

Haben Schwangerschaft und Elternschaft Einfluss auf den Verlauf des PCO-Syndroms? Erste Daten der LIPCOS-Studie (Lebensstilintervention beim Polyzystischen Ovar Syndrom [PCOS])

Do Pregnancy and Parenthood Affect the Course of PCO Syndrome? Initial Results from the LIPCOS Study (Lifestyle Intervention for Patients with Polycystic Ovary Syndrome [PCOS])

Autoren

J. Stassek¹, F. Ohnolz², Y. Hanusch², M. Schmidmayr², D. Berg³, M. Kiechle², V. R. Seifert-Klauss^{1,4}

Institute

¹ Gyn. Ambulanz, Frauenklinik und Poliklinik der TU München, München

² Frauenklinik, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, München

³ Akademische Lehrpraxis der Technischen Universität München, Reproduktionsmedizin Bogenhausen, München

⁴ Interdisziplinäres Osteoporosezentrum IOZ, Klinikum rechts der Isar, München

Schlüsselwörter

- Infertilität
- Schwangerschaft
- Testosteron
- Hormone
- Androgen
- Ovar

Key words

- infertility
- pregnancy
- testosterone
- hormones
- androgen
- ovary

eingereicht 30.6.2015

revidiert 21.9.2015

akzeptiert 21.9.2015

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1558186>
 Geburtsh Frauenheilk 2015; 75:
 1–8 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York ·
 ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Dr. Vanadin Regina Seifert-Klauss, MD PhD
 Frauenklinik und Poliklinik
 der TU München
 Gyn. Ambulanz
 Klinikum rechts der Isar
 Ismaninger Straße 22
 81675 München
 vanadin.seifert-klauss@
 lrz.tum.de

Zusammenfassung

Einleitung: Bislang ist der Einfluss von Schwangerschaft und Elternschaft auf die Langzeitentwicklung des PCO-Syndroms unbekannt. In der LIPCOS-Studie (Lebensstilintervention bei Polyzystischem Ovar Syndrom [PCOS] – am Beispiel Schwangerschaft und Elternschaft) werden systematisch Langzeitveränderungen der PCOS-Symptome betrachtet.

Methoden und Patientinnen: Die LIPCOS-Pilotstudie lud 403 Patientinnen, die sich zwischen 1991 und 2002 mit Oligomenorrhö vorgestellt hatten, zur Beantwortung eines Fragebogens ein. Die prospektive LIPCOS-Hauptstudie untersuchte 64 Frauen mit PCO-Syndrom systematisch mittels strukturierten Interviews zu Lebensstilveränderungen in den letzten 10 Jahren, detailliertem Hormonprofil und vaginaler Sonografie mit Ovarscore.

Ergebnisse: Sowohl das Ovarvolumen wie auch der Ovarscore waren bei Müttern (n=25) nicht signifikant geringer als bei PCO-Frauen ohne Kinder (n=39; p=0,226). Statistisch signifikant mehr Mütter als kinderlose Frauen hatten aktuell einen regelmäßigen Tagesablauf (92% [n=23/25] vs. 61,5% [n=24/39]; p=0,009). Zehn Jahre zuvor bzw. vor Geburt des 1. Kindes war dies in beiden Gruppen mit 52 vs. 51,3% nicht unterschiedlich gewesen. Mütter hatten häufiger eine Zyklusverkürzung als kinderlose Teilnehmerinnen in den letzten 10 Jahren (p=0,441). 88% der Mütter vs. 69,2% der kinderlosen Teilnehmerinnen gaben aktuell „bewusste Ernährung“ an (p=0,130). Die Serum-Testosteronwerte waren etwas niedriger bei Müttern (67,6% der oberen Normgrenze) als bei kinderlosen Frauen (80% der oberen Normgrenze), aufgrund der kleinen Untergruppen jedoch nicht signifikant unterschiedlich (p=0,106).

Schlussfolgerung: In der LIPCOS-Studie wird erstmals gezeigt, dass Schwangerschaft und Elternschaft einen Einfluss auf den longitudinalen

Abstract

Introduction: The impact of pregnancy and parenthood on the long-term course of PCOS (polycystic ovary syndrome) is still not known. The LIPCOS study (Lifestyle Intervention for Patients with Polycystic Ovary Syndrome [PCOS] – using the example of pregnancy and parenthood) systematically investigates long-term changes in PCOS symptoms.

Method and Patients: The LIPCOS pilot study sent out a questionnaire to 403 patients who had presented with oligomenorrhea between 1991 and 2002. The prospective LIPCOS main study systematically investigated 64 women using structured interviews about lifestyle changes in the last 10 years, created a detailed hormone profile of these women and carried out vaginal ultrasound to calculate ovarian score.

Results: Ovarian volume and ovarian score were not significantly lower for women with children (n=25) compared to women with PCOS who had not had children (n=39; p=0.226). More women with children than women who did not have children currently reported a regular daily lifestyle, and the difference was statistically significant (92% [n=23/25] vs. 61.5% [n=24/39]; p=0.009). Ten years ago or before the birth of their first child, respectively, no such difference was found between both groups (52 vs. 51.3%). Over the last 10 years, women with children were more likely to have shorter cycles compared to women without children (p=0.441). 88% of women with children compared to 69.2% of women without children reported that currently they had a “healthy diet” (p=0.130). Serum testosterone levels were slightly lower for women with children (67.6% of the upper limits of normal ranges) compared to women without children (80% of the upper limits of normal ranges), but because of the small subgroup sizes the difference was not statistically significant (p=0.106).

Verlauf eines PCO-Syndroms haben könnten. Mütter berichteten über kürzere Zykluslängen und zeigten niedrigere Testosteronspiegel als kinderlose Frauen.

Conclusion: The LIPCOS study shows for the first time that pregnancy and parenthood may have an impact on the long-term course of PCOS. Women with children reported shorter cycles and had lower testosterone levels compared to women without children.

