

Aus dem Lehrstuhl
für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Prof. Dr. med. Olaf Ortmann
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

**Outcome der Assistierte Reproduktionstechnik bei Patientinnen
mit polyzystischem Ovar-Syndrom mit versus ohne Insulinresistenz
unter präkonzeptioneller Metformintherapie**

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Katrin Merk

2019

Aus dem Lehrstuhl
für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Prof. Dr. med. Olaf Ortmann
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

**Outcome der Assistierte Reproduktionstechnik bei Patientinnen
mit polyzystischem Ovar-Syndrom mit versus ohne Insulinresistenz
unter präkonzeptioneller Metformintherapie**

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Katrin Merk

2019

D e k a n: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

I. Berichterstatterin: Prof. Dr. Monika Bals-Pratsch

II. Berichterstatterin: Prof. Dr. Martina Müller-Schilling

Tag der mündlichen Prüfung: 03. April 2019

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Einführung	1
1.2 Geschichte und Definition des Polyzystischen Ovar-Syndroms (PCOS)	3
1.3 Pathogenese des PCOS.....	4
1.4 Symptome und Diagnostik des PCOS	6
1.5 Insulinresistenz und PCOS	7
1.6 Unerfüllter Kinderwunsch und PCOS.....	8
1.7 Gestationsdiabetes und PCOS	17
2. Material und Methodik	24
2.1 Methodische Anlage der Untersuchung.....	24
2.2 Datenanalyse.....	25
2.3 Studiendesign	35
2.4 Datenschutz und Genehmigung durch die Ethik-Kommission	37
2.5 Statistische Auswertung	37
3. Ergebnisse	38
3.1 Beschreibung des Gesamtkollektivs	38
3.1.1 Eigenanamnese	38
3.1.2 Basis-oraler Glukosetoleranztest (oGTT)	44
3.1.3 Glukosestoffwechselstörung bei Konzeption/Nicht-Konzeption	51
3.1.4 Insulinresistenz	54
3.1.5 Metformintherapie	55
3.2 Schwangerschaft, Glukosestoffwechselstörung, Insulinresistenz	56
3.2.1 Schwangerschaft	56
3.2.2 Geburt.....	56
3.2.3 Gestationsdiabetes und manifester Diabetes mellitus in der Schwangerschaft	59
3.2.4 Insulinresistenz und Gestationsdiabetes	60
3.2.7 Insulinresistenz und Geburtsgewicht	62
3.2.8 Insulinresistenz und Frühgeburtlichkeit.....	63
3.3 Metformintherapie.....	64

3.3.1	Schwangerschaft	64
3.3.2	Abort.....	65
3.3.3	Gestationsdiabetes	66
4.	Diskussion	68
4.1	Alter	69
4.2	Body Mass Index	69
4.3	Sterilitätsfaktoren	70
4.4	Glukosestoffwechsel.....	71
4.4.1	Präkonzeptionelle Glukosestoffwechselstörung.....	72
4.4.2	Präkonzeptionelle Insulinresistenz.....	73
4.5	Gestationsdiabetes und Insulinresistenz	74
4.6	Aborte	76
4.7	Geburtshilfliches Outcome.....	77
4.8	Metformin.....	78
5.	Zusammenfassung.....	82
6.	Abkürzungsverzeichnis	85
7.	Literaturverzeichnis.....	87

Anhang

Ethikvotum

Einverständniserklärung der Patientinnen

Lebenslauf

Danksagung

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Screening- und Diagnostikalgorithmus des Gestationsdiabetes	20
Abbildung 2: Abfolge von Basis-, ET-, 1. und 2. Schwangerschafts-oGTT	28
Abbildung 3: Diagnostisches Schema der Glukosestoffwechsel-Kontrolle	29
Abbildung 4: graphische Darstellung des Studiendesigns ohne Zahlen	36
Abbildung 5: prozentuale Verteilung des Alters beim Erstgespräch	38
Abbildung 6: prozentuale Verteilung des BMI beim Erstgespräch	39
Abbildung 7: prozentuale Angabe der bekannten Vorerkrankungen	41
Abbildung 8: Risikofaktoren für Gestationsdiabetes im Studienkollektiv.....	42
Abbildung 9: graphische Darstellung der Glukosedynamik im Basis-oGTT	45
Abbildung 10: Glukosestoffwechselstörung und Insulinresistenz Basis-oGTT	50
Abbildung 11: Design der eigenen Studie mit Auswertung (D)	51
Abbildung 12: Design der eigenen Studie mit Auswertung (eD)	52
Abbildung 13: Schwangerschaft und Glukosestoffwechselstörung.....	53
Abbildung 14: Insulinresistenzrate und Schwangerschaft.....	54
Abbildung 15: Einnahmedauer von Metformin vor Konzeption	55
Abbildung 16: schematische Darstellung der Studiendaten.....	59
Abbildung 17: Insulinresistenz und Gestationsdiabetes.....	61
Abbildung 18: Schwangerschaftsrate und Metformineinnahmedauer	64
Abbildung 19: Abortrate und Metformineinnahmedauer	65
Abbildung 20: Gestationsdiabetes und Metformineinnahmedauer.	66

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definitionen des Polyzystischen Ovar-Syndroms.....	3
Tabelle 2: Normwerte HOMA-IR	8
Tabelle 3: Neue Grenzwerte des Gestationsdiabetes	19
Tabelle 4: BMI-Einteilung nach WHO	26
Tabelle 5: Empirische Glukose- und Insulingrenzwerte bei Kinderwunsch.....	31
Tabelle 6: Glukosestoffwechselstörung und Insulinresistenz bei Kinderwunsch.....	32
Tabelle 7: Geburtsgewicht Einteilung nach WHO	33
Tabelle 8: Schwangerschaftswoche bei Geburt nach WHO	34
Tabelle 9: PCOS-Kriterien im Studienkollektiv.....	40
Tabelle 10: gynäkologische Anamnese im Studienkollektiv.....	43
Tabelle 11: Schnittmengen Glukosestoffwechselstörung / Insulinresistenz (D)	47
Tabelle 12: Schnittmengen Glukosestoffwechselstörung / Insulinresistenz (eD)	48
Tabelle 13: Kreuztabelle Glukosestoffwechselstörung und Insulinresistenz (D)	49
Tabelle 14: Kreuztabelle Glukosestoffwechselstörung und Insulinresistenz (eD)	49
Tabelle 15: Entbindungsart nach Schwangerschaftswoche der Geburt.....	57
Tabelle 16: Geburtsgewicht nach WHO.....	58
Tabelle 17: Gestationsdiabetes und Insulinresistenz (D).....	61
Tabelle 18: Gestationsdiabetes und Insulinresistenz (eD).....	61
Tabelle 19: Geburtsgewicht der Einlinge und Insulinresistenz (D).....	62
Tabelle 20: Geburtsgewicht der Mehrlinge und Insulinresistenz (D)	62
Tabelle 21: Geburtstermin der Einlinge und Insulinresistenz (D)	63

1. Einleitung

1.1 Einführung

Das polyzystische Ovar-Syndrom (PCOS) betrifft weltweit 5-20 % der Frauen im reproduktionsfähigen Alter (Azziz et al. 2016). Es gilt als eine der endokrin bedeutsamsten Erkrankungen von Frauen im reproduktionsfähigen Alter (Palomba et al. 2015, vgl. Kapitel 1.2). Das PCOS ist eine der häufigsten Ursachen für ungewollte Kinderlosigkeit und 40 bis 90 % aller PCOS-Patientinnen gelten weltweit als infertil (Wallwiener und Beckmann 2015, vgl. Kapitel 1.6).

Laut Jahresbericht des deutschen IVF-Registers (DIR) 2015 hat jedes sechste bis siebte Paar Probleme, ohne medizinische Unterstützung schwanger zu werden. Im Jahr 2014 wurden in Deutschland 52 988, 2016 bereits 62 797 Frauen reproduktionsmedizinisch behandelt. Bei ca. 5 % der IVF/ICSI-Behandlungen lautete die Indikation Hyperandrogenämie/PCO (Blumenauer et al. 2017; Blumenauer et al. 2016, 2015). Jedoch sind die Diagnosekriterien für ein PCOS beim DIR nicht eindeutig festgelegt. Neben Alter und BMI, die bekanntermaßen einen erheblichen Einfluss auf die Fertilität aufweisen, scheinen bei PCOS-Patientinnen vor allem endokrine Stoffwechselfaktoren entscheidend zur Sterilität der Frauen beizutragen. Hierbei sind die Hyperandrogenämie, Glukosestoffwechselstörungen und Insulinresistenz zu nennen (Nandi und Poretzky 2013).

PCOS-Patientinnen sind bis zu 50-70 % adipös (Messinis et al. 2015; Wallwiener und Beckmann 2015). Ein Zusammenhang zwischen Adipositas und Fertilitätseinschränkungen sowie Adipositas und Insulinresistenz bei PCOS-Patientinnen gilt als gesichert (Teede et al. 2010; Stepto et al. 2013).

Bei bis zu 40 % der PCOS-Patientinnen im reproduktionsfähigen Alter zeigt sich eine Glukosestoffwechselstörung (Solomon et al. 2001). Eine Insulinresistenz (IR) tritt sogar bei bis zu 50-70 % auf (Dunaif 1997). Im Gegensatz dazu findet sich in der Allgemeinbevölkerung nur eine Prävalenz der Glukosetoleranzstörung von 16 % (Rathmann et al. 2003) bzw. der Insulinresistenz von 10-25 % (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored Consensus Workshop Group 2004).

Das PCOS wird als einer der Risikofaktoren für die Entstehung eines Gestationsdiabetes mellitus (GDM) auch aufgrund der Häufigkeit einer Insulinresistenz gewertet (Kleinwechter et al. 2011).

Die hohe Sterilitätsrate von PCOS-Patientinnen bedingt, dass diese häufig reproduktionsmedizinisch behandelt werden müssen. Durch die benötigte Hormongabe im Rahmen einer assistierten reproduktionstechnischen Behandlung (ART) steigt wiederum das Risiko für die Entwicklung eines GDM (Tandulwadkar et al. 2014; Wang et al. 2013). Studien konnten zeigen, dass 40 % aller Patientinnen mit PCOS unter ART-Behandlung bereits innerhalb der ersten sieben Schwangerschaftswochen einen GDM entwickeln (Bals-Pratsch et al. 2011). Diese Sonderform des GDM – in neuester Literatur als früh einsetzender Gestationsdiabetes (FREGDM) benannt – gewinnt in der Reproduktionsmedizin immer mehr an Bedeutung (Bals-Pratsch und Fill Malfertheiner 2017).

Aufgrund der bestehenden Problematik der Sterilität, der Insulinresistenz sowie der häufigen ART-Behandlungen drohen PCOS-Patientinnen in der Schwangerschaft demnach die dem GDM geschuldeten Schwangerschaftskomplikationen wie Frühabort, fetale Makrosomie bzw. auch small for gestational age (SGA)-Kinder und daraus folgende geburtshilfliche Schwierigkeiten.

Frühzeitige diagnostische und therapeutische Schritte können das Risiko für einen GDM und die damit verbundenen Schwangerschafts- und Langzeitkomplikationen für Mutter und Kind so gering wie möglich halten. Umstritten ist jedoch immer noch, zu welchem Zeitpunkt der Behandlung und durch welche Maßnahmen diese Schritte erfolgen sollen. Laut internationalen IVF-Empfehlungen wird Metformin bei adipösen PCOS-Patientinnen mit Kinderwunsch im Rahmen einer ART-Behandlung seit 20 Jahren erfolgreich eingesetzt (Christianson et al. 2015). Welchen Einfluss Metformin auf Schwangerschaftsrate, Entwicklung eines GDM und weitere Schwangerschaftskomplikationen haben kann, wird aktuell in multiplen Studien kontrovers diskutiert (vgl. Kapitel 1.6). Studien zur prä- und auch postkonzeptionellen Glukosetoleranz bei Kinderwunsch fehlen bisher fast vollständig.

1.2 Geschichte und Definition des Polyzystischen Ovar-Syndroms (PCOS)

Das PCO-Syndrom beschäftigt die medizinische Forschung seit langer Zeit. Nachdem bereits 1921 von Achard und Thiers ein Zusammenhang zwischen Hyperandrogenämie und gestörtem Kohlenhydratstoffwechsel festgestellt wurde (Achard EC und Thiers J. 1921), folgte eine erste Beschreibung und Definition als „Stein-Leventhal-Syndrom“ 1935 im „American Journal of Obstetrics and Gynecology“ (AJOG). Der damals beschriebene Symptomenkomplex umfasste Adipositas, Hirsutismus, sekundäre Oligo- bis Amenorrhoe und bilateral polyzystisch vergrößerte Ovarien (Stein und Leventhal 1935).

Die Konsensuskonferenz des National Institutes of Health (NIH) im Jahre 1990 definierte das Krankheitsbild PCOS als klinische Androgenisierung (Hirsutismus, Akne) und ovarielle Dysfunktion mit deutlich verlängertem Zyklus über 35 Tage (Zawadski JK und Dunaif 1992). Die Konsensuskonferenz der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) und der American Society of Reproductive Medicine (ASRM) sowie die Androgen Excess Society (AES) übernahmen diese Definition und fügten das Kriterium polyzystische Ovarien aus der von Stein-Leventhal erarbeiteten Definition wieder hinzu (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored Consensus Workshop Group 2004; Azziz et al. 2009).

NIH 1990	Rotterdam 2003	AE-PCOS Society 2006
<ul style="list-style-type: none"> • Chronic anovulation • Clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism (with exclusion of other etiologies, e.g., congenital adrenal hyperplasia) <p><i>(Both criteria needed)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Oligo- and/or anovulation • Clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism • Polycystic ovaries <p><i>(Two of three criteria needed)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism • Ovarian dysfunction (Oligo-anovulation and/or polycystic ovarian morphology) <p><i>(Both criteria needed)</i></p>

Tabelle 1: Unterschiede in den Definitionen des Polyzystischen Ovar-Syndroms (PCOS) nach NIH 1990, ESHRE/ASRM Consensus Workshop Group 2003 und AE-PCOS Society 2006 (Johnson et al. 2012)

Die am häufigsten angewandte und für diese Arbeit gültige Definition des PCOS nach den Rotterdam-Kriterien von 2003 lautet (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored Consensus Workshop Group 2004):

- ➔ Chronische Anovulation und/oder Oligo-/Amenorrhoe
- ➔ Klinische und/oder biochemische Hyperandrogenämie
- ➔ Polyzystische Ovarien (transvaginal sonographisch ≥ 12 Follikel mit maximal 9 mm Durchmesser in mindestens einem Ovar und/oder ein vergrößertes Ovarvolumen (> 10 ml))

Zwei der drei Kriterien müssen für die Diagnosestellung zutreffen.

1.3 Pathogenese des PCOS

Die Ursache für die Entstehung eines PCOS ist nicht gänzlich geklärt. Es wird von einem multifaktoriellen Prozess ausgegangen. Eine Assoziation mit Hyperinsulinämie, Insulinresistenz, Gestationsdiabetes sowie einer hohen Rate an Spontanaborten und Frühgeburten ist bekannt (Bals-Pratsch et al. 2011).

Auf einen genetischen Einfluss lässt zunächst eine vermehrt auftretende positive Familienanamnese schließen (Battaglia et al. 2002). Zudem lässt sich eine epigenetische Komponente in Bezug auf eigenes Geburtsgewicht und Diabeteserkrankung der Mutter von PCOS-Patientinnen nicht ausschließen (Mumm et al. 2013).

Es konnten einige autosomal dominante Gendefekte gefunden werden, die auf die Pathogenese des PCOS einwirken können (Franks et al. 1997).

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

Eine Genregion auf Chromosom 19p13.2 konnte im Zusammenhang mit dem hyperandrogenen und metabolischen Phänotyp des PCOS lokalisiert werden (Urbanek et al. 2005).

Viele PCOS-Patientinnen sind übergewichtig. Eine Studie von 2013 beschreibt bei PCOS-Patientinnen einen durchschnittlichen BMI von 28,9 +/- 5,8 (Yasmin et al. 2013). Physiologischerweise bilden die Adipozyten Leptin, welches das Hungergefühl hemmt, Wärmebildung des Körpers fördert und Sättigung vermittelt (Löffler 1997). Gehemmt wird seine Produktion durch Stress (Sympathikusaktivierung), erhöhte Androgenspiegel, verminderte Insulinaufnahme in die Zellen (Insulinresistenz) und höhere Konzentration von freien Fettsäuren (Jequier 2002). Gerade bei Patientinnen, die stark an abdominellem Fett zunehmen, entsteht infolge dauerhaft hoher Glukosespiegel eine Hyperinsulinämie (Mehnert et al. 2011) Einerseits verursacht die Hyperinsulinämie mit der Zeit eine periphere Insulinresistenz, die langfristig zur Entstehung eines Diabetes mellitus führen kann, andererseits vermindern die hohen Insulinspiegel die Produktion des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) in der Leber (Gascon et al. 2000; Wallace et al. 2013). Weniger SHBG kann weniger Testosteron binden, dadurch kommt es zu einer höheren Konzentration an freiem Testosteron und somit zu einer Hyperandrogenämie (Nestler 1993). Klinisch kann sich die Insulinresistenz als Acanthosis nigricans manifestieren (Tan 2012).

Trotz Insulinresistenz ist das Insulin in seiner direkten Wirkung auf das Ovar wirksam, wenn nur die metabolische, nicht jedoch die mitogene Wirkung des Insulins beeinträchtigt ist (Dunaif 2006). Es beeinflusst als Co-Gonadotropin die Steroidogenese, das ovarielle Wachstum und die Follikelbildung (Nandi und Poretsky 2013). Die ovarielle Steroidogenese steigt sowohl durch eine erhöhte Anzahl an androgen-produzierenden Zellen als auch durch die erhöhte Kapazität jeder einzelnen Thekazelle. Die hohen Androgenspiegel können die Aromatase-Aktivität eindämmen (Magoffin 2006). Bei PCOS-Patientinnen kann sich aber auch eine gestörte totale oder partielle Postrezeptor-Signaltransduktion für Insulin im Ovar zeigen. Häufig findet sich bedingt durch die Erniedrigung des insulin-like growth factor binding protein (IGF-BP) eine Erhöhung des insulin-like growth factor-1 (IGF) (Urđl 2002). Es kommt zu Follikelreifungsstörungen wie Zyklusunregelmäßigkeiten, Oligo- bzw. Anovulation und bei 14-22 % der Patientinnen zum sonographisch erkennbaren Bild der polyzystischen Ovarien (Koivunen 2001). Zu erwähnen bleibt, dass polyzystische Ovarien bei bis zu 25 % der jugendlichen Frauen physiologisch und ohne ovarielle Funktionsbeeinträchtigung beobachtet werden (Codner et al. 2011; Carmina und Azziz 2006).

1.4 Symptome und Diagnostik des PCOS

Hyperandrogenämie

Die Hyperandrogenämie wird beim PCOS häufig schon sehr früh symptomatisch und stellt zunächst ein kosmetisches Problem für heranwachsende Frauen dar. So leiden die Patientinnen häufig unter ausgeprägter Akne und Hirsutismus. Mit Hilfe des modifizierten Ferriman-Gallwey-Score kann die Ausprägung des Hirsutismus semiquantitativ diagnostiziert werden (Roe und Dokras 2011; Haase und Willenberg 2013). Hierbei wird bei den Patientinnen eine Vermehrung des Terminalhaares nach männlichem Verteilungsmuster im Gesichtsbereich, perimammillär, entlang der Linea alba oder perianogenital untersucht. Ein Score von größer oder gleich drei Punkten weist auf einen Hirsutismus hin (Cook et al. 2011). Laborchemisch zeigen sich bei Hyperandrogenämie ein erhöhter Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS)-Spiegel und/oder erhöhte Konzentrationen von sowohl freiem als auch gebundenem Testosteron (Cupisti et al. 2008). Eine Hyperandrogenämie wird häufig bei anovulatorischen Patientinnen gefunden (Haase und Willenberg 2013).

Adipositas

Bei PCOS-Patientinnen sind bis zu 50-70 % adipös (Messinis et al. 2015; Wallwiener und Beckmann 2015). In der Allgemeinbevölkerung Deutschlands wird von einer Prävalenz der Adipositas von 20-40 % gesprochen (Mensink et al. 2013; Bischoff 2015). Zudem finden sich bei 10-30 % der PCOS-Patientinnen erhöhte Transaminasen und eine um das Zweifache erhöhte Prävalenz einer nicht alkoholischen Fettlebererkrankung (Setji et al. 2006, Tan 2012, Gambarin-Gelwan et al. 2007).

Ein Zusammenhang zwischen Adipositas und Fertilitätseinschränkungen bei PCOS-Patientinnen gilt als gesichert (Teede et al. 2010).

Ebenso konnte ein deutlicher Zusammenhang von Insulinresistenz und Adipositas gezeigt werden: 95 % der adipösen PCOS-Patientinnen weisen eine Insulinresistenz auf, wohingegen nur bei 75 % der normalgewichtigen PCOS-Patientinnen eine Insulinresistenz nachweisbar ist (Stepito et al. 2013).

Hormonelle Einflüsse

Anti-Müller-Hormon

Ein erhöhter AMH-Spiegel kann als Symptom für PCOS angesehen werden. Denn mehrere Studien belegen, dass PCOS-Patientinnen aufgrund ihrer meist vielen antralen Follikel signifikant erhöhte AMH-Spiegel aufweisen (Bhide und Homburg 2016; Witek et al. 2014; Sahmay et al. 2013). Als typisch für ein PCOS wird ein AMH-Spiegel > 4,0 ng/ml angesehen (Gnoth et al. 2008; Gnoth et al. 2015).

LH/FSH-Quotient

Bei PCOS-Patientinnen zeigt sich häufig ein erhöhter Quotient von luteinisierendem und follikelstimulierendem Hormon (LH/FSH-Quotient). Dabei ist die tonische LH-Sekretion vermehrt, während die FSH-Sekretion gleich bleibt. Inwiefern sich die vermehrte tonische LH-Sekretion auf die ovarielle Androgenausschüttung auswirkt, ist unklar. Vielmehr ist die Höhe des LH-Spiegels abhängig vom Gewicht der Patientin und dem Zeitpunkt der letzten Ovulation (Sultan und Paris 2006).

1.5 Insulinresistenz und PCOS

Eine Insulinresistenz tritt bei bis zu 40-70 % der PCOS-Patientinnen auf (Dunaif 1997; Bals-Pratsch et al. 2011). Im Gegensatz dazu findet sich in der Allgemeinbevölkerung nur eine Prävalenz von 10-25 % (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored Consensus Workshop Group 2004).

Die Diagnostik einer Insulinresistenz kann sehr spezifisch durch Bestimmung des Proinsulins erfolgen. Die Durchführung des euglykämischen hyperinsulinischen Clamp-Tests gilt als praxisfern und kostenaufwendig, so dass allgemein die Messung des homeostasis model assessment (HOMA)-IR und insulin sensitivity index (ISIMOD) durchgeführt wird (Schultis 2012).

Sowohl HOMA-IR als auch ISIMOD werden als Marker von sehr frühen Stadien einer Insulinresistenz gesehen (Keskin et al. 2005; Matsuda M. 2009; Matthews et al. 1985, 1985). Der ISIMOD wird dabei in Zusammenschau mit dem metabolischen Syndrom als noch spezifischer gewertet (Carnevale Schianca et al. 2006).

Ein HOMA-IR größer als zwei gibt deutliche Hinweise auf eine Insulinresistenz. Tabelle 2 stellt die Normwerte des HOMA-IR dar.

HOMA-IR	
≤ 1	Normwert
≥ 2	Hinweis auf eine Insulinresistenz
$> 2,5$	Insulinresistenz sehr wahrscheinlich
> 5	Durchschnittswert bei Diabetes mellitus Typ 2

Tabelle 2: Normwerte HOMA-IR

Der ISIMOD-Index wird nach den Richtlinien von Matsuda interpretiert (Matsuda und DeFronzo 1999) und weist auf eine sehr frühe Phase der Insulinresistenz hin. Der Normbereich beträgt Werte von 6,0-12. Werte $< 6,0$ werden als pathologisch, entsprechend einer Insulinresistenz (IR), gewertet.

Klinisch relevante Grenzwerte sind nicht etabliert, insbesondere auch nicht für die reproduktive Phase mit Beeinflussung der Gametogenese bis hin zur Befruchtung und Schwangerschaft.

1.6 Unerfüllter Kinderwunsch und PCOS

Definition der Sterilität nach WHO

Nach klinischer Definition liegt eine Sterilität vor, wenn keine Schwangerschaft innerhalb eines Jahres bei regelmäßigem ungeschütztem Geschlechtsverkehr eintritt (Pfeifer et al. 2013).

Die WHO empfiehlt zudem für epidemiologische Studien eine demographische Definition, nach der Sterilität auftritt, wenn es zu keiner Schwangerschaft innerhalb von 24 Monaten bei regelmäßigem ungeschütztem Geschlechtsverkehr kommt (Larsen 2005).

Infertilität ist definiert als das Unvermögen ein lebendes Kind zu gebären (Larsen 2005).

Sterilitätsfaktoren der Frau

Neben der Unterscheidung von männlicher und weiblicher Sterilität, gibt es mehrere Faktoren, die zur Sterilität einer Frau beitragen können.

Der wichtigste Faktor ist bekanntermaßen das Alter der Patientin (Heffner 2004). Mit zunehmendem Alter sinkt durch die abnehmende Eizellqualität und -anzahl die Fertilität und damit auch die Effektivität einer ART-Behandlung. Während nach deutschem IVF-Register 2015 die 35-jährigen Patientinnen zu 35,6 % eine klinische Schwangerschaft erreichten, war dies nur noch bei 21,6 % der 40-jährigen Patientinnen der Fall. Bei über 45-jährigen Patientinnen lag die Schwangerschaftsrate sogar bei nur noch 5 % (Blumenauer et al. 2015).

Auch der negative Einfluss der Adipositas auf die Fertilität konnte gezeigt werden (Polotsky et al. 2010). Laut Mikrozensus 2013, veröffentlicht vom Statistischen Bundesamt, waren Frauen im Alter von 25-30 Jahren zu 16,8 % übergewichtig und zu 7,1 % adipös, im Alter von 30-35 Jahren zu 19,5 % übergewichtig und zu 9,5 % adipös und im Alter von 35-40 Jahren zu 22,3 % übergewichtig und 10,4 % adipös (Deutsches Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2013).

Wird hier bereits ein Zusammenhang zwischen Alter und Übergewicht erkennbar, so potenziert sich das Risiko einer Fertilitätsstörung zudem auch noch durch Lebensstilfaktoren wie ungesunde Ernährungsgewohnheiten, Nikotinabusus, sexuell übertragbare Erkrankungen, Endometriose, Gerinnungsstörungen, Stoffwechselerkrankungen (Schilddrüsenerkrankungen, Fettstoffwechselstörungen, Insulinresistenz und Glukosestoffwechselstörung) und ein vorhandenes PCOS (Bals-Pratsch 2015).

Aus diesem Grund sollte eine Sterilitätsbehandlung einen weitgefächerten Diagnostik- und Therapiealgorithmus beinhalten, der viele verschiedene Faktoren zu berücksichtigen hat. So wird üblicherweise eine Reihe an diagnostischen Voruntersuchungen notwendig: Zur gezielten Anamnese sowie gynäkologischen und laborchemischen Untersuchungen der reproduktiven Hormone kommen die Untersuchung der Schilddrüsenfunktion, des Glukosestoffwechsels mit Testung auf Insulinresistenz und erweiterte Laboruntersuchungen bezüglich Gerinnungsstörungen, Fettstoffwechselstörungen und Infektionen hinzu.

Therapie des PCOS

Bei fehlendem Kinderwunsch können die Symptome der Hyperandrogenämie durch Verabreichung von antiandrogen wirksamen Kontrazeptiva behandelt werden. Für PCOS-Patientinnen mit unerfülltem Kinderwunsch ist diese Therapieform nicht zielführend. Vielmehr muss hier neben allgemeinen Maßnahmen wie Gewichtsreduktion und Veränderung des Lebensstiles oftmals eine Sterilitätsbehandlung folgen. Vor Beginn der Behandlung ist es sinnvoll, Funktionsstörungen der Eileiter und eine männliche Sterilität auszuschließen. Gerade bei übergewichtigen Patientinnen mit PCOS ist eine Ernährungsberatung und sportliche Betätigung zur Gewichtsreduktion dringend anzuraten (Keck und Segerer 2015; Bals-Pratsch und Fill Malfertheiner 2017).

Clomifen-Citrat

Clomifen-Citrat gilt bei PCOS-Patientinnen als Therapie der Wahl, sollte aber nicht länger als drei Monate fortgeführt werden. Clomifen bewirkt als selektiver Östrogen-Rezeptor-Modulator (SERM) über eine hypothalamische Steigerung der hypophysären FSH- und LH-Ausschüttung eine Stimulation der Eizellreifung im Ovar. Allerdings wird auch eine hemmende Wirkung auf das Endometrium und eine erhöhte Viskosität des Zervixschleims beschrieben. 20-25 % der Frauen zeigen zudem eine Clomifenresistenz, so dass auch bei eingesetzter Maximaldosis (100-150 mg) keine Ovulation erfolgt (Keck und Segerer 2015).

Gerade bei übergewichtigen PCOS-Patientinnen wird zusätzlich Metformin im Off-Label-Use empfohlen (Palomba et al. 2006). Ein Nutzen der Metformin-Therapie konnte aber auch bei normalgewichtigen Patientinnen ausgemacht werden (Genazzani et al. 2010; Viollet et al. 2012; Naderpoor et al. 2015).

Als weitere Therapieoption stehen im Off-Label-Use selektive Aromatase Inhibitoren wie Letrozol zur Verfügung. Es wird eine deutlich bessere Ovulations- und Lebendgeburtensrate unter der Therapie mit Letrozol im Vergleich zu Clomifen angenommen (Legro et al. 2014).

Die Stimulation des Ovars mittels Gonadotropinen wird allgemein als second line Therapie bei Clomifen-Resistenz durchgeführt (Sastre et al. 2009).

Als Ultima Ratio bleibt bei Clomifen-resistenten-Patientinnen nach Ausschöpfung aller konservativer Methoden die laparoskopische Punktkoagulation des Ovars (LOD – laparoscopic ovarian diathermy), bei der funktionsfähiges Ovargewebe zerstört wird (Badawy und Elnashar 2011).

Metformin

Das Biguanid Metformin ist nach international gültigen Leitlinien als orales Antidiabetikum Therapie der ersten Wahl bei Diabetes mellitus Typ 2 (Nathan et al. 2009; Abholz et al. 2013). Zudem wird Metformin eine Verbesserung der peripheren Insulinsensitivität, Stimulierung der Fettoxidation und Reduzierung der Fettsynthese und -speicher zugesprochen. So können mikro- und makrovaskuläre Komplikationen sowie die Entstehung einer Fettleber verhindert werden (Sivalingam et al. 2014). Gerade bei übergewichtigen Patienten mit Insulinresistenz kann Metformin einen deutlichen Gewichtsverlust bewirken. Eine Fettleber kann mit Metformin im Off-Label-Use nach Leitlinie behandelt werden (Seifarth et al. 2013; Roeb et al. 2015). Metformin trägt zur Regulierung der Hyperinsulinämie bei erhöhten Glukosespiegeln und der damit verbundenen Insulinresistenz bei und hat eine verbessernde Wirkung auf die ovarielle Funktion mit Verbesserung der Eizellkompetenz von PCOS-Patientinnen (Genazzani et al. 2010; Viollet et al. 2012; Naderpoor et al. 2015; Pohl K. et al. 2015). Metformin zählt zu den wichtigsten Begleitmedikamenten bei einer ART-Behandlung und führt bereits vor einer ART zu einer hohen spontanen Konzeptionsrate (Fill Malfertheiner et al. 2017).

Wirkmechanismus

Der Wirkungsmechanismus von Metformin ist nicht gänzlich geklärt.

Die vor mehr als 10 Jahren gefundene Erklärung seiner Wirkung im Glukosestoffwechsel über eine direkte Aktivierung der Proteinkinase A (PKA) in Hepatozyten wurde widerlegt (Foretz et al. 2010). Nach neueren Erkenntnissen im Tierexperiment wird angenommen, dass Metformin den Signalweg des Hormons Glucagon direkt am Anfang durch eine Erhöhung der intrazellulären Adenosin-Myo-Phosphat (AMP) - Konzentration stört. AMP inhibiert das Enzym Adenylcyclase, das maßgeblich an der Glukoneogenese beteiligt ist. Somit wird die hepatische Glukoneogenese reduziert und eine bestehende Hyperglykämie verbessert (Miller et al. 2013; Gray et al. 2017). Es besteht zusätzlich eine Wirkung auf das Mikrobiom im Darm (Forslund et al. 2017).

Metformin als Therapie bei PCOS-Patientinnen

Metformin ist weltweit als in vitro-Fertilisations (IVF)-Medikament anerkannt und auch als solches gelistet (Christianson et al. 2015).

Präkonzeptionell wird Metformin in einer Standarddosis von 3 x 500 mg verabreicht. Zur Vermeidung von gastrointestinalen Beschwerden wird mit einer niedrigen Dosierung von 500 mg einmal täglich begonnen, die individuell auf maximal 2500 mg täglich gesteigert werden kann (Balen et al. 2016).

Eine Zulassung von Metformin für die Behandlung eines PCOS oder eines nachfolgenden GDM besteht in Deutschland nicht. Seit 2018 ist die Verwendung von Metformin im Off-Label-Use nach den neuen Leitlinien für die Therapie des GDM möglich (Schäfer-Graf 2018).

International wird die Anwendung von Metformin während der Schwangerschaft allerdings kontrovers diskutiert, wie die folgende Auflistung der neueren Literatur zeigt. Wenig Effekt durch die Metformintherapie zeigten folgende Studien nach chronologischer Reihenfolge:

2010 konstatierten Duranteau et al., Metformin sei lediglich für PCOS-Patientinnen mit manifestem Diabetes mellitus zur Vermeidung kardiovaskulärer Komplikationen bzw. bei sehr adipösen Patientinnen mit Hyperglykämie im prädiabetischen Stadium, keinesfalls zur Behandlung eines GDM anzuwenden (Duranteau et al. 2010). Vanky et al. führten 2012 eine Epianalyse zweier randomisiert kontrollierter Studien durch und konnten keinen Effekt von Metformin auf einen entstehenden GDM bei PCOS-Patientinnen feststellen. Lediglich eine niedrigere Rate an Frühgeburten wurde nachgewiesen (Vanky et al. 2012). Romualdi et al. zeigen zwar in ihrer Arbeit 2013 auf, dass ein GDM bei präkonzeptionell schwerwiegender Hyperinsulinämie erwiesenermaßen früher eintrete, jedoch sei Zeitpunkt und Ausmaß der Glukosestörung unabhängig von der Medikation mit Metformin und Metformin scheine keine Auswirkungen auf die Insulinsensitivität zu haben (Romualdi et al. 2013). Auch die Arbeiten von Glueck et al. 2013 und Zhuo et al. 2014 beschreiben keinen signifikanten Effekt von Metformin auf die Entwicklung eines GDM bei PCOS-Patientinnen (Zhuo et al. 2014; Glueck et al. 2013). Keinen Einfluss von Metformin auf die Abortrate zeigten die Studien von Tso et al. und Xiao et al. (Tso et al. 2015; Xiao et al. 2012)

Durchaus positive Ergebnisse einer Metformintherapie konnten dagegen folgende Studien aufzeigen:

2010 zeigte eine Fall-Kontroll-Studie aus Pakistan an 197 Frauen mit PCOS auf, dass bei einer Einnahme von Metformin die ganze Schwangerschaft hindurch im Vergleich zur Kontrollgruppe, die Metformin mit Feststellung der Schwangerschaft absetzte, die Rate an Frühaborten signifikant niedriger war (8,8 % versus 29,4 % $p < 0,001$) (Nawaz und Rizvi 2010). Hier bestätigten sich die Ergebnisse einer 2008 durchgeführten Fall-Kontroll-Studie, die zusätzlich auch weniger insulinbehandelten GDM nachweisen konnte (Nawaz et al. 2008).

