



SVENSK FÖRENING
FÖR OBSTETRIK OCH GYNEKOLOGI
ARBETS- OCH REFERENSGRUPP
FÖR
ENDOKRIN

Polycystiskt ovarialsyndrom (PCOS)

Rapport nr 58
2008

Arbets- och referensgruppen för Endokrin

Nr 58

2008

Polycystiskt ovarialsyndrom (PCOS)

Författare:

Marie Bixo	Institutionen för klinisk vetenskap, obstetrik och gynekologi, Umeå universitet, Umeå
Gabriel Fried †	Kvinnokliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
Maria Halldin Stenlid	Barnkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Pia Hedberg	Kvinnohälsan, Frösön
Angelica Lindén Hirschberg	Kvinnokliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
Eva Innala,	Kvinnokliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
Izabella Jawad	Kvinnokliniken, Örebro universitetssjukhus, Örebro
Stefan Jansson	Laxå vårdcentral
Sabine Naessén	Kvinnokliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
Kerstin Nilsson	Kvinnokliniken, Örebro universitetssjukhus, Örebro
Margareta Nordenvall	Skeppsbrons läkarpraktik, Stockholm
Inger Sundström Poromaa	Institutionen för kvinnors och barns hälsa, Uppsala universitet, Uppsala
Inga Wihman Fröding	Kvinnokliniken, Södertälje sjukhus, Södertälje

Redaktör:	ARGUS Professor Lars-Åke Mattsson, Kvinnokliniken, SU/Östra, Göteborg
Layout:	Moniqa Frisell
Tryck:	Elanders 2008

Innehåll

Inledning.....	5
Klinisk bild vid PCOS.....	7
Diagnoskriterier och utredning vid PCOS.....	9
Epidemiologi.....	15
Patogenes.....	17
PCOS i tonåren.....	21
PCOS i perimenopaus och klimakteriet.....	25
Blödningrubbningar och risk för endometrie-cancer vid PCOS.....	27
Behandling av hirsutism vid PCOS.....	33
PCOS och infertilitet.....	37
PCOS och graviditet.....	41
Övervikt och PCOS.....	45
Aptitreglering vid PCOS.....	51
Metabola syndromet och dess koppling till PCOS.....	55
Kroppssammansättning och fysisk prestation vid PCOS.....	59
Psykisk hälsa och välbefinnande hos kvinnor med polycystiskt ovarialsyndrom...	61
Patientinformation.....	65

Inledning

Polycystiskt ovarialsyndrom (PCOS) är den vanligaste endokrina störningen hos kvinnor i fertil ålder. PCOS är ett heterogent tillstånd som kan ändra sig över tid hos den enskilda kvinnan. Även diagnoskriterierna har ändrats över tid så att diagnosen numera omfattar en större grupp kvinnor än tidigare och där vissa kvinnor har mindre uttalade symtom än tidigare.

Läkare från olika specialiteter kommer i kontakt med dessa patienter. På Internet finns bra och dåliga hemsidor som berör PCOS och det är också på Internet som patienterna många gånger hittar sin information. Det är därför viktigt att gynekologen har en bra och bred allmänbildning för att kunna möta de frågor som patienterna kommer med.

Syftet med denna ARG-rapport är att ge en aktuell översikt av kunskapsläget om PCOS av relevans för gynekologen. De flesta kapitel har en struktur som rekommenderas av Evidens-ARG.

Behandling vid PCOS måste individualiseras och blir beroende av de aktuella problemen och symtom som kvinnan presenterar vid ett givet tillfälle. Vi har därför valt att dela upp behandling av PCOS i fyra kapitel som rör de vanligaste problemen vid PCOS, nämligen blödningsrubbningar, hirsutism, övervikt och infertilitet. I de kapitel som rör behandling av PCOS har vi försökt att hålla oss till behandlingar för vilka vi finner evidens.

I slutet av denna ARG rapport finns ett exempel på en patientinformation som kan användas i kliniken. Denna patientinformation kan också laddas ned från SFOGs hemsida; www.sfog.se.

Bra information på Internet om PCOS finns på www.pco-s.com

ARG-rapportens författare

Klinisk bild vid polycystiskt ovarialsyndrom

Inger Sundström Poromaa

Polycystiskt ovarialsyndrom definieras som ett tillstånd med oligomenorré eller amenorré, tecken till hyperandrogenism och förekomst av polycystiska ovarier vid vaginal ultraljudsundersökning. Minst två av dessa kriterier ska uppfyllas för att ställa diagnos. Diagnosen förutsätter också exklusion av differentialdiagnoser.

Den kliniska bilden vid PCOS är varierande och patienten kan söka sjukvården vid olika tidpunkter och för olika problem. På grund av att syndromet har en skiftande klinisk bild mellan patienter och då behandlingsbehoven skiftar genom åren bör behandling skräddarsys för den individuella patienten utifrån den kliniska bild och de problem som hon för tillfället presenterar. PCOS är ett syndrom och inte en sjukdom och detta bör betonas för patienten.

De flesta patienter debuterar som regel i anslutning till menarche med oregelbundna menstruationer och/eller hirsutism. Eftersom första året efter menarche vanligtvis är associerat med anovulatoriska cykler väcks dock misstanken om PCOS sällan tidigare än ett år efter menarche. Många gånger trivialiseras patientens bekymmer med glesa och oregelbundna menstruationer i tonåren och patienten förskrivs p-piller utan utredning. Sannolikt finns det både för- och nackdelar med att avvakta utredning i tonåren. En tidig PCOS diagnos kan förvisso skapa onödigt oro hos en tonåring men å andra sidan uttrycker många kvinnor i tjuugoårsåldern besvikelse över att ingen tog deras symtom på allvar när de sökt

för detta tidigare. Som framgår i kapitlet om tonåringar och PCOS bör alla patienter med hirsutism utredas oavsett ålder. Sannolikt kan vissa patienter debutera redan innan menarche och kan då söka för tidig pubarche på barnkliniken.

Den unga kvinnan söker ofta för menstruationsstörning och/eller hirsutism. Många patienter tror att menstruationsbortfallet/oligomenorrén beror på tidigare p-pilleranvändning. Vid utredning av oligomenorré som debuterat efter några års behandling med p-piller är det därför viktigt att efterfråga hur patientens menstruationer var innan hon påbörjade behandling med p-piller. Inte sällan har hennes oligomenorré dolts av några års användning av p-piller.

Många kvinnor med PCOS söker inte förrän det blir aktuellt att skaffa barn och PCOS är en av de vanligaste anledningarna till nedsatt fertilitet. Det är dock viktigt att betona att en PCOS diagnos inte betyder att patienten är infertil – många PCOS patienter blir spontant gravida och behöver därför ett bra preventivmedel när de inte har någon aktuell barnönskan. Detta kan vara särskilt viktigt då patienten är klar med sin familjebildning eftersom menstruationsmönstret i vissa fall blir mer regelbundet och ovulation kan förekomma oftare med ökande ålder.

Hos andra patienter kan PCOS debutera senare i livet. Symtomen är då nästan alltid associerade med en kraftig viktuppgång, inte sällan efter den första graviditeten. Patientens PCOS är då sekundär till hennes övervikt och

sannolikt kan hon återfå helt regelbunden menstruation efter viktnedgång.

De metabola konsekvenser som PCOS medför hos vissa patienter kan börja upptäckas i 35-40 års ålder i form av bukfetma, hyperlipidemi, hypertoni och nedsatt glukostolerans. Kliniska manifestationer som typ 2 diabetes kommer i de flesta fall senare.

När PCOS patienterna är klara med sitt barnafödande är det många som inte har fortsatt gynekologkontakt. Gynekologen som träffar en äldre PCOS patient bör ha de metabola komplikationerna i åtanke för att ombesörja fortsatt god vård när de gynekologiska problemen inte längre är så framträdande.

Diagnoskriterier och utredning av PCOS

Angelica Lindén Hirschberg, Pia Hedberg, Sabine Naessén

Sedan Stein och Leventhal för första gången beskrev polycystiskt ovarialsyndrom har syndromet omvärderats genom åren och ses inte längre som ett enhetligt tillstånd utan ett syndrom som uppvisar ett spektrum av olika manifestationer av varierande svårighetsgrad.

Diagnoskriterierna för PCOS fastställdes för första gången 1990 då det hölls en internationell kongress sponsrad av National Institute of Health (NIH) (1). Man kom då överens om följande kriterier:

1. klinisk eller biokemisk hyperandrogenism
2. kronisk anovulation

Båda kriterierna var nödvändiga för diagnos och andra specifika tillstånd skulle uteslutas.

Dessa kriterier var dock kontroversiella och bland annat framkom skilda synsätt i Europa och USA beträffande betydelsen av ultraljudsfyndet av polycystiska ovarier för diagnosen. Av den anledningen ordnades en ny expertkonferens i Rotterdam 2003 sponsrad av European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) och the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) i syfte att uppnå konsensus.

Diagnoskriterier

Följande diagnoskriterier för PCOS fastställdes vid konsensuskonferensen i Rotterdam 2003 (2):

1. oligo- och/eller anovulation
2. klinisk och/eller biokemisk hyperandrogenism
3. polycystiska ovarier

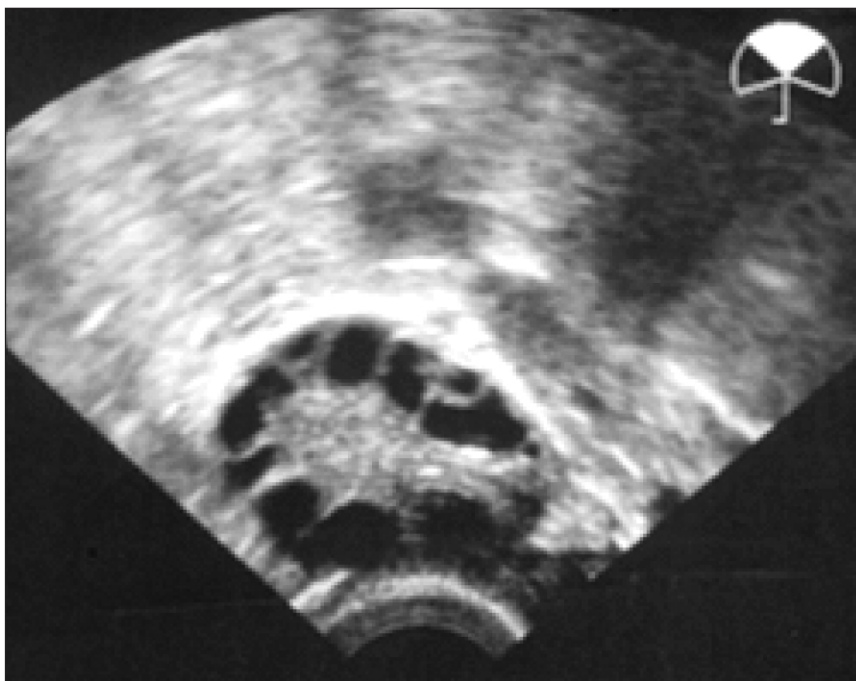
Två av dessa kriterier krävs för diagnos. Andra specifika tillstånd som kongenital adrenal hyperplasi (CAH), androgenproducerande tumör och Cushings's syndrom skall uteslutas.

Det första kriteriet kan i klinisk praxis jämföras med symtom på oligomenorré eller amenorré. Det viktigaste symtomet på klinisk hyperandrogenism är hirsutism eftersom mer än 70 procent av hirsuta kvinnor har biokemisk hyperandrogenism (3). Acne förekommer ofta utan ökad androgenaktivitet och är därför inget säkert symtom på hyperandrogenism. Androgen alopeci kan vara en markör för hyperandrogenism särskilt om patienten samtidigt har menstruationsstörning.

Det finns ingen entydig definition på biokemisk hyperandrogenism men vid konferensen i Rotterdam enades man om att analys av fritt testosteron alternativt fritt androgenindex dvs kvoten mellan totalt testosteron och sexhormonbindande globulin (SHBG) (T/SHBG-kvot) var den bästa metoden att bedöma biokemisk hyperandrogenism (4).

Nytt är således att polycystiska ovarier enligt ultraljud är ett av diagnoskriterierna för syndromet. Vid konferensen i Rotterdam 2003 definierades polycystiska ovarier på följande sätt: förekomst av minst ett ovarium med 12 eller fler folliklar mätande 2-9 mm, utan hänsyn till distribution av folliklarna i ovariet, och/eller ökad ovarievolymer > 10 ml (5).

Figur 1. Typisk ultraljudsbild av ett polycystiskt ovarium.



FAKTARUTA 1

Diagnoskriterier för PCOS enligt Rotterdam 2003 (två av tre kriterier)

1. Oligo- eller anovulation
2. Kliniska och/eller biokemiska tecken på hyperandrogenism
3. Polycystiska ovarier

Exklusion av andra specifika tillstånd (kongenital adrenal hyperplasi (CAH), androgenproducerande tumör, Cushing's syndrom)

Diagnoskriterierna kan kombineras på olika sätt och fyra olika patientpopulationer kan urskiljas:

1. patienter med ovulationsstörning och hyperandrogenism men utan polycystiska ovarier
2. patienter med ovulationsstörning och polycystiska ovarier men ej hyperandrogenism
3. patienter med hyperandrogenism och polycystiska ovarier men ej ovulationsstörning
4. patienter med ovulationsstörning, hyperandrogenism och polycystiska ovarier

Även dessa diagnoskriterier är omdebatterade och man har framfört att syndromet PCOS har utvidgats (6). Den nya definitionen innebär att hyperandrogenism inte längre är nödvändig för diagnos. Vidare saknas metabola kriterier trots att insulinresistens och bukfetma är tydligt associerade tillstånd.

Utredning

I anamnesen ingår att fråga om hereditära faktorer som kan vara av betydelse för PCOS. Sådana faktorer kan vara oregelbunden menstruation, fertilitetsproblem, hirsutism, bukfetma, typ 2 diabetes och hjärtkärlsjukdom hos släktingar på både moderns och faderns sida.

Symtom på PCOS debuterar ofta i puberteten. Både tidig pubertetsstart som resultat av ökad sekretion av binjurebarkssteroider och sen menarche har beskrivits vid PCOS. Typiskt för många patienter är att de aldrig har haft regelbundet blödningsmönster utan alltid glesa menstruationer eller långa uppehåll. Andra symtom som hirsutism och acne utvecklas successivt från puberteten och har ofta samband med viktuppgång. En del patienter diagnostiseras i samband med utredning för infertilitet.

I status noteras kroppsbyggnad, eventuell bukfetma, hirsutism och acne. Blodtryck bör kontrolleras särskilt hos överviktiga patienter samt vid hereditet för hjärtkärlsjukdom. I den gynekologiska undersökningen ingår vaginalt ultraljud för bedömning av ovarier enligt ovanstående definition av polycystiska ovarier samt endometrietjocklek hos anovulatoriska patienter.

För laboratoriediagnostik av PCOS räcker det med att analysera totalt testosteron tillsammans med SHBG i serum för att bedöma testosteron/SHBG-kvoten som utgör ett mått på biologiskt aktivt testosteron. En förhöjd kvot är diagnostiserande för PCOS men endast ett fåtal laboratorier har fastställt ett sådant gränsvärde. En kvot $> 0,050$ har dock definierats som patologisk för referensvärden av totalt testosteron på 0,5-3 nmol/L och SHBG 35-150 nmol/L. Karakteristiskt vid PCOS är framförallt lågt SHBG snarare än patologiskt förhöjt totalt testosteron, vilket kan vara praktiskt att tänka på för den som ej har tillgång till laboratorium där gränsvärde för testosteron/SHBG-kvoten har fastställts.

Vid menstruationsrubbnings ska provtagningen kompletteras med FSH, LH, TSH, fritt

T₄ och prolaktin. Förhöjd kvot av LH/FSH stärker PCOS-diagnosen men är i sig inte diagnostiserande. Andra androgener som dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) och androstendion anses inte tillföra något ytterligare i den biokemiska diagnostiken (4).

Enligt konsensus i Rotterdam 2003 rekommenderas metabol utredning med oral glukosbelastning av överviktiga och obesa patienter (BMI > 27 kg/m²) samt patienter med riskfaktorer för typ 2 diabetes och hjärtkärlsjukdom. Som alternativ till oral glukosbelastning kan man analysera fastevärdet av blodglukos och insulin.

Differentialdiagnoser

Diagnosen PCOS kan ställas först efter att andra specifika tillstånd med liknande symtomatologi har uteslutits såsom CAH, androgenproducerande tumör och Cushings syndrom. Alla dessa tillstånd är ytterst sällsynta med undantag för den sent debuterande formen av CAH som också kallas för icke-klasisk kongenital adrenal hyperplasi (NCAH).