Einleitung

Das Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS) betrifft ca. 6 bis 20% aller Frauen [1]. Es zeichnet sich durch Anovulation (oft Oligomenorrhö), Hyperandrogenämie und das Vorhandensein von sonografisch polyzystischen Ovarien aus. Zur Diagnosestellung gibt es je nach verwendeter Definition verschiedene Kriterien, was die Vergleichbarkeit von Daten erschwert. Das PCOS ist die häufigste endokrinologische Ursache für Infertilität, Zyklusstörungen und Hirsutismus bei Frauen im gebärfähigen Alter [2]. Zentrale Pathomechanismen des PCOS sind Hyperandrogenämie sowie Insulinresistenz mit einer kompensatorischen Hyperinsulinämie, die sich zu einem Diabetes Typ 2 entwickeln kann [3, 4]. Die Ätiologie des PCO-Syndroms ist bislang unklar. Es werden Besonderheiten in der Biosynthese von Steroidhormonen beobachtet, die in relevanter Weise von Insulin-like-Growth-Faktoren (IGF) und IGF-Bindungsproteinen beeinflusst wird. Daher wird das IGF-System als relevanter kognodotroper Faktor angesehen. Insulinresistenz und eine kompensatorische Hyperinsulinämie sind signifikante Begleiterscheinungen des PCOS, die in 11–50% (je nach Kollektiv) sowohl bei schlanken als auch bei adipösen Patientinnen mit PCOS zu finden sind [5]. In der Therapie des PCOS sind neben der Regulation von reproduktiven, metabolischen und hyperandrogenen Symptomen durch diverse Medikamente (oralen Kontrazeptiv, Antidiabetika, Antiandrogene, etc.) in letzter Zeit zunehmend Lebensstiländerungen wie Diät und Bewegung stark in der Diskussion [1]. Vor allem bei adipösen Frauen weiß man, dass ein Gewichtsverlust hormonelle Störungen und metabolische Veränderungen positiv beeinflusst. Trotz der Annahme, dass Lebensstilveränderungen bei PCOS-Patientinnen die Therapie der ersten Wahl sind, existieren bisher wenige Daten zu diesem Thema. In einem kürzlich veröffentlichten Cochrane Review von Moran [6] fanden sich lediglich 6 zur Auswertung geeignete randomisierte kontrollierte Studien mit Daten von insges. 164 Frauen. Die Dauer dieser Studien aus den USA, Schweden und Italien lag zwischen 12 und 48 Wochen. Drei der Studien verglichen körperliche Aktivität mit minimaler Ernährungs- und Verhaltensberatung versus keine Beratung. Drei weitere Studien verglichen kombinierte Ernährungs-, Aktivitäts- und Verhaltensinterventionen mit Minimalintervention (Informationsblatt). Keine der Studien erfasste primäre Fertilitätsparameter wie Schwangerschaften, Lebendgeburten, Fehlgeburten, und auch Daten zu Ovulation oder menstruellem Zyklus wurden nicht genannt. Lebensstilinterventionen zeigten gegenüber der Minimalbehandlung Verbesserungen für Gesamttestosteron, Hirsutismus gemäß Ferriman-Gallwey Score und Nüchterninsulin (MW des Unterschieds $-2,02 \mu\text{U/mL}$, 95%-KI $-3,28$ bis $-0,77$, $p=0,002$). Es zeigte sich keine Evidenz für einen Effekt von Lebensstilinterventionen auf den Body-Mass-Index, den freien Androgenindex, sexualhormonbindendes Globulin (SHBG), Glukose oder Cholesterinspiegel; auch gab es keine Daten für Lebensqualität, Patientinnenzufriedenheit oder Akne [6].

Insgesamt liegen wenig longitudinale Daten darüber vor, wie sich die klinischen und endokrinologischen Symptome des PCO-Syndroms über längere Zeit verändern. Insbesondere existiert wenig

Literatur zu der Lebensphase nach einer erreichten Schwangerschaft. Die langjährige klinische Beobachtung, dass PCOS-Patientinnen nach einer Schwangerschaft deutlich seltener in der Sprechstunde Rat suchen, könnte auf eine veränderte Symptomausprägung des PCO-Syndroms nach Schwangerschaft bzw. Elternschaft zurückzuführen sein.

Folgende Fragestellungen sollten in der vorliegenden Arbeit untersucht werden:

Haben Änderungen der Lebensgewohnheiten durch Schwangerschaft bzw. Elternschaft Auswirkungen auf den Langzeitverlauf des PCO-Syndroms hinsichtlich der Kriterien Serumhormonwerte und Ovarmorphologie? Und gibt es Anhaltspunkte für psychosoziale Einflüsse auf das Zyklusgeschehen bei PCOS?

Studienteilnehmerinnen und Methoden

Studiendesign

Die vorliegende Analyse zu Lebensstilintervention beim Polyzystischen Ovar Syndrom (PCOS) und ihr Einfluss auf den Langzeitverlauf klinischer und laborchemischer Parameter – am Beispiel Schwangerschaft und Elternschaft (LIPCOS) umfasst 2 Teilstudien:

1. Eine retrospektive longitudinale Vergleichsstudie (LIPCOS-Pilotstudie) von Patientinnen mit Oligo-/Amenorrhö und Infertilität, die im Zeitraum 1991 bis 2002 wegen unerfülltem Kinderwunsch untersucht worden waren. Sie wurden schriftlich gebeten, einen Fragebogen zu beantworten, und gleichzeitig zur Teilnahme an der LIPCOS-Hauptstudie eingeladen.
2. Eine prospektive Longitudinalstudie (LIPCOS-Hauptstudie), die ab Dezember 2008 bis März 2011 neben Teilnehmerinnen der Pilotstudie auch weitere PCO-Patientinnen rekrutierte. Die Hauptstudie umfasst die in dieser Publikation vorgestellte Basisuntersuchung sowie ein mehrjähriges prospektives Follow-up, das noch nicht Gegenstand dieser Publikation ist.

Studienkollektiv

Im Rahmen der LIPCOS-Pilotstudie waren aus einer großen Infertilitäts-Datenbank 403 Patientinnen mit Oligo-Amenorrhö und/oder Hyperandrogenämie identifiziert und um Rückmeldung mittels eines Fragebogens gebeten worden. Zugleich wurden sie eingeladen, an der prospektiven LIPCOS-Hauptstudie teilzunehmen. Darüber hinaus erfolgte die Rekrutierung für die prospektive LIPCOS-Hauptstudie über die Ambulanz der Frauenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München (Direktorin: Prof. Dr. Marion Kiechle) im Klinikum rechts der Isar und zuweisende Frauenärzte aus dem Münchener Raum, sowie aus einer PCOS-Selbsthilfegruppe in München.

Die LIPCOS-Studie wurde der Ethikkommission der Technischen Universität München vorgestellt und von dieser positiv bewertet.