Eine 2011 veröffentlichte prospektive Studie beschreibt durch die Einnahme von Metformin eine signifikante Senkung der Frühgeburtsrate sowie eine Verminderung des Auftretens eines GDM und die Reduzierung einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie (Leo et al. 2011).

Ebenfalls 2011 zeigte eine prospektive Kohortenstudie an 360 PCOS-Patientinnen eine signifikante Reduzierung von GDM und Präeklampsie bei Therapie mit Metformin die gesamte Schwangerschaft hindurch (Khattab et al. 2011).

2011 wurde durch Metformineinnahme eine verbesserte Implantations-, Schwangerschafts- sowie Lebendgeburtenrate festgestellt (Kjotrod et al. 2011; Palomba et al. 2013). Morin-Papunen et al. zeigten eine deutlich verbesserte, 1,6-fache Schwangerschaftsrate unter dreimonatiger präkonzeptioneller Therapie mit Metformin bei PCOS-Patientinnen (Morin-Papunen et al. 2012).

Eine 2015 durchgeführte Datenanalyse aus China kam zum Schluss, Metformin habe zwar keinen Effekt auf einen GDM, senke jedoch deutlich die Fehl- und Frühgeburtenrate und es konnten keine relevanten Nebenwirkungen festgestellt werden (Feng et al. 2015).

IVF worldwide führte 2015 eine Befragung durch, an der sich 101 reproduktionsmedizinisch aktive Zentren beteiligten. Es zeigte sich auch hier ein positives Outcome durch Metformin: eine bessere Schwangerschafts- und niedrige Fehlgeburtenrate (Christianson et al. 2015).

Auch Zeng et al. fanden in ihrer Datenanalyse 2016 keine Hinweise auf schwerwiegende Nebenwirkungen oder Teratogenität von Metformin, dagegen aber eine signifikant niedrigere Rate an Frühaborten (95 % CI, 0,12 – 0,28, $p < 0,00001$) und Frühgeburten (OR 0,37, 95 % CI, $p = 0,002$) (Zeng et al. 2016). Wie auch in ihrer eigenen Untersuchung von 2013 zeigte sich ein niedrigeres Risiko für GDM (Zheng et al. 2013).

Niromanesh et al. 2012 und Spaulonci et al. 2013 berichten, dass Metformin im Vergleich zu Insulin als Therapie des GDM gleichwertige Behandlungsergebnisse erziele und sich sogar bei den lediglich mit Metformin behandelten Müttern ein positiver Effekt auf das Geburtsgewicht der Neugeborenen und eine geringere Rate an neonatalen Hypoglykämien zeigte (Niromanesh et al. 2012; Spaulonci et al. 2013).

Sinai et al. fassen die vielfältigen positiven Wirkungen von Metformin zusammen: Neben dem Einsatz von Metformin als Therapiealternative bei Clomifen-resistenten PCOS-Patienten und in der antiandrogenen Therapie, könne die Gabe von Metformin bei ART-Behandlungen das Risiko des Auftretens eines ovariellen Überstimulations-syndroms (OHSS) vermindern. Beim Auftreten eines GDM schein Metformin ebenso effektiv und sicher zu sein wie Insulin (Sinai Talaulikar et al. 2016).

Durch die verminderte Gewichtszunahme unter Metformintherapie im Vergleich zur Therapie mit Insulin kann auch eine prophylaktische Indikation gegeben sein, da sich sowohl weniger Geburtskomplikationen ergeben, als auch das Outcome der Neugeborenen in Bezug auf viszerales Fettgewebe und die spätere Entwicklung einer Insulinresistenz verbessert werden könnte (Sivalingam et al. 2014). In der Reproduktionsmedizin ist Metformin als Teil der präkonzeptionellen Therapie bei Glukosestoffwechselstörungen und Risikofaktoren für GDM teilweise bekannt. Verbesserte Schwangerschaftsraten sowie eine hohe Spontankonzeptionsrate vor einer geplanten ART-Behandlung und exzellentes geburtshilfliches Outcome der Kinder sind publiziert (Bals-Pratsch und Fill Malfertheiner 2017; Fill Malfertheiner et al. 2017).

Kritische Stimmen hinsichtlich einer Metformintherapie während der Schwangerschaft machen auf mögliche Langzeitfolgen aufmerksam:

Es konnte nachgewiesen werden, dass Metformin hochgradig plazentagängig ist und die Konzentrationsspiegel im fetalen Blut fast 50 % der mütterlichen Spiegel erreichen können (Kovo et al. 2008). Allerdings zeigen die vorhandenen Studien keinen Hinweis auf Teratogenität (Lautatzis et al. 2013; Cassina et al. 2014).

Bertoldo et al. verweisen in ihrer Arbeit von 2014 auf ein Tierexperiment, in dem bei männlichen Mäusen nach Behandlung ihrer Muttertiere mit Metformin verkleinerte Hoden und eine verringerte Anzahl von Sertolizellen auffielen, die fraglich im Zusammenhang mit epigenetischen Veränderungen durch Metformin stehen (Bertoldo et al. 2014).

Erste Untersuchungen bezüglich der möglichen Langzeitauswirkungen am Menschen erfolgten bereits. Glueck et al. untersuchten Gewicht, motorische und soziale Entwicklung von Neugeborenen während der ersten sechs Lebensmonate. Gestillte Babys von Müttern, die Metformin einnahmen, wurden mit Babys verglichen, die Formula erhielten. Es konnte kein Unterschied in Bezug auf Entwicklung festgestellt werden. Schwerwiegende Nebenwirkungen bei den gestillten Babys der Metformin behandelten Mütter wurden ebenfalls nicht beobachtet (Glueck et al. 2006). 2011 wurden in einer australischen Studie zweijährige Kinder untersucht, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Metformin bzw. Insulin behandelt wurden. Es zeigten sich keine Wachstumsunterschiede und auch die Gesamtkörperfettmasse war gleich. Bei der Metformingruppe fiel sogar eine günstigere Fettverteilung im Sinne von mehr subkutanem als viszeralem Fett auf (Rowan et al. 2011). In einer Nachuntersuchung von Kindern im Alter von acht Jahren wurde 2012 keine Wachstumseinschränkung irgendwelcher Art festgestellt, allerdings fiel eine erhöhte Nüchtern glukose in der Metformin gruppe auf (Ro et al. 2012). 2015 wurde eine finnische Studie veröffentlicht, laut der bei Kindern in den ersten 18 Monaten nach mit Metformin therapierter Schwangerschaft keine Einschränkungen der sozialen, linguistischen oder motorischen Entwicklung festgestellt wurden (Ijas et al. 2015).

2012 befassten Crisosto et al. sich mit der ovariellen Funktion von Töchtern von PCOS-Patientinnen, die Metformin die gesamte Schwangerschaft lang erhielten. Es zeigten sich AMH- und Spitzenöstrogenspiegel ähnlich denen der Vergleichsgruppe (Mütter ohne PCOS). Töchter von Müttern mit PCOS ohne Metformintherapie dagegen zeigten deutlich höhere AMH- und Spitzenöstrogenspiegel. Dies könnte hinweisend sein für einen protektiven Einfluss des Metformins auf die spätere Entwicklung eines PCOS (Crisosto et al. 2012).

ART-Behandlung

Als Assistierte Reproduktionstechnik (ART) folgt nach Abklärung aller oben genannter Sterilitätsfaktoren üblicherweise eines der im Folgenden genannten Verfahren. Der wichtigste prospektive Faktor ist grundsätzlich das Alter der Frau (Dittrich et al. 2015). Die Erfolgswahrscheinlichkeit für eine Schwangerschaft sollte mindestens bei 15 % liegen (Duttge et al. 2010).

Die einfachste Methode ist die intrauterine Insemination (IUI). Dazu werden die aufbereiteten Spermien direkt ins Cavum uteri injiziert (Dittrich et al. 2015). In Kombination mit der ovariellen Stimulationsbehandlung mit Gonadotropinen werden Schwangerschaftsraten von bis zu 30 % pro Behandlungszyklus erreicht (Kupka et al. 2014).

Indikationen für die Durchführung einer in vitro-Fertilisation (IVF) sind gestörte Tubenfunktion, Endometriose, eingeschränkte Spermienqualität oder auch fortgeschrittenes Alter der Patientin. Dabei werden nach ovarieller Stimulation und Heranreifung mehrerer Follikel diese gezielt ultraschallgesteuert punktiert und die entnommenen Eizellen im Reagenzglas mit den aufbereiteten Spermien zusammengeführt. Befruchtete Eizellen werden nach zwei bis fünftägiger Eizellkultur bevorzugt unter Ultraschallkontrolle ins Cavum uteri transferiert (Embryotransfer) (Dittrich et al. 2015). Die Erfolgswahrscheinlichkeit liegt bei 25-30 % (Kupka et al. 2014)

Bei stark eingeschränkter Spermienqualität wird die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) durchgeführt. Hier wird wie bei einer IVF-Behandlung vorgegangen, jedoch jeweils ein Spermium mit Hilfe einer Injektionsnadel gezielt in die Eizelle injiziert (Dittrich et al. 2015).

1.7 Gestationsdiabetes und PCOS

Neben der durch die Eizellreifungsstörung eingeschränkten Fertilität können durch die mit dem PCOS assoziierten Stoffwechselstörungen wie gestörte Glukosetoleranz und Insulinresistenz mit kompensatorischer Hyperinsulinämie das Risiko eines Gestationsdiabetes und dessen Folgen so wie die Manifestation eines DM Typ 2 und alle kardiovaskulären Begleiterkrankungen verursachen.

Gestationsdiabetes

Multiple Studien weltweit konnten aufzeigen, dass die Inzidenz für einen GDM bei Frauen mit PCOS deutlich höher ist als bei Frauen ohne PCOS: So ergab zum Beispiel 2014 eine Datenauswertung in Australien bei PCOS-Patientinnen eine fast dreifach erhöhte Inzidenz von 11,2 % bei PCOS-Patientinnen versus 3,8 % bei Patientinnen ohne PCOS (Joham et al. 2014). Ein vergleichbares Ergebnis zeigte 2015 eine Datenanalyse in Taiwan: Es ergab sich eine zweifach erhöhte Inzidenz bei Patientinnen mit PCOS (20,46 %) vs. ohne PCOS (10,54 %; $p < 0,0001$) (Pan et al. 2015).

Der selbe Zusammenhang kann bei PCOS-Patientinnen unter ART-Behandlung nachgewiesen werden: Bals-Pratsch et al. konnten bei Kinderwunschpatientinnen mit GDM-Risikofaktoren bei 40,6 % der PCOS Patientinnen unter ART-Behandlung einen GDM in den ersten sieben Wochen der Schwangerschaft nachweisen, jedoch nur bei 26,1 % der Nicht-PCOS-Patientinnen (Bals-Pratsch et al. 2011). Ashrafi et al. konnten dieses Ergebnis 2014 bestärken: 44 % der PCOS-Patientinnen entwickelten einen GDM im Gegensatz zu nur 29,9 % der Patientinnen ohne PCOS. Die Autoren empfehlen ein Screening auf GDM bereits in einem frühen Stadium der Schwangerschaft, vor allem bei Patientinnen mit PCOS, ART, Zyklusunregelmäßigkeiten und hohen Serumtriglyceriden (Ashrafi et al. 2014).

Auch Sawada et al. und Wilde et al. betonen 2015, dass ein GDM bei PCOS-Patientinnen bereits im ersten Trimenon auftritt und empfehlen eine präkonzeptionelle Insulinresistenzdiagnostik zur frühen Risikobewertung (Sawada et al. 2015; Wilde et al. 2015). Das sehr frühe Auftreten eines GDMs mit Risiko für einen teratogenen Diabetes, das gerade in die vulnerable Phase der Embryogenese bis zur achten Schwangerschaftswoche (SSW) fällt, wird mittlerweile als Sonderform des GDM – als früh einsetzender GDM (FREGDM) – bezeichnet (Bals-Pratsch und Fill Malfertheiner 2017).

Definition des Gestationsdiabetes mellitus

„Gestationsdiabetes mellitus (GDM, ICD-10: O24.4G) ist definiert als eine Glukosetoleranzstörung, die erstmals in der Schwangerschaft mit einem 75-g oralen Glukosetoleranztest (oGTT) unter standardisierten Bedingungen und qualitätsgesicherter Glukosemessung aus venösem Plasma diagnostiziert wird. Die Diagnose ist bereits mit einem erhöhten Glukosewert möglich.“ (Kleinwechter et al. 2011)

Epidemiologie

Die Prävalenz des GDM in Deutschland ist seit Jahren steigend.

Nach der Berechnung des Instituts für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH (AQUA) ergab sich eine Steigerung von 3,7 % im Jahre 2010 auf 4,3 % im Jahre 2012 (Kleinwechter et al. 2012; AQUA-Institut 2014).

2014 zeigte sich eine Prävalenz des GDM von 4,4 % aller Schwangeren in Deutschland (Kleinwechter und Schäfer-Graf 2016). In einer Auswertung von 2014 bis 2015 beschreiben Melchior et al. sogar eine GDM-Prävalenz von ca. 13,2 % in Deutschland (Melchior et al. 2017).

Screening und Grenzwerte

Seit 03.03.2012 wird von den deutschen Mutterschaftsrichtlinien ein generelles Screening (mittels eines oGTTs) auf GDM zwischen der 24.-28. SSW und bei Vorliegen von Risikofaktoren (s.u.) bereits vor der 24. SSW empfohlen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016). Hierbei wird zunächst ein Vortest im Sinne eines 50 g-oGTTs durchgeführt. Sollte dieser auffällig sein (vernöse Blutglukose nach einer Stunde ≥ 135 mg/dl), folgt anschließend ein 75 g-oGTT zur Diagnostizierung eines GDM.

Das Screening mittels oGTT konnte trotz des damit verbundenen Aufwandes bislang durch keine andere Methode ersetzt werden. Die Sensitivität und Spezifität von ausschließlicher Messung von Gelegenheitsblutzucker bzw. Nüchternblutzucker wurde als zu gering eingeschätzt. Auch HbA1c, Uringlucose oder Fructosamin zeigten sich als nicht sensitiv genug. In neuesten Studien bestätigte sich dies, beispielsweise zeigten Odsaeter et al. 2015, dass eine Messung des HbA1c-Wertes im ersten Trimenon oder auch fortlaufend begleitend zur Schwangerschaft als Screeningmethode nicht geeignet sei, da sich keine signifikante Assoziation zur Diagnose eines GDM ergab (Odsaeter et al. 2015).

Die ursprünglich von Carpenter/Coustan (Carpenter und Coustan 1982) gesetzten Grenzwerte für die Diagnose eines GDM wurden durch einen Expertenkonsensus der International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) nach den Ergebnissen der epidemiologischen HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes)-Studie von 2008 folgendermaßen neu festgelegt (Metzger et al. 2010); Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Research Group 2008):

Zeitpunkt 24+0-27+6 SSW	Grenzwerte neu IADPSG venöses Plasma		Grenzwerte alt Carpenter/Coustan venöses Plasma	
	(mg/dl)	(mmol/l)	(mg/dl)	(mmol/l)
Nüchtern	92	5,1	95	5,3
Nach 1 Stunde	180	10,0	180	10,0
Nach 2 Stunden	153	8,5	155	8,6

Tabelle 3: Neue Grenzwerte des Gestationsdiabetes (GDM) nach IADPSG-Consensus-Empfehlungen im Vergleich zu den Vorwerten nach Carpenter/Coustan (Kleinwechter et al. 2011)

Wird einer der drei Werte erreicht oder überschritten, ist die Diagnose GDM zu stellen. Als nüchtern wird eine Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz von mindestens acht Stunden definiert.

Bei einem Nüchtern-Wert ≥ 126 mg/dl spricht man bereits von manifestem Diabetes mellitus in der Schwangerschaft, ebenso ist dies der Fall bei einer Gelegenheitsblutzuckermessung von ≥ 200 mg/dl. Hier wird zur Diagnosesicherung eine Zweitmessung empfohlen.

Zur besseren Risikostratifizierung und einfacheren Therapie rückt die kontinuierliche Glukosemessung mit Sensoren immer mehr in den Fokus der führenden diabetologischen Fachkreise (Soliman et al. 2014; Tao et al. 2011).

Screening und Diagnostikalgorithmus

Kleinwechter et al. erarbeiteten folgendes Flussschema zur Diagnostik eines GDM:

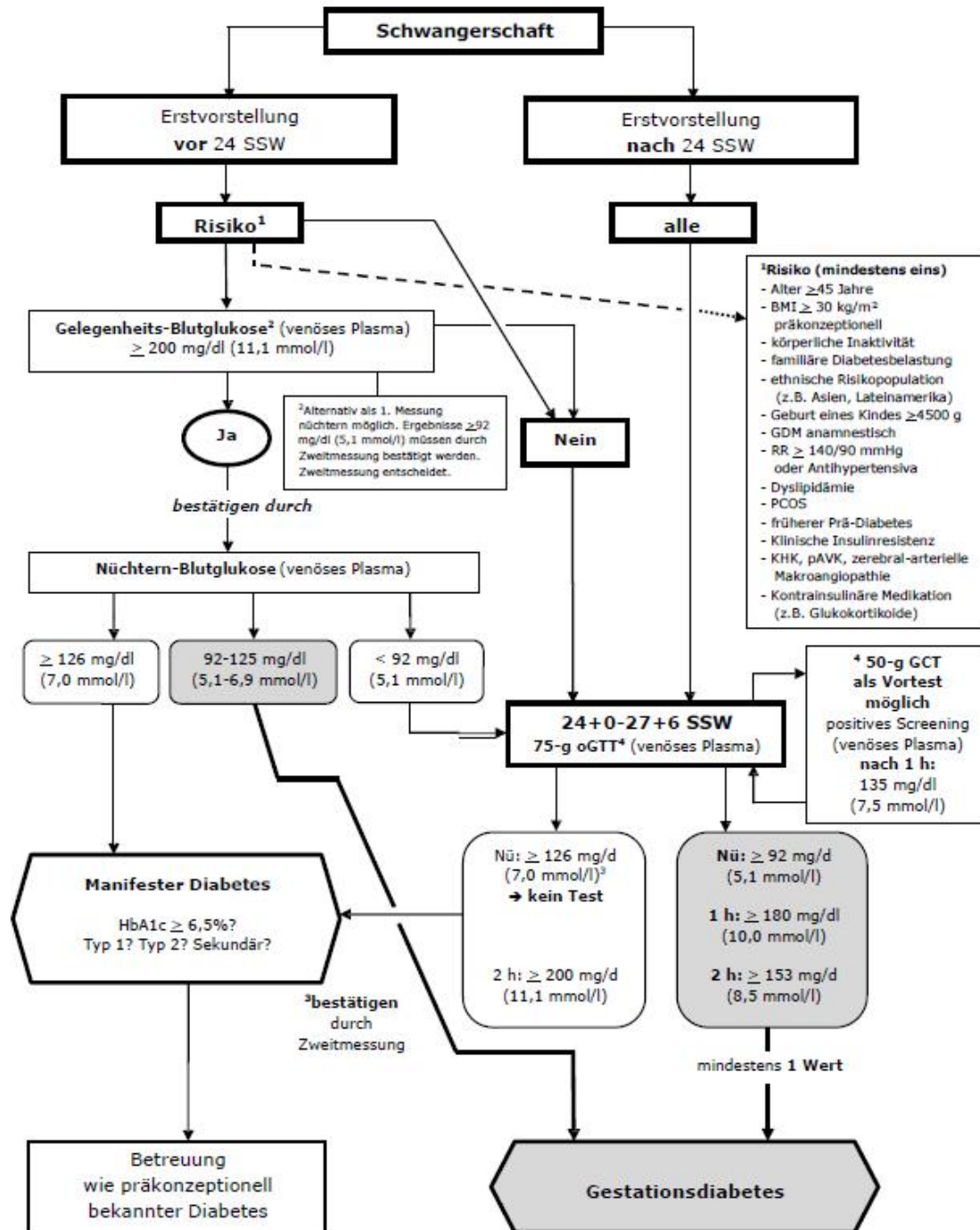


Abbildung 1: Screening- und Diagnostikalgorithmus des Gestationsdiabetes und manifesten Diabetes in der Schwangerschaft. (Kleinwechter et al. 2011)

Risikofaktoren

Besonders bei vorhandenen Risikofaktoren wird schon seit 1999 von der WHO ein Screening auf GDM empfohlen (WHO Consultation 1999). Die aufgeführten Risikofaktoren für die Entstehung eines GDM nach der evidenzbasierten S3-Leitlinie für Gestationsdiabetes von 2011 verdienen besondere Beachtung: Während in der Leitlinie das Alter ab 45 Jahren als Risikofaktor gilt, nennen andere Autoren ein erhöhtes Risiko bereits ab 35 Jahren (Ritzinger et al. 2011; Bals-Pratsch und Ortmann 2011). Genetische Faktoren wie Ethnizität sowie familiäre Diabeteserkrankungen werden bei sechs bis 12 % der Patientinnen beobachtet (Kleinwechter et al. 2012). Die Eigenanamnese der Patientin mit GDM bzw. einem makrosomen Kind in einer vorausgegangenen Schwangerschaft, habituelle Aborte sowie Lifestyle Risikofaktoren wie körperliche Inaktivität, erhöhter BMI mit arterieller Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen und Prädiabetes sowie ein PCOS zählen ebenso wie die Einnahme kontrainsulinärer Medikamente zu den Risikofaktoren für einen GDM (Kleinwechter et al. 2011).

Pathogenese

Physiologischerweise entwickelt sich bei eintretender Schwangerschaft ab der 20. SSW eine Insulinresistenz. Die oben genannten bekannten prädisponierenden Faktoren für GDM können diese noch verstärken. Besonders bei bereits präkonzeptionell bestehender Insulinresistenz kommt es zum relativen Insulinmangel. Auch eine reduzierte Funktion der β -Zellen des Pankreas wird als Ursache des GDM diskutiert (Metzger et al. 2007; Wacker et al. 2013). Nehmen die Frauen in der frühen bis mittleren Schwangerschaft übermäßig an Gewicht zu, kann dies die Entwicklung eines GDM begünstigen (Herring et al. 2009; Arabin und Stupin 2014). Hormonelle Faktoren und veränderte Stoffwechselprozesse im Hinblick auf die Adipokin- und Zytokinfreisetzung aus Fettgewebe und Placenta scheinen sich auf die Entstehung eines GDM auszuwirken. Ein erniedrigter Adiponektin-Spiegel (Palin et al. 2012; Worda et al. 2004) und ein erhöhter Leptin-Spiegel (Fatima et al. 2016), sowie ein erhöhter Tumornekrosefaktor α (TNF α)-Spiegel (Siwetz et al. 2016) erwiesen sich beispielsweise als ungünstige Parameter für die Entwicklung eines GDM. Dagegen zeigten Sommer et al. 2016, dass ein erhöhter löslicher Leptinrezeptorspiegel sich eher günstig auswirkt (Sommer et al. 2016).

Folgen für Mutter und Kind

Erkrankt eine Patientin an GDM, ergeben sich daraus kurz- und langfristige Folgen für sie und ihr Kind. Zu nennen sind eine erhöhte Rate an Infektionen (Bhat et al. 2010), die zu Frühaborten oder vorzeitiger Wehentätigkeit und daraus folgender Frühgeburt führen kann (Fadl et al. 2010) und ein erhöhtes Risiko für Präeklampsie, intrauterinen Fruchttod und Makrosomie des Kindes mit geburtshilflichen Komplikationen wie Schulterdystokie mit ausgeprägten Geburtsverletzungen bzw. notwendiger Entbindung per Sectio (Wacker et al. 2013). Das Kind kann eine diabetische Fetopathie mit Atembeschwerden, Hypoglykämie und eine übermäßige Gewichtszunahme im frühen Kindesalter entwickeln, die im späteren Leben Glukosestoffwechselstörung mit Insulinresistenz und Diabetes mellitus bedingt (Kleinwechter et al. 2014).

Für die Mutter ergibt sich ein Wiederholungsrisiko für GDM in der nächsten Schwangerschaft von über 40 % (Getahun et al. 2010).

Geburtshilfliches Outcome von PCOS-Patientinnen

Viele Studien beschäftigen sich mit dem geburtshilflichen Outcome von PCOS-Patientinnen mit GDM. In einer 2010 erschienenen Arbeit zeigten Li et al., dass zwar die Voraussetzungen für eine gelungene Schwangerschaft bei PCOS-Patientinnen schwieriger waren (höherer BMI, größere Notwendigkeit für eine ART-Behandlung und eine höhere Rate an insulinpflichtigem GDM), das geburtshilfliche Outcome aber nicht schlechter als bei anderen Patientinnen mit GDM gewesen sei. Die Autoren verweisen auf die gelungene Betreuung der Schwangeren bezüglich ihres GDMs. Auffällig war aber die deutlich höhere Rate an Frühaborten (Li et al. 2010; Wan et al. 2015). Diese kann jedoch als Hinweis für einen bereits sehr früh in der Schwangerschaft gestörten Glukosestoffwechsel als Folge einer sehr früh zunehmenden Insulinresistenz gewertet und gut diabetologisch behandelt werden. (Bals-Pratsch 2015; Bals-Pratsch und Fill Malfertheiner 2017)

Diabetes mellitus Typ 2

35-60 % der Frauen mit GDM erkranken innerhalb von 10 Jahren an DM Typ 2 (Kleinwechter et al. 2014). Die damit verbundenen zerebro- und kardiovaskulären Folgeerkrankungen sind bekannt. Auch PCOS-Patientinnen zeigen postpartal ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines manifesten Diabetes mellitus Typ 2 (Capula et al. 2014; Palomba et al. 2012).

In der Literatur wird eine DM Typ 2-Rate von bis zu 10 % bei PCOS-Patientinnen beschrieben (Solomon et al. 2001). Sim et al. fanden 2016 heraus, dass bei PCOS-Patientinnen, die zusätzlich an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt waren, dessen Erscheinungsbild deutlich schwerwiegender, der Krankheitsbeginn früher und der BMI der Patientinnen durchschnittlich signifikant höher war. Auch eine leere Familienanamnese bezüglich Diabetes mellitus schien kein protektiver Faktor zu sein (Sim et al. 2016).

Kardiovaskuläre Folgen

Aufgrund der häufig auftretenden Adipositas und des gestörten Glukose- und Insulinstoffwechsels konnte bei PCOS-Patientinnen eine erhöhte Inzidenz von thromboembolischen und kardiovaskulären Ereignissen gezeigt werden (Palomba et al. 2015; Lambrinoudaki 2011). Eine lebenslange diagnostische Betreuung der betroffenen Patientinnen wird laut der AEPCOS-Society empfohlen (Peigne und Dewailly 2014; Tan 2012).

Fragestellung und Ziel

Ziel dieser Studie ist es darzustellen, inwiefern eine präkonzeptionell bestehende Glukosestoffwechselstörung bzw. Insulinresistenz mit präkonzeptioneller Metformintherapie bei PCOS-Patientinnen im Rahmen einer ART-Behandlung Einfluss auf Eintritt einer Schwangerschaft, Reduzierung von Schwangerschaftskomplikationen und geburtshilfliches Outcome hat. Ebenso soll untersucht werden inwiefern eine erweiterte empirische Definition von präkonzeptioneller Glukosestoffwechselstörung und Insulinresistenz als sensitiveres Diagnoseinstrument v.a. in Hinblick auf neue Erkenntnisse bezüglich des früh einsetzenden Gestationsdiabetes hilfreich sein kann.

2. Material und Methodik

2.1 Methodische Anlage der Untersuchung

Die vorliegende Datenanalyse erfolgte nach einem retrospektiven, nicht-interventionellen, nicht-kontrollierten Studiendesign.

Teilnehmende Praxen und Patientinnen

Insgesamt wurden 172 Patientinnen PCOS-Patientinnen mit unerfülltem Kinderwunsch in die Studie eingeschlossen, bei denen im Zeitraum vom 01.02.2011 im Kinderwunschzentrum Regensburg (Hemauerstr. 1, 93047 Regensburg) und ab dem 01.07.2011 bis 31.12.2013 ein Erstgespräch im Zentrum für Fruchtbarkeitsmedizin profertilita Regensburg (Hildegard von Bingen-Str. 1, 93053 Regensburg) durchgeführt wurde.

Als Einschlusskriterium diente einerseits ein bereits anamnestisch bekanntes oder beim Erstgespräch neu diagnostiziertes PCOS. Die Diagnose PCOS wurde nach den Rotterdam-Kriterien von 2003 (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored Consensus Workshop Group 2004) gestellt (siehe Kapitel 1.2).

Zudem wurden nur Patientinnen in die Studie aufgenommen, die als ART-Behandlung eine In Vitro Fertilisation (IVF) oder eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) erhielten. Hierbei wurde jeweils der erste in der Praxis profertilita durchgeführte IVF-oder ICSI-Zyklus ausgewertet.

Von allen Patientinnen, die sich im Studienzeitraum zum Erstgespräch bei profertilita vorstellten (n = 1171), hatten 14,7 % eine IVF/ICSI-Behandlung und ein PCOS (n = 172).

Bei 19 der 172 Patientinnen wurde aufgrund von mangelnder Eizellqualität (n = 4), drohendem ovariellen Hyperstimulationssyndrom (n = 4), geplanter Durchführung einer Präimplantationsdiagnostik (n = 10) oder Therapieabbruch durch die Patientin (n = 1) kein Transfer im Frischzyklus durchgeführt, so dass die endgültige Auswertung nur 153 Patientinnen umfasst.

Von diesen Patientinnen (n = 153) erhielten 37 Patientinnen (24,2 %) eine Therapie mittels IVF, 116 Patientinnen (75,8 %) eine Therapie mittels ICSI.

Datenerhebung

Die durch ein ausführliches Erstgespräch erhobenen anamnestischen Daten, Untersuchungsergebnisse sowie die Daten zu Behandlungszyklus und Labordaten wurden aus dem in der Praxis verwendeten Programm MedITEX IVF v.2.6.2.1 (CRITEX GmbH, Stobäusplatz 4, 93047 Regensburg) sowie zum Teil MEDISTAR entnommen und zur statistischen Auswertung tabellarisch gesammelt.

Sämtliche Labordaten stammen aus den Laboren synlab Regensburg (Hildegard von Bingen Str.1, 93053 Regensburg) und synlab Weiden (Zur Kesselschmiede 4, 92637 Weiden). In Einzelfällen wurden zusätzlich Labordaten von den behandelnden Diabetologen angefordert.

Die Daten zum Schwangerschaftsverlauf und zur Geburt wurden den – von den jeweiligen Geburtskliniken angeforderten – Geburtsberichten und den diabetologischen Arztbriefen entnommen.

2.2 Datenanalyse

Anonymisierte Patienten-ID

Alle Daten der Patientinnen wurden in der Praxis profertilita Regensburg erfasst und erst nach Verschlüsselung mittels Patienten-ID zur statistischen Auswertung gegeben.

Alter

Das Alter der Patientin wurde zum Zeitpunkt des Erstgesprächs und zum Zeitpunkt der Konzeption ermittelt. Es erfolgte eine Einteilung der Patientinnen in Altersgruppen.

BMI

Der Body-Mass-Index (BMI) wurde beim Erstgespräch der Patientin nach nachfolgender Formel berechnet:

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

Nach den Kriterien der WHO erfolgte die Gewichtseinteilung (WHO 2004):

Einteilung nach WHO	BMI
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 – 24,99
Übergewicht	25,0 – 29,99
Adipositas Grad I	30,0 – 34,99
Grad II	35,0 – 39,99
Grad III	≥ 40, 0

Tabelle 4: BMI-Einteilung nach WHO

Risikofaktoren für GDM

Bei jeder Patientin wurde großes Augenmerk auf bestehende Risikofaktoren eines sich möglicherweise entwickelnden GDM gelegt ((Kleinwechter et al. 2011) siehe auch Kapitel 1.7). Bei Vorliegen eines Risikofaktors bereits zum Zeitpunkt des Erstgesprächs wurde ein oGTT durchgeführt.

Da PCOS als bekannter Risikofaktor gilt und in vorliegender Studie alle Patientinnen ein PCOS aufweisen, erfolgte bei allen Patientinnen ein oGTT.

Begleiterkrankungen

Daten zu vorbekannten Begleiterkrankungen wie z.B. Schilddrüsenerkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, Gerinnungsstörungen oder Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis wurden erfasst. Mehrfachnennungen waren hierbei möglich. Auch die bestehende Dauermedikation, die die Patientin vor Vorstellung im Zentrum eingenommen hatte, wurde berücksichtigt.

PCOS

Da die Diagnosestellung PCOS nach den Rotterdam-Kriterien (siehe Kapitel 1.2) erfolgte, wurde bei jeder Patientin beim Erstgespräch ein Ultraschall durchgeführt und so die Follikelanzahl in beiden Ovarien und damit der Antrale Follikelcount (AFC) ermittelt. Zudem wurden die Patientinnen nach Zykluslänge (> 35 d), Anovulation und klinischen Zeichen der Androgenisierung (ausgeprägter Hirsutismus, Akne) befragt.

Gynäkologische Anamnese

Angaben zur gynäkologischen Vorgeschichte wie vorausgegangene Schwangerschaften (Gravida (biochemische und klinische Schwangerschaften, Aborte, Extrauterin graviditäten (EUG), Abruptiones)), geborene Kinder (Para) und die zugehörigen Geburtsdaten von schon geborenen Kindern wurden erfasst.

Hatten die Frauen \geq zwei Aborte wurden sie unter der Kategorie habitueller Abort geführt. Als Abort zählten hierbei biochemische Schwangerschaften, EUGs und Aborte. Abruptiones wurden nicht mitgezählt. Als biochemische Schwangerschaft wurde jeder Zyklusausgang mit mindestens einem gemessenen β HCG-Wert \geq 5 mg/dl gewertet, bei dem es zu keiner klinischen Schwangerschaft mit Nachweis mindestens einer Chorionhöhle kam.

