, 87, 443-445.
- Gabriely I, Ma XH, Yang XM, Atzmon G, Rajala MW, Berg AH, Scherer P, Rosetti L, Barzilai N, 2002. Removal of visceral fat prevents insulin resistance and glucose intolerance of aging: an adipokine-mediated process? *Diabetes*, 51, 2951-2958.
- Galante P, Mosthaf L, Kellerer M, Berti L, Tippmer S, Bossenmaier B, Fujiwara T, Okuno A, Horikoshi H, Haring HU, 1995. Acute hyperglycemia provides an insulin-independent inducer for GLUT4 translocation in C1C12 myotubes and rat skeletal muscle. *Diabetes*, 44, 646-651.
- Galbraith HJ, Ginsburg J, Paton A, 1960. Decreased response to intraarterial insulin in acromegaly. *Diabetes*, 9, 459.
- Gale EA, Gillespie KM, 2001. Diabetes and gender. *Diabetologia*, 44, 3-15.
- Garcia-Mayor RV, Andrade MA, Rios M, Lage M, Dieguez C, Casanueva FF, 1997. Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary gonadal hormones, and pubertal stage. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 2849-2855.
- Garn SM, CLarrk DC, 1975. Nutrition, growth, development, and maturation: findings from the ten-state nutrition survey of 1968-1970. *Pediatrics*, 56, 306-319.
- Gaspard UJ, 1987. Metabolic effects of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*, 157, 1029-1041.
- Gaspard UJ, Gottal J-M, van den Brule FA, 1995. Postmenopausal changes of lipid and glucose metabolism: a review of their main aspects. *Maturitas*, 21, 171-178.
- Gaspard UJ, Lefebvre PJ, 1990. Clinical aspects of the relationship between oral contraceptives, abnormalities in carbohydrate metabolism, and the development of cardiovascular disease. *Am J Obstet Gynecol*, 163, 334-343.
- Gautier J-F, Milner MR, Elam E, Chen K, Ravussin E, Pratley RE, 1999. Visceral adipose tissue is not increased in Pima Indians compared with equally obese Caucasians and is not related to insulin action or secretion. *Diabetologia*, 42, 28-34.
- Gautier J-F, Wilson C, Weyer C, Mott D, Knowler WC, Cavaghan M, Polonsky KS, Bogardus C, Pratley RE, 2001. Low acute insulin secretory responses in adult offspring of people with early onset type 2 diabetes. *Diabetes*, 50, 1828-1833.

- Geffner ME, Kaplan SA, Bersch N, Golde DW, Landew EM, Chang RJ, 1986. Persistence of insulin resistance in polycystic ovarian disease after inhibition of ovarian steroid secretion. *Fertil Steril*, 45, 327-333.
- Gerich JE, 1998. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocr Rev*, 19, 491-503.
- Gershberg H, Javier Z, Hulse M, 1964. Glucose tolerance in women receiving an ovulating suppressant. *Diabetes*, 13, 378-382.
- Givens JR, Kerber IJ, Wiser WL, et al, 1974. Remissions of acanthosis nigricans associated with polycystic ovarian disease and a stromal luteoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 38, 347-355.
- Gleason CE, Gonzalez M, Harmon JS, Robertson RP,, 2000. Determinants of glucose toxicity and its reversibility in the pancreatic islet  $\beta$ -cell line, HIT-T15. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 279, E997-E1002.
- Glueck CJ, Goldenberg N, Streicher P, Wang P, 2002a. The continuous nature of gestational diabetes: diet, insulin, glyburide, metformin. *Expert Opin Pharmacother*, 3, 1557-1568.
- Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P, 2001a. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril*, 75, 46-52.
- Glueck CJ, Sieve-Smith L, Goldenberg N, Wang P, 2002b. Metformin improves pregnancy outcomes in 295 women (328 pregnancies) with polycystic ovary syndrome. *J Invest Med*, 50, 163-.
- Glueck CJ, Wang P, Fontaine R, et al, 1999. Metformin-induced resumption of normal menses in 39 out of 43 (91%) previously amenorrheic women with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism*, 48, 511-519.
- Glueck CJ, Wang P, Fontaine R, Tracy T, Sieve-Smith L, 2001b. Metformin to restore normal menses in oligoamenorrheic teenage girls with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Adolesc Health Care*, 29, 160-169.
- Glueck CJ, Wang P, Gartside PS, et al, 2001c. Progression of morbid obesity in women with polycystic ovary syndrome and amelioration with metformin. *J Invest Med*, 49, 201-.
- Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L, 2002c. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovarian syndrome treated with metformin. *Hum Reprod*, 17, 2858-2864.
- Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L, 2002d. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 77, 520-525.
- Godsland IF, 1996a. The influence of female sex steroids on glucose metabolism and insulin action. *J Intern Med*, 240(Suppl 738), 1-60.
- Godsland IF, 1996b. Sex steroids and changes in the cardiovascular system: carbohydrate metabolism. *Gynecol Endocrinol*, 10(Suppl 2), 59-64.
- Godsland IF, Crook D, 1994. Update on the metabolic effects of steroidal contraceptives and their relationship to cardiovascular disease risk. *Am J Obstet Gynecol*, 70, 1528-1536.
- Godsland IF, Crook D, Devenport M, Wynn V, 1995a. Relationships between blood pressure, oral contraceptive use and metabolic risk markers for cardiovascular disease. *Contraception*, 52, 143-149.
- Godsland IF, Crook D, Simpson R, Proudler T, Felton C, Lees B, Anyaoku V, Devenport M, Wynn V, 1990a. The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Engl J Med*, 323, 1375-1381.
- Godsland IF, Crook D, Stevenson JC, Collins P, Rosano GMC, Lees B, Sidhu M, Poole-Wilson PA, 1995b. The insulin resistance syndrome in postmenopausal women with cardiometabolic syndrome X. *Br Heart J*, 74, 47-52.
- Godsland IF, Crook D, Wynn V, 1990b. Low-dose oral contraceptives and carbohydrate metabolism. *Am J Obstet Gynecol*, 163, 348-353.

- Godsland IF, Ganger K, Walton C, Cust MP, Whitehead MI, Wynn V, Stevenson JC, 1993. Insulin resistance, secretion, and elimination in postmenopausal women receiving oral or transdermal hormone replacement therapy. *Metabolism*, 42, 846-853.
- Godsland IF, Shennan NM, Wynn V, 1986. Insulin action and dynamics modelled in patients taking the anabolic steroid methandienone (DianabolR). *Clin Sci*, 71, 665-673.
- Godsland IF, Walton C, Felton C, Proudler A, Patel A, Wynn V, 1992. Insulin resistance, secretion, and metabolism in users of oral contraceptives. *J Clin Endocrinol Metab*, 74, 64-70.
- Goldman J, 1975. Effect of ethynodiol diacetate and combination type oral contraceptive compounds on carbohydrate metabolism. Six months intraceous glucose tolerance study. *Diabetologia*, 11, 45-48.
- Goldman JA, Eckerling B, 1970. Glucose metabolism during the menstrual cycle. *Obstet Gynecol*, 35, 207-210.
- Goodpaster BH, Kelley DE, Wing RR, Meier A, Theate FL, 1999. Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity. *Diabetes*, 48, 839-847.
- Goran MI, 1998. Measurement issues related to studies of childhood obesity; assessment of body composition, body fat distribution, physical activity and food intake. *Pediatrics*, 101(Suppl 3), 505-518.
- Goran MI, 2001a. Metabolic precursors and effects of obesity in children: a decade of progress, 1990-1999. *Am J Clin Nutr*, 73, 158-171.
- Goran MI, Bergmann RN, Gower BA, 2001b. Influence of total vs visceral fat on insulin action and secretion in African American and white children. *Obes Res*, 9, 423-431.
- Goran MI, Gower BA, 2001c. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes*, 50, 2444-2450.
- Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, 1978. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med*, 89, 157-161.
- Göretzlehner G, Rudolf K, 1979. Hormonale Kontrazeptiva und Kohlenhydratstoffwechsel. *Dtsch Gesundheitswesen*, 34, 1393-1398.
- Gortmaker SL, Must A, Perrin JM, Sobol AM, Dietz WH,, 1993. Social and economic consequences of overweight in adolescents and young adulthood. *N Engl J Med*, 329, 1008-1012.
- Gossain VV, Sherma NK, Michelakis AM, Rovner DR,, 1983. Effect of oral contraceptives on plasma glucose, insulin, and glucagon levels. *Am J Obstet Gynecol*, 147, 618- 623.
- Grady D, Wenger JK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, et al, 2000. Postmenopausal hormone therapy increases the risk for venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med*, 132, 689-696.
- Grant DB, 1967. Fasting serum insulin levels in childhood. *Arch Dis Child*, 375, 378.
- Griffin M, Heaton DA, McEwan JA, 1988. Long-term use of an injectable contraceptive: effect of depot-norethisterone oenanthate on carbohydrate metabolism. *Contraception*, 37, 53-60.
- Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW, 1994. Body mass index and ovulatory infertility. *Epidemiology*, 5, 247-250.
- Guercio G, Rivarola MA, Chaler E, Maceiras M, Belgorosky A, 2002. Relationship between the GH/IGF-I axis, insulin sensitivity, and adrenal androgens in normal prepubertal and pubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 1162-1169.
- Guercio G, Rivarola MA, Chaler E, Maceiras M, Belgorosky A, 2003. Relationship between the growth hormone/ insulin-like growth factor-I axis, insulin sensitivity, and adrenal androgens in normal prepubertal and pubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 1389-1393.
- Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M, 2001. Impaired glucose tolerance is a more advanced stage of alteration in the glucose metabolism than impaired fasting glucose. *Journal of Diabetes and its Complications*, 15, 34-37.



- Gunton JE, Hitchman R, McElduff A, 2001. Effects of ethnicity on glucose tolerance, insulin resistance, and beta cell function in 223 women with an abnormal challenge test during pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynecol*, 41, 182-186.
- Guo SS, Roche AF, Chumela WC,, 1994. The predictive value of childhood body mass index values for overweight at age 35 yrs. *Am J Clin Nutr*, 59, 810-819.
- Gurgan T, Bukulmez O, Yarli H, Tanir M, Akyildiz S, 1999. Serum and peritoneal fluid levels of IGF-I and II and insulin-like growth factor binding protein-3 in endometriosis. *J Reprod Med*, 44, 450-454.
- Haarbo J, Marslew U, Gotfredsen A, Christiansen C, 1991. Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. *Metabolism*, 40, 1323-1326.
- Haffner SM, D'Agostino R, Saad MF, et al, 1996a. Increased insulin resistance and insulin secretion in non-diabetic African-American and Hispanics compared with non-Hispanic whites: The Insulin Resistance in Atherosclerosis Study. *Diabetes*, 45, 742-748.
- Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP, Stern MP, 1995. Decreased insulin secretion and increased insulin resistance are independently related to the 7-year risk of NIDDM in Mexican Americans. *Diabetes*, 44, 1386-1391.
- Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP, Stern MP, 1996b. Decreased insulin action and insulin secretion predict the development of impaired glucose tolerance. *Diabetologia*, 39, 1201-1207.
- Haffner SM, Mitchell BD, Hazuda HP, Stern MP, 1991. Greater influence of central distribution of adipose tissue on incidence of type 2 diabetes in women than in men. *Am J Clin Nutr*, 53, 1312-1317.
- Haffner SM, Stern MP, Miettinen H, Wei M, Gingerich RL, 1996c. Leptin concentrations in diabetic and nondiabetic Mexican-Americans. *Diabetes*, 45, 822-824.
- Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP, 1992. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*, 41, 715-722.
- Haffner SM, Valdez RA, Morales PA, Hazuda HP, Stern MP, 1993. Decreased sex hormone binding globulin predicts non-insulin-dependent diabetes mellitus in women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab*, 77, 56-60.
- Hamilton GD, Bronson FH, 1986. Food restriction and reproductive development: male and female mice and male rats. *Am J Physiol*, 250, R370-R376.
- Hamman RF, 1992. Genetic and environmental determinants of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Diabetes Metab Rev*, 8, 287-338.
- Hammond CB, Jelovsek FR, Lee KL, Creasman WT, Parker RT, 1979. Effects of long-term estrogen replacement therapy. I. Metabolic effects. *Am J Obstet Gynecol*, 133, 525-536.
- Hanfield M, Temelkova-Kurtschiev T, 1997. The postprandial state and the risk of atherosclerosis. *Diabet Med*, 14, S6-S11.
- Hanggi W, Lippuner K, Jaeger P, Birkhauser MH, Horber FF, 1998. Differential impact on conventional oral or transdermal hormone replacement therapy or tibolone on body composition in Postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 48, 691-699.
- Hannaford PC, Kay CR, 1989. Oral contraceptives and diabetes mellitus. *BMJ*, 299, 1315-1316.
- Harper MA, Meis PJ, Steele L, 1997. A prospective study of insulin sensitivity and glucose metabolism in women using a continuous subdermal levonorgestrel implant system. *J Soc Gynecol Investig*, 4, 86-89.
- Harris MI, 1989. Impaired glucose tolerance in the U.S. population. *Diabetes Care*, 12, 464-474.
- Harris MI, 1993. Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. *Diabetes Care*, 16, 642-653.
- Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer H-S, Byrd-Holt DD, 1998. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and glucose tolerance in U.S. adults. *Diabetes Care*, 21, 518-524.

- Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH, 1987. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. population aged 20-74. *Diabetes*, 36, 667-687.
- Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman WM, 1992. Onset NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care*, 15, 815-819.
- Hartz AJ, Barboriak PN, Wong A, Katayama KP, 1979. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. *Int J Obesity*, 3, 57-60.
- Harvengt C, 1992. Effect of oral contraceptive use on the incidence of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *Diabete Metab*, 18, 71-77.
- Hatasaka H, Kaser R, Chatterton R, Unterman T, Glick R, 1994. The response of the growth hormone and insulin-like growth factor I axis to medical castration in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 62, 273-278.
- Hauner H, 1998. Occurrence of diabetes mellitus in Germany. *Dtsch Med Wochenschr*, 123, 777-782.
- Hauner H, Petruschke T, Russ M, Rohrig K, Eckel J, 1995. Effects of tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) on glucose transport and lipid metabolism of newly-differentiated human fat cells in cell culture. *Diabetologia*, 38, 764-771.
- Hauner H, von Ferber L, Köster I, 1992. Schätzung der Diabeteshäufigkeit in der Bundesrepublik Deutschland anhand von Krankenkassendaten. *Dtsch Med Wochenschr*, 117, 645-650.
- Heding LG, Perrson B, Strangenberg M, 1980.  $\beta$ -cell function in newborn infants of diabetic mothers. *Diabetologia*, 19, 427-430.
- Hemminki R, McPherson K, 2000. Value of drug-licensing documents in studying the effect of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular disease. *Lancet*, 355, 566-569.
- Henriksen JE, Alford F, Handberg A, Ward GM, Kalfas A, Beck-Nielsen H., 1994. Increased glucose effectiveness in normoglycemic but insulin-resistant relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 94, 1196-1204.
- Henry RR, 1997. Thiazolidinediones. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 26, 553-573.
- Henson MC, Castracane VD, 2000. Leptin in pregnancy. *Biol Reprod*, 63, 1219-1228.
- Hernandez ER, Hurwitz A, Vera A, Pellicer A, Adashi EY, LeRoith D, 1992. Expression of the genes encoding insulin-like growth factors and their receptors in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab*, 74, 419-425.
- Hiltunen L, Luukinen H, Koski K, Kivlä SL, 1994. Prevalence of diabetes mellitus in an elderly Finnish population. *Diabetic Med*, 11, 241-249.
- Hindmarsh P, Di Silvio L, Pringle PJ, Kurtz AB, Brook CG, 1988. Changes in serum insulin concentration during puberty and their relationship to growth hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 28, 381-388.
- Ho KY, Evans WS, Blizzard RM, Veldhuis JD, Merriam GR, Samojlik E, Furlanetto R, Rogol AD, Kaiser DL, Thorner MO, 1987. Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*, 64, 51-58.
- Hoffman RP, Vicini P, Sivitz WI, Cobelli C, 2000. Pubertal adolescent male-female differences in insulin sensitivity and glucose effectiveness determined by the one compartment minimal model. *Pediatr Res*, 48, 384-388.
- Hofmann E, 1999, *Medizinische Biochemie systematisch*. Uni-Med, Lorch.
- Hollenbeck C, Reaven GM, 1987. Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*, 64, 1169-1173.
- Holness MJ, Munns MJ, Sugden MC, 1999. Current concepts concerning the role of leptin in reproductive function. *Mol Cell Endocrinol*, 157, 11-20.

- Holte J, Bergh T, Berne C, Berglund L, Lithell H, 1994a. Enhanced early insulin response to glucose in relation to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*, 78, 1052-1058.
- Holte J, Bergh T, Berne C, Lithell H, 1994b. Serum lipoprotein lipid profile in women with polycystic ovary syndrome: Relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 41, 463-471.
- Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H, 1995. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 556-560.
- Holte J, Gennarelli G, Wide L, Lithell H, Berne C, 1998. High prevalence of polycystic ovaries and associated clinical, endocrine, and metabolic features in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 83, 1143-1150.
- Homburg R, 1996. Polycystic ovary syndrome - from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. *Hum Reprod*, 11, 29-39.
- Homburg R, 2002. What is polycystic ovarian syndrome? A proposal for a consensus on the definition and diagnoses of polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*, 17, 2495-2499.
- Homburg R, Armar NA, Eshel A, Adams J, Jacobs HS, 1988. Influence of serum luteinizing hormone concentrations on ovulation, conception and early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *Br Med J*, 297, 1024-1026.
- Hotamisligil GS, Arner P, Atkinson RL, Spiegelmann BM, 1997. Differential regulation of the p80 tumor necrosis factor receptor in human obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 46, 451-455.
- Howe G, Westhoff C, Vessey M, Yeates D, 1985. Effects of age, cigarette smoking, and other factors on fertility: findings in a large prospective study. *Br Med J*, 290, 1697-1700.
- Hsueh AJ, Billig H, Tsafiri A, 1994. Ovarian follicle atresia: a hormonally controlled apoptotic process. *Endocr Rev*, 15, 707-724.
- Huang JC, Papasakelariou C, Yussoff Dawood M, 1996. Epidermal growth factor and basic fibroblast growth factor peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril*, 65, 931-934.
- Huang TT, Johnson MS, Gower BA, Goran MI, 2002. Effect of changes in fat distribution on the rates of change of insulin response in children. *Obes Res*, 10, 978-984.
- Hube F, Hauner H, 1999. The role of TNF-alpha in human adipose tissue: Prevention of weight gain at the expense of insulin resistance? *Horm Metab Res*, 31, 626-631.
- Hubert HB, Feinlieb M, McNamara PM, Castelli WP, 1983. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 67, 968-977.
- Hui H, Yu R, Bousquet C, Perfetti R, 2002. Transfection of Pancreatic-Derived {beta}-Cells with a Minigene Encoding for Human Glucagon-Like Peptide-1 Regulates Glucose-Dependent Insulin Synthesis and Secretion. *Endocrinology*, 143, 3529-3539.
- Hull MG, 1987. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol*, 1, 235-245.
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al, 1998. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*, 280, 605-613.
- Hulman S, Brodsky N, Miller J, Donnelly C, Helms J, Falkner B, 1996. Effect of estrogen withdrawal on bloodpressure and insulin resistance in sucrose-fed juvenile rats. *Am J Hypertens*, 9, 1200-1205.
- Hultquist GT, Olding LB, 1975. Pancreatic-islet fibrosis in young infants of diabetic mothers. *Lancet*, ii, 1015-1018.
- Ibanez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P, 2000. Premature adrenarche-normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev*, 21, 671-696.

- Ibanez L, Valls C, Ferrer A, Marcos MV, Rodriguez-Hierro F, de Zegher F, 2001. Sensitization to insulin induces ovulation in nonobese adolescents with anovulatory hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 3595-3598.
- Imbeault P, Prins JB, Stolic M, Russell AW, O'Moore-Sullivan T, Després J-P, Bouchard C, Trmblay A, 2003. Aging per se does not influence glucose homeostasis: in vivo and in vitro evidence. *Diabetes Care*, 26, 480-484.
- Invitii C, Guzzaloni G, Gilardini L, Morabito F, Viberti G, 2003. Prevalence and concomitants of glucose intolerance in European obese children and adolescents. *Diabetes Care*, 26, 118-124.
- Iozzo P, Beck-Nielsen H, Laakso M, Smith U, Yki-Järvinen H, Ferrannini E, 1999. Independent influence of age on basal insulin secretion in nondiabetic humans. European Group for the Study of Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 863-868.
- Iuorno MJ, Nestler JE, 2001. Insulin-lowering drugs in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 28, 153-164.
- Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE, 2002. Effects of metformin on early pregnancy, loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 524-529.
- Jakubowicz DJ, Nestler JE, 1997. 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesterone responses to leuprolide and serum androgens in obese women with and without polycystic ovary syndrome after dietary weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 2586-2593.
- Janssen RC, Bogardus C, Takeda J, Knowler WC, Thompson DB, 1994. Linkage analysis of acute insulin secretion with GLUT2 and glucokinase in Pima Indians and the identification of a missense mutation in GLUT2. *Diabetes*, 43, 558-563.
- Jarrett RJ, Graver HJ, 1968. Changes in oral glucose tolerance during the menstrual cycle. *Br J Med*, 1, 528-529.
- Jensen J, Riis BJ, Strom V, et al, 1987. Long-term effects of percutaneous estrogens and oral progesterone on serum lipoproteins in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*, 156, 66-71.
- Jiang X, Srinivasan SR, Radhakrishnamurthy B, Dalferes ER, Berenson GS, 1996. Racial (black-white) differences in insulin secretion and clearance in adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*, 97, 357-360.
- Jimenez J, Zuniga-Guajardo S, Zinman B, Angel A, 1987. Effects of weight loss in massive obesity on insulin and C-peptide dynamics: sequential changes in insulin production, clearance, and sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*, 64, 661-668.
- Joffe GM, Esterlitz JR, Levine RJ, et al, 1998. The relationship between abnormal glucose tolerance and hypertensive disorders of pregnancy in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol*, 174, 1032-1037.
- Johnson MS, Figueroa-Colon R, Huang T, Dweyer JH, Goran MI, 2001. Longitudinal changes in body fat in African American and Caucasian children: influence of fasting insulin and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 3182-3187.
- Jones CNO, Abbasi F, Carantoni M, Polonsky KS, Reaven GM, 2000. Roles of insulin resistance and obesity in regulation of plasma insulin concentrations. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 278, E501-508.
- Jones CNO, Pei D, Staris P, Polonsky KS, Chen YD, Reaven GM, 1997. Alterations in the Glucose-Stimulated Insulin Secretory Dose-Response Curve and in Insulin Clearance in Nondiabetic Insulin-Resistant Individuals. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 1834-1838.
- Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P, 1991. Increased plasma plasminogen activator inhibitor 1 levels: a possible link between insulin resistance and atherothrombosis. *Diabetologia*, 34, 457-462.
- Kadowaki T, 2000. Insights into insulin resistance and type 2 diabetes from knockout mouse model. *J Clin Invest*, 106, 459-465.
- Kahn BB, 1998. Type 2 diabetes: when insulin secretion fails to compensate for insulin resistance. *Cell*, 92, 593-596.

- Kahn CR, 1994. Banting lecture: Insulin action, diabetogenesis, and the cause of type 2 diabetes. *Diabetes*, 43, 1066-1084.
- Kahn SE, Larson VG, Schwartz RS, Beard JC, Cain KC, Fellingham GW, Veith RC, Stratton JR, Cerqueira MD, Abrass IB, 1990. Effect of exercise on insulin action, glucose tolerance and insulin secretion in aging. *Am J Physiol*, 258, E937-E943.
- Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergmann RN, Schwartz MW, Neifing JL, Ward WK, Beard JP, Palmer JP, Porte D Jr., 1994. The contribution of insulin-dependent and insulin-independent glucose uptake to intravenous glucose tolerance in healthy human subjects. *Diabetes*, 43, 587-592.
- Kahn SE, Prigeon RL, Schwartz RS, Fujimoto WY, Knopp RH, Brunzell JD, Porte D, 2001. Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and islet  $\beta$ -cell function as explanation for metabolic diversity. *J Nutr*, 131(Suppl), S354-S360.
- Kalkhoff RK, 1980. Relative sensitivity of postpartum gestational diabetic women to oral contraceptive agents and other metabolic stress. *Diabetes Care*, 3, 421-424.
- Kalkhoff RK, 1982. Metabolic effects of progesterone. *Am J Obstet Gynecol*, 142, 735-738.
- Kalkhoff RK, Jacobsen M, Lemper D, 1970. Progesterone, pregnancy and the augmented plasma insulin response. *J Clin Endocrinol Metab*, 31, 24-28.
- Kamada S, Kubota T, Taguchi M, Ho WR, Sakamoto S, Aso T,, 1992. Effects of insulin-like growth factor-II on proliferation and differentiation of ovarian granulosa cells. *Horm Res*, 37, 141-149.
- Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, Cauley JA, Barrett-Connor E, 2003. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med*, 138, 1-9.
- Kaneto H, Kajimoto Y, Miyagawa J-i, Matsuoka T-a, Fujitani Y, Umayahara Y, Hanafusa T, Matsuzawa Y, Yamasaki Y, Hori M, 1999. Beneficial effects of antioxidants in diabetes. Possible protection of pancreatic  $\beta$ -cells against glucose toxicity. *Diabetes*, 48, 2398-2406.
- Kannel WB, 1987. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspectives from the Framingham Study. *Am Heart J*, 114, 413-429.
- Kannel WB, McGee DL, 1979. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. *Diabetes Care*, 2, 120-126.
- Karlander S, Vranic M, Efendic S, 1986. Increased glucose turnover and glucose cycling in acromegalic patients with normal glucose tolerance. *Diabetologia*, 29, 778-783.
- Kazer R, 1989. The etiology of polycystic ovary syndrome (PCO). *Med Hypotheses*, 30, 151-155.
- Keating NL, Cleary PD, Rossi AS, Zaslavsky AM, Ayanian JZ, 1999. Use of hormone replacement therapy by postmenopausal women in the United States. *Ann Intern Med*, 130, 545-553.
- Kerrigan JR, Rogol AD, 1992. The impact of gonadal steroid hormone action on growth hormone secretion during childhood and adolescence. *Endocr Rev*, 13, 281-298.
- Khaw KT, Barrett-Connor E, 1991. Fasting plasma glucose levels and endogenous androgens in non-diabetic postmenopausal women. *Clin Sci*, 83, 489-494.
- Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, et al, 1992. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 36, 105-111.
- Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Seppala M, Koistinen R, James VHT, Reed MJ, Franks S, 1989. Diet-induced changes in sex-hormone binding globulin and free testosterone in women with normal or polycystic ovaries: correlation with serum insulin and insulin-like growth factor-1. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 31, 757-763.
- Kim C, Lewis CE, Siscovick DS, Kiefe CI, Sidney S, Koepsell TD, 2002a. Oral contraceptive use and association with glucose, insulin, and diabetes young adult women. The CARDIA Study. *Diabetes Care*, 25, 1027-1032.