Einschlusskriterien

Eingeschlossen in die LIPCOS-Pilotstudie wurden Patientinnen mit spontaner (nicht post-pill) Oligo-/Amenorrhö und z.T. klinischer oder biochemischer Hyperandrogenisierung (Akne, Hir-

sutismus). Dabei war Oligomenorrhö das Hauptsymptom und alleine ausreichend. Die Einschlusskriterien für die LIPCOS-Hauptstudie präzisierten diese Einschlusskriterien gemäß den Rotterdam-Kriterien von 2003 [7]. Zwei der 3 Kriterien mussten erfüllt sein:

1. Anovulation
2. Hyperandrogenämie
3. polyzystische Ovarien

Oligomenorrhö wurde als Zyklusdauer von > 35 Tagen und Amenorrhö als Zyklusdauer von > 90 Tage definiert.

Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien sowohl für die LIPCOS-Pilotstudie als auch für die LIPCOS-Hauptstudie waren die Einnahme aller Medikamente, die in die hypothalamisch-hypophysär-gonadale Achse eingreifen, wie hormonelle Kontrazeptiva, Östrogene oder Gestagene zur Hormontherapie, endokrine Therapeutika nach Mammakarzinomerkrankung oder GnRH-Analoga bei Endometriose, sowie bestehende Schwangerschaft oder Stillzeit. Patientinnen mit Hyperandrogenisierung oder Oligomenorrhö durch andere vorbekannte endokrinologische Erkrankungen wie androgenproduzierende Tumoren, primär hypothalamische Amenorrhö oder vorzeitige Ovarialinsuffizienz sowie Prolaktinom wurden ebenso von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Studienablauf der LIPCOS-Pilotstudie

Den Patientinnen wurde ein Fragebogen zugesandt, mit der Bitte, diesen ausgefüllt zurückzusenden. Dieser beinhaltete Fragen zur aktuellen Zykluslänge, zur Zykluslänge vor 12 Jahren und zur Schwangerschaftsanamnese.

Studienablauf der LIPCOS-Hauptstudie

Nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung wurde mit allen Teilnehmerinnen ein strukturiertes Interview durchgeführt. Dieses war in 7 Abschnitte untergliedert:

Im 1. Teil („Persönliche Angaben“) wurde nach Familienstand, eigenen Kindern, Kinderwunsch und Berufstätigkeit einschließlich Schichtdienst und Reisetätigkeit gefragt.

Der 2. Abschnitt („Gesundheitliche Angaben“) erfasste die PCOS-Eigenanamnese. Es wurde nach PCOS in der Familie, Hauptbeschwerden, Beginn der Beschwerden und nach eventuellen Behandlungsversuchen gefragt. Im Anschluss wurden die Teilnehmerinnen nach weiteren Erkrankungen befragt: Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Zyklusstörungen, Amenorrhö außerhalb der Schwangerschaft und Stillzeit, gynäkologischen Erkrankungen, gynäkologischen Operationen und sonstigen Erkrankungen/Medikamenteneinnahme (v.a. Schilddrüse, Hypophyse, Nebenniere).

Der 3. Teil des Fragebogens („Langzeitverlauf“) enthielt offene Fragen zu wesentlichen Veränderungen des Lebensstils bez. Familienstand, Gesundheit, Ernährung, Sport, Beruf, Umwelt oder Stressfaktoren. Es wurde aber auch nach gravierenden Erlebnissen wie psychischen Belastungen, schweren Krankheiten, Unfällen oder Operationen gefragt. Die Antworten wurden zunächst in freier Form vermerkt und anschließend in verschiedenen Kategorien codiert. Aus den anamnestischen Angaben zu Größe und Gewicht (heute vs. vor 5 Jahren vs. vor 10 Jahren) wurde jeweils der BMI berechnet. Es folgten Fragen zur durchschnittlichen Zykluslänge in Tagen (1. Tag der Periode bis 1. Tag der darauffolgenden Periode) sowie zur Zyklusregelmäßigkeit (ja/nein), ebenfalls zum derzeitigen Zeitpunkt, vor 5 Jahren und vor 10 Jahren. Als eine Eumenorrhö wurden dabei Zyklen angesehen, die bis zu

35 Tage dauerten, eine Oligomenorrhö wurde ab einer Zykluslänge von > 35 Tagen definiert. Alle anamnestischen Zykluslängenangaben, die über 91 Tage waren, wurden als Amenorrhö gewertet. Weiterhin wurde 3-zeitig nach der Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva (orale Präparate, Hormonspirale) oder sonstigen Hormonen gefragt. Es folgten 3-zeitige Fragen zu Androgenisierungserscheinungen (Akne, Alopezie, Hirsutismus) und hohen Blutglukose- und Cholesterinwerten. Mit den Antwortmöglichkeiten „trifft zu“ oder „trifft nicht zu“ sollten die Patientinnen folgende Aspekte ihres Lebens jeweils vor 10 Jahren und heute oder – falls zutreffend – vor der 1. Geburt und nach der 1. Geburt bewerten: geregeltes Leben (Alltagsrhythmus), bewusste Ernährung, Rauchen, Bewegung/Sport. Dabei wurde Alltagsrhythmus mit den Fragen nach regelmäßigen Schlaf- und Mahlzeiten sowie regelmäßigen Aktivitäten, wie regelmäßiger Sport, definiert.

Im 4. Abschnitt des Fragebogens („Schwangerschaft und Geburt“) wurden neben Art der Konzeption (Geschlechtsverkehr [GV] ohne Hormonstimulation [HS], GV mit HS, Insemination, In-vitro-Fertilisation [IVF]/intrazytoplasmatische Spermieninjektion [ICSI]) auch Komplikationen im Schwangerschaftsverlauf, bei der Geburt und im Wochenbett erfragt. Außerdem wurde nach dem Stillverhalten der Frauen gefragt.

Der 5. Abschnitt „Gesundheit und Entwicklung der Kinder“ befasste sich mit Geburtsgewicht und ausgeprägten Besonderheiten (z.B. angeborenen Krankheiten, Fehlbildungen oder Behinderungen).

Im 6. Abschnitt „Leben mit Kindern“ wurden Fragen zu Veränderungen der PCO-Symptome Zyklus, Gewicht, Akne, Alopezie und Hirsutismus (jeweils besser/schlechter/gleich) in den ersten 2 Jahren nach Geburt des Kindes und langfristig abgefragt.