CAH är ett ärftligt enzymbristtillstånd som oftast innebär brist på 21-hydroxylasaktivitet ledande till en alltför låg produktion av kortisol. Kortisolbristen medför i sin tur en kraftigt ökad insöndring av ACTH som syftar till att stimulera kortisolproduktionen men som istället leder till en ökad produktion av androgener. En fullständig eller svår brist på 21-hydroxylas leder till virilisering hos flickor och saltförlust. Denna form av CAH diagnostiseras oftast i nyföddhetsperioden och ingår i PKU-screeningen. NCAH är en mild form av CAH och upptäcks tidigast i puberteten då patienten ofta söker för symtom som är förvillande lika de vid PCOS. Prevalensen av CAH varierar i olika befolkningsgrupper med högre förekomst i mellan-Europa (7). Prevalensen av NCAH är ca 50 gånger lägre än för PCOS men bland kvinnor med hyperandrogenism är förekomsten av NCAH mellan 1-10 procent beroende på etnicitet.

NCAH kan exkluderas genom analys av serum-17-hydroxyprogesteron (17-OHP) i

blodprov taget på morgonen i follikelfas eller under amenorroidiska förhållanden. Övre normala gränsvärdet för 17-OHP under dessa omständigheter är 6-9 nmol/L (8). Om högre värde uppmäts ska patienten remitteras till endokrinolog eller specialkunnig gynekolog för fortsatt utredning.

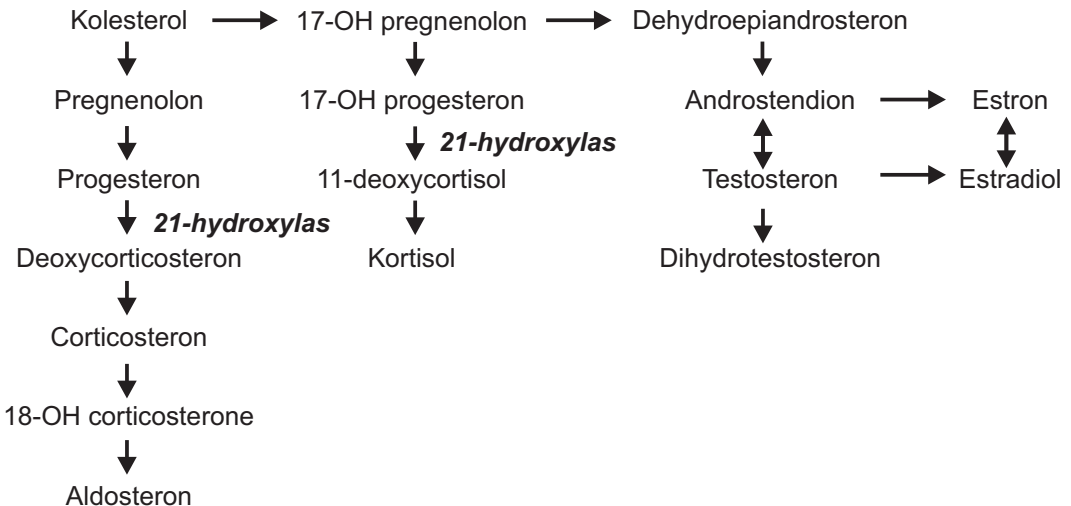
Snabb progress och sen debut av tilltagande hirsutism/virilisering i kombination med patologiskt förhöjda nivåer av totalt testosteron (oftast > 5 nmol/L) inger misstanke om androgenproducerande tumör eller Cushing's syndrom. Sådana fall kräver specifik handläggning och omhändertagande av specialist.

Ovariell hyperthecos är ett sällsynt tillstånd med uttalad hirsutism och ofta viriliserande symtom som klitorishypertrofi och androgen alopeci (9-10). Jämfört med PCOS, har patienter med ovariell hyperthecos betydligt

mer uttalade symtom. Vidare förekommer tillståndet även hos äldre patienter i peri- och postmenopausal ålder. Ovariell hyperthecos är framförallt en differentialdiagnos till androgenproducerande tumör trots att progressen ofta är långsam. Patogenesen till ovariell hyperthecos är ej helt kartlagd men innebär en luteinisering av androgenproducerande stromaceller. En hög grad av insulinresistens och hyperinsulinemi bidrar till stimulering av androgenproduktionen.

Behandlingen av postmenopausala kvinnor med ovariell hyperthecos är bilateral ooforektomi. För yngre patienter kan behandling med gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist effektivt minska de höga androgen-nivåerna, motverka hirsutism samt eventuellt öka chanserna till ovulation vid hormonstimulering.

Figur 2. Steroidsyntesschema. Vid sent debuterande CAH leder nedsatt 21-hydroxylas aktivitet till överproduktion av androgener och minskad produktion av kortisol.



FAKTARUTA 2

Laboratoriediagnostik vid PCOS

Basal diagnostik:

totalt testosteron, SHBG

Kvoten totalt testosteron/SHBG (patologisk kvot > 0,050 för referensvärden totalt testosteron 0,5-3 nmol/L och SHBG 35-150 nmol/L)

Vid oligomenorré/amenorré komplettera med:

FSH, LH, prolaktin, TSH, fritt T4

Uteslutande av kongenital adrenal hyperplasi (CAH):

17-OHP (morgonblodprov taget i follikelfas eller under amenorroiska förhållanden, normalt övre gränsvärde 6-9 nmol/L)

Metabol utredning (BMI > 27 samt patienter med riskfaktorer för typ 2 diabetes och hjärtkärlsjukdom):

fastglukos och fasteinsulin alternativt oral glukosbelastning

Referenser

1. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, eds. Polycystic ovary syndrome. Boston: Blackwell Scientific. 1992:377-384.
2. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
3. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KS et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:453-462.
4. Cibula D, Hill M, Starka L. The best correlation of the new index of hyperandrogenism with the grade of increased hair. *Eur J Endocrinol* 2000;143:405-408.
5. Balen A. Ovulation induction for polycystic ovary syndrome. *Hum Fertil (Camb)* 2003;3:106-111.
6. Azziz R. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: A reappraisal. *Fertil & Steril* 2005;83:1343-1346.
7. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening for 21-hydroxylase deficient non-classical adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril* 1991;72:915-925.
8. Baumgartner-Parzer SM, Nowotny P, Heinze G, Waldhäusl W, Vierhapper H. Carrier frequency of congenital hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in a middle European population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:775-778.
9. Barth JH, Jenkins M, Belchetz PE. Ovarian hyperthecosis, diabetes and hirsuties in postmenopausal women. *Clin Endocrinol*. 1997;46:123-8
10. Sasano H, Fukunaga M, Rojas M, Silverberg SG. Hyperthecosis of the ovary. Clinicopathologic study of 19 cases with immunohistochemical analysis of steroidogenic enzymes. *Int J Gynecol Pathol*. 1989;8:311-20.

Epidemiologi

Marie Bixo

Att fastställa prevalensen av polycystiskt ovarialsyndrom är förenat med en rad svårigheter. De flesta prevalensstudier baseras på patienter som söker vid specialiserade kliniker och den sanna prevalensen i populationen är svårare att fastställa. Dessutom omfattar syndromet ett antal olika symtom och tecken vilka varierar mellan olika individer och dessutom över tid hos samma kvinna. Sedan Stein och Leventhal, 1935 publicerade en artikel som beskrev sju kvinnor med amenorré, hirsutism, fetma och förstorade, polycystiska ovarier har kunskapen om och synen på PCOS förändrats. Tidigt sågs familjära ansamlingar av syndromet och den allmänna uppfattningen idag är att tillståndet har en komplex multi-genetisk grundorsak som kan påverkas av den intrauterina miljön och livsstilsfaktorer (1, 2).

Förutom de diagnoskriterier som tidigare presenterats i kapitel 2 har ytterligare en variant av diagnoskriterier föreslagits av "The Androgen Excess Society" (AES). Dessa utgår från att hyperandrogenism alltid måste finnas med, i kombination med ovariell dysfunktion som visar sig i polycystiska ovarier på ultraljud och/eller oligo- eller anovulation (5). Hittills finns inga större prevalensstudier publicerade där man använt sig av de nya diagnoskriterierna (Rotterdamkriterierna och AES kriterierna).

Förekomsten av PCOS är olika i olika befolkningsgrupper vilket ytterligare stödjer hypotesen om en starkt bidragande genetisk faktor. I studier från Nordamerika och Europa bland kvinnor som sökt för hälsokontroll var prevalensen av PCOS 4,7 – 8,0 procent bland kaukasier och 3,4 – 8,0 procent bland afro-

amerikaner (6-10). Även om jämförande studier saknas, förefaller prevalensen vara ungefär dubbelt så hög i vissa etniska grupper med mexikanskt, indiskt och aboriginskt ursprung (2).

Inom PCOS gruppen finns också etniska skillnader när det gäller markörer för det metabola syndromet. Kvinnor med asiatiskt eller latinamerikanskt ursprung hade en ökad risk för diabetes mellitus (OR 2,16, 1,63-2,85 respektive 1,33, 1,03-1,71) jämfört med kaukasiska kvinnor. Afroamerikanska och latinamerikanska kvinnor med PCOS hade högst body mass index (BMI) medan asiatiska kvinnor hade lägst (12).

I samtliga studier beskrivna ovan hade alltså NIH-kriterierna från 1990 använts. Prevalensen av polycystiska ovarier på ultraljud hos kaukasiska kvinnor i studier från 80- och 90-talen har uppmätts till ca 20 procent av kvinnor i reproduktiv ålder och hälften av dessa hade antingen anovulation eller hyperandrogenism, eller både och (12, 13). En prevalenssiffra på ca 10 procent skulle alltså kunna vara rimlig utifrån de nya kriterierna från 2003 men den stora frågan är hur användbara dessa diagnoskriterier är i praktiken. I en nyligen publicerad studie från Grekland har man hos 634 kvinnor med PCOS enligt ESHRE/ASRM klassificerat dessa i olika undergrupper. Man fann då att den vanligast förekommande gruppen var kvinnor som uppfyllde de klassiska kriterierna enligt NIH. Av dessa var det fler som hade biokemiska än kliniska tecken på hyperandrogenism och denna subgrupp var också i högre utsträckning insulinresistent än övriga PCOS grupper (14). I två nyligen

publicerade studier från Italien har man använt de nya diagnoskriterierna från 2003 men delat in kvinnorna med PCOS i två sub-grupper som man kallat klassisk anovulatorisk PCOS respektive ovulatorisk PCOS. I den första studien fann man att av 950 kvinnor med hyperandrogenism hade 72 procent klassisk anovulatorisk PCOS och 15 procent ovulatorisk PCOS. BMI var signifikant högre i den första gruppen (15). I den andra studien av 282 kvinnor med PCOS var förekomsten av det metabola syndromet signifikant högre i gruppen med klassisk anovulatorisk PCOS jämfört med

ovulatorisk PCOS (17 respektive 11 procent enligt WHO-kriterierna för det metabola syndromet). Även här var BMI signifikant högre i gruppen med klassisk PCOS (16).

Resultaten antyder att den nya PCOS-diagnosen kommer att, förutom kvinnor med klassisk PCOS, även att innefatta en grupp kvinnor med en sorts "PCOS light" med bibehållen ovulation och något lägre risk för fetma, kardiovaskulära komplikationer och hyperandrogenism. För att hitta den bakomliggande genetiska förklaringen till PCOS är det sannolikt viktigt att renodla PCOS diagnosen.

Referenser

1. Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223-36.
2. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007;370:685-97.
3. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston. Blackwell Scientific, 1992:377-84.
4. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41-7.
5. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreales H, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Position statement: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome. An Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4237-45.
6. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States. A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078-82.
7. Azziz R, Woods K, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745-49.
8. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis MI. A survey of the polycystic ovary syndrome in the greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4996-11.
9. Asunción M, Calvo RM, San Mill n JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2434-8.
10. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:779-86.
11. Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman AR, Selby JV, Go AS. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1357-63.
12. Dunaif A, Thomas A. Current concept in the polycystic ovary syndrome. *Ann Rev Med* 2001;52:401-19.
13. Hart R, Hickley M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology* 2004;18:671-83.
14. Diamanti-Kandarakis E, Panidist D. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective study of 634 women with PCOS. *Clin Endocrinol* 2007;67:735-42.
15. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2-6.
16. Carmina E, Napoli N, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome (PCOS): lower prevalence in southern Italy than in the USA and the influence of criteria for the diagnosis of PCOS. *J Endocrinol* 2006;154:141-5.

Patogenes

Inger Sundström Poromaa

PCOS är ett multifaktoriellt orsakat tillstånd där såväl omgivningsfaktorer som genetiska faktorer har föreslagits vara involverade i patogenesen.

Av de omgivningsfaktorer som föreslagits involverade i PCOS är övervikt av störst betydelse. Tilltagande övervikt under en kvinnas fertila liv kan göra att symtomen av PCOS framträder, dvs en kvinna som initialt inte har några tecken till PCOS kan få symtom efter viktuppgång. Omvänt visar amerikanska studier att omkring 25 procent av en överviktig kvinnlig population företer tecken till PCOS medan motsvarande siffra för obesa patienter var 42 procent (1).

Det förekommer även forskning kring den intrauterina miljöns betydelse och andra omgivnings- och miljöfaktorerens betydelse för syndromet. Ännu så länge finns endast prekliniska data tillgängliga och det är oklart vilken betydelse detta har hos människa.

Patofysiologi

Dysfunktion på såväl ovarienivå, hypothalamus-hypofysnivå och i insulinaktivitet har beskrivits hos PCOS patienter. Sannolikt kan det finnas flera olika primära störningar som kan leda till samma kliniska bild men eftersom dessa olika nivåer interagerar med varandra är det omöjligt att avgöra vad som är den primära störningen vid PCOS.

Ovarier

Sextio till åttio procent av kvinnor med PCOS har höga koncentrationer av fritt testosteron i serum (2). Polycystiska ovarier har ett för-

tjockat thekacellslager och thekaceller från polycystiska ovarier utsöndrar ökade nivåer av androgener in vitro, såväl under basala förhållanden som efter LH stimulering (3). Likaså har ett ökat uttryck och aktivitet i flertalet enzymer som är involverade i steroidsyntes påvisats i thekaceller hos PCOS patienter (4). Hittills har dock inga av de gener som är involverade i steroidsyntes med säkerhet kunnat associeras med PCOS (4).

Polycystiska ovarier har två till sex gånger fler primära, sekundära och små antralfolliklar jämfört med normala ovarier. Dessa folliklar förefaller i tidiga utvecklingsstadier fungera normalt. Anledningen till att PCO ovarier har ett överskott av folliklar är okänd men det har föreslagits att detta är sekundärt till den androgena miljön i ovariet. Flera studier har rapporterat en positiv korrelation mellan follikelantal och testosteron och/eller androstendion koncentrationer (4). Androgenöverskott som orsak till ovariernas utseende vid PCOS styrks också av att tillförsel av dihydrotestosteron till rhesushonor inducerar en PCO-liknande ovarialmorfologi med ökad ovarialvolym och ökat antal folliklar (5) samt att behandling med antiandrogenet flutamid hos tonårsflickor med PCOS resulterar i minskad ovarialvolym och normaliserat antal antralfolliklar (6).

Hos anovulatoriska kvinnor med PCOS kommer antralfolliklarna att sluta växa när follikeln är mindre än 10 mm i diameter, vilket motsvarar stadiet just innan en dominant follikel uppträder i follikelfasen. Avstannad follikeltillväxt är associerat med ökad stimulering av insulin och LH tillsammans med en

androgen miljö i ovariet (4). Insulin ökar granulosa-cellernas känslighet för LH och man finner hos kvinnor med PCOS och hyperinsulinism tecken till prematur luteinisering av folliklarna (7).

Hypothalamus - hypofys

Kvinnor med PCOS har onormal gonadotropininsöndring (pulsatilitet), som karaktäriseras av ökad LH sekretion men normal FSH sekretion. Detta förändrade pulsatilitetsmönster leder till förhöjda nivåer av LH i förhållande till FSH hos vissa patienter, framförallt hos de normalviktiga. Den abnormala pulsatiliteten förstärks ytterligare vid GnRH provokation hos kvinnor med PCOS (8). I en nyligen publicerad studie kunde man också påvisa förändrade isoformer av LH med längre överlevnad hos PCOS patienter (9).