- Kim C, Newton KM, Knopp RH, 2002b. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. A systematic review. *Diabetes Care*, 25, 1862-1868.
- Kim JG, Suh CS, Kim SH, Choi YM, Moon SY, Lee JY, 2000. Insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins (IGFBPs), and IGFBP-3 protease activity in the peritoneal fluid of patients with and without endometriosis. *Fertil Steril*, 73, 996-1000.
- Kim SH, Ma X, Klupa T, Powers C, Pezzolesi M, Warram JH, Rich SS, Krolewski AS, Doria A, 2003. Genetic modifiers of the age at diagnosis of diabetes (MODY3) in carriers of hepatocyte nuclear factor-1alpha mutations map to chromosomes 5p15, 9q22, and 14q24. *Diabetes*, 52, 2182-2186.
- King H, Dowd JE, 1990. Primary prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 33, 3-8.
- Kissebah AH, 1992. Upper body obesity: Abnormalities in the metabolic profile and the androgenic/estrogenic balance. In: Givens JR, Dunaif A, Haseltine FP, Merriam GR (Ed.), *Polycystic ovary syndrome*. Blackwell Scientific, Cambridge, MA, pp. 359-374.
- Kissebah AH, Harrigan P, Wynn V, 1973. Mechanism of hypertriglyceridaemia associated with contraceptive steroids. *Horm Metab Res*, 5, 184-190.
- Kissebah AH, Preiris AN, 1989. Biology of regional body fat distribution: relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diab Metab Rev*, 15, 83-109.
- Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Adams PW, 1982. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 54, 254-260.
- Kitagawa T, Owada M, Urakami T, Yamauchi K, 1998. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese school children correlates with an increased intake in animal protein and fat. *Clin Pediatr*, 37, 111-115.
- Kivelä A, Ruuskanen M, Agren U, Dieben T, 2001. The effects of two progestogen-only pills containing either desogestrel (75µg/day) or levonorgestrel (30µg/day) on carbohydrate metabolism and adrenal and thyroid function. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*, 6, 71-77.
- Kjos SL, 1996. Contraception in diabetic women. *Obstet Gynecol Clin N Am*, 23, 243-258.
- Kjos SL, Buchanan TA, 1999. Current concepts: Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 341, 1749-1756.
- Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Henry OA, Montoro MN, Buchanan TA, 1995. Predicting future diabetes Latino women with prior gestational diabetes: utility of early postpartum glucose tolerance testing. *Diabetes*, 44, 586-591.
- Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Schaefer U, Buchanan TA, 1998a. Hormonal choices after gestational diabetes: subsequent pregnancy, contraception, and hormone replacement. *Diabetes Care*, 21(Suppl 2), B50-B57.
- Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Thomas D, Schaefer U, Buchanan TA, 1998b. Contraception and the risk of type 2 diabetes mellitus in Latina women with prior gestational diabetes mellitus. *JAMA*, 280, 533-538.
- Kjos SL, Shoupe D, Douyan S, Friedmann RL, Bernstein GS, Mestmann JH, Mishell DR Jr., 1990. Effect of low-dose oral contraceptives on carbohydrate and lipid metabolism in women with recent gestational diabetes: results of a controlled, randomized, prospective study. *Am J Obstet Gynecol*, 163, 1822-1827.
- Klein BEK, Moss SE, Klein R, 1990. Oral contraceptives in women with diabetes. *Diabetes Care*, 13, 895-898.
- Kneale BLG, Giles GG, 1993. Endometrial cancer: Trends in the incidence and survival: a preventable disease. *Aust NZ J Obstet Gynecol*, 33, 1-7.
- Knochenhauer ES, Key TJ, Kashar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azzis R, 1998. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the Southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*, 83, 3078-3082.

- Knopp RH, Broyles FE, Cheung M, Moore K, Marcovina S, Chandler WL, 2001. Comparison of the lipoprotein, carbohydrate, and hemostatic effects of phasic oral contraceptives containing desogestrel or levonorgestrel. *Contraception*, 63, 1-11.
- Knowler WC, Bennett PH, Hamman RF, et al, 1978. Diabetes incidence and prevalence in Pima Indians: A 19-fold greater incidence than in Rochester, Minnesota. *Am J Epidemiol*, 108, 497-504.
- Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH, 1990. Diabetes mellitus in the Pima Indians: incidence, risk factors and pathogenesis. *Diabetes Metab Rev*, 6, 1-27.
- Ko G, Chan J, Tsang L, Li C, Cockram C, 1999. Glucose intolerance and other cardiovascular risk factors in Chinese women with a history of gestational diabetes mellitus. *Aust N Z J Obstet Gynecol*, 39, 478-483.
- Koivunen R, Laatikainen T, Tomas C, Tapanainen J, Martikainen H, 1999. The prevalence of polycystic ovaries in healthy women. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 78, 137-141.
- Kojima T, Lindheim SR, Duffy DM, Vijod MA, Stanczyk FZ, Lobo RA, 1993. Insulin sensitivity is decreased in normal women by doses of ethinyl estradiol used in oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*, 169, 1540-1544.
- Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L, 2000. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 73, 1149-1154.
- Koltermann OG, Insel J, Saekow M, Olefsky JM, 1980. Mechanisms of insulin resistance in human obesity: evidence for receptor and postreceptor defects. *J Clin Invest*, 65, 59-64.
- Konje JC, Otolorin EO, Lapido OA, 1991. Changes in carbohydrate metabolism during 30 months on Norplant. *Contraception*, 44, 163-172.
- Konje JC, Otolorin EO, Lapido OA, 1992. The effect of continuous subdermal levonorgestrel (Norplant) on carbohydrate metabolism. *Am J Obstet Gynecol*, 166, 15-19.
- Koopersmith TB, Lobo RA, 1995. Insulin sensitivity is unaltered by the use of the Norplant subdermal contraceptive. *Contraception*, 51, 197-200.
- Korbonits M, Gueorguiev M, O'Grady E, Lecoœur C, Swan DC, Mein CA, Weill J, Grossman AB, Froguel P, 2002. A variation in ghrelin gene increases weight and decreases insulin secretion in tall, obese children. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 4005-4008.
- Kousta E, Cela E, Lawrence NJ, Penny A, Millauer BA, White DM, Wilson H, Robinson S, Johnston DG, McCarthy MI, Franks S, 2000. The prevalence of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 53, 501-507.
- Kousta E, White DM, Cela E, McCarthy MI, Franks S, 1999. The prevalence of polycystic ovaries in women with infertility. *Hum Reprod*, 14, 2720-2723.
- Kowalska I, Kinalski M, Strazckowski M, Wolczynski S, Kinalska I, 2001. Insulin, leptin, IGF-I and insulin-dependent protein concentrations after insulin-sensitizing therapy in obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*, 144, 509-515.
- Krauss RM, 1991. The tangled web of coronary risk factors. *Am J Med*, 90(Suppl 2), 36-41.
- Krook A, Roth RA, Jiang XJ, Zierath JR, Wallberg Henriksson H, 1998. Insulin-stimulated Akt kinase activity is reduced in skeletal muscle from NIDDM subjects. *Diabetes*, 47, 1281-1286.
- Kruse-Jarres JD, Reinauer H, Witt I, 1995. Kohlenhydratstoffwechsel. In: Gressner AM Greiling H (Ed.), *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie*. Schattauer Verlag, pp. 247-298.
- Kuhl C, 1998. Etiology and pathogenesis of gestational diabetes. *Diabetes Care*, 21, B19-B26.
- Kuhl H, Gahn G, Romberg G, Althoff P-H, Taubert H-D, 1985. A randomized cross over comparison of low-dose oral contraceptives upon hormonal and metabolic serum parameters: II. Effects upon thyroid function, gastrin, STH, and glucose tolerance. *Contraception*, 32, 97-107.
- Kuhl H, Taubert H-D, 1996. Hormonelle Kontrazeption. In: Schneider HPG (Ed.), *Empfängnisverhütung*. Urban&Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, pp. 1-64.

- Kumagai S, Holmang A, Björntorp P, 1993. The effects of oestrogen and progesterone on insulin sensitivity in female rats. *Acta Physiol Scand*, 149, 91-97.
- Kumar S, Boulton AJ, Beck-Nielsen H, Berthezene F, Muggeo M, Persson B, Spinass GA, Donoghue S, Lettis S, Stewart-Long P, 1996. Troglitazone, an insulin action enhancer, improves metabolic control in NIDDM patients: Troglitazone study group. *Diabetologia*, 39, 701-709.
- Kung AW, Ma JT, Wong VC, Li DF, Ng NM, Wang CC, Lam KS, Young RT, Ma HK, 1987. Glucose and lipid metabolism with triphasic oral contraceptives in women with history of gestational diabetes. *Contraception*, 35, 257-269.
- Kuusisto J, Mykknen L, Pyörälä K, Laasko M., 1994. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes*, 43, 960-967.
- Laakso M, 1993. How good a marker is insulin levels for insulin resistance. *Am J Epidemiol*, 137, 959-965.
- Lam K, Carpenter CL, Rudermann NB, Friel JC, Kelly KL, 1994. The phosphatidylinositol 3-kinase serine kinase phosphorylates IRS-1: stimulation by insulin and Wortmannin. *J Biol Chem*, 269, 20648-20652.
- Landon MB, Gabbe SG, Sachs L, 1990. Management of diabetes mellitus and pregnancy: a survey of obstetricians and maternal-fetal specialists. *Obstet Gynecol*, 75, 635-640.
- Lang U, Feige A, 2002, Diabetes mellitus und Gravidität. In: Diedrich K Bender HG, Künzel W (Ed.), *Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe- Schwangerschaft II*. Urban & Fischer, München Jena.
- Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjöström L, 1984. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow-up of participants in the population of Gothenburg, Sweden. *Br J Med*, 289, 1257-1261.
- Lapidus L, Helgesson O, Merck C, Björntorp P, 1988. Adipose tissue distribution and female carcinoma. A 12 years follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Int J Obesity*, 12, 361-368.
- Lapidus L, Lindstedt G, Lundberg P-A, Bengtsson C, Gredmark T, 1986. Concentrations of sex-hormone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in serum in relation to cardiovascular risk factors and to 12-year incidence of cardiovascular disease and overall mortality in postmenopausal women. *Clin Chem*, 32, 146-152.
- Larsson-Cohn U, Tengstrom B, Wide L, 1969. Glucose tolerance and insulin response during daily continuous low-dose oral contraceptive treatment. *Acta Endocrinol*, 62, 242-250.
- Law CM, Gordon GS, Shiell AW, Barker DJ, Hales CN, 1995. Thinness at birth and glucose tolerance in seven-year-old children. *Diabet Med*, 12, 24-29.
- Lawrenson RA, Newson RB, Feher MD, 1998. Do women with diabetes receive hormone replacement therapy? *Practical Diabetes Int*, 15, 71-72.
- Lea RG, Howe D, Hannah LT, Bonneau O, Hunter L, Hoggard N, 2000. Placental leptin in normal, diabetic and fetal growth-retarded pregnancies. *Mol Hum Reprod*, 6, 763-769.
- Lebovitz HE, 2001. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 109(Suppl 2), S135-148.
- Legro RS, Kunselmann AR, Dodson WC, Dunaif A., 1999. Prevalence and predictors of risk of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 165-169.
- Legro RS, Spielman R, Urbanek M, et al, 1998. Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome. *Recent Prog Horm Res*, 53, 217-256.
- Lehtovirta M, Kaprio J, Forsblom C, Eriksson J, Tuomilehto J, Groop L., 2000. Insulin sensitivity and insulin secretion in monozygotic and dizygotic twins. *Diabetologia*, 43, 285-293.
- Lepercq J, Cauzac M, Lahlou N, Timsit J, Girard J, Auwerx J, Haugel-de Mouzon S, 1998. Overexpression of placental leptin in diabetic pregnancy. A critical role for insulin. *Diabetes*, 47, 847-850.



- LeRoith D, 1997. Insulin-like growth factors. *N Engl J Med*, 336, 633-640.
- LeRoith D, Werner H, Beitner-Johnson D, Roberts CT, 1995. Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor. *Endocr Rev*, 16, 143-163.
- Levitt NS, Lambert EV, Woods D, Hales CN, Andrew R, Seckl JR, 2000. Impaired glucose tolerance and elevated blood pressure in low birth weight, nonobese, young south african adults: early programming of cortisol axis. *J Clin Endocrinol Metab*, 85, 4611-4618.
- Lewy VD, Danadian K, Witchel SF, Arslanian S, 2001. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr*, 138, 38-44.
- Ley CJ, Swan J, Godsland IF, et al, 1994. Insulin resistance, lipoproteins, body fat and hemostasis in non-obese males with angina and normal or abnormal coronary angiograms. *Journal of the American College of Cardiologists*, 23, 377-383.
- Li C, Johnson MS, Goran MI, 2001. Effects of low birth weight on insulin resistance syndrome in caucasian and African- American children. *Diabetes Care*, 24, 2035-2042.
- Li C, Samsioe G, Borgfeldt C, Bendahl P-O, Wilawan K, Aberg A, 2003. Low-dose hormone therapy and carbohydrate metabolism. *Fertil Steril*, 79, 550-555.
- Libman I, Arslanian SA, 1999. Type II diabetes mellitus: no longer just adults. *Pediatr Ann*, 28, 589-593.
- Liew DF, Ng CS, Heng SH, Ratnam SS, 1986. A comparative study of the metabolic effects of injectable and oral contraceptives. *Contraception*, 33, 385-394.
- Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al, 1993. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med*, 329, 1988-1992.
- Lillioja S, Nyomba BL, Saad MF, 1991. Exaggerated early insulin resistance in a diabetes-prone population: a metabolic comparison of Pima Indians and Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab*, 73, 866-876.
- Lindheim SR, Duffy DM, Kojima T, Vijod MA, Stanczyk FZ, Lobo RA, 1994. The route of administration influences the effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women. *Fertil Steril*, 62, 1176-1180.
- Lindheim SR, Presser SC, Ditkoff EC, Vijod MA, Stanczyk FZ, Lobo RA, 1993. A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progestin. *Fertil Steril*, 60, 664-667.
- Lindstedt G, Lundberg P-A, Lapidus L, Lundgren H, Bengtsson C, Björntorp P, 1991. Low sex-hormone-binding globulin concentration as independent risk factor for development of NIDDM. 12-year follow-up of population study of women in Gothenburg, Sweden. *Diabetes*, 40, 123-128.
- Lithell HO, McKeigue PM, Berglund L, Mohsen R, Lithell UB, Leon DA, 1996. Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years. *BMJ*, 312, 406-410.
- Lithell HO, Weiner E, Vessby B, Johansson ED, 1983. Effects of continuous levonorgestrel treatment (subcutaneous capsules) on the lipoprotein and carbohydrate metabolism in fertile women. *Ups J Med Sci*, 88, 103-108.
- Liu LS, Spelleken M, Röhrig K, Hauner H, Eckel J, 1998. Tumor necrosis factor- $\alpha$  acutely inhibits insulin signaling in human adipocytes: Implication of the p80 tumor necrosis factor receptor. *Diabetes*, 47, 515-522.
- Livingstone C, Collison M, 2002. Sex steroids and insulin resistance. *Clin Sci*, 102, 151-166.
- Lobo RA, Bush T, Carr BC, Pickar JH, 2001. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoprotein, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. *Fertil Steril*, 76, 13-24.
- Lobo RA, Goebelsmann U, Horton R, 1983. Evidence for the importance of peripheral tissue events in the development of hirsutism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 57, 393-397.