Schließlich wurden im 7. Abschnitt „Menopause“ die Teilnehmerinnen ggf. zum Alter bei der letzten Periode und Eintritt der Menopause, Medikation und Veränderungen der PCO-Symptome in der Menopause befragt.

Für die vorliegende Analyse wurden vorrangig Informationen aus den Fragebogen-Abschnitten 1, 2, 3 und 6 ausgewertet. Anschließend wurde Blut abgenommen und ein vaginaler Ultraschallbefund mit Ovarscore erhoben.

Vaginalsonografie und Ovarscore

Hierbei wurden der Uterus in 3 Ebenen, das Endometrium in 2 Ebenen sowie die Ovarien in 3 Ebenen vermessen. Es wurden jeweils die größte Follikelzahl in einer Ebene und der Durchmesser des größten Follikels sowie die Follikelanordnung bestimmt. Darüber hinaus wurden eventuelle freie Flüssigkeit und sonstige Befunde erfasst. Der Zeitpunkt der letzten Periode sowie der derzeitige Zyklustag wurden erfragt.

Um die Ovarmorphologie möglichst differenziert zu erfassen und somit auch eine gute Vergleichsmöglichkeit mit anderen Studien zu schaffen, wurde der funktionelle Ovarscore nach Geithövel [8] bestimmt. Dieser Score berücksichtigt durch unterschiedliche Einzelscores, dass sich das Ovar durch 2 unterschiedliche Komponenten vergrößern kann – zum einen durch die Follikelzahl und zum anderen durch eine Hyperplasie des ovariellen Stromas. Die Festlegung des Ovarscores (–2 bis +2) erfolgt nach dem in **Tab. 1** dargestellten Muster. Sonografisch wird anhand des maximalen Ovardurchmessers, der Anzahl der Follikel < 10 mm und der zentralen Echodensität jeweils für das rechte und das linke Ovar eine Punktzahl vergeben (Score). Diese 3 Einzelscores werden zu einem Gesamtscore (Ovarscore) addiert.

Bei dieser Einteilung entspricht das „±0-Ovar“ der Ovarstruktur eines physiologischen Ovars in der frühen Follikelphase. Die

Tab. 1 Ovarscore.

maximaler Durchmesser (mm)	Score	Anzahl Follikel < 10 mm	Score	zentrale Echodensität	Score	Ovarscore	
						rechts	links
> 30 mm	1	≥ 8	0,5	> 1/2 des Gesamtorgans	0,5	2	2
≥ 28 mm	0,5	≥ 8	0,5	< 1/2 des Gesamtorgans	0	1	1
< 28 mm – ≥ 25 mm	0	≥ 5 – < 8	0	< 1/2 des Gesamtorgans	0		
< 25 mm – ≥ 20 mm	- 0,5	≥ 3 – < 5	- 0,5	< 1/2 des Gesamtorgans	0	- 1	- 1
< 20 mm	- 1	< 3	- 1	< 1/2 des Gesamtorgans	0	- 2	- 2

„-1/-2-Ovarien“ entsprechen kleineren Ovarien, wie sie primär im Klimakterium oder sekundär bei der schweren hypothalamischen Amenorrhö nachzuweisen sind. Ovarien mit einem Gesamtscore von + 1,5, insbesondere + 2 charakterisieren hypersensitive Ovarien, entsprechend dem Bild der polyzystischen Ovarien.

Das Ovarvolumen wurde nach der Ellipsoidformel in vereinfachter Form berechnet: Ovarialvolumen (ml) = Durchmesser 1 (mm) × Durchmesser 2 (mm) × Durchmesser 3 (mm) × 0,000523 [9]. Dabei war Durchmesser 1 die longitudinale Länge, Durchmesser 2 die anterior-posteriore Länge und Durchmesser 3 die transversale Länge des Ovars.

Um den Follikelcount zu bestimmen, wurden alle Follikel beider Ovarien zwischen 2 und 10 mm addiert [7].

Laborchemische Untersuchungen

Nach venöser Blutabnahme wurden folgende Parameter bestimmt: CRP, kleines Blutbild mit morphologischer Differenzierung, LH, FSH, 17β-Estradiol, Prolaktin (PRL), Gesamttestosteron, Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH), Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS), SHBG. Die Blutentnahmen erfolgten zu unterschiedlichen Zyklusphasen, da die Teilnehmerinnen nicht hormonell vorbehandelt wurden und die ambulanten Studientermine sich nach der zeitlichen Verfügbarkeit der Teilnehmerinnen richten mussten.

Statistik

Die Daten wurden schriftlich zunächst auf Papier und später in Microsoft Office Excel für Windows tabellarisch erfasst.

Die Datenanalyse wurde mit den Programmen SPSS und Microsoft Office Excel für Windows durchgeführt. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) der TU München (Direktor Prof. K.A. Kuhn).

Stetige Variablen wurden mit dem Mittelwert (MW) und der Standardabweichung (± SD) beschrieben. Der Unterschied zweier Variablen auf Signifikanz wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test geprüft. Kategoriale Variablen wurden mit absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben und mit dem exakten Test nach Fisher auf Signifikanz geprüft. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt.

Ergebnisse

In der LIPCOS-Pilotstudie hatte sich über einen durchschnittlichen Zeitraum von 12 Jahren anamnestisch die Zykluslänge von durchschnittlich 40 auf 31 Tage verkürzt. Von 133 Patientinnen lagen die Gesamt-Testosteronwerte von vor 12 Jahren vor.

Diese waren zwischen den 70 Patientinnen ohne vorangegangene Schwangerschaft, 23 Frauen nach Fehlgeburt und 21 Frauen nach erfolgreicher Schwangerschaft nicht signifikant unterschiedlich. Teilnehmerinnen mit milderer Oligomenorrhö (> 35 bis 89 Tage, Dauer der Infertilität im Mittel 3,6 Jahre) und Patientinnen mit Amenorrhö > 90 Tagen (Dauer der Infertilität im Mittel 3,1 Jahre) hatten vergleichbare Abortraten.