Vorausgegangene ART-Zyklen

Zur Evaluation der Infertilität wurden vorausgegangene ART-Behandlungen (Intrauterine Inseminationen (IUI) sowie vorausgegangene IVF- und ICSI-Behandlungen) und Clomifen-Stimulationen (CC-Zyklen) berücksichtigt.

Glukosestoffwechsel

Blutzucker

Die Daten zum präkonzeptionellen Glukosestoffwechsel sowie dem Glukosestoffwechsel in der Frühschwangerschaft wurden nach in unten aufgeführtem diagnostischen Zeitstrahl mittels mehrerer oGTT-Messungen erfasst:

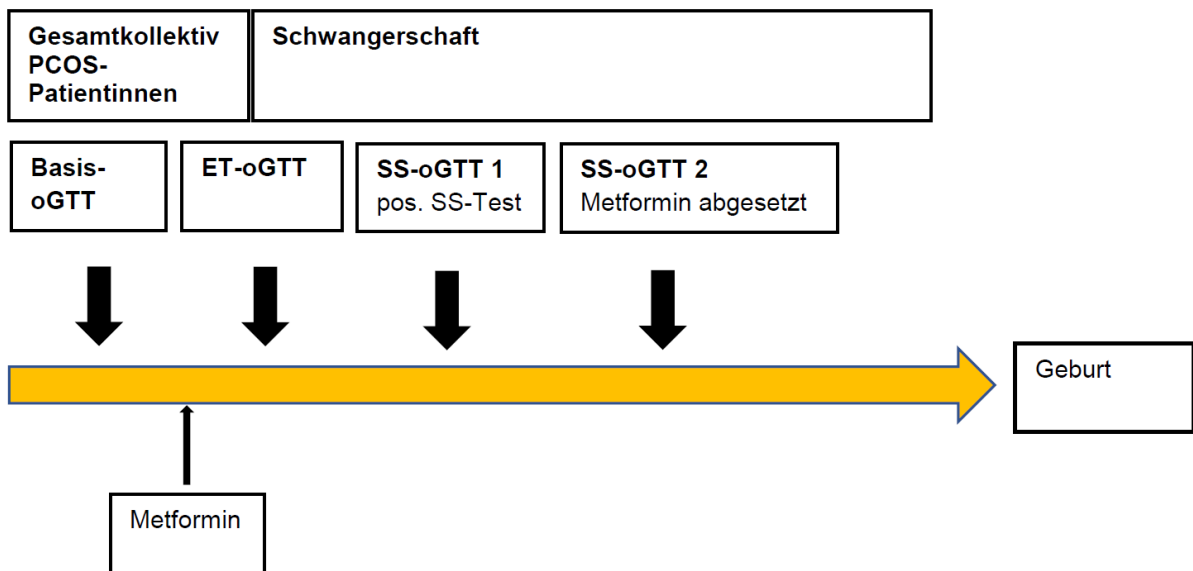


Abbildung 2: Abfolge von Basis-oGTT, oGTT-Zeitpunkt Embryotransfer (ET), 1. und 2. Schwangerschafts-oGTT

Zum Erstgespräch erfolgte ein Basis-oGTT mit Erfassung von Glukose- und Insulinwerten, HOMA-IR und ISIMOD. Die Indikation für einen oGTT war bei allen Patientinnen bereits durch das diagnostizierte PCOS gegeben. Bei allen auf den Basis-oGTT folgenden Schwangerschafts-oGTTs wurden lediglich die Glukosewerte zu den Zeitpunkten 0, + 60 und + 120 Minuten erhoben.

Bei positivem Schwangerschaftstest wurde zum Zeitpunkt des Schwangerschaftstestes ein Schwangerschafts-oGTT durchgeführt (siehe Abbildung 3).

Bei auffälligen Zuckerwerten erfolgte stets eine unverzügliche ambulante diabetologische Mitbetreuung der Patientinnen und falls notwendig die medikamentöse Einstellung mit Insulin, so dass dann kein weiterer oGTT in der Praxis profertilita durchgeführt wurde.

Bei bereits auffälligem Basis-oGTT erfolgte individuell die präkonzeptionelle Mitbetreuung durch einen Diabetologen mit Schulung in der Blutzuckerselbstmessung, so dass dann kein weiterer Schwangerschafts-oGTT im ART-Zyklus mehr durchgeführt wurde.

Dies war in vorliegender Studie bei elf Patientinnen der Fall. Hier wurden die Informationen zum Glukosestoffwechsel während der Schwangerschaft aus den diabetologischen Arztbriefen ermittelt.

Im April 2013 wurde das diagnostische Schema der Praxis profertilita umgestellt, so dass bereits zum Zeitpunkt des Embryotransfers (ET), also dem Beginn einer Schwangerschaft aus rechtlicher Sicht, der erste Schwangerschafts-oGTT erfolgte („ET-oGTT“). Somit liegen bei 28 Patientinnen bereits oGTTs zum Zeitpunkt des ET vor. Bei 16 Patientinnen war bereits der ET-oGTT auffällig, so dass kein weiterer Schwangerschafts-oGTT durchgeführt wurde.

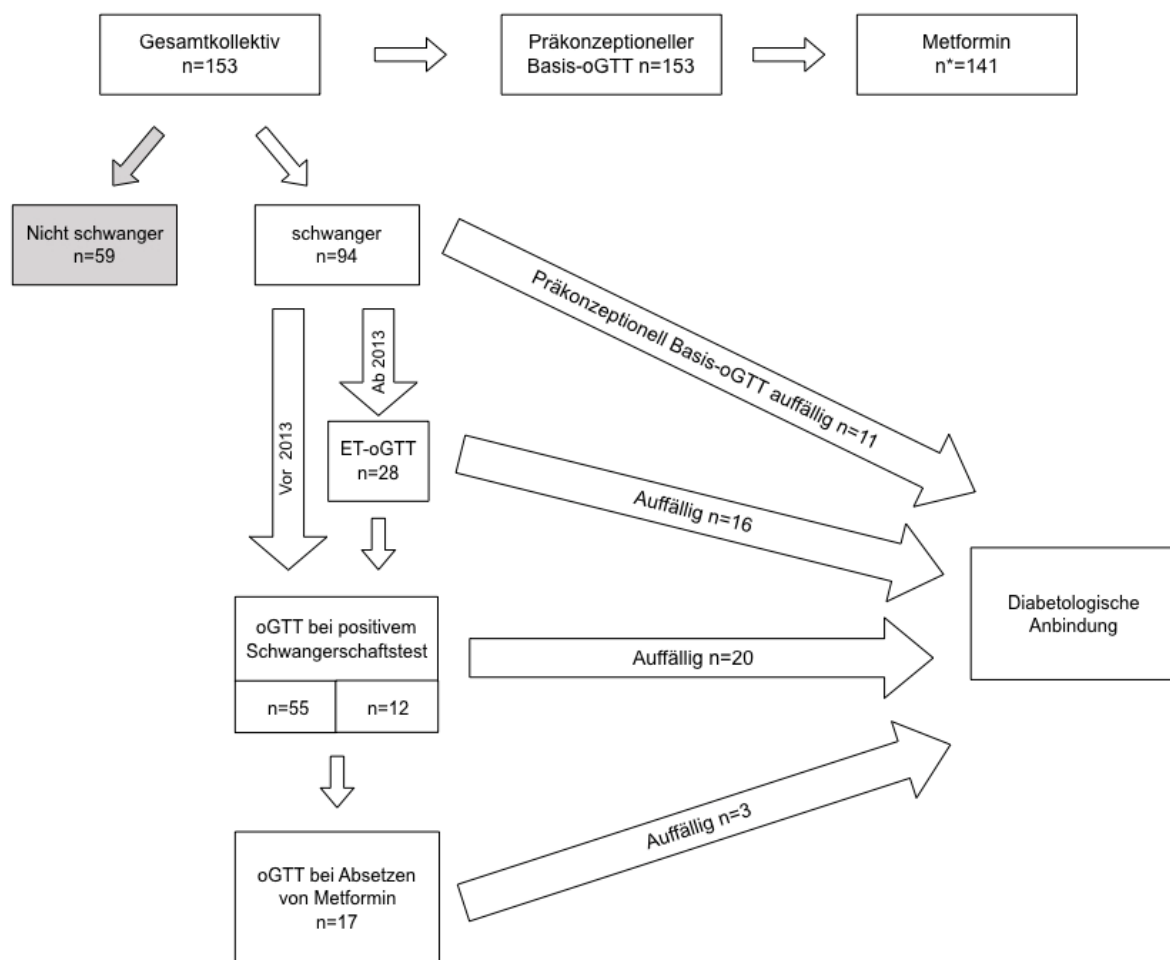


Abbildung 3: Diagnostisches Schema Glukosestoffwechsel-Kontrolle im Studienkollektiv (*12 Patientinnen lehnten die Einnahme von Metformin ab)

Durchführung des oGTTs

Der oGTT wurde standardgemäß durchgeführt: Die Patientinnen erhielten eine erste venöse Blutentnahme im nüchternen Zustand (definitionsgemäß morgens nach achtstündiger Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz). Daraufhin erfolgte die Einnahme von 75 g Glukose (ACCU-CHEK® von Roche) in 300 ml Wasser verdünnt per os. Nach einer und nach zwei Stunden wurde erneut venös Blut entnommen und jeweils die Blutglukose- und Insulinkonzentration bestimmt. Es wurden stets GlucoEXACT-Röhrchen (Sarstedt S-Monovette® GlucoEXACT) verwendet, um eine exakte Blutzuckermessung zu gewährleisten (Fobker 2014).

Die Patientinnen wurden angehalten nicht zu essen, zu rauchen oder sich körperlich zu belasten und blieben über den gesamten Untersuchungszeitraum in der Praxis profertilita.

Glukosestoffwechselstörung

Die Blutzucker- und Insulinwerte des Basis-oGTTs wurden sowohl nach den gültigen Diabetes-Grenzwerten (WHO-Definition) als auch nach den in der evidenzbasierten Leitlinie für Gestationsdiabetes 2011 festgelegten Grenzwerte (empirische Definition) ausgewertet und die Ergebnisse miteinander verglichen ((Kleinwechter et al. 2011), siehe auch Kapitel 1.7).

Glukosestoffwechselstörung nach WHO-Definition (D)

Bei der Auswertung des Basis-oGTTs nach der WHO-Definition bezüglich einer Glukosestoffwechselstörung erfolgte dementsprechend die Einteilung in abnorme Nüchternglukose und pathologische Glukosetoleranz (Prädiabetes).

Abnorme Nüchternglukose wurde definitionsgemäß bei Nüchternglukosewerten von 100-125 mg/dl festgestellt.

Eine *pathologische Glukosetoleranz* zeigte sich bei einem 2 h-Wert von 140-199 mg/dl.

Wurde ein Nüchternglukosewert von ≥ 126 mg/dl oder ein 2 h-Wert von ≥ 200 mg/dl gemessen, wurde von einem Diabetes mellitus Typ 2 ausgegangen. Diese Patientinnen wurden nicht in die weitere GDM-Statistik aufgenommen.

Glukosestoffwechselstörung nach empirischer Definition (eD)

Zusätzlich wurden die Glukosewerte auch nach empirischer Definition ausgewertet und hier von einer Glukosestoffwechselstörung ausgegangen, wenn sich einer der drei Glukosewerte nach den Grenzwerten der gültigen Definition eines GDM auffällig zeigte (Bals-Pratsch und Fill Malfertheiner 2017).

	Glukose (mg/dl)	Insulin (mIE/l)
Nüchtern	≥ 92	≥ 10
Nach 1h	≥ 180	≥ 60
Nach 2h	≥ 153	≥ 25

Tabelle 5: Empirische Grenzwerte für Glukose- und Insulinkonzentrationen bei Kinderwunsch

Es wurde zudem die diagnostische Kategorie einer Glukosestoffwechselstörung mit oder ohne Glukosedynamik unterschieden.

Fehlende Glukosedynamik bezeichnete einen 1 h-Wert des präkonzeptionellen oGTT, der nicht auf mindestens 100 mg/dl anstieg.

Nach empirischer Definition liegt also eine Glukosestoffwechselstörung vor, wenn sich entweder eine abnorme Nüchternglukose und/oder eine abnorme Glukosetoleranz und/oder einer der drei Glukosewerte entsprechend der in Tabelle 5 aufgeführten Grenzwerte für GDM auffällig und/oder eine fehlende Glukosedynamik zeigte.

Insulinresistenz nach bekannter Definition (D)

Die Insulinresistenz der Patientinnen wurde durch Messung von HOMA-IR und ISIMOD untersucht (siehe Kapitel 1.5).

HOMA-IR und ISIMOD wurden mittels nachfolgender Formeln vom Synlab Labor berechnet:

HOMA-IR

$$HOMA - Index = Glu1 * INP1 * \frac{0,0555}{22,5}$$

Der HOMA-IR gibt definitionsgemäß ab einem Wert ≥ 2,0 Hinweise auf eine Insulinresistenz.

ISIMOD

$$ISIMOD = \frac{10000}{\sqrt{Glu1 * INP1 * \frac{Glu2 + Glu3}{2} * \frac{INP2 + INP3}{2}}}$$

Werte des ISIMOD < 6,0 wurden als pathologisch, entsprechend einer Insulinresistenz (IR), gewertet.

Eine Insulinresistenz wurde also diagnostiziert, wenn die Indices für HOMA-IR ≥ 2 und/oder für ISIMOD < 6 berechnet wurden.

Insulinresistenz nach empirischer Definition (eD)

Zudem wurde von einer Insulinresistenz ausgegangen, wenn sich neben auffälligem HOMA und/oder ISI mindestens einer der drei beim Basis-oGTT gemessenen Insulinwerte nach empirisch erhobenen Grenzwerten auffällig zeigte.

Es lag nach empirischer Definition also eine IR vor, wenn HOMA oder ISI auffällig war und/oder der Nüchtern-Insulinwert ≥ 10 mIE/l, der 1h-Insulinwert ≥ 50 mIE/l und/oder der 2 h-Insulinwert ≥ 25 mIE/l waren (siehe Tabelle 5).

Tabelle 6 fasst die diagnostischen Kriterien von Glukosestoffwechselstörung und Insulinresistenz nach bekannter (D) und empirischer Definition (eD) zusammen:

	Definition (D)	Empirische Definition (eD) Erweiterung von D
Glukosestoffwechselstörung	Prädiabetes: Abnorme Nüchternglukose Nüchtern-Wert: 100-125 mg/dl Gestörte Glukosetoleranz 2 h-Wert: 140-199 mg/dl	Gestörte Glukosedynamik 1 h-Wert < 100 mg/dl GDM-Grenzwerte überschritten Nüchtern-Wert ≥ 92 mg/dl / 1 h-Wert ≥ 180 mg/dl / 2 h-Wert ≥ 153 mg/dl
Insulinresistenz	HOMA-Index $\geq 2,0$ ISIMOD < 6,0	Insulinwerte auffällig Nüchtern-Insulin ≥ 10 mIE/l / 1 h-Wert(In) ≥ 50 mIE/l / 2 h-Wert(In) ≥ 25 mIE/l

Tabelle 6: Glukosestoffwechselstörung (GSS) und Insulinresistenz (IR) bei Kinderwunsch (Sick et al. 2016)

ART-Zyklus

In dieser Studie wurde jeweils der erste in der Praxis profertilita durchgeführte IVF- oder ICSI-Zyklus ausgewertet. Bei Patientinnen, die zuvor eine intrauterine Insemination oder einen Kryozyklus mit bereits vorhandenen tiefgefrorenen Zellen bei profertilita erhielten, wurden diese als vorausgegangene ART-Behandlung geführt und nicht mitgezählt.

Schwangerschaft

Als schwanger wurde jede Patientin gewertet, bei der mindestens einmalig ein positiver β -HCG-Wert über 5 mg/dl gemessen werden konnte.

Alle Daten zur Schwangerschaft, sowohl klinische als auch biochemische Schwangerschaft, Abort und Extrauterin gravidität (EUG) wurden ausgewertet. Das Alter der Patientin zum Zeitpunkt der Konzeption wurde mitberücksichtigt.

Dabei wurden Parameter wie Einlings-, Gemini- oder Trigemini-Schwangerschaft, Schwangerschaftskomplikationen, Geburtsdatum, Geburtsmodus, Geburtskomplikationen und Zustand des Kindes systematisch erfasst. Geburtskomplikationen und Zustand des Kindes wurden aufgrund der Datenlage nach unauffälligem Zustand des Kindes bzw. notwendiger Intensivtherapie eingeteilt. Zudem erfolgte die Einteilung in Früh- und Termingeburt nach WHO-Klassifikation sowohl nach Geburtsgewicht als auch nach Geburtswoche (Helmer 2007; WHO 2017).

Gruppierung nach WHO	Geburtsgewicht in g
Extremely low birth weight (ELBW)	< 1000 g
Very low birth weight (VLBW)	1000 - < 1500 g
Low birth weight (LBW)	1500 - < 2500 g
Normales Geburtsgewicht	2500 - < 4500 g
Makrosomie	\geq 4500 g

Tabelle 7: Geburtsgewicht Einteilung nach WHO

Gruppierung nach WHO	Schwangerschaftswoche
Frühgeburt	
Extremely preterm	< 28 SSW
Very preterm	28 – < 32 SSW
Moderate to late preterm	32 – < 37 SSW
Termingeburt	37 – < 42 SSW
Übertragung	ab 42 SSW

Tabelle 8: Schwangerschaftswoche bei Geburt nach WHO

Glukosestoffwechselstörung im Sinne eines GDM

Entsprechend der Rechtslage beginnt die Schwangerschaft mit dem Embryotransfer, so dass die auffälligen oGTTs zum Zeitpunkt des Embryotransfers und bei positivem Schwangerschaftstest als „Glukosestoffwechselstörung im Sinne eines GDM“ bzw. FREGDM gewertet wurden (Bals-Pratsch und Fill Malfertheiner 2017; Bundesarbeitsgericht 2015; Europäischer Gerichtshof 2008).

Insgesamt hatten ab dem Zeitpunkt des Embryotransfers 84 Patientinnen einen und 29 Patientinnen zwei oGTTs in der Schwangerschaft.

Zeigte sich einer der drei erhobenen Glukosewerte der während der Schwangerschaft durchgeführten oGTTs als auffällig, wurde dies als „Glukosetoleranzstörung im Sinne eines GDM“ gewertet. Dabei konnte unterteilt werden, zu welchem Zeitpunkt sich die Störung zeigte.

Zeigte sich kein Glukosewert auffällig oder wurde kein oGTT durchgeführt, wurde die Datenbank nach diabetologischen Briefen oder Geburtsberichten durchsucht und gegebenenfalls die Diagnose GDM erhoben. Durch dieses Vorgehen konnten auch die Patientinnen (n = 4) mit spätem GDM (> 24. SSW) in dieser Studie erfasst werden. Dies erklärt die Abweichung der Anzahl der Patientinnen mit diagnostiziertem GDM von der Anzahl der oGTTs in der Schwangerschaft.

Zusammengefasst setzt sich die GDM-Rate in vorliegender Arbeit also zusammen aus:

- Auffälliger oGTT zum Zeitpunkt des Embryotransfers oder zum Zeitpunkt des positiven Schwangerschaftstests oder 14 Tage nach Absetzen von Metformin bei erfolgreicher Konzeption
- Diabetologische Behandlungsbriefe mit expliziter Nennung der Diagnose GDM
- Geburtsbericht mit expliziter Nennung der Diagnose GDM

Aus den diabetologischen Briefen wurde auch die jeweilige Therapie des GDM entnommen.

Metformin

Die Behandlung mit Metformin wurde unabhängig vom Vorliegen weiterer Risikofaktoren bereits durch die Diagnose PCOS als indiziert angesehen. Die Behandlung wurde in Bezug auf die Dauer der Einnahme von Metformin ausgewertet.

2.3 Studiendesign

Die Auswertung des Gesamtkollektivs erfolgte zunächst im Hinblick auf Alter, BMI, Vorerkrankungen, gynäkologische Anamnese, Schwangerschafts- und Geburtenrate, Schwangerschaftskomplikationen und geburtshilfliches Outcome.

Bei allen Patientinnen wurde zum Zeitpunkt des Erstgesprächs ein Basis-oGTT durchgeführt und damit eine bereits präkonzeptionell bestehende Glukosestoffwechselstörung (GSS) und Insulinresistenz (IR) diagnostiziert beziehungsweise ausgeschlossen. Die Prävalenz von GSS und IR nach bekannter und empirischer Definition bei schwangeren und nicht schwangeren Patientinnen wurde ermittelt.

Zur statistischen Auswertung wurde die Unterteilung der Patientinnen nach Konzeption und Nicht-Konzeption vorgenommen und in Hinsicht auf präkonzeptionelle Insulinresistenz und Glukosestoffwechselstörung verglichen.

Anschließend wurde die Gruppe der schwangeren Patientinnen nochmals im Hinblick auf eine präkonzeptionelle Insulinresistenz auf eine Glukosestörung im Sinne eines Gestationsdiabetes untersucht.

Die Gruppierungen wurden jeweils bezüglich reproduktionsmedizinisch bedeutsamer Begleitparameter wie Alter und BMI miteinander verglichen.

Der Einfluss der Metformineinnahmedauer auf Schwangerschafts- bzw. Abortrate und die Entwicklung eines Gestationsdiabetes wurde gesondert analysiert.

Abbildung 4 zeigt veranschaulichend das Design vorliegender Studie.

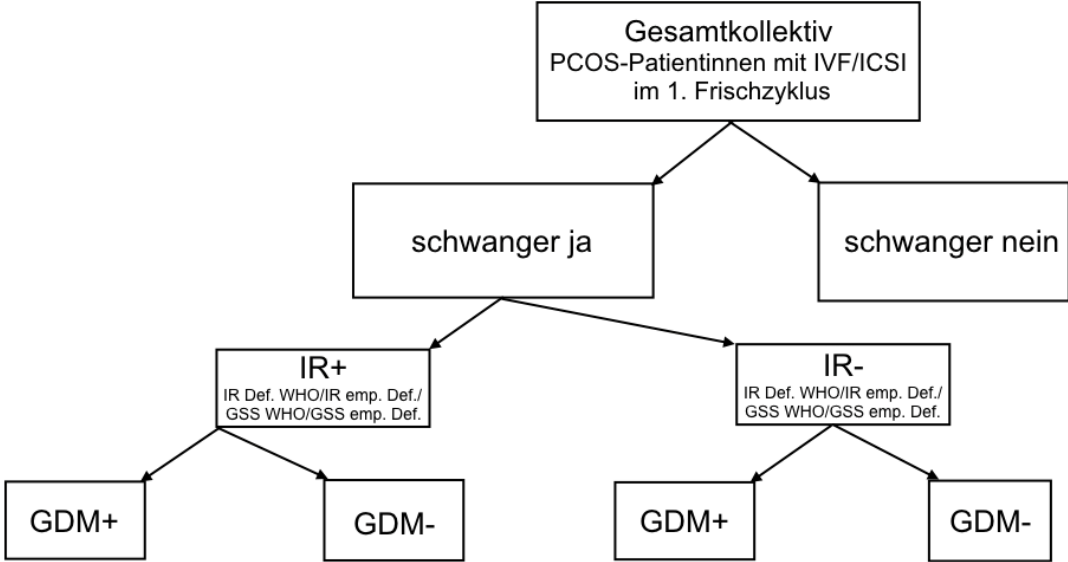


Abbildung 4: graphische Darstellung des Studiendesigns ohne Zahlen

2.4 Datenschutz und Genehmigung durch die Ethik-Kommission

Das Studienkonzept und -design wurde im Jahre 2013 der Ethik-Kommission der Universität Regensburg vorgelegt und von dieser nach eingehender Prüfung genehmigt (Aktenummer: 14-101-0132). Alle Patientinnen erklärten sich per Unterschrift mit der Verwendung ihrer Daten für wissenschaftliche Zwecke einverstanden (siehe Anhang „Datenschutzerklärung“).

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Statistiker Florian Zeman, angestellt am Institut Uniklinikum Regensburg, mittels des Programmes IBM® SPSS® Version 23 für Windows 10.

Die per Microsoft Excel-Tabelle gesammelten Daten wurden in ein SPSS Datenblatt importiert und statistisch ausgewertet. Die Ergebnisse wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung und prozentuale Häufigkeiten angegeben. Mit dem t - Test wurden Mittelwertvergleiche berechnet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0.05$ festgelegt. Der Vergleich von kategorialen Variablen erfolgte mittels des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Gesamtkollektivs

Die Daten von 153 PCOS–Patientinnen, die eine ART-Behandlung (IVF/ICSI) im ersten Frischzyklus erhielten, wurden ausgewertet (100 %).

3.1.1 Eigenanamnese

Alter

Das Alter der Patientinnen lag zum Zeitpunkt des Erstgesprächs bei $31,3 \pm 4$ Jahren. Die jüngste Patientin war 21, die älteste Patientin 44 Jahre alt.

Die Altersverteilung zeigt 49 Patientinnen < 30 Jahre (32 %), 75 Patientinnen zwischen 30-34 Jahren (49 %), 23 Patientinnen zwischen 35-39 Jahren (15 %) und 6 Patientinnen zwischen 40-44 Jahren (4 %).

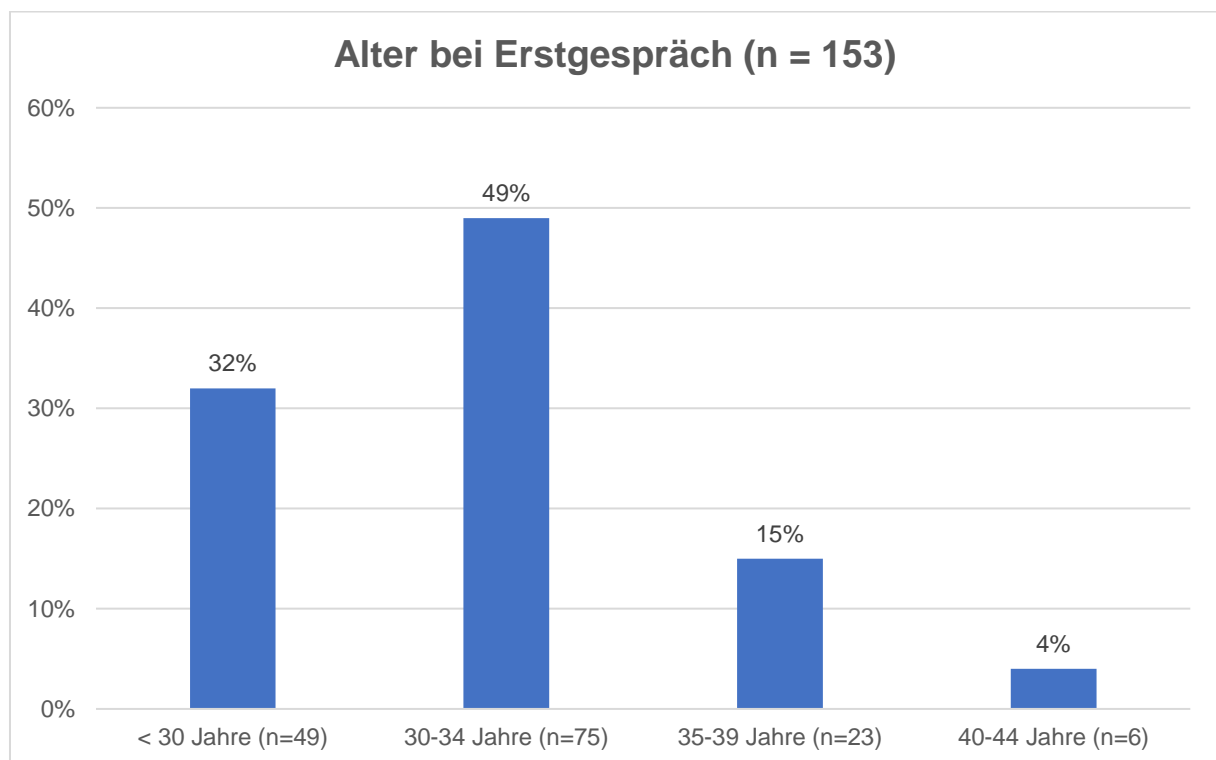


Abbildung 5: prozentuale Verteilung des Alters beim Erstgespräch nach Altersgruppen (< 30 Jahre / 30-34 Jahre / 35-39 Jahre / 40-44 Jahre) (n=153)

Body Mass Index

Der BMI der Patientinnen betrug im arithmetischen Mittel $25,6 \pm 5,9$, der niedrigste BMI lag bei 18,0, der höchste bei 46,2.

Zwei Patientinnen waren untergewichtig (1,3 %), 87 Patientinnen normalgewichtig (56,9 %), 32 Patientinnen übergewichtig (20,9 %) und 27 Patientinnen (20,9 %) adipös. Somit fielen die meisten PCOS-Patientinnen dieser Studie unter die Kategorie normalgewichtig.

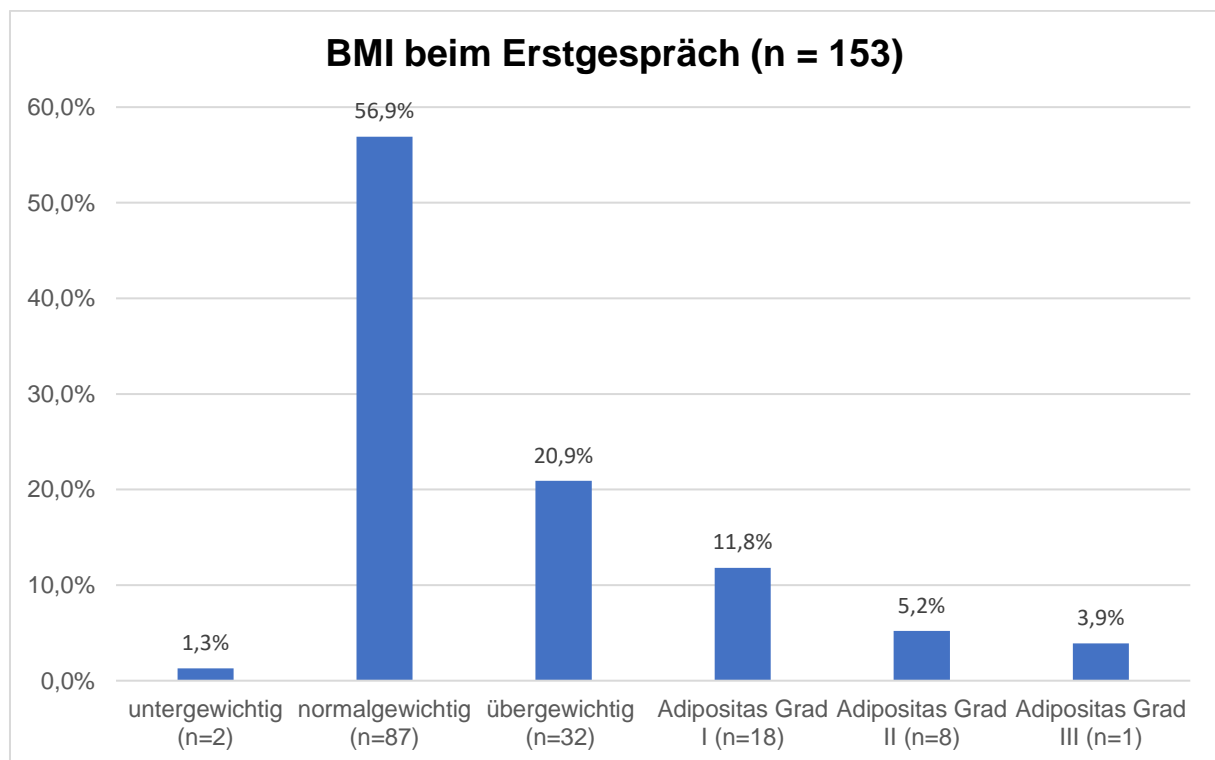


Abbildung 6: prozentuale Verteilung des BMI beim Erstgespräch nach WHO-Klassifikation (n=153)

PCOS

Bei 100 % der Patientinnen im Studienkollektiv wurde ein PCOS nach den Rotterdam-Kriterien diagnostiziert.

Der AFC betrug im Mittel $27 \pm 8,8$. 144 Patientinnen (94,1 %) hatten polyzystische Ovarien, 136 Patientinnen (88,9 %) wiesen eine klinische Androgenisierung bzw. Hyperandrogenämie auf und 38 Patientinnen (38,6 %) zeigten einen Zyklus $> 35d$ bzw. Anovulation.

Betrachtet man die Kombination der einzelnen Kriterien ergibt sich folgende Prävalenz nach absteigender Häufigkeit:

127 Patientinnen (83,0 %) wiesen eine klinische Androgenisierung bzw. Hyperandrogenämie und polyzystische Ovarien auf, 50 Patientinnen (32,7 %) hatten einen Zyklus $> 35d$ bzw. Anovulation und polyzystische Ovarien und 42 Patientinnen (27,5 %) zeigten einen Zyklus $> 35d$ bzw. Anovulation und eine klinische Androgenisierung bzw. Hyperandrogenämie. Bei 33 Patientinnen (21,6 %) trafen alle drei Kriterien zu.

	Zyklus $> 35d$/ Anovulation	Klinische Androgenisierung/ Hyperandrogenämie	Polyzystische Ovarien
Zyklus $> 35d$/ Anovulation	(n=38) 38,6 %	(n=42) 27,5 %	(n=50) 32,7 %
Klinische Androgenisierung/ Hyperandrogenämie		(n=136) 88,9 %	(n=127) 83,0 %
Polyzystische Ovarien			(n=144) 94,1 %
Alle drei Kriterien erfüllt		(n=33) 21,6 %	

Tabelle 9: PCOS-Kriterien im Studienkollektiv (n=153)

Vorerkrankungen und Sterilitätsfaktoren

54 von 153 Patientinnen der Studienkohorte (35,3 %) gaben bei der Vorstellung in der Praxis profertilita eine oder mehrere Vorerkrankungen an. 30 Patientinnen (19,6 %) wiesen nach Testung durch profertilita oder bereits anamnetisch eine therapiebedürftige Gerinnungsstörung auf.

25 Patientinnen (16,3 %) hatten eine Erkrankung der Schilddrüse (19 Patientinnen hatten eine Hypothyreose, 3 Patientinnen eine Struma und 3 Patientinnen eine Hyperthyreose). Sechs Patientinnen (3,9 %) wiesen eine kardiovaskuläre Vorerkrankung auf. Drei Patientinnen (1,9 %) litten an Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis. Zehn weitere Patientinnen (6,5 %) gaben sonstige Vorerkrankungen an. In den humangenetischen Untersuchungen wurde in keinem Fall eine Chromosomenstörung diagnostiziert.