- Lobo RA, Pickar JH, Wild RA; Walsh B, Hirvonen E, 1994. Metabolic impact of adding medroxyprogesterone acetate to conjugated estrogen therapy in postmenopausal women. *The Menopause Study Group. Obstet Gynecol*, 84, 987-995.
- Löffler G, 1998a, Endokrine Funktionen III: Die schnelle Stoffwechselregulation. In: Petrides PE Löffler G (Ed.), *Biochemie und Pathobiochemie*. Springer Verlag, Berlin, pp. 838-864.
- Löffler G, 1998b, Stoffwechsel von Glucose und Glycogen. In: Petrides PE Löffler G (Ed.), *Biochemie und Pathobiochemie*. Springer Verlag, Berlin, pp. 396-431.
- London SJ, Colditz GA, Stampfer MJ, 1989. Prospective study of relative weight, height and risk of breast cancer. *J Am Med Assoc*, 65, 311-320.
- Loos RJ, Beunen G, Fagard R, Derom C, Vlietinck R, 2002. Birth weight and body weight in young women: a prospective twin study. *Am J Clin Nutr*, 75, 676-682.
- Lorenzini M, Caagliero E, Toledo S., 1985. Glucose toxicity for human endothelial cells in culture. Delayed replication, disturbed cell cycle, and accelerated death. *Diabetes*, 34, 621-627.
- Lorini R, Vanelli M, 1996. Normal values of first-phase insulin response to intravenous glucose in healthy Italian children and adolescents. The Prediabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (SIEDP). *J Pediatr Endocrinol Metab*, 9, 163-167.
- Lovejoy JC, 1998. The influence or sex hormones of obesity across the female life span. *J Womens Health*, 7, 1247-1256.
- Lund S, Holman GD, Schmitz O, Pedersen O., 1995. Contraction stimulates translocation of glucose transporter GLUT4 in skeletal muscle through a mechanism distinct from that of insulin. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 92, 5817-5821.
- Lundgren H, Bengtsson C, Blohme G, Lapidus L, Waldenström J, 1990. Fasting serum insulin concentration and early insulin response as risk determinants for developing diabetes. *Diabet Med*, 7, 407-413.
- Luoto R, Mansito S, Vartiainen E, 1998. Hormone replacement therapy and body size: how much does lifestyle explain? *Am J Obstet Gynecol*, 178, 66-73.
- Luotola H, Pyorala T, Loikkanen M, 1986. Effects of natural oestrogen/progestogen substitution therapy on carbohydrate and lipid metabolism in post-menopausal women. *Maturitas*, 8, 245-253.
- Luzi L, DeFronzo RA, 1989. Effect of loss of first-phase insulin secretion on hepatic glucose production and tissue glucose disposal in humans. *Am J Physiol*, 257, E241-E246.
- Lyons TJ, 1992. Lipoprotein glycation and its metabolic consequences. *Diabetes*, 41(Suppl 2), 67-73.
- Maffeis C, Moghetti P, Gressani A, Clementi M, Gaudino R, Tatò L., 2002. Insulin resistance and the persistance of obesity from childhood into adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 71-76.
- Magarey AM, Daniels LA, Boulton TJ, 2001. Prevalence of overweight and obesity in Australian children and adolescent: reassessment of 1985 and 1995 data against new standard international definition. *Med J Aust*, 174, 561-564.
- Maggio CA, Pi-Sunyer FX, 1997. The prevention and treatment of obesity. *Diabetes Care*, 20, 1744-1766.
- Mahmood TA, Templeton A, 1991. Peritoneal fluid volume and sex steroids in the preovulatory period in mild endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol*, 98, 179-183.
- Mandour T, Kissebah A, Wynn V, 1977. Mechanism of oestrogen and progesterone effects on lipid and carbohydrate metabolism: alterations in the insulin:glucagon molar ratio and the hepatic enzyme activity. *Eur J Clin Invest*, 7, 181-187.
- Manning PJ, Allum A, Jones S, Sutherland WH, Williams SM, 2001. The effect or hormone replacement therapy on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. A randomized controlled trial. *Arch Intern Med*, 161, 1772-1776.

- Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al, 1990. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*, 322, 882-889.
- Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, et al, 1992a. Parity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med*, 93, 13-18.
- Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, et al, 1992b. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and subsequent incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Epidemiol*, 2, 665-673.
- Manson JE, Rimm EB, Stampfer MJ, et al, 1991. Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet*, 338, 774-778.
- Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, 1995. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med*, 333, 677-685.
- Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD, 1997. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 1066-1070.
- Manwaring P, Morfis L, Diamond T, Howes LG, 2000. The effects of hormone replacement therapy on plasma lipids in type 2 diabetes. *Maturitas*, 34, 239-247.
- Marin P, Darin N, Amemiya T, et al, 1992. Cortisol secretion in relation to body fat distribution in obese premenopausal women. *Metabolism*, 41, 882-886.
- Markstrom E, Svensson ECh, Shao R, Svanberg B, Billig H., 2002. Survival factors regulating ovarian apoptosis - dependence on follicle differentiation. *Reproduction*, 123, 23-30.
- Maroulis GB, 1991. Effect of aging on fertility and pregnancy. *Semin Reprod Endocrinol*, 9, 165-175.
- Marsden PJ, Murdoch A, Taylor R, 1996. Adipocyte insulin action during the normal menstrual cycle. *Hum Reprod*, 11, 968-974.
- Martin BC, Warram JH, Krolewski As, Bergmann RN, Soeldner JS, Kahn CR., 1992. Role of glucose and insulin resistance in development of type-2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet*, 340, 925-929.
- Mashchak CA, Lobo RA, Dozono-Takano R, et al, 1982. Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. *Am J Obstet Gynecol*, 144, 511-518.
- Mason HD, Margara R, Winston RM, Seppala M, Koistinen R, Franks S, 1993. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) inhibits production of IGF-binding protein-1 while stimulating estradiol secretion in cells from normal and polycystic human ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*, 76, 1275-1279.
- Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka I, Mori T, Nakao K, 1997. Nonadipose tissue production of leptin: Leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med*, 3, 1029-1033.
- Matkovic V, Ilich JZ, Skugor M, Baden hop NE, Goel P, Clairmont A, Klisovic D, Nahhas RW, Landoll JD, 1997. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 3239-3245.
- Matthews K, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey S, Caggiula A, Wing R, 1989. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med*, 321, 641-646.
- Mauras N, Blizzard RM, Link K, Johnson ML, Rogol AD, Veldhuis JD, 1987. Augmentation of growth hormone secretion during puberty: evidence for a pulse amplitude-modulated phenomenon. *J Clin Endocrinol Metab*, 64, 596-601.
- McCane DR, Pettitt DJ, Jacobsson LT, Knowler WC, Bennett PH, 1994. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ*, 308, 942-945.
- McDonald GW, Fisher GF, Burnham C, 1965. Reproducibility of the oral glucose tolerance test. *Diabetes*, 14, 473-480.
- McDonald I, Crossley JN, 1970. Glucose tolerance during the menstrual cycle. *Diabetes*, 19, 450-452.

- McKillop AM, Abdel-Wahab YH, Mooney MH, O'Harte FP, Flatt PR., 2002. Secretino of glycated insulin from pancreatic beta-cells in diabetes represents a novel aspect of beta-cell dysfunction and glucose toxicity. *Diabetes Metab*, 28, 3S61-63S69.
- Meczekalski B, Warenik-Szymankiewicz A, 1997. Leptin- missing link between the metabolic state and the reproductive system? *Gynecol Pol*, 68, 627-632.
- Medici F, Hawa M, Pyke DA, Leslie RD., 1999. Concordance rate for type II diabetes mellitus in monozygotic twins: actuarial analysis. *Diabetologia*, 42, 146-150.
- Meigs JB, 2002. Epidemiology of the metabolic syndrome, 2002. *Am J Manag Care*, 8(Suppl 11), S238-S292.
- Meirow D, Yossepowitch O, Rosler A, et al, 1995. Insulin resistant and non-resistant polycystic ovary syndrome represent two clinical and endocrinological subgroups. *Hum Reprod*, 10, 1951-1956.
- Meisinger C, Thorand B, Schneider A, et al., 2001. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Diabetesinzidenz: Ergebnisse der MONICA- Augsburg- Kohortenstudie 1984 bis 1994. *Diab Stoffw*, 10, 3-11.
- Meneilly GS, Dawson K, Tessier D, 1993. Alterations in glucose metabolism in the elderly patient with diabetes. *Diabetes Care*, 16, 1241-1248.
- Merimee TJ, Burgess JA, Rabinowitz D, 1967. Influence of growth hormone on insulin secretion. *Diabetes*, 16, 478-482.
- Metzger BE, Cho NH, Roston SM, Rodvany R, 1993. Prepregnancy weight and antepartum insulin secretion predict glucose tolerance five years after gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 16, 1598-1605.
- Metzger BE, Coustan DR (Eds), 1998. Proceedings of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 21(Suppl 2), B1-B167.
- Mi J, Law C, Zhang KL, Osmond C, Stein C, Barker D, 2000. Effects of infant birthweight and maternal body mass index in pregnancy on components of the insulin resistance syndrome in China. *Ann Intern Med*, 132, 253-260.
- Michaelis D, Jutzi E, Albrecht G, 1991. Epidemiologie des Diabetes mellitus in der Bevölkerung der ehemaligen DDR: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz- und Prävalenzrends im Zeitraum 1960-1987. *Z Klin Med*, 46, 59-64.
- Mikola M, Hiilesmaa V, Halttunen M, Suhonen L, Tiitinen A, 2001. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*, 16, 226-229.
- Mishell DR Jr., 1997, Evaluation of the infertile couple. In: Mishell DR Jr, Lobo RA, Paulson RJ, Shoupe D (Ed.), *Infertility, Contraception, and Reproductive Endocrinology*. Balckwell Science, Oxford, pp. 496-506.
- Moberg E, Kollind M, Lins PE, Adamson LU, 1995. Day to day variations of insulin sensitivity in patients with type 1 diabetes: role of gender and menstrual cycle. *Diabetic Med*, 12, 224-228.
- Modan M, Harris MI, Halkin H, 1989. Evaluation of WHO and NDDG criteria for impaired glucose tolerance. Results from two national samples. *Diabetes*, 38, 1630-1635.
- Moggetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo MI, 2000. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*, 85, 139-146.
- Moggetti P, Tosi F, Castello R, Magnani CM, Negri C, Brun E, Furlani L, Caputo MI, Muggeo M, 1996. 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*, 81, 952-960.
- Mohamed N, Dooley J, 1998. Gestational diabetes mellitus and subsequent development of NIDDM in aboriginal women of north-western Ontario. *Int J Circumpolar Health*, 57(Suppl 1), 355-358.

- Moore P, Koltermann O, Weyant J, Olefsky JM, 1981. Insulin binding in human pregnancy: comparisons to the postpartum, luteal, and follicular states. *J Clin Endocrinol Metab*, 52, 937-941.
- Moorhead T, Hannaford P, Warskyj M, 1997. Prevalence and characteristics associated with use of hormone replacement therapy in Britain. *Br J Obstet Gynaecol*, 104, 290-297.
- Morales AJ, Laughlin GA, Bützow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SSC, 1996. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormones axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab*, 81, 2854-2864.
- Moran A, Jacobs D, Steinberger J, Cohen P, Hong C-P, Prineas R, Luepker R, Sinaiko A, 1999. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes*, 48, 2039-2044.
- Moran A, Jacobs D, Steinberger J, Cohen P, Hong C-P, Prineas R, Sinaiko A, 2002. Association between the insulin resistance of puberty and the insulin-like growth factor-I/ growth hormone axis. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 4817-4820.
- Moran A, Zhang H-J, Olson LK, Harmon JS, Poitout V, Robertson RP., 1997. Differentiation of glucose toxicity from beta cell exhaustion during the evolution of defective insulin gene expression in the pancreatic islet cell line, HIT-T15. *J Clin Invest*, 99, 534-539.
- Morin-Papunen LC, Koivunen RM, Ruokonen A, Martikainen HK, 1998a. Decreased serum leptin concentrations during metformin therapy in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 83, 2566-2568.
- Morin-Papunen LC, Koivunen RM, Ruokonen A, Martikainen HK, 1998b. Metformin therapy improves the menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 69, 691-696.
- Morley JE, 1998. Sex hormones and diabetes. *Diabetes Rev*, 6, 6-15.
- Morrison J, Barton B, Biro F, Sprecher D, Falkner F, Obarzanek E, 1994. Sexual maturation and obesity in 9- and 10-year-old black and white girls: the National Heart, Lung, and Blood Institute growth and health study. *J Pediatr*, 126, 889-895.
- Mosher WD, Pratt WF, 1993. The demography of infertility in the United States. 1988 National Center for Health Statistics. *Annu Prog Reprod Med*, 37-43.
- Moss SE, Klein R, Klein BEK, Meuer MS., 1984. The association of glycemia and cause-specific mortality in a diabetic population. *Arch Int Med*, 154, 2473-2479.
- Mossberg H-O, 1989. 40-year follow-up of overweight children. *Lancet*, 26, 491-493.
- Munoz J, Derstine A, Gower BA, 2002. Fat distribution and insulin sensitivity in postmenopausal women: influence of hormone replacement. *Obes Res*, 10, 424-431.
- Must A, Dallal GE, Dietz WH., 1992. Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht<sup>2</sup>) and triceps skinfold thickness. *Am J Clin Nutr*, 53, 839-846.
- Must A, Jaques PF, Dallai GE, Bajema CJ, Dietz WH., 1992. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med*, 327, 1350-1355.
- Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH, 1999. The disease burden associated with overweight and obesity. *Jama*, 282, 1523-1529.
- Nagamani M, Minh TV, Kolver ME, 1986. Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries. *Am J Obstet Gynecol*, 154, 384-389.
- Nagamani M, Stuart CA, 1990. Specific binding sites for insulin-like growth factor I in the ovarian stroma of women with polycystic ovarian disease and stromal hyperthecosis. *Am J Obstet Gynecol*, 163, 1992-1997.
- Nagy TR, Gower BA, Towerbridge CA, Dezenberg C, Shewchuk RM, Goran MI., 1997. Effects of gender, ethnicity, body composition, and fat distribution on serum leptin concentrations in children. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 2148-2152.
- Nahum R, Thong KJ, Hillier SG, 1995. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum Reprod*, 10, 75-81.