Von 72 für die LIPCOS-Hauptstudie gescreenten Patientinnen mit Einverständniserklärung konnten 8 (11,1%) nicht in die LIPCOS-Hauptstudie aufgenommen werden: 5 Teilnehmerinnen erinnerten sich an die Einnahme hormoneller Kontrazeption erst im Interview, eine Teilnehmerin stand zum Zeitpunkt der Untersuchung unter Hormontherapie (HT). Bei einer Teilnehmerin konnte nach den Rotterdam-Kriterien kein PCOS diagnostiziert werden und eine Teilnehmerin trat vor Untersuchungsbeginn von der Teilnahme zurück. Es verblieben somit 64 Patientinnen mit einem durchschnittlichen Alter von 33,6 (± 8,5) Jahren und aktuellen BMI-Werten von durchschnittlich 25,2 (± 6,5). Die durchschnittliche Waist-to-Hip-Ratio lag bei 0,8 (± 0,09) bei einem mittlerem Taillenumfang von 84 cm (± 20) cm und Hüftumfang von 104,9 (± 19,5) cm. Zehn Jahre zuvor war der nach Angaben der Teilnehmerinnen zu damaligem Gewicht und Größe berechnete BMI im Mittel 22,9 (± 4,7) gewesen. Das Gesamtkollektiv hatte bei den Zyklusphasen-unabhängig ermittelten Serumparametern einen mittleren LH/FSH-Quotient von 2,1 (± 1,15), 17β-Estradiol lag bei 108,8 pg/ml (± 95,9; Range 11,4–482,3). Prolaktin war im Mittel 11 (± 5,16) ng/ml, SHBG 50,6 (± 28,5) nmol/l und DHEAS 2,45 (± 1,57 μg/ml). Da im Verlauf der Jahre verschiedene Assays für Testosteron und TSH verwendet wurden, sind diese Werte nicht direkt vergleichbar. Daher werden diese Parameter in % der Obergrenze des jeweils verwendeten Assays angegeben. Danach waren die Mittelwerte für Testosteron im Mittel 75% (± 55,14%) des „upper limit of normal“ (ULN), die für TSH waren 46% (± 27,8%) des ULN des jeweiligen Assays. Das Gesamtkollektiv bestand aus 25 Müttern und 39 kinderlosen Teilnehmerinnen. • Tab. 1 zeigt die vorgenannten Charakteristika im Vergleich zwischen Müttern und kinderlosen Frauen. Mütter waren mit 38,2 Jahren signifikant älter als kinderlose Teilnehmerinnen (30,7 Jahre; $p < 0,001$), hatten nicht signifikant niedrigere LH/FSH-Quotienten und Testosteronwerte, jedoch signifikant niedrigere Prolaktinwerte als kinderlose Teilnehmerinnen (8,3 vs. 12,9 ng/ml; $p < 0,001$). DHEAS war bei Müttern ebenfalls niedriger als bei kinderlosen Teilnehmerinnen (1,87 vs. 2,78 μg/ml; $p = 0,063$). BMI und Waist-to-Hip-Ratio (WHR) waren in beiden Untergruppen nahezu identisch. Auch die übrigen Hormonwerte unterschieden sich nur gering und klinisch nicht relevant zwischen beiden Untergruppen mit PCOS.

Ovarscore

Der Ovarscore war bei Müttern rechts signifikant kleiner als bei kinderlosen Teilnehmerinnen (+ 0,7 [\pm 1,3], n = 23 vs. + 1,5 [\pm 0,7], n = 35; p = 0,004). Links war der Ovarscore bei Müttern nicht signifikant geringer (+ 0,9 [\pm 1,2], n = 23 vs. + 1,3 [\pm 0,9], n = 35; p = 0,226).

Mütter hatten sowohl rechts (10,04 [\pm 5,74] ml, n = 21) ein niedrigeres Ovarvolumen als kinderlose Teilnehmerinnen (12,74 [\pm 7,09] ml, n = 34) als auch auf der linken Seite (9,06 [\pm 6,26] ml, n = 20 vs. 9,96 [\pm 6,02] ml, n = 35).

Zyklusanamnese

Anamnestisch hatte sich im Gesamtkollektiv in den letzten 10 Jahren die Zykluslänge von 53,5 auf 48,7 Tage verkürzt.

• **Tab. 2** zeigt die Zyklusveränderungen in den letzten 10 Jahren bei Müttern und kinderlosen Teilnehmerinnen. Eine relevante Zyklusverkürzung von ≥ 5 Tagen gaben 44% der Mütter an (\emptyset aller Mütter: 56,6 auf 49,3 Tage), hingegen berichteten kinderlose Frauen nur in 28,2% über eine relevante Zyklusverkürzung (\emptyset alle kinderlose PCO-Patientinnen: 52,1 auf 48,3 Tage) (p = 0,441; n.s.). Eine Zyklusverkürzung oder -verlängerung wurde erst ab einem Unterschied von ≥ 5 Tage als eine Zyklusänderung gewertet.

Von den heutigen Müttern gaben 52% an, aktuell eine normale Zykluslänge (Eumenorrhö; definiert als eine Zykluslänge zwischen 28 und ≤ 35 Tagen) zu haben. Für den Zeitraum vor der Geburt ihres 1. Kindes gaben dies nur 36% der Mütter an. 46,2% der kinderlosen Teilnehmerinnen waren zum Untersuchungszeitpunkt eumenorrhöisch, 10 Jahre zuvor waren es 1,8% weniger, nämlich 44,4%. 24% der Mütter und 41% der kinderlosen Teilnehmerinnen waren zum Zeitpunkt ihrer Untersuchung oligomenorrhöisch, für den Zeitraum 10 Jahre zuvor gaben 41% der Mütter und 33,3% der kinderlosen Frauen an, eine Oligomenorrhö gehabt zu haben. 24% der PCO-Mütter waren aktuell amenorrhöisch, genauso viele Mütter gaben an, vor der Geburt ihres Kindes eine Amenorrhö (> 90 Tage Zykluslänge) gehabt zu haben. 12,8% der kinderlosen Teilnehmerinnen hatten eine Amenorrhö zum Untersuchungszeitpunkt, vor 10 Jahren hatten 22,2% eine Amenorrhö. Diese Unterschiede waren aufgrund der kleinen Untergruppen statistisch nicht signifikant.

