

Aus der Medizinischen Klinik I
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Hendrik Lehnert

Asymmetrisches Dimethylarginin,
inflammatorische und metabolische Parameter bei Frauen mit PCOS
und deren Beeinflussung durch eine Metformintherapie

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von
Hasmik Schulz
aus Magdeburg

Lübeck 2009

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hendrik Lehnert

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Dorn

Tag der mündlichen Prüfung: 20.09.2010

Zum Druck genehmigt, Lübeck den 20.09.2010

1	EINLEITUNG	5
1.1	Epidemiologie und Definition	5
1.2	Historische Aspekte	6
1.3	Pathogenese	6
1.4	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	10
1.5	Surrogatparameter des kardiovaskulären Risikos bei Frauen mit PCOS	11
1.5.1	Inflammatorische Parameter	11
1.5.2	Endothelfunktion	12
1.5.3	Intima-Media-Dicke	13
1.5.4	Adipokine	14
1.5.5	Homocystein	14
1.6	Asymmetrisches Dimethylarginin als kardiovaskulärer Risikoparameter	15
1.7	Therapie des PCOS	16
1.7.1	Hormontherapie bei PCOS	16
1.7.2	Verbesserung der Insulinsensitivität zur Behandlung des PCOS	18
1.8	Zielsetzung	20
2	MATERIAL UND METHODEN	21
2.1	Probanden	21
2.2	Studienablauf	23
2.2.1	Erfassung anthropometrischer Parameter	23
2.2.2	Erfassung der Ausprägung des Hirsutismus	23
2.2.3	Bestimmung der Intima-Media-Dicke	25
2.2.4	Oraler Glucosetoleranztest (oGTT)	25
2.3	Analytik	26
2.3.1	Aufbereitung der Blutproben	26
2.3.2	Bestimmung der einzelnen Laborparameter	26
2.4	Methoden zur Bestimmung der Insulinresistenz	28
2.5	Statistik	29
3	ERGEBNISSE	30
3.1	Ergebnisse der Querschnittsstudie	30
3.1.1	Anthropometrische Daten	30
3.1.2	Androgenstatus	30
3.1.3	Metabolische Parameter	31
3.1.4	Kardiovaskuläre Parameter und ADMA	34
3.1.5	Inflammatorische Parameter und Gerinnungsfaktoren	35
3.1.6	Korrelationsanalyse für ADMA	35
3.1.7	Regressionsanalyse	36
3.2	Ergebnisse nach Metformintherapie	37
3.2.1	Anthropometrische Daten vor und nach Metformintherapie	38
3.2.2	Auswirkung der Metformintherapie auf den Androgenstatus	38

3.2.3	Metabolische Parameter nach Metformintherapie	39
3.2.4	Kardiovaskuläre Parameter und ADMA vor und nach Metformintherapie	40
3.2.5	Inflammatorische Parameter, Leptin und Fibrinogen nach Metformintherapie	40
4	DISKUSSION	41
4.1	Metabolische und endokrine Parameter bei Frauen mit PCOS	41
4.2	Inflammatorische Parameter und IMT bei Frauen mit PCOS	42
4.3	ADMA und seine Einflussgrößen bei Frauen mit PCOS	43
4.3.1	ADMA bei Frauen mit PCOS	43
4.3.2	Einfluss metabolischer Parameter auf den ADMA-Spiegel	43
4.3.3	Beziehung zwischen ADMA und der IMT	45
4.3.4	Beziehung zwischen Hyperandrogenämie, ADMA-Spiegel und Endothelfunktion	45
4.3.5	Beziehung zwischen ADMA und inflammatorischen Parametern	46
4.4	Beeinflussung metabolischer und kardiovaskulärer Parameter durch Metformin	47
4.5	Ausblick	49
5	ZUSAMMENFASSUNG	51
6	ANHANG	52
7	LITERATURVERZEICHNIS	73
	LEBENS LAUF	85
	DANKSAGUNG	87
	ERKLÄRUNG	88

Abkürzungsverzeichnis

ADMA	Asymmetrisches Dimethylarginin
AHA	American Heart Association
ANCOVA	analysis of covariance
Andro	Androstendion
AUC	area under the curve
AUC Quot	AUC Glucose/Insulin ratio
BMI	body mass index
Chol	Cholesterin
CrP	C-reaktives Protein
CV	Variationskoeffizient
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
DDP IV	Dipeptidylpeptidase IV
FAI	freier Androgenindex
FMD	flow mediate dilatation
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
FFS	freie Fettsäuren
FGS	Ferriman-Gallwey score
FT	freies Testosteron
GLP-1	Glucagon-like-peptid-1
Gluc	Glucose
GLUT4	Glucose-Transporter 4
GnRH	gonadotropin releasing hormone
Homocy	Homocystein
hs-CRP	hochsensitives C-reaktives Protein
HDL	high density lipoprotein
HOMA-IR	homeostatic assessment of insulin resistance
IGF1	Insulin-like-growth-factor-1
IL-6	Interleukin-6
IMT	Intima-Media-Dicke
Ins	Insulin
L-Arg	L-Arginin
LDL	low density lipoprotein

LH	luteinisierendes Hormon
MMP2/ MMP9	Matrixmetalloproteasen 2 und 9
NF-κB	nuclear factor-kappa B
NIH	National Institute of Health
NO	Stickstoffmonoxid
oGTT	oraler Glucosetoleranztest
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
PCOS	Polyzystisches Ovarsyndrom
RR sys	systolischer Blutdruck
RR dia	diastolischer Blutdruck
SDMA	Symmetrisches Dimethylarginin
SGlucose	Serumglucose
SHBG	Sexualhormon bindendes Globulin
Testo	Testosteron
VCAM-1	vascular cell adhesion protein 1
WHR	waist-to-hip ratio

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Definition

Das polyzystische Ovarsyndrom ist die häufigste endokrine Erkrankung von Frauen im gebärfähigen Alter und betrifft etwa 5-10 % aller Frauen dieser Altersgruppe. Das Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch einen Hyperandrogenismus und Zyklusstörungen. Es ist für etwa 20 % der Fälle von Amenorrhoe verantwortlich und stellt damit eine bedeutende Ursache der Infertilität dar (9;77).

Nach der Definition des NIH (National Institutes of Health, Konsensuskonferenz 1990) liegt ein PCOS bei gleichzeitigem Auftreten von Zyklusstörungen durch chronische Anovulation (Oligo- bzw. Amenorrhoe) und Hyperandrogenismus vor, wenn andere Ursachen hierfür ausgeschlossen werden konnten. Als Hyperandrogenismus wird das Vorliegen laborchemisch erhöhter Androgenspiegel und/oder das Vorhandensein klinischer Zeichen einer vermehrten Androgenwirkung an der Haut, wie Hirsutismus (vermehrter Haarwuchs androgenabhängiger Körperpartien), Akne und androgenetische Alopezie bezeichnet.

Erweitert wurde die Definition des PCOS im Jahre 2003 durch die Einbeziehung der Sonomorphologie der Ovarien in die diagnostischen Kriterien des PCOS (Konsensuskonferenz der European Society of Human Reproductive Medicine, ASRM, Rotterdam 2003). Demnach müssen zwei der folgenden drei Kriterien zur Diagnosestellung des PCOS erfüllt sein: chronische Anovulation, polyzystische Ovarien, Hyperandrogenismus. Durch Verwendung dieser sogenannten Rotterdam-Kriterien resultiert ein deutlich größeres und heterogeneres Spektrum verschiedener Phänotypen des PCOS. Diese reichen von adipösen Frauen mit ausgeprägtem Hirsutismus und regelmäßigem Zyklus bis zu schlanken Frauen mit Zyklusstörungen und sonografisch nachgewiesenen polyzystischen Ovarien ohne Hyperandrogenismus. Insgesamt wird durch die Anwendung der Rotterdam-Kriterien die Diagnose eines PCOS häufiger gestellt, wobei das PCOS vermehrt bei schlankeren Frauen ohne Hinweise für ein metabolisches Syndrom und meist durch sonographischen Nachweis polyzystischer Ovarien diagnostiziert wird (23).

Auch bei Verwendung der Rotterdam-Kriterien müssen vor Diagnose eines PCOS alle anderen differenzialdiagnostisch in Frage kommenden Erkrankungen, die zu Hyper-

androgenämie bzw. Zyklusstörungen führen, ausgeschlossen werden. Hierzu zählen insbesondere Hypercortisolismus, adrenogenitales Syndrom, androgenproduzierende Tumoren, ein Prolaktinom sowie eine Hypothyreose.

1.2 Historische Aspekte

Erstmals wurde 1721 durch den italienischen Arzt Antonio Valisneri ein dem heutigen PCOS entsprechendes Krankheitsbild beschrieben. In Form einer Kasuistik berichtete er über das Vorhandensein zystisch veränderter Ovarien bei einer Frau mit unerfülltem Kinderwunsch. 1921 stellten die französischen Ärzte Achard und Thiers erstmals den Zusammenhang zwischen Diabetes und Hyperandrogenämie in ihrer Veröffentlichung „Diabète des Femmes à Barbe“ dar (2). Im „American Journal of Obstetrics and Gynecology“ erfolgte 1935 durch Stein und Leventhal eine systematische Beschreibung des Krankheitsbildes mit dem gemeinsamen Auftreten von polyzystischen Ovarien, Amenorrhoe, Infertilität und Übergewicht (137). Daher war für das PCOS lange Zeit das Synonym „Stein-Leventhal-Syndrom“ gebräuchlich.

Über einige Jahrzehnte war die von Stein entwickelte Methode der Biopsieentnahme und Keilresektion der Ovarien eine übliche Methode für Diagnostik und Therapie des PCOS. Die chirurgischen Verfahren führen zu einer Verbesserung von Menstruationszyklus, Hyperandrogenämie und Fertilität. Mit der Entwicklung der Hormonanalytik und Ultraschalltechniken sowie der Verfügbarkeit einer medikamentösen Therapie fanden die operativen Behandlungsmethoden beim PCOS zunehmend weniger Anwendung.

1.3 Pathogenese

Ein einheitlicher Pathomechanismus, welcher zur Entstehung des polyzystischen Ovarsyndroms führt, konnte bislang nicht nachgewiesen werden. In mehreren Familienuntersuchungen zeigten sich Hinweise für eine genetische Komponente des PCOS. Dabei scheint in der Mehrzahl der Fälle ein autosomal-dominantes Vererbungsmuster vorzuliegen (6).

Beim PCOS liegen eine Reihe endokriner Störungen vor, welche oft im direkten oder indirekten Zusammenhang miteinander stehen und sich teilweise im Sinne eines Circulus vitiosus gegenseitig verstärken. Von den diskutierten Pathomechanismen sind die vermehrte LH-Freisetzung durch eine gesteigerte GnRH-Sekretion, ein primärer Defekt der ovariellen Androgenbiosynthese (58;127) sowie insbesondere die häufig bestehende Insulinresistenz hervorzuheben.

Auf die erwähnten Pathomechanismen soll im Folgenden weiter eingegangen werden. Bei Frauen mit PCOS ist die Frequenz der pulsatilen GnRH-Sekretion deutlich erhöht (125). Dies bewirkt eine vermehrte LH-Synthese mit Verschiebung des LH/FSH Quotienten zugunsten des LH. Hierdurch wird zum einen eine vermehrte ovarielle Androgenbildung und zum anderen eine verminderte Umwandlung der Androgene zu Östrogen bewirkt. Beide Mechanismen verursachen bzw. verstärken eine Hyperandrogenämie. Diese wiederum führt über Rückkopplungsmechanismen zu einer gestörten Gonadotropinsekretion. Vermehrtes LH führt zu einer permanenten Follikelstimulation. Durch den relativen FSH-Mangel werden die vollständige Heranreifung der Follikel und die Ovulation gehemmt. Die Folgen sind chronische Anovulation und Zystenbildung in den Ovarien.

Als weiterer möglicher Pathomechanismus wird eine verstärkte Aktivität der 5α -Reduktase diskutiert. Dieses Enzym ist am Metabolismus der Androgene unter anderem in der Haut und der Leber beteiligt. Stewart et al. konnten bei Frauen mit PCOS eine signifikant gesteigerte Ausscheidung an Produkten der 5α -Reduktase nachweisen (138), was auf eine erhöhte periphere Aktivität dieses Enzyms hinweisen könnte.

Neben den genannten Hypothesen zur Entstehung des PCOS scheint die Insulinresistenz eine zentrale Rolle in der Pathogenese des PCOS zu spielen. Eine verminderte Insulinsensitivität besteht hierbei auch bei schlanken Frauen mit einem PCOS (50). Es konnte gezeigt werden, dass sowohl schlanke als auch adipöse Frauen mit einem PCOS insulinresistenter sind als Frauen mit vergleichbarem Alter und BMI (49). Das Vorhandensein einer Insulinresistenz bei schlanken Frauen wird jedoch nicht in allen Untersuchungen bestätigt (116;153). Möglicherweise ist der heterogene ethnische Hintergrund US-amerikanischer Populationen eine Ursache für die dort auch bei schlanken Frauen in stärkerem Maße nachgewiesene Insulinresistenz (51;161).

Insulin wirkt über die Bindung an einen Membranrezeptor und Aktivierung seiner Tyrosinkinase. In einigen Untersuchungen konnte bei Frauen mit PCOS ein Defekt in der frühen Phase der am Insulinrezeptor beginnenden Signalkaskade nachgewiesen werden (150). Eine Tyrosin-Phosphorylierung am Insulinrezeptor aktiviert und eine Serin-Phosphorylierung hemmt die Tyrosinkinase am Insulinrezeptor. Bei Frauen mit PCOS konnte eine vermehrte Serin-Phosphorylierung, vermutlich durch eine Serin-Threonin-Kinase als mögliche Ursache für die Insulinresistenz festgestellt werden. Auch die Aktivität eines Schlüsselenzyms der Androgenbiosynthese (P450c17) wird durch Serin-Phosphorylierung gesteuert. Ein Enzym, welches beide Mechanismen beeinflusst, konnte jedoch noch nicht identifiziert werden (48). Familienstudien weisen auf einen genetischen Defekt als Ursache der Insulinresistenz beim PCOS hin (37;111).

Die durch Insulinresistenz bedingte Hyperinsulinämie führt bei Frauen mit einem PCOS in den Ovarien zu einer vermehrten Androgenbildung (107). In vitro konnte gezeigt werden, dass Insulin in physiologischer Konzentration über den Insulinrezeptor zu einer gesteigerten Androgensynthese in Thekazellen führt. In verstärktem Maße findet dies an Zellen aus Ovarien von Frauen mit PCOS statt (108). Darüber hinaus wirkt Insulin synergistisch mit LH und führt so zu einer weiteren Steigerung der Androgenbiosynthese (169). Auch in Granulosazellen führt Insulin zu einer gesteigerten Steroidhormonsynthese (162). Auf der anderen Seite ist jedoch die insulinabhängige Glucoseaufnahme und Utilisation in Granulosazellen aus polyzystischen Ovarien deutlich vermindert (126). Die bisherigen Daten verdeutlichen, dass für die Wirkung des Insulins an den Ovarien unterschiedliche Signaltransduktionswege bestehen. Während der Einfluss des Insulins auf den Glucosestoffwechsel auch an den Ovarien vermindert ist, bleibt die Wirkung auf die Steroidhormonsynthese erhalten und ist sogar gesteigert. Durch diese selektive Insulinresistenz erklärt sich das Paradoxon einer gesteigerten Insulinwirkung an den Ovarien hinsichtlich der Androgenbildung bei gleichzeitig bestehender peripherer Insulinresistenz. Zudem bewirkt Insulin auch hypophysär eine vermehrte LH-Sekretion (157).

Eine weitere Folge der Hyperinsulinämie ist die Hemmung der Bildung des Sexualhormon-bindenden-Globulins (SHBG) in der Leber (167). Zirkulierendes Testosteron liegt nur zu ca. 2 % in ungebundener Form vor. Zum größten Teil wird Testosteron an Albumin und SHBG gebunden transportiert. Daher führt eine verminderte Bildung von SHBG zu einem Anstieg biologisch aktiver Androgene und damit zu einer Verstärkung der Hyperandrogenämie (110).

Häufig ist die Insulinresistenz bei PCOS mit einem metabolischen Syndrom assoziiert. Obwohl insulinresistente Personen nicht zwangsläufig übergewichtig sein müssen, haben sie oft eine abnorme Fettverteilung. Charakterisiert ist diese durch vermehrtes Oberkörperfett, das verstärkt subkutan, aber auch besonders intraperitoneal (viszerales Fett) vorkommen kann. Studien zeigen, dass besonders das viszerale Fett mit einer vermehrten Insulinresistenz assoziiert ist (52). Hier werden zahlreiche Substanzen wie beispielsweise proinflammatorische Zytokine gebildet, die eine Entwicklung der Insulinresistenz begünstigen. Insbesondere die gesteigerte lipolytische Aktivität des viszeralen Fettgewebes mit vermehrter Freisetzung freier Fettsäuren führt über Wechselwirkungen mit dem Glucosetransporter GLUT4 zu einer Abnahme der insulinabhängigen Glucoseaufnahme in die Muskelzellen (16). Freie Fettsäuren bewirken zusätzlich eine verstärkte Gluconeogenese in der Leber und tragen zu einer Dysfunktion der pankreatischen Betazellen bei (14;15). Weiterhin trägt die gestörte Umwandlung von Glucose zu Glycogen zu einer tendenziell hyperglykämischen Stoffwechsellaage bei.

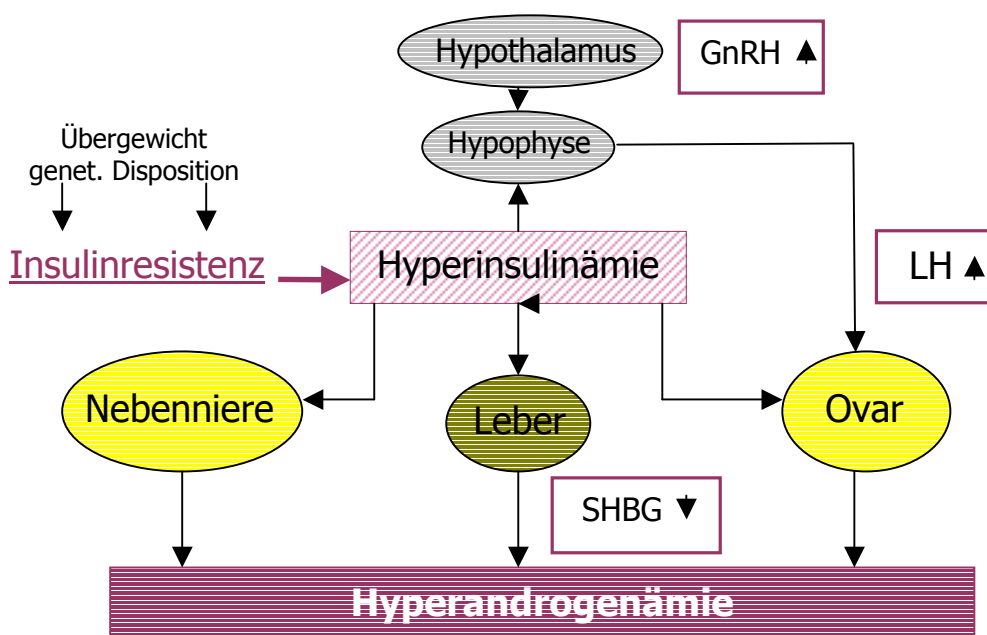


Abb. 1: Schematische Darstellung der vermehrten Androgenbildung als Folgen einer Insulinresistenz bei PCOS

1.4 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Bei der Mehrzahl der Frauen mit einem PCOS ist eine Insulinresistenz nachzuweisen. Diese ist ausgeprägter, als es durch das Ausmaß des häufig vorhandenen Übergewichts zu erklären wäre. Entsprechend resultiert in dieser Population eine erhöhte Prävalenz eines metabolischen Syndroms sowie eines Diabetes mellitus Typ 2. Für US-amerikanische PCOS-Populationen werden Prävalenzraten für das metabolische Syndrom (ATP-III-Kriterien) von 43 % bis 46 % beschrieben. Die Prävalenz ist somit etwa doppelt so hoch wie in dieser Altersklasse üblich (7;61). Bedingt durch das geringere Ausmaß der Adipositas werden für die europäische PCOS-Population geringere Prävalenzen angegeben (24).

Das metabolische Syndrom ist mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2 (63) und kardiovaskulären Erkrankungen (93) assoziiert. Durch das Vorhandensein von Kriterien des metabolischen Syndroms, wie Übergewicht, Insulinresistenz und dem typischen atherogenen Lipidprofil mit Hypertriglyceridämie und niedrigem HDL-Cholesterin, haben Frauen mit PCOS oft ein ungünstiges kardiovaskuläres Risikoprofil.

Dahlgren et al. (1992) entwickelten in einer prospektiven schwedischen Studie ein Risikofaktormodell, bei dem durch Bestimmung unabhängiger Risikofaktoren (Alter, manifester Hypertonus, Diabetes mellitus Typ 2, zentrale Adipositas und Serumtriglyceridkonzentration) das Risiko für einen Myokardinfarkt ermittelt wird. Verglichen mit der altersgematchten Kontrollgruppe lassen die Ergebnisse ein 7-fach erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt bei Frauen mit einem PCOS vermuten (40). In einer Auswertung der Nurses Health Studie hatten Frauen mit einem unregelmäßigen Zyklus (Indikator für ein PCOS) ein relatives Risiko von 1,53 für das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung (134;135). Andere Untersuchungen konnten jedoch keine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Frauen mit PCOS feststellen (121;159;160).

In einer retrospektiven Studie untersuchten Pierpoint et al. (1998) Frauen mit einem PCOS, bei denen 30 Jahre zuvor eine Keilresektion der Ovarien vorgenommen wurde und stellten keine Erhöhung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität fest. Die Autoren schlussfolgerten, dass in Anbetracht des ansonsten ungünstigen kardiovaskulären Risikoprofils, die mit einer Erhöhung der Androgene besondere endokrine Situation bei Frauen mit einem PCOS protektiv wirke. Ein wesentlicher Kritikpunkt ist jedoch darin zu sehen, dass die Keilresektion eine therapeutische Maßnahme darstellt, die zu einer

Verbesserung des Zyklusgeschehens sowie hormoneller und metabolischer Parameter und damit wieder zu einer Reduktion der Risikofaktoren führt (121).

In einer anderen retrospektiven Untersuchung an perimenopausalen Frauen mit PCOS und stattgehabter Keilresektion der Ovarien wurde hingegen eine signifikant höhere Prävalenz (21 % vs. 5 %) für kardiovaskuläre Erkrankungen (Angina pectoris, akuten Myokardinfarkt, PTCA oder ACVB-Operation) festgestellt (32). Hierbei bestand die Vergleichsgruppe aus gleichaltrigen Frauen ohne PCOS, aber mit ansonsten vergleichbaren anthropometrischen Maßen und kardiovaskulärem Risikospektrum, wie beispielsweise das Verhältnis von Rauchern und Nichtrauchern, positiver Familienanamnese bezüglich Diabetes mellitus, Hypertonus und kardiovaskulärer Ereignisse. Auch die Prävalenz für die Entwicklung eines Diabetes mellitus war in dieser Untersuchung mit 32 % der PCO-Patientinnen im Vergleich zu 8 % der Vergleichsgruppe signifikant erhöht.

Trotz des ungünstigen kardiovaskulären Risikoprofils bei Frauen mit PCOS existieren bisher keine Angaben aus prospektiven Studien zu klinisch relevanten Endpunkten hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Frauen mit PCOS.

1.5 Surrogatparameter des kardiovaskulären Risikos bei Frauen mit PCOS

Obwohl verlässliche Angaben zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität fehlen, liegen zahlreiche Studien vor, welche die verschiedenen kardiovaskulären Surrogatmarker bei Frauen mit PCOS untersuchen.

1.5.1 Inflammatorische Parameter

Bei der Entstehung der Atherosklerose, beginnend von der Initialphase der endothelialen Dysfunktion bis hin zur Plaquentwicklung sind chronische Entzündungsvorgänge wesentlich beteiligt (128). Dabei können während dieser subklinischen Entzündung zirkulierende Entzündungsproteine wie das C-reaktive Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) nachgewiesen werden (13). Hochsensitive CRP-Assays erlauben die Erfassung von Entzündungsreaktionen bei der Entstehung von Atherosklerose.

IL-6 wird direkt vom viszeralen Fettgewebe gebildet und gehört somit zu den sogenannten Adipokinen. Sowohl IL-6, als auch hsCRP haben eine prädiktive Bedeutung für die Entwicklung eines Typ 2-Diabetes und kardiovaskulärer Erkrankungen (79;87). Bei Frauen mit einem PCOS konnte eine Erhöhung von hsCRP und inflammatorischen Zytokinen (20;42;72) nachgewiesen werden. Eine eigenständige Bedeutung des PCOS für die Erhöhung dieser Parameter unabhängig von einer Adipositas konnte jedoch nicht durchgehend bestätigt werden (12;102). Mohlig et al. wiesen eine Erhöhung von hsCRP und IL-6 mit zunehmendem Gewicht unabhängig vom PCOS-Status nach. Weder übergewichtige noch schlanke Frauen mit einem PCOS hatten dabei höhere Spiegel, als Frauen einer alters- und BMI-gematchten Kontrollgruppe. Die Spiegel von hsCRP und IL-6 korrelierten in der PCOS-Gruppe mit dem BMI, der waist-to-hip ratio und den Parametern der Insulinresistenz. Die Parameter der Hyperandrogenämie hatten jedoch keinen Einfluss (102). In einer anderen Studie führte die 3-monatige Gabe von Metformin bei Frauen mit PCOS zu einer signifikanten Reduktion von hsCRP (104).

Des Weiteren ließen sich erhöhte Spiegel der zirkulierenden Metallomatrixproteasen MMP2 und MMP9 bei Frauen mit PCOS nachweisen (88). Matrixmetalloproteasen gehören zur Gruppe der zinkhaltigen Endopeptidasen und sind am Abbau der extrazellulären Matrix beteiligt. Sie spielen bei unterschiedlichen physiologischen Prozessen, unter anderem auch bei Wundheilung und Entzündungsreaktionen eine wichtige Rolle (56;105). Insbesondere werden sie auch in atheromatösen Plaques gebildet (89).

1.5.2 Endothelfunktion

Zur nichtinvasiven Erfassung der Endothelfunktion existieren verschiedene ultraschallgestützte Verfahren. Eine etablierte Methode stellt die Messung der flussvermittelten Vasodilatation dar. Durch Steigerung des Blutflusses nach Kompression der A.brachialis entstehen Scherkräfte, die eine NO-Freisetzung und damit eine endothelabhängige, flussvermittelte Vasodilatation (FMD) hervorrufen (69). Eine Abnahme der FMD weist auf eine beginnende endotheliale Dysfunktion hin. Bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren, wie arterieller Hypertonie (120), insulinpflichtigem (34) und nichtinsulinpflichtigem Diabetes mellitus (97), Nikotinkonsum (27) und familiärer Hypercholesterinämie (28) konnte eine Abnahme der FMD im Sinne einer bereits vorliegenden endothelialen Dysfunktion gezeigt werden. In mehreren Untersuchungen führte eine Reduktion der Risikofaktoren, beispielsweise die Einnahme eines Statins (113) oder

körperliches Training (68) zu signifikanter Verbesserung der FMD. Einige Studien wiesen auch bei Frauen mit PCOS durch verminderte FMD eine beeinträchtigte Endothelfunktion nach (115;136). Zwei Arbeitsgruppen stellten zusätzlich eine Verbesserung der FMD durch 6-monatige Gabe von Metformin fest (26;43). Andere Studien wiederum konnten keinen Unterschied der FMD bei Frauen mit PCOS im Vergleich zu einer gewichtsjustierten Kontrollgruppe feststellen (22;94).

1.5.3 Intima-Media-Dicke

Bereits in der frühen Phase der Entstehung der Atherosklerose kommt es zu einer diffusen Verdickung der Gefäßintima und -media. Zur frühen Evaluierung einer Atherosklerose hat sich die sonographische Bestimmung der Intima-Media-Dicke (IMT) als eine zuverlässige, gut reproduzierbare nichtinvasive Methode erwiesen. Es ist gegenwärtig die einzige nichtinvasive Methode, die von der American Heart Association (AHA) zur Abschätzung des Risikos für eine Atherosklerose empfohlen wird.