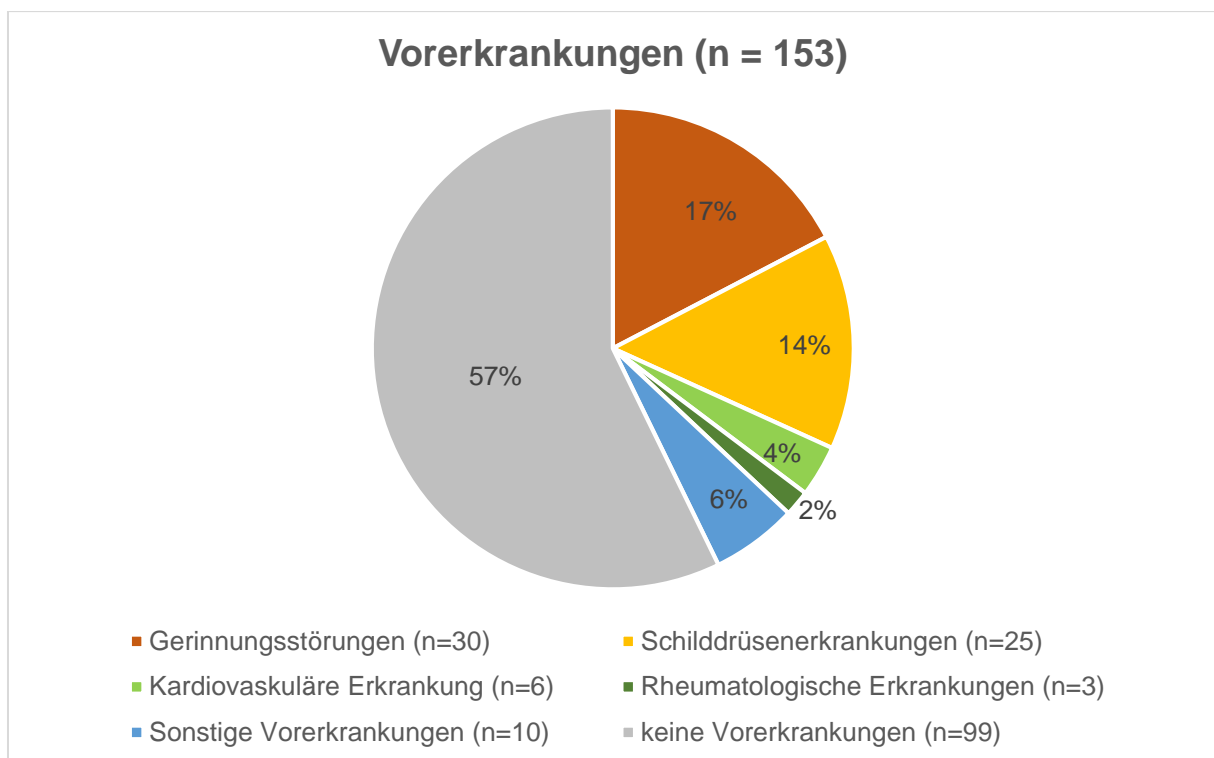


Abbildung 7: prozentuale Angabe der bekannten Vorerkrankungen und Nebendiagnosen des Gesamtkollektivs (n=153)

Risiko Gestationsdiabetes

Insgesamt zeigten 67,3 % der PCOS-Patientinnen mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für die Entwicklung eines GDMs.

14 Patientinnen (9,2 %) hatten in einer vorhergehenden Schwangerschaft einen GDM. 32 Patientinnen zeigten einen BMI ≥ 30 (20,9 %). 51 Patientinnen berichteten von einer positiven Familienanamnese (33,3 %) und 6 Patientinnen fielen unter die Kategorie habitueller Abort (3,9 %).

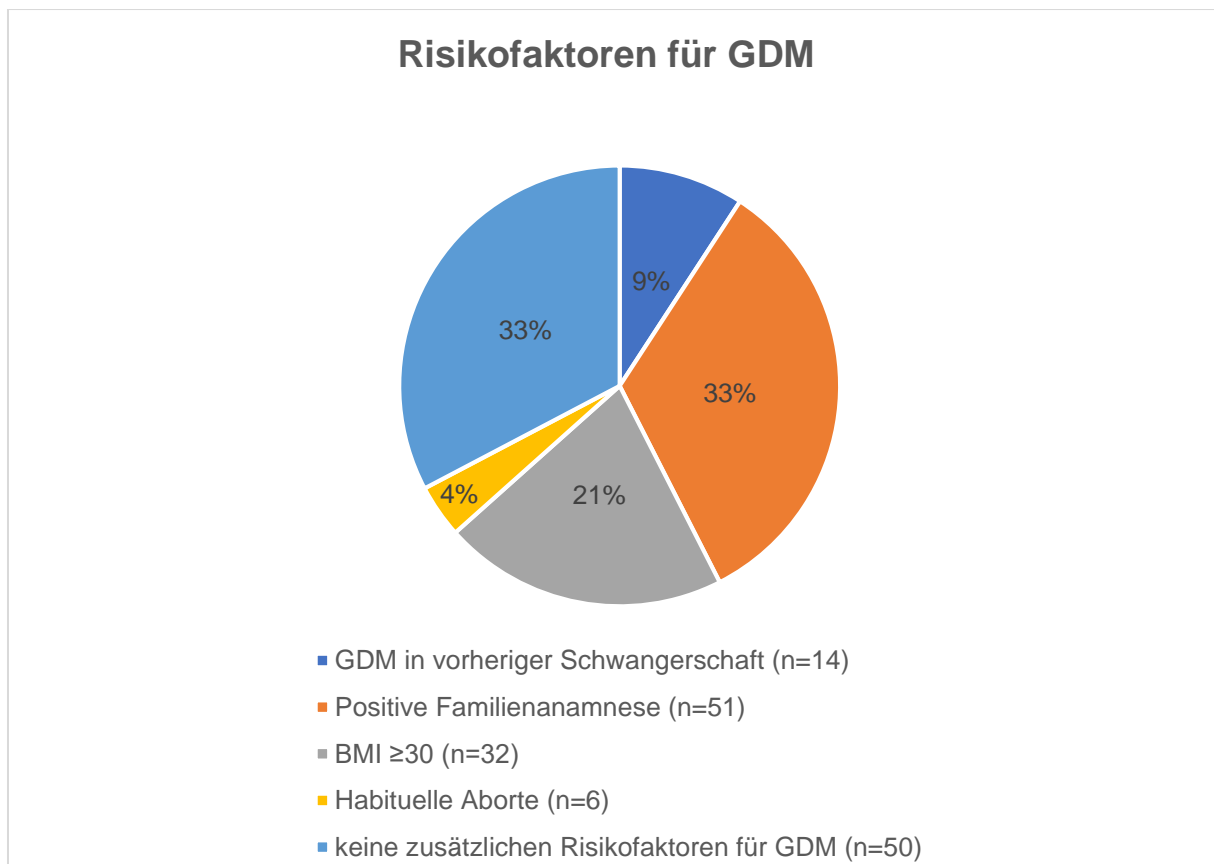


Abbildung 8: Risikofaktoren für Gestationsdiabetes (GDM) im Studienkollektiv (n=153)

Gynäkologische Anamnese

Durchschnittlich waren die Patientinnen vor ihrer ART-Behandlung bei profertilita $1,6 \pm 0,9$ mal schwanger.

Bereits vor dem Erstgespräch bei profertilita hatten 56 Patientinnen (36,6 %) insgesamt 80 ART-Behandlungen. Das arithmetische Mittel der vor Vorstellung bei profertilita durchgeführten ART-Behandlungen lag bei $3,12 \pm 2,5$. Diese lassen sich genauer klassifizieren als 35 IUI-Zyklen (43,75 %) und 45 IVF-/ICSI-Zyklen (56,25 %), davon 16 Auftaubehandlungen (35,6 %). 64 Patientinnen (41,8 %) wurden bereits mit Clomifen-Stimulationen behandelt, im Schnitt wurden hierbei $3,95 \pm 2,7$ Stimulationen durchgeführt.

Gyn. Anamnese		n / Gesamtkollektiv	% - Angaben
Primigravida		110 / 153	71,9 %
Schwangerschaften in Anamnese		43 / 153	28,1 %
Lebendgeburten in Anamnese		26 / 153	60,5 %
Vorausgegangene ART-Behandlung		56 / 153	36,3 %
Abortanamnese		34 / 153	22,2 %
	Aborte	21 / 153	13,7 %
	Habituelle Aborte (≥ 2 Aborte)	6 / 153	3,9 %
	EUGs	6 / 153	3,9 %
	Biochem. SS	5 / 153	3,3 %
	Abruptiones	3 / 153	0,6 %

Tabelle 10: gynäkologische Anamnese im Studienkollektiv

3.1.2 Basis-oraler Glukosetoleranztest (oGTT)

Glukosewerte im Basis-oGTT

Im Schnitt hatten die Patientinnen einen Nüchternglukose-Wert von $86,7 \pm 8,1$ mg/dl. Der niedrigste Wert lag bei 68,3 mg/dl, der höchste bei 120 mg/dl.

Der 1 h-Wert betrug durchschnittlich $108,6 \pm 40,3$ mg/dl, der niedrigste Wert 33,0 mg/dl, der höchste 251,0 mg/dl.

Das arithmetische Mittel des 2 h-Wertes lag bei $93,7 \pm 26,5$ mg/dl, der niedrigste Wert bei 35,7 mg/dl, der höchste bei 192,0 mg/dl.

Bei keiner Patientin zeigte sich im Rahmen des Basis-oGTT ein manifester DM.

Eine Patientin brach den oGTT nach dem Nüchternglukose-Wert ab und konnte so nicht in die Auswertung mit aufgenommen werden (n = 152, MD = 1).

Glukosestoffwechselstörung nach WHO-Definition (D)

Nach WHO-Definition zeigten 17 von den 152 Patientinnen (11,2 %) eine präkonzeptionelle Glukosestoffwechselstörung. Fünf von diesen 17 Patientinnen (29,4 %) hatten dabei eine abnorme Nüchternglukose, acht Patientinnen (47,1 %) eine pathologische Glukosetoleranz. Bei vier Patientinnen (23,5 %) waren beide Werte auffällig (siehe Tabelle 11).

135 von 152 Patientinnen (88,8 %) hatten nach WHO-Definition einen unauffälligen Basis-oGTT.

Glukosestoffwechselstörung nach eD

Nach empirischer Definition hatten 99 von 152 Patientinnen (65,1 %) eine präkonzeptionelle GSS.

Bei 27 von diesen 99 Patientinnen (27,3 %) zeigte sich nur einer der Glukose-Werte des Basis-oGTTs auffällig (siehe Tabelle 12). Bei 64 Patientinnen (64,6 %) ließ sich nur eine Glukosestörung mit fehlender Glukosedynamik diagnostizieren (siehe auch Abbildung 9). Bei acht Patientinnen (8,1 %) trafen beide Kategorien zu.

53 von 152 Patientinnen (34,9 %) hatten nach empirischer Definition einen unauffälligen Basis-oGTT.

Abbildung 9 verbildlicht die Glukosespiegel nach ein, zwei und drei Stunden mit (rote Kurven) bzw. ohne (schwarze Kurven) Glukosedynamikstörung in Bezug auf das Gesamtkollektiv: Insgesamt wiesen 72 von 152 Patientinnen (47,4 %) eine Glukosedynamikstörung auf.

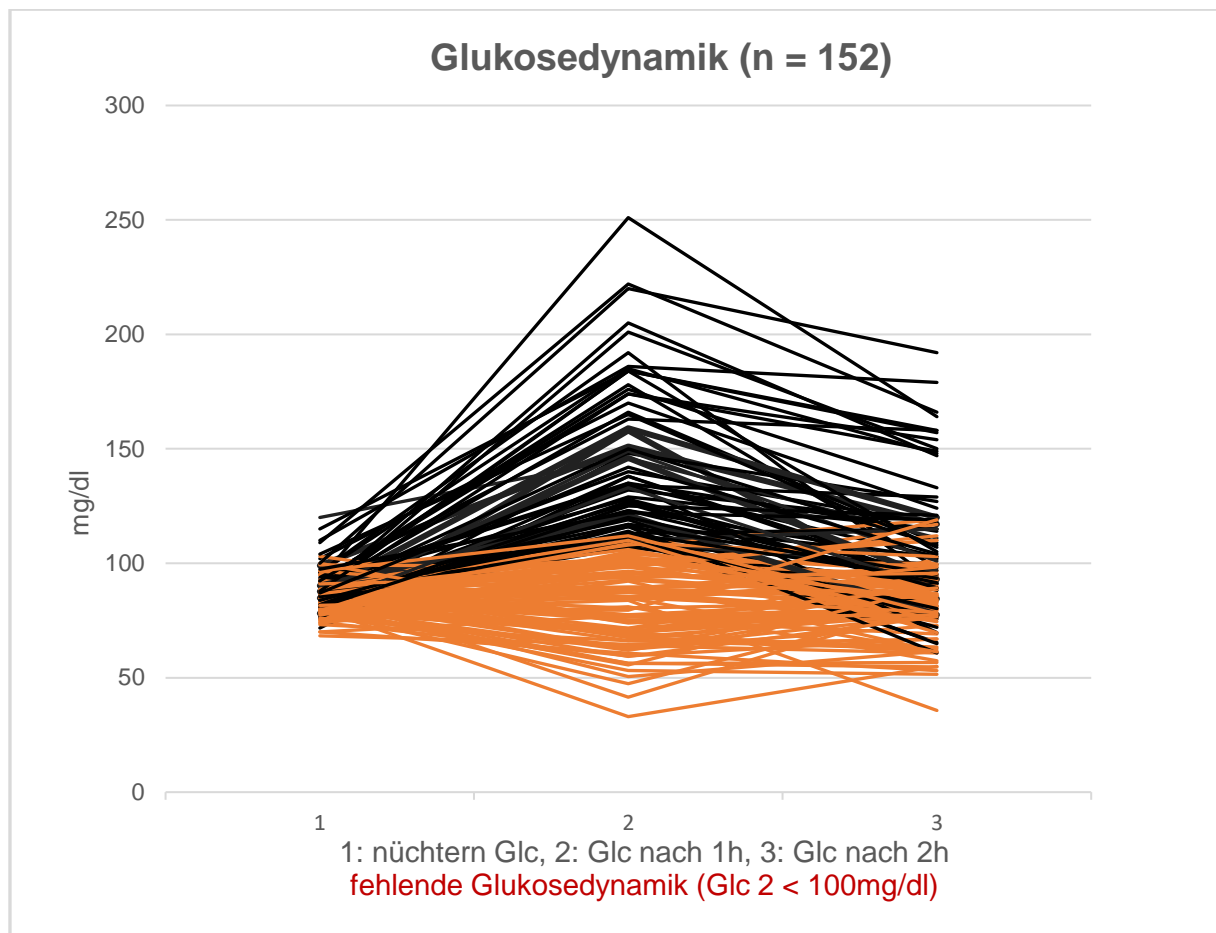


Abbildung 9: graphische Darstellung der Glukosedynamik im Basis-oGTT (n=152)

Insulinresistenz nach D

Nach bekannter Definition waren bei 82 Patientinnen (53,9 %) HOMA und/oder ISI auffällig und damit eine präkonzeptionelle Insulinresistenz vorhanden. Bei 32 von 82 Patientinnen (39,0 %) war nur der ISI, bei sieben Patientinnen (8,5 %) nur der HOMA und bei 44 Patientinnen (53,7 %) sowohl HOMA als auch ISI auffällig.

Der Mittelwert von ISI betrug $6,48 \pm 4,06$, der niedrigste Wert 0,78, der höchste 32,50. Das arithmetische Mittel des HOMA-IR lag bei $2,02 \pm 1,62$, der niedrigste Wert 0,14, der höchste Wert 10,80.

Insulinresistenz nach eD

Bei 131 Patientinnen (86,2 %) zeigte sich einer der Insulin-Werte des Basis-oGTTs nach empirischer Definition im Sinne einer präkonzeptionellen Insulinresistenz auffällig.

Die Nüchtern-Insulinwerte betragen im Durchschnitt $9,21 \pm 6,62$ mIE/l, der niedrigste Wert 0,6 mIE/l, der höchste 43,0 mIE/l.

Nach einer Stunde wurden Insulinwerte von durchschnittlich $91,85 \pm 162,25$ mIE/l gemessen, minimal 6,8 mIE/l, maximal 1949,0 mIE/l.

Nach zwei Stunden lagen die Insulinwerte im Mittelwert bei $59,33 \pm 57,55$ mIE/l. Der niedrigste Insulinwert betrug 4,1 mIE/l, der höchste 300,0 mIE/l.

Vergleich von Glukosestoffwechselstörung und Insulinresistenz im Basis-oGTT nach D und eD

Tabelle 11 zeigt die Anzahl bzw. Schnittmengen der Patientinnen mit Glukosestoffwechselstörung und/oder Insulinresistenz nach D unterteilt in die jeweils zutreffenden Kriterien der Definition.

17 Patientinnen (11,2 %) hatten nur eine Glukosestoffwechselstörung im Sinne eines Prädiabetes, 83 Patientinnen (54,6 %) nur eine Insulinresistenz. Sowohl eine Insulinresistenz als auch einen Prädiabetes hatten 15 Patientinnen (9,9 %). Insgesamt wiesen 68 von 152 Patientinnen (44,7 %) einen unauffälligen Basis-oGTT nach bekannter Definition auf.

Glukosestoffwechselstörung nach D (n / 152)		Insulinresistenz nach D (n / 152)					Gesamt
		IR (D) gesamt	HOMA ≥ 2	ISI < 6	HOMA und ISI auffällig	keine IR nach D	
		82	51	76	44	70	152 (100 %)
GSS (D) gesamt	17	15	9	15	9	2	
Abnorme Nüchtern glukose	9	7	6	7	6	2	
Pathologische Glukosetoleranz	12	12	7	12	7	0	
abnorme Nüchtern glukose + pathologische Glukosetoleranz	4	4	4	4	4	0	
Unauffällige Zuckerwerte	135	67	41	61	35	68	
Gesamt	152 (100 %)						

Tabelle 11: Darstellung der Anzahl und Schnittmengen von Glukosestoffwechselstörung nach WHO-Definition (GSS (D)) und Insulinresistenz nach bekannter Definition (IR (D)) im Basis-oGTT (n=152, MD=1), die Angaben in der Tabelle entsprechen n von jeweils 152

Vergleichend hierzu zeigt Tabelle 12 die Anzahl bzw. Schnittmengen der Patientinnen mit Glukosestoffwechselstörung und/oder Insulinresistenz nach eD unterteilt in die jeweils zutreffenden Kriterien der Definition.

99 Patientinnen (65,1 %) hatten nur eine Glukosestoffwechselstörung. Bei 131 Patientinnen (86,2 %) zeigte sich nur eine Insulinresistenz. Bei 79 der 131 Patientinnen (60,3 %) zeigte sich sowohl eine Glukosestoffwechselstörung als auch eine Insulinresistenz.

Nur eine von 152 Patientinnen (0,7 %) wies nach empirischer Definition einen unauffälligen Basis-oGTT auf.

Glukosestoffwechselstörung nach eD (n / 152)		Insulinresistenz nach eD (n / 152)								Gesamt
		IR (eD) gesamt	Insulin werte auffällig	nü-Insulin \geq 10mIE/l	1h-Insulin \geq 50mIE/l	2h-Insulin \geq 25mIE/l	HOMA \geq 2	ISI $<$ 6	Keine IR (eD)	
		131	132	112	59	32	51	76	21	152 (100%)
GSS eD gesamt	99	79	79	28	52	71	36	43	20	
Auffällige Zuckerwerte	35	33	33	16	28	29	20	28	2	
nü-Glukose \geq 92mg/dl	30	28	28	15	7	6	19	23	2	
1h-Glukose \geq 180mg/dl	11	11	11	5	11	11	6	1	0	
2h-Glukose \geq 153mg/dl	7	8	8	6	8	8	7	8	0	
fehlende Glukosedynamik	72	53	53	14	28	46	21	19	19	
unauffällige Zuckerwerte	53	52	52	13	42	50	14	33	1	
Gesamt	152 (100%)									

Tabelle 12: Darstellung der Anzahl und Schnittmengen von Glukosestoffwechselstörung (GSS (eD)) und Insulinresistenz nach empirischer Definition (IR (eD)) im Basis-oGTT (n=152, MD=1), die Angaben in der Tabelle entsprechen n von jeweils 152

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang von Glukosestoffwechselstörung nach WHO-Definition (GSS (D)) und Insulinresistenz nach bekannter Definition (IR (D)) ($p = 0,003$).

			GSS nach WHO-Definition (D)		Gesamt
			keine GSS nach D	GSS nach D	
IR D ja/nein	keine IR nach D	Anzahl	68	2	70
		Prozent vom Gesamten	44,7%	1,3%	46,1%
	IR nach D	Anzahl	67	15	82
		Prozent vom Gesamten	44,1%	9,9%	53,9 %
Gesamt	Anzahl		135	17	152
	Prozent		88,8%	11,2%	100,0%

Tabelle 13: Kreuztabelle Glukosestoffwechselstörung nach WHO-Definition (GSS (D)) und Insulinresistenz nach bekannter Definition (IR (D)) (n=152, MD=1, p=0,003)

Es zeigte sich ebenso ein signifikanter Zusammenhang von Glukosestoffwechselstörung (GSS (eD)) und Insulinresistenz nach empirischer Definition (IR (eD)) ($p = 0,002$).

			GSS nach empirischer Definition (eD)		Gesamt
			keine GSS nach eD	GSS nach eD	
IR eD ja/nein	keine IR nach eD	Anzahl	1	20	21
		Prozent vom Gesamten	0,7%	13,2%	13,8%
	IR nach eD	Anzahl	52	79	131
		Prozent vom Gesamten	34,2%	52,0%	86,2%
Gesamt	Anzahl		53	99	152
			34,9%	65,1%	100,0%

Tabelle 14: Kreuztabelle Glukosestoffwechselstörung (GSS (eD)) und Insulinresistenz (IR (eD)) nach empirischer Definition (n=152, MD=1, p=0,002)

Abbildung 10 veranschaulicht die prozentuale Verteilung der Glukosestoffwechselstörung und Insulinresistenz nach bekannter und empirischer Definition zum Zeitpunkt des Basis-oGTTs im Vergleich.

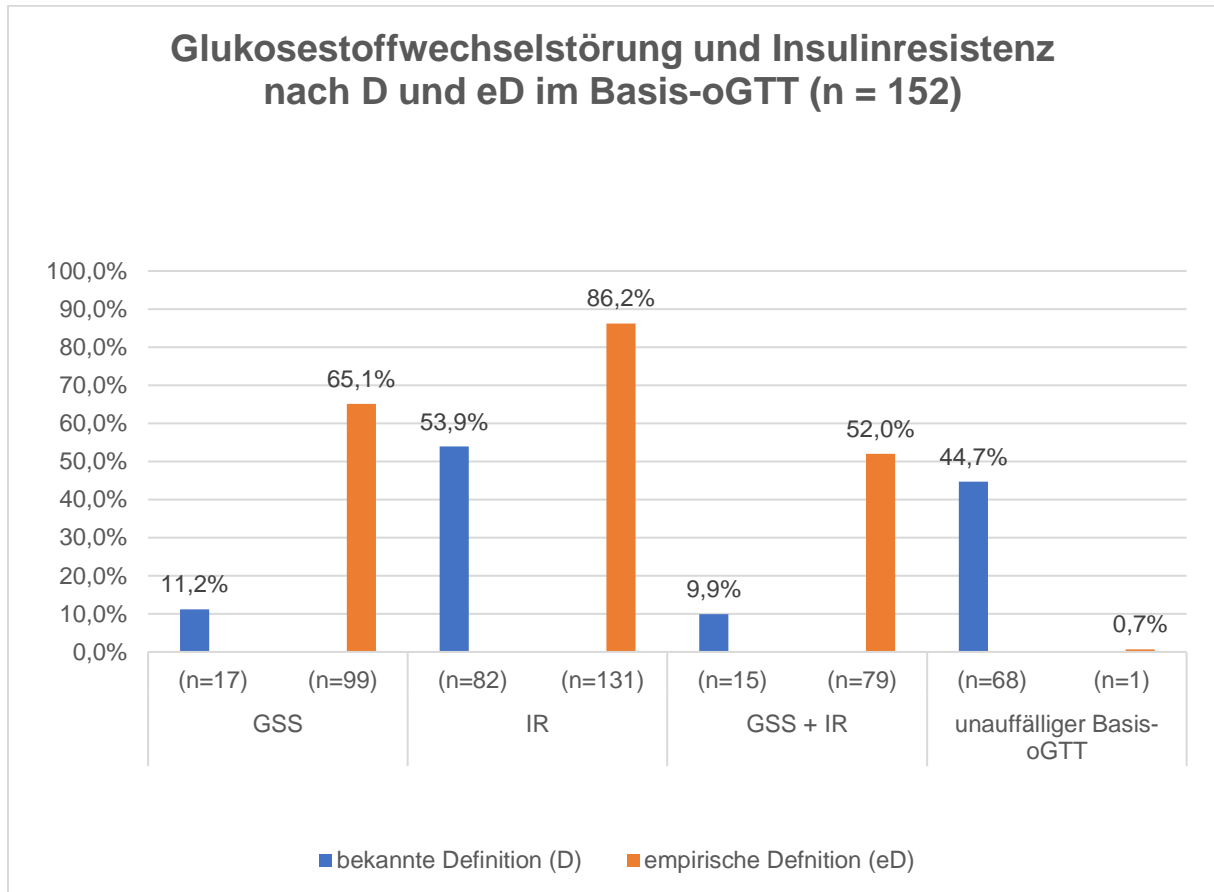


Abbildung 10: prozentuale Verteilung Glukosestoffwechselstörung (GSS) und/oder Insulinresistenz (IR) nach bekannter (D) bzw. empirischer (eD) Definition beim Basis-oGTT im Vergleich (n=152, MD =1)

3.1.3 Glukosestoffwechselstörung bei Konzeption/Nicht-Konzeption

Das Studienkollektiv wurde bezüglich Konzeption oder Nicht-Konzeption in zwei Gruppen unterteilt und hinsichtlich einer präkonzeptionellen Glukosestoffwechselstörung/Insulinresistenz sowohl nach D als auch eD verglichen.

Anschließend wurde unter den schwangeren Patientinnen das Vorliegen eines GDMs abhängig vom Vorliegen einer präkonzeptionellen IR sowohl nach D als auch eD betrachtet.

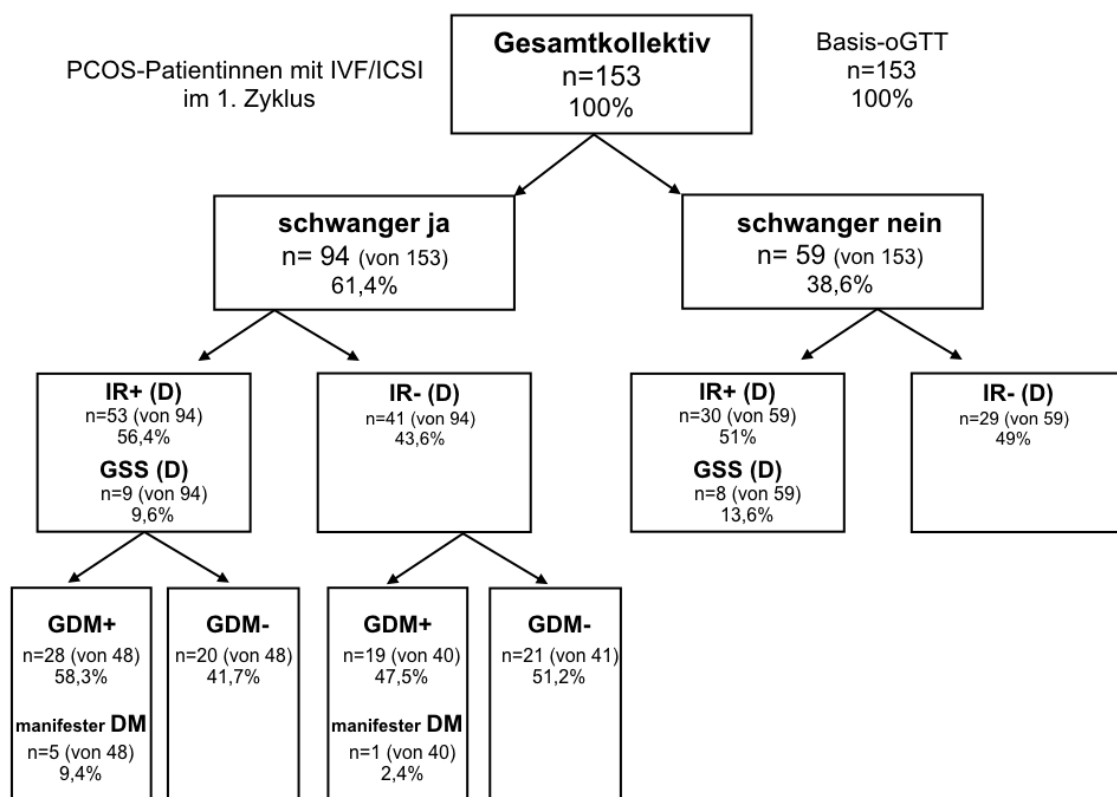


Abbildung 11: Design der eigenen Studie mit Auswertung nach bekannter Definition (D)

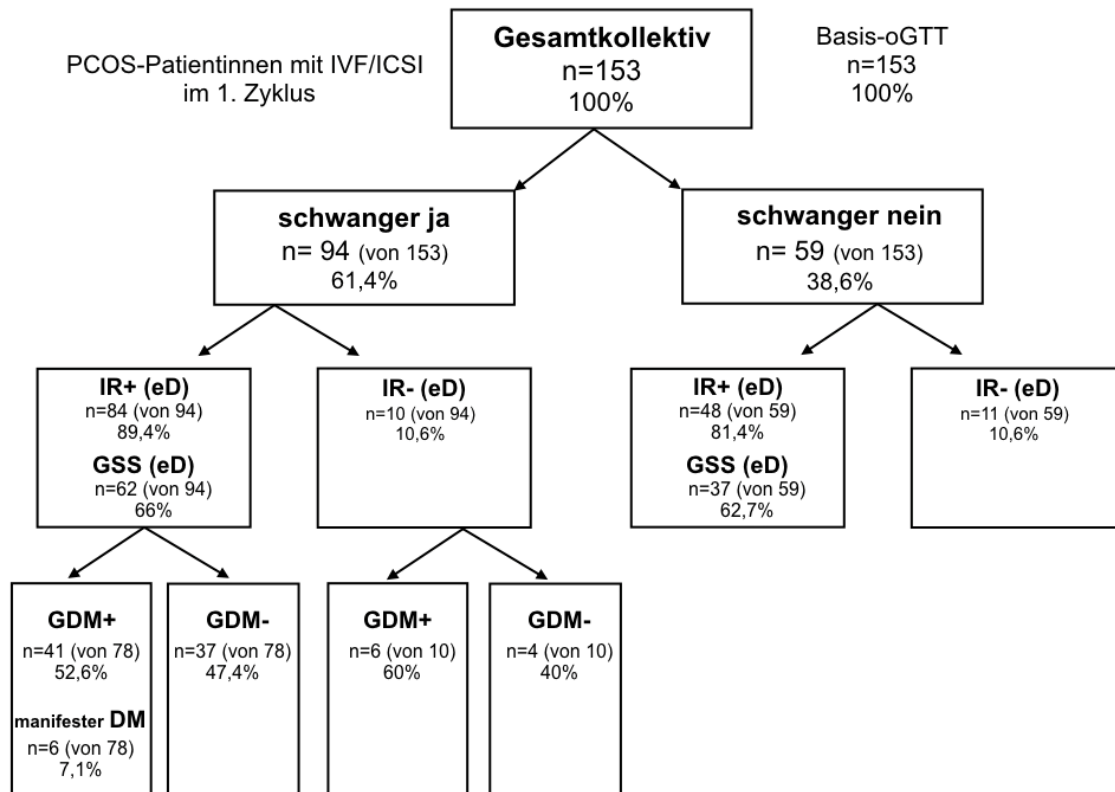


Abbildung 12: Design der eigenen Studie mit Auswertung nach empirischer Definition (eD)

WHO-Definition (D)

Nach WHO-Definition hatten von allen schwangeren Patientinnen ($n = 94$) neun (9,6 %) eine präkonzeptionelle GSS. Bei 85 Patientinnen (90,4 %) zeigten sich keine Auffälligkeiten hinsichtlich einer Glukosestoffwechselstörung nach WHO.

Zwei von den neun Patientinnen (22,2 %) hatten eine abnorme Nüchternglukose, vier Patientinnen (44,5 %) wiesen eine gestörte Glukosetoleranz auf. Bei drei Patientinnen (33,3 %) fiel sowohl eine abnorme Nüchternglukose als auch eine gestörte Glukosetoleranz auf.

Von den nicht schwangeren Patientinnen ($n = 59$) wiesen acht (13,6 %) eine präkonzeptionelle GSS auf. Bei 51 Patientinnen (86,4 %) war der Glukosestoffwechsel unauffällig. Drei von den acht Patientinnen (37,5 %) hatten eine abnorme Nüchternglukose und vier Patientinnen (50 %) eine gestörte Glukosetoleranz. Bei einer Patientin (12,5 %) waren beide Werte auffällig.

Empirische Definition (eD)

Von den schwangeren Patientinnen (n = 94) hatten nach empirischer Definition 62 Patientinnen (66 %) eine GSS, 32 Patientinnen (34 %) waren unauffällig.

Bei 18 der 62 Patientinnen (29 %) war einer der drei Glukosewerte auffällig. Bei 38 (61,3 %) zeigte sich eine fehlende Glukosedynamik. Bei sechs Patientinnen (9,7 %) trafen beide Kriterien zu.

Von den nicht schwangeren Patientinnen (n = 59) wiesen 37 Patientinnen (62,7 %) eine GSS auf, bei 22 Patientinnen (37,3 %) war der Glukosestoffwechsel unauffällig.

Bei neun der 37 Patientinnen (24,3 %) zeigte sich einer der drei Glukosewerte auffällig und bei 26 Patientinnen (70,3 %) zeigte sich eine fehlende Glukosedynamik. Bei zwei Patientinnen (5,4 %) trafen beide Kategorien zu.