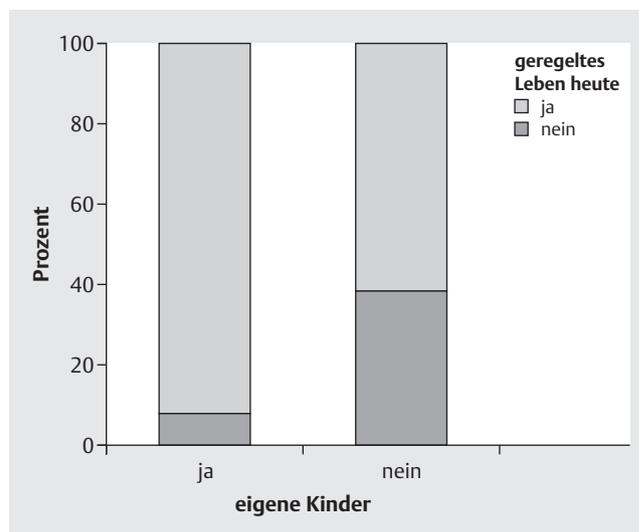


Abb. 1 Vergleich der Alltagsregelmäßigkeit zwischen Müttern (n = 25) und kinderlosen Frauen (n = 39).

Bei 7 Müttern verkürzte sich der Zyklus von Oligomenorrhö zu Eumenorrhö, während sich diese Änderung des Zyklusmodells bei nur einer kinderlosen Teilnehmerin zeigte. Die Spannweite der Zykluslängenänderung reichte von einer Verkürzung um 67 Tagen bis zu einer Verlängerung des Zyklus um 61 Tage (jeweils in den letzten 10 Jahren) (• **Tab. 3**).

Stressfaktoren und Lebensstil

Bei der Frage nach ihrem aktuellen Lebensstil zeigte sich, dass statistisch signifikant mehr Mütter als kinderlose Frauen angaben, einen regelmäßigen Tagesablauf zu haben (92% [n = 23/25] vs. 61,5% [n = 24/39]; p = 0,009). Zehn Jahre früher, bzw. vor Geburt des 1. Kindes gaben beide Gruppen zu etwa gleichen Anteilen an, ein geregeltes Leben gehabt zu haben (52% [n = 13/25] vs. 51,3% [n = 20/39]; p > 1,000). In • **Abb. 1** ist der Vergleich von aktueller Alltagsregelmäßigkeit bei Müttern und kinderlosen Teilnehmerinnen grafisch dargestellt.

Tab. 2 Vergleich der Charakteristika von Müttern vs. kinderlosen Teilnehmerinnen.

	eigene Kinder							p
	ja			nein				
	MW	\pm SD	n	MW	\pm SD	n		
Alter (Jahre)	38,24	7,25	25	30,67	7,98	39	<0,001	
aktueller BMI (kg/m ²)	24,88	4,99	25	25,33	7,36	39	0,693	
BMI vor 10 Jahren (kg/m ²)	22,72	5,25	25	22,97	4,42	36	0,606	
Taillenumfang (cm)	81,67	11,74	24	85,47	24,13	36	0,602	
Hüftumfang (cm)	101,04	11,91	24	107,42	22,98	36	0,566	
w/h	0,82	0,08	24	0,79	0,10	36	0,122	
CRP (mg/dl)	0,16	0,16	25	0,35	0,47	35	0,134	
Leukozyten (G/l)	6,53	2,23	24	6,66	1,57	37	0,626	
LH/FSH	1,95	1,22	25	2,13	1,12	38	0,392	
17 β -Estradiol (pg/ml)	114,90	114,86	25	104,75	82,44	38	0,843	
Prolaktin (ng/ml)	8,30	2,91	25	12,85	5,58	36	<0,001	
Thyreotropin (% der Obergrenze)*	44,03	23,30	23	47,31	30,57	36	0,954	
Testosteron (% der Obergrenze)*	67,60	59,81	25	79,96	52,07	38	0,106	
DHEAS (μ g/ml)	1,87	0,92	22	2,78	1,77	38	0,063	
SHBG (nmol/l)	47,42	18,24	25	52,91	34,16	34	0,894	

* Werte in dieser Form angegeben wegen Verwendung zweier verschiedener Assays innerhalb des Kollektivs.

Tab. 3 Vergleich der Zykluslängenänderung zwischen Müttern und kinderlosen Frauen über einen Zeitraum von etwa 10 Jahren. Die Häufigkeiten wurden als MW und SD in Tagen sowie dem Range bzw. als absolute und relative Häufigkeiten angegeben.

		eigene Kinder ja (n = 25)			nein (n = 39)		
			± SD	Range		± SD	Range
Zykluslänge in Tagen	heute	49,3	25,71	(20–91)	48,33	23,84	(20–91)
	vor 10 Jahren	56,56	25,41	(28–91)	52,11	25,21	(28–91)
	heute kürzer als vor 10 Jahren*	11 (44%)			11 (28,2%)		
	länger als vor 10 Jahren*	5 (20%)			9 (23,1%)		
	normal lang geblieben**	2 (8%)			8 (20,5%)		
	verlängert geblieben**	7 (28%)			11 (28,2%)		

* bzw. als vor der Geburt des 1. Kindes bei Müttern

** im Vergleich zu vor 10 Jahren bzw. im Vergleich zu vor der Geburt des 1. Kindes bei Müttern

Zum Zeitpunkt des Interviews gaben 88% (n = 22/25) der PCO-Mütter und 69,2% (n = 27/39) der kinderlosen PCO-Teilnehmerinnen an, sich bewusst zu ernähren (p = 0,13). Vor der Geburt ihres 1. Kindes hatten sich 68% (n = 17/25) der Mütter bewusst ernährt. Kinderlose Teilnehmerinnen gaben zu 56,4% (n = 22/39) an, sich vor 10 Jahren bewusst ernährt zu haben (p = 0,435).

Mit 56% (n = 14/25) gaben etwas weniger der Mütter als die 61,5% (n = 24/39) der kinderlosen Teilnehmerinnen an, aktuell regelmäßig Sport zu betreiben (p = 0,795, n. s.). Vor Geburt des 1. Kindes bzw. 10 Jahre zuvor hatten 52% (n = 13/25) der Mütter und 64,1% (n = 25/39) der kinderlosen Teilnehmerinnen nach eigenen Angaben regelmäßig Sport betrieben (p = 0,436, n. s.).

Zum Zeitpunkt der Befragung rauchten Mütter weniger als kinderlose Teilnehmerinnen (16% [n = 4/25] vs. 38,5% [n = 15/39]; p = 0,091). Vor der Geburt des 1. Kindes bzw. vor 10 Jahren war der Anteil an Raucherinnen in beiden Gruppen fast gleich groß gewesen (36% [n = 9/25] vs. 38,5% [n = 15/39]; p > 1,000).