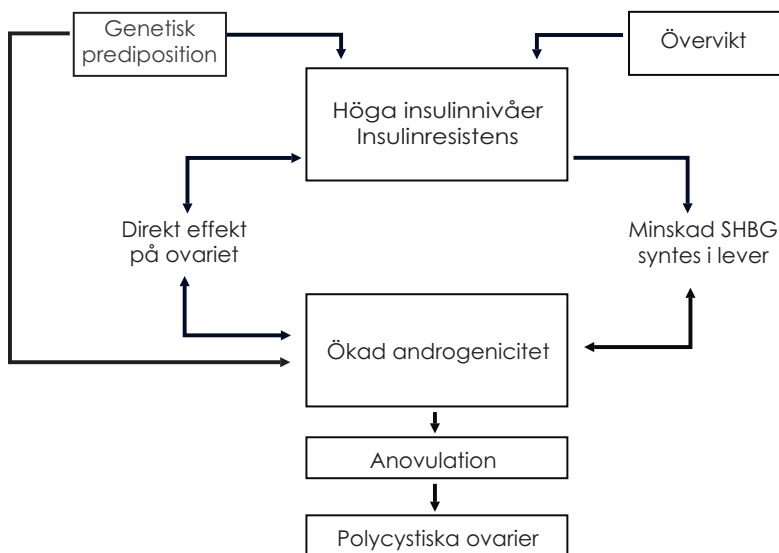
Insulinresistens och hyperinsulinism

PCOS patienter har en ökad förekomst av insulinresistens och detta gäller i något större utsträckning de överviktiga patienterna. Denna insulinresistens karaktäriseras av en 35-40 procent minskning i insulinmedierat glukosupptag. PCOS patienter med normala blodglukosnivåer har såväl högre insulinnivåer

er i fasta som efter glukosbelastning, det sistnämnda gäller framför allt smala PCOS patienter (10,11). I slutänden leder detta till en ökad risk för typ 2 diabetes. Omkring 40 procent av överviktiga kvinnor med PCOS har nedsatt glukostolerans, men förekomsten av nedsatt glukostolerans förefaller vara lägre hos smala kvinnor med PCOS (12).

Insulinresistens och hyperinsulinism kan var för sig eller tillsammans leda till hyperandrogenism och de rubbningar som ses i gonadotropiner hos PCOS patienter genom flera olika mekanismer. Höga koncentrationer av insulin reducerar SHBG nivåer vilket ökar mängden fritt insulin och insulin fungerar också som en co-faktor i stimuleringen av androgensyntes i såväl binjurebark som i ovarier (13,14). Insulin kan också ha effekter direkt på hypothalamus, hypofysen eller båda som påverkar gonadotropinfrisättning även om insulinets roll för de förändringar som påvisats i LH och FSH pulsatilitet är oklar (4). Insulinresistensen hos kvinnor med PCOS är vävnadsberoende där vissa vävnader uppvisar hög grad av insulinresistans (skelettmuskulatur) medan andra vävnader som ovarier och binjurar bibehåller sin känslighet.

Figur 1. Förenklad, teoretisk modell för patofysiologin bakom PCOS



Genetik

Det finns en klar ärftlighet för syndromet men några utpekade gener eller genfamiljer som bidrar till PCOS har ännu ej kunnat identifieras. Generellt anses att den genetiska predispositionen (sårbarheten) i kombination med vissa omgivningsfaktorer leder till PCOS. Det är också rimligt att tro att det inte finns någon enskild gen som leder till PCOS utan att flera olika gener tillsammans, var för sig, eller i olika kombinationer kan bidra till den kliniska bilden.

Eftersom det kliniska syndromet PCOS kan ha så skiftande bild blir genetiska analyser svåra att genomföra. Beroende på hur man ställer sin diagnos och vilka personer som inkluderas i genetiska studier så kan resultaten variera betydligt mellan studier. Släktträd är också svåra att fastställa då fenotypen (den kliniska bilden) varierar över livet. Unga kvinnor som ännu ej börjat menstruera och postmenopausala kvinnor vet ju inte om de har PCOS ännu/längre. Dessutom finns det inte heller någon säkerställd manlig fenotyp för PCOS, även om det har förekommit spekulationer i detta.

Studier som påvisar ökad familjär förekomst av PCOS, tvillingstudier och associationen mellan PCOS och andra nedärvda sjukdomar talar för att det finns en genetisk predisposition för syndromet. Till dags dato finns det 15 studier som har beskrivit familjer/släkter med flera fall av PCOS men någon samstämmig bild av nedärvning av PCOS ger de inte (15,16,17). Äldre studier har använt sig av enkätdata för bestämning av PCOS fenotypen medan nyare studier i högre grad har försökt att utvärdera ovariernas utseende och har också fokuserat på hyperandrogenismen. I de familjestudier som finns tillgängliga är hyperandrogenism det kliniska symtom som förefaller ha den starkaste genetiska komponenten. I en studie hade 50 procent av systrar till PCOS patienter förhöjda testosteronvärden (18). Hos förstagradssläktingar finns ofta olika typer av reproduktiva störningar representerade som klinisk eller biokemisk hyperandrogenism,

polycystiska ovarier och, mer sällan, oligomenorré. Bland förstagradssläktingar till PCOS patienter finner man oftare hyperinsulinism och/eller insulinresistens (18).

Enstaka tvillingsstudier är genomförda på PCOS patienter. Genom att jämföra prevalens och penetrans av vissa kliniska symtom hos monozygota och dizygota tvillingar kan man skaffa sig en uppfattning om hur gener och omgivning samvarierar. En tvillingsstudie från Australien kunde inte finna någon genetisk komponent för fyndet polycystiska ovarier (ultraljud) men däremot en tydlig genetisk komponent för hyperandrogenism och insulinivåer (19,20). I en större och nyare studie från det holländska tvillingregistret fann man att genetiska faktorer bidrog starkt till den kliniska bilden av PCOS. Likheter i kliniska fynd och biokemiska parametrar mellan monozygota tvillingsystrar var mer än dubbelt så vanliga som hos dizygota tvillingsystrar eller andra systrar (21).

De genetiska studier som i övrigt finns att tillgå bland PCOS patienter har i huvudsak fokuserat på kandidatgener, så kallade associationsstudier. De gener som tilldragit sig störst intresse har varit gener som kodar för gonadotropiner, gonadotropinreceptorer, enzym involverade i steroidsyntes och gener involverade i insulineffekter och insulinsekretion. De associationsstudier som har utvärderat kandidatgener i PCOS populationen har gett ömsom positiva och ömsom negativa resultat. Inte sällan har positiva fynd i små studier senare ej kunnat replikeras i större studiepopulationer. Exempel på gener som "kommit och gått" som kandidatgener för PCOS är genen för follistatin (protein som binder aktivin som i sin tur stimulerar FSH sekretion) och genen CYP11A som kodar för enzymet P450_{scc} (flaskhals i steroidsyntes) (15,16). Associationsstudier har också den svagheten att de pekar på att en viss sjukdomsallel är vanligare/ovanligare i sjukdomsgruppen utan att för den sakens skull peka på ett orsakssamband. Associationen kan lika gärna betyda att en närliggande, men helt annan gen, är den som har betydelse för fenotypen.

Självklart har också etnicitet betydelse i denna typ av studier och eftersom PCOS kan variera mellan studerade befolkningsgrupper måste man alltid justera/matcha patienter och kontroller för etnicitet.

Linkage-analyser är ett annat angreppssätt för bestämning av kandidatgener. Vid linka-

ge-analyser används ett större antal kända polymorfismer som förekommer i befolkningen för att hitta regioner (quantitative trait loci, QTL) där en möjlig kandidatgen kan återfinnas. Koppling till PCOS fanns i en stor region av kromosom 19p13.2 i en nyligen publicerad studie av 367 PCOS familjer (22).

Referenser

- Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;9:2745-9
- Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril* 2005; 83:1717-23
- Gilling-Smith C, Story H, Rogers V, Franks S. Evidence for a primary abnormality of thecal cell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:93-9
- Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007;370:685-97
- Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, Weil SJ, Bondy CA. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest* 1998;101:2622-9
- De Leo V, Lanzetta D, D'Antona D, la Marca A, Morgante G. Hormonal effects of flutamide in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:99-102
- Willis DS, Watson H, Mason HD, Galea R, Brincat M, Franks S. Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovary syndrome: relevance to mechanism of anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3984-91
- Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med* 1992;327:157-62
- Wide L, Naessen T, Sundstrom-Poromaa I, Eriksson K. Sulfonation and Sialylation of Gonadotropins in Women During the Menstrual Cycle, after Menopause, and with Polycystic Ovarian Syndrome, and in Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4410-4417.
- Gennarelli G, Holte J, Berglund L, Berne C, Massobrio M, Lithell H. Prediction models for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000;15:2098-102.
- Holte J, Bergh T, Berne C, Berglund L, Lithell H. Enhanced early insulin response to glucose in relation to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1052-8.
- Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-9.
- Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology* 1981;108:1441-9 .
- Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, Cavaghan MK, Imperial J, Rosenfield RL, Polonsky KS. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2108-16.
- Diamanti-Kandarakis E, Kandarakis H, Legro RS. The role of genes and environment in the etiology of PCOS. *Endocrine* 2006;30:19-26
- Urbanek M. The genetics of the polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:103-11
- Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:14956-60
- Jahanfar S, Eden JA, Warren P, Seppala M, Nguyen TV. A twin study of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995;63:478-86
- Jahanfar S, Maleki H, Mosavi AR, Jahanfar M. Leptin and its association with polycystic ovary syndrome: a twin study. *Gynecol Endocrinol* 2004;18:327-34
- Lander ES, Schork NJ. Genetic dissection of complex traits. *Science* 1994;265:2037-48
- Urbanek M, Woodroffe A, Ewens KG, Diamanti-Kandarakis E, Legro RS, Strauss JF 3rd, Dunaif A, Spielman RS. Candidate gene region for polycystic ovary syndrome on chromosome 19p13.2. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6623-9

PCOS i tonåren

Maria Halldin Stenlid

Inledning

Tonåren medför en fysiologisk hyperandrogenism, inte bara hos pojkar utan även hos flickor med en ökad sekundär könsbehåring och övergående acnebildning. Menstruationen uppvisar ofta ett oregelbundet mönster under de två första åren efter menarche. Men när är bilden normal och när övergår symtomen i misstanke om PCOS?

Varför ska vi utreda unga flickor som eventuellt har PCOS? Tonåren är en turbulent period i livet. Utseende börjar spela en stor roll, inte minst med den nyvaknade sexualiteten. Att samtidigt utveckla hyperandrogena tecken i överkant med generande hårväxt och/eller besvärliga acneproblem kan få djupgående psykosociala konsekvenser. Flickorna börjar skolka från skolgymnastiken, drar sig undan bad och sol på sommaren, går med långärmda tröjor och långbyxor även på sommaren och låter sitt långa hår hänga så att det skymmer ansiktet. Oregelbundna eller t o m uteblivna menstruationer kan skapa oro inte minst för den framtida fertiliteten. De långsiktiga metabola konsekvenserna av PCOS betyder sannolikt mycket mindre för den unga flickan än symtomen här och nu.

Det kan diskuteras hur viktigt det är att identifiera PCOS under tonåren. En tidig diagnos medger möjlighet att tidigt åtgärda en övervikt och/eller att tidigt komma in med behandling för hyperandrogenism men bör vägas mot risken för stigmatisering av den unga flickan. Att medvetet skjuta upp utredning och diagnos av den unga kvinnans symtom är knappast trovärdigt i dessa dagar när hon själv

lätt kan söka sig fram till information om möjliga orsaker till menstruationsrubbning och ökad hårväxt via Internet. Det är också viktigt att komma ihåg att hyperandrogenism under tonåren kan ha annan bakomliggande orsak än PCOS, t ex sent debuterande CAH (congenital adrenal hyperplasia) och tumörer, vilket är av största betydelse att utreda (1).

Frågeställning

Hur tidigt kan PCOS debutera? Kan man diagnosticera PCOS redan under tonåren?

Sökstrategi

Databaser: PubMed

Sökord: polycystic ovary syndrome, adolescence

Resultat

Det finns en etablerad koppling mellan tidig pubarche och PCOS (2,3,4). Flickor som utvecklar könsbehåring redan under förpuberteten (< 8 år för flickor) i kombination med förhöjda androgener och/eller hyperinsulinism har en hög risk att utveckla PCOS (2). Pubertas precox har också sammankopplats med utveckling av PCOS (5). Flickor födda små för tiden (SGA) löper ökad risk att utveckla prematur adrenarche (6,7). De har också en ökad risk att senare utveckla PCOS (2,7). I ett par engelska populationstudier har man kunnat visa att vara född stor för tiden (LGA) också är associerat med ökad utveckling av PCOS (8,9). Det finns även familjära former, även

om den genetiska bakgrunden långt ifrån är klarlagd (10). PCOS kan orsakas av medfödda rubbningar i ovariefunktion som utvecklas först under tonåren (10).

Diagnostiska kriterier för PCOS/FOH hos tonåringar

Det finns idag ingen konsensus kring diagnostiska kriterier för diagnosen PCOS hos ungdomar. På många centra följer man emellertid en modifierad variant av det i Rotterdam utarbetade ESHRE/ASRM PCOS-konsensusdokumentet för den vuxna kvinnan (11).

De diagnostiska kriterierna för tonåringar är striktare hållna än för den vuxna kvinnan (4,5). Fler laboratorieprover blir aktuella då hyperandrogenismen blir viktigare för diagnosen och då ultraljudsdiagnostik sällan är möjlig.

1. Oligo- / amenorré (≥ 2 år)
2. Kliniska tecken på hyperandrogenism hos tonåringar inkluderar persisterande acne (fortsatt relativt svår acne 2-3 år efter menarche), sent debuterande acne (acne som debuterar ca 2-3 år efter menarche) samt hirsutism (Ferriman-Gallwey score ≥ 10).
3. Biokemiska tecken på hyperandrogenism hos tonåringar inkluderar förhöjt testosteron och/eller androstendion, lågt SHBG, och förhöjt fritt androgenindex. Förhöjd LH/FSH kvot kan ha ett värde vid diagnostik hos tonåringar.

En kombination av 2 av de 3 kriterierna anses tillräckligt för diagnos. Få individer med PCOS uppvisar alla diagnostiska kriterier.

Exempel: en tonårsflicka med oligomenorré i över 2 år med hirsutism bedömt enligt Ferriman-Gallwey score på > 10 räcker för diagnos eller hirsutism > 10 i kombination med förhöjda värden av någon av ovan nämnda androgener.

Observera att det är viktigt att andra differentialdiagnostiska möjligheter övervägts och utretts på lämpligt sätt, se vidare i kapitel 2.

Polycystiska ovarier/ökad ovariell volym kan ibland ses vid PCOS hos ungdomar. Det ingår emellertid inte i de diagnostiska kriterierna idag. Det beror på att ovarierna under tonåren normalt kan vara multicystiska, vilket inte ska misstolkas som polycystiska. Transvaginalt ultraljud är den bästa metoden för att bedöma ovarierna. Många tonårsflickor har inte debuterat sexuellt och man kan utan problem vänta med det vaginala ultraljudet till dess att flickan är mogen för undersökningen. I vissa fall som tex vid en primär amenorré kan ett transabdominellt ultraljud vara av värde för att konstatera att normalanatomi föreligger, men som undersökning avseende polycystiska ovarier har metoden begränsat värde.

Hyperinsulinism ingår inte i de diagnostiska kriterierna. Det förekommer dock kopplat till syndromet och ska utredas. Detta gäller särskilt de flickor som är överviktiga, eftersom övervikt i sig leder till nedsatt insulinkänslighet. Många av de flickor som har ett mer fulminant utvecklat PCO-syndrom har även kliniska tecken på insulinresistens i form av acantosis nigricans.

Behandling av PCOS hos tonåringar bör ske i samråd mellan barnläkare och gynekolog.

FAKTARUTA
Vilka tonåringar ska vi utreda?

Symtom	När bör utredning starta
Oligo-/amenorré	≥ 2 år post-menarche
Oligo-/amenorré + obesitas	1-2 år post-menarche
Oligo-/amenorré + familjär förekomst av PCOS	1-2 år post-menarche
Hyperandrogenism + obesitas ± menstruationsrubbnig	Direkt. Kan vara annan genes!
Hyperandrogenism + familjär förekomst av PCOS ± menstruationsrubbnig	Direkt. Kan vara annan genes!