- Nambi V, Hoogwerf RJ, Sprecher DL, 2002. A truly deadly quartet: obesity, hypertension, hypertriglyceridemia, and hyperinsulinemia. *Cleve Clin J Med*, 69, 985-989.
- National Heart Lung and Blood Institute, 1998. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. *Obes Res*, 6(Suppl 2), 51-209.
- Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Wilms B, Creutzfeldt W, 1993. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*, 36, 741-744.
- Naylor CD, Sermer M, Chen E, Sykora K, 1996. Cesarean delivery in relation to birthweight and gestational glucose tolerance: pathophysiology or practice style? *JAMA*, 275, 1165-1170.
- Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD, 2002. Postmenopausal hormone replacement therapy. Scientific review. *JAMA*, 288, 872-881.
- Nestler JE, Barlascini CO, Matt DW, et al, 1989. Suppression of serum insulin by diazoxide reduces serum testosterone levels obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 68, 1027-1032.
- Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R, 1998. Effects of metformin of spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*, 338, 1876-1880.
- Nestler JE, Powers LP, Matt DW, et al, 1991a. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 72, 83-89.
- Nestler JE, Singh R, Matt DW, Clore JN, Blackard WG, 1990. Suppression of serum insulin level by diazoxide does not alter serum testosterone or sex hormone-binding globulin levels in healthy, nonobese women. *Am J Obstet Gynecol*, 163, 1243-1246.
- Nestler JE, Strauss JF, 1991b. Insulin as an effector of human ovarian and adrenal steroid metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 20, 807-823.
- Nielsen MF, Nyholm B, Caumo A, Chandramouli V, Schumann WC, Cobelli C, Landau BR, Rizza RA, Schmitz O, 2000. Prandial glucose effectiveness and fasting gluconeogenesis in insulin-resistant first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 49, 2135-2141.
- Nolan JJ, Ludvik B, Beerdsen P, Joyce M, Olefsky J, 1994. Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Engl J Med*, 331, 1188-1193.
- Norman BH, Shih C, Toth JE, Ray JE, Dodge JA, Johnson DW, Rutherford PG, Schultz RM, Worzalla JF, Vlahos CJ, 1996. Studies on the mechanism of phosphatidylinositol 3-kinase inhibition by Wortmannin and related analogs. *J Med Chem*, 39, 1106-1111.
- Norman RJ, Kidson WJ, Cuneo RC, Zacharin MR, 2001. Metformin and intervention in polycystic ovary syndrome. Endocrine Society of Australia, the Australian Diabetes Society and the Australian Paediatric Endocrine Group. *Med J Aust*, 174, 580-583.
- Notelovitz M, Johnston M, Smith S, Kitchen C, 1987. Metabolic and hormonal effects of 25 mg and 50 mg 17 b-estradiol implants in surgically menopausal women. *Obstet Gynecol*, 70, 749-754.
- Nuutila P, Knuuto MJ, Mäki M, Laine H, Ruotsalainen U, Teräs M, Kaaparanta M, Solin O, Yki-Järvinen H, 1994. Gender and insulin sensitivity in heart and in skeletal muscle. *Diabetes*, 44, 31-36.
- O'Driscoll JB, Mamtora H, Higginson J, Pollock A, Kane J, Anderson DC, 1994. A prospective study of prevalence of clear-cut endocrine disorders and polycystic ovaries 350 patients presenting with hirsutism or androgenic alopecia. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 41, 231-236.
- O'Meara N, et al, 1993. Defects in b cell function and insulin action functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*, 76, 1241-1247.
- O'Rahilly S, Turner RC, Matthews DR, 1988. Impaired pulsatile secretion of insulin in relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med*, 318, 1225-1230.

- O'Rahilly SP, Nugent Z, Rudenski AS, et al, 1986. Beta-cell dysfunction, rather than insulin insensitivity, is the primary defect in familial type 2 diabetes. *Lancet*, ii, 360-364.
- O'Sullivan J, 1991. Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes*, 29, 131-135.
- O'Sullivan J, Ho KKY, 1995. A comparison of the effects of oral and transdermal estrogen replacement on insulin sensitivity in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 80, 1783-1788.
- Ogawa Y, Masuzaki K, Hosoda K, Aizawa Abe M, Suga J, Suda M, Ebihara K, Iwai H, Matsuoka N, Satoh N, Odaka H, Kasuga H, Fujisawa Y, Inoue G, Nishimura H, Yoshimasa Y, Nakao K, 1999. Increased glucose metabolism and insulin sensitivity in transgenic skinny mice overexpressing leptin. *Diabetes*, 48, 1822-1829.
- Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL, 2002. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA*, 288, 1728-1732.
- Ohlson LO, Larsson B, Björntorp P, et al, 1988. Risk factors for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: thirteen and one-half years of follow-up participants in a study of Swedish men born in 1913. *Diabetologia*, 31, 798-805.
- Oken E, Gillmann MW, 2003. Fetal Origins of obesity. *Obes Res*, 11, 496-506.
- Okosun IS, Liao Y, Rotimi CN, Dever GE, Cooper RS, 2000. Impact of birth weight on ethnic variations in subcutaneous and central adiposity in American children aged 5-11 years. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 24, 479-484.
- Olefsky JM, Koltermann OG, Scarlett JA., 1982. Insulin action and resistance in obesity and noninsulin-dependent type II diabetes mellitus. *Am J Physiol*, 243, E15-E30.
- Orban Z, Bornstein SR, Chrousos GP, 1998. The interaction between leptin and the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Horm Metab Res*, 30, 231-235.
- Osei K, Gaillard TR, Schuster DP, 1998. History of gestational diabetes leads to distinct metabolic alterations in nondiabetic African-American women with a parental history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 21, 1250-1257.
- Ovesen P, 1998. Synergistic effects of growth hormone and insulin-like growth factor-I on differentiation and replication of cultured human granulosa cells. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 77, 487-491.
- Owens D, Collins PB, Johnson A, Tomkin GH, 2000. Lipoproteins and low-dose estradiol replacement therapy in post-menopausal type 2 diabetic patients: the effects of addition of norethisterone acetate. *Diabetic Med*, 17, 308-315.
- Owerbach D, Bell GI, Rutter WJ, Shows TB, 1980. The insulin gene is located on chromosome 11 in humans. *Nature*, 286, 82-84.
- Pacini G, Valerio A, Beccaro F, Nosadini R, Cobelli C, Crepaldi G, 1988. Insulin sensitivity and b-cell responsivity are not decreased in elderly subjects with normal OGTT. *J Am Geriatr Soc*, 7, 304-307.
- Pal BR, Phillips PE, Matthews DR, Dunger DB, 1992. Contrasting metabolic effects of continuous and pulsatile growth hormone administration in young adults with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 35, 542-549.
- Palin SL, Kumar S, Sturdee DW, Barnett AH, 2001. HRT women with diabetes- a review of the effect on glucose and lipid metabolism. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 54, 67-77.
- Palitzsch K-D, Nusser J, Arndt H, Zietz B, Hügl S, Schäffler A, Büttner R, Frick E, Rath H, Schölmerich J, Diabetomobil-Studiengruppe, 1999. Die Prävalenz des Diabetes mellitus wird in Deutschland deutlich unterschätzt- eine bundesweite epidemiologische Studie auf der Basis der HbA1C- Analyse. *Diabetes und Stoffwechsel*, 8, 189-200.
- Pan XR, Li GW, Hu YH, et al, 1997. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*, 20, 537-544.

- Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, et al, 1989. Clinical and hormonal characteristics of obese and amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*, 68, 173-179.
- Pasquali R, Casimirri F, 1993. The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 39, 1-16.
- Pasquali R, Fabbri R, Venturoli S, et al, 1986. Effect of weight loss and antiandrogenic therapy on sex hormone blood levels and insulin resistance in obese patients with polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*, 154, 139-144.
- Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, Vicennati V, Gagliardi L, Colitta D, Fiorini S, Cognigni GE, Filicori M, Morselli-Labate AM, 2000. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 85, 2767-2774.
- Pasquali R, Venturoli S, Paradisi R, Capelli M, Parenti N, Melchionda N, 1982. Insulin and C-peptide levels in obese patients with polycystic ovaries. *Horm Metab Res*, 14, 284-287.
- Patel N, Alsat E, Igout A, Baron F, Hennen G, Porquet D, Evain-Brion D, 1995. Glucose inhibits human placental GH secretion, in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*, 80, 1743-1746.
- Pedersen O, Hjollund E, Lindskov HO, 1982. Insulin binding and action on fat cells from young healthy females and males. *Am J Physiol*, 243, E158-E167.
- Peiris AN, Mueller RA, Struve MF, 1987. Relationship of androgenic activity to splanchnic insulin metabolism and peripheral glucose utilization in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 64, 162-169.
- Peiris AN, Stagner JL, Plymate SR, Vogel RL, Heck M, Samols E., 1993. Relationship of insulin secretory pulses to sex hormone-binding globulin in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 76, 279-282.
- Pelleymounter MA, Cullen MJ, Bake MB, et al, 1995. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*, 269, 540-549.
- Peppler U, Thefeld W, Wincenty U, 1978. Orale Glukosetoleranztest bei Frauen in Abhängigkeit vom Menstruationszyklus. *Klin Wochenschr*, 56, 659-669.
- Peraldi P, Xu M, Spiegelmann BM, 1997. Thiazolidindiones block tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced inhibition of insulin signaling. *J Clin Invest*, 100, 1863-1869.
- Perlman JA, Russel-Briefel R, Ezzati T, Lieberknecht G, 1985. Oral glucose tolerance and the potency of contraceptive progestins. *J Chronic Dis*, 38, 857-864.
- Persson I, Adami HO, Bergkvist L, et al, 1989. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with: Results of a prospective study. *BMJ*, 298, 147-151.
- Peserico A, Angeloni G, Bertoli P, Marini A, Piva G, Panciera A, Suma V, 1989. Prevalence of polycystic ovaries in women with acne. *Arch Dermatol Res*, 281, 502-503.
- Peters RK, Kjos SL, Xiang A, Buchanan TA, 1996. Long-term diabetogenic effect of single pregnancy women with previous gestational diabetes mellitus. *Lancet*, 347, 227-230.
- Petersen KR, Skouby SO, Sidelmann J, Molstedt-Pedersen L, Jespersen J, 1994. Effects of contraceptive steroids on cardiovascular risk factors in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*, 171, 400-405.
- Pettitt DJ, 1996, Diabetes in subsequent generations. In: Hadden DR Dornhorst A (Ed.), *Diabetes and pregnancy: an international approach to diagnosis and management*. John Wiley & Sons Ltd., Chichester, pp. 367-376.
- Pettitt DJ, Aleck KA, Baird HR, Carraher MJ, Bennett PH, Knowler WC, 1988. Congenital susceptibility to NIDDM. Role of intrauterine environment. *Diabetes*, 37, 622-628.
- Pettitt DJ, Baird HR, Aleck KA, Bennett PH, Knowler WC, 1983. Excessive obesity in offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *N Engl J Med*, 308, 242-245.
- Pettitt DJ, Knowler WC, Bennett PH, Aleck KA, Baird HR., 1987. Obesity in offspring of diabetic Pima Indian women despite normal birth weight. *Diabetes Care*, 10, 76-80.



- Pietilainen KH, Kaprio J, Rasanen M, Winter T, Rissanen A, Rose R, 2001. Tracking of body size from birth to late adolescence: contributions of birth length, birth weight, duration of gestation, parent's body size, and twinship. *Am J Epidemiol*, 154, 21-29.
- Pimenta W, Korytkowski M, Mitrakou A, et al, 1995. Pancreatic beta-cell dysfunction as the primary genetic lesion in NIDDM. Evidence from studies in normal glucose-tolerant individuals with a first-degree NIDDM relative. *JAMA*, 273, 1855-1861.
- Placek PJ, Taffel SM, 1988. Recent patterns in cesarean delivery in the United States. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 15, 607-627.
- Plagemann A, Harder T, Kohlhoff R, Rohde W, Dorner G, 1997. Glucose tolerance and insulin secretion in children of mothers with pregestational IDDM of gestational diabetes. *Diabetologia*, 40, 1094-1100.
- Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE, 1988. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (HepG2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab*, 67, 460-464.
- Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW, 1995. Changes in energy balance and body composition at menopause: A controlled, longitudinal study. *Ann Intern Med*, 123, 673-675.
- Poldermann KH, Gooren LJ, Asscheman H, Bakker A, Heine RJ, 1994. Induction of insulin resistance by androgens and estrogens. *J Clin Endocrinol Metab*, 79, 265-271.
- Polonsky KS, Given BD, Hirsch L, Shapiro ET, Tillil H, Beebe C, Galloway JA, Frank BH, Karrison T, Van Cauter E, 1988. Quantitative study of insulin secretion and clearance in normal and obese subjects. *J Clin Invest*, 81, 435-441.
- Polonsky KS, Gumbiner B, Ostrega D, Griver K, Tager H, Henry RR, 1994. Alterations in immunoreactive proinsulin and insulin clearance induced by weight loss in NIDDM. *Diabetes*, 43, 871-877.
- Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S, 1988. Polycystic ovaries - a common finding in normal women. *Lancet*, 1, 870-872.
- Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Guidice LC,, 1999. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev*, 20, 535-582.
- Poretsky L, Grigorescu F, Seibel M, Moses AC, Flier JS,, 1985. Distribution and characterization of the insulin and IGF-1 receptors in normal human ovary. *J Clin Endocrinol Metab*, 61, 728-734.
- Poretsky L, Kalin M, 1987. The gonadotropic function of insulin. *Endocr Rev*, 8, 132-141.
- Poretsky L, Piper B, 1994. Insulin resistance, hypersecretion of LH, and a dual-defect hypothesis for the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*, 84, 613-621.
- Poretsky L, Smith D, Seibel M, Moses AC, Flier JS,, 1984. Specific insulin binding sites in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab*, 59, 809-811.
- Porte D Jr., 1991. Banting Lecture 1990. b-cells in type II diabetes mellitus. *Diabetes*, 40, 166-180.
- Potau N, Ibanez L, Rique S, Carrascosa A, 1997. Pubertal changes in insulin secretion and peripheral insulin sensitivity. *Horm Res*, 48, 219-226.
- Poulsen P, Kyvik KO, Vaag A, Beck-Nielsen H,, 1999. Heritability of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance - a population-based twin study. *Diabetologia*, 42, 139-145.
- Power C, Lake JK, Cole TJ,, 1997. Measurements of long-term health risks of child and adolescent fatness. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 21, 507-521.
- Pratley RE, Weyer C, 2001. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 44, 929-945.
- Pratley RE, Weyer C, Bogardus C, 2000. Metabolic abnormalities in the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus. In: Taylor SI LeRoith D, Olefsky JM, (Ed.), *Diabetes Mellitus*. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp. 548-557.