Erstmals wurde die IMT 1986 von Pignoli et al. durch sonographische Untersuchung von Autopsiearterien bestimmt (122). Mit hochauflösenden Ultraschallgeräten kann im B-Mode ein Grenzzonenreflex (144) mit 3 Schichten dargestellt werden, die eindeutig der Intima (echoreich), Media (echoarm) und Adventitia (echoreich) zugeordnet werden können. In der Literatur findet man unterschiedliche Werte für den Referenzbereich, meist wird aber eine $IMT > 1 \text{ mm}$ als pathologisch gewertet (129). Durch Temelkova-Kurktschiev et al. (2001) wurden erstmals in einer deutschen Bevölkerungsgruppe Normwerte für die IMT der A. carotis communis und der Beinarterien ermittelt, wobei signifikant höhere Werte bei Männern und bei der älteren Probandengruppe (55-70 Jahre) im Vergleich zu Frauen und der jüngeren Probandengruppe (40-54 Jahre) festgestellt werden konnten (143). Auch bei Patienten mit Typ-2-Diabetes konnte gezeigt werden, dass die IMT deutlich höhere Werte verglichen mit gesunden Vergleichsgruppen aufweist (65;156). Wagenknecht et al. (1998) konnten jedoch bei Patienten mit nur gestörter Glucosetoleranz noch keinen Unterschied der IMT im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe feststellen (155).

Eine Untersuchung der IMT bei PCOS-Patientinnen unter 30 Jahren ergab höhere Werte bei der Bestimmung der IMT der Carotiden (0,54-0,58 mm) im Vergleich zu der nach BMI und altersgematchten Kontrollgruppe (IMT der Carotiden 0,40 - 0,47 mm) (154). Auch andere Arbeitsgruppen konnten eine erhöhte Intima-Media-Dicke als Zeichen einer bereits

bestehenden strukturellen Veränderung der Gefäßwand bei jüngeren PCOS-Patientinnen im Vergleich zu Kontrollgruppen feststellen (26;86;114). In einer Studie von Talbott et al. (2000) wurde die IMT der Carotiden von PCOS-Patientinnen, die über 30 Jahre alt waren, mit gleichaltrigen Probandinnen verglichen. Dabei wurde nur bei der älteren Patientengruppe (> 45 Jahre) eine signifikant erhöhte IMT (0,78 mm) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (IMT von 0,70 mm) festgestellt (142). Die Ergebnisse der Studie weisen dennoch darauf hin, dass bei PCOS-Patientinnen durch das ungünstige Risikoprofil früher Arteriosklerose entstehen könnte als bei Frauen ohne PCOS. Nicht alle Arbeiten wiesen übereinstimmend eine gestörte Endothelfunktion und eine Erhöhung der IMT nach. Mather et al. konnten trotz bestehender Insulinresistenz keine gestörte Endothelfunktion bei jungen adipösen Frauen mit einem PCOS feststellen (94). Eine neuere Arbeit zeigte zwar bei jungen Frauen mit einem PCOS eine gestörte Endothelfunktion, jedoch noch keine Erhöhung der IMT (5).

1.5.4 Adipokine

Die endokrine Aktivität des Fettgewebes ist seit mehreren Jahren bekannt. Es werden neben freien Fettsäuren auch stoffwechselaktive Substanzen sezerniert, die als sogenannte Adipokine zusammengefasst werden. Dazu gehören unter anderem Adiponectin, Interleukin-6 (siehe inflammatorische Parameter) und Leptin.

Das Adipokin Leptin wirkt als Appetitshemmer über den Hypothalamus. In Mausmodellen führte ein Fehlen von Leptin zu Insulinresistenz mit Ausbildung einer massiven Adipositas (3). Bei übergewichtigen Menschen besteht vermutlich eine Hyperleptinämie mit zentraler Leptinresistenz. Bisherige Untersuchungen an Frauen mit PCOS hinsichtlich des Leptinspiegels führten zu unterschiedlichen Ergebnissen. In einigen Arbeiten konnten signifikant erhöhte Leptinspiegel bei Frauen mit PCOS festgestellt werden (163), in anderen wiederum zeigte sich kein Unterschied zu einer gesunden Kontrollgruppe mit vergleichbarem Gewicht (26;132).

1.5.5 Homocystein

Eine hohe Konzentration der Aminosäure Homocystein ist mit einem erhöhten Risiko für eine Atherosklerose und im speziellen einer koronaren Herzkrankheit assoziiert (21). Nygard et al. (1997) konnten mit steigendem Homocysteinspiegel einen Anstieg der Mortalität feststellen

(112). Bei Frauen mit PCOS war in einigen Studien der Homocysteinspiegel signifikant erhöht (75;158). Insbesondere zeigte eine Studie einen Anstieg des Homocysteinspiegels mit zunehmender Insulinresistenz bei Frauen mit PCOS (130). Allerdings führte auch die Gabe von Metformin in einer weiteren Untersuchung zu einem Anstieg des Homocysteinspiegels (76;151). Körperliches Training scheint aber den Homocysteinspiegel bei Frauen mit PCOS zu senken (124). Andere Studien wiederum konnten keinen Unterschied für die Höhe des Homocysteinspiegels zwischen Frauen mit PCOS und einer gesunden Vergleichsgruppe feststellen (12;20;103).

1.6 Asymmetrisches Dimethylarginin als kardiovaskulärer Risikoparameter

Stickstoffmonoxid (NO), einer der stärksten endogenen Vasodilatoren, spielt eine wichtige Rolle in der Beeinflussung von Blutdruck, Blutfluss und Aufrechterhaltung der vaskulären Homöostase (123;147). NO gilt als potenziell antiatherosklerotisch, da es Vorgänge hemmt, die zu einer endothelialen Dysfunktion führen (85). Mit Hilfe der endothelialen NO-Synthase wird im vaskulären Endothel Stickstoffmonoxid aus L-Arginin gebildet. Eine wichtige Rolle in der Beeinflussung der NO-Biosynthese spielt der endogene NO-Synthasehemmer, das asymmetrische Dimethylarginin (ADMA). Es ist ein guanidin-substituiertes Analogon des L-Arginin. Beide konkurrieren als Substrate der NO-Synthase um den Transport in die Zelle. Das symmetrische Dimethylarginin ist das biologisch inaktive Stereoisomer des ADMA. Vermutlich führen hohe ADMA- und SDMA-Spiegel über eine Blockade des L-Arginin-Transportes zur indirekten Hemmung der NO-Biosynthese.

ADMA wird zu 5 % renal ausgeschieden und akkumuliert bei Patienten mit Niereninsuffizienz (148). Zum größten Teil jedoch findet der Abbau über das Enzym Dimethylarginin-Dimethylaminohydrolase (DDAH) statt. Erkrankungen, die DDAH vermindern, könnten daher zu einem erhöhten ADMA-Spiegel führen, wie es zum Beispiel bei der Hypercholesterinämie der Fall ist. Eine signifikant erhöhte ADMA-Plasmakonzentration ließ sich auch bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus (1), arterieller Hypertonie (141), erhöhtem BMI und Nikotinkonsum (53), aber auch bei Patienten mit pAVK (18), Herzinsuffizienz (145) und akutem Koronarsyndrom (146) nachweisen. Ferner konnte gezeigt werden, dass bei asymptomatischen Patienten mit verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren die Höhe des ADMA-Spiegels mit der IMT,

als Marker einer subklinischen Atherosklerose, korreliert (100). Zudem wurde kürzlich gezeigt, dass ADMA neben dem CRP-Spiegel bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 einen unabhängigen Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt (84). In einer weiteren Arbeit größeren Umfangs stellte sich ADMA auch bei Patienten mit fortgeschrittener pAVK als ein unabhängiger positiver Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse heraus (99).

Eine enge Verbindung besteht zwischen Insulinresistenz und der ADMA-Plasmakonzentration. Die Gabe des Insulinsensitizers Rosiglitazone über 12 Wochen führte zu einer Abnahme des ADMA-Spiegels und einer Verbesserung der Insulinsensitivität in einer Gruppe insulinresistenter Patienten (139). Eine weitere Studie untersuchte den Einfluss von Metformin auf die ADMA-Spiegel von Typ 2 Diabetikern. Sowohl als Monotherapie, als auch in Kombination mit Sulfonylharnstoffen konnte eine ähnlich starke Abnahme der Nüchtern-glucosekonzentration und des ADMA-Spiegels festgestellt werden (8). In einer kleinen Studie von Ito et al. (2002) konnte auch unter Monotherapie mit den beiden Antihypertensiva Perindopril und Losartan allerdings nicht mit Bisoprolol eine Senkung des ADMA-Spiegels gezeigt werden (67).

1.7 Therapie des PCOS

1.7.1 Hormontherapie bei PCOS

Die Therapie des PCOS orientiert sich bislang vorrangig an den dominierenden Symptomen wie Hirsutismus, Akne, androgenetische Alopezie und Infertilität durch Oligo- oder Amenorrhoe. Die Behandlung wird meist individuell an die Beschwerden der Patienten angepasst. Unter dieser Therapie ist eine Verbesserung der Androgenisierungserscheinungen zu erreichen, zudem ist das Zyklusgeschehen gut kontrolliert.

Die bisher übliche Methode hierzu ist die Gabe oraler Kontrazeptiva, vorzugsweise die Kombination aus einem Östrogenpräparat mit einem Gestagen mit antiandrogener Wirkung (z.B. Cyproteronacetat). Östrogen bewirkt zum einen die Senkung der ovariellen Androgenproduktion durch Supprimierung von LH. Zum anderen erhöht es die hepatische SHBG-Produktion, wodurch vermehrt freies Testosteron gebunden wird. Cyproteronacetat verhindert die Bindung an Androgenrezeptoren durch kompetitive Hemmung. Zusätzlich hemmt es die Gonadotropinproduktion und -sekretion. Auch bei chronischer Anovulation ist die

Gestagengabe zum Schutz des Endometriums zu empfehlen. Da durch Fehlen des Corpus luteum die Sekretionsphase des Endometriums ausbleibt, findet eine ungehinderte Proliferation statt, was mit einer erhöhten Prävalenz für Endometriumhyperplasie und Endometriumkarzinom bei PCOS einhergeht (47). Die Gabe oraler Kontrazeptiva wird bei Frauen mit PCOS bereits frühzeitig begonnen. Nach Beendigung der Therapie treten meist die Symptome des PCOS wieder auf. Zusätzlich wirkt sich in metabolischer Hinsicht eine solche Therapie eher ungünstig aus (152).

Einen positiven Effekt auf den Hirsutismus besitzt das nichtsteroidale Antiandrogen Flutamid. Es führt zu Hemmung der Androgenaufnahme und -bindung in den entsprechenden Zielorganen und hemmt die ovarielle Androgensynthese. Finasterid, ein weiteres potentes Antiandrogen, wirkt über die Hemmung der 5 α -Reduktase und verhindert so die Umwandlung von Testosteron in das an der Haut und den Haaren aktive Dihydrotestosteron. In Einzelfällen können bei Hirsutismus niedrig dosierte Glukokortikoide auch in Kombination mit Aldosteronantagonisten zur Hemmung der adrenalen Androgenproduktion genutzt werden. Zu erwähnen ist, dass die Einnahme sowohl von Flutamid und Finasterid, als auch von Aldosteronantagonisten wegen des Risikos einer Feminisierung männlicher Embryonen/Feten nur unter sicherer Kontrazeption erfolgen darf. Zudem sind diese drei Präparate für die Therapie des PCOS bisher in Deutschland noch nicht zugelassen. Während die Behandlung mit Flutamid oder Finasterid nur in Einzelfällen bei schweren Formen eines symptomatischen Androgenexzesses durchgeführt wird, ist die Behandlung mit Kontrazeptiva auf Östrogen-/Gestagenbasis weit verbreitet.

Bei Patientinnen mit Zyklusstörungen und Kinderwunsch wird versucht mit der Gabe von Clomifencitrat, einem synthetischen Östrogen, eine Ovulation auszulösen. Die Konzeptionsrate beträgt hierbei 40 - 50 %. Die Stimulationstherapie mit Clomifencitrat ist jedoch mit einem erhöhten Risiko für Mehrlingsschwangerschaft behaftet. Übergewichtige Frauen sprechen schlechter auf die normalerweise übliche Dosierung an (91), bzw. die Dosis von Clomifen muss mit steigendem Gewicht erhöht werden, um eine Ovulation auszulösen (133). Nach erfolgloser Clomifeninduktion kann eine Follikelstimulation durch Gonadotropingabe versucht werden.

1.7.2 Verbesserung der Insulinsensitivität zur Behandlung des PCOS

Unabhängig vom Gewicht der PCOS-Patientinnen werden zunehmend eine Änderung des Lebensstils und eine Gewichtsreduktion bei adipösen Patienten mit PCOS empfohlen. Mehrere Studien konnten bereits eine Verbesserung metabolischer Parameter insbesondere der Insulinsensitivität (64), aber auch einen günstigen Einfluss auf das Zyklusverhalten (33) und die Hyperandrogenämie (118) feststellen.

1994 berichteten Velazquez et al. erstmals von der erfolgreichen Behandlung des PCOS mit Metformin. Nach 8-wöchiger Therapie bei 26 Patientinnen zeigte sich eine Verbesserung der metabolischen Parameter mit Normalisierung des Zyklus und drei Spontanschwangerschaften (149). Metformin ist ein Biguanidderivat und findet vorwiegend bei übergewichtigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 Anwendung. Es führt zu einer Senkung der Plasmaglukosekonzentration durch Reduktion der hepatischen Gluconeogenese, Hemmung der intestinalen Glucoseresorption und Steigerung des Glucoseumsatzes in Leber und Skelettmuskel. Weiterhin führt es auch über Abnahme der Konzentration von VLDL, Triglyceriden und freien Fettsäuren und einem Anstieg des protektiven HDL zu einer sekundären Abnahme der Insulinresistenz. Insulinsensitizer haben sich in zahlreichen Studien als erfolgreich in der Behandlung des PCOS erwiesen. Metformin und Thiazolidindione verbessern Zyklusstörungen, sowie Hyperandrogenämie und führen zu einer erhöhten Rate spontaner und assistierter Schwangerschaften (78;109). Auch die Einnahme von Metformin während der Schwangerschaft ist bei Frauen mit PCOS mit einer signifikanten Abnahme der Abortrate assoziiert (74). Häufig kommt es unter Metformintherapie zu einer Gewichtsreduktion (ohne weitere diätetische Maßnahmen). Zudem ist die gewichtsreduzierende Wirkung einer hypokalorischen Diät unter einer Metforminbehandlung größer (119). In vielen Studien konnte eine Verbesserung der metabolischen Parameter und der Insulinsensitivität durch Metformintherapie bei Frauen mit PCOS nachgewiesen werden (101;119;149). Auch die Kombination von Metformin mit einem Thiazolidindion ist beim Vorliegen einer sehr ausgeprägten Insulinresistenz zur Behandlung eines PCOS sinnvoll, wenn Metformin allein keine ausreichende Wirkung gezeigt hat (60). Bei schlanken Frauen ergibt sich jedoch kein Vorteil einer solchen Kombinationstherapie im Vergleich zu einer Monotherapie (11).

Der Einfluss von Metformin auf kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Frauen mit PCOS wurde bereits in einigen Studien untersucht. So konnte in einer Untersuchung durch Einnahme von Metformin und zusätzliche Gewichtsreduktion eine dauerhafte Abnahme von LDL mit Anstieg von HDL gezeigt werden (59). Auch eine Abnahme von CRP unter einer Metformintherapie ließ sich in einer weiteren Studie bei adipösen Frauen mit PCOS und initial erhöhtem CRP nachweisen (104). Diamanti-Kandarakis et al. (2005) untersuchten junge Frauen mit PCOS hinsichtlich des endothelialen Status durch Bestimmung der FMD und des Endothelin-1-Spiegel. Dabei wiesen Frauen mit PCOS eine signifikante Beeinträchtigung der FMD und deutlich höhere Endothelin-1-Spiegel als Frauen der Kontrollgruppe auf, was für eine bereits bestehende endotheliale Dysfunktion spricht. Nach 6-monatiger Gabe von Metformin verbesserten sich beide Parameter signifikant (43). Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine weitere Arbeitsgruppe, die eine Untersuchung der endothelialen Struktur und Funktion bei jungen Frauen mit PCOS vor und nach 6-monatiger Metformintherapie vornahm. Dabei kam es hier neben der Verbesserung der FMD und des Endothelin-1-Spiegels zu einer signifikanten Abnahme der Intima-Media-Dicke (115). Es ist also zu vermuten, dass die Verminderung der endothelialen Dysfunktion durch Metformintherapie bei Frauen mit PCOS auf lange Sicht das kardiovaskuläre Risiko senkt. Dazu fehlen bisher jedoch Langzeituntersuchungen zu kardiovaskulären Ereignissen unter dauerhafter Therapie mit Metformin.

1.8 Zielsetzung

Ziel unserer Studie war die Erfassung des metabolischen und hormonellen Profils bei Frauen mit PCOS im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe. Hierbei ergaben sich folgende Fragestellungen.

1. Wie verhält sich der ADMA-Spiegel bei Frauen mit PCO-Syndrom?
2. Ist die Höhe des ADMA-Spiegels assoziiert mit bestimmten metabolischen oder hormonellen Faktoren?
3. In wie weit werden metabolische und hormonelle Parameter, einschließlich ADMA durch eine Therapie mit Metformin beeinflusst?

2 Material und Methoden

Der erste Teil der Arbeit bestand aus einer Querschnittsstudie, in der metabolische, hormonelle Parameter, ADMA-Spiegel, sowie die IMT bei Frauen mit PCOS untersucht und mit den Ergebnissen einer alters- und BMI-gematchten Kontrollgruppe verglichen wurden. Der zweite Teil erfasste in Form einer prospektiven Studie die Beeinflussung genannter Parameter durch eine 6-monatige Gabe von Metformin bei einem Teil der untersuchten Frauen mit PCOS.

2.1 Probanden

Die Versuchsgruppe setzte sich aus 83 Patientinnen mit bereits diagnostiziertem PCO-Syndrom im Alter von 19 bis 36 Jahren zusammen. Diese stammten aus dem Patientengut von Herrn Prof. Dr. Kleinstein und Frau Dr. Nickel aus der Universitätsfrauenklinik Magdeburg sowie von Frau Dr. Kaltwaßer aus der Klinik für Reproduktionsmedizin in Halle. Die Vorstellung in den Frauenkliniken erfolgte vorrangig aufgrund von Infertilität durch Zyklusstörungen. Grundsätzlich wurden vor der Untersuchung im Rahmen der gynäkologischen Sprechstunde die bisherige Krankengeschichte, insbesondere die gynäkologische Anamnese erfasst und ein transvaginaler Ultraschall zur Beschreibung der Sonomorphologie der Ovarien durchgeführt. Zur Klassifikation der morphologischen Veränderung wurden folgende Kriterien (57) verwendet:

1. Subkapsulär gelegene Follikel (> 10 Follikel am unstimulierten Ovar) mit mikro-follikulärer ($< 10\text{mm}$ Durchmesser) Reaktion
2. Ovarvergrößerung ($> 30\text{mm}$ max. Durchmesser des Ovars)
3. Zentrale Hyperfibrose ($> 1/3$ des Gesamtorgans)

Im Rahmen der gynäkologischen Sprechstunde erfolgte die Diagnosestellung eines PCOS anhand der Rotterdam-Kriterien. Weiterhin wurden alle anderen Ursachen einer Hyperandrogenämie und anovulatorischer Infertilität, wie Hypothyreose, Hyperprolaktinämie, Hyperkortisolismus oder ein adrenogenitales Syndrom ausgeschlossen.

Eine Subgruppe von 34 Frauen mit PCOS erhielt für 6 Monate Metformin p.o. und wurde erneut hinsichtlich aller genannter Parameter untersucht. Die hierbei erhobenen Daten wurden

anschließend mit den Ausgangsdaten verglichen. Da Metformin für die Therapie des PCOS offiziell nicht zugelassen ist, erfolgte die Anwendung als „Off-Label-Use“. Die Dosierung von Metformin wurde langsam abhängig von der Verträglichkeit bis zur Zieldosis von 2 x 850 mg pro Tag gesteigert.

Die Kontrollgruppe bestand aus 39 prämenopausalen gesunden Probandinnen, welche durch öffentliche Aushänge auf dem Gelände der Universität Magdeburg und einer Anzeige in einer Lokalzeitung gewonnen wurden. Diese Frauen wiesen weder Zyklusstörungen, noch Zeichen für einen Hirsutismus auf.

Die metabolischen Untersuchungen fanden in der Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen der Universitätsklinik Magdeburg statt.

Als Ausschlusskriterien für beide Gruppen galten:

- Schwangerschaft
- Nikotinkonsum
- Einnahme oraler Kontrazeptiva (einschließlich des letzten ½ Jahres) und anderer Hormonpräparate
- Einnahme von Medikamenten, welche den oralen Glucosetoleranztest beeinflussen
- jede andere innere Erkrankung (insbesondere Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Niereninsuffizienz, Malabsorptionssyndrome)

2.2 Studienablauf

Zu Beginn jeder Untersuchung wurden die Probandinnen und Patientinnen schriftlich und mündlich über die Ziele, den Ablauf und über die möglichen Risiken der Untersuchung und ggf. die Einnahme von Metformin als „Off-Label-Use“ aufgeklärt. Alle eingeschlossenen Personen gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Studie wurde nach positivem Votum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg durchgeführt.

2.2.1 Erfassung anthropometrischer Parameter

Vor Versuchsbeginn wurden die Probandinnen bzw. Patientinnen hinsichtlich Alter und anthropometrischer Maße (Größe, Gewicht, Bauch- und Hüftumfang) charakterisiert. Aus den gewonnenen Daten wurden der Body-Mass-Index (BMI) und die waist-to-hip ratio (WHR) bestimmt.

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße[m]})^2}$$

$$WHR = \frac{\text{Taillenumfang [cm]}}{\text{Hüftumfang [cm]}}$$

Es erfolgte eine Messung von Blutdruck und Herzfrequenz nach 15 Minuten in liegender Position.

2.2.2 Erfassung der Ausprägung des Hirsutismus

Die Ausprägung des Hirsutismus wurde mit dem Score nach Ferriman und Gallwey ermittelt (Tabelle 1) (54).

Eine fehlende Behaarung in den einzelnen Hautarealen wird jeweils mit 0 Punkten bewertet. Ein Hirsutismus wird bei einer Gesamtpunktzahl > 7 angenommen (54).

Tab. 1: Ferriman-Gallwey score

Androgensensitives Hautareal	Punkte	Behaarung
Oberlippe	1	wenig Haare außen
	2	kleiner Bart außen
	3	Oberlippenbart fast bis zur Mittellinie
	4	Bart bis zur Mittellinie
Kinn	1	vereinzelt Haare
	2	Haaransammlung
	3	fast komplette Haardecke
	4	komplette Haardecke
Brust	1	einzelne Haare periareolär
	2	Haare in der Mittellinie
	3	Oberlippenbart fast in der Mittellinie
	4	Bart bis zur Mittellinie
Rücken	1	einzelne Haare
	2	mehrere Haare
	3	fast komplette Haardecke
	4	komplette Haardecke
Lenden	1	sakrales Haarpolster
	2	Polster mit lateraler Ausdehnung
	3	$\frac{3}{4}$ bedeckt
	4	komplette Haardecke
Oberbauch	1	wenig Haare, an der Mittellinie
	2	mehr als 1, aber noch Bereich Mittellinie
	3	halbe Haardecke
	4	komplette Haardecke
Unterbauch	1	einige Haare an der Mittellinie
	2	Strich von Haaren an der Mittellinie
	3	Band von Haaren
	4	umgekehrtes V
Oberarm	1	diskrete Behaarung
	2	mehr, noch keine geschlossene Haardecke
	3	fast komplette Haardecke
	4	komplette Haardecke
Oberschenkel	1	diskrete Behaarung
	2	mehr, noch keine geschlossene Haardecke
	3	fast komplette Haardecke
	4	komplette Haardecke
Gesamtpunktzahl		

2.2.3 Bestimmung der Intima-Media-Dicke

Die Bestimmung der Intima-Media-Dicke (IMT) erfolgte mit einem 9,0 MHz Duplex-Linearsondenschallkopf ausgerüstetem Ultraschallgerät (EUB 5000+G; Hitachi Medico, Tokyo). Die Probandinnen wurden in liegender Position mit leicht zur Gegenseite gedrehtem Kopf von einem in der Sonografie erfahrenen Arzt untersucht. Dieser hatte keine Kenntnis über den PCOS-Status der Patientinnen. Die Messung erfolgte standardisiert in Anlehnung an die Methode von Pignoli et al. (1986) am Ende der Diastole im B-Mode an der schallkopffernen Wand der A. carotis communis 1,5 cm proximal des Bulbus. Bei optimaler Darstellung des Grenzzonenreflexes wurde dann im fixierten und maximal vergrößerten B-Bild die Messung durchgeführt (122). Auf diese Weise fanden auf jeder Seite 5 Messungen statt, deren Mittelwert gebildet wurde.

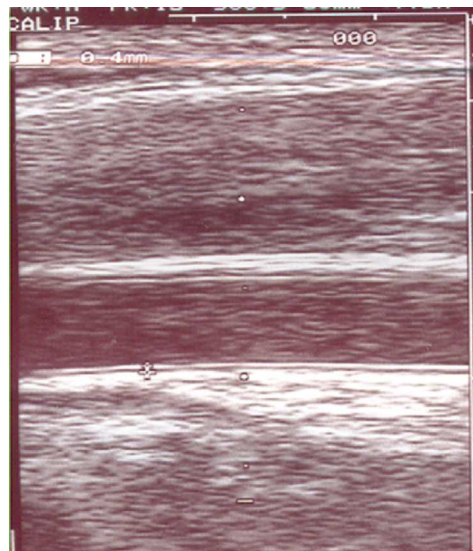


Abb. 2: Darstellung der Intima-Media-Dicke der A. carotis communis im B-Mode-Sonogramm

2.2.4 Oraler Glucosetoleranztest (oGTT)

Testbeginn war grundsätzlich morgens zwischen 8.00 Uhr und 9.00 Uhr. Dazu mussten die Probandinnen nüchtern erscheinen, das heißt eine Nahrungskarenz von mindestens 10 Stunden eingehalten haben. Während des Tests wurden Nahrungsaufnahme und körperliche Anstrengung vermieden. Bei gesunden Probandinnen mit intaktem Menstruationszyklus fand die Untersuchung in der frühen Follikelphase (2.-5. Tag) statt. Bei bestehender Oligo- bzw.

Amenorrhoe erfolgte der oGTT zu einem unbestimmten Zeitpunkt. Zu Beginn des Tests wurde für die Venenblutentnahmen eine Verweilkanüle in eine Vene der Ellenbeuge oder des Unterarms eingebracht. Die basale Blutentnahme erfolgte zur Bestimmung folgender Parameter:

- totales Testosteron, freies Testosteron, DHEAS, Androstendion, Estrogen, FSH, LH, SHBG
- Prolaktin, TSH, fT4, T3, 17OH-Progesteron
- Lipidstatus (Triglyceride, LDL-, HDL- und Gesamtcholesterol), freie Fettsäuren
- Fibrinogen, Homocystein
- hochsensitives CRP, HbA1c, IGF1
- Basalwerte von Glucose, Insulin und C-Peptid aus Serum
- ADMA, SDMA und L-Arginin
- Leptin, Interleukin 6

Nach Gabe einer Glucoselösung (75 g in 300 ml Wasser) erfolgten im Intervall von jeweils 30 Minuten vier weitere Blutentnahmen zur Verlaufsbestimmung der Serumkonzentration von Glucose, Insulin und C-Peptid nach Glucosebelastung. Die Gesamtdauer des oGTT betrug somit 120 Minuten.

2.3 Analytik

2.3.1 Aufbereitung der Blutproben

Nach den Blutentnahmen erfolgte eine sofortige Kühlung der Blutproben. Plasma und Serum wurden innerhalb von einer Stunde nach 5-minütiger Zentrifugation (1000 U/min, Biofuge 22R, Heraeus Sepatech) separiert und anschließend bei -20 °C gekühlt.