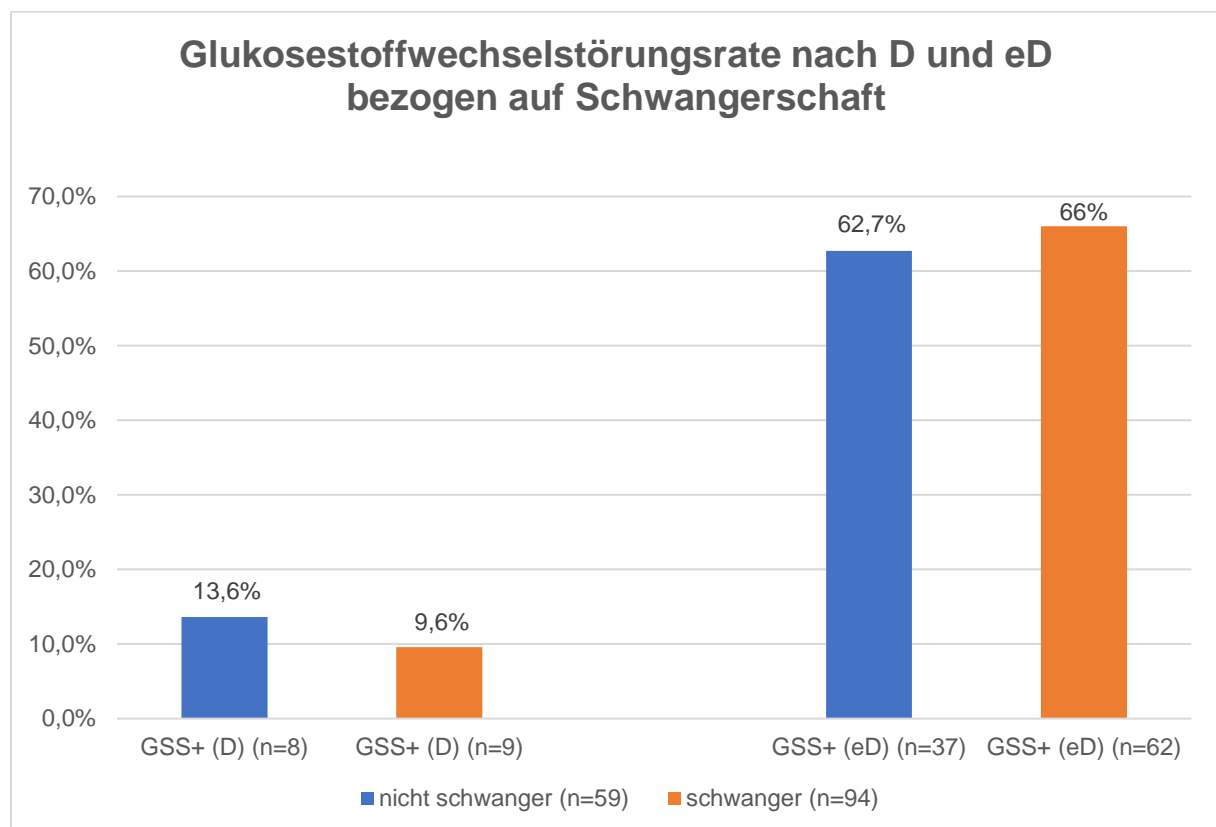


Abbildung 13: Gegenüberstellung und prozentuale Verteilung Schwangerschaft und Glukosestoffwechselstörung (GSS+) nach WHO- (D) und empirischer Definition (eD) (n=153)

3.1.4 Insulinresistenz

Es zeigte sich eine statistisch signifikant höhere Rate an präkonzeptioneller Insulinresistenz bei den schwangeren Frauen, deren BMI ≥ 30 war (78,3 %), im Vergleich zu allen schwangeren Patientinnen, deren BMI < 30 war (49,3 %) ($p = 0,015$).

Bekannte Definition

Von den schwangeren Patientinnen hatten nach der bekannten Definition 53 von 94 (56,4 %) eine präkonzeptionelle Insulinresistenz, während von den nicht schwangeren Patientinnen 30 von 59 (51 %) eine präkonzeptionelle Insulinresistenz aufwiesen ($p = 0,504$).

Empirische Definition

Nach empirischer Definition hatten 84 von 94 (89,4 %) aller schwangeren Patientinnen eine präkonzeptionelle IR, von den nicht schwangeren Patientinnen hatten 48 von 59 (81,4 %) eine präkonzeptionelle Insulinresistenz ($p = 0,161$).

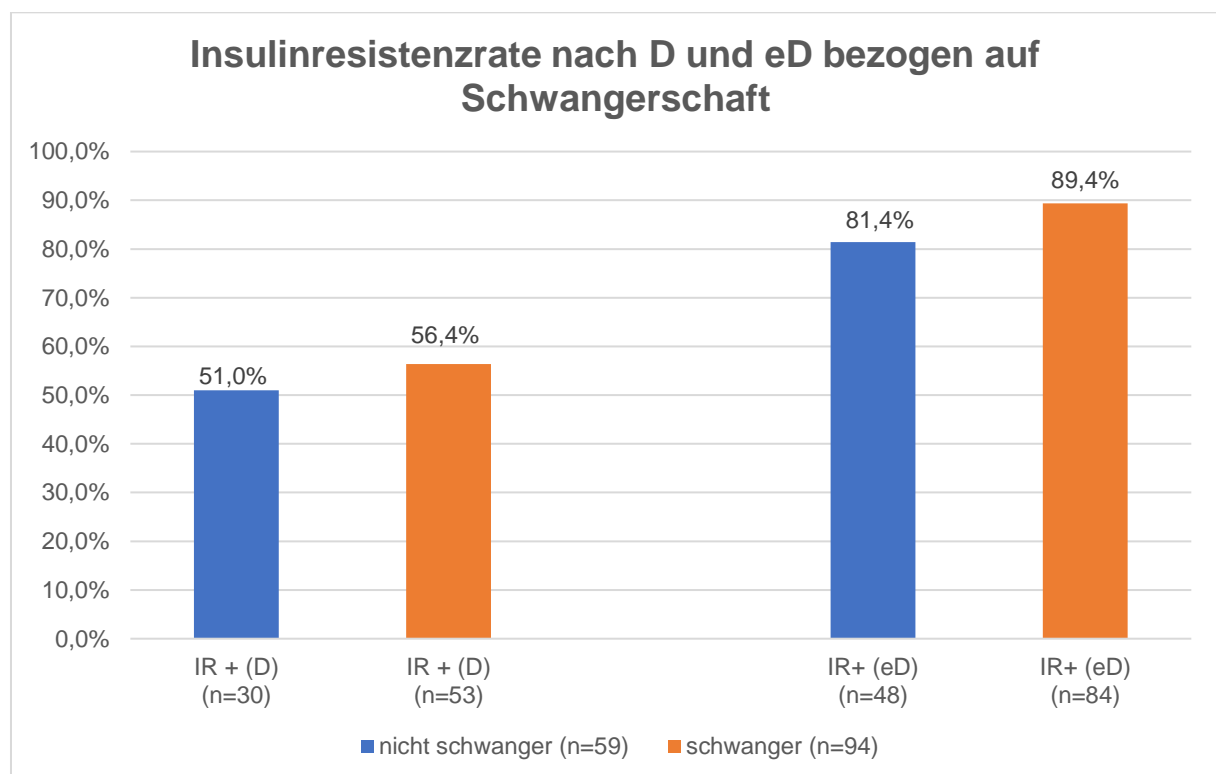


Abbildung 14: Insulinresistenzrate (IR+) nach bekannter (D) und empirischer Definition (eD) bei schwangeren und nicht schwangeren Patientinnen (n=153)

3.1.5 Metformintherapie

141 von 153 Patientinnen (92,2 %) wurden wegen ihres diagnostizierten PCOS mit Metformin behandelt. 12 Patientinnen (7,8 %) lehnten die Therapie mit Metformin ab. Die Dauer der Metformin-Therapie von Beginn der Einnahme bis zur Follikelpunktion war bei 68 Patientinnen (44,5 %) weniger als drei Monate, 30 Patientinnen (19,6 %) nahmen Metformin drei bis sechs Monate ein, 26 Patientinnen (17 %) sechs bis 12 Monate und 17 Patientinnen (11,1 %) länger als ein Jahr.

Im Schnitt nahmen die Frauen gewichtsadaptiert 1645 ± 467 mg/d ein. Die Einnahmedauer von Metformin betrug im arithmetischen Mittel $5,8 \pm 7,3$ Monate.

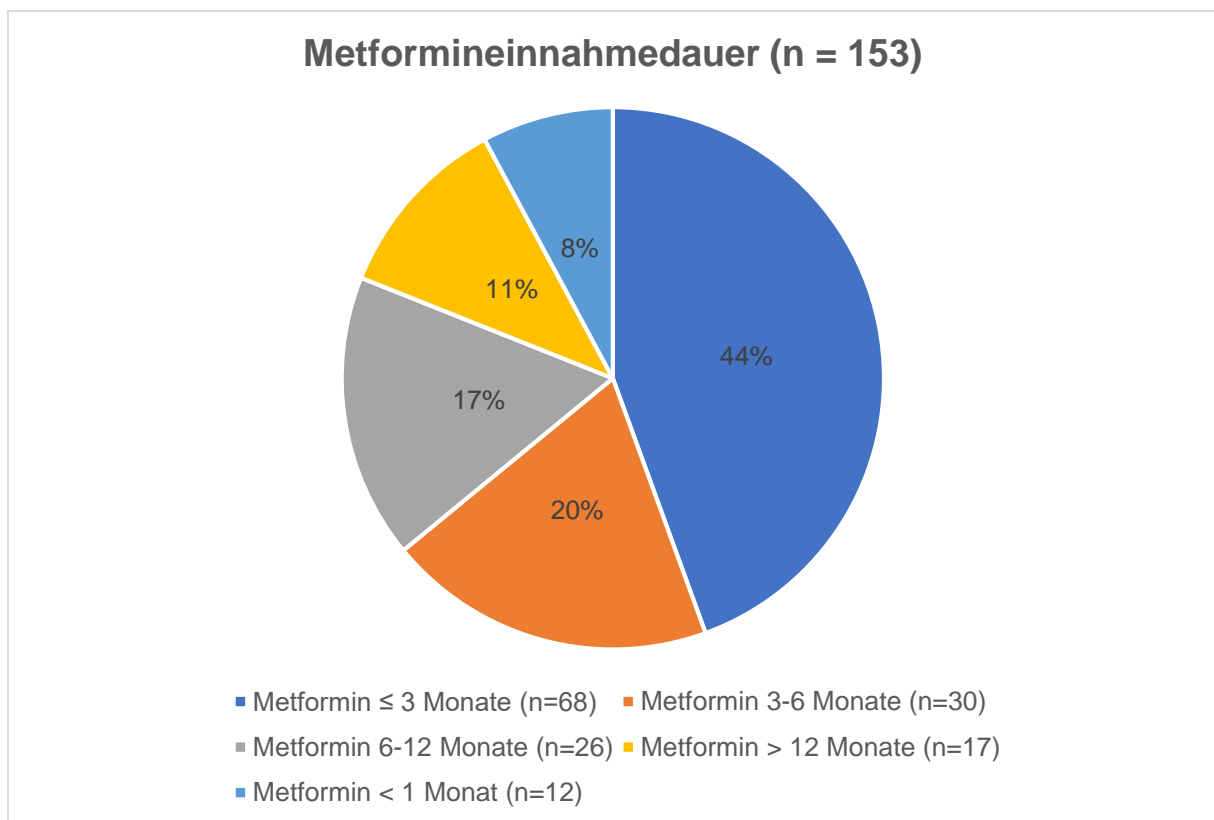


Abbildung 15: prozentuale Verteilung der Einnahmedauer von Metformin vor Konzeption (n=153)

3.2 Schwangerschaft, Glukosestoffwechselstörung, Insulinresistenz

3.2.1 Schwangerschaft

Von den 153 Patientinnen mit IVF- oder ICSI-Zyklus wurden 94 Patientinnen (61,4 %) schwanger.

Die Patientinnen, die konzipierten, waren beim Erstgespräch im Mittel statistisch signifikant um 1,63 Jahren jünger als die nicht konzipierenden Patientinnen ($p = 0,013$).

Es zeigte sich insgesamt eine signifikant höhere Schwangerschaftsrate bei Frauen < 35 Jahre im Vergleich zu Frauen ≥ 35 Jahren ($p = 0,041$).

Bei Konzeption waren die Frauen im arithmetischen Mittel $31,2 \pm 3,6$ Jahre alt. Bei Konzeption waren 28,7 % < 30 Jahre, 51,1 % 30-34 Jahre und 20,2 % 35-39 Jahre alt. Keine Frau über 39 Jahre wurde schwanger.

25 Schwangerschaften (26,6 %) waren nicht fortlaufend. In 17 Fällen (18,1 %) kam es zu einer biochemischen Schwangerschaft, in sechs Fällen (6,4 %) zum Abort und zwei Schwangerschaften (2,1 %) waren EUGs. Im Durchschnitt kam es in der $7 \pm 2,8$ SSW zum klinischen Abortgeschehen. Bei einem Abort wurde eine Chromosomenanomalie (47XY + 18) festgestellt.

3.2.2 Geburt

Bei 69 der 94 Schwangerschaften kam es zur Geburt (73,4 %).

36 Patientinnen (52 %) wurden vaginal spontan entbunden, 33 (48 %) erhielten eine Sectio. Bei keiner Patientin gab es Angaben über eine vaginal operative Entbindung.

Unter den 69 erfolgreichen Schwangerschaften waren 48 Einlingsschwangerschaften (69,6 %), 20 Gemini-Schwangerschaften (29 %) und eine Trigemini-Schwangerschaft (1,4 %). Von den Gemini-Schwangerschaften kam es bei vier Patientinnen zum Verlust eines Geminus. Es kamen also insgesamt 87 Kinder auf die Welt.

79 der 87 Kinder (91 %) zeigten keine Auffälligkeiten im Rahmen der U1-Untersuchung. Acht Kinder bedurften postpartal einer Intensivtherapie aufgrund der Frühgeburtlichkeit (9 %). 45 Kinder waren weiblich (52 %) und 42 männlich (48 %).

Geburtsstermin nach Schwangerschaftswoche (SSW)

Nach der WHO-Einteilung nach SSW waren 50 von 69 Geburten (72,5 %) Termingeburten. Eine Geburt (1,4 %) war eine Übertragung. 18 Geburten (26,1 %) waren Frühgeburten, eine Geburt (1,4 %) fiel dabei unter die Kategorie „extremely preterm“, vier Geburten (5,9 %) unter die Kategorie „very preterm“ und 13 Geburten (18,8 %) unter die Kategorie „moderate to late preterm“.

Im arithmetischen Mittel wurden die Kinder in der $38 \pm 3,6$ SSW geboren. Der früheste Zeitpunkt der Geburt war die 24. SSW, der späteste Zeitpunkt die 44. SSW.

Entbindungszeitpunkt			Entbindungsart		Gesamt
			vaginal spontan	Sectio	
Frühgeburt	extremely preterm	Anzahl	0	1	1
		Prozent			1,4%
	very preterm	Anzahl	1	3	4
		Prozent			5,8%
	moderate to late preterm	Anzahl	5	8	13
		Prozent			18,8%
Termingeburt	Anzahl	30	20	50	
	Prozent			72,5%	
Übertragung	Anzahl	0	1	1	
	Prozent			1,4%	
Gesamt	Anzahl	36	33	69	
	Prozent	52,2%	47,8%	100,0%	

Tabelle 15: Entbindungsart nach Schwangerschaftswoche der Geburt (n=69)

Geburtsgewicht nach WHO

60 der 87 Kinder (69 %) hatten ein normales Geburtsgewicht. 18 Kinder (20,7 %) wogen zwischen 1500 und 2500g (LBW), fünf Kinder (5,7 %) zwischen 1000 und 1500g (VLBW) und vier Kinder (4,6 %) sogar weniger als 1500g (ELBW).

Im Schnitt betrug das Geburtsgewicht der Kinder $2151,8 \pm 642,2$ g. Kein Kind war makrosom.

		Geburtsgewicht der Kinder in Klassen (n=87)				Gesamtzahl der Geburten (n=69)
		ELBW	VLBW	LBW	Normales Geburtsgewicht	
Einlingschwangerschaft	Anzahl	3	0	1	44	48
	Prozent					69,6%
Gemini	Anzahl	0	3	17	16	20
	Prozent					29,0%
Trigemini	Anzahl	1	2	0	0	1
	Prozent					1,4%
Gesamt	Anzahl	4	5	18	60	
	Prozent	4,6%	5,7%	20,7%	69%	

Tabelle 16: Geburtsgewicht nach WHO (n=87)

3.2.3 Gestationsdiabetes und manifester Diabetes mellitus in der Schwangerschaft

Insgesamt entwickelten 47 von den 94 schwangeren Patientinnen (50 %) einen GDM. Hiervon konnten 34 (72,3 %) diätetisch eingestellt werden, 13 Patientinnen (27,7 %) wurden mit Insulin therapiert. Bei 28 der 47 Patientinnen (29,8 %) wurde der oGTT bereits zum Zeitpunkt des Embryotransfers durchgeführt. Im Rahmen dieses frühen oGTTs zeigten 16 Patientinnen (57,1 %) auffällige Werte. Drei Patientinnen (10,7 %) zeigten bereits zum Zeitpunkt des Embryotransfers einen manifesten DM im oGTT. Bei 43 Patientinnen (91,5 %) erfolgte die Diagnose des GDM also in der Frühschwangerschaft, bei vier Patientinnen (8,5 %) erst nach der 24.SSW. Sechs Patientinnen (6,4 %) entwickelten im Laufe der Schwangerschaft einen manifesten Diabetes mellitus.

Abbildung 17 zeigt zusammenfassend die Studiendaten zur ART-Behandlung, Schwangerschaft, Gestationsdiabetes und manifistem Diabetes mellitus in der Schwangerschaft, Abort und Geburt.

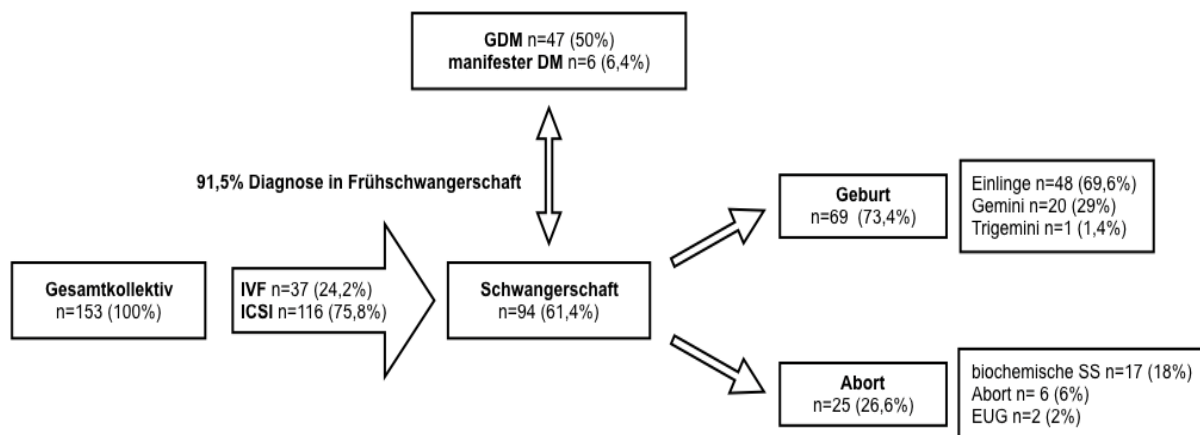


Abbildung 16: schematische Darstellung der Studiendaten zu ART-Behandlung, Schwangerschaft, Gestationsdiabetes (GDM), manifistem Diabetes mellitus (DM), Abort und Geburt

3.2.4 Insulinresistenz und Gestationsdiabetes

Die 94 schwangeren Patientinnen wurden sowohl nach der bekannten Definition als auch der empirischen Definition hinsichtlich GDM, insulinbehandeltem GDM und manifestem DM untersucht.

Bekannte Definition (D)

Nach bekannter Definition entwickelten von den insulinresistenten Schwangeren (n = 53) 28 einen GDM (52,8 %) und fünf Patientinnen (9,4 %) erhielten die Diagnose eines manifesten DM. Vier Patientinnen (7,5 %) wurden mit Insulin behandelt. Bei 20 Patientinnen (37,7 %) konnte kein GDM festgestellt werden.

Von den nicht insulinresistenten Schwangeren (n = 41) entwickelten 19 einen GDM (46,3 %) und eine Patientin (2,4 %) erhielt die Diagnose eines manifesten DM. Neun Patientinnen (22,0 %) wurden mit Insulin behandelt. Bei 21 Patientinnen (51,2 %) konnte kein GDM festgestellt werden.

Empirische Definition (eD)

Von den insulinresistenten Schwangeren (n = 84) entwickelten nach empirischer Definition 41 einen GDM (48,8 %) und bei sechs Patientinnen (7,1 %) wurde ein manifester DM festgestellt. Neun Patientinnen (10,7 %) wurden mit Insulin behandelt. Bei 37 Patientinnen (44,0 %) konnte kein GDM festgestellt werden.

Von den nicht insulinresistenten Schwangeren (n = 10) entwickelten nach empirischer Definition sechs einen GDM (12,8 %). Vier Patientinnen (40 %) wurden mit Insulin behandelt. Bei vier Patientinnen (40 %) konnte kein GDM festgestellt werden.

Betrachtet man die präkonzeptionelle Insulinresistenzrate bezogen auf den aufgetretenen GDM (n = 47), hatten nach bekannter Definition (D) 28 Patientinnen (59,6 %) eine präkonzeptionelle IR, 19 nicht (40,4 %). Nach empirischer Definition hingegen hatten 41 Patientinnen (87,2 %) eine präkonzeptionelle IR und nur sechs (12,8 %) nicht (siehe Abbildung 17).

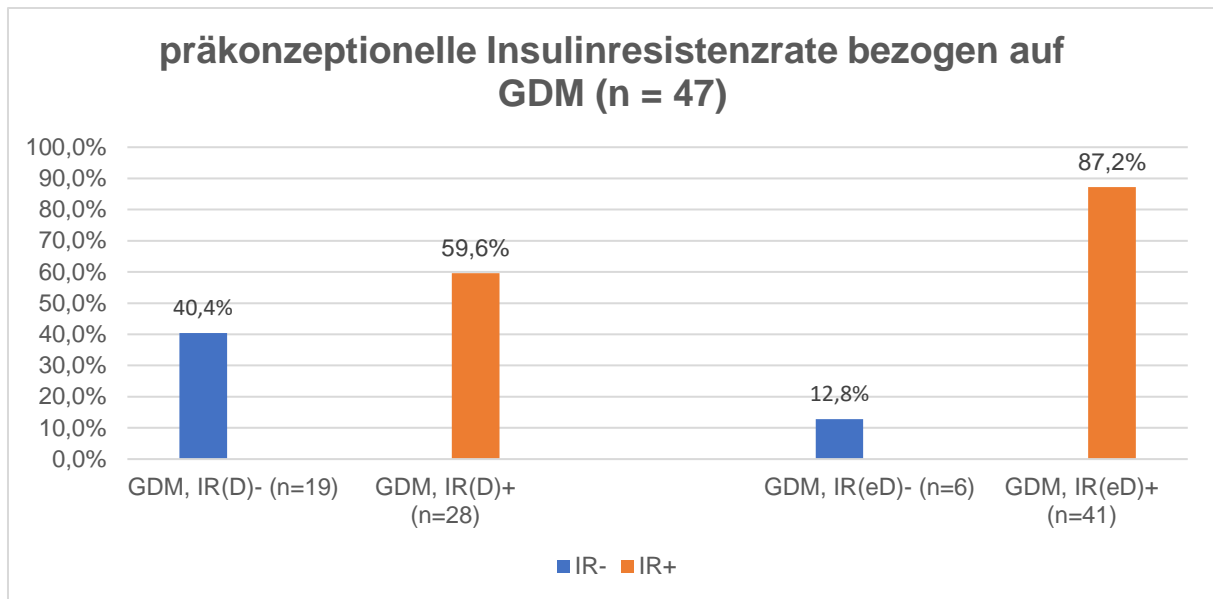


Abbildung 17: prozentuale Verteilung der Insulinresistenz nach bekannter (D) und empirischer Definition (eD) im Patientenkollektiv mit Gestationsdiabetes (GDM) (n=47)

Tabelle 17 und 18 zeigen den prozentualen Anteil der Patientinnen des Studienkollektivs mit GDM und manifestem DM in der Schwangerschaft aufgeteilt nach vorhandener oder nicht vorhandener Insulinresistenz nach D und eD nochmals anschaulich:

	Insulinresistenz nach D	Keine Insulinresistenz nach D	
GDM	28 (59,6 %)	19 (40,4 %)	47 (100 %)
Manifester DM in Schwangerschaft	5 (83,3 %)	1 (16,7 %)	6 (100 %)

Tabelle 17: Anzahl/prozentueller Anteil der Patientinnen mit Gestationsdiabetes (GDM) oder manifestem Diabetes mellitus (DM) in der Schwangerschaft aufgeteilt nach vorhandener oder nicht vorhandener Insulinresistenz (IR) nach bekannter Definition (D)

	Insulinresistenz nach eD	Keine Insulinresistenz nach eD	
GDM	41 (87,2 %)	6 (12,8 %)	47 (100 %)
Manifester DM in Schwangerschaft	6 (100 %)	0	6 (100 %)

Tabelle 18: Anzahl/prozentueller Anteil der Patientinnen mit Gestationsdiabetes (GDM) oder manifestem Diabetes mellitus (DM) in der Schwangerschaft aufgeteilt nach vorhandener oder nicht vorhandener Insulinresistenz (IR) nach empirischer Definition (eD)

3.2.7 Insulinresistenz und Geburtsgewicht

Von allen Einlingen, die geboren wurden (n = 48), waren vier (8,4 %) untergewichtig. Drei der untergewichtigen Kinder (75 %) waren von insulinresistenten Müttern geboren worden.

			Geburtsgewicht Einlinge in Klassen			Gesamt
			ELBW	LBW	Normales Geburtsgewicht	
IR D ja/nein	keine IR nach D	Anzahl	1	0	21	22 45,8%
	IR nach D	Anzahl	2	1	23	26 54,2%
Gesamt		Anzahl	3 6,3%	1 2,1%	44 91,7%	48 100%

Tabelle 19: Kreuztabelle Geburtsgewicht der Einlinge und Insulinresistenz (IR) nach bekannter Definition (D), (n=48)

Von allen Mehrlingen, die geboren wurden (n = 36), waren 20 untergewichtig (55,6 %). Zehn der untergewichtigen Kinder (50 %) wurden von insulinresistenten Müttern geboren.

			Geburtsgewicht Mehrlinge in Klassen			Gesamt
			VLBW	LBW	Normales Geburtsgewicht	
IR D ja/nein	keine IR nach D	Anzahl	3	7	10	20 55,6%
	IR nach D	Anzahl	0	10	6	16 44,4%
Gesamt		Anzahl	3 8,3%	17 47,2%	16 44,4%	36 100,0%

Tabelle 20: Kreuztabelle Geburtsgewicht der Mehrlinge und Insulinresistenz (IR) nach bekannter Definition (D), (n=36)

Die Drillinge waren alle untergewichtig und ihre Mutter hatte eine Insulinresistenz.

Insgesamt waren 16 von 87 Kindern (18,4 %) untergewichtig und ihre Mütter hatten eine Insulinresistenz.

3.2.8 Insulinresistenz und Frühgeburtlichkeit

Von allen Einlingen (n = 48) wurden zehn (20,9 %) zu früh geboren. Von den Frühgeborenen hatten sieben (70 %) eine insulinresistente Mutter nach bekannter Definition.

			Einteilung Früh-Termingeburt nach SSW (Einlinge)					Gesamt
			extremely preterm	very preterm	moderate to late preterm	Termin- geburt	Über- tragung	
IR D ja/nein	keine IR nach D	Anzahl	0	1	2	19	0	22 45,8%
	IR nach D	Anzahl	1	2	4	18	1	26 54,2%
Gesamt	Anzahl		1 2,1%	3 6,3%	6 12,5%	37 77,1%	1 2,1%	48 100,0%

Tabelle 21: Kreuztabelle Geburtstermin der Einlinge und Insulinresistenz (IR) nach bekannter Definition (D), (n=48)

Von allen Mehrlingsgeburten (n = 20) waren sieben (31,8 %) frühgeburtlich. Von den frühgeborenen Mehrlingen hatten vier (57,1 %) eine insulinresistente Mutter nach bekannter Definition bzw. fünf (71,4 %) eine insulinresistente Mutter nach empirischer Definition.

Das Triplet wurde frühgeburtlich von einer insulinresistenten Mutter geboren.

Insgesamt waren 13 von 69 Geburten Frühgeburten von insulinresistenten Müttern nach bekannter Definition (18,8 %) bzw. 14 (20,3 %) Frühgeburten von insulinresistenten Müttern nach empirischer Definition.

3.3 Metformintherapie

3.3.1 Schwangerschaft

Von den Patientinnen, die Metformin ≤ 3 Monate einnahmen, konzipierten 38 von 68 (56 %), während von allen Patientinnen, die Metformin mehr als drei Monate einnahmen, 46 von 73 (63 %) schwanger wurden ($p = 0,389$).

Bei einer Einnahmedauer von 6-12 Monaten konzipierten 20 von 26 Patientinnen (76,9 %), während bei einer Einnahmedauer von weniger als 6 Monaten oder mehr als 12 Monaten 64 von 115 Patientinnen (55,6 %) schwanger wurden. Dieser Unterschied zeigte sich statistisch signifikant ($p = 0,046$).

Die 12 Patientinnen, die Metformin ablehnten, wurden in die Rechnung nicht mit einbezogen.

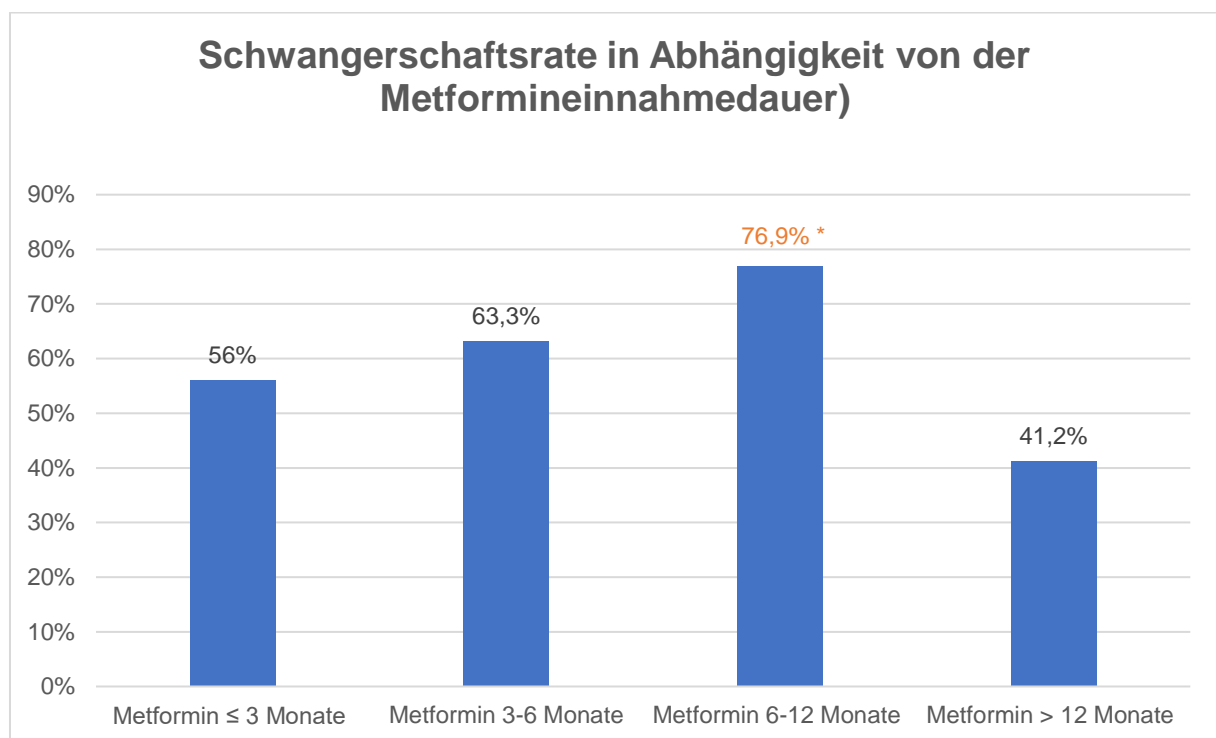


Abbildung 18: Schwangerschaftsrate in Abhängigkeit von der Einnahmedauer von Metformin nach Gruppen ($n=141$, $MD=12$, * $p = 0,046$)

3.3.2 Abort

Von allen Patientinnen mit Abort ($n = 25$) nahmen 12 Patientinnen (48 %) Metformin weniger als drei Monate, sieben Patientinnen (28 %) 3-6 Monate, vier Patientinnen (16 %) 6-12 Monate und eine Patientin (4 %) > 12 Monate ein. Die Patientin mit Abort, die Metformin ablehnte, wurde nicht in die Rechnung mit einbezogen.

Von den schwangeren Patientinnen, die weniger als sechs Monate mit Metformin therapiert wurden, erlitten 19 von 57 (33,3 %) einen Abort, während bei einer Einnahmedauer von mehr als sechs Monaten fünf von 27 Patientinnen (18,5 %) einen Abort hatten ($p = 0,160$).

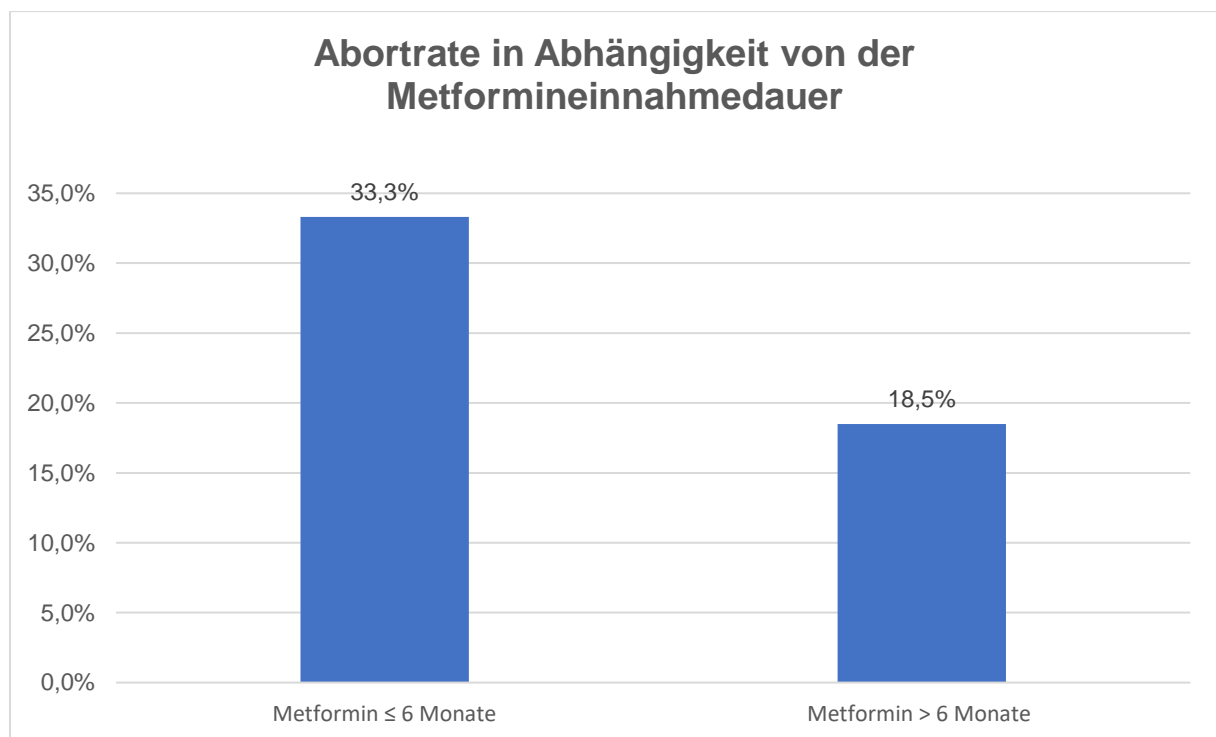


Abbildung 19: Abortrate in Abhängigkeit von der Metformineinnahmedauer $\leq / > 6$ Monate, ($MD=1$)

3.3.3 Gestationsdiabetes

Von allen schwangeren Patientinnen die einen GDM unter Metformineinnahme entwickelten ($n = 43$), nahmen 15 Patientinnen (34,9 %) Metformin \leq drei Monate, 13 Patientinnen (30,2 %) 3-6 Monate, 12 Patientinnen (27,9 %) 6-12 Monate und drei Patientinnen (7,0 %) > 12 Monate ein. Vier Patientinnen (8,5 %) lehnten Metformin ab und wurden nicht in die Rechnung mit einbezogen.