Referenser

1. Bjerknes R, Júlíusson PB, Ernø A, Aarskog D. Utredning av hyperandrogenisme hos jenter etter nyf dtperioden. *Pediatrisk Endokrinologi* 1999;13: 30-44
2. Ibanez L, Dimartino-Nardi J, Potau N and Saenger P. Premature adrenarche – Normal variant or fore-runner of adult disease? *Endocrine Reviews* 2000; 21:671-696
3. Homburg R, Lambalk CB. Polycystic ovary syndrome in adolescence – a therapeutic conundrum. *Hum Reprod* 2004;5:1039-1042
4. Rosenfield RL, Ghai K, Ehrmann DA, Barnes RB. Diagnosis of the polycystic ovary syndrome in adolescence: comparison of adolescent and adult hyperandrogenism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13(suppl 5):1285-1289
5. Trimèche S, Thuan Dit Dieudonne J.-F, Jeandel C, Paris F, Simoni-Brum I, Orio F & Sultan C. Le syndrome des ovaries polykystique en période péri-pubertaire: polymorphisme clinique, biologique, métabolique et génétique. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2004;32:3-17
6. Ibanez L, Potau N, Francois I & de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998;83:3558-3562
7. Van Wissenbruch MM & Delemarre-van de Waal HA. Early influences on the tempo of puberty, *Horm Res* 2006;65:105-111
8. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol* 1999;51:779-786
9. Cresswell JL, Barker DJ, Osmond C, Egger P, Phillips DI and Fraser RB. Fetal growth, length of gestation and polycystic ovaries in adult life. *Lancet* 1997;350:1131-1135
10. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocrine Reviews* 1995;16:322-353
11. Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;9:41-47

PCOS i perimenopaus och klimakteriet

Izabella Jawad, Kerstin Nilsson

Inledning

Det är inte så väl undersökt vad som händer med kvinnor med tidigare PCOS diagnos när de kommer högre upp i åldrarna och når perimenopaus och så småningom menopaus.

Frågeställningar

Hur ofta förekommer PCOS i åldrarna mellan 40 och uppåt?

Kvarstår de metabola/hormonella rubbningar som funnits tidigare i livet?

Blir menstruationscyklerna mer regelbundna med åren?

När man menopaus tidigare eller senare om man har PCOS?

Sökstrategi

Databaser: Cochrane Library, Pub Med
Sökord: Polycystic ovary syndrome, menopause, perimenopause, menstrual disturb*, ageing.

Resultat

Prevalens

I litteraturen finns det endast begränsade data om prevalensen av PCOS i perimenopaus/menopaus. Prevalenssiffror på 6,5-6,7 procent i icke-selektade grupper anges i några studier men uppgifterna är osäkra då diagnosen ställts retrospektivt (1,2).

Metabola och hormonella rubbningar

Det finns endast ett fåtal långtidsuppföljningar av PCOS patienter och det är inte heller

säkert att dessa studier är representativa för de patienter som idag har diagnosen PCOS då definitions-kriterier samt behandlings-möjligheter har ändrats under åren.

I tvärsnittsstudier förefaller det som om de äldre PCOS patienterna har ett mer normalt androgenstatus jämfört med yngre åldrar. De äldre PCOS patienterna har 40-60 procent lägre nivåer av totalt testosteron jämfört med de yngre (3). PCOS patienterna ligger dock kvar på högre testosteronnivåer än friska kontroller.

Metabola rubbningar som typ 2 diabetes är vanligare hos kvinnor med tidigare PCOS som befinner sig i menopaus än hos friska kontroller (2,4-6). Det saknas uppgifter om metabola rubbningar kvarstår genom åren hos en och samma kvinna med PCOS men viktutvecklingen genom åren spelar en stor roll.

Ultraljudsfynd förenliga med PCOS diagnos minskar med ökande ålder. I en finsk populationsbaserad studie fann man polycystiska ovarier hos 6 procent av friska 34-åriga kvinnor och hos 10 procent av 34-åriga kvinnor med metabolt syndrom (7). Hos kvinnor i 44-års ålder var förekomsten av polycystiska ovarier 2 procent hos friska kontroller och 5 procent hos kvinnor med metabolt syndrom (7).

Menstruationer

I de fåtal studier som finns ser man att med ökande ålder normaliseras menstruationsmönstret hos många PCOS patienter (6,8). Detta gäller även patienter som inte genomgått kilresektion av ovarierna. En möjlig förklaring till detta kan vara med ålder minskat antal

folliklar vilket leder till bättre balans mellan inhibin B och FSH (9). Ovulationsförmågan kan ibland återkomma och kvarstå i högre ålder.

Användning av kombinerade preventivmedel för regleringen av menstruationscykel behöver omprövas med stigande ålder varvid kvinnans helhetssituation bör beaktas (10). Detta kan ha en viktig klinisk betydelse med tanke på ökade risker för kardiovaskulära sjukdomar och diabetes hos PCOS patienter.

Klimakteriet

Det är också oklart om PCOS patienter kommer in i klimakteriet tidigare eller senare än friska kontroller. En studie talar för att PCOS kvinnor kan ha ett fördröjt ovariellt åldrande

och därmed senare klimakterium än friska kontroller (11). Klimakteriella samt vulvo-vaginala besvär förekom i lika hög utsträckning i en liten grupp av PCOS patienter som genomgick ovarialresektion på 60-talet som i kontrollgruppen (6).

Konklusion

Prevalensen av PCOS minskar med åldern vilket stöds av data om förbättrat androgenstatus, normaliserade ultraljudsfynd och mer regelbundna menstruationer.

Metabola rubbningar hos PCOS kvinnor förekommer dock i högre grad även i klimakteriet.

Referenser

1. Asuncion M, Cavlo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000;85:2434-8
2. Margolin E, Zhornitzki T, Kopernik G, Kogan S, Schattner A, Knobler H. Polycystic ovary syndrome in post-menopausal women: markers of metabolic syndrome. *Eur Menopause Journal* 2005;50:331-336
3. Winters SJ, Tablott E, Guzick DS, Zborowski J, McHugh KP. Serum testosterone levels decrease in women with the polycystic ovary syndrome. *Fert Steril* 2000;73:724-9.
4. Cibula D, Cifkova R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibova J. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15:785-9
5. Elting MW, Korsen TJM, Bezemer PD, Schoemaker J. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow up study of Dutch PCOS population. *Hum Reprod* 2001; 16:556-9
6. Dahlgen E, Johansson S, Lindstedt G. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992;57:505-13

7. Korhonen S, Hippeläinen M, Vanhala M, Heinonen S, Niskanen L. The androgenic sex hormone profile is an essential feature of metabolic syndrome in premenopausal women. *Fertil Steril* 2003;79: 1327-1334.
8. Elting MW, Korsen TJ, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod* 2000;15:24-28
9. Elting MW, Kwee J, Korsen TJ, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. Aging women with polycystic ovary syndrome who achieve regular menstrual cycles have a smaller follicle cohort than those who continue to have irregular cycles. *Fertil Steril* 2003;79:1154-1160.
10. Läkemedelsverkets workshop. Anticonception
11. Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, De Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Changes in anti-Müllerian hormone serum concentration over time suggest delayed ovarian aging in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Hum Reprod* 2004;19:2036-42.

Blödningsrubbningar och risk för endometriecancer vid PCOS

Kerstin Nilsson

Inledning

Menstruationsrubbning utgör ett av de diagnostiska kriterierna för PCOS (1) och är ofta en orsak till att kvinnan söker gynekolog. Vid blödningsrubbning vid PCOS är det oftast fråga om oligomenorré även om amenorré också förekommer (2). Om det inte finns aktuella graviditetsönskemål uppstår då frågan om blödningsrubbningen ska behandlas, och i så fall hur. Praxis har varit att rekommendera behandling med cykliskt gestagen eller kombinerade p-piller, men det saknas konsensus om vilken terapi som är optimal avseende val av preparat, dos eller duration (3, 4, 5, 6). Ett starkt skäl till att rekommendera behandling har varit den förmodade risken för endometriehyperplasi och ökad risk för endometriecancer som associerats till PCOS. Denna association finns beskriven sedan lång tid tillbaka men kunskapsunderlaget rörande PCOS och endometriecancer är svagt och ett kausalsamband har ifrågasatts (7).

Insulinresistens utgör en central aspekt av PCOS, där hyperinsulinism kan medföra störd androgensekretion från ovariet och genom detta störd follikelutveckling medförande dysfunktionell ovarie- och menstruationsaktivitet (8). Vid bedömning av behandlingar för blödningsrubbning vid PCOS finns således skäl att också inkludera terapier som påverkar insulinresistens.

Definitionen av amenorré och oligomenorré varierar i litteraturen. Här definieras amenorré som frånvaro av menstruationer

motsvarande minst tre cykelintervall eller sex månader. Oligomenorré definieras som cykelintervall överstigande 35 dagar (9). Där andra definitioner använts anges det.

Frågeställningar som ska besvaras

- Hur bör oligo- amenorré behandlas hos kvinnor med PCOS som inte har aktuella graviditetsönskemål?
- Är risken för endometriecancer ökad vid PCOS?
- Om en ökad endometriecancerrisk föreligger, hur bör behandling för oligo- amenorré utformas för att minska denna risk?

Sökstrategi

Sökord: amenorrhea, oligomenorrhea, bleeding disturb*, menstrual disturb*, menstrual probl* menstrual irregularities, polycystic ovary syndrome, polycystic ovarian disease, polycystic ovaries

RCT, Clinical trials, Meta-analyses and Practice Guidelines, har sökts i PubMed, Cochrane Library och Tripdatabasen. Related articles och referenslistor har granskats.

Resultat

Behandling av oligo-amenorré Livsstilsintervention

Prevalensen av obesitas vid PCOS varierar mellan 40 - 50 procent i olika serier, och menstrua-

ationsstörningar har beskrivits vara vanligare vid PCOS hos obesa jämfört med normalviktiga kvinnor (8, 10).

De flesta studier av livsstilsinterventioner för att uppnå viktreduktion är små och okontrollerade. Genomgående ger dock litteraturen stöd för att livsstilsinterventioner i syfte att uppnå viktreduktion kan resultera i ett förbättrat menstruationsmönster. Detta visades även i en liten uppföljningsstudie av patienter med extrem fetma som genomgått kirurgisk behandling för viktreduktion där samtliga uppföljda patienter uppnådde regelbundet menstruationsmönster (11). I en aktuell översiktartikel, som utan att vara systematisk ändå förefaller täcka relevant litteratur, konkluderas att interventioner som medför en viktne­dgång motsvarande fem procent av ursprungsvikten genomgående medför ett förbättrat menstruationsmönster. Det förefaller vara viktne­d­gången i sig, oberoende av hur den uppnås, som har störst betydelse för effekten (12).

Gestagen som monoterapi eller i kombination med östrogen

Inga kontrollerade studier som värderat behandling med gestagener ensamt eller i kombination med östrogen för behandling av oligo- amenorré vid PCOS har kunnat påträffas. I de flesta internationella ”guidelines” rekommenderas dock cykliskt gestagen eller p-piller, se Tabell 1.

Metformin

Metforminbehandling har främst studerats i syfte att uppnå ovulation och graviditet men flera studier rapporterar också utfall på blödningsmönster.

I en systematisk översikt från 2003 drogs slutsatsen att det finns stöd för att metformin förbättrar menstruationsrytmen hos oselecterade patienter (ej utvalda pga clomifenresistens) men underlaget utgjordes av små och i de flesta fall okontrollerade studier av kort duration (13).

I en översiktsartikel som inte är en strikt systematisk litteraturoversikt men med angivande av sökstrategier och urvalskriterier, dras

slutsatsen att ovulatoriska cykler kan uppnås i cirka 50 procent med metformin men behandlingseffekten är måttlig med en genomsnittlig ökning med en ovulatorisk cykel per femmånadersperiod. Ett flertal aspekter av metforminbehandling anges fortfarande vara ofullständigt studerade och slutsatsen som dras är att det ännu saknas stöd för metforminbehandling vid PCOS annat än för ovulationsinduktion (14).

I en Cochrane-översikt från 2005 ingick endast en studie som rapporterade menstruationsdata, i denna påvisades förbättrat blödningsmönster vid metforminbehandling (15). Enskilda studier identifierade efter detta datum är i de flesta fall små, av kort duration med lågt bevisvärde. Genomgående verkar dock förbättrat blödningsmönster kunna uppnås hos de kvinnor med övervikt/obesitas och insulinsresistens som också uppnår viktreduktion (16, 17, 18). I de studier av hög till medelhög kvalitet som genomförts visade en placebo­kontrollerad studie ingen skillnad i ovulationsfrekvens mellan grupperna, effekt sågs endast om samtidig viktne­dgång kunde registreras (19). I en annan studie som jämförde metformin och rosiglitazon (peroralt antidiabetika) samt en kombination av dessa preparat med placebo hos icke-obesa kvinnor fann man en ökad andel ovulationer i alla behandlingsgrupperna (20).

Risk för endometrie­cancer

Eventuella samband mellan PCOS och endometrie­cancer är svåra att studera på ett tillförlitligt sätt med hänsyn till det långa tids­perspektivet innan cancer utvecklas. Dessutom har diagnoskriterier för PCOS förändrats över tid och studierna har också svårt att kontrollera för effekten av eventuella behandlingar för att inducera menstruation eller graviditet under olika livsskederna. Kända riskfaktorer för endometrie­cancer som långvarig exponering för östrogen, nulliparitet, obesitas och hyperinsulinism är alla också associerade till PCOS (21).

Cirka 80 procent av all endometrie­cancer utgörs av cancer av endometriod typ, och de

allra flesta av dessa är av typ 1, dvs. högt till måttligt differentierade och med god prognos. Denna form anses uppstå från endometriehyperplasi där den patogenetiska modellen är att långvarig östrogenstimulering av endometriet utan samtidig gestagenpåverkan leder till endometriehyperplasi med ökad risk för utveckling av atypisk hyperplasi och slutligen endometriecancer. Den molekylära basen för denna process är ännu inte känd (21).

Det finns inte beskrivet explicit vilka endometriecancerformer som skulle vara associerade till PCOS men utifrån kända riskfaktorer är det endometroid endometriecancer som teoretiskt kan associeras till PCOS.

Det vetenskapliga underlaget för en association mellan PCOS och endometriecancer har granskats i en välgjord systematisk översikt från år 2003. Slutsatsen från denna översikt är att evidensen för att det föreligger en oberoende riskökning för endometriecancer vid PCOS är ofullständig och motsägelsefull. Man diskuterar om det kanske framför allt är vid samtidig obesitas som en ökad risk kan finnas (7). Därefter har endast en retrospektiv, okontrollerad, studie identifierats där man analyserat endometriecancer hos unga kvinnor (22). Denna studie ändrar inte slutsatsen från den systematiska översikten.

Behandling för att minska eventuell endometriecancerrisk

Obesitas och fysisk inaktivitet utgör starka oberoende riskfaktorer för endometriecancer och den ökande åldersjusterade incidensen av endometriecancer har relaterats till ökande förekomst av obesitas och fysisk inaktivitet (21, 23). Det får därför anses välgrundat att under alla omständigheter rekommendera viktnedgång och ökad fysisk aktivitet hos obesa kvinnor med PCOS.

Det finns inget entydigt vetenskapligt underlag för att ange hur ofta menstruationsblödning bör induceras vid oligo-amenorré. Det finns dock ett om än begränsat stöd för att kvinnor med spontana blödningar minst var tredje månad inte utvecklar hyperplasi (24).

Diskussion

Det vetenskapliga underlaget för behandling av blödningsrubbningar vid PCOS hos kvinnor som inte önskar bli gravida är påfallande sparsamt.

För kvinnor med övervikt/obesitas finns det, förutom de metabola aspekterna, väldokumenterad anledning att i första hand rekommendera livsstilsförändringar eftersom viktning också leder till förbättrad cykelkontroll (25,26).

Livsstilsförändringar är rimligt att rekommendera också normalviktiga kvinnor med PCOS och oligo-amenorré om det finns tecken på abdominell fetma (27). Livsstilsförändringar måste dock ses på lång sikt och är erkänt svårt att uppnå och vidmakthålla för många kvinnor.

För behandling av blödningsrubbningar rekommenderas i de flesta "guidelines" behandling med cykliskt gestagen eller p-piller men det saknas studier avseende val av preparat, doser och duration av behandling (28). Det är inte heller sannolikt att sådana studier kommer att presenteras inom överskådlig tid. De flesta kvinnor med oligo-amenorré som söker vård får dock antas vilja ha behandling för att uppnå god blödningskontroll och det finns idag ingen anledning att frångå de allmänt accepterade internationella rekommendationerna, att antingen använda cykliskt gestagen för induktion av blödning cirka var tredje månad eller oftare beroende på den kliniska situationen alternativt använda kombinerade p-piller. Vid ställningstagande till p-piller bör dock kvinnans helhetssituation vägas in, särskilt vid fetma bör risken för djup ventrombos beaktas. Eftersom syftet med behandlingen, förutom blödningskontroll, är att undvika utveckling av endometriehyperplasi bör även andra gestagena metoder kunna övervägas om preventivmedel önskas och kombinerade p-piller bedöms som olämpligt. För behandlingsrekommendationer hänvisas till Läkemedelsverkets ställningstagande (29).