Unter den kinderlosen Teilnehmerinnen (n = 39) berichteten 28,2% (n = 11/39) von einem kürzer gewordenen Zyklus in den letzten 10 Jahren. Von diesen Teilnehmerinnen mit einer Zyklusverkürzung gaben 90,9% (n = 10/11) an, einen geregelten Alltagsrhythmus zu haben. Die Teilnehmerinnen, deren Zyklus länger geworden bzw. gleich geblieben war, gaben etwa zur Hälfte an, einen geregelten Alltagsrhythmus zu haben. Dieser Unterschied war grenzwertig statistisch signifikant (p = 0,056).

Mütter gaben erwartungsgemäß einen signifikant geregelteren Alltag als kinderlose Teilnehmerinnen an. Mütter ernährten sich bewusster und rauchten weniger als kinderlose Teilnehmerinnen.

Die kinderlosen Teilnehmerinnen, die über die letzten 10 Jahre eine Zyklusverkürzung erlebten, hatten auch zu einem Großteil (90,9%, n = 10/11) einen geregelten Alltagsrhythmus.

Diskussion

Fertilität ist in der PCOS-Forschung innerhalb der Gynäkologie bisher ein sehr wesentlicher Endpunkt, jedoch kein Ausgangspunkt für weitergehende Forschung. Der Einfluss von Gewicht und Gewichtsabnahme wie auch von medikamentösen Therapien auf die Fertilität ist dabei besser belegt als der Einfluss von Lebensstilveränderungen, wie die Cochrane-Metaanalyse von Moran gezeigt hat [5, 10].

Während Legro [11] eine deutliche Abhängigkeit der Fertilität vom BMI zeigen konnte, ergab eine Metaanalyse zum Einfluss von Lebensstilveränderungen auf die Fertilität keine belastbaren

Daten, Zykluslänge und Ovulationen wurden in den meisten Studien nicht definiert oder erfasst.

Die vorliegende Studie untersucht erstmals den Einfluss von Schwangerschaft und Elternschaft als Lebensstilintervention bei Frauen mit PCOS. Wenige Ereignisse verändern das Alltagsleben stärker oder dauerhafter als die Geburt (oder auch Adoption) eines Kindes. Diese nachhaltige Lebensstilintervention führte bei Müttern zu einem signifikant regelmäßigeren Tagesablauf (92%) als bei Nichtmüttern (61%), obwohl der Anteil in beiden Gruppen früher nicht unterschiedlich war (52 vs. 51,3%). Trotz der regelmäßigeren Lebensweise der Mütter und des langen Beobachtungszeitraums waren in der vorliegenden Untersuchung die anthropometrischen Daten (aktueller BMI, BMI vor 10 Jahren, Taillenumfang, Hüftumfang, Waist-Hip-Ratio) nicht unterschiedlich zwischen Müttern und Nichtmüttern. Die Cochrane-Analyse von Moran [6] fand im Gegensatz dazu für die Patientinnen mit PCOS und Lebensstilintervention deutliche Gewichtsverluste (Median -3,47 kg, 95%-KI -4,94 bis -2,00). Ebenso sank die Waist-Hip-Ratio signifikant bei den Patientinnen mit Lebensstilintervention (MD -1,95 cm, 95%-KI -3,34 bis -0,57).

Neben dem Nahrungsüberangebot in den Industrieländern ist als weiteres Phänomen der letzten Jahrzehnte auch eine Verkürzung der Schlafdauer beobachtet worden [12]. Epidemiologische Studien haben den Zusammenhang zwischen kurzer Schlafdauer und Gewichtszunahme sowie Adipositas gezeigt, u. a. durch erhöhten Energiebedarf von ca. 5% pro 24 Stunden. Viele Eltern sind vor allem in den frühen Jahren ihrer Elternschaft einem stärkeren Schlafmangel ausgesetzt als zuvor, sodass hierdurch negative Effekte auf anthropometrische Parameter möglicherweise den potenziell günstigen Einfluss von Regelmäßigkeit des Alltags unwirksam werden ließen. Zudem waren etwas weniger Mütter regelmäßig sportlich aktiv als Nichtmütter, wobei dieser Unterschied nicht signifikant war (56 vs. 61,5%).

Ein Hinweis auf positive Effekte der Alltagsregelmäßigkeit findet sich in den signifikant unterschiedlichen Prolaktin- und den knapp nicht signifikant unterschiedlichen DHEAS-Werten. Beide Hormone können stressbedingt erhöht sein und waren bei Müttern jeweils niedriger als bei Nichtmüttern. Damit rückt erstmals auch die Bedeutung von Fertilität für spätere, nicht reproduktive Folgen des PCOS-Syndroms in den Blick.

Testosteron und SHBG waren in der LPCOS-Studie nicht signifikant unterschiedlich zwischen Müttern und Nichtmüttern und in beiden Gruppen innerhalb der Normbereiche.

Für die Hyperandrogenämie zeigte sich in der Metaanalyse von Moran [6] eine signifikant höhere Abnahme des Serumtestosterons bei PCOS-Patientinnen mit Lebensstilveränderungen (Mean

Difference [MD] $-0,27$ nmol/L, 95%-KI $-0,46$ bis $-0,09$), aber keine Evidenz für Veränderungen des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG) oder des Freien Androgen Index (FAI). Klinisch zeigte sich bei Patientinnen mit Lebensstiländerungen ein reduzierter Hirsutismus (gemessen durch den Ferriman-Gallwey Score) (MD $-1,19$, 95%-KI $-2,35$ bis $-0,03$). Zu beachten ist dabei, dass die Dauer der publizierten Studien zwischen 12 und 48 Wochen betrug, insges. also keine Studie eine Lebensstilintervention für länger als ein Jahr verfolgte.

SHBG ist bei PCOS-Patientinnen häufig erniedrigt, es korreliert invers mit Körpergewicht, BMI und Waist-to-Hip-Ratio (WHR). Energiezufuhr und körperliche Aktivität beeinflussen die SHBG-Produktion ebenso wie Hormone, wobei Östrogene und Thyroxin SHBG erhöhen, während Insulin, IGF-1 und Prolaktin den umgekehrten Effekt haben. Auch die Nahrungszusammensetzung beeinflusst SHBG: eine kohlenhydratarme Ernährung erniedrigt SHBG-Spiegel, protein- und fettarme Ernährung erhöhen SHBG [13]. Somit könnte die Ernährung neben der hormonellen Situation für die relativ normalen SHBG-Spiegel im vorliegenden Kollektiv verantwortlich sein.

