

Michaela Hollmann  
Dr. med.

**Adipositas als Sterilitätsursache: Untersuchungen des Hormon- und Glukose-Stoffwechsels bei adipösen Frauen mit und ohne Zyklusstörung. Bedeutung der Gewichtsreduktion.**

Geboren am 12.02.1965 in Berlin  
Reifeprüfung am 22.05.1984 in Eppingen  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1984 bis WS 1991  
Physikum am 26.08.1986 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg  
Staatsexamen am 07.11.1991 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde  
Doktormutter: Prof. Dr. med. I. Gerhard

Bei 58 adipösen Frauen mit Zyklusstörungen (Gruppe 1) wurde ein oraler Glukosetoleranztest mit Bestimmung des Blutzuckers, Insulins, C-Peptids, verschiedener adrenaler, ovarieller und hypophysärer Hormone durchgeführt. Als Kontrollgruppen dienten 15 adipöse (Gruppe 2) und 20 normalgewichtige (Gruppe 3) Frauen mit normaler Zyklusfunktion, die wie die Gruppe 1 dem Patientenkollektiv der Sterilitätssprechstunde der Universitäts-Frauenklinik Heidelberg entstammten. Aus der Gruppe 1 führten 35 Frauen eine Reduktionsdiät durch. Die adipösen Gruppen 1 und 2 wiesen höhere Triglyzerid-, Blutdruck- und Harnsäurewerte, Transaminasen und eine höhere Cholesterin-HDL-Ratio auf. Eine atherogene Blutfett-Konstellation fand sich zu einem signifikant höheren Prozentsatz in den Gruppen 1 und 2. Bei Unterteilung der Gruppe 1 nach der Waist-Hip-Ratio zeichneten sich die 18 Frauen mit androider Fettverteilung durch höhere Werte für den systolischen Blutdruck, den Blutzucker, das Insulin, das C-Peptid, die Transaminasen, die Triglyzeride und die Cholesterin-HDL-Cholesterin-Ratio aus. Die mit Adipositas assoziierten metabolischen Störungen, wie erhöhter Blutdruck und Blutlipide, lassen sich bereits bei jungen Frauen (Altersmedian 28 Jahre) nachweisen. Die Waist-Hip-Ratio kann der Ausgrenzung der von den metabolischen Komplikationen besonders bedrohten Patienten mit androider Adipositas dienen, wobei bei rigoroser Therapie präventivmedizinische Möglichkeiten gegeben sind.

Die beiden adipösen Gruppen 1 und 2 wiesen eine signifikant ausgeprägtere Insulinresistenz und höhere Insulin-, Androstendion- und DHEA-Werte als die Gruppe 3 auf. Das Androstendion und DHEAS lagen in der Gruppe 1 am höchsten. In der Gruppe 1 waren die Insulinresistenz und die LH-FSH-Ratio signifikant größer als in Gruppe 2. Die Adipositas ist durch die Schaffung des insulinresistenten Zustandes, gemeinsam mit einer besonderen, eventuell genetisch bedingten Insulin-Sensitivität des ovariellen Gewebes, als pathogenetischer Faktor in der Entwicklung der Zyklusstörungen und des Syndroms der Polyzystischen Ovarien (PCO-Syndrom) anzusehen. Das erhöhte Insulin stimuliert über eigene oder die IGF-Rezeptoren (Insulin-like growth factor) die ovarielle Androgensynthese im Synergismus mit LH. Lokal im Ovar wirken sich die erhöhten Androgene im Sinne der Follikelatresie aus, was zur chronischen Anovulation und nach einer gewissen Zeitspanne zum morphologischen Erscheinungsbild des PCO-Syndroms führt. Die Androgene stellen das Substrat für die Aromataseaktivität im Fettgewebe dar, die die Umwandlung zu Östrogenen katalysiert. Eine Hyperöstrogenämie bei Adipositas ließ sich in unserer Studie nicht

nachweisen, unter der Gewichtsreduktion kam es jedoch zur Senkung des Östradiol-17- $\beta$ . Dies läßt sich im Sinne einer relativen Hyperöstrogenämie interpretieren, da bei Adipositas das Sex Hormone Binding Globulin supprimiert ist, was zur Erhöhung des freien Androgen- und Östrogenanteils führt. Die Hyperöstrogenämie bewirkt eine Erhöhung des LH und Suppression des FSH. Die Gruppe 2 stellt eine frühere Entwicklungsstufe des pathogenetischen Prozesses von der Adipositas zum PCO-Syndrom dar, da auch bei diesen Frauen die Fertilität eingeschränkt war. In der Gruppe der adipösen Frauen mit Zyklusstörungen ließen sich signifikant mehr Frauen als depressiv einstufen, was eventuell auch die Zyklusstörung bedingen könnte, da psychische Faktoren das Zyklusverhalten beeinflussen.

Unter der Gewichtsreduktion von  $8.7 \pm 1.2$  kg (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) kam es zur signifikanten Senkung des Blutdrucks, des Blutzuckers, Insulins, Androstendions und DHT. Die Triglyzeride, das Cholesterin und die Transaminasen konnten ebenfalls gesenkt werden. Das psychische Befinden der Frauen verbesserte sich signifikant. Das STH stellte sich bei den Adipösen mit einer ausgeprägten Sekretionsstarre und fehlendem Nüchternanstieg dar, was durch die Gewichtsreduktion nicht normalisiert wurde. Dies könnte auf eine mögliche hypothalamische Störung bei Adipositas hinweisen. Das Zyklusverhalten wurde unter der Therapie zu 80% verbessert, die Schwangerschaftsrate betrug 29%. Die hormonellen und metabolischen Störungen bei Adipositas sind größtenteils reversibel. Der kausale Therapieansatz in ihrer Behandlung stellt die Gewichtsreduktion dar.