Metforminbehandling kan i dagsläget inte anses ha någon plats för att uppnå blödnings-

kontroll vid PCOS i frånvaro av andra indikationer (fertiliseringsbehandling, diabetes mellitus).

Konklusion

Livsstilsintervention bör utgöra förstahandbehandling vid oligo-amenorré hos kvinnor med PCOS och övervikt/obesitas.

Cyklisk gestagenbehandling med induce-

rad blödning cirka varannan till var tredje månad eller i tillämpliga fall kombinerade p-piller rekommenderas vid oligo-amenorré hos kvinnor som inte önskar uppnå graviditet. Vid kontraindikation mot kombinerade p-piller kan andra gestagena preventivmedelsmetoder övervägas.

Metformin har ingen plats i behandlingen av blödningsrubbing vid frånvaro av andra indikationer.

Tabell 1

”Guidelines”	Rekommenderad behandling vid oligo-amenorré samt i förekommande fall angiven rekommendationsgrad
ACOG, 2002 (USA) Ref nr	Anger gestagenbehandling för att minska endometrie-cancerrisken ger ingen rekommendation avseende val av preparat, dos eller duration. (Rekommendation grundad på konsensus och ”expert opinion”, Level C)
RCOG, 2003 (Storbritannien) Ref nr	Cyklisk gestagenbehandling rekommenderas för att framkalla blödning var tredje till fjärde månad. Ger ingen rekommendation avseende val av preparat, dos eller duration. (Rekommendationen grundad på minst en väldesignad kontrollerad men inte randomiserad studie (IIa), Grades of recommendation B)
MJA, 2004 (Australien) Ref nr EBM Guidelines, 2006 (Finland)	Cykliskt gestagen eller kombinerade p-piller. Ger ingen rekommendation avseende val av preparat, dos eller duration. (Ger ingen rekommendationsgrad) Viktreduktion vid obesitas. Cyklisk gestagenbehandling rekommenderas 10 dagar per månad alternativt 14 dagar varannan till var tredje månad. Kombinerade p-piller – vid samtidig hirsutism, risk för dyslipidemi rekommenderas i första hand preparat med så låg androgen påverkan som möjligt (innehållande drospirenon, cyproteronacetat eller desogestrel) (Anger ingen rekommendationsgrad, baserat på ”expert opinion”)

Referenser

1. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fert Steril* 2004;81:19-25.
2. The Practice Committee of the American Society for reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fert Steril* 2006;86:S148-155.
3. Polycystic ovary syndrome, ACOG Practice bulletin; no 41, 2002. www.guideline.gov.
4. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Guideline No. 33, 2003. www.rcog.
5. Polycystic ovary syndrome. *MJA Practice Essentials*. *MJA* 2004; 180:132-137.
6. EBM-Guidelines Polycystic Ovary syndrome (PCOS) 2006. Duodecim Medical Publications Ltd
7. Hardiman P, Pillay O, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003;361:1810-12.
8. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG* 2006;113:1148-59.
9. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* (5th ed), Baltimore, Williams & Wilkins, 1995.
10. Kiddy DS, Sharp PS, White DM et al. Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol* 1990;32:213-20.
11. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Sancho J, San Millan JL. The Polycystic Ovary Syndrome Associated with Morbid Obesity May Resolve after Weight Loss Induced by Bariatric Surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6364-9.
12. Hoeger KM. Obesity and Lifestyle Management in Polycystic Ovary Syndrome. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50:277-94.
13. Costello MF, Eden JA. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fert Steril* 2003;79:1-13.
14. Harbourne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N. *Lancet* 2003;361:1894-901.
15. Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-insitol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; Issue 2.
16. Eisenhart S, Schwarzmann N, Henschel V et al. Early Effects of Metformin in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:946-52.
17. Gamberini A, Pelusi C, Morselli-Labate AM et al. Effect of flutamide and metformin administered alone or in combination in dieting obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004;60:241-9.
18. Hoeger KM, Kochman L, Wixom N, Craig K, Miller RK, Guzick DS. A Randomized, 48-week, placebo-controlled trial of intensive lifestyle modification and/or metformin therapy in overweight women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Fert Steril* 2004;82:421-9.
19. Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH, Balen AH. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A Randomized placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum Reprod* 2006;21:80-9.
20. Baillargeon J-P, Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Nestler JE. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in non-obese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fert Steril* 2004;82:893-902.
21. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005;366:491-505.
22. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM et al Risk factors for Young Premenopausal Women with Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol* 2005;105: 575-80.
23. Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Anthropometry, Physical Activity and Endometrial Cancer Risk: results from the Netherlands Cohort Study. *J Nat Cancer Inst* 2004;96:1635-8.
24. Cheung AP. Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2001;98:325-31.
25. Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran L. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *TRENDS in Endocrinol Metab* 2002;13:251-257.
26. Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223-36.
27. Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:1255-1260.
28. Hickey M, Higham J, Fraser IS. Progestogens versus oestrogens and progestogens for irregular uterine bleeding associated with anovulation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1.
29. Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation Antikonception 2005;16: 7

Behandling av hirsutism vid PCOS

Inger Sundström Poromaa

Inledning

En stor andel av de kvinnor som får diagnosen PCOS har primärt sökt på grund av hirsutism. Hirsutism är förekomst av ökad kroppsbehåring (terminalhår) hos kvinnor och kan vara, inte minst för unga kvinnor, socialt handikappande. Många undviker att delta i skolgymnastik, väljer att klä sig i långärmade/långbenta kläder och avstår från simning och andra idrotter där kroppen exponeras. Besvären är dock subjektiva och någon korrelation mellan lidande och hårväxt finns inte alltid.

De vanligaste lokaliseringarna är överläpp, haka, runt bröstvårtor, mellan bröstet, längs linea alba och ljumskar samt armar och ben. Hirsutism kan förekomma tillsammans med acne och i extrema fall ses också hårfall av manlig typ på hjässan.

Hirsutism orsakas i de flesta fall av en ökad produktion av manliga könshormoner; testosteron, androstendion och DHEAS eller ökad förekomst av fritt testosteron. Hirsutism påverkas också av känslighet för androgener i hårfollikeln och i de sekretoriska körtlar som omger hårfollikeln, vilket sannolikt är av större betydelse vid familjär förekomst.

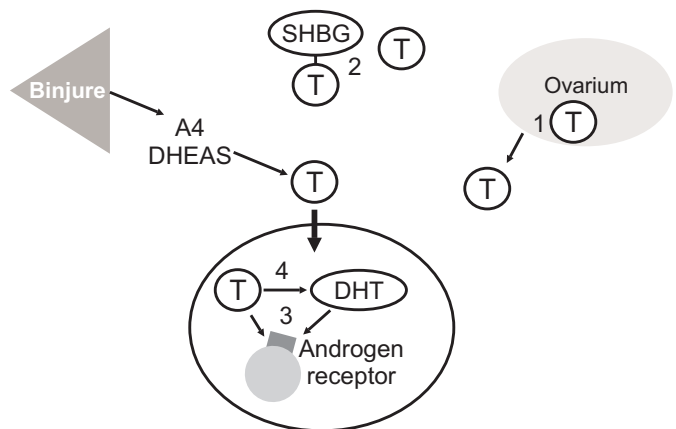
Av betydelse för behandling av hirsutism är det faktum att det inte är testosteron i sig som påverkar hårväxten utan 5α -dihydrotestosteron (DHT). Testosteron metaboliseras till sin aktiva meta-

bolit DHT via enzymet 5α -reduktas, vilket ger oss ytterligare behandlingsmöjligheter.

Behandling av hirsutism fokuserar på flera angreppspunkter; hämning av androgenproduktionen i ovariet, androgenreceptorblockad, hämning av 5α -reduktas som konverterar testosteron till DHT, samt ökning av SHBG-produktion i lever.

P-piller har effekt genom att hämma ovariets androgenproduktion samt genom ökning av SHBG syntes som leder till minskade nivåer av fritt testosteron. De antiandrogener som vi använder oss av idag inkluderar spironolakton och cyproteronacetat. Förutom att båda dessa är kompetitiva androgenreceptorblockerare utövar de också effekt genom att öka nivåerna av SHBG.

Figur 1. Olika angreppspunkter för behandling av hirsutism. 1. hämning av ovariell androgenproduktion, 2. ökad SHBG-bindning, 3. androgenreceptorblockad, 4. hämrad omvandling av testosteron till DHT. Förkortningar, se text.



Att hitta ett bra effektmått för att mäta förändringar i hirsutism är inte enkelt och ett antal metoder har använts för de olika studier som redovisas. Vanligen skattar patienten själv förbättring och/eller en objektiv provare skattar patientens hirsutism enligt Ferriman-Gallwey skalan. I klinisk rutin är dock skalan svår använd inte minst eftersom många patienter inte tillåter håret att växa ut innan borttagning.

Ytterligare effektmått som använts i hirsutismstudier inkluderar objektiva mått som tillväxthastighet och mikroskopisk mätning av hårgrovlak. Det bör också betonas att behandlingseffekt sällan har en klar relation till biokemiska markörer för hyperandrogenism, dvs. även om en behandling leder till lägre testosteronnivåer är det inte säkert att detta innebär en klinisk förbättring som patienten kan uppfatta.

Vidare bör patienten informeras om att all behandling vid hirsutism kräver lång tid, både för att se effekt och för att vidmakthålla eventuellt uppnådd effekt. Effekten av samtliga behandlingar är begränsad och som regel har man inte rapporterat mer än en 30-45 procent förbättring.

Frågeställning

Vilka behandlingsmetoder kan vi använda för behandling av hirsutism vid PCOS?

Sökstrategi

Databaser: PubMed, Cochrane Library
Sökord: hirsutism, randomized controlled trial, polycystic ovary syndrome

Resultat

Det finns två systematiska översiktsartiklar i Cochrane som rör behandling vid hirsutism (1,2). De studier som återfinns i dessa översikter har inkluderat såväl patienter med polycystiskt ovarialsyndrom som patienter med idiopatisk hirsutism. Sannolikt kan majoriteten av patienter med idiopatisk hirsutism

införas under PCOS diagnosen, särskilt med tanke på att diagnoskriterierna har utvidgats. Ytterligare två systematiska översikter av intresse för den kliniskt verksamme gynekologen finns tillgängliga; den ena berör peroral anti-konception i jämförelse med perorala anti-diabetika avseende bland annat hirsutism (3) och den andra berör laser och epilering vid behandling av hirsutism (4).

Den systematiska översikten som rör spironolakton publicerades 2003. Sju randomiserade kliniska prövningar inkluderades i översikten. Samtliga studier är förhållandevis små och ingen studie har inkluderat mer än 41 patienter. Slutsatsen från denna översikt talar för att sex månaders behandling med spironolakton 100 mg dagligen är bättre än placebo vad avser subjektiv skattning av hirsutism och objektivt minskad hirsutism enligt Ferriman-Gallwey skalan (1).

Den andra systematiska översikten rör cyproteronacetat i kombination med p-piller eller som gestagenkomponent i p-piller. Översikten som är från 2003 har inkluderat sammanlagt nio kliniska prövningar t.o.m 2002. Endast en av studierna i översikten har prövat cyproteronacetat i kombination med etinylestradiol mot placebo, men denna studie visade en signifikant förbättring av hirsutism jämfört med placebo. Man finner inte någon skillnad i effekt mellan cyproteronacetat-innehållande p-piller och kombinationen cyproteronacetat (50 mg dagligen de 10 första cykeldagarna) och p-piller (12,5 mg cyproteronacetat) (2).

I båda dessa Cochraneanalyser har man tagit med ett antal jämförande studier. Till exempel har ett antal studier jämfört cyproteronacetat-innehållande behandlingar mot andra hirsutismbehandlingar som t.ex. spironolakton och 5 α -reduktashämmare. Inga skillnader i effekt kunde påvisas. Sammantaget är dock samtliga studier förhållandevis små och behandlingstiderna är begränsade varför man inte säkert kan uttala sig om skillnader mellan behandlingar (2).

Ett antal studier har tillkommit efter dessa två Cochrane översikter. Finasterid som är en 5 α -reduktashämmare har prövats i några

studier, dock ej mot placebo. Man har prövat finasterid 5 mg mot 2,5 mg (5) samt finasterid 2,5 mg dagligen mot 2,5 mg var 3:e dag och finner ingen skillnad i effekt mellan doseringarna (6). Finasterid har också jämförts mot cyproteronacetat-innehållande behandlingar samt spironolakton utan att man har kunnat påvisa skillnader i behandlingseffekt (7,8). 5 α -reduktashämmare är teratogena och behandling bör alltid kombineras med preventivmedel. Kombinationen av p-piller och finasterid förefaller vara bättre än p-piller enbart (9), liksom kombinationen spironolakton och finasterid jämfört med enbart spironolakton (10).

Hirsutism finns med som en av utvärderingsvariablerna i ytterligare två Cochrane-översikter som koncentrerat sig på behandling med metformin eller jämfört metformin mot p-piller (3,13). Metformin förefaller inte påverka hirsutism mer gynnsamt än placebo. I de studier där p-piller jämförts mot metformin förefaller det som om p-piller har en bättre behandlingseffekt jämfört med metformin, åtminstone när objektiva skattningar av hirsutism använts som utfallsmått (3). Däremot har flertalet jämförande studier klart indikerat att antiandrogener för sig eller som del i orala antikonceptionsmedel (14,15) är bättre än metformin avseende hirsutism.

Laserbehandling/epilering

Många PCOS patienter med besvärande hirsutism kommer förr eller senare att pröva laser eller epilering/behandling för sina besvär. Möjligheten till landstingsfinansierad laser/epilering/behandling varierar från landsting till landsting men är som regel begränsad. Dokumentation av dessa behandlingars effekt har tidigare varit begränsad men ett flertal studier har publicerats de sista åren. Clayton och medarbetare publicerade 2005 en studie omfattande 82 PCOS patienter som randomiserades till reguljär laserbehandling eller ineffektiv laserbehandling (samma apparat,

samma procedur men med en frekvens som var överksam). Den grupp av patienter som fick riktig laserbehandling hade ett signifikant bättre resultat och minskade den tid de ägnade åt hårborttagning från 112 minuter per vecka till 21 minuter per vecka (16). Den Cochrananalys om laserbehandling av hirsutism som gjorts påvisar korttidsresultat med omkring 50 procent reducering av hårväxt efter sex månaders behandling. Man påtalar dock att kvalitén i studierna är varierande och att långtidsstudier saknas (16). Laserbehandling är tidskrävande och som regel behövs många behandlingar för att uppnå gott resultat. Laserbehandlingen innebär inte en permanent hårborttagning utan underhållsbehandling blir ofta aktuell. Patienterna bör dessutom informeras om att det är smärtsamt. Studier av hormonella behandlingar i kombination med laserbehandling saknas.

Konklusion

Förstahandsval till unga kvinnor är p-piller. Östrogendominerade p-piller har bättre effekt på acne än gestagendominerade p-piller, men studier avseende hirsutism är av otillräcklig kvalitet för att kunna dra några säkra slutsatser.

Tillgängliga antiandrogener har samtliga måttlig till god effekt på subjektiva och objektiva skattningar av hirsutism.

Några data som talar för att någon behandling är bättre än någon annan föreligger inte utan terapival bör styras av patientens önskemål, ålder, biverkningar och preparatkännedom hos föreskrivaren.

Kombinationsbehandlingar där antiandrogener kombineras med 5 α -reduktashämmare är lovande men bör i nuläget betraktas som experimentella behandlingar då underlaget för behandling kombinationen är begränsad.

Laserbehandling av hirsutism har förhållandevis goda korttidsresultat med omkring 50 procent reducering av hårväxt. Långtidsstudier saknas.