- Prelevic GM, Wurzbürger MI, Balint PL, et al, 1992a. Twenty-four-hour serum growth hormone, insulin, C-peptide and blood glucose profiles and serum insulin-like growth factor-I concentrations in women with polycystic ovaries. *Horm Res*, 37, 125-131.
- Prelevic GM, Wurzbürger MI, Balint-Peric L, Hardiman P, Okolo S, Maletic D, Ginsburg J, 1992b. Effects of the somatostatin analogue, octreotide, in polycystic ovary syndrome. *Metabolism*, 41, 76-79.
- Preziosi P, Barrett-Connor E, Papoz L, Roger M, Saint-Paul M, Nahoul K, Simon D, 1993. Interrelation between plasma sex hormone-binding globulin and plasma insulin in healthy adult women: the Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 76, 283-287.
- Prigeon RL, Kahn SE, Porte D Jr., 1995. Changes in insulin sensitivity, glucose effectiveness, and  $\beta$ -cell function in regularly exercising subjects. *Metabolism*, 44, 1259-1263.
- Proudler A, Felton C, Stevenson JC, 1992. Aging and the response of plasma insulin, glucose and C-peptide concentrations to intravenous glucose in postmenopausal women. *Clin Sci*, 83, 489-494.
- Pyörälä K, 1979. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diab Metab Rev*, 13, 345-349.
- Radberg T, Gustafson A, Skryten A, Karlsson K, 1981. Oral contraception in diabetic women. Diabetes control, serum and high-density lipoprotein lipids during low-dose progestogen, combined oestrogen/progestogen and non-hormonal contraception. *Acta Endocrinol*, 98, 246-251.
- Radon PA, McMahon MJ, Meyer WR, 1999. Impaired glucose tolerance in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*, 94, 194-197.
- Randle PJ, Garland P, Hales C, Newholme E, 1963. The glucose-fatty acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*, 1, 785-789.
- Randle PJ, Priestman DA, Mistry SC, Halsall A, 1994. Glucose fatty acid interactions and the regulation of glucose disposal. *J Cell Biochem*, 55(Suppl), 1-11.
- Razay G, Heaton KW, Bolton CH, 1992. Coronary heart disease risk factors in relation to the menopause. *Quart J Med*, 85, 889-896.
- Reaven G, Miller R, 1968. Study of the relationship between glucose and insulin responses to an oral glucose load in man. *Diabetes*, 17, 560-569.
- Reaven GM, 1988. Banting lecture: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37, 1595-1607.
- Reaven GM, 1994. Syndrome X: 6 years later. *J Intern Med*, 236(Suppl 736), 13-22.
- Reaven GM, Hollenbeck CB, Chen YD, 1989. Relationship between glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in non-obese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *Diabetologia*, 32, 52-55.
- Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F, 1976. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest*, 57, 1320-1329.
- Rebuffe SM, Martin P, Björntorp P, 1991. Effect of testosterone on abdominal adipose tissue in men. *Int J Obes*, 15, 791-795.
- Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC, Hennekens CH, 1997. Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *BMJ*, 315, 396-400.
- Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE, 1992. Oral contraceptive use and the risk of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a large prospective study of women. *Diabetologia*, 35, 967-972.
- Risch N, 1990. Linkage strategies for genetically complex traits. Multilocus traits. *Am J Hum Genet*, 46, 222-228.

- Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE, 1982. Effects of growth hormone on insulin action in man. Mechanisms of insulin resistance, impaired suppression of glucose production, and impaired stimulation of glucose utilization. *Diabetes*, 31, 663-669.
- Roberts R, 1998. Hypertension in women with gestational diabetes. *Diabetes Care*, 21(Suppl 2), B27-B32.
- Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Tanaka Y, Takahashi H., 2003. Glucose toxicity in beta-cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. *Diabetes*, 52, 581-587.
- Robertson RP, Zhang H-J, Pyzdrowski KL, Walseth TF, 1992. Preservation of insulin mRNA levels and insulin secretion in HIT cells by avoidance of chronic exposure to high glucose concentrations. *J Clin Invest*, 90, 320-325.
- Robinson S, Kiddy D, Gelding SV, Willis D, Niththyananthan R, Bush A, Johnston DG, Franks S, 1993. The relationship of insulin insensitivity to menstrual pattern in women with hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 39, 351-355.
- Rönnemaa T, Laakso M, Pyörala, Kallio V, Puukka P, 1991. High fasting insulin is an indicator of coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetic patients and nondiabetic subjects. *Arterioscler Thromb*, 11, 80-90.
- Rosenbloom AL, Wheeler L, Bianchi R, Chin FT, Tiwary CM, Gorgic A, 1975. Age-adjusted analysis of insulin responses during normal and abnormal glucose tolerance tests in children and adolescents. *Diabetes*, 24, 820-828.
- Rosenfield RL, Lucky AW, 1993. Acne, hirsutism, and alopecia in adolescent girls. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 22, 507-532.
- Rossetti L, 1995. Glucose toxicity: the implications of hyperglycemia in the pathophysiology of diabetes mellitus. *Clin Invest Med*, 18, 255-260.
- Roumain J, Brodie TD, Charles MA, Pettitt DJ, De Courten MP, Kowler WC, Hanson RL, 1998. The relationship of menstrual irregularity to type 2 diabetes in Pima Indian women. *Diabetes Care*, 21, 346-349.
- Ruderman N, Chrisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S, 1998. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes*, 47, 699-713.
- Russel-Briefel R, Ezzati TM, Perlman JA, Murphy RS, 1987. Impaired glucose tolerance in women using oral contraceptives: United States, 1976-1980. *J Chronic Dis*, 40, 3-11.
- Ryan AS, Nicklas BJ, Berman DM, 2002. Hormone replacement therapy, insulin sensitivity, and abdominal obesity postmenopausal women. *Diabetes Care*, 25, 127-133.
- Ryan EA, Imes S, Liu D, McManus R, Finegood DT, Polonsky KS, Sturis J, 1995. Defects in insulin secretion and action in women with history of gestational diabetes. *Diabetes*, 44, 506-512.
- Ryan EA, O'Sullivan MJ, Skyler JS, 1985. Insulin action during pregnancy: studies with the euglycemic clamp technique. *Diabetes*, 34, 380-389.
- Saad MF, Damani S, Gingerich RL, Raid-Gabriel MG, Khan A, Boyadijan R, et al, 1997. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 579-584.
- Saenger P, 2000. Metabolic consequences of growth treatment in paediatric practice. *Horm Res*, 53(Suppl 1), 60-69.
- Sagawa N, Yura S, Itoh, H., Mise, H., Kakui, K., Korita, D. et al., 2002. Role of leptin in pregnancy. A review. *Placenta*, 23(Suppl A), S80-86.
- Sagle M, Bishop K, Riddles N, Alexander FM, Michel M, Bonney RC, Beard RW, Franks S, 1988. Recurrent early miscarriage and polycystic ovaries. *Br Med J*, 297, 1027-1028.
- Sakul J, Pratley R, Cardon L, Ravussin E, Mott D, Bogardus C, 1997. Familiality of physical and metabolic characteristics that predict the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Pima Indians. *Am J Hum Genet*, 60, 651-656.
- Samaras K, Hayward CS, Sullivan D, Kelly RP, Campbell LV, 1999. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on central abdominal fat, glycemic control, lipid metabolism, and vascular factors in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 22, 1401-1407.

- Samoto T, Maruo T, Matsuo H, Katayama K, Barnea ER, Mochizuki M., 1993. Altered expression of insulin and insulin-like growth factor-I receptors in follicular and stromal compartments of polycystic ovaries. *Endocr J*, 40, 413-424.
- Sampson M, Kong C, Patel A, Unwin R, Jacobs HS, 1996. Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 45, 623-629.
- Savage MO, Smith CP, Dunger DB, Gale EA, Holly JM, Preece MA, 1992. Insulin and growth factors adaptation to normal puberty. *Horm Res*, 37(Suppl 3), 70-73.
- Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, 2002. Clinical predictors for a high risk for the development of diabetes mellitus in early puerperium in women with recent gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*, 186, 751-756.
- Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang AH, Songster G, Montoro M, Kjos SL, 2000. Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 182, 313-320.
- Scheen AJ, Paquot N, Letiexhe MR, Paolisso G, Castillo MJ, Lefebvre PJ, 1995. Glucose metabolism in obese subjects: lessons from OGTT, IVGTT and clamp studies. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 19(Suppl 3), S14-20.
- Scherbaum WA, 2001, Kohlenhydratstoffwechsel. In: Siegenthaler W (Ed.), *Klinische Pathophysiologie*. Thieme, New York, pp. 61-103.
- Schreibman PH, 1968. Alterations in carbohydrate and lipid metabolism by a progestin. *Diabetes*, 17(Suppl 1), 341-342.
- Schubring C, Kiess W, Englaro P, Rascher W, Dotsch J, Hanitsch S, Attanasio A, Blum WF, 1997. Levels of leptin in maternal serum, amniotic fluid, and arterial and venous cord blood: relation to neonatal and placental weight. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 1480-1483.
- Schwartz NS, Clutter WE, Shah SD, et al, 1987. Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the threshold symptoms. *J Clin Invest*, 79, 777-781.
- Schwartz S, Raskin P, Fonseca V, Graveline JF, 1998. Effect of troglitazone in insulin-treated patients with type II diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 338, 861-866.
- Seidell JC, 2000. Obesity, insulin resistance and diabetes- a worldwide epidemic. *Br J Nutr*, 83(Suppl 1), S5-8.
- Seino S, Seino M, Bell GI, 1990. Human insulin-receptor gene. *Diabetes*, 39, 129-133.
- Selby PL, Oakley CE, 1992. Women's problems and diabetes. *Diabetic Med*, 9, 290-292.
- Sellers TA, Kushi LH, Potter JD, et al, 1992. Effect of family history, body fat distribution and reproductive factors on the risk of postmenopausal breast cancer. *N Engl J Med*, 326, 1323-1329.
- Seminara S, Merello G, Masi S, Filpo A, La Cauza F, D'Onghia G, Martelli E, Loche S, 1998. Effect of long-term growth hormone treatment on carbohydrate metabolism in children with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 49, 125-130.
- Serdula MK, Ivery D, Coates RJ, Freedman DS, Williamson DF, Byers T, 1993. Do obese children become obese adults? a review of the literature. *Prev Med*, 22, 167-177.
- Sermer M, Naylor CD, Farine D, et al, 1998. The Toronto Tri-Hospital Gestational Project: a preliminary review. *Diabetes Care*, 21(Suppl 2), B33-B42.
- Sesti G, 2002. Apoptosis in the beta cells: cause or consequence of insulin secretion defect in diabetes? *Ann Med*, 34, 444-450.
- Shamma FN, Rossi G, HajHassan L, Penzias AS, Connolly-Diamond M, Jones E, Diamond MP, 1995. The effect of Norplant on glucose metabolism under hyperglycemic hyperinsulinemic conditions. *Fertil Steril*, 63, 767-772.

- Shaw JE, Zimmet PZ, de Courten M, Dowse GK, Chitson P, Gareeboo H, et al, 1999. Impaired fasting glucose of impaired glucose tolerance. What best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes Care*, 22, 399-402.
- Sherif K, 1999. Benefits and risks of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*, 180(Suppl), S343-S348.
- Shoupe D, Kumar DD, Lobo RA, 1983. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 147, 588-592.
- Shoupe D, Lobo RA, 1984. The influence of androgens on insulin resistance. *Fertil Steril*, 41, 385.
- Sigal RJ, Warram JH, 1996. The interaction between obesity and diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diab*, 3, 3-9.
- Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA, 1995. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care*, 18, 611-617.
- Silverman BL, Rizzo T, Green OC, et al, 1991. Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes*, 40(Suppl 2), 121-125.
- Simon D, Senan C, Garnier P, Saint-Paul M, Garat E, Thibult N, Papoz L, 1990. Effects of oral contraceptives on carbohydrate and lipid metabolism in a healthy population: the Telecom study. *Am J Obstet Gynecol*, 163, 382-387.
- Simone DA, Mahesh VB, 1993. An autoregulatory process for androgen production in rat thecal-interstitial cells. *Biol Reprod*, 48, 46-56.
- Singh A, Hamilton-Fairley D, Koistinen R, Seppala M, James VH, Franks S, Reed MJ, 1990. Effect of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and insulin on the secretion of sex hormone-binding globulin and IGF-binding protein (IGFBP-1) by human hepatoma cells. *J Endocrinol*, 124, R1-3.
- Singh K, Viegas OA, Loke DF, Ratnam SS, 1992. Effect of Norplant implants on liver, lipid and carbohydrate metabolism. *Contraception*, 45, 141-153.
- Singh R, Nagpaul JP, Chakravarti RN, Dhall GI, 1985. Effect of short-term and long-term treatment with a steroidal oral contraceptive on the intestinal absorption of nutrients in vitro in female rats. *Digestion*, 32, 63-69.
- Sinha R, Fisch G, Teague B, et al, 2002. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med*, 346, 802-810.
- Sivitz WI, Walsh SA, Morgan DA, Thomas ML, Haynes WG, 1997. Effect of Leptin on insulin sensitivity in normal rats. *Endocrinology*, 138, 3395-3401.
- Skarfors ET, Selinus KI, Lithell HO, 1991. Risk factors for developing non-insulin dependent diabetes: a 10 year follow up of men in Uppsala. *BMJ*, 303, 755-760.
- Skouby SO, Anderson O, Kühl C, 1986a. Oral contraceptives and insulin receptor binding in normal women and those with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 155, 802-807.
- Skouby SO, Anderson O, Saurbrey N, Kühl C, 1987. Oral contraception and insulin sensitivity: in vivo assessment normal women and women with previous gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 64, 519-523.
- Skouby SO, Molstedt-Petersen L, Kühl C, Bennet P, 1986b. Oral contraceptives in diabetic women: metabolic effects of four compounds with different estrogen/progestogen profiles. *Fertil Steril*, 46, 858-864.
- Smith CP, Archibald HR, Thomas JM, Tarn AC, Williams AJ, Gale EA, Savage MO, 1988. Basal and stimulated insulin levels rise with advancing puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 28, 7-14.
- Smith CP, Dunger DB, Williams AJ, Taylor AM, Perry LA, Gale EA, Preece MA, Savage MO, 1989. Relationship between insulin, insulin-like growth factor I, and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations during childhood, puberty, and adult life. *J Clin Endocrinol Metab*, 68, 932-937.