2.3.2 Bestimmung der einzelnen Laborparameter

Es wurden Reagenzien und Eichgeräte von der Firma Roche Diagnostics (Mannheim, Deutschland) verwendet. Die zur Bestimmung der Laborparameter verwendeten Geräte und Testprinzipien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tab.2: Bestimmungsmethoden und Variationskoeffizienten für die untersuchten Parameter

Parameter	intra-assay CV %	inter-assay CV %	Gerät; Testprinzip; Firma
Triglyceride	0,51	0,7	Hitachi 911; enzymatisches Testverfahren; Roche Diagnostics, Mannheim
Cholesterol	0,81	0,7	
HDL	1,6	5	
LDL			LDL berechnet (Friedwald-Formel)
Freie Fettsäuren	1,1	2,7	Hitachi 911; Wako Chemikals GmbH; Neuss
Adiponectin	3,3	5,1	MILENIA Kinetic analyser; ELISA (Enzyme-linkend immunosorbent assay); BioCat GmbH, Heidelberg
Interleukin 6	6,9	5,5	Immunolite 2000; ELISA; R&D Systems assays
Leptin	3,2	5,7	Gammacounter, Radioimmunassay (RIA); Fa. DSL; Sinsheim
Glucose	1	1	Modular; GOD-Methode; Roche Diagnostics, Mannheim
hs-CRP	1,5	1,5	Hitachi 917; Immunturbidimetrie; Roche Diagnostics, Mannheim
ADMA	< 3	< 3	cation exchange solid phase extraction (Festphasenextraktion) HPLC
SDMA	< 3	< 3	
L-Arginin	< 3	< 3	
Insulin	3	4,1	B-Insulin IRMA; Bio-RAD; Frankreich; Radioimmunassay (RIA); Gammacounter
HbA1c	3	3	Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC); BIO-RAD Laboratories GmbH, München
LH	3,8	7	Immolute 2000; Chemilumineszenzmarkiertes Enzymimmunoassay; Biermann GmbH Bad Nauheim
FSH	2,7	6	
SHBG	2,91	5	
DHEAS	9,65	7	
C-Peptid	6,79	3	
Testosteron	6,7	4	Gammacounter; Radioimmunassay (RIA); Biermann GmbH, Bad Nauheim
f Testosteron	9	5	
Androstendion	5	9	
Homocystein	5	5	HPLC; Derivatisierung und Fluoreszenzmessung; house-Methode
Fibrinogen	2	4	STA EVOLUTION (Roche Diagnostics, Mannheim), Koagulometrie, Technoclone GmbH,Wien

2.4 Methoden zur Bestimmung der Insulinresistenz

Als Goldstandard zur Bestimmung der Insulinresistenz wird der euglykämische hyperinsulinämische Clamp Test nach de Fronzo (41) angesehen. Nach Bestimmung der basalen Nüchtern-glucose im Serum, wird dem Probanden kontinuierlich Insulin intravenös über einen Perfusor gegeben bis ein hyperinsulinämisches Plateau erreicht ist. Zusätzlich wird Glucose infundiert, um den Blutzuckerspiegel im Normbereich zu halten. Sobald ein konstantes Fließgleichgewicht erreicht ist, entspricht die infundierte Glucose der vom Körper verstoffwechselten Glucose und ist somit ein Maß für die Empfindlichkeit auf Insulin. Da der Euglykämische Hyperinsulinämische Clamp-Test für den täglichen Routineeinsatz zu aufwendig ist, sind einfachere Methoden zur Bestimmung der Insulinresistenz und Insulinsensitivität entwickelt worden, die gut mit dem Clamp-Test korrelieren. Für die Abschätzung der Insulinresistenz ist lediglich eine Nüchternblutentnahme notwendig.

Nach Bestimmung der Nüchternwerte für Glucose und Insulin aus Serum wurde zur Beurteilung der Insulinresistenz der Homeostasis Model Assessment Index (HOMA) verwendet (95). Die Korrelation zum Clamp-Test beträgt $r = 0,60$ (71).

$$HOMA-IR = [(Nüchterninsulin \mu U/ml [IU/l]) * Nüchtern-glucose [mmol/l] / 22,5]$$

pathologisch > 2, Frauen über 35 Jahre > 2,6

Mit der Durchführung des oralen Glucosetoleranztests konnten zusätzlich Informationen über die Kinetik des Insulinstieges und über das Vorliegen einer pathologischen Glucosetoleranz gewonnen werden. Um Auskunft über die Gesamtmenge an Glucose und Insulin während des oGTT zu erhalten, wurde die area under the curve (AUC) ermittelt. Zur Bestimmung der AUC werden die Flächen unter den jeweiligen Kurven für Insulin und Glucose durch Addition einzelner trapezförmiger Teilflächen berechnet:

$$AUC (Glucose) = 30 * (0,5 * Glc 0' + Glc 30' + Glc 60' + Glc 90' + 0,5 * Glc 120')$$

$$AUC (Insulin) = 30 * (0,5 * Ins 0' + Ins 30' + Ins 60' + Ins 90' + 0,5 * Ins 120')$$

Glc = Glucose [mmol/l]

Ins = Insulin [pmol/l]

Ciampelli et al. (2005) zeigten als erste Arbeitsgruppe die gute Aussagefähigkeit für die Einschätzung der Insulinresistenz durch Bestimmung der AUC-Insulin bei Frauen mit PCOS verglichen mit dem euglykämischen hyperinsulinämischen Clamp-Test (31).

Für die Bestimmung der Insulinsensitivität wurde folgende Formel verwendet (4):

$$AUC\ Glucose/Insulin\ ratio = AUC\ (Glucose)[mg/dl] / AUC\ (Insulin)[pmol/l]$$

Die Bestimmung des freien Androgenindex erfolgte mittels folgender Formel:

$$FAI = (Testosteron / SHBG) * 100$$

2.5 Statistik

Alle Ergebnisse wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als Signifikanzgrenze festgelegt. Da einige Variablen, einschließlich ADMA sich nach Darstellung in Form von Histogrammen und im Kolmogorov-Smirnoff-Test als nicht normalverteilt herausstellten, wurden für die nachfolgenden Untersuchungen grundsätzlich nichtparametrische Testverfahren eingesetzt. Unterschiede zwischen der PCOS-Gruppe und der Kontrollgruppe und die Unterschiede zwischen der PCOS-Gruppe und der mit Metformin behandelten Untergruppe wurden mittels Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests berechnet. Der Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen Variablen bei Frauen mit PCOS und der Kontrollgruppe wurde durch die nichtparametrische Korrelationsanalyse nach Spearman untersucht. Die Untersuchung der Veränderung der Variablen nach Metformintherapie erfolgte mittels Korrelationsanalyse.

Parameter, die statistisch signifikant mit dem ADMA-Spiegel korrelierten, wurden nachfolgend in ein lineares Regressionsmodell eingesetzt, um die gemeinsame Wirkung mehrerer unterschiedlicher Parameter auf den ADMA-Spiegel zu erfassen. Es wurde eine schrittweise multiple Regressionsanalyse mit ADMA als abhängige Variable verwendet. Die Unterschiede vor und nach Metformintherapie wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Tests analysiert. Bei allen statistischen Analysen wurde die SPSS version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) verwendet. Da der ADMA-Spiegel die Hauptvariable in dieser Arbeit darstellte, erfolgte zur Beurteilung des Unterschiedes der ADMA-Spiegel zwischen PCOS und der Kontrollgruppe eine ANCOVA mit dem BMI als Kovariable.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Querschnittsstudie

3.1.1 Anthropometrische Daten

Die Gruppe der Frauen mit PCOS unterschied sich weder in Alter und BMI noch in der waist-to-hip ratio signifikant von der Kontrollgruppe. Während sich in der PCOS-Gruppe 15 Frauen mit BMI < 25 fanden, waren in der Kontrollgruppe 5 Frauen normgewichtig.

Tab. 3: Vergleich anthropometrischer Daten der PCOS-Gruppe und der Kontrollgruppe

	PCOS (n=83)	Kontrollgruppe (n=39)	p-Wert
Alter (a)	27,8 ± 4,7	27,8 ± 5,6	0,785
BMI (kg/m ²)	30,4 ± 5,9	29,1 ± 4,8	0,140
WHR	0,82 ± 0,07	0,80 ± 0,04	0,191

3.1.2 Androgenstatus

Sowohl Gesamttestosteron ($2,21 \pm 1,44$ vs. $1,32 \pm 0,62$; $p < 0,001$) und freies Testosteron ($2,41 \pm 1,31$ vs. $1,10 \pm 0,58$; $p < 0,001$), als auch die Spiegel von Androstendion ($3,61 \pm 1,43$ vs. $2,69 \pm 1,10$; $p = 0,001$) waren in der Gruppe der Frauen mit PCOS signifikant erhöht.

Bei Frauen mit PCOS bestanden signifikant erhöhte LH-Spiegel ($9,5 \pm 7,7$ vs. $4,5 \pm 3,7$; $p < 0,001$). Sowohl DHEAS ($5,0 \pm 2,7$ vs. $5,8 \pm 2,2$; $p = 0,035$) als auch SHBG ($36,2 \pm 21,4$ vs. $49,0 \pm 25,8$; $p < 0,001$) waren in der PCOS-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe niedriger. Damit verbunden zeigte sich, berechnet durch die ermittelten Werte von SHBG und Gesamttestosteron, ein signifikant erhöhter Androgenindex ($8,51 \pm 7,93$ vs. $3,18 \pm 1,68$; $p < 0,001$) bei den Frauen mit PCOS. Ebenso fand sich bei dieser Gruppe ein deutlich erhöhter Ferriman-Gallwey score ($6,3 \pm 3,8$ vs. $1,3 \pm 0,7$; $p < 0,001$).

Tab. 4: Hormonstatus der PCOS-Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe

Hormone	PCOS (n=83)	Kontrollgruppe (n=39)	p-Wert
Testosteron (nmol/l)	2,21 ± 1,44	1,32 ± 0,62	<0,001
freies Testosteron (pg/ml)	2,41 ± 1,31	1,10 ± 0,58	<0,001
DHEAS (µmol/l)	5,0 ± 2,7	5,8 ± 2,2	0,035
Androstendion (ng/ml)	3,61 ± 1,43	2,69 ± 1,10	0,001
SHBG (nmol/l)	36,2 ± 21,4	49,0 ± 25,8	<0,001
FAI	8,51 ± 7,93	3,18 ± 1,68	<0,001
FSH (IU/l)	5,9 ± 2,6	5,9 ± 2,3	0,686
LH (IU/l)	9,5 ± 7,7	4,5 ± 3,7	<0,001
Ferriman-Gallwey score	6,3 ± 3,8	1,3 ± 0,7	<0,001

3.1.3 Metabolische Parameter

Die mittleren Nüchternglucosespiegel lagen sowohl in der PCOS als auch in der Kontrollgruppe in einem ähnlichen Bereich ($5,0 \pm 0,7$ vs. $4,8 \pm 0,6$; $p = 0,144$). Fünf Frauen der PCOS-Gruppe und zwei Frauen der Kontrollgruppe wiesen eine gestörte Glucosetoleranz mit Nüchternglucosespiegeln $\geq 6,1$ mol/l auf. Die AUC-Glucose war aber in der PCOS-Gruppe erhöht ($820,8 \pm 171,1$ vs. $750,8 \pm 165,0$; $p = 0,038$). Ebenso waren sowohl der Nüchterninsulinspiegel ($77,8 \pm 49,9$ vs. $47,4 \pm 21,7$; $p < 0,001$), als auch die Werte für AUC-Insulin (71885 ± 57549 vs. 32050 ± 16329 ; $p < 0,001$) in der PCOS-Gruppe signifikant erhöht. Weiterhin zeigten sich signifikant erhöhte Spiegel von Cholesterol ($5,00 \pm 0,93$ vs. $4,28 \pm 0,83$; $p < 0,001$), LDL-Cholesterol ($3,07 \pm 0,73$ vs. $2,37 \pm 0,66$; $p < 0,001$), Triglyceriden ($1,39 \pm 0,78$ vs. $0,90 \pm 0,46$; $p < 0,001$) und freien Fettsäuren ($0,63 \pm 0,23$ vs. $0,55 \pm 0,22$; $p = 0,029$) und signifikant erniedrigtes HDL-Cholesterol ($1,39 \pm 0,56$ vs. $1,50 \pm 0,31$; $p < 0,001$) bei der PCOS-Gruppe. Auch der HbA1c-Wert war bei Frauen mit PCOS erhöht. Kein signifikanter Gruppenunterschied bestand hinsichtlich des Homocystein-spiegels.

Tab. 5: Ergebnisse des oGTT und metabolische Parameter der PCOS-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe

metabolische Parameter	PCOS (n=83)	Kontrollgruppe (n=39)	p-Wert
Insulin 0' (pmol/l)	77,8 ± 49,9	47,4 ± 21,7	<0,001
Insulin 30'(pmol/l)	537,7 ± 402,8	322,3 ± 209,8	<0,001
Insulin 60' (pmol/l)	757,4 ± 612,9	361,7 ± 204,1	<0,001
Insulin 90' (pmol/l)	723,4 ± 713,3	261,5 ± 154,1	<0,001
Insulin 120'(pmol/l)	677,6 ± 746,9	198,2 ± 154,9	<0,001
AUC _{Insulin} 0-120 min	71885 ± 57549	32050 ± 16329	<0,001
Nüchtern-C-Peptid	914 ± 419	665 ± 340	0,001
Glucose 0' (mmol/l)	5,0 ± 0,7	4,8 ± 0,6	0,144
Glucose 30'(mmol/l)	7,5 ± 1,5	7,3 ± 1,5	0,537
Glucose 60'(mmol/l)	7,7 ± 2,2	6,5 ± 2,0	0,004
Glucose 90'(mmol/l)	6,7 ± 1,9	6,0 ± 1,6	0,075
Glucose 120'(mmol/l)	6,0 ± 1,5	5,7 ± 1,4	0,223
AUC _{Glucose}	820,8 ± 171,1	750,8 ± 165,0	0,038
AUC _{Glucose} / AUC _{Insulin}	0,321 ± 0,202	0,503 ± 0,215	<0,001
HOMA-IR	2,48 ± 1,90	1,44 ± 0,81	<0,001
HBA1c (%)	5,41 ± 0,39	5,25 ± 0,32	0,021
Cholesterol (mmol/l)	5,00 ± 0,93	4,28 ± 0,83	<0,001
HDL-Cholesterol (mmo/l)	1,39 ± 0,56	1,50 ± 0,31	0,005
LDL-Cholesterol (mmo/l)	3,07 ± 0,73	2,37 ± 0,66	<0,001
Triglyceride (mmol/l)	1,39 ± 0,78	0,90 ± 0,46	<0,001
Freie Fettsäuren (mmol/l)	0,63 ± 0,23	0,55 ± 0,22	0,029
IGF1 (ng/ml)	165,2 ± 59,3	214,5 ± 68,3	<0,001
Homocystein (µmol/l)	9,3 ± 3,2	8,5 ± 2,1	0,155

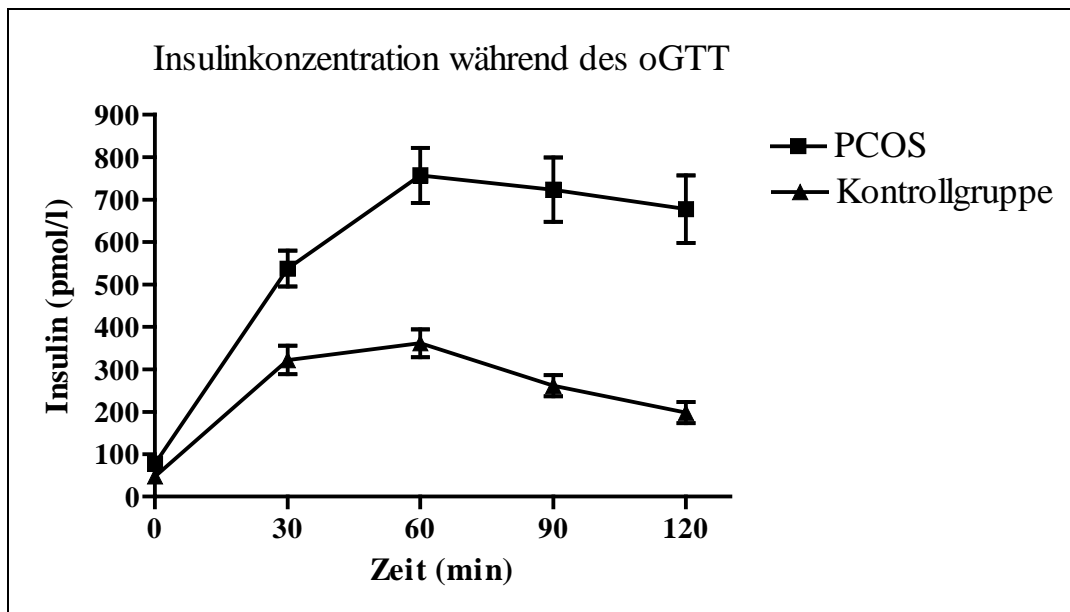


Abb. 3: Insulinkonzentration der Vergleichsgruppen während des oGTT
(Mittelwerte mit Standardfehler des Mittelwertes)

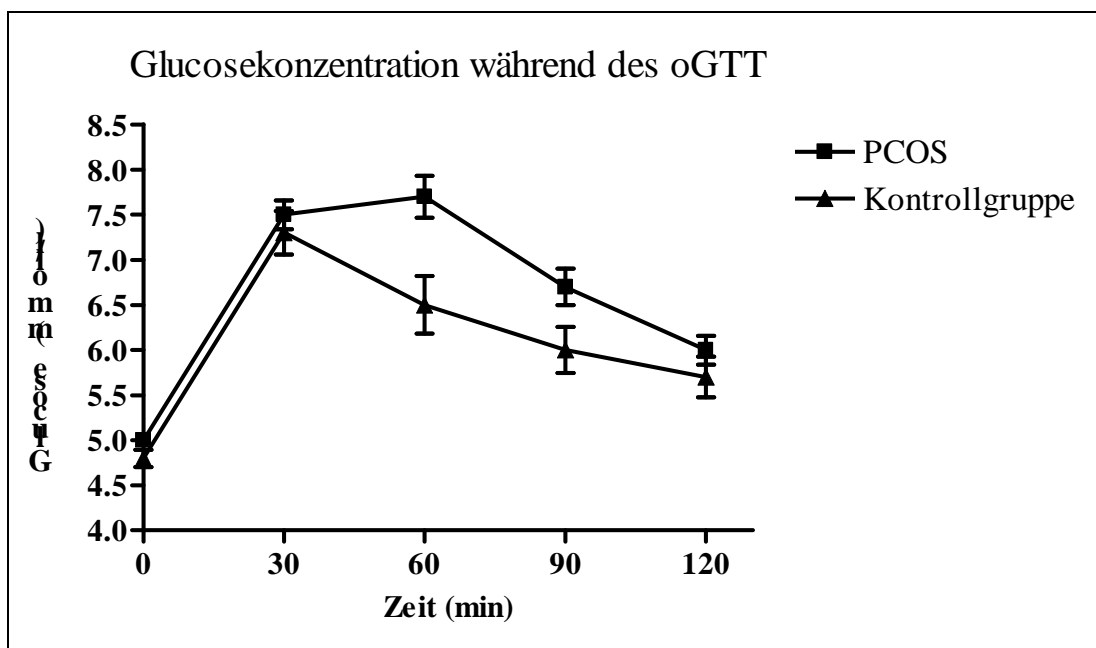


Abb. 4: Glucosekonzentration der Vergleichsgruppen während des oGTT
(Mittelwerte mit Standardfehler des Mittelwertes)

3.1.4 Kardiovaskuläre Parameter und ADMA

Sowohl der systolische ($123,4 \pm 9,0$ vs. $117,1 \pm 8,8$; $p < 0,001$), als auch der diastolische Blutdruck ($76,9 \pm 7,36$ vs. $74,6 \pm 6,9$; $p = 0,028$) lagen in der PCOS-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

Der ADMA-Spiegel war in der PCOS-Gruppe verglichen mit der gesunden Vergleichsgruppe signifikant erhöht ($0,565 \pm 0,150$ vs. $0,502 \pm 0,105$; $p = 0,024$). Da sich der BMI zum einen in der unten dargestellten Korrelationsanalyse als wesentliche Einflussgröße des ADMA-Wertes herausstellte und zum anderen in der Kontrollgruppe etwas niedriger lag (nicht signifikant), wurde für den Vergleich des ADMA-Wertes zwischen den Gruppen zusätzlich eine ANCOVA mit dem BMI als Kovariate durchgeführt. Auch hiernach war der ADMA-Spiegel in der Gruppe der Frauen mit PCOS signifikant höher ($p = 0,035$).

Der Arginin/ADMA-Quotient war in der Gruppe der Frauen mit PCOS deutlich zugunsten des ADMA-Spiegels verschoben ($159,9 \pm 43,6$ vs. $195,1 \pm 74,7$; $p = 0,028$). Weiterhin gab es einen signifikanten Unterschied der IMT ($0,48 \pm 0,07$ vs. $0,42 \pm 0,05$; $p < 0,001$), wobei Frauen mit PCOS deutlich erhöhte Werte für die IMT aufwiesen.

Tab. 6: Kardiovaskuläre Parameter und ADMA in der PCOS-Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe

Kardiovaskuläre Parameter	PCOS (n=83)	Kontrollgruppe (n=39)	p-Wert
Systolischer RR (mmHg)	$123,4 \pm 9,0$	$117,1 \pm 8,8$	$<0,001$
Diastolischer RR (mmHg)	$76,9 \pm 7,36$	$74,6 \pm 6,9$	$0,028$
IMT (mm)	$0,48 \pm 0,07$	$0,42 \pm 0,05$	$<0,001$
ADMA ($\mu\text{mol/l}$)	$0,565 \pm 0,150$	$0,502 \pm 0,105$	$0,024^*$
SDMA ($\mu\text{mol/l}$)	$0,451 \pm 0,098$	$0,462 \pm 0,093$	$0,447$
L-Arginin ($\mu\text{mol/l}$)	$88,3 \pm 26,2$	$94,4 \pm 29,5$	$0,450$
Arg/ADMA	$159,9 \pm 43,6$	$195,1 \pm 74,7$	$0,028$

* $p = 0,035$ nach Adjustierung des BMI (ANCOVA mit BMI als Kovariate)

3.1.5 Inflammatorische Parameter und Gerinnungsfaktoren

Im Rahmen der Untersuchung inflammatorischer Parameter fiel ein signifikanter Unterschied von hs-CRP ($3,26 \pm 2,33$ vs. $1,61 \pm 1,36$; $p < 0,001$) mit erhöhten Werten in der PCOS-Gruppe auf. Keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigten sich für IL-6 und Leptin. Fibrinogen ($3,4 \pm 0,68$ vs. $2,95 \pm 0,82$; $p = 0,003$) war in der PCOS-Gruppe signifikant erhöht.

Tab. 7: Inflammatorische Parameter, Gerinnungsfaktoren und Leptin in der PCOS-Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe

	PCOS (n=83)	Kontrollgruppe (n=39)	p-Wert
hs-CRP (mg/l)	$3,26 \pm 2,33$	$1,61 \pm 1,36$	$< 0,001$
IL-6 (pg/ml)	$1,65 \pm 1,10$	$1,62 \pm 1,52$	0,182
Leptin (ng/ml)	$21,9 \pm 8,8$	$18,9 \pm 10,1$	0,069
Fibrinogen (g/l)	$3,4 \pm 0,68$	$2,95 \pm 0,82$	0,003

3.1.6 Korrelationsanalyse für ADMA

Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse für ADMA unterscheiden sich teilweise zwischen der PCOS-Gruppe und der Kontrollgruppe. Sie werden in der Tabelle 8 übersichtlich dargestellt. In der PCOS-Gruppe korrelierte die ADMA-Plasmakonzentration positiv mit dem BMI ($r = 0,353$; $p = 0,001$), dem Nüchterninsulin ($r = 0,405$; $p = 0,001$), dem Nüchtern-C-Peptid ($r = 0,348$; $p = 0,001$) und dem HOMA-IR ($r = 0,374$; $p < 0,001$). Schwächere positive Korrelationen bestanden mit der IMT ($r = 0,249$; $p = 0,023$) und dem HbA1c ($r = 0,267$; $p = 0,015$). Hinsichtlich der Androgene konnte eine positive Korrelation für das freie Testosteron ($r = 0,260$; $p = 0,018$) und den freien Androgenindex ($r = 0,331$; $p = 0,002$) festgestellt werden. Während sich für die inflammatorischen Parameter keine Korrelation mit dem ADMA-Wert in der PCOS-Gruppe zeigten, war in der aus zumeist übergewichtigen jungen Frauen bestehenden Kontrollgruppe eine positive Korrelation zwischen dem hs-CRP-Wert und dem ADMA-Spiegel auffällig ($r = 0,423$; $p = 0,007$). Eine schwache positive Korrelation bestand in der Kontrollgruppe zum Testosteron ($r = 0,364$; $p = 0,023$). Eine negative Korrelation zu ADMA ließ sich für das HDL-Cholesterol ($r = - 0,344$; $p = 0,032$) nachweisen.

Tab. 8: Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen ADMA-Spiegel und hormonellen und metabolischen Parametern

	PCOS (n = 83)		Kontrollgruppe (n = 39)	
	r	p-Wert	r	p-Wert
BMI	0,353	0,001	0,179	0,276
WHR	0,221	0,044	- 0,001	0,996
Testosteron	0,095	0,391	0,364	0,023
Freies Testosteron	0,260	0,018	0,232	0,156
FAI	0,331	0,002	0,268	0,100
Nüchterninsulin	0,405	< 0,001	0,092	0,578
AUC _{Insulin}	0,327	0,003	0,017	0,918
Nüchtern C-Peptid	0,348	0,001	0,033	0,843
HOMA-IR	0,374	< 0,001	0,135	0,412
AUC _{Glucose} /AUC _{Insulin}	- 0,291	0,008	- 0,114	0,490
Triglyceride	0,214	0,052	0,308	0,057
HDL-Cholesterol	- 0,093	0,404	- 0,344	0,032
HbA1c	0,267	0,015	< 0,001	1,000
IL-6	0,158	0,154	0,276	0,089
hs-CRP	0,097	0,384	0,423	0,007
Homocystein	- 0,004	0,972	0,319	0,048
IMT	0,249	0,023	0,097	0,558

3.1.7 Regressionsanalyse

In die für die PCOS-Gruppe durchgeführte schrittweise multiple Regressionsanalyse mit ADMA als abhängiger Variable wurden BMI, WHR, freies Testosteron, FAI, Nüchterninsulin, G/I-Area, HbA1c und IMT eingeschlossen. Hierbei zeigte sich ein positiver Zusammenhang zu dem Nüchterninsulin-Spiegel und der IMT.

In der Kontrollgruppe war Homocystein der wichtigste Prädiktor der ADMA-Plasmakonzentration. Die Ergebnisse der Regressionsanalyse werden in der Tabelle 9 dargestellt.

Tab. 9: Ergebnisse der schrittweisen multiplen linearen Regressionsanalyse in der PCOS-Gruppe und in der Kontrollgruppe

Modell/ Variable	B	Beta	p-Wert
<i>PCOS</i>			
ADMA (Modell 1)			
Nüchterninsulin	0,001	0,413	< 0,001
Konstante	0,468		
ADMA (Modell 2)			
Nüchterninsulin	0,001	0,389	< 0,001
IMT	0,560	0,246	0,015
Konstante	0,206		
<i>Kontrollgruppe</i>			
ADMA (Modell 1)			
hs-CRP	0,033	0,434	0,006
Konstante	0,629		
ADMA (Modell 2)			
hs-CRP	0,031	0,405	0,007
Homocystein	0,015	0,299	0,042
Konstante	0,459		

3.2 Ergebnisse nach Metformintherapie

Bei insgesamt 34 Frauen mit PCOS wurde mit einer Metformintherapie begonnen. Davon erfüllten 21 Patientinnen das Protokoll, so dass diese nach 6-monatiger Therapie mit Metformin erneut hinsichtlich metabolischer, endokriner und kardiovaskulärer Parameter untersucht werden konnten. Ursachen für einen Ausschluss aus der prospektiven Studie waren gastrointestinale Nebenwirkungen (n = 4), Schwangerschaft unter Therapie (n = 5) und Incompliance (n = 2) oder gänzlicher Abbruch des Kontaktes (n = 2).

3.2.1 Anthropometrische Daten vor und nach Metformintherapie

Nach 6 Monaten Metformintherapie sank der mittlere BMI signifikant ($32,8 \pm 6,1$ vs. $31,4 \pm 5,9$; $p = 0,003$) ohne Beeinflussung der WHR.

Tab. 10: Vergleich von BMI und WHR vor und nach Metformintherapie

	vor Metformin	nach Metformin	p-Wert
BMI (kg/m ²)	$32,8 \pm 6,1$	$31,4 \pm 5,9$	0,003
WHR	$0,82 \pm 0,10$	$0,80 \pm 0,07$	0,414

3.2.2 Auswirkung der Metformintherapie auf den Androgenstatus

Unter Metformintherapie kam es zu einer deutlichen Abnahme von Testosteron ($1,96 \pm 0,86$ vs. $1,38 \pm 0,47$; $p = 0,003$), freiem Testosteron ($2,15 \pm 1,10$ vs. $1,41 \pm 0,60$; $p = 0,002$) und freiem Androgenindex ($7,35 \pm 4,69$ vs. $4,92 \pm 2,42$; $p = 0,006$). Die Abnahme von Androstendion und LH hingegen war nicht signifikant. Auch der leichte Anstieg von SHBG und DHEAS erreichte keine Signifikanz. Es kam zu keiner signifikanten Beeinflussung des Hirsutismus ermittelt durch den Ferriman-Gallwey score ($6,5 \pm 3,3$ vs. $5,9 \pm 2,4$; $p = 0,142$).