FAKTARUTA**Förstahandsval till unga kvinnor är p-piller (östrogendominerande)**

Hos äldre kvinnor, eller då p-piller är olämpligt, kan spironolakton användas

Vid otillräcklig effekt kan kombinationsbehandlingar övervägas

Behandlingseffekten ses tidigast efter 6 månader

När medicinering avslutas återkommer ofta behåringen

Referenser

1. Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson R. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD000194
2. Van der Spuy ZM, le Roux PA. Cyproterone acetate for hirsutism. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001125
3. Costello MF, Shrestha B, Eden J, Johnson NP, Sjoblom P. Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2007;22:1200-9
4. Haedersdal M, Gotsche PC. Laser and photoepilation for unwanted hair growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004684
5. Bayram F, Muderris, II, Guven M, Kelestimur F. Comparison of high-dose finasteride (5 mg/day) versus low-dose finasteride (2.5 mg/day) in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 2002;147:467-71
6. Tartagni M, Schonauer MM, Cicinelli E, Petruzzelli F, De Pergola G, De Salvia MA, Loverro G. Intermittent low-dose finasteride is as effective as daily administration for the treatment of hirsute women. *Fertil Steril* 2004;82:752-5
7. Beigi A, Sobhi A, Zarrinkoub F. Finasteride versus cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;87:29-33
8. Lumachi F, Rondinone R. Use of cyproterone acetate, finasteride, and spironolactone to treat idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 2003;79:942-6
9. Sahin Y, Dilber S, Kelestimur F. Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2001;75:496-500
10. Kelestimur F, Everest H, Unluhizarci K, Bayram F, Sahin Y. A comparison between spironolactone and spironolactone plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 2004;150:351-4
11. Mastorakos G, Koliopoulos C, Creatsas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil Steril* 2002;77:919-27
12. Breitkopf DM, Rosen MP, Young SL, Nagamani M. Efficacy of second versus third generation oral contraceptives in the treatment of hirsutism. *Contraception* 2003;67:349-53
13. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003053
14. Ibanez L, Valls C, Ferrer A, Ong K, Dunger DB, De Zegher F. Additive effects of insulin-sensitizing and anti-androgen treatment in young, nonobese women with hyperinsulinism, hyperandrogenism, dyslipidemia, and anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2870-4
15. Morin-Papunen L, Vauhkonen I, Koivunen R, Ruokonen A, Martikainen H, Tapanainen JS. Metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in the treatment of nonobese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:148-56.
16. Clayton WJ, Lipton M, Elford J, Rustin M, Sherr L. A randomized controlled trial of laser treatment among hirsute women with polycystic ovary syndrome. *Br J Dermatol* 2005;152:986-92

Vi minns vår vän och kollega Gabriel Fried som gick bort strax efter att ha medverkat till denna rapport.

PCOS och infertilitet

Eva Innala, Gabriel Fried

Inledning

Infertilitet är ett av de största problemen som kvinnorna med PCOS söker för. PCOS utgör enligt vissa studier upp till 75 procent av fallen med anovulatorisk infertilitet. Ovariefunktionen störs av den relativa insulinresistensen med efterföljande ovariellt utlöst hyperandrogenism och förändrat gonadotropinsvar. Antalet primordialfolliklar hos kvinnor med och utan PCOS skiljer sig inte åt, men däremot är antalet primär- och sekundärfolliklar ökade hos kvinnor med PCOS. Det ökade antalet små folliklar ger en ökad androgenproduktion, och ett ökat förråd av folliklar som kan svara på FSH-stimulans. Vid PCOS finns alltså en god ovarialreserv.

Frågeställning

Vilka behandlingsstrategier rekommenderas vid PCOS och graviditetsönskan?

Sökstrategi

Databaser: Pub Med, Cochrane Library.
Sökord: polycystic ovary syndrome, metformin, ovulation, infertility.

Resultat

Motion och viktreduktion

Vid infertilitetsproblematik och övervikt är förstahandsåtgärden att försöka åstadkomma livsstilsförändringar med ökad motion och lågkaloridiet. Redan 5-10 procents viktminskning kan återställa ovulationen (1,2).

Viktreduktion och beteendeterapi i grupper kombinerat med motionsprogram har visat mycket goda resultat (3-7).

Klomifenstimulering

Som andra åtgärd efter livsstilsförändringar har sedan många år behandling med klomifencitrat varit den huvudsakliga medikamentella behandlingsstrategin för ovulationsstimulering vid PCOS (8). I en metaanalys finner man att klomifen ger ett bättre graviditetsutfall jämfört med placebo (OR 5,8 med 95% CI 1.6-21.5) (9). Vid PCOS är klomifenstimulering också överlägset metforminbehandling (se nedan) för att få barn, dock är risken för multipel graviditet ökad (10). Målsättningen vid behandling är utveckling av en, högst två folliklar, varför ultraljudsövervakning rekommenderas, särskilt vid förstagångsbehandling (11, 12). Utan monitorering föreligger risk för att klomifenbehandling kan leda till flerbörd. Behandlingen kan ge en ovulationsfrekvens upp mot 75 procent.

Metformin samt klomifen plus metformin

Metforminbehandling har i en metaanalys visats vara effektivare än placebo för att framkalla ovulation hos kvinnor med PCOS (OR 3,88, 95 % CI 2,25-6,69). Metformin kombinerat med klomifen förstärker ovulations-effekten signifikant vid klomifenresistens (13). Vid klomifenresistens ger kombinationen metformin och klomifen ett bättre utfall än enbart klomifen (OR 4,41 95 % CI 2,37-8,22) (14).

Kombinationsbehandlingen klomifen och metformin ger en ovulationsfrekvens på 76 procent jämfört med 46 procent för enbart

metformin (14). Det saknas evidens för ökad multipel graviditet med kombinationsbehandling. Metforminbehandling är associerat med ökad förekomst av illamående, kräkningar och gastrointestinala besvär men är inte kopplat till några allvarliga biverkningar, vid normal njurfunktion. En mycket sällsynt biverkan till metforminbehandling är laktacidosis. Metformin tycks fungera lika bra för över- som normalviktiga (14).

Vad gäller metformin och graviditet finns det sannolikt ingen ökad risk för fostret. En nyligen gjord metaanalys av åtta studier visar ingen ökad risk med användning av metformin under första trimestern (16). Metforminbehandling rekommenderas dock inte under graviditet (17), se vidare i kapitlet om PCOS och graviditet.

Lågdos FSH-stimulering i step-up protokoll

Om klomifen och metformin inte leder till graviditet kan man pröva FSH-stimulering i lågdos (18,19). Vid FSH-stimulering är det nödvändigt med ultraljudsmonitorering för att undvika multifollikulär utveckling. Det finns en generellt ökad risk för överstimulering vid PCOS. För FSH har också föreslagits hög startdos med sänkning, s.k. step-down-protokoll, men dessa har vid jämförelser visat sämre resultat. Enligt en analys i Cochrane av 14 randomiserade studier av gonadotropinbehandling vid PCOS har dessa varit för heterogena för att säkra slutsatser om behandlingens effektivitet skall kunna dras (20). Enskilda studier antyder att metformin även vid gonadotropinbehandling kan förbättra utfallet (21), men en nyligen gjord metaanalys visar ingen säker effekt (22). Omfattande jämförelser mellan rekombinant och urinderiverat FSH har inte visat några skillnader i utfall (23,24).

IVF, pulsatil GnRH och kirurgi

Har man inte fått resultat med motion, diet, klomifen, metformin eller gonadotropinstimulering, kan man överväga IVF-behandling, pulsatil GnRH-behandling eller kirurgisk åtgärd, s.k. "ovarian drilling". Dessa åtgärder handläggs via fertilitetsklinik. Vid IVF med PCOS-patienter har man generellt goda resultat. Behandling med pulsatil GnRH är relativt krävande, och görs inte i stor omfattning. En metaanalys kunde inte säkert visa vinster med denna behandling jämfört med klomifen eller gonadotropinbehandling (25). Kirurgisk åtgärd med selektiv diatermi av folliklar från ovariets yta ("ovarian drilling") har jämförts med metformin och med gonadotropinbehandling, och visade likartade resultat i bägge fallen (26,27).

Metformin och IVF

Metforminbehandling av PCOS patienter som genomgår IVF kan möjligen leda till att man kan reducera FSH dosen, förbättra embryokvaliteten och därmed höja graviditetschansen (28,29).

Aromatashämmare

En ny typ av farmaka, aromatashämmare, har föreslagits som alternativ till klomifen vid ovulationsstimulering (30,31). Dessa substanser (letrozole, anastrozole) sänker östrogennivåerna och är idag registrerade endast för behandling efter bröstcancer. Man har rapporterat goda resultat, men deras framtid är osäker då man rapporterat ökad missbildningsrisk efter användning.

Referenser

1. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, Franks S. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36:105-111.
2. Pasquali R, Casimirri F, Vicennati V. Weight control and its beneficial effect on fertility in women with obesity and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1997;12: Suppl 1, 82-87.
3. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998;13:1502-1505.
4. Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:251-257.
5. Moran LJ, Norman RJ. The obese patient with infertility: a practical approach to diagnosis and treatment. *Nutr Clin Care* 2002;5:290-297.
6. Norman RJ, Noakes M, Wu R, Davies MJ, Moran L, Wang JX. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Hum Reprod Update* 2004;10:267-280.
7. Guzick DS. Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2004;103:181-193.
8. Homburg R. Clomiphene citrate-end of an era? A mini-review. *Hum Reprod* 2005;20:2043-2051.
9. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Leppert PC, Myers ER. Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007;356:551-66.
10. Beck JI, Boothroyd C, Proctor M, Farquhar C, Hughes E. Oral anti-oestrogens and medical adjuncts for subfertility associated with anovulation. *Cochrane Database Syst Rev* 1, 2005:CD002249.
11. Franks S. Assessment and management of anovulatory infertility in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:639-651.
12. Giannopoulos T, Sherriff E, Croucher C. Follicle tracking of women receiving clomiphene citrate for ovulation induction. *J Obstet Gynaecol* 2005;25: 169-171.
13. van Santbrink EJ, Fauser BC. Ovulation induction in normogonadotropic anovulation (PCOS). *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:261-270.
14. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 3, 2003: CD003053.
15. Lord J, Wilkin T. Metformin in polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:481-486.
16. Brock B. Is metformin therapy for polycystic ovary syndrome safe during pregnancy? *Basic Clinical Pharmacol Toxicol* 2005;96:410-412.
17. Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006;86:658-663.
18. Franks S, Hamilton-Fairley D, Sagle M, Polson D, Kiddy D, Watson H, White D. Low-dose gonadotropin therapy in polycystic ovarian syndrome. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1993;687:301-304.
19. Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol* 2003;1:109.
20. Nugent D, Vandekerckhove P, Hughes E, Arnot M, Lilford R. Gonadotrophin therapy for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 4, 2000:CD000410.
21. De Leo V, la Marca A, Ditto A, Morgante G, Cianci A. Effects of metformin on gonadotropin-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999;72:282-285.
22. Costello MF, Chapman M, Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2006;21:1387-1399.
23. Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Ovulation induction with urinary follicle stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin for clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2, 2000:CD000087.
24. van Wely M, Bayram N, van der Veen F. Recombinant FSH in alternative doses or versus urinary gonadotrophins for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome: a systematic review based on a Cochrane review. *Hum Reprod* 2003;18:1143-1149.
25. Bayram N, van Wely M, van der Veen F. Pulsatile gonadotrophin releasing hormone for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 1, 2004:CD000412.
26. Pirwany I, Tulandi T. Laparoscopic treatment of polycystic ovaries: is it time to relinquish the procedure? *Fertil Steril* 2003;80:241-251.

27. Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J, Vandekerckhove P. Laparoscopic "drilling" by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 3, 2005: CD001122.
28. Stadtmauer LA, Wong BC, Oehninger S. Should patients with polycystic ovary syndrome be treated with metformin? Benefits of insulin sensitizing drugs in polycystic ovary syndrome—beyond ovulation induction. *Hum Reprod* 2002;17:3016-3026.
29. Kjotrød SB, von D, ring V, Carlsen SM. Metformin treatment before IVF/ICSI in women with polycystic ovary syndrome; a prospective, randomized, double blind study. *Hum Reprod* 2004;19:1315-1322.
30. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition for ovarian stimulation: future avenues for infertility management. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:255-263.
31. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibitors in ovulation induction. *Semin Reprod Med* 2004;22, 61-78.

PCOS och graviditet

Inga Wihman Fröding

Inledning

PCOS är ett mycket vanligt förekommande tillstånd och är således även vanligt hos gravida kvinnor. Det finns föreställningar om att graviditet hos kvinnor med PCOS kan vara associerat med en ökad risk för komplikationer som missfall, hypertoni, preeklampsi och gestationsdiabetes. Man har diskuterat höga LH nivåer, ökad plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 aktivitet, och ökade androgen-nivåer som möjliga mekanismer för ökad risk för missfall hos PCOS patienter (1). De flesta studier är dock gjorda på kvinnor med PCOS med infertilitetsproblematik och de som blivit spontant gravida har inte fått så mycket uppmärksamhet. Till detta kommer att många PCOS patienter är obesa och obesitas i sig leder till ökad risk för graviditets- och förlossningskomplikationer.

Frågeställning

Har PCOS patienter ökad risk för missfall?
Har PCOS patienter ökad risk för graviditetskomplikationer? Kan man förebygga graviditetskomplikationer hos PCOS patienter?

Sökstrategi

Databaser: Pubmed och Cochrane Databaser
Sökord: polycystic ovary syndrome, pregnancy, pregnancy complications, pregnancy outcome, preeclampsia, pregnancy induced hypertension, gestational diabetes mellitus, abortion spontaneus, multiple pregnancy, hyperemesis, malformation, metformin.

Resultat

Har PCOS patienter ökad risk för missfall?
Befolkningsbaserade studier av PCOS patienter saknas varför frågan om ökad missfall-frekvens i PCOS populationen för närvarande ej kan besvaras. I en uppföljningsstudie av ett oselekerat material av PCOS patienter var förekomsten av missfall ej ökad jämfört med åldersmatchade kontroller (Hudecova, abstrakt SFOG 2007).

Har PCOS patienter ökad risk för upprepade missfall?

Förekomsten av polycystiska ovarier har rapporterats vara högre hos kvinnor med upprepade missfall än i normalbefolkningen (2-5). Förhöjt LH i follikelfas (2, 6-8), förhöjda androgennivåer (3) och oligomenorré har också kopplats till ökad incidens av missfall i en studie (9).

Har PCOS patienter som genomgår assisterad befruktning ökad missfallsrisk?

En nyligen publicerad metaanalys över utfall av konventionell IVF hos kvinnor med PCOS konkluderar att graviditetsutfall och levande födda barn var likartade hos kvinnor med PCOS jämfört med kontroller (10). Vad gäller ovulationsstimulering, PCOS och risk för missfall finns endast ett fåtal studier. Ovulationsstimulering med klomifencitrat leder till en ökad missfallsfrekvens jämfört med spontana graviditeter hos subfertila kvinnor men det är oklart vilken betydelse stimuleringen i sig och infertilitetsdiagnosen i sig har för resultatet (11).

Har PCOS patienter ökad risk för graviditetskomplikationer?

En meta-analys avseende graviditetskomplikationer hos PCOS patienter finns publicerad. Sammanlagt 720 PCOS patienter och 4505 viktmatchade kontroller ingick i metaanalysen. I metaanalysen är 14 av 15 studier utförda på fertilitetskliniker och speglar således PCOS patienter med infertilitetsproblematik (12). Resultaten redovisas i tabell 1.

Tabell 1

Komplikationer	OR (95% CI)
Gestationsdiabetes	2,94 (1,70-5,08)
Graviditetshypertoni	3,97 (1,98-6,81)
Preeklampsi	3,47 (1,95-6,17)
Förtidsbörd	1,75 (1,16-2,62)
Vård på neonatalavdelning	2,31 (1,25-4,26)
Neonatal morbiditet	3,07 (1,03-9,21)

Har PCOS patienter ökad risk att föda barn som är stora för tiden (LGA)?

Då det är vanligt att PCOS kvinnor är obesa och har en pregravid insulinresistens kan man förvänta sig att dessa kvinnor får större barn. Det finns få studier inom området men befintliga rapporter indikerar snarast en ökad förekomst av barn som är små för tiden (SGA) hos kvinnor med PCOS. I en studie som jämförde födelsevikten hos 47 enkelbörder till kvinnor med känd PCOS med 180 enkelbörder till BMI- och åldersmatchade friska kontroller fann man 12 procent SGA barn hos PCOS mödrarna jämfört med 2,8 procent hos de friska kontrollerna. Antalet LGA var likartad i båda grupperna (13). En annan studie visade ingen ökning av LGA barn till kvinnor med PCOS (14).

Kan man förebygga graviditetskomplikationer hos PCOS patienter?

Det finns grupper med PCOS patienter som förefaller ha en ökad risk för graviditetskomplikationer enligt ovanstående, och det finns ett stort intresse av att erbjuda dessa kvinnor behandling. Den mest logiska behandlingen, livsstilsförändring och viktning (vid över-

vikt), saknar dokumentation avseende effekt på graviditetskomplikationer.