- Smith JT, Waddell BJ, 2003. Leptin distribution and metabolism in the pregnant rat: transplacental leptin passage increases in late gestation but is reduced by excess glucocorticoids. *Endocrinology*, 144, 3024-3030.
- Smith S, Ravnikar VA, Barbieri RL, 1987. Androgen and insulin response to oral glucose challenge in hyperandrogenic women. *Fertil Steril*, 48, 72-77.
- Soler JT, Folsom AR, Kaye SA, Prineas RJ, 1989. Association of abdominal obesity, fasting insulin, sex hormone binding globulin and estrone with lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Atherosclerosis*, 79, 21-27.
- Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards J, Willett WC, Hunter DJ, Colditz GA, Speizer FE, Manson JE, 2001. Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 286, 2421-2426.
- Soman V, DeFronzo R, 1980. Direct evidence for downregulation of insulin receptors by physiologic hyperinsulinaemia in man. *Diabetes*, 29, 159-163.
- Spellacy WN, 1982. Carbohydrate metabolism during treatment with estrogen, and low-dose oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*, 142, 732-734.
- Spellacy WN, Buhi W, Birk S, 1972a. The effect of the progestogen ethynodiol diacetate on glucose, insulin and growth hormone levels after 6 months' treatment. *Acta Endocrinol*, 70, 373-384.
- Spellacy WN, Buhi W, Birk S, 1972b. The effects of estrogens on carbohydrate metabolism: glucose, insulin and growth hormone studies on one hundred and seventy-one women ingesting Premarin, mestranol, and ethinyl estradiol for six months. *Am J Obstet Gynecol*, 114, 378-390.
- Spellacy WN, Buhi W, Birk S, 1975. Effect of northindrone on carbohydrate and lipid metabolism. *Obstet Gynecol*, 46, 560-563.
- Spellacy WN, Buhi W, Birk S, 1978. Effect of estrogen treatment for one year on carbohydrate and lipid metabolism in women with normal and abnormal glucose tolerance test results. *Am J Obstet Gynecol*, 131, 87-90.
- Spellacy WN, Buhi W, Birk SA, Cabal R, 1973a. The effects of estrogens, progestogen, oral contraceptives and intrauterine devices on fasting triglyceride and insulin levels. *Fertil Steril*, 24, 178-184.
- Spellacy WN, Buhi W, Spellacy CE, Moses LE, Goldzieher JW, 1970. Glucose, insulin and growth hormone studies in long-term users of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*, 106, 173-182.
- Spellacy WN, Carlson KL, Schade SL, 1967. Menstrual cycle carbohydrate metabolism. *Am J Obstet Gynecol*, 99, 382-386.
- Spellacy WN, McLeod AG, Buhi WC, Birk SA, 1972c. The effects of medroxyprogesterone acetate on carbohydrate metabolism: measurements of glucose, insulin, and growth hormone after twelve months' use. *Fertil Steril*, 23, 239-244.
- Spellacy WN, Newton R, Buhi W, Birk S, 1973b. Carbohydrate and lipid studies during six months' treatment with megestrol acetate. *Am J Obstet Gynecol*, 116, 1074-1078.
- Spencer CP, Godsland IF, Cooper AJ, Ross D, Whitehead M, Stevenson JC, 2000. Effects of oral and transdermal 17  $\beta$ -estradiol with cyclical oral norethindrone acetate on insulin sensitivity, secretion, and elimination in postmenopausal women. *Metabolism*, 49, 742-747.
- Speroff L, Darney PD, 1996. *Oral contraception: a clinical guide for contraception*. William & Wilkins, Baltimore.
- Spira A, 1988. The decline of fecundity with age. *Maturitas*(Suppl 1), 15-22.
- Spitzer WO, 1998. Bias versus causality: Interpreting recent evidence of oral contraceptive studies. *Am J Obstet Gynecol*, 179, S43-S50.
- Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS, 2002. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood. *Diabetes*, 51, 204-209.

- Srivastava M, Oakley N, Tompkins C, Sonksen P, Wynn V, 1975. Insulin metabolism, insulin sensitivity and hormonal responses to insulin infusion in patients taking oral contraceptive steroids. *Eur J Clin Invest*, 5, 425-433.
- Staffieri JR, 1967. A study of social stereotype of body image in children. *J Perspect Soc Psychol*, 7, 101-104.
- Stamler J, 1991. Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults. *Ann Epidemiol*, 1, 347-362.
- Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH, 1985. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy on coronary heart disease. *N Engl J Med*, 313, 1044-1049.
- Starke AAR, 2000, Pathogenese und Pathophysiologie der Makroangiopathie des Diabetes mellitus. In: Berger M (Ed.), *Diabetes mellitus*. Urban & Fischer, München. Jena, pp. 445-454.
- Steel JM, Irvine WJ, Clarke BF, 1980. The significance of pancreatic islet cell antibody and abnormal glucose tolerance during pregnancy. *J Clin Lab Immunol*, 4, 83-85.
- Stein IF, Leventhal ML, 1935. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*, 29, 181-191.
- Steinberger J, Moorehead C, Katch V, Rocchini AP, 1995. Relationship between insulin resistance and abnormal lipid profile in obese adolescents. *J Pediatr*, 126, 690-695.
- Steiner G, 1997. Diabetes and atherosclerosis - a lipoprotein perspective. *Diabetic Medicine*, 14, S38-S44.
- Steinhart JR, Sugarman JR, Connell FA, 1997. Gestational diabetes is a herald of NIDDM in Navajo women. High rate of abnormal glucose tolerance after GDM. *Diabetes Care*, 20, 943-947.
- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA, 2001. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 409, 307-312.
- Stern MP, 1991. Kelly West Lecture: primary prevention of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 14, 399-410.
- Stevenson JC, 1996. Metabolic effects of the menopause and oestrogen replacement. *Baillière's Clin Obstet Gynaecol*, 10, 449-467.
- Strauss RS, Pollack HA, 2001. Epidemic increase in childhood overweight in 1986-1998. *JAMA*, 286, 2845-2848.
- Straznicki NE, Barrington VE, Branley P, Louis WJ, 1998. A study of the interactive effects of oral contraceptive use and dietary fat intake on blood pressure, cardiovascular reactivity and glucose tolerance in normotensive women. *J Hypertens*, 16, 357-368.
- Striker GE, 2001. Editorial: Glucose toxicity. *Kidn Int*, 59, 799-800.
- Stuart CA, Gilkison CR, Smith MM, Bosma AM, Keenan BS, Nagamani M, 1998. Acanthosis nigricans as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus. *Clin Pediatr (Phila)*, 37, 73-79.
- Stumvoll M, Häring H, 2001. Insulin resistance and insulin sensitizers. *Horm Res*, 55(Suppl 2), 3-13.
- Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, Himes JH, Ryan AS, 2002. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. *Pediatrics*, 110, 911-919.
- Surrey ES, Halme J, 1990. Effects of peritoneal fluid from endometriosis patients on endometrial stromal cells in vitro. *Obstet Gynecol*, 76, 792-799.
- Svec F, Natasi K, Hilton C, Srinivasan SR, Berenson GS, 1992. Black-white contrasts in insulin levels during pubertal development. The Bogalusa Heart Study. *Diabetes*, 41, 313-317.
- Taniguchi A, Nakai Y, Fukushima M, Imura H, Kawamura H, Nagata I, Florant GL, Tokuyama K, 1994. Insulin sensitivity, insulin secretion, and glucose effectiveness in subjects with impaired glucose tolerance: a minimal model analysis. *Metab Clin Exp*, 43, 714-718.

- Tankeyoon M, Dusitsin N, Poshyachinda V, Larsson-Cohn U, 1976. A study of glucose tolerance, serum transaminase and lipids in women using depot-medroxyprogesterone acetate and a combination-type oral contraceptive. *Contraception*, 14, 199-214.
- Taubert H-D, Kuhl H, 1995, Kontrazeption mit Hormonen. Ein Leitfaden für die Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York.
- Tchernof A, Poehlmann ET, 1998. Effects of the menopause transition on body fatness and body fat distribution. *Obes Res*, 6, 246-254.
- The DECODE Study Group, 1999. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet*, 354, 617-621.
- The ESHRE Capri Workshop, 1996. Infertility revisited: the state of the art today and tomorrow. *Hum Reprod*, 11, 1779-1807.
- The ESHRE Capri Workshop, 1997. Female infertility: treatment option for complicated cases. *Hum Reprod*, 12, 1191-1196.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2003. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 26(Suppl 1), S5-S20.
- The North American Menopause Society, 2000. Consensus Opinion: Effects of menopause and estrogen replacement therapy or hormone replacement therapy in women with diabetes mellitus: Consensus opinion of the North American Menopause Society. *Menopause*, 7, 87-95.
- The Writing group for the 3rd European Conference on Sex Steroids and Cardiovascular Diseases, 2003. The European Consensus Development Conference 2002: Sex steroids and cardiovascular diseases on the route to combined evidence from OC and HRT/ERT. *Maturitas*, 44, 69-82.
- The Writing group for the PEPI Trial, 1995. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention (PEPI) Trial. *JAMA*, 273, 199-108.
- Thom M, Chakravarti S, Oram DH, Studd JW, 1977. Effects of hormone replacement therapy on glucose tolerance in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol*, 84, 776-783.
- Thorburn AW, Proietto J, 1999. Peripheral tissue glucose uptake is not reduced after an oral glucose tolerance load in Southern Italian subjects at risk for developing non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism*, 48, 80-85.
- Törnberg SA, Carstensen JM, 1994. Relationship between Quetelet index and cancer of breast and female genital tract in 47 000 women followed 25 years. *Br J Cancer*, 69, 358-361.
- Toth E, Suthijumroon A, Crockford P, Ryan E, 1987. Insulin action does not change during the menstrual cycle in normal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 64, 74-80.
- Toth MJ, Sites CK, Eltabbakh GH, Poehlmann ET, 2000. Effects on menopausal status on insulin-stimulated glucose disposal. Comparison of middle-aged premenopausal and early postmenopausal women. *Diabetes Care*, 23, 801-806.
- Toublanc JE, 1997. Modifications of growth hormone secretion during female puberty. *Ann N Y Acad Sci*, 816, 60-75.
- Travers SH, Jeffers BW, Bloch CA, Hill JO, Eckel RH, 1995. Gender and Tanner stage differences in body composition and insulin sensitivity in early pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab*, 80, 172-178.
- Travers SH, Jeffers BW, Eckel RH, 2002. Insulin resistance during puberty and future fat accumulation. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 3814-3818.
- Travers SH, Labarta JI, Gargosky SE, Rosenfeld RG, Jeffers BW, Eckel RH, 1998. Insulin-like growth factor binding protein-I levels are strongly associated with insulin sensitivity and obesity in early pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab*, 83, 1935-1939.
- Trimble ER, Atkinson AB, Buchanan KD, Hadden DR, 1980. Plasma glucagon and insulin concentrations in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 51, 626.



- Tripathy D, Carlsson M, Almgren P, Isomaa B, Taskinen M-R, Tuomi T, Groop LC, 2000. Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance. Lessons from the Botnia Study. *Diabetes*, 49, 975-980.
- Troisi RJ, Cowie CC, Harris MI, 2000a. Hormone replacement therapy and glucose metabolism. *Obstet Gynecol*, 96, 665-670.
- Troisi RJ, Cowie CC, Harris MI, 2000b. Oral contraceptive use and glucose metabolism in a national sample of women in the United States. *Am J Obstet Gynecol*, 183, 389-395.
- Tsibris J, Raynor L, Buhi W, Buggie J, Spellacy W, 1980. Insulin receptors in circulating erythrocytes and monocytes from women on oral contraceptives or pregnant women near term. *J Clin Endocrinol Metab*, 51, 711-717.
- Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kuikaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M, 2001. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 344, 1343-1350.
- Tuomilehto J, Wolf E, 1987. Primary prevention of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 10, 238-248.
- Turhan NÖ, Seckin NC, Aybar F, Inegöl I, 2003. Assessment of glucose tolerance and pregnancy outcome of polycystic ovary patients. *Int J Gynecol Obstet*, 81, 163-168.
- Tuttle S, Turkington VE, 1974. Effects of medroxyprogesterone acetate on carbohydrate metabolism. *Obstet Gynecol*, 43, 685-692.
- Umpierrez GE, Casals MMC, Gebhardt SSP, Mizon PS, Clark WS, Phillips LS., 1995. Diabetic ketoacidosis in obese African-American. *Diabetes*, 44, 79-85.
- Urbanek M, Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, Dunaif A, Spielman RS, 2000. Searching for the polycystic ovary syndrome genes. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 13(Suppl 5), 1311-1313.
- Vaccaro O, Ruffa G, Imperatore G, Iovino V, Rivellese AA, Riccardi G, 1999. Risk of diabetes in the new diagnostic category of impaired glucose: a prospective analysis. *Diabetes Care*, 22, 1490-1493.
- Valdes CT, Elkind-Hirsch KE, 1991. Intravenous glucose tolerance test-derived insulin sensitivity changes during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, 72, 642-646.
- Van der Spuy ZM, Steer PJ, McCusker M, Steele MJ, Jacobs HS, 1988. Outcome of pregnancy in underweight women after spontaneous and induced ovulation. *Br Med J*, 296, 962-965.
- Vanhala M, Vanhala P, Kumpusalo E, et al, 1998. Relationship between obesity from childhood to adulthood and the metabolic syndrome: population based study. *BMJ*, 317, 319.
- Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, et al, 1994. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism*, 43, 647-654.
- Vermeulen A, Daneels R, Thiery M, 1970. Effects of oral contraceptives on carbohydrate metabolism. *Diabetologia*, 6, 519-523.
- Vermeulen A, Thiery M, 1974. Hormonal contraceptives and carbohydrate tolerance. II. Influence of medroxyprogesterone acetate and chronic oral contraceptives. *Diabetologia*, 10, 253-259.
- Vrbikova J, Hill M, Starka L, Vondra K, 2001. Prediction of the effect of metformin treatment in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest*, 53, 100-104.
- Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF, et al, 1996. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes*, 45, 1435-1438.
- Waine H, Frieden EH, Caplan HI, et al, 1963. Metabolic effects of Enovid in rheumatoid patients. *Arthritis Rheum*, 6, 796.
- Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF Jr, 1988. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab*, 66, 165-172.