Tab.11: Vergleich des Hormonstatus vor und nach Metformintherapie

Hormone	vor Metformin	nach Metformin	p-Wert
Testosteron (nmol/l)	$1,96 \pm 0,86$	$1,38 \pm 0,47$	0,003
freies Testosteron (pg/ml)	$2,15 \pm 1,10$	$1,41 \pm 0,60$	0,002
DHEAS (μ mol/l)	$4,19 \pm 1,86$	$4,97 \pm 2,47$	0,016
Androstendion (ng/ml)	$3,10 \pm 0,92$	$2,85 \pm 1,05$	0,263
SHBG (nmol/l)	$33,8 \pm 18,6$	$40,2 \pm 36,2$	0,848
FAI	$7,35 \pm 4,69$	$4,92 \pm 2,42$	0,006
FSH (IU/l)	$5,1 \pm 1,7$	$4,8 \pm 2,0$	0,390
LH (IU/l)	$9,1 \pm 8,2$	$6,8 \pm 5,2$	0,204
Ferriman-Gallwey score	$6,5 \pm 3,3$	$5,9 \pm 2,4$	0,142

3.2.3 Metabolische Parameter nach Metformintherapie

Eine Verbesserung der Insulinsensitivität war durch die Abnahme des HOMA-IR ($2,30 \pm 1,13$ vs. $1,93 \pm 0,84$; $p = 0,099$), der AUC-Insulin (74429 ± 51304 vs. 60910 ± 32104 ; $p = 0,092$) und des Nüchterninsulinspiegels ($74,7 \pm 34,5$ vs. $67,9 \pm 31,9$; $p = 0,237$) zu erkennen. Diese erreichte jedoch keine Signifikanz. Eine signifikante Abnahme des Nüchternglucosespiegels konnte nach Metformintherapie festgestellt werden ($5,0 \pm 0,5$ vs. $4,7 \pm 0,4$; $p = 0,025$). Die Metformintherapie beeinflusste das Lipidprofil nicht. Im Gegensatz dazu kam es zu einer signifikanten Abnahme des Homocysteinspiegels ($9,3 \pm 1,7$ vs. $7,2 \pm 1,4$; $p = 0,001$).

Tab. 12: Vergleich metabolischer Parameter und oGTT vor und nach Metformintherapie

metabolische Parameter	vor Metformin	nach Metformin	p-Wert
Insulin 0' (pmol/l)	$74,7 \pm 34,5$	$67,9 \pm 31,9$	0,237
Insulin 30' (pmol/l)	$516,9 \pm 251,2$	$488,8 \pm 230,8$	0,251
Insulin 60' (pmol/l)	$757,5 \pm 566,6$	$565,9 \pm 271,2$	0,099
Insulin 90' (pmol/l)	$842,5 \pm 844,4$	$658,1 \pm 474,4$	0,305
Insulin 120' (pmol/l)	$653,5 \pm 590,9$	$645,0 \pm 461,2$	0,681
AUC _{Insulin} 0-120 min	74429 ± 51304	60910 ± 32104	0,092
Nüchtern-C-Peptid	$927,5 \pm 383,1$	$1004,1 \pm 324,7$	0,498
S _{Glucose} 0' (mmol/l)	$5,0 \pm 0,5$	$4,7 \pm 0,4$	0,025
S _{Glucose} 30' (mmol/l)	$7,8 \pm 1,3$	$8,4 \pm 1,8$	0,274
S _{Glucose} 60' (mmol/l)	$8,1 \pm 1,9$	$8,4 \pm 2,7$	0,626
S _{Glucose} 90' (mmol/l)	$7,2 \pm 1,9$	$7,6 \pm 2,0$	0,385
S _{Glucose} 120' (mmol/l)	$6,3 \pm 1,5$	$6,6 \pm 1,6$	0,305
AUC _{Glucose}	$860,8 \pm 143,8$	$898,9 \pm 203,6$	0,322
AUC _{Glucose} /AUC _{Insulin}	$0,297 \pm 0,169$	$0,330 \pm 0,153$	0,205
HOMA-IR	$2,30 \pm 1,13$	$1,93 \pm 0,84$	0,099
HbA1c %	$5,51 \pm 0,41$	$5,63 \pm 0,87$	0,955
Cholesterol (mmol/l)	$4,69 \pm 1,21$	$4,77 \pm 1,142$	0,903
HDL-Cholesterol(mmol/l)	$1,51 \pm 0,93$	$1,28 \pm 0,39$	0,955
LDL-Cholesterol (mmol/l)	$2,93 \pm ,81$	$2,78 \pm 0,93$	0,217
Triglyzeride (mmol/l)	$1,26 \pm 0,75$	$1,47 \pm 0,77$	0,058
Freie Fettsäuren (mmol/l)	$0,60 \pm 0,20$	$0,58 \pm 0,18$	0,350
IGF1(ng/ml)	$147,5 \pm 42,5$	$171,9 \pm 60,8$	0,088
Homocystein (μ mol/l)	$9,3 \pm 1,7$	$7,2 \pm 1,4$	0,001

3.2.4 Kardiovaskuläre Parameter und ADMA vor und nach Metformintherapie

Unter Metformintherapie kam es zu einer signifikanten Abnahme von ADMA ($0,534 \pm 0,063$ vs. $0,456 \pm 0,093$; $p = 0,013$) und SDMA ($0,450 \pm 0,087$ vs. $0,404 \pm 0,102$; $p = 0,033$). Auch die IMT ($0,49 \pm 0,07$ vs. $0,48 \pm 0,07$; $p = 0,044$) und der systolische Blutdruck ($123,6 \pm 5,7$ vs. $120,2 \pm 8,0$; $p = 0,033$) verbesserten sich signifikant. Der L-Argininspiegel und der Arginin/ADMA-Quotient wurden nicht signifikant beeinflusst.

Tab. 13.: Vergleich kardiovaskulärer Parameter und ADMA vor und nach Metformintherapie

kardiovaskuläre Parameter	vor Metformin	nach Metformin	p Wert
Systolischer RR (mmHg)	$123,6 \pm 5,7$	$120,2 \pm 8,0$	0,033
Diastolischer RR (mmHg).	$78,8 \pm 5,5$	$76,4 \pm 4,7$	0,093
IMT (mm)	$0,49 \pm 0,07$	$0,48 \pm 0,07$	0,044
ADMA ($\mu\text{mol/l}$)	$0,534 \pm 0,063$	$0,456 \pm 0,093$	0,013
SDMA ($\mu\text{mol/l}$)	$0,450 \pm 0,087$	$0,404 \pm 0,102$	0,033
L-Arginin ($\mu\text{mol/l}$)	$89,7 \pm 22,9$	$83,8 \pm 27,3$	0,140
Arginin/ ADMA	$168,4 \pm 39,9$	$188,9 \pm 60,1$	0,140

3.2.5 Inflammatorische Parameter, Leptin und Fibrinogen nach Metformintherapie

Aus Tabelle 14 wird deutlich, dass sowohl die inflammatorischen Parameter, als auch der Leptin- und Fibrinogenspiegel durch die Metformintherapie unbeeinflusst blieben.

Tab. 14.: Vergleich von inflammatorischen Parametern, Leptin und Fibrinogen vor und nach Metformintherapie

	vor Metformin	nach Metformin	p-Wert
hs-CRP (mg/l)	$4,0 \pm 3,0$	$4,0 \pm 2,2$	0,651
IL-6 (pg/ml)	$1,85 \pm 1,21$	$2,11 \pm 1,00$	0,322
Leptin (ng/ml)	$25,8 \pm 8,7$	$23,3 \pm 7,2$	0,187
Fibrinogen (g/l)	$3,45 \pm 0,69$	$3,76 \pm 0,95$	0,093

4 Diskussion

In verschiedenen Studien konnte ein ungünstiges kardiovaskuläres Risikoprofil für Frauen mit einem PCOS nachgewiesen werden. ADMA hat als endogener Inhibitor der NO-Synthese eine wichtige Bedeutung für die Entstehung einer endothelialen Dysfunktion und gilt inzwischen als unabhängiger Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse. Bislang lagen bezüglich ADMA keine Daten für Frauen mit einem PCOS vor. In der vorliegenden Arbeit wurde daher ADMA bei Frauen mit einem PCOS und bei gesunden Kontrollpersonen untersucht und mit verschiedenen metabolischen und endokrinen Parametern in Beziehung gesetzt. Des Weiteren wurde der Einfluss einer Therapie mit Metformin auf diese Parameter erfasst.

4.1 Metabolische und endokrine Parameter bei Frauen mit PCOS

Die Untersuchung des Hormonprofils ergab in der PCOS-Gruppe den typischen Befund einer Hyperandrogenämie mit signifikant erhöhten Spiegeln von freiem Testosteron, Gesamttestosteron und Androstendion. Passend dazu war in dieser Gruppe der Androgenindex aufgrund eines höheren Anteils an freiem Testosteron bei zusätzlich vermindert in der Leber produziertem SHBG signifikant erhöht. Des Weiteren konnte eine vermehrte Androgenwirkung in Form eines Hirsutismus bei Frauen mit PCOS nachgewiesen werden.

Trotz vergleichbarer anthropometrischer Parameter hinsichtlich Alter, BMI und WHR war bei Frauen mit einem PCOS in dieser Studie die Insulinsensitivität deutlich vermindert. Dies konnte bereits anhand der Basalwerte für Insulin und Glucose durch Berechnung des HOMA-IR gezeigt werden. Aber auch die aus dem oGTT errechneten Indices, wie AUC-Insulin und AUC-Glucose brachten dies zum Ausdruck. Damit sind die hier erhobenen Daten in guter Übereinstimmung mit zahlreichen Arbeiten, die eine verminderte Insulinsensitivität bei Frauen mit einem PCOS nachweisen (48). Allerdings zeigen nicht alle Untersuchungen bei Frauen mit einem PCOS eine Verminderung der Insulinsensitivität (153).

Ähnlich den Ergebnissen anderer Studien wiesen Frauen mit PCOS in dieser Arbeit ein deutlich atherogenes Lipidprofil mit signifikant erhöhten Spiegeln von Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceriden und freien Fettsäuren bei gleichzeitig signifikant erniedrigtem HDL-Cholesterin auf, eine Konstellation, wie sie auch bei einem metabolischen Syndrom

typisch ist. Des Weiteren waren in der PCOS-Gruppe sowohl der systolische, als auch der diastolische Blutdruck höher als in der Kontrollgruppe. Somit weist die PCOS-Gruppe bereits ein deutlich atherogenes Risikoprofil auf.

Vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen zeigte sich hinsichtlich des Homocysteinspiegels kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Untersuchungsgruppen (12;20;103). In anderen Untersuchungen hingegen wurde ein erhöhter Homocysteinspiegel bei Frauen mit PCOS nachgewiesen (75;158). In der letzteren Arbeit von Wijeyaratne et al. (2004) konnten aber auch ethnische Unterschiede im Homocysteinspiegel mit niedrigeren Werten bei europäischen Frauen verglichen mit südasiatischen Frauen mit PCOS festgestellt werden. Dies könnte eine mögliche Erklärung für den nur geringfügigen Unterschied im Homocysteinspiegel der Vergleichsgruppen unserer Studie darstellen.

Auch in der Höhe des Leptinspiegels unterschieden sich beide Versuchsgruppen nicht signifikant voneinander. Zu diesem Ergebnis kamen auch einige ähnliche Studien an Frauen mit PCOS (25;132).

4.2 Inflammatorische Parameter und IMT bei Frauen mit PCOS

Hohe Serumspiegel inflammatorischer Marker, wie hs-CRP und Interleukin 6 sind mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen verbunden. Hs-CRP erwies sich sogar als starker Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten unabhängig vom Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit (79). In unserer Untersuchung konnten wir signifikant höhere Serum-Spiegel von hs-CRP bei Frauen mit PCOS verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe feststellen. Eine erhöhte Konzentration von CRP bei Frauen mit PCOS zeigte sich bereits in mehreren, aber nicht in allen Studien (10;20;42). Auch ein Anstieg des hs-CRP bei Frauen mit PCOS unabhängig von Gewicht und BMI ließ sich bisher nicht nachweisen (102). In Vorkenntnis der bisherigen Untersuchungen zur Atheroskleroseentstehung und im Rahmen unserer weiteren Studienergebnisse könnte der Nachweis des signifikant erhöhten hs-CRP in der PCOS-Gruppe für einen subklinischen Entzündungsprozess sprechen.

Im Gegensatz zum hs-CRP, unterschied sich Interleukin 6 in unseren Untersuchungen nicht signifikant zwischen der PCOS-Gruppe und der Kontrollgruppe.

Des Weiteren fiel eine signifikante Erhöhung des Fibrinogenspiegels bei Frauen mit PCOS auf. Dies könnte auf eine häufig bei Insulinresistenz festgestellte prokoagulatorische

Gerinnungssituation hinweisen (168). Es wird diskutiert, dass dieses Ungleichgewicht an Gerinnungsfaktoren mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden ist. Eine eigenständige prokoagulatorische Komponente unabhängig von Adipositas und Insulinresistenz konnte für das PCOS bisher jedoch nicht nachgewiesen werden (39;72).

Bei unseren Untersuchungen der Intima-Media-Dicke erwies sich, wie auch in einigen vergangenen Studien, die IMT bei Frauen mit PCOS als signifikant höher im Vergleich zur Kontrollgruppe (86;154;155). Dies weist auf eine bereits beginnende strukturelle Veränderung der Gefäße als Vorstadium einer Atherosklerose hin.

4.3 ADMA und seine Einflussgrößen bei Frauen mit PCOS

4.3.1 ADMA bei Frauen mit PCOS

ADMA gilt als kardiovaskulärer Risikoparamter. In verschiedenen Untersuchungen zeigen Frauen mit PCOS ein ungünstiges kardiovaskuläres Risikoprofil. In unseren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass der ADMA-Spiegel bei Frauen mit PCOS im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant höher ist.

Erhöhte ADMA-Spiegel wurden bisher bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie nachgewiesen (1;53;141). Daher war zu vermuten, dass auch bei PCOS-Patientinnen, die bereits ein auffälliges Risikoprofil aufweisen, erhöhte ADMA-Plasmaspiegel nachzuweisen sind. Diese Vermutung wurde in der Querschnittsstudie durch Nachweis eines signifikant höheren ADMA-Spiegels in der Gruppe der Frauen mit PCOS bestätigt. Passend dazu war auch der niedrigere Arginin/ADMA-Quotient, der zugunsten der Hemmung der NO-Biosynthese verschoben war.

4.3.2 Einfluss metabolischer Parameter auf den ADMA-Spiegel

Verschiedene anthropometrische und metabolische Parameter, wie der BMI ($r = 0,353$; $p = 0,001$), der Nüchterninsulinspiegel ($r = 0,405$; $p = 0,002$), das Nüchtern-C-Peptid ($r = 0,0348$; $p = 0,001$) und der HOMA-IR ($r = 0,374$; $p = 0,001$), zeigten in der PCOS-Gruppe eine enge positive Korrelation mit der ADMA-Konzentration. Somit bestätigen auch die

eigenen Daten den berichteten Zusammenhang zwischen dem ADMA-Spiegel und dem Ausmaß der Insulinresistenz bzw. dem BMI. Stuhlinger et al. (2002) zeigten, dass der ADMA-Plasmaspiegel bei normotensiven Nichtdiabetikern positiv mit der gestörten insulinabhängigen Glucoseaufnahme korreliert (139). Bereits in früheren Studien konnte gezeigt werden, dass eine gestörte Insulinaktivität zu endothelialer Dysfunktion führt (35;36). Auch die enge Beziehung zwischen dem ADMA-Spiegel und dem BMI bei Patienten mit hohem Atheroskleroserisiko ist bereits gut untersucht worden (53). Bei adipösen Frauen mit bereits bestehender Insulinresistenz liegt der ADMA-Plasmaspiegel verglichen mit gleichgewichtigen insulinsensitiven Frauen höher. In einer Gruppe insulinresistenter adipöser Frauen führte eine Gewichtsreduktion zur Senkung des ADMA-Spiegels verbunden mit einer Verbesserung der Insulinsensitivität (96). Auch bei massiv adipösen Frauen konnte nach einer durch Gastroplastik erzielten Gewichtsabnahme eine Abnahme des ADMA-Spiegels festgestellt werden (83).

In der Regressionsanalyse erwies sich der Nüchterninsulinspiegel als wichtigster unabhängiger Prädiktor von ADMA bei Frauen mit PCOS. In der Kontrollgruppe konnten wir hingegen keine signifikante Korrelation zwischen ADMA, BMI und den Parametern für Insulinsensitivität feststellen. Eine wesentliche Ursache hierfür könnte darin zu finden sein, dass die Parameter für die Insulinsensitivität in der Kontrollgruppe deutlich niedriger und die Streuung dieser Werte gering waren.

ADMA korrelierte in der Kontrollgruppe negativ mit HDL-Cholesterol. Dies könnte den relevanten protektiven Effekt von HDL-Cholesterol auf die Gefäße reflektieren. Der wichtigste Prädiktor für die Höhe des ADMA-Wertes in der Kontrollgruppe war der Homocysteinspiegel. Die erhobenen Daten bestätigen somit die bereits bekannte Beziehung zwischen ADMA und Homocystein (19). ADMA scheint eine zentrale Rolle bei der Entstehung der Homocystein induzierten endothelialen Dysfunktion zu spielen (139;140). Allerdings konnte in einer interventionellen Studie, bei der Patienten mit pAVK und Hyperhomocysteinämie Vitamin B und Folsäure erhielten, trotz signifikanten Abfalls des Homocysteinspiegels keine Abnahme der ADMA-Konzentration festgestellt werden (170).

4.3.3 Beziehung zwischen ADMA und der IMT

Das Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren ist mit einer erhöhten IMT assoziiert (29). In einer Metaanalyse mehrerer Studien konnte gezeigt werden, dass die IMT ein starker Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse ist (92).

In der PCOS-Gruppe bestand eine etwas schwächere, aber dennoch positive Korrelation zwischen ADMA und der IMT. Andere Studien stellten ähnlich wie in dieser Studie eine positive Korrelation zwischen ADMA und der IMT fest (55;106). So konnte beispielsweise in einer Untersuchung bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz eine Verbindung zwischen der ADMA-Konzentration und der IMT gezeigt werden (106). In einer anderen umfangreichen Untersuchung von Probanden ohne bekannte cerebro- bzw. kardiovaskuläre Erkrankungen zeigte sich, dass der ADMA-Plasmaspiegel signifikant und sogar linear mit der IMT verbunden ist (55).

In der Regressionsanalyse unserer Studie erwies sich die IMT als ein unabhängiger positiver Prädiktor für den ADMA-Spiegel bei Frauen mit PCOS. Dies unterstreicht den engen Zusammenhang zwischen ADMA und der Arterioskleroseentstehung.

4.3.4 Beziehung zwischen Hyperandrogenämie, ADMA-Spiegel und Endothelfunktion

Die Rolle der Androgene in der Pathogenese der endothelialen Dysfunktion ist bislang nicht geklärt. Wie bereits erwähnt, besteht in unserer Arbeit eine positive Korrelation zwischen ADMA und den Parametern der Hyperandrogenämie in beiden Untersuchungsgruppen. In Anlehnung an die Vermutung, dass eine enge Beziehung zwischen ADMA und der endothelialen Dysfunktion besteht (17), stimmen unsere Daten mit den Ergebnissen zahlreicher Studien überein, die zeigen, dass die endotheliale Dysfunktion stark mit Hyperandrogenämie und Insulinresistenz assoziiert ist (82;117). Auch Endothelin-1, ein Marker für endotheliale Dysfunktion, korrelierte positiv mit Hyperandrogenämie und Insulinresistenz (42;45). In einer kürzlich erschienenen Studie wurden ähnliche Ergebnisse für den endothelialen Marker sVCAM-1 publiziert (42;45). Studien an jungen Frauen mit PCOS zeigten positive Korrelationen von Testosteron und dem Insulinspiegel mit endothelialer Dysfunktion und erhöhter Steifigkeit der Arterien (73;117). Allerdings konnte nicht in allen Studien ein negativer Einfluss der Androgene auf die Gefäßsituation der Frauen

mit PCOS gezeigt werden. Dalgre et al. (2006) stellten besonders für DHEAS einen positiven Effekt auf die Endothelfunktion fest (38). Widersprüchliche Daten lieferten auch einige Studien hinsichtlich der IMT und ihrem Verhältnis zu den Androgenen bei Frauen mit PCOS. In der Untersuchung von Meyer et al. (2005) korrelierte DHEAS negativ mit der IMT bei Frauen mit PCOS (98). Obwohl in der Studie von Vryonidou et al. (2005) erhöhte Werte für die IMT bei Frauen mit PCOS festgestellt werden konnten, erwies sich DHEAS als ein stark negativer Prädiktor für die IMT. Dies führte zu der Vermutung, dass eine Hyperandrogenämie eine Milderung des bei PCOS bestehenden ungünstigen kardiovaskulären Risikoprofils bewirken könnte (154). Erklärt werden könnten die widersprüchlichen Ergebnisse als Folge der starken Wechselwirkungen zwischen Insulinresistenz, Adipositas und Hyperandrogenämie. In unseren Untersuchungen fiel zwar eine signifikant höhere IMT in der PCOS-Gruppe auf, aber weder bei Frauen mit PCOS noch in der Kontrollgruppe konnten wir eine Korrelation zwischen der IMT und dem Androgenspiegel nachweisen.

4.3.5 Beziehung zwischen ADMA und inflammatorischen Parametern

Ein aufschlussreicher Zusammenhang fiel zwischen ADMA und inflammatorischen Markern auf. Mittels Korrelationsanalyse zeigte sich in der Kontrollgruppe eine enge Verbindung zwischen hs-CRP und ADMA. Die durch diese Ergebnisse verdeutlichte enge Beziehung zwischen ADMA und CRP geht konform mit den Ergebnissen anderer Studien, beispielsweise konnten ähnliche Resultate durch Kryzanowska et al. (2004) bei krankhaft adipösen Frauen festgestellt werden (83). Zoccali et al. (2002) zeigten den gleichen Zusammenhang bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (171). Dennoch konnten wir in der Gruppe der Frauen mit PCOS keine Korrelation zwischen ADMA und inflammatorischen Markern feststellen.

4.4 Beeinflussung metabolischer und kardiovaskulärer Parameter durch Metformin

Da in der Querschnittstudie ein signifikant erhöhter ADMA-Spiegel bei Frauen mit PCOS nachgewiesen werden konnte, war von besonderem Interesse, ob eine Metformintherapie über 6 Monate zu einer Senkung des ADMA-Spiegels führen würde. Tatsächlich zeigte sich in der Subgruppe der mit Metformin behandelten Frauen eine signifikante Abnahme des ADMA-Spiegels. Des Weiteren konnte eine gerade noch signifikante Reduktion der IMT nachgewiesen werden. Im Vergleich zu diesen Ergebnissen stellten Orio et al. (2005) bei jungen normgewichtigen Frauen mit PCOS nach Metformintherapie eine deutlichere Abnahme der IMT nach einem halben Jahr fest (115).

In unserer Arbeit war nach einem halben Jahr eine signifikante Reduktion von BMI, Hyperandrogenämie, Nüchternglucosespiegel und Homocystein nachzuweisen. Auch eine Reduktion der Hyperinsulinämie war erkennbar, allerdings erreichte diese keine Signifikanz.

Keine der genannten Veränderungen korrelierte jedoch mit der Abnahme der ADMA-Konzentration. Über die Senkung des ADMA-Spiegels durch Insulinsensitizer bei unterschiedlich ausgeprägter Insulinresistenz wurde bereits mehrfach berichtet. In einer Untersuchung insulinresistenter Hypertoniker führte die Einnahme von Rosiglitazone zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität mit gleichzeitiger Abnahme der ADMA-Konzentration (139). Auch bei Patienten mit schlecht eingestelltem Diabetes mellitus sank der ADMA-Plasmaspiegel unter Metformintherapie signifikant, unabhängig davon ob Metformin als Monotherapie oder in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegeben wurde (8). Über welchen Mechanismus Metformin zu einer Senkung des ADMA-Spiegels führt, ist noch nicht geklärt. Als beeinflussende Parameter werden sowohl die Verbesserung der Insulinsensitivität und Reduktion des BMI, als auch die Abnahme der Hyperandrogenämie diskutiert. Durch Auswertung unserer Daten ließ sich jedoch für keinen dieser Parameter eine Schlüsselrolle als Bindeglied zwischen Metformin und ADMA nachweisen.

In einer kürzlich veröffentlichten Studie bewirkte die Gabe von Östrogenen in Kombination mit Antiandrogenen bei Frauen mit PCOS ebenfalls eine signifikante Reduktion der ADMA-Konzentration. Zusätzlich kam es ebenfalls zu einer Abnahme von Testosteron und dem FAI, bei gleichzeitig signifikantem Anstieg der Insulinresistenz. Dieses Ergebnis könnte auf eine

direkte Verbindung der endothelialen Dysfunktion mit der Hyperandrogenämie unabhängig von Insulinresistenz hinweisen (30).

Metformin besitzt neben der Wirkung auf den Glucosestoffwechsel, zahlreiche weitere Effekte. Beispielsweise wirkt es vaskulär direkt antiinflammatorisch durch Hemmung von nuclear factor-kappa B (NF- κ B), einem Transkriptionsfaktor der als Mediator von oxidativem Stress und Inflammation wirkt (66). Es konnte gezeigt werden, dass eine Aktivierung von NF- κ B zu Insulinresistenz und Entzündungsreaktionen bei Frauen mit PCOS führt (62). In einer anderen Untersuchung führte die Hemmung von NF- κ B in endothelialen Zellen zu einer Senkung des ADMA-Spiegels (66;90;164). Vor dem Hintergrund dieser Daten könnte auch eine direkte Metforminwirkung für die Senkung des ADMA-Spiegels verantwortlich sein.

Hinsichtlich der Wirkung einer Metformintherapie auf den Homocysteinspiegel existieren zum Teil widersprüchliche Ergebnisse. So wird von einem ungünstigen Anstieg von Homocystein unter Metformintherapie berichtet (46). Dieser Effekt konnte bereits auch bei Frauen mit PCOS nachgewiesen werden (76;151). Andererseits konnten Yilmaz et al. (2005) zwar erhöhte Homocysteinspiegel bei Frauen mit PCOS feststellen, allerdings zeigte sich nach Metformintherapie keine Veränderung der Homocysteinkonzentration (166). Obwohl sich in unserer Studie die Homocysteinspiegel der Frauen mit PCOS und der Kontrollgruppe nicht signifikant unterschieden, bewirkte die Metformintherapie eine signifikante Abnahme von Homocystein.

Bei übergewichtigen Patienten lassen sich häufig erhöhte inflammatorische Marker als Zeichen einer subklinischen chronischen Entzündung nachweisen. Eine Abnahme des BMI führt zur Senkung inflammatorischer Marker (80;81). Trotz signifikanter Reduktion des BMI nach Metformintherapie konnten wir keine Abnahme der Spiegel von hs-CRP und IL-6 feststellen. Dieses Ergebnis widerspricht denen ähnlicher Studien, könnte aber durch eine geringere Reduktion des BMI (-1,3) in unserer Untersuchung im Vergleich zu anderen Studien (Reduktion des BMI um -2,7 und -1,9) erklärt werden (44;104).

Betrachtet man die Reduktion des BMI unter Metformintherapie, so ist das Fehlen einer Placebo-Gruppe ein limitierender Faktor in unserer Studie. Dennoch ist die beobachtete Gewichtsabnahme unter Metformintherapie mit den Ergebnissen zweier umfangreicher kontrollierter Interventionsstudien an Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 vergleichbar

(70;131). Kürzlich erschienene Studien geben bereits erste Erklärungsmodelle für die Ursache der Gewichtsreduktion unter Metformin. Tierexperimentell konnte ein Anstieg der Sekretion des Glucagon like Peptids 1 (GLP-1) unter Metformin nachgewiesen werden (165). Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 stellte man eine Hemmung der Dipeptidylpeptidase IV (DDP IV) fest, welche eine Verlängerung der Halbwertszeit und damit der Wirkdauer von GLP-1 bewirkt (90).

Inflammatorische Marker wie hs-CRP und IL6 korrelierten nicht mit ADMA und zeigten keine Veränderung nach Gabe von Metformin. So ist eine Reduktion von ADMA als Folge eines durch Metformin verursachten antiinflammatorischen Prozesses unwahrscheinlich.

Limitierende Faktoren dieser Studie sind zum einen die geringe Fallzahl der PCOS-Patientinnen, die Metformin erhalten haben. Diesbezüglich muss erwähnt werden, dass ein Teil der PCOS-Gruppe mit der Metformintherapie begonnen, aber aufgrund von vorwiegend gastrointestinalen Nebenwirkungen diese wieder abgebrochen hat. Zudem musste ein kleiner Teil der Gruppe wegen Schwangerschaft unter Metformineinnahme aus der Studie ausgeschlossen werden. Zum anderen war in der prospektiven Untersuchung eine placebokontrollierte Studie aufgrund der geringen Fallzahl nicht realisierbar. Für die Durchführung einer placebokontrollierten Studie größeren Umfangs wäre in diesem Fall die Einbindung weiterer gynäkologischer Zentren notwendig.

4.5 Ausblick

In einigen Studien stellt sich ADMA als unabhängiger positiver Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und pAVK heraus. Insgesamt gibt es bislang nur sehr wenige prospektive Studien hinsichtlich des tatsächlichen kardiovaskulären Risikos bei Frauen mit PCOS bezogen auf harte Endpunkte, wie kardiovaskuläre Ereignisse. Bisher wurde dies am besten im Rahmen der umfangreichen, prospektiven Nurses health Studie untersucht. Hierbei hatten Frauen mit unregelmäßigem Menstruationszyklus als Zeichen für ein PCOS, auch nach Adjustierung von BMI, Alter und anderen Risikofaktoren ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (135). Um festzustellen, ob ADMA tatsächlich ein unabhängiger positiver Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse bei Frauen mit PCOS ist, müssen weitere prospektive Studien größeren Umfangs folgen.