Von allen schwangeren Patientinnen, die Metformin \leq drei Monate einnahmen, entwickelten 15 von 68 (22,1 %) einen GDM, während von allen schwangeren Patientinnen, die Metformin $>$ drei Monate einnahmen, 28 von 73 (38,4 %) einen GDM entwickelten. Dieser Unterschied zeigte sich statistisch signifikant ($p = 0,036$).

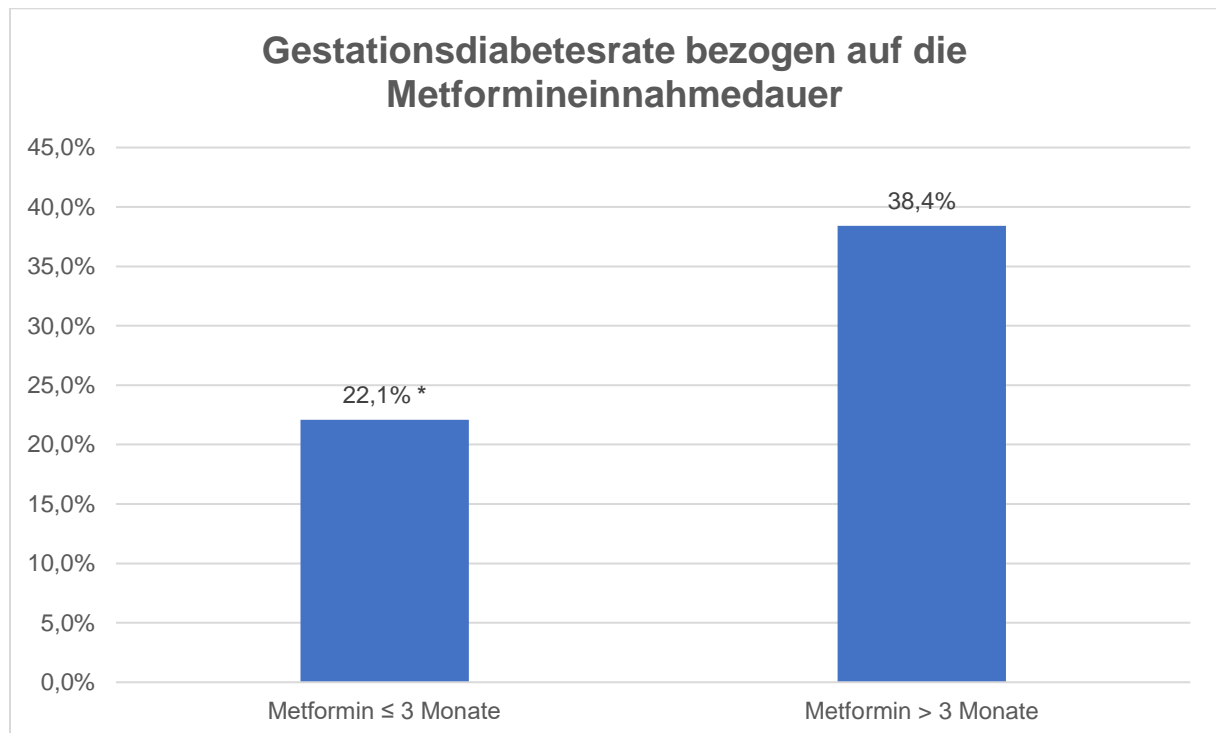


Abbildung 20: prozentuale Rate des Gestationsdiabetes (GDM) in Abhängigkeit der Metformineinnahmedauer ≤ 3 Monaten. Eine Einnahmedauer $< / > 3$ Monaten zeigte eine stat. Signifikanz (* $p = 0,036$).

Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse

- Die Patientinnen, bei denen eine Schwangerschaft eintrat, waren statistisch signifikant um 1,63 Jahre jünger als die, bei denen keine Schwangerschaft eintrat ($p = 0,013$).
Frauen < 35 Jahre konzipierten unter ART-Behandlung statistisch signifikant besser im Vergleich zu Frauen ≥ 35 Jahre ($p = 0.041$).
- Bei einer Metformineinnahmedauer von 6-12 Monaten wurden mit 76,9 % der Patientinnen statistisch signifikant mehr schwanger im Vergleich zur einer Einnahmedauer von weniger als sechs oder mehr als 12 Monaten (55,6 %) ($p = 0,046$).
- Die schwangeren Patientinnen, die Metformin \leq drei Monate einnahmen, hatten mit einer GDM-Rate von 22,1 % statistisch signifikant weniger GDM im Vergleich zu den schwangeren Patientinnen, die Metformin > drei Monate einnahmen (38,4 %) ($p = 0,036$).
- Die schwangeren Patientinnen mit BMI ≥ 30 wiesen mit 78,3 % statistisch signifikant mehr präkonzeptionelle Insulinresistenz auf im Vergleich zu den Patientinnen mit einem BMI < 30 (49,3 %) ($p = 0,015$).

4. Diskussion

Das PCOS ist mit einer Prävalenz von 5-20 % der Frauen im reproduktionsfähigen Alter weltweit die häufigste endokrine Erkrankung und ist assoziiert mit einer Sterilität der Patientinnen (Wallwiener und Beckmann 2015; Azziz et al. 2016; Bals-Pratsch und Fill Malfertheiner 2017). Während das deutsche IVF-Register nur 5,4 % aller ART-Patientinnen ein PCOS attestiert (Blumenauer et al. 2017), gibt das österreichische Register eine Inzidenz von bis zu 42 % an (Kern 2016).

In vorliegender Studie wurden die Daten von 153 PCOS-Patientinnen im ersten IVF-/ICSI-Zyklus ausgewertet. 14,7 % aller im Studienzeitraum in der Praxis profertilita behandelten Patientinnen hatten eine IVF-/ICSI-Behandlung und ein PCOS.

Die lange Kinderwunschhistorie dieser Patientinnen spiegelt sich auch in ihrer Anamnese wider: 36,6 % aller Patientinnen hatten durchschnittlich bereits 3,12 ART-Behandlungen und 41,8 % aller Patientinnen Clomifen-Zyklen vor Vorstellung in der Praxis profertilita.

Insgesamt errechnet sich in vorliegender Studie eine Schwangerschaftsrate von 61,4 % im ersten IVF- oder ICSI-Zyklus mit einer Geburtenrate von 73,4 %.

Auch das geburtshilfliche Outcome zeigte sich mit 91 % an unauffälligen Neugeborenen sehr positiv.

Im Vergleich zu anderen Studien war die Schwangerschaftsrate in der vorliegenden Studie mit 61,4 % durchschnittlich um 15 % höher als in ähnlichen Studien (ca. 44 % (Kalem et al. 2017; Fink 2008)) und war im Gegensatz zum IVF-Register 2015 fast doppelt so hoch (31,9 % pro Embryotransfer) (Blumenauer et al. 2015).

Es lässt sich hier vermuten, dass zum Einen die richtige Einschätzung der Risikofaktoren inklusive dem Screening der Patientinnen auf eine früh einsetzende Glukosestoffwechselstörung und Insulinresistenz durch die erweiterte empirische Definition und die sich hieraus ergebenden therapeutischen Maßnahmen wie zum Beispiel auch die kalkulierte präkonzeptionelle Metformintherapie einen positiven Einfluss auf die überdurchschnittliche Schwangerschaftsrate nahm.

Im Folgenden wird auf die einzelnen Risikofaktoren und Einflussgrößen für Sterilität gesondert eingegangen und jeweils erörtert, wie sich diese Parameter auf das Studienkollektiv auswirkten.

4.1 Alter

Betrachtet man das Alter der Patientinnen im Studienkollektiv, so zeigt sich, dass die Patientinnen im Vergleich zu den im IVF-Register 2014 ausgewerteten Daten durchschnittlich mit $31,3 \pm 4$ Jahren jünger waren. Aus dem IVF-Register 2014 geht hervor, dass Frauen in reproduktionsmedizinischer Behandlung im Mittelwert 35,2 Jahre alt waren (Blumenauer et al. 2016). Sicherlich ist somit im Studienkollektiv das Alter nicht unbedingt der entscheidende Sterilitätsfaktor. Dennoch waren die Patientinnen des vorliegenden Studienkollektivs im Vergleich zur Auswertung des Statistischen Bundesamts in Deutschland, das als durchschnittliches Alter der Mutter bei Geburt ihres Kindes 31 Jahre berechnet, etwas älter (deutsches statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2013).

Bei genauerer Betrachtung des Studienkollektivs lässt sich der Einfluss des Alters auf die Konzeption jedoch bestätigen: Der Altersdurchschnitt bei Konzeption lag im Studienkollektiv mit $31,2 \pm 3,6$ Jahre minimal niedriger als bei Vorstellung in der Praxis profertilita. Es lässt sich eine Selektion für die erfolgreiche Konzeption durch das Alter feststellen: Die Patientinnen, bei denen eine Schwangerschaft eintrat, waren signifikant jünger, als die Patientinnen, bei denen keine Schwangerschaft eintrat (im Schnitt 1,63 Jahre, $p = 0,013$). Von den 3,9 % der über 40-jährigen Patientinnen, die im Rahmen der Analyse ausgewertet wurden, wurde keine Patientin schwanger. Bei Erstvorstellung der Studienpatientinnen im behandelnden Kinderwunschzentrum betrug der Anteil der Patientinnen über 35 Jahre 18,9 %. Dass der Anteil der über 35-Jährigen bei Konzeption mit 20,2 % gegenüber 18,9 % bei Erstvorstellung leicht erhöht war, mag an der benötigten Therapiezeit zwischen Erstvorstellung und Konzeption liegen.

4.2 Body Mass Index

In vorliegender Studie waren 41,8 % der Patientinnen übergewichtig, die Hälfte davon adipös (20,9 %). Im Vergleich zur Literatur über Adipositas bei PCOS-Patientinnen erscheint dieses Ergebnis überraschend niedrig. In der Allgemeinbevölkerung Deutschlands liegt die Prävalenz der Adipositas bei 20-40 % (Mensink et al. 2013; Bischoff 2015). Laut AQUA waren 2014 von allen Schwangeren in Deutschland 21,4 % übergewichtig, 13,7 % sogar adipös (AQUA-Institut 2014). Bei PCOS-Patientinnen

liegt die Adipositas-Rate sogar bei bis zu 50 - 70 % (Messinis et al. 2015; Wallwiener und Beckmann 2015).

Der geringere Anteil an adipösen Patientinnen könnte als ausschlaggebender Faktor für die überdurchschnittliche Konzeptionsrate in vorliegender Studie gewertet werden. Bei den Studienteilnehmerinnen ist allerdings zu bedenken, dass aufgrund des bestehenden Kinderwunsches und des erwiesenen Einflusses der Adipositas auf die Fertilität (Polotsky et al. 2010) eine Ernährungsumstellung und Bewegungstherapie im Vorfeld durchgeführt wurde und eine Erklärung für den geringeren Anteil der Adipositas im Studienkollektiv liefert. So wurde beim Vorliegen von Risikofaktoren für die Entwicklung eines GDMs und Übergewicht stets ein therapeutisches drei Säulen-Modell, bestehend aus Ernährungsumstellung, mehr Bewegung und einer präkonzeptionellen Metformin-Therapie im Off-Label-Use begonnen (Bals-Pratsch und Fill Malfertheiner 2017).

Der von Stepto et al. erwiesene Zusammenhang von Adipositas und Insulinresistenz konnte in unserer Studie bestätigt werden (Stepto et al. 2013): Von allen Schwangeren, deren BMI ≥ 30 lag, hatten mit 78,3 % statistisch signifikant mehr Patientinnen eine präkonzeptionelle IR im Vergleich zu 49,3 % bei einem BMI < 30 ($p = 0,015$).

4.3 Sterilitätsfaktoren

Neben Alter und BMI tragen bei PCOS-Patientinnen endokrine Stoffwechselfaktoren entscheidend zur Sterilität der Frauen bei. Zu nennen sind hier vor allem die Hyperandrogenämie und die mit dem PCOS assoziierten Störungen im Glukose- und Insulinstoffwechsel (Nandi und Poretsky 2013; Bals-Pratsch und Fill Malfertheiner 2017). In vorliegender Studie zeigt sich das Ausmaß der metabolischen Störungen beim PCOS deutlich. 94,1 % der Patientinnen wiesen polyzystische Ovarien auf, 88,9 % der Patientinnen eine klinische Androgenisierung und 38,6 % einen verlängerten Zyklus bzw. Anovulation. Den Hauptanteil des diagnostizierten PCOS machte mit 83,0 % die Kombination der beiden Kriterien polyzystische Ovarien und klinische Androgenisierung aus, 27,5 % hatten einen verlängerten Zyklus und eine klinische Androgenisierung ohne polyzystische Ovarien und 21,6 % aller Patientinnen wiesen alle drei Kriterien auf.

Zudem gaben 35,3 % aller Patientinnen zusätzliche sterilitätsrelevante Nebenerkrankungen an. Die Prävalenz der hypothyreotischen Schilddrüsenerkrankungen und Gerinnungsstörungen liegt im Studienkollektiv mit 16,3 % bzw. 19,6 % im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (0,5-1 % bzw. 0,1-7 %) deutlich höher (Schumm-Dräger und Feldkamp 2007; Merriman und Greaves 2006; Bals-Pratsch 2015). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Vorerkrankungen und dem Eintritt einer Schwangerschaft konnte in dieser Analyse nicht festgestellt werden. Die Auswirkungen einer gezielten Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen wie auch Gerinnungsstörungen tragen demnach auch zur hervorragenden Konzeptionrate bei. Der mit 75,8 % recht hohe Anteil an ICSI-Behandlungen in dieser Studie lässt zudem auf eine hohe Rate an männlicher Infertilität schließen.

4.4 Glukosestoffwechsel

PCOS gilt als einer der Risikofaktoren für die Entstehung eines GDMs (Kleinwechter et al. 2011). Neben dem Risiko für einen GDM wird ein gestörter Glukosestoffwechsel auch als negativer Einflussfaktor auf die Eizellqualität und Implantation der Eizelle angesehen (Chang et al. 2013; Bals-Pratsch 2015).

In vorliegender Studie betrug die GDM-Rate 50 % und war damit deutlich erhöht in Bezug auf vergleichbare Studien, wo die Inzidenz des GDM bei PCOS-Patientinnen bei ca. 20 % (Blasi et al. 2008) bzw. bei 11,2 % (Joham et al. 2014) lag.

Eine retrospektive Analyse konnte zeigen, dass 40 % aller Patientinnen mit PCOS unter ART-Behandlung bereits innerhalb der ersten sieben Schwangerschaftswochen einen GDM entwickeln (Bals-Pratsch et al. 2011). Somit potenziert sich das Risiko für einen GDM bei Patientinnen mit PCOS in Kombination mit einer ART-Behandlung.

Bezüglich der Risikofaktoren für die Entwicklung eines Gestationsdiabetes (siehe auch Kapitel 1.7) zeigten die PCOS-Patientinnen des Studienkollektivs zusätzliche GDM-Risikofaktoren – nämlich das diagnostizierte PCOS (Kleinwechter et al. 2011), sowie eine vorhandene Sterilität. 67,3 % der Patientinnen gaben weitere Risikofaktoren für GDM wie familiäres Risiko für Diabetes (33,3 %), GDM in einer vorausgegangenen Schwangerschaft (9,2 %), Adipositas (20,9 %) oder habituelle Aborte (3,9 %) an.

Diese Zusammenschau rechtfertigt eine intensive Betrachtung des Glukose- und Insulinstoffwechsels bereits präkonzeptionell bei den Patientinnen des Studienkollektivs.

4.4.1 Präkonzeptionelle Glukosestoffwechselstörung

In unserer Studie zeigten sich bei 11,2 % der Patientinnen bereits präkonzeptionell eine Glukosestoffwechselstörung nach WHO-Definition. Eine Glukosestoffwechselstörung tritt bei bis zu 40 % der PCOS-Patientinnen im reproduktionsfähigen Alter auf (Solomon et al. 2001), in der Allgemeinbevölkerung im Vergleich nur bei 16 % (Rathmann et al. 2003). Laut Studienlage zeigen sich Glukosestoffwechselstörungen und Insulinresistenz bis zu 70 % der PCOS-Patientinnen (Solomon et al. 2001; Dunaif 1997). Zunächst erscheint das Studienkollektiv also weniger von Glukosestoffwechselstörungen betroffen zu sein.

Der gestörte Glukosestoffwechsel scheint sich jedoch tendenziell selektionierend auf den Eintritt einer Schwangerschaft einzuwirken: Betrachtet man alle schwangeren Patientinnen so ergibt sich unter ihnen ein Anteil von 9,6 % mit einer präkonzeptionellen GSS, während unter den nicht schwangeren 13,6 % eine präkonzeptionelle GSS aufwiesen.

Zur Diagnostik einer präkonzeptionellen Glukosestoffwechselstörung und Insulinresistenz wurde in vorliegender Arbeit jedoch zur besseren Selektion der Risikopatientinnen zusätzlich zur bekannten Definition auch eine empirische Definition angewandt und diese miteinander verglichen (siehe auch Tabelle 6).

Analog der Arbeit von Sick et al. 2016 wurde auch in dieser Arbeit ein spezielles Augenmerk auf die WHO-Definition zur Glukosestoffwechselstörung geworfen und dieser eine Auswertung der Daten nach empirischer Definition gegenübergestellt. Hierbei wurde die WHO-Definition erweitert, indem bereits im Rahmen des präkonzeptionellen 75 g-oGTTs im behandelnden Kinderwunschzentrum die Glukosegrenzwerte des GDM angewandt und zusätzlich die Glukosedynamik zur Erkennung von Regulationsstörungen mitbewertet wurde und damit ein sehr sensitives Diagnoseinstrument geschaffen (siehe auch Kapitel 2.2, Sick et al. 2016).

Wendet man die empirische Definition der GSS an, so zeigten 65,1 % eine präkonzeptionelle GSS. Die Rate der Glukosestoffwechselstörung ist also nach Anwendung der empirischen Definition um das Sechsfache höher als nach WHO-Definition.

Mit einem Anteil von 47,4 % am Gesamtkollektiv kann die in diesem Screening erhobene Glukosedynamikstörung als ein nicht zu unterschätzender Parameter der Glukosedagnostik gewertet werden.

Die fehlende Glukosedynamik (Glukose < 100 mg/dl bei Messung nach 1 h) macht mit 72,7 % den Hauptanteil der Auffälligkeiten nach der empirischen Definition aus. Diese wird bei den bisher gängigen Testungen nicht erhoben. Gerade in reproduktionsmedizinischen Zentren zeigt sich die Notwendigkeit einer guten Glukosekontrolle, z.B. auch mittels einer kontinuierlichen Blutzuckermessung mit Sensoren, wie auch aktuelle Erkenntnisse aus diabetologischen Fachkreisen zeigen (Tao et al. 2011; Soliman et al. 2014).

Die Wirksamkeit der daraufhin eingeleiteten Therapie zeigt sich bei den Risikopatientinnen mit PCOS und Sterilität sowie multipler Sterilitätsfaktoren (siehe oben) anhand der hohen Konzeptionsrate deutlich.

4.4.2 Präkonzeptionelle Insulinresistenz

Ebenso wie die Glukosestoffwechselstörung wurde auch die Insulinresistenz präkonzeptionell mittels bekannter und empirischer Definition erhoben und verglichen. In unserer Studie zeigte sich eine präkonzeptionelle Insulinresistenz nach bekannter Definition von 53,9 %. Diagnostiziert man hier wiederum die Insulinresistenz nach der empirischen Definition mit Erweiterung um die angeführten Insulingrenzwerte (siehe Tabelle 6), so ergibt sich sogar eine präkonzeptionelle Rate der Insulinresistenz von 86,2 %. Es findet sich also eine Steigerung der Insulinresistenzrate von 30 % durch Anwendung unserer empirischen Definition. Im Vergleich tritt eine Insulinresistenz in der Literatur bei bis zu 50-70 % der PCOS-Patientinnen auf (Dunaif 1997). Im Gegensatz dazu findet sich in der Allgemeinbevölkerung nur eine Prävalenz der Insulinresistenz von 10-25 % (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored Consensus Workshop Group 2004). Mit unserer empirischen Definition zeigt sich also ein deutlich höheres Risikokollektiv in Bezug auf die präkonzeptionelle Insulinresistenz.

Unter den schwangeren Patientinnen hatten präkonzeptionell 56,4 % eine IR nach bekannter Definition, nach empirischer Definition 89,4 %. Die Patientinnen wurden trotz ihrer IR schwanger wurden.

Unter bereits präkonzeptioneller Metformintherapie und diabetologischer Anbindung scheint eine Insulinresistenz also kein selektionierender Faktor für eine erfolgreiche Konzeption mehr zu sein.

Betrachtet man die Anzahl der Patientinnen, die präkonzeptionell bereits von Glukosestoffwechselstörung und/oder Insulinresistenz betroffen waren, so zeigt sich im vorliegenden PCOS-Kollektiv, dass nach WHO- bzw. bekannter Definition 68 Patientinnen weder eine Glukosestoffwechselstörung noch eine Insulinresistenz aufwiesen. Nach empirischer Definition war dies bei lediglich einer Patientin der Fall. Dies kann zum Einen den deutlichen Zusammenhang von PCOS und Glukosestoffwechsel nochmals unterstreichen, zum Anderen zeigt sich nochmals die hohe Sensitivität unserer empirischen Definition.

4.5 Gestationsdiabetes und Insulinresistenz

In unserer Studie betrug die GDM-Rate 50 %. In vergleichbaren Studien war bei PCOS-Patientinnen die Inzidenz des GDM bei ca. 20 % (Blasi et al. 2008) bzw. bei 11,2 % (Joham et al. 2014).

Laut Mutterschaftsrichtlinien wird auf das Screening GDM erst ab 24 + 0 SSW durchgeführt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016). Bei bestehenden Risikofaktoren wird allerdings auch eine Testung zu einem früheren Gestationszeitpunkt für sinnvoll erachtet (siehe auch Kapitel 1.7). Da – wie oben beschrieben – bei allen Patientinnen unserer Studie Risikofaktoren vorlagen sowie eine Schwangerschaft bei einer ART-Behandlung entsprechend der Rechtslage bereits mit dem Embryotransfer beginnt (Europäischer Gerichtshof 2008; Bundesarbeitsgericht 2015; Kleinwechter et al. 2011), wurde in vorliegender Studie schon ab Schwangerschaftsbeginn mittels 75 g-oGTT auf eine Glukosetoleranzstörung getestet und diese als GDM (bzw. früh einsetzender GDM) gewertet und ebenso therapiert (Bals-Pratsch und Fill Malfertheiner 2017).

Bei 91,5 % der Patientinnen des Studienkollektivs zeigten sich die Glukosewerte bereits in der Frühschwangerschaft auffällig, bei 34 % der Patientinnen wurde eine Glukosetoleranzstörung bereits zum Zeitpunkt des Embryotransfers festgestellt. Nur bei 8,5 % der Patientinnen wurde der GDM erst nach der 24. SSW diagnostiziert. Diese Zahlen decken sich mit der Datenlage zum häufigen Auftreten eines früh einsetzenden GDM bei Kinderwunsch-Patientinnen (Bals-Pratsch und Fill Malfertheiner 2017). Während präkonzeptionell noch keine der Patientinnen einen manifesten Diabetes aufwies, entwickelten im Verlauf der Schwangerschaft 6,4 % einen manifesten DM in der

Schwangerschaft, 50 % derer zeigten diesen bereits zum Zeitpunkt des Embryotransfers. In der Literatur wird eine Rate des manifesten DM von bis zu 10 % bei PCOS-Patientinnen beschrieben (Solomon et al. 2001).

Interessant wird der Zusammenhang, wenn man die weitere Auswertung bezüglich des Eintritts eines GDM in Abhängigkeit von einer vorhandenen präkonzeptionellen IR betrachtet: Von allen Patientinnen, die einen GDM entwickelten, hatten 59,6 % eine präkonzeptionelle IR nach bekannter Definition. 40,4 % der Patientinnen, die einen GDM entwickelten, wurden demnach von der bekannten Definition nicht erfasst. Nach der empirischen Definition der Insulinresistenz wurden dagegen 87,2 % der GDM-Patientinnen und alle Patientinnen, die einen manifesten DM in der Schwangerschaft entwickelten, bereits präkonzeptionell als Risikokollektiv erfasst. Trotz Anwendung der empirischen Definition konnten einige GDM-Patientinnen (12,8 %) nicht erfasst werden, allerdings deutlich weniger als durch die bekannte Definition. Die Sensitivität der Insulinresistenztestung steigt also durch die Anwendung der empirischen Definition.

Durch die Anwendung der empirischen Definition zur Erkennung der GDM-Risikopatientinnen mit den darauffolgenden therapeutischen Schritten sowie dem frühzeitigen Monitoring in der Frühschwangerschaft kann eine risikomindernde Betreuung der Patientinnen erfolgen. Das überdurchschnittlich gute Outcome scheint folglich auf die ergriffenen therapeutischen Maßnahmen zurückführbar zu sein. In unserer Studie konnten durch frühzeitiges Erkennen und therapiegerechtes Eingreifen 72,3 % der Patientinnen ihren GDM mit diätetischen Maßnahmen therapieren, während 27,7 % eine Therapie mit Insulin benötigten. Dies entspricht den Angaben in der Literatur, wo 20-30 % der GDM-Patientinnen eine Insulintherapie benötigten (Kleinwechter et al. 2016). Um alle Risikopatientinnen selektionieren zu können, ist sicherlich noch weitere Forschungsarbeit zu leisten. Die Anwendung unserer empirischen Definition kann ein erster Schritt hierfür sein. Gerade die Bedeutung der Insulingrenzwerte im Rahmen eines oGTT zur frühzeitigen Diagnostik einer Insulinresistenz als Risikofaktor des GDM wird auch in anderen deutschsprachigen Studien erörtert und gefordert (Asmus B. 2017). Bekanntermaßen kann bereits die hormonelle Therapie einer reproduktionsmedizinischen Behandlung diabetogene Wirkung entfalten (Bals-Pratsch et al. 2011). Weit mehr Einfluss als die hormonelle Stimulation scheint jedoch eine präkonzeptionelle Glukosestoffwechselstörung zu spielen (Schindler et al. 2014). Zudem zeigte sich,

dass bei präkonzeptioneller Hyperinsulinämie ein GDM deutlich früher eintritt (Romualdi et al. 2013).

Aus unseren Zahlen lässt sich ableiten, wie wichtig es ist, den Glukosestoffwechsel der Patientinnen bereits früh zu prüfen, um ein optimales Outcome zu gewährleisten. Mit frühzeitiger Diagnose, guter Schulung der Patientinnen in Sachen Ernährung und Bewegung und diabetologischer Anbindung während der gesamten Schwangerschaft ist so ein optimales Ergebnis zu erreichen: wenig Risiko für die Mutter, ein gesundes Kind und wenig Spätfolgen für die Mutter sowie das Kind.

4.6 Aborte

In der Allgemeinbevölkerung wird die Abortrate mit 10-15 % angegeben, wobei eine Abhängigkeit zu mütterlichem Alter und BMI, Schwangerschaftswoche und Anzahl vorausgegangener Aborte besteht (Wallwiener und Beckmann 2015; Heffner 2004). Laut IVF-Register 2015 betrug die Abortrate des ART-Kollektivs im Schnitt 20 %. Auch hier war die Altersabhängigkeit aufgrund von abnehmender Eizellqualität und -anzahl nachvollziehbar: Bei den unter 35-Jährigen betrug die Abortrate 17 %, während sie bei den über 35-Jährigen auf über 30 % anstieg (Blumenauer et al. 2015).

Die Abortrate in unserer Arbeit betrug 26,6 %, hiervon waren über die Hälfte (68 %) der Aborte biochemische Schwangerschaften. Zählt man die biochemischen Schwangerschaften streng genommen nicht als Abort, bleibt eine Abortrate von 8 %. Die Aborte ereigneten sich im Durchschnitt nach $7 \pm 2,8$ SSW. Die hohe Anzahl an biochemischen Schwangerschaften lässt eine Implantationsstörung als Ursache der Aborte vermuten. Eine Insulinresistenz sowie eine Glukosestoffwechselstörung sind als verstärkende Faktoren einer Implantationsstörung bekannt (Chang et al. 2013; Bals-Pratsch 2015).

4.7 Geburtshilfliches Outcome

Die Geburtenrate von 73,4 % in unserer Studie übertrifft die im IVF-Register errechnete Rate von 72,7 % minimal (Blumenauer et al. 2015). Es zeigte sich in unserer Studie eine Mehrlingsrate von 30 % (29 % Zwillinge, 1 % Drillinge). Diese zeigt sich im Vergleich zur Auswertung des IVF-Registers 2015 von 20 % erhöht (Blumenauer et al. 2015). Allerdings wurde in vorliegender Arbeit keine Embryotransferrate erhoben, so dass der Vergleich zum IVF-Register nur sehr eingeschränkt möglich ist. Die konsequente Durchführung des Transfers von nur einem Embryo bei PCOS-Patientinnen mit bereits präkonzeptionell optimierter Stoffwechselkontrolle kann ein erster Schritt dazu sein, die hohe Mehrlingsrate zu senken.

Die Sectorate ist mit 48 % deutlich erhöht im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung mit 32,9 % (AQUA-Institut 2014).

Im Vergleich zu einem in der Literatur beschriebenen Risiko für Frühgeburtlichkeit von 6-15 % (Ghazeeri et al. 2012), zeigt sich in unserer Studie eine Frühgeburtlichkeit nach SSW von 26,1 % bzw. nach Geburtsgewicht von 31 %. Im Vergleich hierzu verzeichnet das AQUA-Verzeichnis von 2014 8,8 % Frühgeburten nach SSW bzw. 8,4 % nach Geburtsgewicht (AQUA-Institut 2014). Sicherlich lässt sich die hohe Frühgeburtlichkeitsrate in vorliegender Studie auf die erhöhte Mehrlingsrate von 30 % zurückführen. So kann auch die erhöhte Sectorate erklärt werden. Zudem muss auch mit in Betracht gezogen werden, dass Kinderwunschpatientinnen per se durch oftmals hohes Alter, Adipositas oder sich entwickelnden insulinpflichtigen GDM (IDGDM) mit daraus folgender notwendiger Geburtseinleitung am Entbindungstermin ein Risikokollektiv bilden, was ebenfalls mit einer höheren Sectorate assoziiert ist.

Ein Zusammenhang von präkonzeptioneller Insulinresistenz der Mutter mit Frühgeburtlichkeit oder niedrigem Geburtsgewicht des Kindes konnte in vorliegender Studie nicht gezeigt werden. Zudem war keines der Neugeborenen makrosom, was angesichts der hohen GDM-Rate von 50 % mit hiervon 27,7 % IDGDM positiv auffallend ist und als Hinweis für eine gute diabetologische Anbindung der Patientinnen gewertet werden kann. Die Geschlechtsverteilung von 52 % weiblichen Kindern und 48 % männlichen Feten unterscheidet sich nur marginal von der Auswertung des Statistischen Bundesamts, wo 48,7 % der Kinder weiblich und 51,3 % der Kinder männlich waren (AQUA-Institut 2014). Trotz der hohen Frühgeburtlichkeit zeigte sich eine sehr

niedrige Rate an benötigter Intensivtherapie von 9 %, während 91 % der Neugeborenen einen unauffälligen postpartalen Verlauf aufwiesen.

4.8 Metformin

Aufgrund der bestehenden Problematik der Sterilität, der Insulinresistenz sowie der häufigen ART-Behandlungen drohen PCOS-Patientinnen in der Schwangerschaft die dem GDM geschuldeten Schwangerschaftskomplikationen wie Frühabort, fetale Makrosomie bzw. auch small for gestational age (SGA)-Kinder und daraus folgende geburtshilfliche Schwierigkeiten.

Frühzeitige diagnostische und therapeutische Schritte könnten das Risiko für GDM und die damit verbundenen Schwangerschafts- und Langzeitkomplikationen für Mutter und Kind reduzieren. Umstritten ist jedoch immer noch, zu welchem Zeitpunkt der Behandlung und durch welche Maßnahmen diese Schritte erfolgen sollen. Laut internationalen IVF-Empfehlungen wird Metformin als second line Therapie bei adipösen PCOS-Patientinnen mit Kinderwunsch eingesetzt (Christianson et al. 2015; Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored Consensus Workshop Group 2004).

Aufgrund des PCOS wurden 92,2 % aller Patientinnen präkonzeptionell mit Metformin behandelt. 7,8 % aller Patientinnen setzten Metformin wegen Nebenwirkungen ab. Im arithmetischen Mittel wurde Metformin $5,8 \pm 7,3$ Monate eingenommen. 44,5 % der Patientinnen nahmen Metformin weniger als drei Monate ein. Betrachtet man die Abortrate bezogen auf die Metformineinnahmedauer bis zur Follikelpunktion zeigt sich eine höhere Abortrate bei einer Metformineinnahmedauer von weniger als sechs Monaten von 33,3 %. Wurde Metformin länger als sechs Monate eingenommen betrug die Abortrate nur noch 18,5 %. Dieser Zusammenhang war allerdings nicht signifikant. In der Literatur wird in multiplen Studien eine Verbesserung der Implantationsrate, klinischen Schwangerschafts- sowie Lebendgeburtenrate und auch teilweise eine Reduzierung der Abortrate beschrieben. (Christianson et al. 2015; Feng et al. 2015; Palomba et al. 2013; Glueck et al. 2013; Zheng et al. 2013; Kjotrod et al. 2011; Nawaz und Rizvi 2010). Andere Autoren verneinen einen signifikanten Einfluss von Metformin auf die Abortrate (Tso et al. 2015; Morin-Papunen et al. 2012; Xiao et al. 2012).