Die LIPCOS-Pilot-Studie hat Limitationen: die Daten zu Gewicht, Zykluslänge, Alltagsregelmäßigkeit und Ernährung beruhen auf Angaben der Studienteilnehmerinnen und konnten retrospektiv nicht überprüft werden. In der Hauptstudie werden dazu prospektiv Daten erhoben. Auch handelt es sich bei den abgefragten Items wie „gesunde Ernährung“ und „regelmäßige sportliche Aktivität“ nicht um präzise quantitative Größen. Dies könnte sowohl zu einer subjektiven Überschätzung wie auch zu einer Unterschätzung der jeweils berichteten Veränderungen geführt haben, da retrospektive Angaben oft Verzerrungen unterliegen. Zugleich aber sind der lange Beobachtungszeitraum und die semiquantitative Abfrage vieler wesentlicher Lebensstilaspekte auch Vorteile der Herangehensweise in dieser Studie. Zu detaillierte Fragebögen können zu Einschränkungen der Aussagekraft durch fehlenden Rücklauf, unvollständige Angaben und geringe Fallzahlen führen.

Der prospektive LIPCOS-Hauptstudien-Verlauf wird – sobald alle Teilnehmerinnen 4 Jahre Beobachtungszeit hinter sich haben – die Hypothesen der Basisuntersuchung präzisieren.

Eine weitere Limitation stellt die Nichtunterscheidung zwischen gewollter und ungewollter Kinderlosigkeit unter den 39 kinderlosen Teilnehmerinnen dar. Die möglichen Ursachen bei ungewollter Kinderlosigkeit wurden nicht exploriert, dies stellt – wie auch die geringe Zahl der auswertbaren Teilnehmerinnen – eine Limitation dar. Vorstellbar wäre eine stärkere Ausprägung des PCO-Syndroms oder einzelner seiner Merkmale bei Betroffenen mit ungewollter Kinderlosigkeit. Auch wurde in dieser retrospektiven Analyse aufgrund der kleinen Untergruppen bei den 25 Müttern nicht zwischen spontaner und assistierter Reproduktion unterschieden. Auch die nicht im Bezug auf Zyklustag standardisierten Hormonuntersuchungen stellen eine Limitation dar. Sollten sich im weiteren Verlauf der LIPCOS-Studie positive Effekte von Mutterschaft auf den Langzeitverlauf des PCOS bestätigen, sollten systematische Studien diesen Aspekt weiter untersuchen. Insgesamt bestätigte die Metaanalyse von Moran Vorteile durch Lebensstiländerungen bei Patientinnen mit PCOS. Mangels Daten dazu konnte kein Einfluss auf die Fertilität gezeigt werden, aber es wurden verminderte Serumtestosteronwerte und geringerer Hirsutismus beobachtet. Eine Risikominderung für metabolische und kardiovaskuläre Ereignisse konnte bisher nicht gezeigt werden. Zusammenfassend wird in der Cochrane-Übersicht dargestellt, dass weitere randomisierte und kontrollierte und vor al-

lem Langzeitstudien zu dem Effekt von Lebensstilveränderungen bei Frauen mit PCOS-Syndrom fehlen und notwendig sind. Valide Daten in Bezug auf Fertilität und Lebensqualität sind dabei von besonderem Interesse. Ebenso sollte zwischen Subgruppen wie z.B. schlanken vs. adipösen Frauen unterschieden werden. Eine Herausforderung in diesem Kontext dürfte die neu vorgeschlagene Einteilung in Phänotypen des NIH Experts Workshop 2012 werden, der 4 Phänotypen unterschieden hat:

- ▶ Hyperandrogenämie und chronische Anovulation
- ▶ Hyperandrogenämie und polyzystische Ovarien (mit ovulatorischen Zyklen)
- ▶ Anovulation und polyzystische Ovarien (ohne Hyperandrogenämie)
- ▶ Hyperandrogenämie, PCO und Anovulation

Es wird vermutet, dass Frauen von einem Phänotyp auf den anderen wechseln können – valide Daten dazu fehlen noch. Herauszufinden, welche medizinischen oder Lebensstilinterventionen dann für welche Patientinnen hilfreich sein könnten, wird die Herausforderung der kommenden Jahre sein. Hier besteht noch erhöhter Forschungsbedarf, bevor von einer „targeted therapy“ des PCOS gesprochen werden könnte.

Schlussfolgerung



In der LIPCOS-Studie wird erstmals gezeigt, dass es Zusammenhänge zwischen dem Verlauf eines PCO-Syndroms und dem Eintreten einer Schwangerschaft – und umgekehrt – geben kann. Mütter berichteten in dieser Studie über kürzere Zykluslängen und zeigten niedrigere Testosteronspiegel als kinderlose Frauen.

Interessenkonflikt



Nein.

Literatur

- 1 Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E et al.; ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2014; 171: 1–29
- 2 Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 367–378
- 3 Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774–800
- 4 Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1223–1236
- 5 DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril* 2005; 83: 1454–1460
- 6 Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ et al. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 7: CD007506
- 7 Fauser BJCM, Chang J, Aziz R et al. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Rotterdam ESHRE. *Hum Reprod* 2004; 19: 41–47
- 8 Geisthövel F, Botsch F, Wacker A et al. A novel classification of functional androgenization (FA) in women. *Hum Reprod* 2005; 20: 485
- 9 Sample WF, Lippe BM, Geyepes MT. Gray-scale ultrasonography of the normal female pelvis. *Radiology* 1977; 125: 477–483
- 10 Vigorito C, Giallauria F, Paloma S et al. Beneficial effects of a three-month structured exercise training program on cardiopulmonary functional capacity in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1379–1384

- 11 *Legro RS*. Impact of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification on polycystic ovary syndrome in obese adolescent women: do we need a new drug? *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4218–4220
- 12 *Chaput JP, St-Onge MP*. Increased food intake by insufficient sleep in humans: are we jumping the gun on the hormonal explanation? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5: 116
- 13 *Thaler MA, Seifert-Klauss V, Luppia PB*. The biomarker sex hormone-binding globulin – from established applications to emerging trends in clinical medicine. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2015.06.005>