Metformin wird bereits in mehreren Zentren zur Therapie des PCOS, besonders bei Infertilität, erfolgreich angewandt. Erwähnt werden muss allerdings, dass es bisher noch von keiner Organisation als Langzeittherapie bei PCOS offiziell empfohlen wird. Zudem existieren bislang keine Daten, die auf eine Senkung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei Nichtdiabetikern hinweisen. Eine Senkung des Risikos eines akuten Myokardinfarktes durch Metformingabe konnte bisher nur für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nachgewiesen werden. Weitere Studien sind daher auch zu diesem Thema notwendig. Auch die Rolle der Androgene in der Entstehung der endothelialen Dysfunktion bei Frauen mit PCOS bleibt weiterhin eine interessante Frage, die in weiteren Studien geklärt werden sollte.

5 Zusammenfassung

Der endogene NO-Synthasehemmer Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) ist mit einem erhöhten Atheroskleroserisiko assoziiert und stellt einen unabhängigen Prädiktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität dar. Die bei Frauen mit PCOS häufig bestehende Insulinresistenz scheint eine zentrale Rolle in der Pathogenese des PCOS zu spielen. Sie trägt zur Entstehung eines ungünstigen kardiovaskulären Risikoprofils bei PCOS bei. Die Gabe von Metformin führte in mehreren Studien zu einem günstigen Effekt auf metabolische und hormonelle Parameter.

In dieser Arbeit wurden die Höhe des ADMA-Spiegels bei Frauen mit PCOS und seine Beziehung zu metabolischen Parametern untersucht. Zunächst wurden in einer Querschnittstudie Frauen mit PCOS (n = 83) auf metabolische, hormonelle und kardiovaskuläre Parameter, wie ADMA-Spiegel und die IMT untersucht und mit den Ergebnissen einer gesunden Kontrollgruppe (n = 39) verglichen. Zur Beurteilung der Insulinresistenz wurde bei allen Probanden ein oraler Glucosetoleranztest durchgeführt.

Im zweiten Abschnitt der Studie erhielt ein Teil der Frauen mit PCOS (n = 21) eine Metformintherapie über 6 Monate. Zur Untersuchung des Einflusses durch Metformin erfolgte hiernach die erneute Bestimmung der genannten Parameter.

Wir konnten zeigen, dass bei Frauen mit PCOS deutlich erhöhte ADMA-Plasmaspiegel und eine erhöhte IMT verglichen mit alters- und BMI-gematchten gesunden Frauen nachweisbar sind. Dies lässt ein höheres Risiko für eine vorzeitige Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen vermuten. Unsere Daten zeigen, dass bei Frauen mit PCOS vorwiegend der Schweregrad der Insulinresistenz und in geringerem Maße die Hyperandrogenämie für die erhöhten ADMA-Spiegel verantwortlich sind.

Die Gabe von Metformin über 6 Monate führte zu einer signifikanten Abnahme des ADMA-Spiegels, der Hyperandrogenämie und des BMI unabhängig von der Verbesserung der Insulinsensitivität. Über welchen Mechanismus Metformin den ADMA-Spiegel senkt, ist noch nicht geklärt. Weitere Studien sind notwendig, um die Rolle der Androgene in der Entstehung der Atherosklerose bei PCOS zu klären.

6 Anhang

Darstellung der Einzelergebnisse der untersuchten Parameter

Nr.	Gruppe	Alter (a)	BMI (kg/m ²)	WHR	Testo (nmol/l)	FT (pg/ml)	DHEAS (μmol/l)	Andro (ng/ml)	SHBG (nmol/l)
1	PCOS	32	34,2	0,84	1,3	1,4	5,4	3,89	39
2	PCOS	29	33,1	0,89	2,1	3,2	4,4	4,69	27
3	PCOS	25	20,3	0,88	5,6	5,9	8,5	5,69	42
4	PCOS	22	33,9	0,84	1,6	2,7	4,2	3,85	20
5	PCOS	23	36,2	0,76	1,9	3,4	5,6	3,34	21
6	PCOS	29	33,4	0,93	2,9	3,3	5,5	3,64	25
7	PCOS	21	34,0	0,78	2,4	4,4	10,5	5,61	12
8	PCOS	25	35,2	0,83	2,3	2,5	3,2	4,74	29
9	PCOS	32	20,2	0,70	2,4	0,9	2,7	3,29	107
10	PCOS	24	31,6	0,86	1,5	2,0	5,2	3,13	19
11	PCOS	37	32,7	0,89	2,8	2,6	4,1	5,25	23
12	PCOS	22	31,7	0,84	1,7	2,4	5,5	2,96	48
13	PCOS	24	27,1	0,83	2,6	2,8	5,0	4,24	45
14	PCOS	26	33,2	0,95	1,6	2,4	0,5	2,13	32
15	PCOS	28	26,4	0,79	2,5	4,0	4,1	5,57	28
16	PCOS	31	30,8	0,91	3,1	3,0	1,3	4,23	38
17	PCOS	22	29,4	0,82	2,7	5,4	5,6	3,46	9
18	PCOS	32	25,7	0,80	2,3	3,6	5,4	2,87	38
19	PCOS	30	33,2	0,81	2,7	4,5	2,6	4,71	21
20	PCOS	26	33,0	0,85	2,3	2,0	7,1	3,39	27
21	PCOS	23	36,7	0,91	2,7	4,2	5,8	4,78	14
22	PCOS	23	35,0	0,83	3,4	3,6	1,5	3,27	36
23	PCOS	28	27,8	0,83	2,6	2,2	5,9	4,02	46
24	PCOS	26	35,2	0,77	1,3	1,2	5,2	2,66	52
25	PCOS	22	33,2	0,82	2,7	4,5	7,3	6,29	11
26	PCOS	28	34,2	0,82	2,5	3,8	3,2	5,60	9
27	PCOS	25	21,0	0,71	1,6	2,6	6,9	4,49	14
28	PCOS	27	27,0	0,80	2,4	5,1	4,0	5,04	38
29	PCOS	27	27,0	0,88	1,1	0,5	2,7	1,94	80
30	PCOS	26	35,3	0,76	0,8	2,1	3,8	3,61	20
31	PCOS	22	25,9	0,75	2,5	0,7	3,8	2,20	83
32	PCOS	19	19,4	0,75	2,3	1,7	8,1	3,40	46
33	PCOS	29	33,8	0,80	1,5	1,0	2,2	1,82	21
34	PCOS	33	26,8	0,85	1,8	2,1	4,6	4,60	40
35	PCOS	21	21,0	0,78	1,0	0,9	2,4	1,75	101
36	PCOS	27	22,9	0,73	1,6	1,5	4,7	3,73	73
37	PCOS	23	22,9	0,72	2,8	2,7	4,1	4,60	25
38	PCOS	25	45,9	0,77	1,1	1,5	6,2	6,20	21
39	PCOS	22	35,8	1,15	1,9	2,0	6,4	2,71	29

Nr.	Gruppe	Alter (a)	BMI (kg/m ²)	WHR	Testo (nmol/l)	FT (pg/ml)	DHEAS (μmol/l)	Andro (ng/ml)	SHBG (nmol/l)
40	PCOS	36	26,1	0,73	1,8	1,7	5,1	2,32	30
41	PCOS	26	28,2	0,75	4,1	2,8	4,3	3,89	66
42	PCOS	27	35,0	0,77	1,5	1,1	4,0	2,80	29
43	PCOS	31	31,2	0,84	2,7	2,6	5,3	3,29	31
44	PCOS	36	24,2	0,77	1,6	1,3	9,5	2,19	59
45	PCOS	30	23,7	0,74	1,6	1,3	5,9	3,13	57
46	PCOS	26	30,1	0,87	2,6	3,3	6,4	4,11	20
47	PCOS	31	37,2	0,82	3,1	4,1	4,9	4,89	25
48	PCOS	28	44,3	0,78	2,1	2,8	5,4	3,71	36
49	PCOS	35	35,2	0,90	0,5	1,1	1,3	1,34	20
50	PCOS	31	25,9	0,79	1,0	1,0	4,6	2,28	65
51	PCOS	24	39,6	0,81	1,6	2,3	1,9	3,67	26
52	PCOS	26	35,0	0,83	2,0	2,8	1,7	2,20	18
53	PCOS	33	39,8	0,87	1,8	3,2	3,4	2,10	15
54	PCOS	35	31,1	0,86	1,0	1,6	8,4	2,07	34
55	PCOS	32	19,0	0,80	1,0	0,7	0,7	2,24	89
56	PCOS	34	18,9	0,72	0,7	0,5	3,0	1,24	99
57	PCOS	30	33,7	0,80	1,2	0,5	3,1	1,92	40
58	PCOS	28	19,0	0,71	0,9	0,5	2,4	2,36	73
59	PCOS	31	39,7	0,82	0,9	1,8	0,8	1,20	30
60	PCOS	39	28,9	0,81	1,0	1,3	8,1	2,79	36
61	PCOS	25	29,4	0,80	0,5	0,6	1,7	1,87	41
62	PCOS	29	31,6	0,91	1,5	1,8	2,3	2,56	19
63	PCOS	34	32,1	0,73	1,5	1,5	8,7	2,43	22
64	PCOS	24	31,6	0,89	2,4	2,6	0,9	2,76	30
65	PCOS	28	42,2	0,77	1,8	0,9	4,7	3,14	24
66	PCOS	32	22,0	0,73	1,1	1,0	4,9	2,48	33
67	PCOS	23	30,5	0,79	12,4	6,8	9,5	9,63	22
68	PCOS	26	19,9	0,78	2,6	2,7	3,6	4,63	40
69	PCOS	27	34,9	0,78	1,6	1,6	3,0	2,11	17
70	PCOS	31	33,0	0,85	3,0	3,2	10,3	4,66	24
71	PCOS	30	33,0	0,87	3,3	3,9	7,2	5,48	18
72	PCOS	34	34,4	0,87	2,3	2,2	5,7	2,59	41
73	PCOS	25	25,9	0,82	2,9	2,2	4,5	4,07	44
74	PCOS	18	32,7	0,79	3,0	3,6	3,0	2,96	14
75	PCOS	22	22,4	0,82	2,8	2,3	5,8	5,02	44
76	PCOS	36	31,3	0,87	1,3	1,6	3,1	2,21	21
77	PCOS	27	27,8	0,80	2,8	2,2	10,0	4,27	29
78	PCOS	18	25,9	0,79	2,6	2,8	13,9	5,82	40
79	PCOS	32	29,4	0,74	1,5	1,0	5,9	2,85	57
80	PCOS	32	34,6	0,79	2,4	3,3	13,4	5,12	21
81	PCOS	34	29,1	0,86	4,0	3,1	6,8	4,72	31
82	PCOS	30	30,0	0,79	1,8	1,4	4,5	3,54	41
83	PCOS	25	29,4	0,87	3,3	3,4	5,8	5,45	25

Nr.	Gruppe	Alter (a)	BMI (kg/m ²)	WHR	Testo (nmol/l)	FT (pg/ml)	DHEAS (μmol/l)	Andro (ng/ml)	SHBG (nmol/l)
1	Kontr.	35	35,2	0,84	1,2	0,9	1,5	1,52	48
2	Kontr.	30	30,1	0,83	2,0	2,3	8,2	1,72	39
3	Kontr.	30	25,2	0,78	1,0	0,5	3,7	1,22	57
4	Kontr.	37	26,6	0,88	1,4	1,2	4,9	2,25	47
5	Kontr.	32	24,6	0,76	0,5	0,7	2,4	0,67	26
6	Kontr.	33	27,4	0,79	1,4	0,7	4,5	2,44	70
7	Kontr.	28	29,5	0,78	0,9	1,0	5,7	2,11	43
8	Kontr.	27	28,2	0,82	0,6	0,5	7,5	1,85	59
9	Kontr.	32	23,3	0,73	0,5	0,5	3,8	1,22	58
10	Kontr.	33	24,7	0,82	1,0	1,0	6,5	1,73	46
11	Kontr.	21	26,2	0,75	1,2	1,1	7,1	3,58	34
12	Kontr.	29	25,8	0,75	3,7	2,9	7,6	5,12	64
13	Kontr.	25	26,5	0,79	1,3	1,2	8,5	2,63	54
14	Kontr.	24	25,0	0,74	2,1	1,1	7,3	4,05	70
15	Kontr.	30	23,7	0,76	1,2	0,7	7,1	3,98	44
16	Kontr.	29	24,6	0,77	0,8	0,7	7,9	2,03	67
17	Kontr.	20	26,4	0,83	1,1	1,1	7,9	3,97	24
18	Kontr.	23	29,3	0,78	1,6	1,0	3,1	3,08	27
19	Kontr.	28	27,7	0,74	1,7	2,1	5,2	4,46	45
20	Kontr.	21	28,3	0,78	1,5	1,0	2,6	2,62	48
21	Kontr.	25	32,4	0,79	0,9	0,9	4,9	2,60	15
22	Kontr.	24	25,3	0,77	1,2	0,5	6,6	2,58	65
23	Kontr.	23	27,0	0,88	1,2	0,5	7,4	2,10	99
24	Kontr.	24	26,2	0,79	1,3	1,2	6,5	3,57	46
25	Kontr.	25	30,1	0,81	1,2	1,0	9,7	4,52	34
26	Kontr.	21	26,9	0,76	0,8	0,7	2,5	2,26	40
27	Kontr.	38	36,2	0,84	1,0	0,5	4,7	2,12	167
28	Kontr.	24	26,8	0,76	0,6	0,5	6,0	1,44	35
29	Kontr.	21	24,8	0,72	1,7	1,9	10,3	4,01	39
30	Kontr.	26	25,6	0,85	0,5	0,5	2,5	0,92	67
31	Kontr.	35	35,9	0,77	2,6	1,6	2,8	2,97	61
32	Kontr.	22	36,6	0,83	1,2	1,7	7,7	2,77	31
33	Kontr.	38	39,3	0,85	1,1	1,3	6,1	3,04	21
34	Kontr.	18	34,9	0,82	1,7	1,0	4,5	3,21	35
35	Kontr.	29	36,7	0,84	2,3	1,9	5,5	4,40	31
36	Kontr.	34	42,1	0,84	1,2	0,9	6,1	2,39	23
37	Kontr.	23	34,6	0,84	1,1	0,9	6,4	1,61	34
38	Kontr.	39	27,6	0,87	1,3	0,8	3,2	2,34	53
39	Kontr.	28	29,2	0,80	1,8	2,2	9,5	3,69	43

Nr.	Gruppe	FAI	FSH (IU/l)	LH (IU/l)	FGS	Ins0 (pmol/l)	Ins30 (pmol/l)	Ins60 (pmol/l)	Ins90 (pmol/l)
1	PCOS	3,33	7,2	7,1	6	71	375	707	1413
2	PCOS	7,78	5,3	5,4	8	100	921	2133	1916
3	PCOS	13,33	4,3	12,8	7	27	567	91	302
4	PCOS	8,00	18,6	8,2	3	108	764	1729	2203
5	PCOS	9,05	6,6	12,2	5	162	353	556	612
6	PCOS	11,60	5,4	9,2	11	102	1772	2516	1644
7	PCOS	20,00	4,8	4,2	4	100	665	1708	2740
8	PCOS	7,93	4,9	9,1	5	136	643	517	312
9	PCOS	2,24	6,7	24,6	7	27	90	156	72
10	PCOS	7,89	5,5	5,3	3	110	448	1082	939
11	PCOS	12,17	8,8	23,4	4	155	365	968	1055
12	PCOS	3,54	8,1	15,1	7	66	630	443	100
13	PCOS	5,78	7,7	11,3	2	37	311	438	243
14	PCOS	5,00	9,1	15,1	4	106	486	1430	1035
15	PCOS	8,93	5,5	10,8	11	37	446	661	514
16	PCOS	8,16	6,1	10,6	4	42	501	1294	626
17	PCOS	30,00	5,1	8,0	10	196	1455	1758	1220
18	PCOS	6,05	6,1	12,5	6	46	552	490	864
19	PCOS	12,86	6,6	16,0	6	74	665	692	339
20	PCOS	8,52	5,1	6,0	5	143	306	437	455
21	PCOS	19,29	5,5	7,3	2	305	1762	3567	3565
22	PCOS	9,44	5,3	3,7	11	259	835	1037	1308
23	PCOS	5,65	9,6	9,9	4	37	368	475	160
24	PCOS	2,50	2,4	6,2	14	44	438	406	193
25	PCOS	24,55	5,9	7,4	7	101	1073	1452	711
26	PCOS	27,78	4,8	7,2	8	96	293	702	827
27	PCOS	11,43	4,7	4,5	20	145	1972	1961	1452
28	PCOS	6,32	3,3	6,7	11	98	334	412	330
29	PCOS	1,38	6,3	4,2	2	45	210	214	165
30	PCOS	4,00	2,8	2,1	4	69	701	738	931
31	PCOS	3,01	11,7	18,6	4	38	207	332	421
32	PCOS	5,00	3,5	16,0	2	57	421	347	307
33	PCOS	7,14	6,7	4,8	6	54	410	317	339
34	PCOS	4,50	1,3	5,5	8	59	343	392	291
35	PCOS	0,99	4,4	3,4	3	39	357	276	260
36	PCOS	2,19	5,3	9,3	7	83	253	274	275
37	PCOS	11,20	6,5	12,3	7	40	484	494	221
38	PCOS	5,24	6,3	1,4	1	102	391	709	297
39	PCOS	6,55	1,5	2,7	3	70	536	725	3693
40	PCOS	6,00	6,5	23,0	1	65	518	696	856
41	PCOS	6,21	6,7	13,0	1	28	415	345	309
42	PCOS	5,17	7,8	7,8	7	104	470	794	531
43	PCOS	8,71	5,3	9,2	15	43	923	905	407

Nr.	Gruppe	FAI	FSH (IU/l)	LH (IU/l)	FGS	Ins0 (pmol/l)	Ins30 (pmol/l)	Ins60 (pmol/l)	Ins90 (pmol/l)
44	PCOS	2,71	7,4	3,4	2	20	118	71	140
45	PCOS	2,81	5,7	14,3	4	55	551	502	166
46	PCOS	13,00	4,5	4,6	7	182	630	1552	1828
47	PCOS	12,40	3,4	7,8	10	46	251	244	394
48	PCOS	5,83	2,8	7,9	9	96	494	692	862
49	PCOS	2,50	3,3	6,7	12	74	585	824	823
50	PCOS	1,54	5,0	4,3	7	30	192	222	148
51	PCOS	6,15	5,6	7,1	8	59	780	631	254
52	PCOS	11,11	6,2	6,8	8	79	702	723	758
53	PCOS	12,00	5,2	5,5	5	63	381	606	488
54	PCOS	2,94	5,6	2,5	1	72	666	637	381
55	PCOS	1,12	2,9	2,6	3	37	295	460	241
56	PCOS	0,71	14,1	6,3	2	20	117	141	140
57	PCOS	3,00	8,6	5,6	8	44	161	66	154
58	PCOS	1,23	4,6	10,7	7	27	299	426	342
59	PCOS	3,00	3,5	1,7	9	148	565	1382	1047
60	PCOS	2,78	1,7	1,8	14	48	242	102	122
61	PCOS	1,22	5,2	41,0	3	73	250	106	142
62	PCOS	7,89	4,9	5,8	3	73	399	1065	1405
63	PCOS	6,82	8,9	11,3	3	118	534	528	483
64	PCOS	8,00	6,2	6,7	9	105	637	814	545
65	PCOS	7,50	4,7	1,9	9	71	411	486	519
66	PCOS	3,33	7,2	5,0	13	28	245	133	140
67	PCOS	56,36	5,1	9,9	14	78	252	1138	1092
68	PCOS	6,50	6,2	9,9	5	64	236	189	94
69	PCOS	9,41	5,2	8,3	6	78	426	726	832
70	PCOS	12,50	5,9	16,2	4	78	363	980	596
71	PCOS	18,33	5,2	6,9	4	85	721	942	729
72	PCOS	5,61	5,0	12,2	7	59	414	676	674
73	PCOS	6,59	4,7	8,1	3	50	247	344	110
74	PCOS	21,43	3,5	4,7	16	93	1339	2156	1893
75	PCOS	6,36	4,8	8,4	3	60	924	838	734
76	PCOS	6,19	5,3	4,7	9	56	391	590	524
77	PCOS	9,66	6,2	7,2	4	69	365	654	804
78	PCOS	6,50	8,8	40,0	4	26	289	290	184
79	PCOS	2,63	3,4	0,5	4	36	166	228	179
80	PCOS	11,43	5,5	4,6	5	52	176	467	682
81	PCOS	12,90	7,8	12,5	5	36	404	697	600
82	PCOS	4,39	4,1	7,2	5	52	206	520	467
83	PCOS	13,20	12,1	40,0	4	94	2175	1639	1871

Nr.	Gruppe	FAI	FSH (IU/l)	LH (IU/l)	FGS	Ins0 (pmol/l)	Ins30 (pmol/l)	Ins60 (pmol/l)	Ins90 (pmol/l)
1	Kontr.	2,50	7,3	5,4	1	31	219	512	535
2	Kontr.	5,13	4,8	4,0	2	27	116	299	348
3	Kontr.	1,75	4,3	2,9	2	25	254	504	226
4	Kontr.	2,98	7,1	3,3	2	31	114	126	128
5	Kontr.	1,92	4,2	2,8	0	39	341	368	177
6	Kontr.	2,00	10,2	23,3	3	37	152	284	143
7	Kontr.	2,09	3,1	3,2	2	60	339	446	252
8	Kontr.	1,02	5,2	4,8	2	26	190	181	127
9	Kontr.	0,86	5,9	5,2	2	32	146	192	89
10	Kontr.	2,17	10,3	4,7	1	29	174	169	151
11	Kontr.	3,53	3,4	1,8	2	27	256	325	149
12	Kontr.	5,78	5,4	10,5	1	39	592	248	547
13	Kontr.	2,41	5,2	2,7	0	54	78	457	368
14	Kontr.	3,00	3,3	3,1	1	39	399	378	109
15	Kontr.	2,73	7,8	3,4	1	34	223	544	268
16	Kontr.	1,19	7,4	4,7	1	41	331	395	178
17	Kontr.	4,58	4,5	1,6	2	44	271	402	374
18	Kontr.	5,93	6,2	2,0	1	51	538	338	116
19	Kontr.	3,78	5,7	6,6	1	59	692	305	49
20	Kontr.	3,13	9,6	7,6	0	54	229	334	64
21	Kontr.	6,00	4,3	2,3	2	67	537	714	545
22	Kontr.	1,85	1,8	1,0	2	24	244	348	401
23	Kontr.	1,21	7,8	4,0	1	32	192	148	200
24	Kontr.	2,83	4,9	3,9	0	32	125	216	265
25	Kontr.	3,53	9,3	3,3	1	50	123	179	118
26	Kontr.	2,00	6,0	5,8	1	30	177	134	83
27	Kontr.	0,60	1,6	2,1	2	63	179	309	313
28	Kontr.	1,71	7,5	5,2	1	38	372	194	283
29	Kontr.	4,36	6,7	3,7	2	52	600	181	212
30	Kontr.	0,75	9,8	6,1	1	43	122	214	134
31	Kontr.	4,26	5,7	6,0	1	49	273	330	224
32	Kontr.	3,87	4,9	2,2	2	92	565	602	544
33	Kontr.	5,24	2,4	3,8	1	111	571	794	649
34	Kontr.	4,86	7,5	5,8	1	55	358	183	180
35	Kontr.	7,42	7,9	8,6	1	118	1031	1109	393
36	Kontr.	5,22	5,2	3,8	2	73	480	556	402
37	Kontr.	3,24	5,7	1,6	1	47	130	227	237
38	Kontr.	2,45	6,4	3,4	1	38	188	287	246
39	Kontr.	4,19	2,2	1,2	1	57	650	576	370

Nr.	Gruppe	Ins120 (pmol/l)	AUCIns 0-120	C-Peptid	Gluc0 (mmol/l)	Gluc30 (mmol/l)	Gluc60 (mmol/l)	Gluc90 (mmol/l)	Gluc120 (mmol/l)
1	PCOS	1475	98040	1569	5,50	10,13	12,81	11,03	8,12
2	PCOS	2045	181275	1014	5,40	7,63	8,11	7,42	6,19
3	PCOS	342	34335	308	5,82	6,49	3,19	5,03	5,44
4	PCOS	2051	173265	968	4,20	5,79	7,43	7,67	6,84
5	PCOS	628	57480	1379	7,19	8,75	11,49	11,73	9,23
6	PCOS	2671	219555	1803	4,68	8,73	9,19	6,43	7,15
7	PCOS	1838	182460	1321	5,53	6,00	8,40	8,44	6,18
8	PCOS	418	52470	1132	4,54	6,13	5,19	4,40	5,07
9	PCOS	52	10725	364	4,83	5,61	3,91	3,77	3,23
10	PCOS	1152	93000	1455	6,22	8,61	10,82	9,51	6,86
11	PCOS	589	82800	793	6,27	7,29	11,14	8,33	6,92
12	PCOS	281	40395	650	4,92	5,75	4,80	3,60	4,46
13	PCOS	147	32520	605	5,20	7,70	5,96	4,44	4,56
14	PCOS	766	101610	1322	5,43	5,42	6,91	5,21	5,30
15	PCOS	434	55695	731	5,53	9,44	8,36	5,51	4,20
16	PCOS	381	78975	1211	5,77	9,36	9,67	6,27	6,84
17	PCOS	1633	160425	1191	4,62	6,86	9,16	7,83	7,29
18	PCOS	627	67275	552	5,41	9,74	8,30	8,91	6,29
19	PCOS	298	56460	1147	5,20	8,81	7,90	6,02	6,13
20	PCOS	391	43950	808	6,22	8,02	7,48	5,97	5,12
21	PCOS	3665	326370	1669	6,64	7,00	9,37	6,95	5,35
22	PCOS	1252	118065	2021	4,91	5,93	7,45	8,20	7,75
23	PCOS	252	34425	464	5,41	6,15	6,22	4,19	4,76
24	PCOS	181	34485	532	3,62	6,36	5,07	3,94	3,65
25	PCOS	534	106605	1126	3,76	6,62	6,76	5,77	5,47
26	PCOS	295	60525	924	5,45	7,88	9,54	8,79	6,45
27	PCOS	2323	198570	1387	5,41	7,51	7,34	6,42	6,68
28	PCOS	189	36585	810	4,05	5,10	4,38	5,37	3,86
29	PCOS	209	21480	400	4,66	5,02	5,25	5,46	5,84
30	PCOS	1312	91815	999	4,50	7,06	5,44	5,51	5,55
31	PCOS	260	33270	454	4,74	6,68	7,79	5,88	3,80
32	PCOS	202	36135	677	4,37	7,66	6,02	5,30	4,84
33	PCOS	322	37620	580	5,08	7,12	6,82	5,63	6,18
34	PCOS	219	34950	796	5,72	7,04	6,08	6,34	6,58
35	PCOS	126	29265	466	5,30	8,58	8,26	6,50	7,69
36	PCOS	174	27915	419	4,62	6,92	5,70	5,27	4,75
37	PCOS	232	40050	458	4,63	6,45	5,49	4,50	4,53
38	PCOS	382	49170	1082	4,41	4,41	6,02	4,63	4,31
39	PCOS	858	162540	799	4,30	8,33	8,41	7,30	5,66
40	PCOS	499	70560	795	4,99	8,09	8,46	5,51	4,74
41	PCOS	195	35415	514	5,14	11,05	10,08	6,88	6,10
42	PCOS	375	61035	1156	5,37	6,13	6,63	4,85	3,94
43	PCOS	308	72315	604	4,64	6,19	6,14	4,48	3,34

