

Vassiliki Bellou

Dr.med.

**Untersuchungen zur Assoziation des polycystischen Ovarsyndroms mit  
Kandidatengen für Insulinresistenz**

Geboren am 25.05.1970 in Leonberg

Reifeprüfung am 01.06.1988

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1990 bis WS 1997

Physikum am 12.03.1993 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 04.06.1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. A. Hamann

Das Polycystische Ovarsyndrom ist eine der häufigsten endokrinologischen Erkrankungen bei Frauen und betrifft etwa 5-10 % der weiblichen Bevölkerung im reproduktionsfähigem Alter. Allein in Deutschland leiden 1Million Frauen an diesem Krankheitsbild, weltweit sind es 6 Millionen. Die Ätiologie des PCOS wird ebenso kontrovers diskutiert wie die Assoziation der gynäkologischen und endokrinen Veränderungen mit der Insulinresistenz und/oder einer Adipositas. Bei einem hohen Anteil der PCOS-Patientinnen weist vieles auf eine kausale Verknüpfung von PCOS mit Insulinresistenz bzw. Hyperinsulinämie als auch mit Adipositas hin. Eine familiäre Häufung im Polycystische Ovarsyndrom wurde ebenfalls beobachtet und Untersuchungen zur familiären Häufung des PCOS lassen eine wichtige Bedeutung genetischer Faktoren für seine Entstehung vermuten.

Der genetische Zweig der Insulinresistenz des PCOS wurde in dieser Arbeit untersucht. Die beschriebenen Befunde klassifizieren Gene mit relevanter Bedeutung für das Polycystische Ovar Syndrom und gelten als Kandidatengene für Störungen in der Insulinsignalkettenkaskade. Zielsetzung dieser Arbeit war es diese Kandidatengene in einem Kollektiv von Frauen, im gebärfähigem Alter mit unerfülltem Kinderwunsch zu untersuchen und einen Vergleich dieser Polymorphismen zwischen dem PCOS-Kollektiv und dem Kontroll-Kollektiv durchzuführen. Die Häufigkeitsverteilung der Polymorphismen im Gesamtkollektiv als auch im Vergleich im PCOS- und Kontrollkollektiv wurde untersucht, um eine mögliche Mutationshäufung in der Gruppe der PCOS-Patientinnen festzustellen. Zusätzlich fand eine Gegenüberstellung ausgewählter klinischer Parameter des Glukosestoffwechsels zu den jeweiligen Genotypen statt, um einen möglichen Einfluss zu untersuchen.

Diese Arbeit zeigte im Vergleich der klinischen Parameter signifikant erhöhte Werte beim BMI im PCOS-Kollektiv. Das Nüchterinsulin, HOMA-IR und die Insulinwerte während des OGTT lagen im PCOS-Kollektiv signifikant höher. Bestätigt wurde durch diese Arbeit, daß PCOS-Patientinnen einem höheren Risiko unterliegen an einem Diabetes mellitus Typ 2 und/oder Adipositas zu erkranken. Wie erwartet fanden sich im PCOS-Kollektiv ein erhöhtes LH, ein erniedrigtes FSH und ein signifikant erhöhter LH/FSH-Quotient. Signifikant erhöht waren die Androgene - Testosteron- und Androstendionkonzentrationen erhöht. Das SHBG war signifikant erniedrigt.

Identifiziert wurde der Polymorphismus für die Codierung des Insulinrezeptorsubstrats IRS1 im Codon Gly972Arg und des Insulinrezeptorsubstrats IRS2 Gly1057Asp. Die in dieser Arbeit durchgeführten Genotypisierungen des Gesamtkollektivs für das IRS1 und IRS2 ergaben eine Häufigkeitsverteilung im  $\chi^2$ - Test  $p > 0,05$ . Somit konnte zwischen Patientinnen mit PCOS und dem Kontrollkollektiv sowohl für das IRS1 wie auch für IRS2 kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Das Gen tritt zwar nicht häufiger auf, wenn es jedoch auftritt dann scheinete eine signifikante Verbindung mit der Hyperinsulinämie und der

Insulinresistenz beim PCOS-Kollektiv zu haben. Bei der Untersuchung einer möglichen Assoziation zwischen dem Auftreten des IRS1 und des IRS2 Polymorphismus in Bezug zu den klinischen Parametern des Glukosestoffwechsels sowie auch einzelner endokriner Parameter ergaben sich signifikante Unterschiede bei IRS1 im Insulinspiegel bei 120 Minuten und bei IRS2 in HOMA und AUCINS. Von den weiteren untersuchten Polymorphismen, PI3K, PC1, IL6 war ein Trend für eine mögliche Assoziation in der p85 Untereinheit der PI3-Kinase ersichtlich, welcher in größeren Kollektiven verifiziert werden muß. Für das PC1 kann ein Zusammenhang mit der Pathogenese von PCOS als unwahrscheinlich angenommen werden. Eine Möglichkeit die Expression von PC1 in diesem Kollektiv zu überprüfen wäre Adipozyten insulinresistenter PCOS-Patientinnen zu isolieren um die Expression von PC1 in diesem Kollektiv erneut zu überprüfen. Eine Überexprimierung des PC1 wäre aufgrund der bestehenden Insulinresistenz zu erwarten und könnte mit einem Kontrollkollektiv z.B. Adipozyten mit PCOS ohne Insulinresistenz verglichen werden.