Unter der Annahme, dass ein verbesserter Glukose- und Insulinhaushalt durch Metformin in die Follikulogenese eingreifen und damit die Eizellqualität verbessern könnte, erscheint es verständlich, dass eine längere Einnahmedauer positive Effekte erzielt. Alleine die der Initiationsphase folgende Entwicklungsphase der Eizelle, in der besonders energieaufwendige Prozesse wie Wachstum, Selektion und Maturation der Eizelle erfolgen, dauert ca. drei Monate (Williams und Erickson 2000). Bei länger durchgeführter Therapie wird bereits früher in den Entwicklungszyklus der Eizelle eingegriffen werden und somit können langfristig Erfolge erzielt werden. Eine Verbesserung der Embryoqualität durch Metformin ist bereits beschrieben (Pohl K. et al. 2015).

Es scheint sich aus vorliegender Arbeit ableiten zu lassen, dass Metformin eine präkonzeptionelle Hilfe zur erfolgreichen Implantation ist. In der vorliegenden Studie ist die Reduktion der Abortrate durch Metformin zwar statistisch nicht signifikant, jedoch zeigt sich eine deutliche Tendenz, dass eine längerfristige Metformintherapie einen positiven Einfluss auf die Implantation haben könnte. Wie die Ergebnisse der Studie zeigen treten die Aborte meist in frühester Schwangerschaft auf. Dies kann möglicherweise auf Einnistungsstörungen zurückgeführt werden. Eine längere Metformineinnahme über den positiven Schwangerschaftstest hinaus könnte möglicherweise die Einnistung verbessern und so die Rate der erfolgreichen Einnistung und damit klinischen Schwangerschaft verbessern bzw. die Rate der Frühaborte vermindern.

Eine in der Literatur beschriebene Reduktion der Frühgeburtslichkeit durch Metformin bestätigt sich in der vorliegenden Studie nicht (Zheng et al. 2013; Vanky et al. 2012; Vanky et al. 2010). Allerdings bleibt hier die hohe Mehrlingsrate als Einflussfaktor auf die hohe Rate an Frühgeburtslichkeit zu beachten.

Betrachtet man den Einfluss von Metformin auf die Schwangerschaftsrate, so zeigt sich eine Verbesserung der Schwangerschaftsrate bei längerer Einnahmedauer von Metformin. Bei einer Einnahmedauer von \leq drei Monaten wurden 56 % der Patientinnen mit ART-Behandlung schwanger, bei einer Einnahmedauer von drei bis sechs Monaten 63,3 % und bei einer Einnahmedauer von sechs bis 12 Monaten wurden mit 76,9 % sogar statistisch signifikant ($p = 0,046$) mehr Patientinnen schwanger. Dass bei den Patientinnen, die Metformin länger als 12 Monate einnahmen nur noch 41,2 % schwanger wurden, mag daran liegen, dass möglicherweise bei diesen Patientinnen weitere Risikofaktoren für Sterilität vorlagen. Wenn trotz langwieriger Therapie mit Metformin bis zur ART-Behandlung keine Schwangerschaft eintritt, könnte die Ursache

der Sterilität entweder nicht im Glukosestoffwechsel liegen oder eine so komplexe Glukosestoffwechselstörung vorliegen, dass die Therapie mit Metformin allein nicht potent genug zu sein scheint.

In der vorliegenden Studie lässt sich kein signifikanter Einfluss von Metformin auf die Reduzierung der GDM-Rate aufzeigen. Dies entspricht den Studien von Vanky, Zhuo und Glueck (Vanky et al. 2012; Zhuo et al. 2014; Glueck et al. 2013). Es zeigte sich sogar ein signifikant positiver Zusammenhang von Metformineinnahmedauer größer drei Monaten und dem Eintritt eines GDM ($p = 0,036$). Allerdings zeigte sich, dass eine längere Einnahmedauer von Metformin tendenziell die GDM-Rate senken könnte: Die Patientinnen, die Metformin länger als 12 Monate einnahmen, entwickelten weniger GDM als die Patientinnen, die Metformin ≤ 12 Monate einnahmen. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant. Eine ausreichend lange präkonzeptionelle Einnahmedauer von Metformin bei PCOS könnte möglicherweise protektiv für die Entwicklung eines GDM sein. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass im Rahmen einer ART-Behandlung bei PCOS-Patientinnen eine frühzeitige Therapie mit Metformin angezeigt sein kann, die besonders bei langwierigen Verläufen zum Erfolg führen kann. Allerdings ist zu bedenken, dass die Patientinnenkohorte, die Metformin länger als 12 Monate einnahm, möglicherweise auch zu einem speziellen Risikokollektiv der Sterilitätspatientinnen gehört und somit möglicherweise der Glukosestoffwechsel nicht die Hauptproblematik der vorhandenen Sterilität darstellt.

Wenn auch eine Verbesserung der Schwangerschaftsrate durch eine längere Metformineinnahmedauer in dieser Studie nur begrenzt gezeigt werden konnte, so scheint doch eine längere Einnahmedauer protektiv für die Entwicklung eines GDM zu sein. Inwiefern Metformin als therapeutische Maßnahme bei bereits eingetretenem GDM fungieren kann, wurde in dieser Studie nicht untersucht. Einige Studien, in denen Metformin während der gesamten Schwangerschaft verabreicht wurde, beschrieben eine Reduktion der GDM-Rate (Leo et al. 2011; Khattab et al. 2011) oder erachteten Metformin als Therapie des GDM dem Insulin gleichwertig (Spaulonci et al. 2013; Niromanesh et al. 2012; Sinai Talaulikar et al. 2016). Mit Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung des Metformins wird aktuell versucht den Plasmaspiegel bei gleicher Wirkung auf die Glukosehomöostase niedrig zu halten und somit die Auswirkungen auf den Feten zu minimieren (Gray et al. 2017).

Zusammenfassend scheinen insbesondere PCOS-Patientinnen von der Metformin-Intervention und der ART-Behandlung in stoffwechselkontrollierten Zyklen zu profitieren. Da PCOS als Krankheitsbild vor allem Störungen im Metabolismus der Frau hervorruft, ist eine engmaschige Betreuung prä- und perikonzeptionell bei ART-Behandlung sowie weiterführend während der gesamten Schwangerschaft notwendig. Hierfür ist dringend eine sensitive Diagnostik nötig. Bereits präkonzeptionell waren im Studienkollektiv durch die strengen diagnostischen Kriterien unserer empirischen Definition Regulationsstörungen im Glukosestoffwechsel mit 65,1 % (davon 11,2% Prädiabetes) und bei 86,2 % eine Insulinresistenz nachweisbar (davon 53,9 % nur HOMA und ISI auffällig). Unter engmaschiger Stoffwechselkontrolle mit BZ-Selbstmessung und diabetologischer Anbindung konzipierten 61,4 % der PCOS-Patientinnen unserer ART-Kohorte (n = 153) im ersten IVF- oder ICSI-Zyklus. Die zusätzliche Therapie mit Metformin konnte wahrscheinlich dazu beitragen das Mikromilieu der Eizellen zu verbessern. Bei einer Metformin-Einnahmedauer von mindestens 6 Monaten war die Schwangerschaftsrate mit 76,9 % am höchsten und die Abortrate mit 18,5 % gegenüber 33,3 % bei kürzerer Einnahmedauer um fast 50 % niedriger. So konnte bei Patientinnen, die schlechteste Voraussetzungen mitbrachten, bestmögliche Ergebnisse erzielt werden.

5. Zusammenfassung

- Das PCOS ist die häufigste endokrine Erkrankung von Frauen im reproduktionsfähigen Alter. In vorliegender Studie zeigt sich eine Inzidenz von 14,7 % im Gesamtkollektiv. Die mit ihm assoziierte Sterilität ist zu einem großen Anteil auf Störungen im Glukosestoffwechsel zurückzuführen.
- Sterilitätsfaktoren wie der BMI haben auch auf PCOS-Patientinnen einen erheblichen Einfluss. Die entsprechende Behandlung dieser Sterilitätsfaktoren kann eine verbesserte Schwangerschaftsrate bewirken und trägt zu einem exzellenten Outcome bei. Allerdings hatten die meisten Patientinnen in der vorgelegten Untersuchung ein Normalgewicht.
- Der Zusammenhang von mütterlichem Alter und Eintritt einer Schwangerschaft zeigte sich in unserer Studie signifikant.
- Eine präkonzeptionelle Glukosestoffwechselstörung zeigte sich nach WHO-Definition bei 11,2 % der Patientinnen. Mit der empirischen Definition ließ sich dagegen ein Anteil von 65,1 % errechnen. Eine präkonzeptionelle Insulinresistenz wurde nach der bekannten Definition bei 53,9 % der Patientinnen diagnostiziert. Nach der empirischen Definition beträgt der Anteil sogar 86,2 %. Somit ist die Beurteilung der Stoffwechseldaten nach den empirischen Grenzwerten notwendig, um mit ausreichender Sensitivität die metabolischen präkonzeptionellen Störungen bei PCOS zu erkennen und auch entsprechend zu behandeln.
- Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen präkonzeptioneller Insulinresistenz nach der bekannten Definition und dem BMI.
- Die GDM-Rate betrug in der vorliegenden Studie 50 %. 91,5 % der Patientinnen zeigten bereits in der Frühschwangerschaft auffällige Glukosewerte im Sinne eines früheinsetzenden GDM (FREGDM). Bei 34 % der Patientinnen wurde die Glukosetoleranzstörung bereits zum Zeitpunkt des Embryotransfers festgestellt.

- 6,4 % aller Patientinnen entwickelten einen manifesten DM in der Schwangerschaft, davon 50 % bereits zum Zeitpunkt des Embryotransfers.
- Nach der bekannten Definition wurden 60 % der Patientinnen, die einen GDM entwickelten, präkonzeptionell mit Feststellung einer Glukosestoffwechselstörung und/oder einer Insulinresistenz als Risikokollektiv erfasst. Nach der empirischen Definition wurden hingegen 87,2 % der Patientinnen und alle Patientinnen, die einen manifesten DM entwickelten, präkonzeptionell als Risikokollektiv erfasst.
- Die Anwendung der empirischen Definition kann ein erster Schritt dazu sein, noch engmaschiger den Glukosestoffwechsel dieser Risikopatientinnen zu kontrollieren, um durch frühzeitige Therapie im ART-Zyklus ein verbessertes Schwangerschaftsergebnis zu erzielen. Gerade die Glukosedynamikstörung ist mit einem Anteil von 47,4 % im Studienkollektiv ein wichtiger prädiktiver Parameter, der beim gängigen Screening bisher nicht erhoben wird.
- Mit einer Geburtenrate von 73,4 % und 91 % unauffälligen Neugeborenen zeigt sich ein sehr gutes geburtshilfliches Outcome in vorliegender Studie.
- Die vergleichbar hohe Mehrlingsrate von 30 % und Frühgeburtsrate von 26,1 % nach SSW bzw. 31 % nach Geburtsgewicht in dieser Studie können eine Erklärung für die vergleichbar hohe Sectiorate mit 48 % sein. Durch konsequente Umsetzung des Transfers von nur einem Embryo und eine weitere Optimierung der unverzüglichen diabetologischen Behandlung ist eine Verbesserung des Outcomes zu erwarten.
- 92,2 % der Patientinnen wurden präkonzeptionell mit Metformin behandelt. Die Schwangerschaftsrate ist am höchsten nach 6- bis 12-monatiger Vorbehandlung mit Metformin. Eine längere Metformineinnahmedauer scheint sich tendenziell verbessernd auf die Abort-, Schwangerschafts- und GDM-Rate auszuwirken.

- Aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie lässt sich ableiten, wie wichtig es ist, den Zuckerstoffwechsel der Patientinnen bereits ab Schwangerschaftsbeginn zu prüfen, um ein optimales Outcome zu gewährleisten. Mit frühzeitiger Diagnose, guter Schulung der Patientinnen bezüglich Ernährung und Bewegung schon präkonzeptionell sowie diabetologischer Anbindung während der gesamten Schwangerschaft ist so ein optimales Ergebnis zu erreichen: Ein gesundes Kind und wenig Risiko und Spätfolgen für die Patientin und die nächste Generation.

6. Abkürzungsverzeichnis

AES	Androgen Excess Society
AI	Autoimmunthyreoiditis
AFC	Antrale Follikelcount
ALL	Akute myeloische Leukämie
AMH	Anti-Müller-Hormon
AMP	Adenosin-Myo-Phosphat
ART	Assistierte Reproduktionstechnik
AUC	Area under the curve
HCG	humanes Choriongonadotropin
BMI	Body-Mass-Index
CC	Clomifen-Citrat
CI	Koinzidenzintervall
DHEAS	Dihydroepiandrosteron-Sulfat
DM	Diabetes mellitus
eD	Empirische Definition
ELBW	Extremely low birth weight
EM-Ca	Endometrium-Karzinom
ET-oGTT	Oraler Glukosetoleranztest zum Zeitpunkt des Embryotransfers
ET	Embryonentransfer
FBN 3	Fibrillin 3-Gen
FGF 19	Fibroblast growth factor 19
FREGDM	Früh einsetzender Gestationsdiabetes
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
GDM	Gestationsdiabetes
GSS	Glukosestoffwechselstörung
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes
HDL	High-density lipoprotein
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment-Index
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IDGDM	Insulinbehandelter Gestationsdiabetes

IGF	Insulin-like growth factors
IGF-BP	Insulin-like growth factor binding protein
IGT	Impaired Glucose Tolerance
IR	Insulinresistenz
ISI	Insulin sensitivity index
IUI	Intrauterine Insemination
IVF	In vitro-Fertilisation
KHK	Koronare Herzkrankheit
LBW	Low birth weight
LH	Luteinisierendes Hormon
LOD	Laparoscopic ovarian diathermy
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
OHSS	Ovarielles Überstimulationssyndrom
OR	Odds ratio
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCO	Polyzystische Ovarien
PCOS	Polyzystisches Ovarsyndrom
PKA	Proteinkinase A
RR	Riva Rocci
SD-AK	Schilddrüsen-Antikörper
SGA	small for gestational age
SHBG	Sex hormone-binding globulin
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
TNF α	Tumornekrosefaktor α
TGF β	Transforming growth factor β
VLBW	Very low birth weight
VLDL	Very low density lipoprotein
VNTR	Variable Number Tandem Repeat
WHO	World Health Organization

7. Literaturverzeichnis

Abholz, H.-H.; Egidi, G.; Gries, A.; Haller, N.; Landgraf, R.; Loskill, H.; Matthaei, S., Müller, U.A.; Spranger, J., Suchowerskyj, A., Toeller, M. (2013): Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung. Hg. v. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wis. Online verfügbar unter http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie, zuletzt geprüft am 08.08.2018.

Achard EC; Thiers J. (1921): Le virilisme pileire et son association à l'insuffisance glycotique (diabète des femmes à barbe). *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, Paris 3 sér, 86., S. 51–56.

AQUA-Institut (2014): Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2014. Online verfügbar unter https://www.sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2014/bu_Gesamt_16N1-GEBH_2014.pdf, zuletzt geprüft am 06.08.2018.

Arabin, B.; Stupin, J. H. (2014): Overweight and Obesity before, during and after Pregnancy: Part 2: Evidence-based Risk Factors and Interventions. In: *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 74 (7), S. 646–655. DOI: 10.1055/s-0034-1368462.

Ashrafi, Mahnaz; Sheikhan, Fatemeh; Arabipoor, Arezoo; Hosseini, Roya; Nourbakhsh, Fereshteh; Zolfaghari, Zahra (2014): Gestational diabetes mellitus risk factors in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). In: *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 181, S. 195–199. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.07.043.

Asmus B. (2017): Die Bedeutung der Insulinresistenz in der Schwangerschaft und beim Gestationsdiabetes. Dissertation. Freie Universität Berlin. Medizinische Fakultät Charite. Online verfügbar unter http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000021712/Diss_BAsmus.pdf;jsessionid=6CC67CD56FDB578108D9017642479350?hosts=, zuletzt geprüft am 06.08.2018.

Azziz, Ricardo; Carmina, Enrico; Chen, ZiJiang; Dunaif, Andrea; Laven, Joop S. E.; Legro, Richard S. et al. (2016): Polycystic ovary syndrome. In: *Nature reviews. Disease primers* 2, S. 16057. DOI: 10.1038/nrdp.2016.57.

Azziz, Ricardo; Carmina, Enrico; Dewailly, Didier; Diamanti-Kandarakis, Evanthia; Escobar-Morreale, Hector F.; Futterweit, Walter et al. (2009): The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. In: *Fertility and sterility* 91 (2), S. 456–488. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.035.

Badawy, Ahmed; Elnashar, Abubaker (2011): Treatment options for polycystic ovary syndrome. In: *International journal of women's health* 3, S. 25–35. DOI: 10.2147/IJWH.S11304.

Balen, Adam H.; Morley, Lara C.; Misso, Marie; Franks, Stephen; Legro, Richard S.; Wijeyaratne, Chandrika N. et al. (2016): The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. In: *Human reproduction update*. DOI: 10.1093/humupd/dmw025.

Bals-Pratsch, M. (2015): Frauengesundheitliche Aspekte im Kontext der Reproduktionsmedizin. In: Birgit Mayer-Lewis und Marina Rupp (Hg.): *Der unerfüllte Kinderwunsch. Interdisziplinäre Perspektiven*. Opladen: Budrich, S. 39–60.

Bals-Pratsch, M.; Fill Malfertheiner, S. (2017): Glukosestoffwechsel und assistierte Reproduktion. In: *Gynäkologische Endokrinologie* 15 (2), S. 108–115. DOI: 10.1007/s10304-017-0134-2.

Bals-Pratsch, M.; Grosser, B.; Seifert, B.; Ortmann, O.; Seifarth, C. (2011): Early onset and high prevalence of gestational diabetes in PCOS and insulin resistant women before and after assisted reproduction. In: *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 119 (6), S. 338–342. DOI: 10.1055/s-0030-1269883.

Bals-Pratsch, M.; Ortmann, O. (2011): Rezidivierende Aborte – Diagnostik und Therapie. Leserbrief. In: *Frauenarzt* (52), S. 480–481.

Battaglia, Cesare; Regnani, Giorgia; Mancini, Fulvia; Iughetti, Lorenzo; Flamigni, Carlo; Venturoli, Stefano (2002): Polycystic ovaries in childhood: a common finding in daughters of PCOS patients. A pilot study. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 17 (3), S. 771–776.

Bertoldo, Michael J.; Faure, Melanie; Dupont, Joelle; Froment, Pascal (2014): Impact of metformin on reproductive tissues: an overview from gametogenesis to gestation. In: *Annals of translational medicine* 2 (6), S. 55. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.04.

- Bhat, Mamta; K N, Ramesha; Sarma, Sankara P.; Menon, Sangeetha; C V, Sowmini; S, Ganesh Kumar (2010): Determinants of gestational diabetes mellitus: A case control study in a district tertiary care hospital in south India. In: *International journal of diabetes in developing countries* 30 (2), S. 91–96. DOI: 10.4103/0973-3930.62599.
- Bhide, Priya; Homburg, Roy (2016): Anti-Mullerian hormone and polycystic ovary syndrome. In: *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.03.004.
- Bischoff, S. (2015): Adipositas im Erwachsenenalter. In: *Aktuel Ernährungsmed* 40 (03), S. 147–178. DOI: 10.1055/s-0034-1387650.
- Blasi, M.; Nusser, H.; Zietz, B.; Seifert, B.; Bals-Pratsch, M. (2008): Insulinresistenz und Inzidenz eines Gestationsdiabetes bei Kinderwunschpatientinnen mit und ohne PCO-Syndrom. In: *Geburtsh Frauenheilk* 68 (1), S. 62–68. DOI: 10.1055/s-2007-989414.
- Blumenauer, V.; Czeromin, U.; Fiedler, K.; Gnoth, C.; Happel, L.; Krüssel, J.-S.; Kupka, M. (2015): Deutsches IVF Register, Jahrbuch 2015. In: *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie - Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology* 13. Jahrgang (Sonderheft 1/2016). Online verfügbar unter www.deutsches-ivf-register.de, zuletzt geprüft am 06.08.2018.
- Blumenauer, V.; Czeromin, U.; Fiedler, K.; Gnoth, C.; Happel, L.; Krüssel, J.-S.; Kupka, M. (2016): Deutsches IVF Register, Jahrbuch 2014. In: *Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology* 12. Jahrgang (Sonderheft 1/2016). Online verfügbar unter www.deutsches-ivf-register.de, zuletzt geprüft am 06.08.2018.
- Blumenauer, V.; Czeromin, U.; Fiedler, K.; Gnoth, C.; Krüssel, J.-S.; Kupka, M.; Ott, A. (2017): Deutsches IVF Register, Jahrbuch 2016. In: *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie - Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology* 14. Jahrgang (Sonderheft 1/2017). Online verfügbar unter www.deutsches-ivf-register.de, zuletzt geprüft am 06.08.2018.
- Bundesarbeitsgericht (2015): Urteil vom 26.3.2015, 2 AZR 237/14. Online verfügbar unter <http://juris.bundesarbeitsgericht.de/cgi-bin/rechtsprechung/document.py?Gericht=bag&Art=en&nr=18048>, zuletzt geprüft am 06.08.2018.
- Capula, Carmelo; Chiefari, Eusebio; Vero, Anna; Foti, Daniela P.; Brunetti, Antonio; Vero, Raffaella (2014): Prevalence and predictors of postpartum glucose intolerance in Italian women with gestational diabetes mellitus. In: *Diabetes research and clinical practice* 105 (2), S. 223–230. DOI: 10.1016/j.diabres.2014.05.008.
- Carmina, Enrico; Azziz, Ricardo (2006): Diagnosis, phenotype, and prevalence of polycystic ovary syndrome. In: *Fertility and sterility* 86 Suppl 1, S7-8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.03.012.
- Carnevale Schianca, Gian Piero; Sainaghi, Pier Paolo; Castello, Luigi; Rapetti, Rachele; Limoncini, Anna Maria; Bartoli, Ettore (2006): Comparison between HOMA-IR and ISI-gly in detecting subjects with the metabolic syndrome. In: *Diabetes/metabolism research and reviews* 22 (2), S. 111–117. DOI: 10.1002/dmrr.560.
- Carpenter, M. W.; Coustan, D. R. (1982): Criteria for screening tests for gestational diabetes. In: *American journal of obstetrics and gynecology* 144 (7), S. 768–773.
- Cassina, Matteo; Dona, Marta; Di Gianantonio, Elena; Litta, Pietro; Clementi, Maurizio (2014): First-trimester exposure to metformin and risk of birth defects. A systematic review and meta-analysis. In: *Human reproduction update* 20 (5), S. 656–669. DOI: 10.1093/humupd/dmu022.
- Chang, Eun M.; Han, Ji E.; Seok, Hyun H.; Lee, Dong R.; Yoon, Tae K.; Lee, Woo S. (2013): Insulin resistance does not affect early embryo development but lowers implantation rate in in vitro maturation-in vitro fertilization-embryo transfer cycle. In: *Clinical endocrinology* 79 (1), S. 93–99. DOI: 10.1111/cen.12099.
- Christianson, Mindy S.; Wu, Harold; Zhao, Yulian; Yemini, Matan; Leong, Milton; Shoham, Zeev (2015): Metformin use in patients undergoing in vitro fertilization treatment: results of a worldwide web-based survey. In: *Journal of assisted reproduction and genetics* 32 (3), S. 401–406. DOI: 10.1007/s10815-014-0414-x.
- Class, Helena (2017): Spontankonzeption vor geplanter Assistierter Reproduktionstechnik (ART): Inzidenz und Outcome. Dissertationsschrift Universität Regensburg. Online verfügbar unter <https://pub.uni-regensburg.de/35554/1/Spontankonzeption%20vor%20geplanter%20ART.pdf>, zuletzt geprüft am 06.08.2018.
- Codner, Ethel; Eyzaguirre, Francisca C.; Iniguez, German; Lopez, Patricia; Perez-Bravo, Francisco; Torrealba, Isabel M.; Cassorla, Fernando (2011): Ovulation rate in adolescents with type 1 diabetes mellitus. In: *Fertility and sterility* 95 (1), 197-202, 202.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.10.041.
- Cook, Heather; Brennan, Kathleen; Azziz, Ricardo (2011): Reanalyzing the modified Ferriman-Gallwey score: is there a simpler method for assessing the extent of hirsutism? In: *Fertility and sterility* 96 (5), 1266-70.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.08.022.

- Crisosto, Nicolas; Echiburru, Barbara; Maliqueo, Manuel; Perez, Virginia; Ladron de Guevara, Amanda; Preisler, Jessica et al. (2012): Improvement of hyperandrogenism and hyperinsulinemia during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: possible effect in the ovarian follicular mass of their daughters. In: *Fertility and sterility* 97 (1), S. 218–224. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.10.002.
- Cupisti, S.; Kajaia, N.; Dittrich, R.; Duezenli, H.; Beckmann, M.; Mueller, A. (2008): BMI and Ovarian Function are Associated with Endocrine and Metabolic Abnormalities in Women with PCO-Syndrome – Metabolic risks in hyperandrogenic women. In: *Geburtsh Frauenheilk* 68 (S 01). DOI: 10.1055/s-0028-1089022.
- deutsches statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2013): Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. Ergebnisse des Mikrozensus 2013. Hg. v. Statistisches Bundesamt Wiesbaden. Online verfügbar unter https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile, zuletzt geprüft am 06.08.2018.
- Dittrich, R.; Lotz, L.; Schneider, H.; Hoffmann, I.; Beckmann, M. (2015): Aktuelle Methoden und Herausforderungen in der Reproduktionsmedizin. In: Birgit Mayer-Lewis und Marina Rupp (Hg.): *Der unerfüllte Kinderwunsch. Interdisziplinäre Perspektiven*. Opladen: Budrich, S. 17–38.
- Dunaif, A. (1997): Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. In: *Endocrine reviews* 18 (6), S. 774–800. DOI: 10.1210/edrv.18.6.0318.
- Dunaif, Andrea (2006): Insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. In: *Fertility and sterility* 86 Suppl 1, S13-4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.04.011.
- Duranteau, L.; Lefevre, P.; Jeandidier, N.; Simon, T.; Christin-Maitre, S. (2010): Should physicians prescribe metformin to women with polycystic ovary syndrome PCOS? In: *Annales d'endocrinologie* 71 (1), S. 25–27. DOI: 10.1016/j.ando.2009.12.005.
- Duttge, Gunnar; Zoll, Barbara; Lipp, Volker; Engel, Wolfgang (2010): Heterologe Insemination - Aktuelle Lage und Reformbedarf aus interdisziplinärer Perspektive. s.l.: Universitätsverlag Göttingen (8). Online verfügbar unter <http://www.oapen.org/search?identifizier=610181>, zuletzt geprüft am 06.08.2018.
- Europäischer Gerichtshof (2008): Europäischer Gerichtshof 26.02.2008. Rechtssache C-506/06, ECLI:EU:C:2008:119. Online verfügbar unter http://eur-lex.europa.eu/legal-content/de/TXT/PDF/?uri=uriserv%3A0J.C._2008.092.01.0007.01.DEU, zuletzt geprüft am 06.08.2018.
- Fadl, H. E.; Ostlund, I. K. M.; Magnuson, A. F. K.; Hanson, U. S. B. (2010): Maternal and neonatal outcomes and time trends of gestational diabetes mellitus in Sweden from 1991 to 2003. In: *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 27 (4), S. 436–441. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.02978.x.
- Fatima, Syeda Sadia; Alam, Faiza; Chaudhry, Bushra; Khan, Taseer Ahmed (2016): Elevated levels of chemerin, leptin, and interleukin-18 in gestational diabetes mellitus. In: *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, S. 1–6. DOI: 10.1080/14767058.2016.1199671.
- Feng, Li; Lin, Xiao-Fang; Wan, Zhi-Hua; Hu, Dan; Du, Yu-Kai (2015): Efficacy of metformin on pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. In: *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 31 (11), S. 833–839. DOI: 10.3109/09513590.2015.1041906.
- Fill Malfertheiner, Sara; Gutknecht, Dagmar; Bals-Pratsch, Monika (2017): Preconception Optimization of Glucose and Insulin Metabolism in Women Wanting to Conceive - High Rate of Spontaneous Conception Prior to Planned Assisted Reproduction. In: *Geburtshilfe Frauenheilkd* 77 (12), S. 1312–1319. DOI: 10.1055/s-0043-122279.
- Fink, Sandra (2008): Outcome von Patientinnen mit Polyzystischem Ovar-Syndrom (PCOS) und Einfluss von Metformin im Rahmen der assistierten Reproduktion. Dissertation. Online verfügbar unter https://edoc.ub.uni-muenchen.de/9675/1/Fink_Sandra.pdf, zuletzt geprüft am 06.08.2018.
- Fobker, Manfred (2014): Stability of glucose in plasma with different anticoagulants. In: *Clinical chemistry and laboratory medicine* 52 (7), S. 1057–1060. DOI: 10.1515/cclm-2013-1049.
- Foretz, Marc; Hebrard, Sophie; Leclerc, Jocelyne; Zarrinpashneh, Elham; Soty, Maud; Mithieux, Gilles et al. (2010): Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. In: *The Journal of clinical investigation* 120 (7), S. 2355–2369. DOI: 10.1172/JCI40671.

- Forslund, Kristoffer; Hildebrand, Falk; Nielsen, Trine; Falony, Gwen; Le Chatelier, Emmanuelle; Sunagawa, Shinichi et al. (2017): Corrigendum. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. In: *Nature* 545 (7652), S. 116. DOI: 10.1038/nature22318.
- Franks, S.; Gharani, N.; Waterworth, D.; Batty, S.; White, D.; Williamson, R.; McCarthy, M. (1997): The genetic basis of polycystic ovary syndrome. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 12 (12), S. 2641–2648.
- Gambarin-Gelwan, Maya; Kinkhabwala, Sanjiv V.; Schiano, Thomas D.; Bodian, Carol; Yeh, Hsu-Chong; Futterweit, Walter (2007): Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. In: *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 5 (4), S. 496–501. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.10.010.
- Gascon, F.; Valle, M.; Martos, R.; Ruz, F. J.; Rios, R.; Montilla, P.; Canete, R. (2000): Sex hormone-binding globulin as a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance in obese children. In: *European journal of endocrinology* 143 (1), S. 85–89.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung. in Kraft getreten am 20. Juli 2016. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1223/Mu-RL_2016-04-21_iK-2016-07-20.pdf, zuletzt geprüft am 06.08.2018.
- Genazzani, Alessandro D.; Ricchieri, Federica; Lanzoni, Chiara (2010): Use of metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. In: *Women's health (London, England)* 6 (4), S. 577–593. DOI: 10.2217/whe.10.43.
- Getahun, Darios; Fassett, Michael J.; Jacobsen, Steven J. (2010): Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies. In: *American journal of obstetrics and gynecology* 203 (5), 467.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.05.032.
- Ghazeeri, Ghina S.; Nassar, Anwar H.; Younes, Zeina; Awwad, Johnny T. (2012): Pregnancy outcomes and the effect of metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome: an overview. In: *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 91 (6), S. 658–678. DOI: 10.1111/j.1600-0412.2012.01385.x.
- Glueck, Charles J.; Goldenberg, Naila; Pranikoff, Joel; Khan, Zia; Padda, Jagjit; Wang, Ping (2013): Effects of metformin-diet intervention before and throughout pregnancy on obstetric and neonatal outcomes in patients with polycystic ovary syndrome. In: *Current medical research and opinion* 29 (1), S. 55–62. DOI: 10.1185/03007995.2012.755121.
- Glueck, Charles J.; Salehi, Marzieh; Sieve, Luann; Wang, Ping (2006): Growth, motor, and social development in breast- and formula-fed infants of metformin-treated women with polycystic ovary syndrome. In: *The Journal of pediatrics* 148 (5), S. 628–632. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.01.011.
- Gnoth, C.; Schuring, A. N.; Friol, K.; Tigges, J.; Mallmann, P.; Godehardt, E. (2008): Relevance of anti-Müllerian hormone measurement in a routine IVF program. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 23 (6), S. 1359–1365. DOI: 10.1093/humrep/den108.
- Gnoth, Christian; Roos, Judith; Broomhead, David; Schiffner, Julia; Godehardt, Erhard; Freundl, Gunter; Johnson, Sarah (2015): Antimüllerian hormone levels and numbers and sizes of antral follicles in regularly menstruating women of reproductive age referenced to true ovulation day. In: *Fertility and sterility* 104 (6), 1535-43.e1-4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.027.
- Gray, Susan G.; McGuire, Treasure M.; Cohen, Neale; Little, Peter J. (2017): The emerging role of metformin in gestational diabetes mellitus. In: *Diabetes, obesity & metabolism* 19 (6), S. 765–772. DOI: 10.1111/dom.12893.
- Haase, M.; Willenberg, H. S. (2013): Hyperandrogenämie. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 138 (49), S. 2509–2511. DOI: 10.1055/s-0033-1359869.
- Heffner, Linda J. (2004): Advanced maternal age--how old is too old? In: *The New England journal of medicine* 351 (19), S. 1927–1929. DOI: 10.1056/NEJMp048087.
- Helmer, H. (2007): Definition in der Geburtshilfe, Frühgeburt Totgeburt und Fehlgeburt. In: *Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe* 25 (1), S. 7–8. Online verfügbar unter <https://www.kup.at/kup/pdf/6312.pdf>, zuletzt geprüft am 06.08.2018.
- Herring, Sharon J.; Oken, Emily; Rifas-Shiman, Sheryl L.; Rich-Edwards, Janet W.; Stuebe, Alison M.; Kleinman, Ken P.; Gillman, Matthew W. (2009): Weight gain in pregnancy and risk of maternal hyperglycemia. In: *American journal of obstetrics and gynecology* 201 (1), 61.e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.01.039.
- Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Research Group (2008): Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome. In: *New England Journal of Medicine* (358: 1991-2002).