Nr.	Gruppe	Ins120 (pmol/l)	AUCIns 0-120	C-Peptid	Gluc0 (mmol/l)	Gluc30 (mmol/l)	Gluc60 (mmol/l)	Gluc90 (mmol/l)	Gluc120 (mmol/l)
44	PCOS	202	13200	439	4,78	5,08	4,31	5,87	6,55
45	PCOS	410	43545	1132	4,97	8,76	9,39	5,69	4,81
46	PCOS	2212	156210	1691	5,11	7,59	9,83	9,52	8,52
47	PCOS	366	32850	530	4,09	8,43	8,29	9,08	9,01
48	PCOS	790	74730	1093	4,42	6,17	6,74	6,98	5,48
49	PCOS	614	77280	1067	5,39	10,66	12,00	9,04	8,86
50	PCOS	126	19200	397	4,88	7,37	5,37	6,55	4,96
51	PCOS	165	53310	1312	4,55	7,25	7,60	5,74	4,98
52	PCOS	751	77940	1107	5,07	9,43	9,54	8,66	7,31
53	PCOS	615	54420	1107	4,91	6,96	12,92	12,63	9,98
54	PCOS	515	59325	429	5,43	7,87	8,49	6,56	7,07
55	PCOS	55	31260	510	4,31	7,51	6,47	3,91	3,75
56	PCOS	121	14055	166	4,04	5,52	5,41	5,71	5,85
57	PCOS	120	13890	567	4,32	6,45	6,03	4,89	3,60
58	PCOS	165	34890	338	4,91	7,71	7,07	4,38	4,05
59	PCOS	3506	144630	1212	5,76	7,60	10,23	8,46	7,25
60	PCOS	70	15750	1774	4,58	7,28	3,61	4,04	4,83
61	PCOS	125	17910	879	6,13	6,91	5,47	6,03	5,94
62	PCOS	474	94275	1167	5,94	10,13	11,87	8,96	5,59
63	PCOS	395	54045	1463	5,55	7,87	7,53	7,85	7,26
64	PCOS	639	71040	1479	4,99	9,38	9,66	7,29	7,90
65	PCOS	330	48495	847	4,62	5,99	6,15	6,20	6,09
66	PCOS	100	17460	470	4,42	7,07	5,46	5,48	6,10
67	PCOS	906	89220	968	4,30	6,64	8,49	7,26	5,97
68	PCOS	122	18360	520	4,29	6,60	6,19	4,84	5,42
69	PCOS	499	68175	1258	4,51	6,62	6,48	6,80	5,63
70	PCOS	534	67350	1139	4,90	7,27	10,30	7,69	6,86
71	PCOS	925	86910	993	5,50	11,00	12,68	10,07	8,54
72	PCOS	500	61305	1099	4,68	6,86	8,80	7,95	6,34
73	PCOS	240	25380	578	4,22	7,05	7,21	4,83	6,34
74	PCOS	1227	181440	1304	4,42	7,46	7,28	8,28	6,43
75	PCOS	608	84900	938	5,26	8,71	8,41	7,80	7,51
76	PCOS	176	48630	196	5,37	9,85	10,72	7,81	5,56
77	PCOS	786	67515	1013	4,43	6,59	6,53	4,66	4,81
78	PCOS	242	26910	451	4,50	7,59	6,21	5,20	5,34
79	PCOS	108	19350	504	4,74	7,65	6,77	6,62	5,60
80	PCOS	500	48030	1087	4,67	7,50	9,37	8,59	6,05
81	PCOS	735	62595	714	4,69	8,07	8,44	7,69	7,12
82	PCOS	511	44235	797	4,46	5,61	8,60	7,69	7,34
83	PCOS	2171	204525	1681	5,28	10,92	9,84	9,96	9,41

Nr.	Gruppe	Ins120 (pmol/l)	AUCIns 0-120	C-Peptid	Gluc0 (mmol/l)	Gluc30 (mmol/l)	Gluc60 (mmol/l)	Gluc90 (mmol/l)	Gluc120 (mmol/l)
1	Kontr.	541	46560	741	4,98	6,88	6,81	7,21	6,37
2	Kontr.	201	26310	499	4,91	9,37	8,85	8,04	7,08
3	Kontr.	109	31530	283	4,40	6,05	5,57	4,90	6,72
4	Kontr.	55	12330	451	5,08	6,34	5,34	5,92	4,17
5	Kontr.	110	28815	219	3,96	4,67	4,33	4,39	4,60
6	Kontr.	95	19350	745	4,05	5,83	5,03	6,02	4,81
7	Kontr.	160	34410	838	5,30	10,17	7,94	5,73	5,10
8	Kontr.	88	16650	452	3,06	6,12	4,54	3,99	4,17
9	Kontr.	51	14055	436	4,81	7,11	5,32	5,78	5,16
10	Kontr.	85	16530	287	4,73	6,38	6,34	6,05	5,35
11	Kontr.	166	24795	317	3,76	5,30	3,30	3,87	4,13
12	Kontr.	12	42375	646	4,39	7,47	5,14	6,54	6,68
13	Kontr.	224	31260	629	4,78	7,02	4,93	4,66	4,68
14	Kontr.	155	29490	382	6,30	8,44	7,40	5,81	6,65
15	Kontr.	236	35100	410	5,06	8,46	6,62	3,91	4,66
16	Kontr.	222	31065	335	4,26	9,00	9,48	8,72	7,70
17	Kontr.	163	34515	464	4,48	8,15	7,24	6,01	5,08
18	Kontr.	48	31245	694	4,47	7,82	6,40	4,48	3,46
19	Kontr.	118	34035	482	4,26	4,86	3,51	3,23	5,19
20	Kontr.	179	22305	550	4,83	7,29	6,46	4,48	6,62
21	Kontr.	539	62970	937	5,24	7,56	4,94	5,88	5,68
22	Kontr.	270	34200	437	4,02	5,71	5,09	4,70	4,22
23	Kontr.	138	18750	369	3,98	6,16	5,26	5,87	5,24
24	Kontr.	91	20025	640	5,11	6,78	8,51	7,35	6,05
25	Kontr.	121	15165	487	4,84	6,19	6,53	5,25	5,07
26	Kontr.	60	13170	514	4,63	7,71	4,94	4,40	4,20
27	Kontr.	261	28890	978	5,40	10,43	12,99	8,53	7,16
28	Kontr.	102	27570	682	4,20	5,30	3,95	4,85	3,71
29	Kontr.	60	31470	792	4,69	6,94	3,85	4,75	4,27
30	Kontr.	123	16590	660	4,52	6,60	6,40	4,72	5,06
31	Kontr.	202	28575	814	4,76	7,25	6,59	6,24	6,72
32	Kontr.	399	58695	1044	5,05	6,97	7,08	6,30	5,97
33	Kontr.	703	72630	1475	5,48	10,60	10,16	9,01	8,20
34	Kontr.	93	23850	654	5,25	6,40	5,01	4,68	4,01
35	Kontr.	480	84960	1781	6,14	9,25	8,81	8,26	6,73
36	Kontr.	351	49500	1460	4,68	8,49	9,12	8,15	7,56
37	Kontr.	204	21585	926	5,86	7,50	9,26	9,65	8,12
38	Kontr.	338	27270	533	5,18	7,31	8,07	7,91	8,87
39	Kontr.	175	51360	894	5,14	8,51	7,72	6,89	6,08

Nr.	Gruppe	AUC Gluc	AUC Quot	HOMA IR	HbA1c (%)	Chol (mmol/l)	HDL (mmol/l)	LDL (mmol/l)	Trigly- ceride (mmol/l)
1	PCOS	1223,4	0,22	2,40	5,9	6,30	1,29	4,31	1,53
2	PCOS	868,7	0,09	3,33	6,3	5,34	1,45	3,18	1,56
3	PCOS	610,2	0,32	0,97	5,3	4,50	2,18	1,90	0,93
4	PCOS	792,3	0,08	2,79	6,2	3,51	1,12	2,01	0,84
5	PCOS	1205,4	0,38	7,17	6,2	5,03	0,96	2,74	2,93
6	PCOS	908,0	0,07	2,94	5,2	5,27	1,12	3,32	1,83
7	PCOS	860,9	0,08	3,41	5,6	5,53	1,19	3,42	2,02
8	PCOS	615,8	0,21	3,80	5,6	5,15	1,58	3,10	1,03
9	PCOS	519,6	0,87	0,80	5,1	3,70	1,76	1,73	0,47
10	PCOS	1064,4	0,21	4,21	5,8	4,98	1,12	3,28	1,27
11	PCOS	1000,7	0,22	5,98	5,9	6,03	1,51	3,82	1,55
12	PCOS	565,2	0,25	2,00	5,2	3,63	0,94	2,25	0,97
13	PCOS	689,4	0,38	1,18	5,8	4,34	1,56	2,48	0,66
14	PCOS	687,2	0,12	3,54	5,1	5,53	1,20	3,46	1,91
15	PCOS	845,3	0,27	1,26	4,9	5,20	1,07	3,49	1,40
16	PCOS	948,2	0,22	1,49	5,3	4,82	1,10	3,19	1,17
17	PCOS	894,2	0,10	5,58	5,5	4,81	1,05	2,30	3,22
18	PCOS	984,0	0,26	1,53	5,6	6,07	1,55	3,75	1,70
19	PCOS	851,9	0,27	2,37	5,5	6,52	1,29	4,29	2,06
20	PCOS	814,2	0,33	5,48	5,7	3,82	1,16	2,23	0,95
21	PCOS	879,5	0,05	12,47	5,2	5,40	1,47	2,85	2,38
22	PCOS	837,3	0,13	7,83	5,8	4,93	0,99	2,92	2,24
23	PCOS	649,4	0,34	1,23	5,1	5,67	1,30	4,01	0,80
24	PCOS	570,2	0,30	0,98	5,4	4,33	1,29	2,76	0,61
25	PCOS	713,0	0,12	2,34	5,2	4,27	0,73	2,09	3,18
26	PCOS	964,8	0,29	3,22	5,6	4,94	0,96	2,27	3,76
27	PCOS	819,5	0,07	4,83	5,2	4,52	0,89	2,22	3,11
28	PCOS	564,2	0,28	2,44	5,2	7,45	1,07	5,22	2,56
29	PCOS	629,4	0,53	1,29	5,0	5,69	2,09	3,10	1,10
30	PCOS	691,1	0,14	1,91	5,1	4,57	1,13	2,88	1,24
31	PCOS	738,6	0,40	1,11	4,9	3,99	1,58	2,23	0,39
32	PCOS	707,6	0,35	1,53	5,7	5,55	1,61	3,44	1,10
33	PCOS	756,0	0,36	1,69	5,4	4,56	1,12	3,00	0,96
34	PCOS	768,3	0,40	2,08	5,6	5,69	1,48	3,83	0,83
35	PCOS	895,1	0,55	1,27	5,8	4,99	1,67	3,06	0,58
36	PCOS	677,3	0,44	2,36	5,0	5,14	1,36	3,43	0,76
37	PCOS	630,6	0,28	1,14	5,5	5,24	1,60	3,24	0,89
38	PCOS	582,6	0,21	2,77	5,7	4,90	1,16	2,79	2,09
39	PCOS	870,6	0,10	1,85	5,7	3,96	1,05	2,55	0,80
40	PCOS	807,8	0,21	2,00	5,6	5,20	0,90	3,15	2,53
41	PCOS	1008,9	0,51	0,89	5,3	4,92	2,14	2,59	0,41
42	PCOS	668,0	0,20	3,44	5,5	6,35	1,01	4,26	2,37
43	PCOS	624,0	0,16	1,23	5,4	5,06	1,16	3,37	1,17

Nr.	Gruppe	AUC Gluc	AUC Quot	HOMA IR	HbA1c (%)	Chol (mmol/l)	HDL (mmol/l)	LDL (mmol/l)	Trigly- ceride (mmol/l)
44	PCOS	627,8	0,86	0,59	5,2	4,44	1,49	2,68	0,59
45	PCOS	861,9	0,36	1,68	6,0	5,88	1,63	3,81	0,96
46	PCOS	1012,7	0,12	5,73	6,0	6,61	1,09	4,42	2,41
47	PCOS	970,5	0,53	1,16	5,7	5,24	1,14	3,01	2,40
48	PCOS	745,2	0,18	2,61	4,9	3,17	1,10	1,77	0,66
49	PCOS	1164,8	0,27	2,46	5,4	5,52	1,09	3,39	2,29
50	PCOS	726,3	0,68	0,90	5,1	4,95	1,35	3,04	1,23
51	PCOS	760,7	0,26	1,65	5,0	4,66	1,24	3,08	0,75
52	PCOS	1014,6	0,23	2,47	5,7	1,11	5,40	1,11	3,16
53	PCOS	1198,7	0,40	1,90	6,1	5,93	1,31	3,86	1,68
54	PCOS	875,1	0,27	2,41	5,2	4,66	0,95	3,11	1,32
55	PCOS	657,6	0,38	0,98	5,0	6,19	1,37	4,38	0,97
56	PCOS	647,6	0,83	0,50	4,8	5,24	1,85	3,14	0,56
57	PCOS	639,9	0,83	1,17	5,0	4,82	1,30	3,14	0,83
58	PCOS	709,2	0,37	0,82	4,9	4,85	1,77	2,82	0,58
59	PCOS	983,9	0,12	5,25	5,7	5,92	1,15	3,74	2,26
60	PCOS	589,1	0,67	1,35	5,2	6,34	2,05	3,95	0,75
61	PCOS	733,4	0,74	2,76	5,1	4,13	1,45	2,37	0,69
62	PCOS	1101,8	0,21	2,67	5,3	5,33	1,23	3,49	1,34
63	PCOS	889,7	0,30	4,03	5,8	4,86	1,40	3,11	0,78
64	PCOS	983,3	0,25	3,23	5,5	4,52	1,15	2,86	1,12
65	PCOS	710,9	0,26	2,02	5,3	4,00	1,32	2,33	0,76
66	PCOS	698,1	0,72	0,76	5,2	4,65	1,82	2,51	0,71
67	PCOS	825,8	0,17	2,07	5,6	6,54	1,16	4,33	2,32
68	PCOS	674,6	0,66	1,69	4,8	5,58	1,65	3,52	0,90
69	PCOS	749,1	0,20	2,17	5,3	4,16	1,18	2,55	0,94
70	PCOS	934,2	0,25	2,35	5,7	4,38	1,21	2,87	0,66
71	PCOS	1223,1	0,25	2,88	6,0	5,03	1,06	3,26	1,56
72	PCOS	873,6	0,26	1,70	5,9	4,38	1,39	2,55	0,97
73	PCOS	731,1	0,52	1,30	5,7	4,25	1,11	2,44	1,54
74	PCOS	853,4	0,08	2,53	5,4	5,32	1,21	3,44	1,48
75	PCOS	939,2	0,20	1,94	5,2	4,83	1,47	2,44	2,03
76	PCOS	1015,4	0,38	1,85	5,3	3,32	1,16	1,84	0,70
77	PCOS	672,0	0,18	1,88	5,1	6,00	1,38	3,75	1,91
78	PCOS	717,6	0,48	0,72	5,3	6,64	2,68	3,74	0,49
79	PCOS	786,3	0,73	1,05	5,4	4,60	1,32	3,00	0,62
80	PCOS	924,6	0,35	1,50	5,1	4,95	1,01	3,25	1,52
81	PCOS	903,2	0,26	1,04	5,5	5,85	1,51	3,86	1,06
82	PCOS	834,0	0,34	1,43	3,8	4,10	1,60	2,17	0,72
83	PCOS	1142,0	0,10	3,06	5,5	4,98	1,30	2,93	1,65

Nr.	Gruppe	AUC Gluc	AUC Quot	HOMA IR	HbA1c (%)	Chol (mmol/l)	HDL (mmol/l)	LDL (mmol/l)	Trigly- ceride (mmol/l)
1	Kontr.	797,3	0,31	0,95	5,5	3,87	1,14	2,33	0,89
2	Kontr.	967,7	0,66	0,82	5,1	4,16	1,56	2,28	0,70
3	Kontr.	662,4	0,38	0,68	5,2	4,33	1,58	2,48	0,60
4	Kontr.	666,8	0,97	0,97	5,8	5,16	1,35	3,02	1,74
5	Kontr.	530,1	0,33	0,95	5,4	4,68	1,89	2,50	0,63
6	Kontr.	639,3	0,59	0,92	5,7	4,91	2,09	2,59	0,50
7	Kontr.	871,2	0,46	1,96	5,8	6,50	1,54	4,27	1,51
8	Kontr.	548,0	0,59	0,49	5,0	4,63	2,11	2,30	0,49
9	Kontr.	695,9	0,89	0,95	4,7	3,32	1,50	1,60	0,49
10	Kontr.	714,3	0,78	0,84	5,4	4,34	1,51	2,59	0,53
11	Kontr.	492,5	0,36	0,63	4,7	3,89	1,09	2,45	0,77
12	Kontr.	740,6	0,31	1,05	5,4	4,59	1,51	2,66	0,92
13	Kontr.	640,2	0,37	1,59	4,8	5,26	1,83	2,88	1,20
14	Kontr.	843,8	0,51	1,51	5,2	5,83	1,90	3,68	0,55
15	Kontr.	715,5	0,37	1,06	5,3	3,78	1,71	1,92	0,33
16	Kontr.	995,4	0,58	1,08	5,1	4,42	1,67	2,51	0,53
17	Kontr.	785,4	0,41	1,21	5,8	3,46	1,25	1,96	0,54
18	Kontr.	680,0	0,39	1,40	4,9	3,40	1,09	1,87	0,96
19	Kontr.	489,8	0,26	1,55	5,4	3,06	1,22	1,31	1,17
20	Kontr.	718,7	0,58	1,61	5,3	4,33	1,75	2,18	0,89
21	Kontr.	715,2	0,20	2,16	5,2	4,12	0,93	2,11	2,37
22	Kontr.	588,6	0,31	0,59	5,1	1,88	1,16	0,61	0,24
23	Kontr.	657,0	0,63	0,78	5,2	4,97	1,88	2,76	0,73
24	Kontr.	846,6	0,76	1,01	5,0	3,66	1,69	1,67	0,67
25	Kontr.	687,8	0,82	1,49	5,1	3,58	1,00	2,08	1,10
26	Kontr.	644,0	0,88	0,86	5,0	3,75	1,61	1,84	0,67
27	Kontr.	1146,9	0,71	2,10	5,9	4,17	1,61	2,08	1,05
28	Kontr.	541,7	0,35	0,98	4,6	3,86	1,97	1,64	0,54
29	Kontr.	600,6	0,34	1,50	5,0	4,84	1,58	2,91	0,76
30	Kontr.	675,3	0,73	1,20	5,2	3,47	1,33	1,79	0,76
31	Kontr.	774,6	0,49	1,73	5,5	5,04	1,50	2,84	1,54
32	Kontr.	775,8	0,24	2,86	5,4	3,83	1,41	1,91	1,13
33	Kontr.	1098,3	0,27	3,75	5,7	5,10	1,31	3,28	1,12
34	Kontr.	621,6	0,47	1,78	4,9	4,60	1,42	2,82	0,80
35	Kontr.	982,7	0,21	4,46	5,3	5,39	1,31	3,18	1,99
36	Kontr.	956,4	0,35	2,10	5,3	3,67	1,17	2,16	0,74
37	Kontr.	1002,0	0,84	1,70	5,3	4,35	1,36	2,68	0,69
38	Kontr.	909,5	0,60	1,21	5,5	4,43	1,09	2,69	1,44
39	Kontr.	861,9	0,30	1,80	5,1	4,27	1,90	2,04	0,72

Nr.	Gruppe	FFS (mmol/l)	IGF1 (ng/ml)	Homocy (μ mol/l)	RRsys (mmHg)	RRdia (mmHg)	IMT (mm)
1	PCOS	0,75	190	9,6	130	80	0,52
2	PCOS	0,67	122	8,8	135	90	0,54
3	PCOS	1,30	144	8,3	110	70	0,55
4	PCOS	0,82	152	8,3	130	80	0,44
5	PCOS	0,98	102	7,7	110	70	0,46
6	PCOS	0,51	55	11,3	115	75	0,64
7	PCOS	0,80	164	7,1	120	80	0,51
8	PCOS	0,47	151	8,6	120	85	0,55
9	PCOS	0,32	131	8,7	110	60	0,46
10	PCOS	0,86	150	5,0	125	75	0,49
11	PCOS	0,51	148	6,2	140	100	0,55
12	PCOS	0,84	199	8,7	120	75	0,41
13	PCOS	0,72	158	9,1	120	80	0,44
14	PCOS	0,82	174	8,2	130	75	0,44
15	PCOS	0,73	187	9,6	110	75	0,42
16	PCOS	0,94	66	10,9	120	70	0,53
17	PCOS	0,69	184	9,0	140	90	0,44
18	PCOS	0,27	177	9,4	125	85	0,44
19	PCOS	0,97	180	7,6	125	80	0,50
20	PCOS	0,78	252	10,0	125	80	0,53
21	PCOS	0,59	286	9,5	120	80	0,45
22	PCOS	1,08	136	9,0	130	80	0,47
23	PCOS	0,65	205	5,8	120	80	0,42
24	PCOS	0,11	112	7,3	130	80	0,45
25	PCOS	0,56	222	8,8	135	80	0,60
26	PCOS	0,98	88	13,5	115	60	0,44
27	PCOS	0,87	220	17,6	130	75	0,41
28	PCOS	0,43	246	16,6	130	75	0,44
29	PCOS	0,40	154	7,2	120	80	0,40
30	PCOS	0,57	180	12,4	120	80	0,52
31	PCOS	0,56	92	11,1	120	70	0,52
32	PCOS	0,45	202	10,6	100	65	0,36
33	PCOS	0,39	148	7,4	130	80	0,47
34	PCOS	0,37	155	19,4	125	75	0,58
35	PCOS	0,78	142	5,8	135	75	0,41
36	PCOS	0,58	121	10,0	130	75	0,43
37	PCOS	0,55	138	6,1	130	80	0,46
38	PCOS	0,35	181	10,5	130	80	0,50
39	PCOS	0,46	183	9,1	120	80	0,43
40	PCOS	0,49	130	11,9	120	70	0,50
41	PCOS	0,56	113	8,7	110	80	0,41
42	PCOS	0,54	110	7,5	125	75	0,59
43	PCOS	0,73	112	7,1	130	70	0,45

Nr.	Gruppe	FFS (mmol/l)	IGF1 (ng/ml)	Homocy (μ mol/l)	RRsys (mmHg)	RRdia (mmHg)	IMT (mm)
44	PCOS	0,69	124	8,6	120	80	0,49
45	PCOS	0,17	249	12,1	120	75	0,49
46	PCOS	0,61	113	10,1	120	80	0,45
47	PCOS	0,70	133	7,4	120	80	0,48
48	PCOS	0,42	178	9,5	125	95	0,54
49	PCOS	0,81	114	11,0	140	90	0,52
50	PCOS	0,42	108	11,4	130	85	0,43
51	PCOS	0,43	80	9,7	120	70	0,65
52	PCOS	1,03	118	8,4	130	75	0,36
53	PCOS	0,74	123	5,3	125	80	0,66
54	PCOS	0,82	221	7,7	120	75	0,45
55	PCOS	0,83	180	9,0	110	70	0,42
56	PCOS	0,09	167	9,4	115	70	0,41
57	PCOS	0,51	309	7,8	130	80	0,58
58	PCOS	0,58	211	8,9	125	75	0,46
59	PCOS	0,68	94	9,6	130	80	0,55
60	PCOS	0,49	188	11,6	125	75	0,54
61	PCOS	0,49	172	8,1	120	80	0,51
62	PCOS	0,62	119	9,4	140	85	0,44
63	PCOS	0,41	109	10,4	130	75	0,48
64	PCOS	0,66	116	7,1	130	75	0,44
65	PCOS	0,55	165	12,1	125	75	0,62
66	PCOS	0,47	210	6,5	110	75	0,42
67	PCOS	0,95	86	27,0	130	80	0,44
68	PCOS	0,58	252	7,6	110	70	0,38
69	PCOS	0,53	201	6,6	125	75	0,45
70	PCOS	0,67	179	8,5	130	80	0,48
71	PCOS	0,58	160	6,9	120	75	0,58
72	PCOS	0,80	178	10,0	125	80	0,54
73	PCOS	0,55	229	10,7	130	80	0,46
74	PCOS	0,74	124	9,5	125	75	0,51
75	PCOS	0,58	231	5,1	100	55	0,39
76	PCOS	0,47	181	8,7	115	80	0,42
77	PCOS	0,52	265	8,0	100	60	0,45
78	PCOS	0,54	443	8,7	120	70	0,42
79	PCOS	0,49	160	5,0	110	70	0,47
80	PCOS	1,16	177	11,3	135	95	0,47
81	PCOS	0,57	172	8,8	120	70	0,47
82	PCOS	0,45	191	5,6	140	75	0,42
83	PCOS	1,02	117	9,1	130	75	0,38

Nr.	Gruppe	FFS (mmol/l)	IGF1 (ng/ml)	Homocy (μ mol/l)	RRsys (mmHg)	RRdia (mmHg)	IMT (mm)
1	Kontr.	0,67	180	8,6	130	75	0,52
2	Kontr.	1,01	217	8,7	120	80	0,40
3	Kontr.	0,48	177	9,2	130	90	0,40
4	Kontr.	0,54	128	9,3	125	85	0,52
5	Kontr.	0,52	293	7,6	120	70	0,44
6	Kontr.	0,30	216	9,7	115	70	0,42
7	Kontr.	0,86	205	9,9	110	70	0,44
8	Kontr.	0,36	126	8,6	120	75	0,41
9	Kontr.	0,46	116	11,4	105	70	0,41
10	Kontr.	0,45	137	8,3	110	70	0,45
11	Kontr.	0,25	250	9,5	110	70	0,40
12	Kontr.	0,53	199	9,2	120	70	0,42
13	Kontr.	0,58	313	8,5	110	75	0,42
14	Kontr.	0,51	268	13,9	120	70	0,41
15	Kontr.	0,62	274	9,8	120	70	0,41
16	Kontr.	1,24	255	7,0	115	70	0,32
17	Kontr.	0,39	301	7,7	115	70	0,41
18	Kontr.	0,44	228	7,3	120	70	0,40
19	Kontr.	0,39	184	15,1	120	75	0,40
20	Kontr.	0,80	288	8,1	115	75	0,39
21	Kontr.	0,48	335	11,4	115	75	0,44
22	Kontr.	0,38	284	9,1	110	75	0,50
23	Kontr.	0,38	323	5,5	120	65	0,42
24	Kontr.	0,81	204	6,6	140	95	0,45
25	Kontr.	0,55	188	6,0	128	80	0,44
26	Kontr.	0,15	159	6,1	110	75	0,37
27	Kontr.	0,50	64	5,4	115	75	0,39
28	Kontr.	0,59	146	7,5	95	60	0,38
29	Kontr.	0,61	234	7,7	110	60	0,36
30	Kontr.	0,29	215	4,9	120	85	0,43
31	Kontr.	0,58	133	7,4	120	75	0,51
32	Kontr.	0,54	259	7,9	125	75	0,43
33	Kontr.	0,47	179	8,4	125	80	0,60
34	Kontr.	0,46	237	8,0	110	75	0,43
35	Kontr.	0,48	204	8,3	110	75	0,40
36	Kontr.	0,44	150	6,5	125	80	0,49
37	Kontr.	0,55	321	10,1	130	80	0,44
38	Kontr.	0,92	104	9,0	100	75	0,39
39	Kontr.	0,84	272	9,4	110	80	0,40

Nr.	Gruppe	ADMA ($\mu\text{mol/l}$)	SDMA ($\mu\text{mol/l}$)	L-Arg ($\mu\text{mol/l}$)	L-Arg/ ADMA	hs-CrP (mg/l)	IL-6 (pg/ml)	Leptin (ng/ml)	Fibrino- gen (g/l)
1	PCOS	0,589	0,569	97,06	164,79	1,00	0,72	24,9	2,94
2	PCOS	0,609	0,509	132,79	218,13	7,40	2,44	17,3	4,25
3	PCOS	0,634	0,650	123,67	195,07	1,00	0,66	7,9	3,01
4	PCOS	0,542	0,309	93,19	171,85	4,20	3,19	31,9	4,89
5	PCOS	0,793	0,547	148,53	187,32	8,30	5,28	34,3	4,40
6	PCOS	0,599	0,315	103,91	173,44	0,20	2,22	26,5	3,80
7	PCOS	0,611	0,428	113,70	185,97	5,30	3,65	20,9	4,29
8	PCOS	0,871	0,520	133,21	153,03	1,30	1,03	21,6	3,55
9	PCOS	0,510	0,579	81,39	159,54	0,30	0,60	6,9	2,14
10	PCOS	0,564	0,398	95,06	168,67	2,40	1,13	27,9	3,61
11	PCOS	0,708	0,606	6,57	9,29	3,10	0,95	21,8	3,71
12	PCOS	0,498	0,345	55,16	110,65	1,90	1,88	24,4	3,29
13	PCOS	0,457	0,340	82,91	181,32	1,60	1,75	21,9	3,51
14	PCOS	0,499	0,385	34,61	69,36	3,10	2,85	17,9	2,77
15	PCOS	0,421	0,392	82,93	196,88	1,40	2,14	19,6	3,68
16	PCOS	0,594	0,362	78,84	132,84	8,60	2,24	13,8	4,35
17	PCOS	0,558	0,391	94,80	169,89	1,30	0,80	21,2	2,89
18	PCOS	0,591	0,393	105,94	179,30	0,80	0,84	15,5	2,96
19	PCOS	0,625	0,579	50,93	81,51	1,00	0,78	4,4	2,88
20	PCOS	1,120	0,711	128,93	115,09	1,30	1,20	22,3	3,59
21	PCOS	0,634	0,408	100,35	158,18	2,60	1,78	28,8	4,46
22	PCOS	0,756	0,717	84,59	111,82	4,40	3,54	22,1	3,08
23	PCOS	0,490	0,341	68,46	139,85	3,90	1,30	8,2	3,79
24	PCOS	0,827	0,631	96,49	116,62	1,80	1,07	20,6	3,63
25	PCOS	1,032	0,609	85,27	82,61	5,40	1,28	15,6	3,54
26	PCOS	0,529	0,423	85,39	161,42	6,50	1,74	26,5	3,31
27	PCOS	0,564	0,389	78,05	138,40	4,60	1,64	22,8	4,18
28	PCOS	0,633	0,476	78,42	123,88	5,00	1,45	26,2	4,38
29	PCOS	0,607	0,588	99,63	164,10	0,90	0,73	19,4	2,32
30	PCOS	0,501	0,433	72,32	144,37	3,10	1,56	22,2	2,45
31	PCOS	0,479	0,490	52,85	110,22	3,50	1,04	25,1	2,71
32	PCOS	0,554	0,531	91,98	165,95	0,40	0,56	16,9	2,41
33	PCOS	0,561	0,504	99,51	177,29	6,00	1,54	31,7	3,28
34	PCOS	0,497	0,423	57,07	114,77	1,50	0,99	12,8	2,99
35	PCOS	0,558	0,526	100,36	179,84	1,60	0,62	5,4	2,50
36	PCOS	0,427	0,534	77,67	181,72	0,30	0,78	20,8	2,42
37	PCOS	0,516	0,393	74,34	144,11	2,10	0,78	12,0	2,89
38	PCOS	0,529	0,317	120,40	227,76	12,20	1,43	29,8	3,75
39	PCOS	0,566	0,525	87,27	154,22	7,80	2,78	33,2	4,71
40	PCOS	0,510	0,425	92,16	180,70	0,50	0,59	27,1	2,17
41	PCOS	0,524	0,416	71,95	137,30	2,00	0,73	21,3	3,20
42	PCOS	0,456	0,334	54,80	120,07	5,80	1,56	30,5	3,65
43	PCOS	0,430	0,297	65,33	151,97	4,70	0,81	30,0	2,74