Metformin har rönt visst intresse för att förhindra förväntade graviditetskomplikationer hos PCOS patienter. En studie i Norge med 40 gravida PCOS patienter där hälften fick metformin och den andra hälften placebo visade att metforminbehandlade patienter inte hade några graviditetskomplikationer medan kontrollgruppen hade någon form av graviditetskomplikation i 32 procent av fallen (15). I prospektiva men okontrollerade studier har man sett att metformin kan minska antalet missfall och frekvensen av gestationsdiabetes hos gravida PCOS patienter (16, 17).

I Sverige har vi en god mödrahälsovård där man kontrollerar alla kvinnor för graviditetsdiabetes, graviditetsrelaterad hypertension och fostertillväxt med urinprov, blodglukos, blodtryck och SF mått. Screeningprogram för graviditetsdiabetes finns men varierar från landsting till landsting. Med dessa kontroller bör man rimligen fånga upp även PCOS kvinnor som får komplikationer under graviditet och i nuläget finns det inga behov av ökade kontroller just med avseende av PCOS.

Konklusion

Det saknas studier för att bedöma om PCOS patienter har en ökad risk för missfall vid spontana graviditeter.

PCOS patienter med fertilitetsproblematik har en ökad risk för gestationsdiabetes, graviditetshypertoni, preeklampsi och förtidsbörd under graviditet. Kunskap om eventuella graviditetskomplikationer hos PCOS patienter med spontan graviditet saknas.

Förutom att rekommendera korrektion av faktorer som man vet har betydelse för graviditetsutfall som t.ex. obesitas, så finns det i nuläget ingen rekommendation eller behandling man bör ge kvinnor med PCOS vid graviditet. Det finns idag ett otillräckligt underlag för att bedöma om metformin går att använda för att förebygga graviditetskomplikationer hos PCOS patienter.

Referenser

1. van der Spuy ZM, Dyer SJ. The pathogenesis of infertility and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:755-71.
2. Sagle M, Bishop K, Ridley N, et al. Recurrent early miscarriage and polycystic ovaries. *BMJ* 1988;297:1027-8.
3. Tulppala M, Stenman UH, Cacciatore B, Ylikorkala O. Polycystic ovaries and levels of gonadotrophins and androgens in recurrent miscarriage: prospective study in 50 women. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:348-52.
4. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage—a reappraisal. *Hum Reprod* 2000;15:612-5.
5. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994;9:1328-32.
6. Homburg R. Adverse effects of luteinizing hormone on fertility: fact or fantasy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998;12:555-63.
7. Hasegawa I, Tanaka K, Sanada H, Imai T, Fujimori R. Studies on the cytogenetic and endocrinologic background of spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1996;65:52-4.
8. Balen AH, Tan SL, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinising hormone: a significant cause of infertility and miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:1082-9.
9. Kumar B, Quenby S, Farquharson R. Oligomenorrhoea, polycystic ovary syndrome and recurring miscarriage. *Br J Hosp Med* 1997;58:514-6.
10. Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Laven JS, Macklon NS, Fauser BC. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006;12:13-21.
11. Dickey RP, Taylor SN, Curome DN, Rye PH, Pyrzak R. Incidence of spontaneous abortion in clomiphene pregnancies. *Hum Reprod* 1996;11:2623-8.
12. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006;12:673-83.
13. Sir-Petermann T, Hitchensfeld C, Maliqueo M, et al. Birth weight in offspring of mothers with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2005;20:2122-6.
14. Wortsman J, de Angeles S, Futterweit W, Singh KB, Kaufmann RC. Gestational diabetes and neonatal macrosomia in the polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med* 1991;36:659-61.
15. Vanky E, Salvesen KA, Heimstad R, Fougner KJ, Romundstad P, Carlsen SM. Metformin reduces pregnancy complications without affecting androgen levels in pregnant polycystic ovary syndrome women: results of a randomized study. *Hum Reprod* 2004;19:1734-40.
16. Glueck CJ, Bornovoli S, Pranikoff J, Goldenberg N, Dharashivkar S, Wang P. Metformin, pre-eclampsia, and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabet Med* 2004;21:829-36.
17. Thatcher SS, Jackson EM. Pregnancy outcome in infertile patients with polycystic ovary syndrome who were treated with metformin. *Fertil Steril* 2006;85:1002-9.

Övervikt och PCOS

Margareta Nordenvall

Inledning

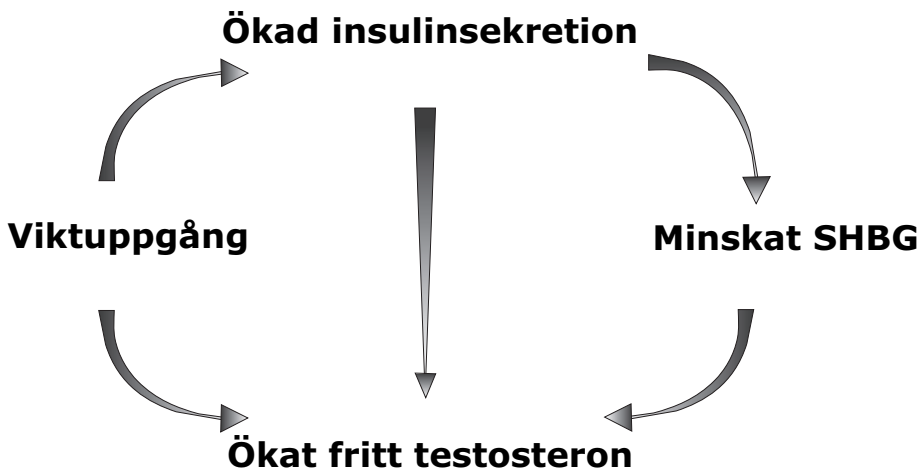
Övervikt och fetma kan klassificeras på tre sätt: BMI, midje/höftkvot, eller midjemått (1), se Faktaruta 1. BMI diskriminerar inte mellan fett och muskler och särskiljer inte heller bukfetman vilket kan ge missvisande resultat som riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom. Midje/höftkvoten eller midjemått är ett bra mått på bukfetma och därmed en bättre indikator än BMI för kardiovaskulär sjukdom (2). En midje/höftkvot > 0.85 eller ett midjemått > 88 cm är båda korrelerade till hyperandrogenism, ökad insulinresistens, glukosintolerans, dyslipidemi och därmed ökad risk för kardiovaskulära sjukdomar (3).

Fetma (BMI > 30) är ett av de vanligaste förekommande symtomen vid PCOS. Fyrtio till 50 procent av alla kvinnor med PCOS är överviktiga eller obesa (4-6). Däremot är

prevalensen av PCOS bland obesa kvinnor studerat i mindre utsträckning. Enstaka studier indikerar att 28 procent av överviktiga kvinnor har PCOS att jämföra med 5 procent bland normalviktiga kvinnor (7).

Kombinationen av insulinresistens och ökad androgenproduktion leder till en ond cirkel hos PCOS-patienterna (8). Insulin verkar synergistiskt med LH och stimulerar thecacellernas androgenproduktion. Insulin hämmar också produktionen av SHBG i levern, vilket kommer att leda till ökade halter av fritt testosteron. Androgener kan i sin tur orsaka perifer insulinresistens genom katekolaminstimulerad lipolys samt via direkta vaskulära och muskulära effekter (9). På så sätt bidrar viktuppgång till förvärrade symtom på insulinresistens och hyperandrogenism medan viktnedgång motverkar symtomutvecklingen.

Figur 1. Den onda cirkeln hos PCOS-patienter.



Obesitas är svårbehandlad vid PCOS. Det finns teorier om att PCOS patienter är biologiskt anpassade för svält och för att spara energi. Liknande fenomen finns beskrivet hos vissa folkslag, som har utsatts för extrem svält under många år och förmågan att spara energi anses vara genetiskt betingad (10). Befolkningen på Nauru, en liten ö i Stilla havet, och Arizonas Pima Indianer har en prevalens för typ 2-diabetes på 41 respektive 50 procent, vilket kan jämföras med prevalensen för typ 2 diabetes som är två procent hos européer. På Nauru har prevalensen för typ 2 diabetes ökat från i stort sett ingen förekomst år 1952 till 41 procent på 50 år. Extrem svält under andra världskriget med hög dödlighet anses ha bidragit till en naturlig selektion av en överlevnadsgen ("thrifty genes") som också predisponerar för typ 2-diabetes. Experimentella studier har visat att PCOS patienter har en nedsatt energiomsättning efter måltid, vilket skulle kunna motsvara en viktökning på 1,9 kg på ett år. Denna skillnad finns både hos smala och obesa PCOS kvinnor (11). Detta skulle ytterligare understryka att PCOS kvinnor har en "överlevnadsgen". Andra förklaringar till varför viktne­dgång är svårt att åstadkomma hos PCOS patienter kan vara en försämrad lipolys i subkutan fettvävnad (12) och möjligen en förändrad aptitreglering. Aptitreglering hos PCOS patienter diskuteras mer utförligt i ett separat kapitel.

Överviktiga PCOS patienter har ofta en ökad bukfetma som är oberoende av totalt kroppsfett och PCOS patienter kan också ha ökad bukfetma vid normalt BMI. Bukfetman hos PCOS patienter är associerad med en ökad insulinresistens och överviktiga PCOS patienter utvecklar insulinresistens vid lägre BMI jämfört med normalpopulationen (13,14).

Detta innebär att viktminskning är av central betydelse hos överviktiga PCOS patienter. Flera studier visar att fem procents vikt­reduktion kan räcka för att korrigera metabola rubbningar, ovulationsstörningar samt för att minska hyperandrogena symtom (15,16,9, 17). Den stora effekten på menstruations­rubbningar och metabola parametrar av en för-

hållandevis liten viktminskning kan förklaras av att bukfetman, som är mest metaboliskt aktiv, minskar först (15).

Frågeställningar

Vilken är den bästa behandlingen av övervikt/fetma vid PCOS?

Sökstrategi

Databaser: Pubmed, Cochrane library.

Sökord: PCOS, obesity, lifestyle intervention/modification.

Resultat

De flesta studier som presenteras nedan rör övervikt/fetma. Endast ett mindre antal studier har undersökt viktminskning hos överviktiga PCOS patienter, och när så är fallet indikeras detta i texten.

Ett stort antal studier visar att oavsett typ av diet, farmaka eller livsstilsintervention så sker viktminskning tidigt men följs ofta av viktökning, inte sällan över ursprungsvikten (18). I en stor svensk studie av svår och extremt svår fetma har man visat att kirurgiska behandlingsmetoder förefaller vara den enda behandling som ger en långsiktig viktne­dgång (19).

Livstilsintervention

Kostbehandling

Utvärdering av olika typer av kostbehandling vid obesitas visar att det inte finns någon effektiv metod för att uppnå en långsiktig vikt­reduktion (1). I randomiserade studier av överviktiga patienter med PCOS har olika typer av diet studerats med avseende på effekt på viktne­dgång, metabola parametrar och regulariserad menscykel. Det saknas större studier av obesa PCOS kvinnor för att bedöma hur en optimal lågkaloridiet ska se ut (20-22). Av de dieter som testas har ingen diettyp varit mer fördelaktig för PCOS patienter än någon annan.

Moran har i en studie jämfört en proteinrik diet (30 procent protein, 40 procent

kolhydrater) med en proteinfattig diet (15 procent protein, 55 procent kolhydrater) med maximalt 6000kJ/d under 12 veckor. Den genomsnittliga viktminskningen var sju och en halv procent med 12.5 procent minskning av bukfetma oberoende av diettyp (21).

Moran och medarbetare har i en annan studie låtit 43 obesa kvinnor med PCOS genomgå en åtta veckors bantningskur följt av ett sex månader lång diet kombinerat med beteendeterapi. Den genomsnittliga viktnedgången var 4.7 kg (\pm 4.6 kg) hos de 23 kvinnor som fullföljde behandlingen. Viktnedgång, mer regelbunden menstruationscykel (57 procent) samt positiv effekt på metabola parametrar var oberoende av diet (22).

Fysisk träning

I en randomiserad studie av fysisk aktivitet som enda intervention fann man, förutom förbättrad kondition, även viktnedgång hos PCOS patienter (23). Många landsting erbjuder Fysisk aktivitet i Sjukdomsprevention och Sjukdomsbehandling (FYSS) där läkaren ordinerar fysisk aktivitet på recept, FaR. Utformning och resurser som erbjuds i anslutning till FYSS varierar mellan olika landsting men mer information kan sökas på www.varldguiden.se.

Förslag till enkla råd för behandling vad gäller kost och motion finns i Faktaruta 2.

Beteendeterapi

Kognitiv terapi är ett sätt att understödja en ändrad livsstil för att få ett mer långsiktigt resultat. Många vårdcentraler har "livsstils-team" där sjuksköterskor och beteendevetare arbetar gruppvis med obesa patienter. Det finns dock inga studier som ännu har visat långsiktiga resultat (18). Denna behandlingsmetod utvecklas alltmer, inte minst för behandling av ätstörningar som anorexia och bulimia nervosa, där man med datasupport har sett en remission med 75 till 93 procent efter ett års behandling (24).

Läkemedel

Indikation för farmakologisk behandling av fetma är ett BMI > 30. Nedan beskrivs fyra olika läkemedel.

Metformin

Metformin är ett väl beprövat peroralt anti-diabetikum och har använts ensamt och i kombination med livsstilsintervention för behandling av insulinresistens och obesitas vid PCOS. Ett flertal studier har genomförts men metformin ger inte bättre viktminskning och heller inte bättre effekt på insulinresistens och menstruationsreglering jämfört med livsstilsintervention enbart hos PCOS patienter (25). Hos överviktiga patienter är livsstilsintervention med fysisk aktivitet > 150 minuter per vecka bättre än metformin (26).

Orlistat

Orlistat minskar upptaget av fett i tarmen. Hos obesa patienter ger ett års behandling en viktminskning om sex till tio kilo (12). En Cochraneöversikt har visat i genomsnitt tre procent viktnedgång efter ett år med orlistat (27). Orlistat skall alltid kombineras med livsstilsintervention. I en grekisk studie på 29 obesa PCOS kvinnor gavs orlistat under sex månader i kombination med en lågkaloridiet. De hormonella och metabola parametrarna förbättrades oberoende av ett ändrat BMI (28).

Sibutramin

Sibutramin påverkar aptitcentrum i hjärnan, men ger biverkningar som högre blodtryck, ökad hjärtfrekvens, obstipation, muntorrhet och sömnproblem. Ett års behandling ger en fyra kilo större viktminskning än placebo (12). En Cochraneöversikt visar 4,6 procent viktnedgång på ett år (27). I en annan studie utvärderades livsstilsintervention med kost, motion och tyngdpunkt på beteendeterapi med och utan sibutramin. Livsstilsintervention enbart gav en viktnedgång på sex till sju kg samt en positiv effekt på blodfetter och blodtryck. Livsstilsintervention i kombination med sibutramin gav 12 kilos viktnedgång men hade sämre effekt på blodtryck (29). Sibutramin har

prövats i en randomiserad studie på PCOS patienter med gott resultat (30). Sibutramin är ett preparat med många kontraindikationer och får inte kombineras med antidepressiva läkemedel (inklusive Johannesört). Sibutramin kan hos vissa patienter leda till blodtrycksstegring och då bör behandling seponeras. Blodtryckskontroll inom några veckor efter insatt behandling rekommenderas.

Rimonabant

Rimonabant är ett helt nytt läkemedel, den första godkända selektiva cannabinoid-receptorantagonisten (CB-1). CB-1 receptorn finns i det endocannabinoida systemet som är en viktig del av hjärnans belöningssystem. En blockering av CB-1 receptorn medför minskat intag av föda. Studier har visat en signifikant viktminskning på 6,5 kg mot cirka 1,6 kg för placebogrupperna efter ett års behandling med 20 mg rimonabant av cirka 1100 patienter. Positiv effekt på dyslipidemi och serumglukos erhöles också. Rimonabant är godkänt som ett tillägg till diet och motion för patienter med BMI > 30 eller BMI > 27 med ytterligare riskfaktorer som typ 2-diabetes eller dyslipidemi (31). Den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har beslutat att rekommendera en kontraindikation för förskrivning av Acomplia till personer med pågående depression och/eller som behandlas för depression. Man rekommenderar dessutom skärpta varningar med stor restriktivitet vid behandling av personer med självmordstankar eller tidigare problem med depression eller självmordstankar (www.lakemedelsverket.se).

Kirurgi

Kirurgi som behandlingsmetod blir allt vanligare vid obesitas. Operationsindikation är BMI > 40 eller BMI > 35 med riskfaktorer.