- Ijas, H.; Vaarasmaki, M.; Saarela, T.; Keravuo, R.; Raudaskoski, T. (2015): A follow-up of a randomised study of metformin and insulin in gestational diabetes mellitus: growth and development of the children at the age of 18 months. In: *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 122 (7), S. 994–1000. DOI: 10.1111/1471-0528.12964.
- Jequier, Eric (2002): Leptin signaling, adiposity, and energy balance. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 967, S. 379–388.
- Joham, A. E.; Ranasinha, S.; Zoungas, S.; Moran, L.; Teede, H. J. (2014): Gestational diabetes and type 2 diabetes in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 99 (3), E447-52. DOI: 10.1210/jc.2013-2007.
- Johnson, T. R. B.; Kaplan, L. K.; Ouyang, P.; Rizza, R. A. (2012): Final Report NIH Evidence-based Methodology workshop on PCOS December 3-5,. Online verfügbar unter <http://prevention.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf>, zuletzt geprüft am 06.08.2018.
- Kalem, M. N.; Kalem, Z.; Gurgan, T. (2017): Effect of metformin and oral contraceptives on polycystic ovary syndrome and IVF cycles. In: *Journal of endocrinological investigation*. DOI: 10.1007/s40618-017-0634-x.
- Keck, Christoph; Segerer, Sabine (2015): Kinderwunschbehandlung in der gynäkologischen Praxis. In: *Frauenheilkunde up2date* 9 (02), S. 113–132. DOI: 10.1055/s-0033-1358125.
- Kern, Reinhard (2016): IVF-Register. Jahresbericht 2016. Hg. v. Bundesministerium für Gesundheit und Frauen Österreich. Wien. Online verfügbar unter https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/3/5/5/CH1094/CMS1340806672582/bericht_ivf-jahresbericht_2016_0fehler.pdf, zuletzt geprüft am 06.08.2018.
- Keskin, Mehmet; Kurtoglu, Selim; Kendirci, Mustafa; Atabek, M. Emre; Yazici, Cevat (2005): Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. In: *Pediatrics* 115 (4), e500-3. DOI: 10.1542/peds.2004-1921.
- Khattab, S.; Mohsen, I. A.; Aboul Foutouh, I.; Ashmawi, H. S.; Mohsen, M. N.; van Wely, M. et al. (2011): Can metformin reduce the incidence of gestational diabetes mellitus in pregnant women with polycystic ovary syndrome? Prospective cohort study. In: *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 27 (10), S. 789–793. DOI: 10.3109/09513590.2010.540600.
- Kjotrod, S. B.; Carlsen, S. M.; Rasmussen, P. E.; Holst-Larsen, T.; Mellembakken, J.; Thurin-Kjellberg, A. et al. (2011): Use of metformin before and during assisted reproductive technology in non-obese young infertile women with polycystic ovary syndrome: a prospective, randomized, double-blind, multi-centre study. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 26 (8), S. 2045–2053. DOI: 10.1093/humrep/der154.
- Kleinwechter, H.; Schäfer-Graf, U.; Bührer, C.; Hoesli, I.; Kainer, F.; Kautzky-Willer, A. et al. (2014): Gestational diabetes mellitus (GDM) diagnosis, therapy and follow-up care: Practice Guideline of the German Diabetes Association(DDG) and the German Association for Gynaecology and Obstetrics (DGGG). In: *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 122 (7), S. 395–405. DOI: 10.1055/s-0034-1366412.
- Kleinwechter, H.; Schäfer-Graf, U. (2016): Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2016. Diabetes und Schwangerschaft, S. 152–160. Online verfügbar unter http://www.diabetesde.org/system/files/documents/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht_2016.pdf, zuletzt geprüft am 06.08.2018.
- Kleinwechter, H.; Schäfer-Graf, U.; Bührer, C.; Hoesli, I.; Kainer, F.; Kautzky-Willer, A. et al. (2011): Leitlinie GDM Endfassung 2011. Online verfügbar unter http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/Gestationsdiabetes_EbLL_Endfassung_2011_08_11_.pdf, zuletzt geprüft am 06.08.2018.
- Kleinwechter, H.; Schäfer-Graf, U.; Bührer, C.; Hoesli, I.; Kainer, F.; Kautzky-Willer, A. et al. (2012): Gestationsdiabetes mellitus (GDM) – Diagnostik, Therapie u. Nachsorge. In: *Diabetologie und Stoffwechsel* 7 (S 02). DOI: 10.1055/s-0032-1325335.
- Kleinwechter, H.; Schäfer-Graf, U.; Bührer, C.; Hoesli, I.; Kainer, F.; Kautzky-Willer, A. et al. (2016): Gestationsdiabetes mellitus (GDM) –Diagnostik, Therapie und Nachsorge. In: *Diabetologie und Stoffwechsel* 11 (S 02), S182-S194. DOI: 10.1055/s-0042-113788.
- Koivunen, Riitta (2001): Endocrine and metabolic changes in women with polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. Oulu (Acta Universitatis Ouluensis. Series D, Medica). Online verfügbar unter <http://julk.tika oulu.fi/Record/isbn951-42-6426-6>, zuletzt geprüft am 06.08.2018.

- Kovo, Michal; Haroutiunian, Simon; Feldman, Noa; Hoffman, Amnon; Glezerman, Marek (2008): Determination of metformin transfer across the human placenta using a dually perfused ex vivo placental cotyledon model. In: *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 136 (1), S. 29–33. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2007.01.013.
- Kupka, M. S.; Ferraretti, A. P.; Mouzon, J. de; Erb, K.; D'Hooghe, T.; Castilla, J. A. et al. (2014): Assisted reproductive technology in Europe, 2010. Results generated from European registers by ESHRE†. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 29 (10), S. 2099–2113. DOI: 10.1093/humrep/deu175.
- Lambrinoudaki, Irene (2011): Cardiovascular risk in postmenopausal women with the polycystic ovary syndrome. In: *Maturitas* 68 (1), S. 13–16. DOI: 10.1016/j.maturitas.2010.09.005.
- Larsen, Ulla (2005): Research on infertility: which definition should we use? In: *Fertility and sterility* 83 (4), S. 846–852. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.11.033.
- Lautatzis, Maria-Elena; Goulis, Dimitrios G.; Vrontakis, Maria (2013): Efficacy and safety of metformin during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome: a systematic review. In: *Metabolism: clinical and experimental* 62 (11), S. 1522–1534. DOI: 10.1016/j.metabol.2013.06.006.
- Legro, Richard S.; Brzyski, Robert G.; Diamond, Michael P.; Coutifaris, Christos; Schlaff, William D.; Casson, Peter et al. (2014): Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. In: *The New England journal of medicine* 371 (2), S. 119–129. DOI: 10.1056/NEJMoal313517.
- Leo, V. de; Musacchio, M. C.; Piomboni, P.; Di Sabatino, A.; Morgante, G. (2011): The administration of metformin during pregnancy reduces polycystic ovary syndrome related gestational complications. In: *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 157 (1), S. 63–66. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.03.024.
- Li, Guanghui; Fan, Ling; Zhang, Li; Zhang, Weiyuan; Huang, Xinghua (2010): Metabolic parameters and perinatal outcomes of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome. In: *Journal of perinatal medicine* 38 (2), S. 141–146. DOI: 10.1515/JPM.2010.034.
- Löffler, G. (1997): Pathophysiologie des Fettgewebes. In: *Deutsches Ärzteblatt* 94 (30), A-2003-2006.
- Magoffin, Denis A. (2006): Ovarian enzyme activities in women with polycystic ovary syndrome. In: *Fertility and sterility* 86 Suppl 1, S9-S11. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.03.015.
- Matsuda, M.; DeFronzo, R. A. (1999): Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. Comparison with the euglycemic insulin clamp. In: *Diabetes care* 22 (9), S. 1462–1470. DOI: 10.2337/diacare.22.9.1462.
- Matsuda M. (2009): Treatment based on the evaluation of insulin resistance and insulin secretion. In: *Medical Practice* (26(4)), S. 569–572.
- Matthews, D. R.; Hosker, J. P.; Rudenski, A. S.; Naylor, B. A.; Treacher, D. F.; Turner, R. C. (1985): Homeostasis model assessment. Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. In: *Diabetologia* 28 (7), S. 412–419.
- Mehnert, H.; Standl, E.; Usadel, K.; Häring, H. (2011): Diabetologie in Klinik und Praxis. 6., vollst. überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Melchior, Hanne; Kurch-Bek, Diana; Mund, Monika (2017): The Prevalence of Gestational Diabetes. In: *Deutsches Ärzteblatt international* 114 (24), S. 412–418. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0412.
- Mensink, G. B. M.; Schienkiewitz, A.; Haftenberger, M.; Lampert, T.; Ziese, T.; Scheidt-Nave, C. (2013): Übergewicht und Adipositas in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56 (5-6), S. 786–794. DOI: 10.1007/s00103-012-1656-3.
- Merriman, L.; Greaves, M. (2006): Testing for thrombophilia. An evidence-based approach. In: *Postgraduate medical journal* 82 (973), S. 699–704. DOI: 10.1136/pgmj.2006.048090.
- Messinis, Ioannis E.; Messini, Christina I.; Anifandis, George; Dafopoulos, Konstantinos (2015): Polycystic ovaries and obesity. In: *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology* 29 (4), S. 479–488. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2014.11.001.
- Metzger, Boyd E.; Buchanan, Thomas A.; Coustan, Donald R.; Leiva, Alberto de; Dunger, David B.; Hadden, David R. et al. (2007): Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. In: *Diabetes care* 30 Suppl 2, S251-60. DOI: 10.2337/dc07-s225.

- Metzger, Boyd E.; Gabbe, Steven G.; Persson, Bengt; Buchanan, Thomas A.; Catalano, Patrick A.; Damm, Peter et al. (2010): International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. In: *Diabetes care* 33 (3), S. 676–682. DOI: 10.2337/dc09-1848.
- Miller, Russell A.; Chu, Qingwei; Xie, Jianxin; Foretz, Marc; Viollet, Benoit; Birnbaum, Morris J. (2013): Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP. In: *Nature* 494 (7436), S. 256–260. DOI: 10.1038/nature11808.
- Morin-Papunen, Laure; Rantala, Anni S.; Unkila-Kallio, Leila; Tiitinen, Aila; Hippelainen, Maritta; Perheentupa, Antti et al. (2012): Metformin improves pregnancy and live-birth rates in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 97 (5), S. 1492–1500. DOI: 10.1210/jc.2011-3061.
- Mumm, Hanne; Kamper-Jorgensen, Mads; Nybo Andersen, Anne-Marie; Glintborg, Dorte; Andersen, Marianne (2013): Birth weight and polycystic ovary syndrome in adult life: a register-based study on 523,757 Danish women born 1973-1991. In: *Fertility and sterility* 99 (3), S. 777–782. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.11.004.
- Naderpoor, Negar; Shorakae, Soulmaz; Courten, Barbora de; Misso, Marie L.; Moran, Lisa J.; Teede, Helena J. (2015): Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. Systematic review and meta-analysis. In: *Human reproduction update* 21 (5), S. 560–574. DOI: 10.1093/humupd/dmv025.
- Nandi, Anindita; Poretsky, Leonid (2013): Diabetes and the female reproductive system. In: *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 42 (4), S. 915–946. DOI: 10.1016/j.ecl.2013.07.007.
- Nathan, David M.; Buse, John B.; Davidson, Mayer B.; Ferrannini, Ele; Holman, Rury R.; Sherwin, Robert; Zinman, Bernard (2009): Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. In: *Diabetes care* 32 (1), S. 193–203. DOI: 10.2337/dc08-9025.
- Nawaz, Fauzia Haq; Khalid, Roha; Naru, Tahira; Rizvi, Javed (2008): Does continuous use of metformin throughout pregnancy improve pregnancy outcomes in women with polycystic ovarian syndrome? In: *The journal of obstetrics and gynaecology research* 34 (5), S. 832–837. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2008.00856.x.
- Nawaz, Fauzia Haq; Rizvi, Javed (2010): Continuation of metformin reduces early pregnancy loss in obese Pakistani women with polycystic ovarian syndrome. In: *Gynecologic and obstetric investigation* 69 (3), S. 184–189. DOI: 10.1159/000268051.
- Nestler, J. E. (1993): Sex hormone-binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance? In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 76 (2), S. 273–274. DOI: 10.1210/jcem.76.2.8432767.
- Niromanesh, Shirin; Alavi, Azin; Sharbaf, Fatemeh Rahimi; Amjadi, Nooshin; Moosavi, Sanaz; Akbari, Soheila (2012): Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus. A randomized clinical trial. In: *Diabetes research and clinical practice* 98 (3), S. 422–429. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.09.031.
- Odsaeter, Ingrid Hov; Asberg, Arne; Vanky, Eszter; Carlsen, Sven Magnus (2015): HbA1c as screening for gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome. In: *BMC endocrine disorders* 15, S. 38. DOI: 10.1186/s12902-015-0039-9.
- Palin, Marie-France; Bordignon, V. Vilceu; Murphy, Bruce D. (2012): Adiponectin and the control of female reproductive functions. In: *Vitamins and hormones* 90, S. 239–287. DOI: 10.1016/B978-0-12-398313-8.00010-5.
- Palomba, S.; Falbo, A.; La Sala, G. B. (2013): Effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome treated with gonadotrophins for in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. In: *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 120 (3), S. 267–276. DOI: 10.1111/1471-0528.12070.
- Palomba, Stefano; Falbo, Angela; Russo, Tiziana; Rivoli, Laura; Orio, Marcello; Cosco, Andrea Gregorio et al. (2012): The risk of a persistent glucose metabolism impairment after gestational diabetes mellitus is increased in patients with polycystic ovary syndrome. In: *Diabetes care* 35 (4), S. 861–867. DOI: 10.2337/dc11-1971.
- Palomba, Stefano; Orio, Francesco; Zullo, Fulvio (2006): Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. In: *Fertility and sterility* 86 Suppl 1, S26-7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.03.018.
- Palomba, Stefano; Santagni, Susanna; Falbo, Angela; La Sala, Giovanni Battista (2015): Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. In: *International journal of women's health* 7, S. 745–763. DOI: 10.2147/IJWH.S70314.

- Pan, Mei-Lien; Chen, Li-Ru; Tsao, Hsiao-Mei; Chen, Kuo-Hu (2015): Relationship between Polycystic Ovarian Syndrome and Subsequent Gestational Diabetes Mellitus: A Nationwide Population-Based Study. In: *PloS one* 10 (10), e0140544. DOI: 10.1371/journal.pone.0140544.
- Peigne, Maeliss; Dewailly, Didier (2014): Long term complications of polycystic ovary syndrome (PCOS). In: *Annales d'endocrinologie* 75 (4), S. 194–199. DOI: 10.1016/j.ando.2014.07.111.
- Pfeifer, S.; Goldberg, J.; Lobo, R.; Thomas, M.; Wirdra, E.; Licht, M. et al. (2013): Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. A committee opinion. In: *Fertility and sterility* 99 (1), S. 63. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.023.
- Pohl K.; Gutknecht D.; Eder A et al (2015): Einfluss der Dauer der Metforminvorbehandlung auf die Qualität der Präimplantationsembryonen. In: *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie - Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology* (12), S. 463.
- Polotsky, Alex J.; Hailpern, Susan M.; Skurnick, Joan H.; Lo, Joan C.; Sternfeld, Barbara; Santoro, Nanette (2010): Association of adolescent obesity and lifetime nulliparity--the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). In: *Fertility and sterility* 93 (6), S. 2004–2011. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.059.
- Rathmann, W.; Haastert, B.; Icks, A.; Lowel, H.; Meisinger, C.; Holle, R.; Giani, G. (2003): High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. In: *Diabetologia* 46 (2), S. 182–189. DOI: 10.1007/s00125-002-1025-0.
- Ritzinger, P.; Dudenhausen, J. W.; Holzgreve, W. (2011): Späte Mutterschaft und deren Risiken. In: *JReproduktionsmedEndokrinol* (8), S. 112–122.
- Ro, Torstein B.; Ludvigsen, Heidi V.; Carlsen, Sven M.; Vanky, Eszter (2012): Growth, body composition and metabolic profile of 8-year-old children exposed to metformin in utero. In: *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 72 (7), S. 570–575. DOI: 10.3109/00365513.2012.712319.
- Roe, Andrea Hsu; Dokras, Anuja (2011): The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. In: *Reviews in Obstetrics and Gynecology* 4 (2), S. 45–51.
- Roeb, E.; Steffen, H. M.; Bantel, H.; Baumann, U.; Canbay A.; Demir, M. et al. (2015): S2k Leitlinie Nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen. AWMF Register 021-025, Version Januar 2015. Online verfügbar unter http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-0251_S25_NASH_Nicht_alkoholische_Fettlebererkrankung_2015-01.pdf, zuletzt geprüft am 06.08.2018.
- Romualdi, Daniela; Cicco, Simona de; Gagliano, Donatella; Busacca, Matteo; Campagna, Giuseppe; Lanzone, Antonio; Guido, Maurizio (2013): How metformin acts in PCOS pregnant women: insights into insulin secretion and peripheral action at each trimester of gestation. In: *Diabetes care* 36 (6), S. 1477–1482. DOI: 10.2337/dc12-2071.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored Consensus Workshop Group (2004): Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. In: *Fertility and sterility* 81 (1), S. 19–25.
- Rowan, Janet A.; Rush, Elaine C.; Obolonkin, Victor; Battin, Malcolm; Woules, Trecia; Hague, William M. (2011): Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. In: *Diabetes care* 34 (10), S. 2279–2284. DOI: 10.2337/dc11-0660.
- Sahmay, Sezai; Atakul, Nil; Aydogan, Begum; Aydin, Yavuz; Imamoglu, Metehan; Seyisoglu, Hakan (2013): Elevated serum levels of anti-Mullerian hormone can be introduced as a new diagnostic marker for polycystic ovary syndrome. In: *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 92 (12), S. 1369–1374. DOI: 10.1111/aogs.12247.
- Sastre, Margalida E.; Prat, Maria O.; Checa, Miguel Angel; Carreras, Ramon C. (2009): Current trends in the treatment of polycystic ovary syndrome with desire for children. In: *Therapeutics and clinical risk management* 5 (2), S. 353–360.
- Sawada, Mari; Masuyama, Hisashi; Hayata, Kei; Kamada, Yasuhiko; Nakamura, Keiichiro; Hiramatsu, Yuji (2015): Pregnancy complications and glucose intolerance in women with polycystic ovary syndrome. In: *Endocrine journal* 62 (11), S. 1017–1023. DOI: 10.1507/endocrj.EJ15-0364.
- Schäfer-Graf, U. (2018): S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Praxisempfehlung. Hg. v. Deutsche Diabetesgesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft Geburtshilfe und Pränatalmedizin (AGG). Online verfügbar unter http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/057_D_Diabetes_Ges/057-008pr_S3_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-03.pdf, zuletzt geprüft am 06.08.2018.

- Schindler, M.; Eder, A.; Gutknecht, D.; Bals-Pratsch, M. (2014): Gestationsdiabetes nach künstlicher Befruchtung als Risiko für Implantationsversagen und Aborte. In: *Geburtshilfe Frauenheilkd* 74 (S 01). DOI: 10.1055/s-0034-1388547.
- Schultis, W. (2012): Insulinresistenz bei Polyzystischem Ovarsyndrom. Diagnostik: HOMA/ISI/Proinsulin. Online verfügbar unter http://www.die-hormon-spezialisten.de/fileadmin/endokrinologikum/pdf/Insulin_Sensitivitaets_Index__ISI_.pdf, zuletzt geprüft am 06.08.2018.
- Schumm-Dräger, P. M.; Feldkamp, J. (2007): Schilddrüsenkrankheiten in Deutschland. In: *Präv Gesundheitsf* 2 (3), S. 153–158. DOI: 10.1007/s11553-007-0077-x.
- Seifarth, C.; Schehler, B.; Schneider, H. J. (2013): Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. In: *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 121 (1), S. 27–31. DOI: 10.1055/s-0032-1327734.
- Setji, Tracy L.; Holland, Nicole D.; Sanders, Linda L.; Pereira, Kathy C.; Diehl, Anna Mae; Brown, Ann J. (2006): Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic Fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 91 (5), S. 1741–1747. DOI: 10.1210/jc.2005-2774.
- Sick, M.; Reißmann, C.; Eder, A.; Gutknecht, D.; Bals-Pratsch, M. (2016): Früh einsetzender Gestationsdiabetes als Ursache für rezidivierende Spontanaborte. Schwangerschaftsausgang nach Abortdiagnostik und präkonzeptioneller Metformin-Therapie. In: *Geburtsh Frauenheilk* 76 (04). DOI: 10.1055/s-0036-1580646.
- Sim, Stephanie Y. T.; Chin, Sian L.; Tan, Jocelyn L. K.; Brown, Suzanne J.; Cussons, Andrea J.; Stuckey, Bronwyn G. A. (2016): Polycystic ovary syndrome in type 2 diabetes: does it predict a more severe phenotype? In: *Fertility and sterility*. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.040.
- Sinai Talaulikar, Vikram; Tang, Thomas; Yasmin, Ephraim (2016): Role of Metformin in Women's Health: Review of Its Current Place in Clinical Practice and Emerging Indications for Future. In: *Obstetrical & gynecological survey* 71 (5), S. 307–317. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000312.
- Sivalingam, Vanitha N.; Myers, Jenny; Nicholas, Susie; Balen, Adam H.; Crosbie, Emma J. (2014): Metformin in reproductive health, pregnancy and gynaecological cancer: established and emerging indications. In: *Human reproduction update* 20 (6), S. 853–868. DOI: 10.1093/humupd/dmu037.
- Siwetz, Monika; Blaschitz, Astrid; El-Heliebi, Amin; Hiden, Ursula; Desoye, Gernot; Huppertz, Berthold; Gausster, Martin (2016): TNF-alpha alters the inflammatory secretion profile of human first trimester placenta. In: *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 96 (4), S. 428–438. DOI: 10.1038/labinvest.2015.159.
- Soliman, Ashraf; DeSanctis, Vincenzo; Yassin, Mohamed; Elalaily, Rania; Eldarsy, Nagwa E. (2014): Continuous glucose monitoring system and new era of early diagnosis of diabetes in high risk groups. In: *Indian journal of endocrinology and metabolism* 18 (3), S. 274–282. DOI: 10.4103/2230-8210.131130.
- Solomon, C. G.; Hu, F. B.; Dunaif, A.; Rich-Edwards, J.; Willett, W. C.; Hunter, D. J. et al. (2001): Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 diabetes mellitus. In: *JAMA* 286 (19), S. 2421–2426.
- Sommer, Christine; Gulseth, Hanne Lovdal; Karen Jenum, Anne; Sletner, Line; Thorsby, Per Medboe; Birke-land, Kare I. (2016): Soluble leptin receptor and risk of gestational diabetes in a multi-ethnic population - a prospective cohort study. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, jc20162583. DOI: 10.1210/jc.2016-2583.
- Spaulonci, Cristiane Pavao; Bernardes, Lisandra Stein; Trindade, Thatianne Coutheux; Zugaib, Marcelo; Francisco, Rossana Pulcineli Vieira (2013): Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. In: *American journal of obstetrics and gynecology* 209 (1), 34.e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.03.022.
- Stein, Irving F.; Leventhal, Michael L. (1935): Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. In: *American journal of obstetrics and gynecology* 29 (2), S. 181–191. DOI: 10.1016/S0002-9378(15)30642-6.
- Stepito, Nigel K.; Cassar, Samantha; Joham, Anju E.; Hutchison, Samantha K.; Harrison, Cheryce L.; Goldstein, Rebecca F.; Teede, Helena J. (2013): Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 28 (3), S. 777–784. DOI: 10.1093/humrep/des463.
- Sultan, Charles; Paris, Françoise (2006): Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. In: *Fertility and sterility* 86 Suppl 1, S6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.04.015.

- Synlab Weiden: Leistungsverzeichnis Insulin-Resistenz, HOMA-Index. Online verfügbar unter <http://www.synlab.de/de/mensch/leistungsverzeichnisse/regensburg/>, zuletzt geprüft am 06.08.2018.
- Tan, Susanne (2012): Endokrinologie. Minimaldiagnostik und Therapieansätze beim PCOS. In: *Geburtsh Frauenheilk* 72 (08), S. 696–700. DOI: 10.1055/s-0031-1298513.
- Tandulwadkar, Sunita R.; Lodha, Pooja A.; Mangeshkar, Nirzari T. (2014): Obstetric complications in women with IVF conceived pregnancies and polycystic ovarian syndrome. In: *Journal of human reproductive sciences* 7 (1), S. 13–18. DOI: 10.4103/0974-1208.130802.
- Tao, Minfang; Zhou, Jian; Zhu, Jieping; Lu, Wei; Jia, Weiping (2011): Continuous glucose monitoring reveals abnormal features of postprandial glycemic excursions in women with polycystic ovarian syndrome. In: *Post-graduate medicine* 123 (2), S. 185–190. DOI: 10.3810/pgm.2011.03.2277.
- Teede, H.; Deeks, A.; Moran, L. (2010): Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. In: *BMC medicine* 8, S. 41. DOI: 10.1186/1741-7015-8-41.
- Tso, Leopoldo O.; Costello, Michael F.; Albuquerque, Luiz Eduardo T.; Andriolo, Regis B.; Marjoribanks, Jane; Macedo, Cristiane R. (2015): Metformin treatment before and during in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection in women with polycystic ovary syndrome: summary of a Cochrane review. In: *Fertility and sterility* 104 (3), S. 542–544. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.038.
- Urbanek, M.; Woodroffe, A.; Ewens, K. G.; Diamanti-Kandarakis, E.; Legro, R. S.; Strauss, J. F. 3rd et al. (2005): Candidate gene region for polycystic ovary syndrome on chromosome 19p13.2. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 90 (12), S. 6623–6629. DOI: 10.1210/jc.2005-0622.
- Urdl, W. (2002): Die Behandlung metabolischer Anomalien bei Frauen mit Polyzystischem Ovar-Syndrom. In: *Journal für Fertilität und Reproduktion (Ausgabe für Österreich)* (1), S. 17–22. Online verfügbar unter <https://www.kup.at/kup/pdf/1000.pdf>, zuletzt geprüft am 06.08.2018.
- Vanky, Eszter; Stridsklev, Solhild; Heimstad, Runa; Romundstad, Pal; Skogoy, Kristin; Kleggetveit, Odrun et al. (2010): Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 95 (12), E448-55. DOI: 10.1210/jc.2010-0853.
- Vanky, Eszter; Zegher, Francis de; Diaz, Marta; Ibanez, Lourdes; Carlsen, Sven M. (2012): On the potential of metformin to prevent preterm delivery in women with polycystic ovary syndrome - an epi-analysis. In: *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 91 (12), S. 1460–1464. DOI: 10.1111/aogs.12015.
- Viollet, Benoit; Guigas, Bruno; Sanz Garcia, Nieves; Leclerc, Jocelyne; Foretz, Marc; Andreelli, Fabrizio (2012): Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. In: *Clinical science (London, England : 1979)* 122 (6), S. 253–270. DOI: 10.1042/CS20110386.
- Wacker, Jürgen; Sillem, Martin; Bastert, Gunther; Beckmann, Matthias W. (2013): Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe. 2., vollständig überarbeitete Auflage. Dordrecht: Springer.
- Wallace, Ian R.; McKinley, Michelle C.; Bell, Patrick M.; Hunter, Steven J. (2013): Sex hormone binding globulin and insulin resistance. In: *Clinical endocrinology* 78 (3), S. 321–329. DOI: 10.1111/cen.12086.
- Wallwiener, D.; Beckmann, M. (2015): 220. Stellungnahme. Stellungnahme zum Einsatz von Metformin vor und während der Schwangerschaft bei Frauen mit PCOS und Kinderwunsch. In: *Geburtshilfe Frauenheilkd* 75 (10), S. 999–1008. DOI: 10.1055/s-0035-1558236.
- Wan, Hei Lok Tiffany; Hui, Pui Wah; Li, Hang Wun Raymond; Ng, Ernest Hung Yu (2015): Obstetric outcomes in women with polycystic ovary syndrome and isolated polycystic ovaries undergoing in vitro fertilization: a retrospective cohort analysis. In: *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 28 (4), S. 475–478. DOI: 10.3109/14767058.2014.921673.
- Wang, Y. A.; Nikravan, R.; Smith, H. C.; Sullivan, E. A. (2013): Higher prevalence of gestational diabetes mellitus following assisted reproduction technology treatment. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 28 (9), S. 2554–2561. DOI: 10.1093/humrep/det270.
- WHO (2004): The International Classification of adult underweight, overweight and obesity according to BMI. Online verfügbar unter <http://apps.who.int/bmi/>, zuletzt geprüft am 06.08.2018.
- WHO (2017): Preterm birth - Fact sheet 363. Online verfügbar unter <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>, zuletzt aktualisiert am November 2017, zuletzt geprüft am 06.08.2018.

- WHO Consultation (1999): Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2, World Health Organisation, Geneva, S. 19–20.
- Wilde, Marlieke A. de; Goverde, Angelique J.; Veltman-Verhulst, Susanne M.; Eijkemans, Marinus J. C.; Franx, Arie; Fauser, Bart C. J. M.; Koster, Maria P. H. (2015): Insulin action in women with polycystic ovary syndrome and its relation to gestational diabetes. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 30 (6), S. 1447–1453. DOI: 10.1093/humrep/dev072.
- Williams, Carmen J.; Erickson, Gregory F. (2000): Morphology and Physiology of the Ovary. In: Leslie J. de Groot, George Chrousos, Kathleen Dungan, Kenneth R. Feingold, Ashley Grossman, Jerome M. Hershman et al. (Hg.): *Endotext*. South Dartmouth (MA).
- Wiweko, Budi; Maidarti, Mila; Priangga, M. Dwi; Shafira, Nadia; Fernando, Darrell; Sumapraja, Kanadi et al. (2014): Anti-mullerian hormone as a diagnostic and prognostic tool for PCOS patients. In: *Journal of assisted reproduction and genetics* 31 (10), S. 1311–1316. DOI: 10.1007/s10815-014-0300-6.
- Worda, Christof; Leipold, Heinz; Gruber, Christian; Kautzky-Willer, Alexandra; Knofler, Martin; Bancher-Todesca, Dagmar (2004): Decreased plasma adiponectin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. In: *American journal of obstetrics and gynecology* 191 (6), S. 2120–2124. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.04.038.
- Xiao, Jinsong; Chen, Shuangyun; Zhang, Chunlian; Chang, Shang (2012): The effectiveness of metformin ovulation induction treatment in patients with PCOS: a systematic review and meta-analysis. In: *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 28 (12), S. 956–960. DOI: 10.3109/09513590.2012.705368.
- Yasmin, Ephraim; Balen, Adam H.; Barth, Julian H. (2013): The association of body mass index and biochemical hyperandrogenaemia in women with and without polycystic ovary syndrome. In: *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 166 (2), S. 173–177. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.09.025.
- Zawadzki JK; Dunaif, A. (1992): Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JF, Haseltine FP, Merriam GR eds.: *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications, S. 377–384.
- Zeng, Xian-Ling; Zhang, Ya-Fei; Tian, Quan; Xue, Yan; An, Rui-Fang (2016): Effects of metformin on pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. In: *Medicine* 95 (36), e4526. DOI: 10.1097/MD.00000000000004526.
- Zheng, J.; Shan, P. F.; Gu, W. (2013): The efficacy of metformin in pregnant women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of clinical trials. In: *Journal of endocrinological investigation* 36 (10), S. 797–802. DOI: 10.3275/8932.
- Zhuo, Zhihong; Wang, Aiming; Yu, Huimin (2014): Effect of metformin intervention during pregnancy on the gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. In: *Journal of diabetes research* 2014, S. 381231. DOI: 10.1155/2014/381231.

Votum der Ethikkommission



Universität Regensburg

Ethikkommission · Universitätsklinikum · D-93042 Regensburg

Profertilita
Frau Katrin Nebas
Hildegard-von-Bingen-Str. 1
93053 Regensburg

27.06.2014



FAKULTÄT
MEDIZIN

Ethikkommission

Prof. Dr. Christian Stroszczyński, Vorsitzender

Rechtsanwalt Jan von Hassel, Geschäftsführer

Geschäftsstelle:

Telefon +49 941 944-5380

Telefax +49 941 944-5388

Postanschrift:

Universitätsklinikum

Franz-Josef-Strauß-Allee 11

D-93053 Regensburg

ethikkommission@klinik.uni-regensburg.de

<http://ethikkommission.uni-regensburg.de>

Unser Zeichen: **14-101-0132**

Votum der Ethikkommission

für das

Forschungsvorhaben ART Behandlungsergebnisse von PCOS Patientinnen mit Insulinresistenz versus
: Patientinnen ohne Insulinresistenz
Antragsteller: Katrin Nebas, Profertilita, , Regensburg
Prüfstelle: Profertilita , Hildegard-von-Bingen-Str. 1, 93053 Regensburg

Die Ethikkommission an der Universität Regensburg erteilt eine zustimmende Bewertung für die Durchführung der o.g. klinischen Prüfung.

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg hat in Ihrer Sitzung am 27.06.2014 über das o.g. Vorhaben auf Grundlage der im Anhang aufgeführten Unterlagen beraten. Es ergeben sich daraus keine berufsethischen oder rechtlichen Einwände gegen die vorgelegte Studie.

Datenschutzerklärung

	Profertilita, Zentrum für Fruchtbarkeitsmedizin Prof. Dr. med. M. Sc. Monika Bals-Pratsch Dr. med. M. Sc. Angelika Eder Hildegard-von-Bingen-Str. 1 93053 Regensburg	ANMELD-FO-004 Version Nr. 5 Gültig bis 04.12.2015
Anmeldung	Datenschutzerklärung	Seite 1 von 2

Datenschutzerklärung:
Einwilligungserklärung der Patientin/des Patienten
für den Umgang mit personenbezogenen Daten

Name/Anschrift:

Geburtsdatum:

Ich bin damit einverstanden, dass die Behandlungsunterlagen zum Zwecke meiner Kinderwunschbehandlung (Beginn:.....) für die Ärzte des Kinderwunschzentrums im erforderlichen Umfang in elektronischer Form im internen Netzwerk bereitgestellt werden. Ich entbinde die mich behandelnden Ärzte des Kinderwunschzentrums insoweit von der Schweigepflicht. Dies ermöglicht es den im Briefkopf genannten Ärzten auf folgende Daten zuzugreifen

- Behandlungsdaten (z.B. Laborwerte, Spermogramm, Anamnesen etc.)
- Befunde und Therapieberichte (insbes. OP-Berichte)
- Arztbriefe
- Sonstiges:

Die Ärzte des Kinderwunschzentrums sind berechtigt, meine personenbezogenen Patientendaten für die Mit- oder Weiterbehandlung durch andere Ärzte/Labore an diese weiterzuleiten.

Meine Einwilligung ist freiwillig. Sie ist jederzeit schriftlich bei den Ärzten und/oder den Mitarbeitern des Kinderwunschzentrums widerrufbar, auch bezogen auf einzelne der genannten Ärzte. Wenn ich nicht einwillige oder meine Einwilligung widerrufe, entstehen für mich keine Nachteile (außer der zeitlichen Verzögerung der Datenübermittlung durch den Postweg).

Ich bin darüber informiert, dass ich jederzeit Auskunft über die zu meiner Person gespeicherten Daten verlangen kann.

Ich bin damit einverstanden, dass an nachfolgende benannte Ärzte meine Behandlungsdaten weitergegeben werden dürfen:

.....
Hausarzt: Name, Adresse

.....
Gynäkologe/ Urologe: Name, Adresse

Sonstige:

.....
Ort, Datum, Unterschrift der Patientin/des Patienten

Ich bin ausdrücklich damit einverstanden, dass meine Gesundheitsdaten erhoben, gespeichert und verarbeitet werden. Die Daten dürfen anonymisiert für weitere Überprüfungen im Rahmen der Qualitätssicherung und für Weiterentwicklung (Forschung) verwendet werden.

.....
Ort, Datum, Unterschrift der/des Patientin/Patienten

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. M. Bals-Pratsch, M.Sc. für die Ermöglichung der Dissertation und die Unterstützung.

Besonders auch bei Dr. med. habil. Sara Fill Malfertheiner für die geduldige Aufrüttelung und Hilfe.

Beim gesamten Team von *profertilita* für die freundliche Aufnahme und Unterstützung.

Bei Florian Zeman und Johannes Karl für die statistische Unterweisung.

Bei Simone Merk für Rat und Beistand in allen Phasen, für viele Nerven und genügend Zucker.