Nr.	Gruppe	ADMA ($\mu\text{mol/l}$)	SDMA ($\mu\text{mol/l}$)	L-Arg ($\mu\text{mol/l}$)	L-Arg/ ADMA	hs-CrP (mg/l)	IL-6 (pg/ml)	Leptin (ng/ml)	Fibrino- gen (g/l)
44	PCOS	0,330	0,305	32,65	99,00	1,40	0,90	15,9	2,64
45	PCOS	0,513	0,495	89,32	174,17	2,10	0,47	20,6	2,74
46	PCOS	0,493	0,357	82,88	168,25	0,80	1,61	24,1	4,04
47	PCOS	0,521	0,368	81,85	157,23	2,70	4,56	28,5	3,12
48	PCOS	0,492	0,399	63,13	128,42	4,50	5,00	38,2	4,23
49	PCOS	0,532	0,427	91,38	171,80	2,10	1,92	26,1	2,76
50	PCOS	0,455	0,356	68,60	150,63	2,30	1,93	19,5	3,22
51	PCOS	0,615	0,372	102,55	166,67	7,10	3,27	30,0	4,52
52	PCOS	0,491	0,379	60,32	122,83	5,20	1,57	30,2	2,95
53	PCOS	0,580	0,410	89,77	154,84	4,40	2,59	15,6	2,46
54	PCOS	0,407	0,336	64,95	159,72	0,80	0,45	12,2	2,50
55	PCOS	0,457	0,398	56,74	124,24	4,40	2,44	12,8	4,72
56	PCOS	0,596	0,513	91,15	153,01	0,30	0,48	3,3	2,68
57	PCOS	0,509	0,383	109,02	214,33	2,40	0,92	32,2	2,32
58	PCOS	0,525	0,531	124,54	237,07	3,30	0,29	7,6	2,86
59	PCOS	1,272	0,370	113,57	89,30	4,80	4,64	31,9	3,44
60	PCOS	0,539	0,522	82,06	152,19	1,10	0,74	9,9	2,96
61	PCOS	0,414	0,386	93,15	224,81	4,10	0,70	21,9	3,48
62	PCOS	0,569	0,503	93,23	163,96	2,10	0,72	19,9	2,92
63	PCOS	0,656	0,64	69,26	105,57	3,10	1,01	42,0	3,47
64	PCOS	0,581	0,392	81,18	139,72	4,90	2,31	35,8	2,99
65	PCOS	0,613	0,399	113,46	185,12	4,10	2,51	31,2	3,43
66	PCOS	0,487	0,514	110,56	226,81	4,50	1,01	8,5	3,25
67	PCOS	0,537	0,361	67,89	126,47	2,80	1,89	18,5	3,86
68	PCOS	0,563	0,484	136,15	241,74	1,80	0,51	13,2	2,72
69	PCOS	0,634	0,426	112,77	177,84	2,90	2,09	37,0	4,08
70	PCOS	0,569	0,526	94,90	166,85	4,80	2,26	31,3	4,30
71	PCOS	0,555	0,464	110,54	199,35	8,60	3,40	36,7	4,32
72	PCOS	0,523	0,608	100,78	192,74	1,90	1,41	26,6	3,53
73	PCOS	0,291	0,397	67,00	230,18	0,40	0,78	8,0	3,43
74	PCOS	0,542	0,494	137,01	252,63	3,30	1,60	38,8	4,45
75	PCOS	0,684	0,522	130,09	190,10	2,60	0,84	16,9	2,84
76	PCOS	0,615	0,372	102,55	166,67	2,60	1,94	26,5	3,43
77	PCOS	0,433	0,479	114,50	264,27	4,30	0,98	23,1	2,98
78	PCOS	0,492	0,431	66,44	135,04	0,50	0,63	10,6	2,77
79	PCOS	0,353	0,365	74,13	209,74	5,70	2,17	19,3	3,93
80	PCOS	0,579	0,497	123,72	213,56	3,50	1,25	22,0	3,16
81	PCOS	0,539	0,490	87,51	162,46	3,20	3,58	20,6	3,68
82	PCOS	0,427	0,363	51,22	119,91	2,20	1,32	16,6	2,91
83	PCOS	0,357	0,373	49,18	137,94	5,00	1,97	22,7	2,66

Nr.	Gruppe	ADMA ($\mu\text{mol/l}$)	SDMA ($\mu\text{mol/l}$)	L-Arg ($\mu\text{mol/l}$)	L-Arg/ ADMA	hs-CrP (mg/l)	IL-6 (pg/ml)	Leptin (ng/ml)	Fibrino- gen (g/l)
1	Kontr.	0,663	0,573	83,45	125,83	5,00	5,38	36,3	3,52
2	Kontr.	0,542	0,533	80,55	148,56	0,70	1,45	35,3	2,89
3	Kontr.	0,375	0,274	105,19	280,71	0,30	0,67	7,3	2,14
4	Kontr.	0,563	0,416	66,96	119,02	1,70	0,78	17,5	2,94
5	Kontr.	0,519	0,519	83,42	160,58	0,40	0,73	10,8	2,27
6	Kontr.	0,577	0,513	91,37	158,49	0,80	0,83	17,2	2,47
7	Kontr.	0,402	0,463	61,76	153,60	0,50	0,90	28,6	2,51
8	Kontr.	0,322	0,338	81,38	253,07	1,90	0,55	6,6	2,43
9	Kontr.	0,533	0,447	64,60	121,21	2,10	0,37	4,3	2,19
10	Kontr.	0,350	0,474	83,49	238,21	2,90	0,90	17,3	3,70
11	Kontr.	0,637	0,609	127,17	199,70	5,80	1,46	16,0	3,61
12	Kontr.	0,390	0,404	173,61	445,57	0,50	0,76	11,7	2,51
13	Kontr.	0,539	0,454	96,87	179,81	1,30	0,57	12,9	2,85
14	Kontr.	0,638	0,523	112,69	176,50	0,30	0,63	10,2	2,29
15	Kontr.	0,409	0,401	159,72	390,82	0,90	0,94	3,2	2,98
16	Kontr.	0,514	0,479	137,43	267,17	0,90	0,72	7,8	1,18
17	Kontr.	0,482	0,470	116,34	241,29	1,30	1,09	20,3	3,27
18	Kontr.	0,613	0,488	105,02	171,29	3,40	3,76	23,9	3,24
19	Kontr.	0,594	0,571	136,32	229,37	2,50	1,39	6,9	3,58
20	Kontr.	0,512	0,538	107,52	209,79	0,20	1,36	28,0	2,32
21	Kontr.	0,553	0,402	76,90	139,14	1,40	1,82	40,3	3,26
22	Kontr.	0,474	0,438	103,48	218,53	0,40	0,70	24,3	6,13
23	Kontr.	0,437	0,377	121,35	277,44	1,10	0,63	9,9	2,94
24	Kontr.	0,404	0,393	104,16	258,14	0,20	0,41	15,9	2,74
25	Kontr.	0,514	0,418	120,63	234,70	3,10	1,26	26,6	3,02
26	Kontr.	0,298	0,429	57,14	191,54	0,60	1,74	29,3	2,57
27	Kontr.	0,367	0,335	66,71	181,91	0,90	4,25	43,7	3,37
28	Kontr.	0,494	0,466	110,03	222,67	0,20	0,53	17,6	2,21
29	Kontr.	0,385	0,375	98,70	256,03	0,30	1,23	9,3	2,52
30	Kontr.	0,513	0,364	113,01	220,11	1,10	1,89	13,2	2,94
31	Kontr.	0,597	0,573	77,35	129,60	3,40	0,99	11,4	3,79
32	Kontr.	0,556	0,515	73,47	132,17	1,10	2,37	27,5	4,71
33	Kontr.	0,442	0,373	62,82	142,10	3,30	2,37	19,3	3,49
34	Kontr.	0,603	0,658	92,40	153,13	1,30	2,61	15,9	2,25
35	Kontr.	0,457	0,382	56,98	124,68	1,40	0,99	21,7	3,12
36	Kontr.	0,445	0,329	42,77	96,19	1,30	1,40	26,9	2,07
37	Kontr.	0,531	0,520	63,68	119,82	2,10	0,40	28,6	3,22
38	Kontr.	0,804	0,709	109,08	135,70	2,50	5,43	13,1	2,75
39	Kontr.	0,522	0,474	54,69	104,71	3,60	6,82	23,4	3,06

Darstellung der Einzelergebnisse der Parameter nach Metformintherapie

Nr.	BMI (kg/m ²)	WHR	Testo (nmol/ml)	FT (pg/ml)	DHEAS (µmol/l)	Andro (ng/ml)	SHBG (nmol/l)	FAI	FSH (IU/l)
2	34,5	0,87	1,2	2,0	7,20	3,89	23	5,22	5,7
16	31,2	0,93	1,2	2,1	0,90	2,11	37	3,24	4,3
30	35,6	0,83	1,2	1,9	8,00	4,05	18	6,67	2,6
33	32,9	0,78	0,5	0,5	0,41	1,03	78	0,64	2,4
36	21,9	0,72	1,1	0,5	5,70	2,49	54	2,04	4,2
39	32,4	0,86	1,3	2,0	8,00	3,07	24	5,42	3,8
41	25,7	0,74	1,8	1,0	5,40	3,20	60	3,00	8,1
42	33,9	0,78	0,9	0,8	3,90	2,58	20	4,50	6,9
45	20,3	0,73	1,8	1,0	6,20	2,25	61	2,95	5,9
46	29,1	0,89	1,4	2,3	8,30	3,34	16	8,75	6,2
47	38,4	0,83	2,3	1,9	3,60	5,38	24	9,58	5,9
48	41,0	0,76	1,6	1,5	5,90	3,84	39	4,10	2,8
52	34,6	0,81	1,3	1,8	2,00	2,77	20	6,50	5,1
53	33,1	0,92	1,1	1,1	4,40	1,69	16	6,88	5,0
58	19,7	0,73	0,5	0,5	1,60	0,74	180	0,28	1,9
61	27,3	0,72	1,8	0,9	4,20	2,95	32	5,63	4,5
63	31,4	0,72	0,9	0,7	9,10	2,43	25	3,60	7,9
65	40,5	0,74	1,6	1,7	6,20	2,79	30	5,33	3,9
72	32,8	0,90	2,0	1,6	6,20	3,50	35	5,71	8,4
74	32,7	0,79	1,6	1,7	3,60	2,17	29	5,52	3,2
76	30,0	0,80	1,8	2,0	3,63	3,63	23	7,83	2,4

Nr.	LH (IU/l)	FGS	Ins0 (pmol/l)	Ins30 (pmol/l)	Ins60 (pmol/l)	Ins90 (pmol/l)	Ins120 (pmol/l)	AUCIns	C-Peptid
2	5,1	7	84	820	887	883	883	88275	837
16	3,4	4	61	478	671	326	326	51465	1290
30	2,7	3	170	862	1011	1862	1862	132195	1535
33	0,4	6	59	732	486	504	504	61980	862
36	19,3	7	43	243	302	327	327	30915	359
39	16,2	8	64	499	910	901	901	78015	1082
41	9,8	1	32	235	615	377	377	41355	492
42	6,3	6	52	229	421	747	747	53160	950
45	6,3	4	41	254	309	463	463	36330	532
46	4,6	7	103	584	1122	1543	1543	127155	1308
47	11,1	10	74	431	699	336	336	50055	835
48	2,7	9	108	829	839	1348	1348	98370	1045
52	4,6	2	87	668	523	623	623	68115	1115
53	3,0	5	51	390	380	297	297	39210	869
58	0,8	7	34	153	199	296	296	22680	1474
61	10,1	4	44	364	268	125	125	24885	677
63	6,3	3	67	437	395	389	389	46920	950
65	2,9	8	78	357	257	366	366	35505	1106
72	16,0	7	39	413	355	251	251	36240	1167
74	2,7	8	82	906	758	1240	965	102825	1513
76	7,7	8	53	381	476	615	615	53460	1088

Nr.	Gluc0 (mmol/l)	Gluc30 (mmol/l)	Gluc60 (mmol/l)	Gluc90 (mmol/l)	Gluc120 (mmol/l)	AUC Gluc	AUC Quot	HOMA IR	HbA1c (%)
2	4,49	7,81	6,14	7,26	5,97	793,20	0,16	2,32	5,3
16	4,37	10,10	10,03	7,77	7,12	1009,35	0,35	1,64	5,6
30	4,06	7,13	7,02	8,74	7,35	857,85	0,12	4,25	5,4
33	4,42	9,25	8,03	7,57	7,39	922,65	0,27	1,61	5,4
36	4,90	7,14	5,51	5,74	5,83	712,65	0,42	1,30	5,1
39	4,30	10,68	12,16	9,51	6,83	1137,45	0,26	1,69	5,4
41	5,29	11,51	12,96	9,72	6,62	1204,35	0,52	1,04	5,5
42	4,53	8,05	8,77	5,70	7,69	858,90	0,29	1,45	5,1
45	4,86	8,61	8,08	9,72	7,81	982,35	0,49	1,23	5,3
46	4,38	7,07	8,45	8,02	7,10	878,40	0,12	2,78	5,8
47	4,76	8,88	11,63	7,55	6,31	1007,85	0,36	2,17	9,3
48	5,53	10,45	10,37	9,11	5,26	1059,75	0,19	3,68	5,4
52	4,58	6,80	6,69	6,98	7,53	795,75	0,21	2,45	5,2
53	4,86	12,12	14,80	13,32	11,84	1457,70	0,67	1,53	5,6
58	4,83	6,60	5,98	5,47	5,31	693,60	0,55	1,01	5,7
61	4,85	7,21	6,02	5,14	4,44	690,45	0,50	1,31	5,0
63	5,05	7,08	6,40	6,33	6,78	771,75	0,30	2,08	5,7
65	4,31	6,03	4,94	4,73	4,36	601,05	0,30	2,07	5,6
72	4,78	7,68	6,60	5,91	6,21	770,55	0,38	1,15	5,8
74	3,74	6,24	6,06	6,52	5,61	704,90	0,12	2,14	5,3
76	4,90	8,92	9,34	8,46	6,09	966,45	0,33	1,60	5,7

Nr.	Chol (mmol/l)	HDL (mmol/l)	LDL (mmol/l)	Triglyc (mmol/l)	FFS (mmol/l)	IGF1 (ng/ml)	Homocy (μ mol/l)	RRsyst (mmHg)	RRdia (mmHg)
2	5,18	1,24	3,36	1,27	0,60	215	6,4	130	80
16	4,08	1,08	2,56	0,96	0,78	74	10,6	120	70
30	5,12	1,06	3,05	2,23	0,50	209	6,9	120	75
33	5,26	1,39	3,14	1,60	0,48	90	7,1	125	75
36	5,24	1,43	3,23	1,27	0,33	189	7,1	125	75
39	4,02	1,00	2,50	1,14	0,77	312	6,6	105	70
41	1,61	1,47	0,01	0,28	0,66	153	5,6	110	80
42	5,66	0,11	3,20	2,96	0,48	138	7,2	130	80
45	7,04	1,83	4,80	0,90	0,89	250	6,9	130	75
46	6,02	1,13	3,98	2,01	0,74	182	6,5	120	75
47	4,81	1,06	2,95	1,75	0,78	111	7,0	120	80
48	3,72	1,27	2,11	0,75	0,65	142	7,3	120	80
52	6,02	1,15	3,37	3,29	0,76	109	6,4	125	80
53	5,32	1,31	3,30	1,56	0,54	111	8,8	125	80
58	5,48	2,22	2,77	1,08	0,25	134	7,5	100	65
61	4,19	1,60	2,27	0,70	0,38	212	4,6	120	75
63	4,28	1,19	2,59	1,10	0,48	179	5,8	125	75
65	4,06	1,40	2,10	1,24	0,55	219	7,4	120	85
72	5,01	1,48	3,00	1,16	0,30	131	10,0	120	80
74	4,83	1,18	2,46	2,62	0,68	256	9,0	125	80
76	3,29	1,24	1,60	0,99	0,48	193	7,2	110	70

Nr.	IMT (mm)	ADMA ($\mu\text{mol/l}$)	SDMA ($\mu\text{mol/l}$)	L-Arg ($\mu\text{mol/l}$)	L-Arg/ ADMA	hs-CrP (mg/l)	IL-6 (pg/ml)	Leptin (ng/ml)	Fibrino- gen (g/l)
2	0,55	0,340	0,355	107,30	315,20	4,10	2,64	19,7	3,78
16	0,52	0,457	0,289	110,30	241,50	3,10	3,13	20,2	4,14
30	0,51	0,491	0,409	79,07	160,93	1,70	1,03	34,2	2,91
33	0,47	0,389	0,358	57,44	147,63	8,50	1,47	33,9	4,32
36	0,42	0,393	0,446	73,29	186,52	2,30	1,68	13,3	3,10
39	0,40	0,598	0,377	68,37	114,31	0,30	2,06	25,1	4,69
41	0,41	0,622	0,391	74,45	119,64	4,10	3,76	13,1	6,97
42	0,58	0,551	0,304	59,25	107,55	10,60	1,75	27,5	3,42
45	0,51	0,604	0,492	58,98	97,69	1,90	0,39	11,6	3,14
46	0,47	0,441	0,419	80,48	182,65	3,10	2,42	22,3	4,25
47	0,47	0,332	0,472	65,29	196,49	8,50	3,36	20,7	2,99
48	0,54	0,448	0,404	74,35	166,07	8,80	2,79	27,7	4,29
52	0,35	0,375	0,274	52,40	139,77	2,90	3,00	32,6	3,08
53	0,63	0,387	0,325	86,08	222,54	1,80	0,65	25,6	2,52
58	0,41	0,386	0,605	84,34	218,79	3,10	0,58	13,2	3,13
61	0,50	0,563	0,36	180,41	320,22	3,90	1,02	30,1	2,95
63	0,48	0,434	0,471	83,40	192,26	8,20	1,67	32,4	4,12
65	0,40	0,475	0,343	98,51	207,24	2,30	3,21	16,1	3,74
72	0,55	0,557	0,445	98,78	177,44	0,70	2,22	25,6	3,75
74	0,43	0,401	0,667	87,42	217,92	3,30	2,31	22,8	4,25
76	0,40	0,339	0,268	79,51	234,83	2,30	3,15	20,6	3,43

7 Literaturverzeichnis

1. Abbasi,F., Asagmi,T., Cooke,J.P., Lamendola,C., McLaughlin,T., Reaven,G.M., Stuehlinger,M. and Tsao,P.S. (2001) Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.*, 88, 1201-1203.
2. Achard C,T.J. (1921) Le virillisme pileaire et son association à l'insuffisance glycolytique (diabète des femmes à barbe). *Bull Acad Natl Med*, 86, 51-83.
3. Ahima,R.S. and Flier,J.S. (2000) Leptin. *Annu. Rev. Physiol*, 62, 413-437.
4. Albareda,M., Rodriguez-Espinosa,J., Murugo,M., de Leiva,A. and Corcoy,R. (2000) Assessment of insulin sensitivity and beta-cell function from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test. *Diabetologia*, 43, 1507-1511.
5. Alexandraki,K., Protogerou,A.D., Papaioannou,T.G., Piperi,C., Mastorakos,G., Lekakis,J., Panidis,D. and Diamanti-Kandarakis,E. (2006) Early microvascular and macrovascular dysfunction is not accompanied by structural arterial injury in polycystic ovary syndrome. *Hormones (Athens)*, 5, 126-36.
6. Amato,P. and Simpson,J.L. (2004) The genetics of polycystic ovary syndrome. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 18, 707-718.
7. Apridonidze,T., Essah,P.A., Iuorno,M.J. and Nestler,J.E. (2005) Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 1929-35.
8. Asagami,T., Abbasi,F., Stuelinger,M., Lamendola,C., McLaughlin,T., Cooke,J.P., Reaven,G.M. and Tsao,P.S. (2002) Metformin treatment lowers asymmetric dimethylarginine concentrations in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*, 51, 843-6.
9. Azziz,R., Woods,K.S., Reyna,R., Key,T.J., Knochenhauer,E.S. and Yildiz,B.O. (2004) The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 2745-9.
10. Bahceci,M., Tuzcu,A., Canoruc,N., Tuzun,Y., Kidir,V. and Aslan,C. (2004) Serum C-reactive protein (CRP) levels and insulin resistance in non-obese women with polycystic ovarian syndrome, and effect of bicalutamide on hirsutism, CRP levels and insulin resistance. *Horm Res*, 62, 283-7.
11. Baillargeon,J.P., Jakubowicz,D.J., Iuorno,M.J., Jakubowicz,S. and Nestler,J.E. (2004) Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil Steril*, 82, 893-902.
12. Bickerton,A.S., Clark,N., Meeking,D., Shaw,K.M., Crook,M., Lumb,P., Turner,C. and Cummings,M.H. (2005) Cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Clin Pathol*, 58, 151-4.
13. Blake,G.J. and Ridker,P.M. (2001) Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ. Res.*, 89, 763-771.
14. Boden,G. (2003) Effects of free fatty acids (FFA) on glucose metabolism: significance for insulin resistance and type 2 diabetes. *Exp. Clin Endocrinol Diabetes*, 111, 121-124.

15. Boden,G., Cheung,P., Stein,T.P., Kresge,K. and Mozzoli,M. (2002) FFA cause hepatic insulin resistance by inhibiting insulin suppression of glycogenolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 283, E12-E19.
16. Boden,G. and Shulman,G.I. (2002) Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur. J Clin Invest*, 32 Suppl 3, 14-23.
17. Boger,R.H. (2006) Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk marker in cardiovascular medicine and beyond. *Ann Med*, 38, 126-36.
18. Boger,R.H. and Bode-Boger,S.M. (1997) [Endothelial dysfunction in peripheral arterial occlusive disease: from basic research to clinical use]. *Vasa*, 26, 180-4.
19. Boger,R.H., Lentz,S.R., Bode-Boger,S.M., Knapp,H.R. and Haynes,W.G. (2001) Elevation of asymmetrical dimethylarginine may mediate endothelial dysfunction during experimental hyperhomocyst(e)inaemia in humans. *Clin Sci (Lond)*, 100, 161-7.
20. Boulman,N., Levy,Y., Leiba,R., Shachar,S., Linn,R., Zinder,O. and Blumenfeld,Z. (2004) Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 2160-5.
21. Boushey,C.J., Beresford,S.A., Omenn,G.S. and Motulsky,A.G. (1995) A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *Jama*, 274, 1049-1057.
22. Brinkworth,G.D., Noakes,M., Moran,L.J., Norman,R. and Clifton,P.M. (2006) Flow-mediated dilatation in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *BJOG*, 113, 1308-1314.
23. Broekmans,F.J., Knauff,E.A., Valkenburg,O., Laven,J.S., Eijkemans,M.J. and Fauser,B.C. (2006) PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *Bjog*, 113, 1210-7.
24. Carmina,E. (2006) Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol*, 58, 109-14.
25. Carmina,E., Ferin,M., Gonzalez,F. and Lobo,R.A. (1999) Evidence that insulin and androgens may participate in the regulation of serum leptin levels in women. *Fertil Steril*, 72, 926-31.
26. Carmina,E., Orio,F., Palomba,S., Longo,R.A., Cascella,T., Colao,A., Lombardi,G., Rini,G.B. and Lobo,R.A. (2006) Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. *Am J Med*, 119, 356 e1-6.
27. Celermajer,D.S., Adams,M.R., Clarkson,P., Robinson,J., McCredie,R., Donald,A. and Deanfield,J.E. (1996) Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N. Engl. J. Med.*, 334, 150-154.
28. Celermajer,D.S., Sorensen,K.E., Gooch,V.M., Spiegelhalter,D.J., Miller,O.I., Sullivan,I.D., Lloyd,J.K. and Deanfield,J.E. (1992) Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 340, 1111-1115.
29. Chambless,L.E., Heiss,G., Folsom,A.R., Rosamond,W., Szklo,M., Sharrett,A.R. and Clegg,L.X. (1997) Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993 2. *Am. J. Epidemiol.*, 146, 483-494.

30. Charitidou,C., Farmakiotis,D., Zournatzi,V., Pidonia,I., Pegiou,T., Karamanis,N., Hatzistilianou,M., Katsikis,I. and Panidis,D. (2008) The administration of estrogens, combined with anti-androgens, has beneficial effects on the hormonal features and asymmetric dimethyl-arginine levels, in women with the polycystic ovary syndrome 2. *Atherosclerosis*, 196, 958-965.
31. Ciampelli,M., Leoni,F., Cucinelli,F., Mancuso,S., Panunzi,S., De Gaetano,A. and Lanzone,A. (2005) Assessment of insulin sensitivity from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test in polycystic ovary syndrome and menopausal patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 90, 1398-1406.
32. Cibula,D., Cifkova,R., Fanta,M., Poledne,R., Zivny,J. and Skibova,J. (2000) Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.*, 15, 785-789.
33. Clark,A.M., Thornley,B., Tomlinson,L., Galletley,C. and Norman,R.J. (1998) Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum. Reprod.*, 13, 1502-1505.
34. Clarkson,P., Celermajer,D.S., Donald,A.E., Sampson,M., Sorensen,K.E., Adams,M., Yue,D.K., Betteridge,D.J. and Deanfield,J.E. (1996) Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 28, 573-579.
35. Cleland,S.J., Petrie,J.R., Small,M., Elliott,H.L. and Connell,J.M. (2000) Insulin action is associated with endothelial function in hypertension and type 2 diabetes. *Hypertension*, 35, 507-511.
36. Cleland,S.J., Petrie,J.R., Ueda,S., Elliott,H.L. and Connell,J.M. (1998) Insulin as a vascular hormone: implications for the pathophysiology of cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol. Physiol*, 25, 175-184.
37. Colilla,S., Cox,N.J. and Ehrmann,D.A. (2001) Heritability of insulin secretion and insulin action in women with polycystic ovary syndrome and their first degree relatives 1. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 86, 2027-2031.
38. Dagne,A., Lekakis,J., Mihas,C., Protogerou,A., Thalassinou,L., Tryfonopoulos,D., Douridas,G., Papamichael,C. and Alevizaki,M. (2006) Association of dehydroepiandrosterone-sulfate with endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*, 154, 883-90.
39. Dahlgren,E., Janson,P.O., Johansson,S., Lapidus,L., Lindstedt,G. and Tengborn,L. (1994) Hemostatic and metabolic variables in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 61, 455-60.
40. Dahlgren,E., Janson,P.O., Johansson,S., Lapidus,L. and Oden,A. (1992) Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 71, 599-604.
41. DeFronzo,R.A., Tobin,J.D. and Andres,R. (1979) Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance 4. *Am. J. Physiol*, 237, E214-E223.
42. Diamanti-Kandarakis,E., Alexandraki,K., Piperi,C., Protogerou,A., Katsikis,I., Paterakis,T., Lekakis,J. and Panidis,D. (2006) Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Clin Invest*, 36, 691-7.