- Wallace RB, Heiss G, Burrows B, et al, 1987. Contrasting diet and body mass among users and non-users of oral contraceptives and exogenous estrogens: The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Am J Epidemiol*, 125, 854-859.
- Walsh CH, Malins JM, 1977. Menstruation and control of diabetes. *Br J Med*, 11, 177.
- Walton C, Godsland IF, Prouddler AJ, Felton CV, Wynn V, 1992. Effect of body mass index and fat distribution on insulin sensitivity, secretion, and clearance in nonobese healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*, 75, 170-175.
- Walton C, Godsland IF, Prouddler AJ, Wynn V, Stevenson JC, 1993. The effects of the menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in non-obese, healthy women. *Eur J Clin Invest*, 23, 466-473.
- Wang JT, Ho LT, Tang KT, Wang LM, Chen Y-D, Reaven GM, 1989. Effect of habitual physical activity on age-related glucose intolerance. *J Am Geriatr Soc*, 37, 203-209.
- Wang Y, 2002. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American Boys versus girls. *Pediatrics*, 110, 903-910.
- Ward WK, Johnston CL, Beard JC, Benedetti TJ, Halter JB, Porte D Jr, 1985. Insulin resistance and impaired insulin secretion in subjects with histories of gestational diabetes mellitus. *Diabetes*, 34, 861-869.
- Warne DK, Charles MA, Hanson RL, Jacobsson LTH, McCane DR, Knowler WC, Pettitt DJ, 1995. Comparison of body size measurements as predictors of NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care*, 4, 435-439.
- Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR, 1990. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med*, 113, 909-915.
- Watanabe RN, Azen CG, Roy S, Perlman JA, Bergman RN, 1994. Defects in carbohydrate metabolism in oral contraceptive users without apparent metabolic risk factors. *J Clin Endocrinol Metab*, 79, 1277-1283.
- Wauters M, Considine RV, Yudkin JS, Peiffer F, De Leeuw I, Van Gaal LF, 2003. Leptin levels in type 2 diabetes: associations with measures of insulin resistance and insulin secretion. *Horm Metab Res*, 35, 92-96.
- Wauters M, Mertens I, Rankinen I, Chagnon M, Bouchard C, Gall Van, 2001. Leptin receptor gene polymorphisms are associated with insulin in obese women with impaired glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 3227-3232.
- Weigle DS, 1997. Leptin and other secretory products of adipocytes modulate multiple physiological functions. *Ann Endocrinol (Paris)*, 58, 132-136.
- Weir RJ, Briggs E, Mack A, Naismith L, Taylor L, Milson E, 1974. Blood pressure in women taking oral contraceptives. *BMJ*, 1, 533-535.
- Weiss DJ, Charles MA, Dunaif A, Prior DE, Lillioja S, Knowler WC, Herman WH, 1994. Hyperinsulinemia is associated with menstrual irregularity and altered serum androgens in Pima Indian women. *Metabolism*, 43, 803-807.
- Welborn TA, Stenhouse NS, Johnstone CG, 1969. Factors determining serum-insulin response in a population sample. *Diabetologia*, 5, 263-266.
- Welborn TA, Wearne K, 1979. Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care*, 2, 154-160.
- Westwood M, Gibson JM, Pennells LA, White A, 1999. Modification of plasma insulin-like growth factors and binding proteins during oral contraceptive use and the normal menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol*, 180, 530-536.
- Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE, 1999a. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 104, 787-794.
- Weyer C, Bogardus C, Pratley RE, 1999b. Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes*, 48, 2197-2203.

- Weyer C, Bogardus C, Tataranni PA, Pratley RE, 2001. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development. *Diabetes Care*, 24, 89-94.
- Widom B, Diamond MP, Simonson DC, 1992. Alterations in glucose metabolism during menstrual cycle in women with IDDM. *Diabetes Care*, 15, 213-220.
- Wiesenthal SR, Sandhu H, McCall RH, et al, 1999. Free fatty acids impair hepatic insulin extraction in vivo. *Diabetes*, 48, 766-774.
- Wilcox JG, Hwang JG, Hodis HN, Sevanian A, Stanczyk FZ, Lobo RA, 1997. Cardioprotective effects of individual conjugated equine estrogens through their possible modulation of insulin resistance and oxidation of low-density lipoprotein. *Fertil Steril*, 67, 57-62.
- Wild RA, 1995. Obesity, lipids, cardiovascular risk, and androgen excess. *Am J Med*, 98(Suppl 1A), 27S-32S.
- Wilden PA, Siddle K, Haring E, Backer JM, White MF, Kahn CR, 1992. The role of insulin receptor kinase domain autophosphorylation in receptor-mediated activities. *J Biol Chem*, 267, 13719-13727.
- Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, Lappas G, 2001. Heart failure in the general population of men - morbidity, risk factors, and prognosis. *J Intern Med*, 249, 253-261.
- Williams DP, Going SB, Lohmann TG, Harsha DW, Srinivasan SR, Webber LS, et al, 1992. Body fatness and risk for elevated blood pressure, total cholesterol, and serum lipoprotein ratios in children and adolescents. *AM J Public Health*, 82, 358-363.
- Willis D, Franks S, 1995. Insulin action in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries is mediated by the insulin receptor and not the type-I insulin-like growth factor receptor. *J Clin Endocrinol Metab*, 80, 3788-3790.
- Willis D, Mason H, Gilling-Smith C, Franks S, 1996. Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*, 81, 302-309.
- Wilson CA, Weyer C, Knowler WC, Pratley RE, 1999. Acute insulin secretion is impaired in adult offspring of diabetic pregnancies. *Diabetes*, 48(Suppl 1), A300.
- Wing RR, Matthews KA, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga PM, 1991. Weight gain at the time of menopause. *Arch Intern Med*, 151, 97-102.
- Wingard DL, Barrett-Connor EL, Ferrara A, 1995. Is insulin really a heart disease risk factor. *Diabetes Care*, 18, 1299-1304.
- Withers DJ, Gutierrez JS, Towery H, Burks DJ, Ren JM, Previs S, Zhang Y, Bernal D, Pons S, Shulman GI, Bonner Weir S, White MF, 1998. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature*, 391, 900-904.
- Witte mann JCM, Grobbee DE, Kok FJ, Hofman A, Valkenburg HA, 1989. Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause. *BMJ*, 298, 642-644.
- Wolfe HM, Gross TL, 1994. Obesity in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*, 37, 596-604.
- Woodward TS, Burghen GZ, Kitabachi AE, Williams JA, 1981. Glucose intolerance and insulin resistance in aplastic anaemia treated with oxymetholone. *J Clin Endocrinol Metab*, 53, 905-908.
- World Health Organization (WHO), 1998. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity, Geneva, 3-5 June 1997, WHO, Geneva.
- Wortsman J, de Angeles S, Futterweit W, et al, 1991. Gestational diabetes and neonatal macrosomia in the polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med*, 36, 659-661.
- Writing group for the Women's Health Initiative Investigators, 2002. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 288, 321-333.
- Wynn V, 1982. Effect of duration of low-dose oral contraceptive administration on carbohydrate metabolism. *Am J Obstet Gynecol*, 142, 739-764.

- Wynn V, Doar J, 1966. Some effects of oral contraceptives on carbohydrate metabolism. *Lancet*, ii, 715-719.
- Wynn V, Doar J, 1969a. Some effects of oral contraceptives on carbohydrate metabolism. *Lancet*, ii, 761-766.
- Wynn V, Godsland I, Niththyananthan R, Adams PW, Melrose J, Oakley NW, Seed M, 1979. Comparison of effects of different combined oral contraceptive formulations on carbohydrate and lipid metabolism. *Lancet*, 1, 1045-1049.
- Wynn V, Mills GL, Doar JW, Stokes T, 1969b. Fasting serum triglycerides, cholesterol, and lipoprotein levels during oral contraceptive therapy. *Lancet*, 2, 756-760.
- Xiang AH, Peters RK, Trigo E, Kjos SL, Lee WP, Buchanan TA, 1999. Multiple metabolic defects during late pregnancy in women with high risk for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 48, 848-854.
- Yalow RS, Berson SA, 1960. Plasma insulin concentrations in nondiabetics and early diabetic subjects. *Diabetes*, 9, 254.
- Yamashita H, Shao J, Ishizuka T, Klepcyk PJ, Muhlenkamp P, Quiao L, Hoggard N, Friedman JE, 2001. Leptin administration prevents spontaneous gestational diabetes in heterozygous *Leprdb/+* mice: Effects on placental leptin and fetal growth. *Endocrinology*, 142, 2888-2897.
- Yen SSC, 1980. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 12, 177-208.
- Yki-Järvinen H, 1984a. Insulin sensitivity during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, 59, 350-353.
- Yki-Järvinen H, 1984b. Sex and insulin sensitivity. *Metab Clin Exp*, 33, 1011-1015.
- Yki-Järvinen H, 1992. Glucose toxicity. *Endocr Rev*, 13, 415-431.
- Yki-Järvinen H, Koivisto VA, 1983. Effects of body composition on insulin sensitivity. *Diabetes*, 32, 965-969.
- Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Takaike H, Miura J, Saeki A, Uchigata Y, Omori Y, 1997. Existence of early-onset NIDDM Japanese demonstrating severe diabetic complications. *Diabetes Care*, 20, 844-847.
- Yura S, Sagawa N, Itoh H, Kakui K, Nuamah MA, Korita D, Takemura M, Fuji S, 2003. Resistin is expressed in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 1394-1397.
- Yura S, Sagawa N, Ogawa Y, Masuzaki H, Itoh H, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Fuji S, Nakao K, 1998. Augmentation of leptin synthesis and secretion through activation of protein kinases A and C in cultured human trophoblastic cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 83, 3609-3614.
- Zaadstra BM, Seidell JC, Van Noord PA, et al, 1993. Fat and female fecundity: prospective study of the effect of body fat distribution on conception rates. *Br Med J*, 306, 484-487.
- Zachow RJ, Magoffin DA, 1997. Direct intraovarian effects of leptin - impairment of insulin-like growth factor-1 on follicle stimulating hormone-dependent estradiol-17-beta production by rat ovarian granulosa cells. *Endocrinol*, 138, 847-850.
- Zadik Z, Chalew SA, McCarter RJ Jr., Meistas M, Kowarski AA, 1985. The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals. *J Clin Endocrinol Metab*, 60, 513-516.
- Zamboni M, Armellini F, Harris T, et al, 1997. Effects of age on body fat distribution and cardiovascular risk factors in women. *Am J Clin Nutr*, 66, 111-115.
- Zawadzki JK, Dunaif A, 1992. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Givens JR, Dunaif A, Haseltine FP, Merriam GR (Ed.), *Polycystic ovary syndrome*. Blackwell Scientific, Cambridge, MA, pp. 377-384.
- Zhang L, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL, 1995. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20 lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92, 10619-10623.
- Zhang Y, Proenca R, Maffel M, Barone M, Leopold L, Friedmann JM, 1994. Position cloning of

- the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372, 425-432.
- Zhang YW, Stern B, Rebar RW, 1984. Endocrine comparison of obese menstruating and amenorrheic women. *J Clin Endocrinol Metab*, 58, 1077-1083.
- Zhou J, Bondy C, 1993. Anatomy of the human ovarian insulin-like growth factor system. *Biol Reprod*, 48, 467-482.
- Zimmet PZ, 1988. Primary prevention of diabetes mellitus in women. *Diabetes Care*, 11, 258-262.
- Zimmet PZ, 1992. Kelly West Lecture 1991: challenges in diabetes epidemiology from west to the rest. *Diabetes Care*, 15, 232-252.

## 7. Anhang

### Liste der Abkürzungen

AIR	Acute insulin response- direkte Insulinantwort
AUC	Area under curve
BMI	Body-Mass-Index
CEE	Conjugated equine estrogen- Konjugiertes equines Östrogen
CI	Konfidenzintervall
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DM	Diabetes mellitus
EE <sub>2</sub>	Ethinylestradiol
FSH	Follikelstimulierendes Hormon- Follitropin
GDM	Gestationsdiabetes
GH	Growth Hormone- Wachstumshormon
GnRH	Gonadotropin-releasing-hormone- Gonadoliberin
HERS	Heart and Estrogen/progestin Replacement Study
HRT	Hormonal replacement therapy- Hormonersatztherapie
IFG	Impaired fasting glucose- gestörte Nüchtern glukose
IGF	Insulin-like growth factor- Somatomedin
IGFBP	Insulin-like growth factor-binding protein- Somatomedin-Bindeprotein
IGT	Impaired glucose tolerance- gestörte Glukosetoleranz
IRS	Insulinrezeptorsubstrat
IVGTT	Intravenöser Glukosetoleranztest
KHK	Koronare Herzkrankheit
LH	Luteinisierendes Hormon
MODY	Maturity onset diabetes of the young
MPA	Medroxyprogesteronazetat
NDDG	National Diabetes Data Group
NGT	Normal glucose tolerance- normale Glukosetoleranz
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
OGTT	Oraler Gukosetoleranztest
PCO	Polyzystische Ovarien
PCOS	Ovarsyndrom
PEPI	Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial
PPAR- $\gamma$	Peroxisome proliferator-activated receptor $\gamma$
RR	Relatives Risiko
SHBG	Sex hormone binding globulin- Geschlechtshormon bindendes Globulin
STH	Somatotropin
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
WHR	Waist/hip ratio- Verhältnis von Taille zu Hüfte

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass die vorliegende Doktorarbeit von mir selbstständig verfasst wurde und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Amelie Schlüter  
Berlin, 05.04.05

## **Danksagung**

Ich danke PD Dr. med Kai Bühling für die Überlassung des Themas und seine hervorragende Betreuung und konstruktive Anleitung während der Recherche und Schreibens dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, die mich, jeder auf seine Weise, unterstützt haben und deren Motivation sich nicht nur auf diese Arbeit beschränkt, sondern mich das ganze Studium begleitet hat.