43. Diamanti-Kandarakis,E., Alexandraki,K., Protogerou,A., Piperi,C., Papamichael,C., Aessopos,A., Lekakis,J. and Mavrikakis,M. (2005) Metformin administration improves endothelial function in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*, 152, 749-56.
44. Diamanti-Kandarakis,E., Paterakis,T., Alexandraki,K., Piperi,C., Aessopos,A., Katsikis,I., Katsilambros,N., Kreatsas,G. and Panidis,D. (2006) Indices of low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin. *Hum Reprod*, 21, 1426-31.
45. Diamanti-Kandarakis,E., Spina,G., Kouli,C. and Migdalis,I. (2001) Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 4666-73.
46. Dierkes,J., Westphal,S. and Luley,C. (1999) Serum homocysteine increases after therapy with fenofibrate or bezafibrate. *Lancet*, 354, 219-220.
47. DOCKERTY,M.B. and JACKSON,R.L. (1957) The Stein-Leventhal syndrome: analysis of 43 cases with special reference to association with endometrial carcinoma 24. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 73, 161-173.
48. Dunaif,A. (1997) Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*, 18, 774-800.
49. Dunaif,A., Segal,K.R., Futterweit,W. and Dobrjansky,A. (1989) Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*, 38, 1165-74.
50. Dunaif,A., Segal,K.R., Shelley,D.R., Green,G., Dobrjansky,A. and Licholai,T. (1992) Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*, 41, 1257-66.
51. Dunaif,A., Sorbara,L., Delson,R. and Green,G. (1993) Ethnicity and polycystic ovary syndrome are associated with independent and additive decreases in insulin action in Caribbean-Hispanic women. *Diabetes*, 42, 1462-8.
52. Eckel,R.H. (2007) Mechanisms of the components of the metabolic syndrome that predispose to diabetes and atherosclerotic CVD 8. *Proc. Nutr. Soc.*, 66, 82-95.
53. Eid,H.M., Arnesen,H., Hjerkin,E.M., Lyberg,T. and Seljeflot,I. (2004) Relationship between obesity, smoking, and the endogenous nitric oxide synthase inhibitor, asymmetric dimethylarginine. *Metabolism*, 53, 1574-9.
54. Ferriman,D. and Gallwey,J.D. (1961) Clinical assessment of body hair growth in women 1. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 21, 1440-1447.
55. Furuki,K., Adachi,H., Matsuoka,H., Enomoto,M., Satoh,A., Hino,A., Hirai,Y. and Imaizumi,T. (2007) Plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) are related to intima-media thickness of the carotid artery: an epidemiological study 1. *Atherosclerosis*, 191, 206-210.
56. Galis,Z.S. and Khatri,J.J. (2002) Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ. Res.*, 90, 251-262.
57. Geisthovel,F. (2002) [Functional hyperandrogenism--classification, etiology, diagnosis and therapy]. *Ther. Umsch.*, 59, 163-173.

58. Gilling-Smith,C., Story,H., Rogers,V. and Franks,S. (1997) Evidence for a primary abnormality of thecal cell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 47, 93-99.
59. Glueck,C.J., Aregawi,D., Winiarska,M., Agloria,M., Luo,G., Sieve,L. and Wang,P. (2006) Metformin-diet ameliorates coronary heart disease risk factors and facilitates resumption of regular menses in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 19, 831-42.
60. Glueck,C.J., Moreira,A., Goldenberg,N., Sieve,L. and Wang,P. (2003) Pioglitazone and metformin in obese women with polycystic ovary syndrome not optimally responsive to metformin. *Hum Reprod*, 18, 1618-25.
61. Glueck,C.J., Papanna,R., Wang,P., Goldenberg,N. and Sieve-Smith,L. (2003) Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism*, 52, 908-15.
62. Gonzalez,F., Rote,N.S., Minium,J. and Kirwan,J.P. (2006) Increased activation of nuclear factor kappaB triggers inflammation and insulin resistance in polycystic ovary syndrome 2. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 91, 1508-1512.
63. Grundy,S.M., Brewer,H.B., Jr., Cleeman,J.I., Smith,S.C., Jr. and Lenfant,C. (2004) Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, 109, 433-438.
64. Holte,J., Bergh,T., Berne,C., Wide,L. and 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*, 80, 2586-93.
65. Hunt,K.J., Williams,K., Rivera,D., O'Leary,D.H., Haffner,S.M., Stern,M.P. and Gonzalez,V.C. (2003) Elevated carotid artery intima-media thickness levels in individuals who subsequently develop type 2 diabetes 1. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 23, 1845-1850.
66. Isoda,K., Young,J.L., Zirlik,A., MacFarlane,L.A., Tsuboi,N., Gerdes,N., Schonbeck,U. and Libby,P. (2006) Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB in human vascular wall cells 1. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 26, 611-617.
67. Ito,A., Egashira,K., Narishige,T., Muramatsu,K. and Takeshita,A. (2002) Angiotensin-converting enzyme activity is involved in the mechanism of increased endogenous nitric oxide synthase inhibitor in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circ J*, 66, 811-5.
68. Jensen-Urstad,K., Bouvier,F. and Jensen-Urstad,M. (1999) Preserved vascular reactivity in elderly male athletes 4. *Scand. J. Med. Sci. Sports*, 9, 88-91.
69. Joannides,R., Haefeli,W.E., Linder,L., Richard,V., Bakkali,E.H., Thuillez,C. and Luscher,T.F. (1995) Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*, 91, 1314-1319.
70. Kahn,S.E., Haffner,S.M., Heise,M.A., Herman,W.H., Holman,R.R., Jones,N.P., Kravitz,B.G., Lachin,J.M., O'Neill,M.C., Zinman,B. *et al.* (2006) Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy 1. *N. Engl. J. Med.*, 355, 2427-2443.
71. Katz,A., Nambi,S.S., Mather,K., Baron,A.D., Follmann,D.A., Sullivan,G. and Quon,M.J. (2000) Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans 1. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 85, 2402-2410.

72. Kelly,C.C., Lyall,H., Petrie,J.R., Gould,G.W., Connell,J.M. and Sattar,N. (2001) Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 2453-5.
73. Kelly,C.J.G., Speirs,A., Gould,G.W., Petrie,J.R., Lyall,H. and Connell,J.M.C. (2002) Altered Vascular Function in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 87, 742-746.
74. Khattab,S., Mohsen,I.A., Foutouh,I.A., Ramadan,A., Moaz,M. and Al Inany,H. (2006) Metformin reduces abortion in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.*, 22, 680-684.
75. Kilic-Okman,T., Guldiken,S. and Kucuk,M. (2004) Relationship between homocysteine and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Endocr. J.*, 51, 505-508.
76. Kilicdag,E.B., Bagis,T., Zeyneloglu,H.B., Tarim,E., Aslan,E., Haydardedeoglu,B. and Erkanli,S. (2005) Homocysteine levels in women with polycystic ovary syndrome treated with metformin versus rosiglitazone: a randomized study. *Hum Reprod*, 20, 894-9.
77. Knochenhauer,E.S., Key,T.J., Kahsar-Miller,M., Waggoner,W., Boots,L.R. and Azziz,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, 3078-82.
78. Kocak,M., Caliskan,E., Simsir,C. and Haberal,A. (2002) Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 77, 101-6.
79. Koenig,W., Meisinger,C., Baumert,J., Khuseyinova,N. and Lowel,H. (2005) Systemic low-grade inflammation and risk of coronary heart disease: results from the MONICA/KORA Augsburg cohort studies. *Gesundheitswesen*, 67 Suppl 1, S62-S67.
80. Kopp,H.P., Kopp,C.W., Festa,A., Krzyzanowska,K., Kriwanek,S., Minar,E., Roka,R. and Schernthaner,G. (2003) Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23, 1042-7.
81. Kopp,H.P., Krzyzanowska,K., Mohlig,M., Spranger,J., Pfeiffer,A.F. and Schernthaner,G. (2005) Effects of marked weight loss on plasma levels of adiponectin, markers of chronic subclinical inflammation and insulin resistance in morbidly obese women. *Int J Obes (Lond)*, 29, 766-71.
82. Kravariti,M., Naka,K.K., Kalantaridou,S.N., Kazakos,N., Katsouras,C.S., Makrigiannakis,A., Paraskevaïdis,E.A., Chrousos,G.P., Tsatsoulis,A. and Michalis,L.K. (2005) Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 5088-95.
83. Krzyzanowska,K., Mittermayer,F., Kopp,H.P., Wolzt,M. and Schernthaner,G. (2004) Weight loss reduces circulating asymmetrical dimethylarginine concentrations in morbidly obese women. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 6277-81.
84. Krzyzanowska,K., Mittermayer,F., Wolzt,M. and Schernthaner,G. (2007) Asymmetric dimethylarginine predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes 4. *Diabetes Care*, 30, 1834-1839.
85. Kubes,P., Suzuki,M. and Granger,D.N. (1991) Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*, 88, 4651-4655.

86. Lakhani,K., Hardiman,P. and Seifalian,A.M. (2004) Intima-media thickness of elastic and muscular arteries of young women with polycystic ovaries. *Atherosclerosis*, 175, 353-9.
87. Lee,Y.H. and Pratley,R.E. (2005) The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep*, 5, 70-5.
88. Lewandowski,K.C., Komorowski,J., O'Callaghan,C.J., Tan,B.K., Chen,J., Prelevic,G.M. and Randeve,H.S. (2006) Increased circulating levels of matrix metalloproteinase-2 and -9 in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 91, 1173-7.
89. Libby,P. (1995) Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*, 91, 2844-2850.
90. Lindsay,J.R., Duffy,N.A., McKillop,A.M., Ardill,J., O'Harte,F.P., Flatt,P.R. and Bell,P.M. (2005) Inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity by oral metformin in Type 2 diabetes 1. *Diabet. Med.*, 22, 654-657.
91. Lobo,R.A. (2006) Choice of treatment for women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 86 Suppl 1, 22-3.
92. Lorenz,M.W., Markus,H.S., Bots,M.L., Rosvall,M. and Sitzer,M. (2007) Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis 4. *Circulation*, 115, 459-467.
93. Malik,S., Wong,N.D., Franklin,S.S., Kamath,T.V., L'Italien,G.J., Pio,J.R. and Williams,G.R. (2004) Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults 2. *Circulation*, 110, 1245-1250.
94. Mather,K.J., Verma,S., Corenblum,B. and Anderson,T.J. (2000) Normal endothelial function despite insulin resistance in healthy women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 85, 1851-6.
95. Matthews,D.R., Hosker,J.P., Rudenski,A.S., Naylor,B.A., Treacher,D.F. and Turner,R.C. (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man 7. *Diabetologia*, 28, 412-419.
96. McLaughlin,T., Stuhlinger,M., Lamendola,C., Abbasi,F., Bialek,J., Reaven,G.M. and Tsao,P.S. (2006) Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations are elevated in obese insulin-resistant women and fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*, 91, 1896-900.
97. McVeigh,G.E., Brennan,G.M., Johnston,G.D., McDermott,B.J., McGrath,L.T., Henry,W.R., Andrews,J.W. and Hayes,J.R. (1992) Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 35, 771-776.
98. Meyer,C., McGrath,B.P., Cameron,J., Kotsopoulos,D. and Teede,H.J. (2005) Vascular Dysfunction and Metabolic Parameters in Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 90, 4630-4635.
99. Mittermayer,F., Krzyzanowska,K., Exner,M., Mlekusch,W., Amighi,J., Sabeti,S., Minar,E., Muller,M., Wolzt,M. and Schillinger,M. (2006) Asymmetric dimethylarginine predicts major adverse cardiovascular events in patients with advanced peripheral artery disease 5. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 26, 2536-2540.
100. Miyazaki,H., Matsuoka,H., Cooke,J.P., Usui,M., Ueda,S., Okuda,S. and Imaizumi,T. (1999) Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation*, 99, 1141-1146.

101. Moghetti,P., Castello,R., Negri,C., Tosi,F., Perrone,F., Caputo,M., Zanolin,E. and Muggeo,M. (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, 139-46.
102. Mohlig,M., Spranger,J., Osterhoff,M., Ristow,M., Pfeiffer,A.F., Schill,T., Schlosser,H.W., Brabant,G. and Schofl,C. (2004) The polycystic ovary syndrome per se is not associated with increased chronic inflammation. *Eur J Endocrinol*, 150, 525-32.
103. Morgante,G., La Marca,A., Setacci,F., Setacci,C., Petraglia,F. and De,L., V (2002) The cardiovascular risk factor homocysteine is not elevated in young women with hyperandrogenism or hypogestrogenism. *Gynecol. Obstet. Invest*, 53, 200-203.
104. Morin-Papunen,L., Rautio,K., Ruukonen,A., Hedberg,P., Puukka,M. and Tapanainen,J.S. (2003) Metformin reduces serum C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 4649-54.
105. Nagase,H., Visse,R. and Murphy,G. (2006) Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc. Res.*, 69, 562-573.
106. Nanayakkara,P.W., Teerlink,T., Stehouwer,C.D., Allajar,D., Spijkerman,A., Schalkwijk,C., ter Wee,P.M. and van Guldener,C. (2005) Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentration is independently associated with carotid intima-media thickness and plasma soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) concentration in patients with mild-to-moderate renal failure 1. *Kidney Int.*, 68, 2230-2236.
107. Nestler,J.E., Barlascini,C.O., Matt,D.W., Steingold,K.A., Plymate,S.R., Clore,J.N. and Blackard,W.G. (1989) Suppression of serum insulin by diazoxide reduces serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 68, 1027-1032.
108. Nestler,J.E., Jakubowicz,D.J., de Vargas,A.F., Brik,C., Quintero,N. and Medina,F. (1998) Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab*, 83, 2001-5.
109. Nestler,J.E., Jakubowicz,D.J., Evans,W.S. and Pasquali,R. (1998) Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*, 338, 1876-80.
110. Nestler,J.E., Powers,L.P., Matt,D.W., Steingold,K.A., Plymate,S.R., Rittmaster,R.S., Clore,J.N. and Blackard,W.G. (1991) 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.
111. Norman,R.J., Masters,S. and Hague,W. (1996) Hyperinsulinemia is common in family members of women with polycystic ovary syndrome 1. *Fertil. Steril.*, 66, 942-947.
112. Nygard,O., Nordrehaug,J.E., Refsum,H., Ueland,P.M., Farstad,M. and Vollset,S.E. (1997) Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 337, 230-236.
113. O'Driscoll,G., Green,D. and Taylor,R.R. (1997) Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month 2. *Circulation*, 95, 1126-1131.

114. Orio,F., Jr., Palomba,S., Cascella,T., De Simone,B., Di Biase,S., Russo,T., Labella,D., Zullo,F., Lombardi,G. and Colao,A. (2004) Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 4588-93.
115. Orio,F., Jr., Palomba,S., Cascella,T., De Simone,B., Manguso,F., Savastano,S., Russo,T., Tolino,A., Zullo,F., Lombardi,G. *et al.* (2005) Improvement in endothelial structure and function after metformin treatment in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome: results of a 6-month study. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 6072-6.
116. Ovesen,P., Moller,J., Ingerslev,H.J., Jorgensen,J.O., Mengel,A., Schmitz,O., Alberti,K.G. and Moller,N. (1993) Normal basal and insulin-stimulated fuel metabolism in lean women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 77, 1636-40.
117. Paradisi,G., Steinberg,H.O., Hempfling,A., Cronin,J., Hook,G., Shepard,M.K. and Baron,A.D. (2001) Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation*, 103, 1410-5.
118. Pasquali,R., Antenucci,D., Casimirri,F., Venturoli,S., Paradisi,R., Fabbri,R., Balestra,V., Melchionda,N. and Barbara,L. (1989) Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 68, 173-179.
119. Pasquali,R., Gambineri,A., Biscotti,D., Vicennati,V., Gagliardi,L., Colitta,D., Fiorini,S., Cognigni,G.E., Filicori,M. and Morselli-Labate,A.M. (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, 2767-74.
120. Perticone,F., Ceravolo,R., Maio,R., Ventura,G., Zingone,A., Perrotti,N. and Mattioli,P.L. (1998) Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with endothelium-dependent vasodilation in never treated hypertensive patients. *Hypertension*, 31, 900-905.
121. Pierpoint,T., McKeigue,P.M., Isaacs,A.J., Wild,S.H. and Jacobs,H.S. (1998) Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J. Clin. Epidemiol.*, 51, 581-586.
122. Pignoli,P., Tremoli,E., Poli,A., Oreste,P. and Paoletti,R. (1986) Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*, 74, 1399-1406.
123. Pohl,U., Holtz,J., Busse,R. and Bassenge,E. (1986) Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo. *Hypertension*, 8, 37-44.
124. Randeve,H.S., Lewandowski,K.C., Drzewoski,J., Brooke-Wavell,K., O'Callaghan,C., Czupryniak,L., Hillhouse,E.W. and Prelevic,G.M. (2002) Exercise decreases plasma total homocysteine in overweight young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 4496-501.
125. Rebar,R., Judd,H.L., Yen,S.S., Rakoff,J., Vandenberg,G. and Naftolin,F. (1976) Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome 4. *J. Clin. Invest*, 57, 1320-1329.
126. Rice,S., Christoforidis,N., Gadd,C., Nikolaou,D., Seyani,L., Donaldson,A., Margara,R., Hardy,K. and Franks,S. (2005) Impaired insulin-dependent glucose metabolism in granulosa-lutein cells from anovulatory women with polycystic ovaries. *Hum Reprod*, 20, 373-81.

127. Rosenfield,R.L. (1999) Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 28, 265-93.
128. Ross,R. (1999) Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.*, 340, 115-126.
129. Salonen,J.T. and Salonen,R. (1993) Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*, 87, II56-II65.
130. Schachter,M., Raziell,A., Friedler,S., Strassburger,D., Bern,O. and Ron-El,R. (2003) Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome is associated with elevated plasma homocysteine. *Hum. Reprod.*, 18, 721-727.
131. Schernthaner,G., Matthews,D.R., Charbonnel,B., Hanefeld,M. and Brunetti,P. (2004) Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial 2. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 89, 6068-6076.
132. Sepilian,V.P., Crochet,J.R. and Nagamani,M. (2006) Serum soluble leptin receptor levels and free leptin index in women with polycystic ovary syndrome: relationship to insulin resistance and androgens. *Fertil Steril*, 85, 1441-7.
133. Shepard,M.K., Balmaceda,J.P. and Leija,C.G. (1979) Relationship of weight to successful induction of ovulation with clomiphene citrate. *Fertil. Steril.*, 32, 641-645.
134. Solomon,C.G. (1999) The epidemiology of polycystic ovary syndrome. Prevalence and associated disease risks. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 28, 247-63.
135. Solomon,C.G., Hu,F.B., Dunaif,A., Rich-Edwards,J.E., Stampfer,M.J., Willett,W.C., Speizer,F.E. and Manson,J.E. (2002) Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease 1. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 87, 2013-2017.
136. Sorensen,M.B., Franks,S., Robertson,C., Pennell,D.J. and Collins,P. (2006) Severe endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome is only partially explained by known cardiovascular risk factors. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 65, 655-659.
137. Stein I and Leventhal M (1935) Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*, 29, 181-191.
138. Stewart,P.M., Shackleton,C.H., Beastall,G.H. and Edwards,C.R. (1990) 5 alpha-reductase activity in polycystic ovary syndrome 5. *Lancet*, 335, 431-433.
139. Stuhlinger,M.C., Abbasi,F., Chu,J.W., Lamendola,C., McLaughlin,T.L., Cooke,J.P., Reaven,G.M. and Tsao,P.S. (2002) Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor 4. *Jama*, 287, 1420-1426.
140. Stuhlinger,M.C. and Stanger,O. (2005) Asymmetric dimethyl-L-arginine (ADMA): a possible link between homocyst(e)ine and endothelial dysfunction 2. *Curr. Drug Metab*, 6, 3-14.
141. Surdacki,A., Nowicki,M., Sandmann,J., Tsikas,D., Boeger,R.H., Bode-Boeger,S.M., Kruszelnicka-Kwiatkowska,O., Kokot,F., Dubiel,J.S. and Froelich,J.C. (1999) Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 33, 652-658.
142. Talbott,E.O., Guzick,D.S., Sutton-Tyrrell,K., McHugh-Pemu,K.P., Zborowski,J.V., Remsberg,K.E. and Kuller,L.H. (2000) Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20, 2414-21.

143. Temelkova-Kurktschiev,T., Fischer,S., Koehler,C., Mennicken,G., Henkel,E. and Hanefeld,M. (2001) [Intima-media thickness in healthy probands without risk factors for arteriosclerosis]. *Dtsch Med Wochenschr*, 126, 193-7.
144. Terwey,B., Gahbauer,H., Montemayor,M., Proussalis,A. and Zollner,G. (1984) [B-image sonography of carotid bifurcation]. *Ultraschall Med.*, 5, 190-201.
145. Usui,M., Matsuoka,H., Miyazaki,H., Ueda,S., Okuda,S. and Imaizumi,T. (1998) Increased endogenous nitric oxide synthase inhibitor in patients with congestive heart failure. *Life Sci.*, 62, 2425-2430.
146. Valkonen,V.P., Paiva,H., Salonen,J.T., Lakka,T.A., Lehtimaki,T., Laakso,J. and Laaksonen,R. (2001) Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine 5. *Lancet*, 358, 2127-2128.
147. Vallance,P., Collier,J. and Moncada,S. (1989) Nitric oxide synthesised from L-arginine mediates endothelium dependent dilatation in human veins in vivo. *Cardiovasc. Res.*, 23, 1053-1057.
148. Vallance,P., Leone,A., Calver,A., Collier,J. and Moncada,S. (1992) Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*, 339, 572-575.
149. Velazquez,E.M., Mendoza,S., Hamer,T., Sosa,F. and Glueck,C.J. (1994) Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism*, 43, 647-54.
150. Venkatesan,A.M., Dunaif,A. and Corbould,A. (2001) Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: progress and paradoxes. *Recent Prog Horm Res*, 56, 295-308.
151. Vrbikova,J., Bicikova,M., Tallova,J., Hill,M. and Starka,L. (2002) Homocysteine and steroids levels in metformin treated women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 110, 74-6.
152. Vrbikova,J. and Cibula,D. (2005) Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*, 11, 277-91.
153. Vrbikova,J., Cibula,D., Dvorakova,K., Stanicka,S., Sindelka,G., Hill,M., Fanta,M., Vondra,K. and Skrha,J. (2004) Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 2942-2945.
154. Vryonidou,A., Papatheodorou,A., Tavridou,A., Terzi,T., Loi,V., Vatalas,I.A., Batakis,N., Phenekos,C. and onyssiou-Asteriou,A. (2005) Association of hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intima-media thickness in young women with polycystic ovary syndrome 1. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 90, 2740-2746.
155. Wagenknecht,L.E., D'Agostino,R.B., Jr., Haffner,S.M., Savage,P.J. and Rewers,M. (1998) Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and carotid wall thickness: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study 12. *Diabetes Care*, 21, 1812-1818.
156. Wagenknecht,L.E., Zaccaro,D., Espeland,M.A., Karter,A.J., O'Leary,D.H. and Haffner,S.M. (2003) Diabetes and progression of carotid atherosclerosis: the insulin resistance atherosclerosis study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 23, 1035-1041.
157. Weiss,J.M., Polack,S., Diedrich,K. and Ortmann,O. (2003) Effects of insulin on luteinizing hormone and prolactin secretion and calcium signaling in female rat pituitary cells. *Arch. Gynecol Obstet*, 269, 45-50.

158. Wijeyaratne,C.N., Nirantharakumar,K., Balen,A.H., Barth,J.H., Sheriff,R. and Belchetz,P.E. (2004) Plasma homocysteine in polycystic ovary syndrome: does it correlate with insulin resistance and ethnicity? *Clin Endocrinol (Oxf)*, 60, 560-7.
159. Wild,S., Pierpoint,T., Jacobs,H. and McKeigue,P. (2000) Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil (Camb)*, 3, 101-105.
160. Wild,S., Pierpoint,T., McKeigue,P. and Jacobs,H. (2000) Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 52, 595-600.
161. Williamson,K., Gunn,A.J., Johnson,N. and Milsom,S.R. (2001) The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 41, 202-6.
162. Willis,D., Mason,H., Gilling-Smith,C. and 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.
163. Xu,L.Z., Li,R., Sun,Z.J., Han,D.W. and Qiu,D.S. (2006) [The relationship between leptin, insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and hyperinsulinemia of patients with polycystic ovarian syndrome] *7. Sichuan. Da. Xue. Xue. Bao. Yi. Xue. Ban.*, 37, 882-885.
164. Yang,T.L., Chen,M.F., Luo,B.L., Xie,Q.Y., Jiang,J.L. and Li,Y.J. (2005) Fenofibrate decreases asymmetric dimethylarginine level in cultured endothelial cells by inhibiting NF-kappaB activity 8. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 371, 401-407.
165. Yasuda,N., Inoue,T., Nagakura,T., Yamazaki,K., Kira,K., Saeki,T. and Tanaka,I. (2002) Enhanced secretion of glucagon-like peptide 1 by biguanide compounds. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 298, 779-784.
166. Yilmaz,M., Bukan,N., Ayvaz,G., Karakoc,A., Toruner,F., Cakir,N. and Arslan,M. (2005) The effects of rosiglitazone and metformin on oxidative stress and homocysteine levels in lean patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*, 20, 3333-40.
167. Yki-Jarvinen,H., Makimattila,S., Utriainen,T. and Rutanen,E.M. (1995) Portal insulin concentrations rather than insulin sensitivity regulate serum sex hormone-binding globulin and insulin-like growth factor binding protein 1 in vivo 1. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 80, 3227-3232.
168. Yudkin,J.S. (1999) Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance. Evidence for a common antecedent? *Diabetes Care*, 22 Suppl 3, C25-C30.
169. Zhang,G., Garmey,J.C. and Veldhuis,J.D. (2000) Interactive stimulation by luteinizing hormone and insulin of the steroidogenic acute regulatory (StAR) protein and 17alpha-hydroxylase/17,20-lyase (CYP17) genes in porcine theca cells. *Endocrinology*, 141, 2735-2742.
170. Ziegler,S., Mittermayer,F., Plank,C., Minar,E., Wolzt,M. and Schernthaner,G.H. (2005) Homocyst(e)ine-lowering therapy does not affect plasma asymmetrical dimethylarginine concentrations in patients with peripheral artery disease 29. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 90, 2175-2178.
171. Zoccali,C., Benedetto,F.A., Maas,R., Mallamaci,F., Tripepi,G., Malatino,L.S. and Boger,R. (2002) Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease 27. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 13, 490-496.

Lebenslauf

Hasmik Schulz

geboren am: 02.03.1980 in Magdeburg

Schule und Studium

09/1986 - 08/1991	Juri-Gagarin-Oberschule in Magdeburg
09/1991 -07/1998 07/1998	Hegel-Gymnasium Magdeburg Abitur
10/1998 - 03/1999	Studium der Biologie, ein Semester an der Georg-August-Universität Göttingen
04/1999 - 03/2001	Medizinstudium an der Georg-August-Universität Göttingen, Vorklinischer Abschnitt
03/2001	Ärztliche Vorprüfung in Göttingen
04/2001	Beginn des klinischen Abschnitts an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
03/2002	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Magdeburg
09/2004	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Magdeburg
10/2004 - 10/2005	Praktisches Jahr an der Universitätsklinik Magdeburg
10/2005	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Magdeburg
11/2005	Approbation

Berufserfahrung

seit 01/2006	Assistenzärztin an der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie der Otto-von-Guericke Universitätsklinik Magdeburg
--------------	--

Dissertation

- 03/2005 Beginn der Versuchsreihe „ Asymmetrisches Dimethylarginin, inflammatorische und metabolische Parameter bei Frauen mit PCOS und deren Beeinflussung durch eine Metformintherapie“ in der Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten der Universitätsklinik Magdeburg
Leitung: Prof. Dr. med. Hendrik Lehnert
- 04/2006 Posterpräsentation auf dem 8th. European Conference of Endocrinology, Glasgow
- 01/2008 Veröffentlichung in “The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism”
Titel: “Asymmetrical Dimethylarginine, Inflammatory and Metabolic Parameters in Women with Polycystic Ovary Syndrome before and after Metformin Treatment “
93(1):82-90

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Hendrik Lehnert danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Überlassung von Arbeitsplatz und Materialien.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Dennis Heutling für die Betreuung des praktischen Teils meiner Arbeit und für die hilfreichen konstruktiven Anmerkungen und Korrekturvorschläge beim Verfassen der Dissertationsschrift.

Ferner sei Frau Rosalie Ludewig herzlichst gedankt für ihre große Unterstützung während des praktischen Teils meiner Arbeit.

Herrn Dr. med. Daniel Pittasch danke ich für seine Hilfe bei der Messung der Intima-Media-Dicke.

Bedanken möchte ich mich ebenso bei Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Kleinstein, Frau Dr. med. Ingrid Nickel und Frau Dr. med. Petra Kaltwaßer für die Zuweisung von PCOS-Patientinnen aus der Kinderwunschsprechstunde.

Weiterhin danke ich Frau PD Dr. med. Sabine Westphal und Herrn Prof. Dr. med. Guntram Schernthaner für die Bestimmung der Laborparameter.

Danke auch an alle Probanden, die sich für diese Studie zur Verfügung gestellt haben.

Ganz besonders danke ich meiner Familie für die emotionale Unterstützung.

Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht und die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.