Kirurgisk behandling inkluderar gastric bypass, vertical banded gastroplasty (VBG) och gastric binding. Gastric bypass ger i genomsnitt 40 kg viktnedgång, eller 50-75 procent av den tidigare övervikten, de första åren. Efter åtta år finns en kvarstående viktminskning om i snitt 30 kg (1). En stor svensk

registerstudie (SOS-studien) som inkluderar över 6000 kvinnor och män med fetma, BMI > 40, varav 2010 har opererats med gastric bypass visar efter 10 år en kvarstående viktminskning på 25 procent (19). De opererade har en 25 procents lägre risk att dö i förtid jämfört med de icke-opererade och 90-dagars mortalitet efter operation var 0.25 procent (19). Viktnedgången vid VBG är under de första åren i genomsnitt 30 \bar{n} 40 kg, men var femte patient har genomgått reoperation inom 5 – 10 år. Efter åtta år finns en kvarstående viktminskning om i snitt 10 kg. SOS-studien visar en kvarstående viktminskning efter tio år på 16 procent (19). Viktnedgången vid gastric binding de första åren är i genomsnitt 30 kg, med en kvarstående viktminskning efter åtta år på på mindre än tio kg. Esophagit är en komplikation som kan kräva reoperation.

Efter obesitaskirurgi har Escobar-Morrealé i en studie på 12 obesa PCOS kvinnor visat en viktminskning på i genomsnitt 41 kg efter 12 månader med samtidig minskad hirsutism, lägre androgennivåer, minskad insuliresistens och normal menstruationscykel (32).

Samtliga kirurgiska metoder kan ge brist på B12 och järn. Det finns även beskrivet en ökad benresorption och minskad benmassa postoperativt (33).

Konklusion

För kvinnor med PCOS och bukfetma kan en liten viktminskning ge en stor effekt på menstruationsrubbningar och metabola parametrar. Målsättningen bör vara en viktminskning om > 5 procent.

Livsstilsintervention bör vara grunden i all viktminskningsbehandling och kan stödjas av beteendeterapi.

Farmakologisk behandling ska alltid kombineras med livsstilsintervention. Effekten kvarstår endast under pågående farmakoterapi.

Kirurgisk behandling är förbehållen patienter med svår obesitas och riskfaktorer eller extremt svår obesitas. För dessa patienter leder kirurgi till långsiktig viktnedgång och en signifikant minskad mortalitet.

FAKTARUTA 1**Klassifikation av fetma enligt SBU****BMI Body Mass Index**

(vikt (kg) / (längd (m) x längd(m))

< 18.5 undervikt

18.5-24.9 normalvikt

25 -29.9 övervikt

30 -34.9 fetma

35 -39.9 svår fetma

> 40 extremt svår fetma

Midjemått (cm) / höftmått (cm)

> 0.85 bukfetma

Enbart midjemått (2 cm ovan naveln)

> 80 cm ohälsosamt

> 88 cm klart ökad sjukdomsrisk

FAKTARUTA 2**Enkla kostråd**

- tre huvudmål och 2-3 mellanmål
- minska socker och fett
- mer frukt och grönsaker
- dricka vatten istället för sötade drycker och alkohol

Motion

- minst 30 min promenad dagligen
- gå i trappor istället för att ta hissen
- hitta minst en rolig fysisk aktivitet i veckan
- motion på recept, FaR, FYSS, www.vardguiden.se.

Stöd

- dietist
- viktminskningsprogram såsom viktväkarna, hälsovakten m.fl.

Referenser

1. SBU Fetma – problem och åtgärder. En systematisk litteraturoversikt. 2002-2004.
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S och medarbetare. INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27.000 participants from 52 countries: a case control study. *Lancet* 2005;366:1640-9.
3. NCEP. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults: final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
4. Goldzieher JW, Axelrod LR. Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1963;14:631-53.
5. Lobo RA, Carmina E. Polycystic ovary syndrome. In: Lobo RA, Mishell DR Jr, Paulson R, Shoupe D, Eds: *Mishell's Textbook of Infertility, Contraception, and Reproductive Endocrinology* 1997:363-83.
6. Azziz R, Woods KS, Reyna R och medarbetare. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2745-49.
7. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millan JL och medarbetare. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med* 2006;166:2081-6.
8. Dale PO, Tanbo T, Vaaler S och medarbetare. Body weight, hyperinsulinemia, and gonadotropin levels in the polycystic ovarian syndrome: evidence of two distinct populations. *Fertil Steril* 1992;58:487-91.
9. Pasquali R, Vicennati V, Gambieri A. Influence of weight and distribution of adipose tissue in functional hyperandrogenism. *Contracept Fertil Sex* 1998;26:372-5.
10. Diamond J. The double puzzle of diabetes. *Nature* 2003;423:599-602.
11. Franks S, Robinson S, Willis DS. Nutrition, insulin and polycystic ovary syndrome. *Reviews of Reproduction* 1996;1:47-53.
12. Ek I, Arner P, Berqvist A, Carlström K, Wahrenberg H. Impaired Adipocyte Lipolysis in Nonobese Women with the Polycystic Ovary Syndrome: A Possible Link to Insulin Resistance? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1147-53.
13. Gennarelli G, Holte J, Berglund L, Berne C, Massobrio M, Lithell H. Prediction models for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome *Hum Reprod*. 2000;15:2098-102.
14. Dunaif A. Insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:341-59.
15. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A och medarbetare. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36:105-11.

16. Holte J, Bergh T, Berne C, och medarbetare. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2586-93.
17. Nestler JE, Jakubowicz DJ, William S och medarbetare. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1876-80.
18. Simons-Morton DG, Obarzanek E, Cutler JA. Obesity research- limitations of methods, measurements and medications. *JAMA* 2006;295:826-8.
19. Sjöström L, Narbro K, Sjöström D och medarbetare. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J of Med* 2007;357:753-761.
20. Stamets K, Taylor DS, Kunselman A och medarbetare. A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:630-7.
21. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM och medarbetare. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:812-9.
22. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM och medarbetare. Short-term meal replacements followed by dietary macronutrient restriction enhance weight loss in polycystic ovary syndrome. *Am J Clin Nutr* 2006;84:77-87.
23. Vigorito C, Giallauria F, Palomba S, Cascella T, Manguso F, Lucci R, De Lorenzo A, Tafuri D, Lombardi G, Colao A, Orio F. 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;92:1379-84.
24. Bergh C, Brodin U, Lindberg G och medarbetare. Randomized controlled trial of a treatment for anorexia and bulimia nervosa. *PNAS* 2002;99:9486-91.
25. Tang T, Glanville J, Hayden CJ och medarbetare. Combined lifestyle modification obesity: a systematic meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Obes Relat Matab and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, doubleblind multicentre study. Hum Reprod* 2006;21:80-89.
26. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE och medarbetare. Diabetes prevention program research group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyleintervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
27. Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;CD004094.
28. Diamanti-Kandarakis E, Katsikis I, Piperi C och medarbetare. Effect of long-term orlistat treatment on serum levels of advanced glycation end-products in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*.2007;66:103-9.
29. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG och medarbetare. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J of Med* 2005; 353: 2111-2120.
30. Lindholm A, Bixo M, Björn I och medarbetare. Effect of sibutramine on weight reduction in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2007;Jun 29;Epub
31. Information från Läkemedelsverket. Läkemedelsmonografi Acomplia (rimonabant). 2006;5:72-6.
32. Escobar Morreale HF, Botella-Carretero JJ, Alvarez-Blasco F och medarbetare. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6364-9.
33. Bell NH. Bone loss and gastric bypass surgery for morbid obesity. *J Clin Endocrinol Metab* eds.2004;89:1059-60.

Aptitreglering vid PCOS

Sabine Naessén, Angelica Lindén Hirschberg

Kvinnor med PCOS har symtom på störd aptitreglering i form av ökat kolhydratsug, minskad mättnadskänsla samt ökad förekomst av hetsätning och bulimi (1,2). Dessa symtom har sannolikt betydelse för övervikt och bål-fetma som är vanligt hos denna patientgrupp. Kunskapen när det gäller mekanismerna bakom förändrat ätbeteende vid PCOS är dock begränsad.

Aptitreglering är en av kroppens basala funktioner och styrs via perifera signaler från magtarmkanalen och fettväv till centrala system i hjärnan. I den komplexa regleringen av aptit, födointag och metabolism ingår flera hormoner och neurotransmittorer. Under senare år har det framkommit ny rön om hur gastrointestinala peptider och steroidhormoner samverkar i denna styrning.

Kolecystokinin (CCK) är ett gastrointestinalt hormon som hämmar födointag både hos djur och människa (3) och som betraktas som en fysiologisk ”mättnadspeptid”. CCK frisätts från duodenum till cirkulationen i samband med måltid och signalerar mättnad via aktivering av vagusnerven som förmedlar signalen vidare till aptitreglerande centra i hjärnan (3).

Blodnivåer av CCK ökar normalt i samband med måltid. Vid bulimia nervosa är dock måltidssvaret av CCK nedsatt (4), medan anorektiker har en ökad frisättning (5). Det är välkänt att könshormoner påverkar aktiviteten av CCK. Djurstudier har visat att östrogen förstärker den anorektiska effekten av CCK. P-piller däremot minskar blodnivåer av CCK hos friska individer i relation till en ökning av kroppsfetthalten (6). I likhet med bulimia nervosa har kvinnor med PCOS minskad

CCK-frisättning under måltid, vilket har samband med ökade testosteronnivåer i blodet (2). Hormoner med androgena egenskaper har en aptitstimulerande effekt (7). Det är sannolikt att hyperandrogenism vid PCOS ger ökad aptit och att effekten åstadkoms via inverkan av aptitreglerande hormoner som till exempel mättnadspeptiden CCK.

Ghrelin är en annan peptid som kan vara av betydelse för stört ätbeteende vid PCOS. Denna peptid som stimulerar sekretionen av tillväxthormon (GH), produceras huvudsakligen i magsäckens mukosa men små mängder bildas också i hypofys, hypothalamus, lever, njurar samt i placenta. Ghrelin är ett ”hungerhormon” som stimulerar aptiten och ökar födointaget (8). Djurstudier har visat att effekten åstadkoms via vagusaktivering som i sin tur aktiverar neuron i hypothalamus med aptitreglerande funktion. Cirkulerande ghrelinnivåer ökar under fasta och minskar efter måltid hos friska normalviktiga individer. PCOS-patienter uppvisar dock högre postprandiella ghrelinvärden och mindre mättnadskänsla i samband med måltid jämfört med kontroller (9). Ghrelin stimulerar också magsäckstömningen, vilket kan bidra till ökad hungerkänsla. Vidare minskar energiförbrukningen av ghrelin.

Tillstånd som fetma och insulinresistens har samband med låga fastenivåer av ghrelin, vilket har förklarats med anpassning till positiv energibalans i syfte att minska hungerkänsla och födointag (10). Viktnedgång ökar sålunda ghrelinhalten i blodet. De flesta studier, men inte alla, har visat att kvinnor med PCOS har lägre fastenivåer av ghrelin jämfört med

kontroller med motsvarande BMI (9,11,12). Låga ghrelinkoncentrationer hos kvinnor med PCOS har samband med insulinresistens och höga testosteronnivåer som är utmärkande för PCOS (11). Sambandet mellan ghrelin och androgennivåer är oberoende av insulinresistens och finns även hos kvinnor utan PCOS. Fastenivåer av ghrelin har också negativt samband till insulin och följaktligen ses de lägsta koncentrationerna av ghrelin hos patienter med hyperinsulinemi.

PCOS-patienter har även störningar i den somatotropa axeln, dvs utsöndringen av GH och insulinlik peptid (IGF)-I som är kopplat till hyperinsulinemi och obesitas (13). Nedreglering av den somatotropa axeln hos dessa patienter kan sannolikt förklaras av låga ghrelinnivåer eftersom ghrelin stimulerar sekretionen av GH. Tillväxthormon är i sin tur nödvändig för normal follikelmognad och ovulation. Via dessa komplexa mekanismer samverkar metabola och reproduktiva funktioner vid PCOS.

PCOS har samband med ätstörningen bulimia nervosa som karakteriseras av hetsätning, kräkningar och dålig impuls kontroll. Orsaken till bulimi är föga känd men mycket tyder på att hormonella faktorer kan vara av betydelse. Menstruationsstörningar är vanliga hos bulimiker trots att deras vikt oftast är normal.

Vidare finns rapporter om förhöjda androgennivåer, ökad frekvens av polycystiska ovarier, hirsutism samt PCOS hos patienter med bulimia nervosa (14,15). Androgener som är aptitstimulerande kan vara av betydelse för hetsätning och dålig impuls kontroll som är utmärkande vid bulimi. Pilotstudier talar för att antiandrogen medicinering kan motverka bulimiskt beteende (16).

Många PCOS-patienter äter oregelbundna måltider och har svårt att kontrollera sitt ätande, vilket ofta leder till överkonsumtion särskilt på kvällar och ibland även nattetid. Vidare har kvinnor med PCOS en ökad förekomst av bulimiskt beteende (1). Det är därför viktigt att förhöra patienterna om måltidsordning och ätbeteende för att utesluta bakomliggande ätstörning samt för att kunna erbjuda adekvat hjälp.

Sammanfattningsvis innebär PCOS störd aptitreglering med konsekvenser för metabolism och reproduktion. Det är väl känt att symtomen hos överviktiga PCOS-patienter förbättras redan vid beskedlig vikt nedgång. Det är dock troligt att störd aptitreglering vid PCOS försvårar möjligheten att gå ned i vikt. Kortsiktigt kan många patienter lyckas minska sin vikt men den stora kliniska utmaningen är att stödja överviktiga PCOS-patienter till långsiktig vikt nedgång.

Referenser

1. McCluskey SE, Evans C, Lacey JH, Pearce JM, Jacobs H. Polycystic ovary syndrome and bulimia. *Fertil Steril* 1991;55:287-291.
2. Hirschberg AL, Naessén S, Stridsberg M, Byström B, Holte J. Impaired cholecystokinin secretion and disturbed appetite regulation in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2004;19:79-87.
3. Gibbs J, Smith GP. Satiating effect of cholecystokinin. *Ann NY Acad Sci* 1994;23:236-241.
4. Geraciotti TD Jr, Liddle RA. Impaired cholecystokinin secretion in bulimia nervosa. *N Engl J Med* 1988;319:683-688.
5. Philipp E, Pirke KM, Kellner MB, et al. Disturbed cholecystokinin secretion in patients with eating disorders. *Life Sci* 1991;48:2443-50.
6. Hirschberg AL, Byström, B., Carlström, K. & von Schoultz, B. Reduced serum cholecystokinin and increase in body fat during oral contraception. *Contraception* 1996;53: 109-113.
7. Early CJ, Leonard BE. Androgens, estrogens and their anti-hormones: effects on body weight and food consumption. *Pharmacol Biochem & Behav* 1979;11:211-214.
8. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillo WS, Ghatei MA, Bloom SR. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5992.
9. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Wittert GA, Tomlinson L, Galletly C, Luscombe ND, Norman RJ. Ghrelin and measures of satiety are altered in polycystic ovary syndrome but not differentially affected by diet composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3337-3344.
10. Poykko SM, Kellokoski E, Horkko S, Kauma H, Kesaniemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes*, 2003; 52:2546-2553.
11. Pagotto U, Gambineri A, Vicennati V, Heiman ML, Tschöp M, Pasquali R. Plasma ghrelin, obesity, and the polycystic ovary syndrome: correlation with insulin resistance and androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1625-9.
12. Schöfl C, Horn R, Schill T, Schlösser HW, Mller MJ, Brabant G. Circulating ghrelin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4607-4610.
13. Lanzone A, Villa P, Fulghesu AM, Pavone V, Caruso A, Mancuso S. The growth hormone response to growth hormone-releasing hormone is blunted in polycystic ovary syndrome: relationship with obesity and hyperinsulinaemia. *Hum Reprod* 1995;10: 1653-1657.
14. Morgan JF, McCluskey SE, Brunton JN, Hubert Lacey J. Polycystic ovarian morphology and bulimia nervosa: a 9-year follow-up study. *Fertil Steril* 2002; 77: 928-31.
15. Naessén S, Garoff L, Carlström K, Glant R, Lindén Hirschberg A. Polycystic ovary syndrome in bulimic women – an evaluation based on the new diagnostic criteria. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:388-394.
16. Naessén S, Carlström C, Garoff L, Glant R, Lindén Hirschberg A. Effects of an antiandrogenic oral contraceptive on appetite and eating behavior in bulimic women. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32: 548-554.

Metabola syndromet och dess koppling till PCOS

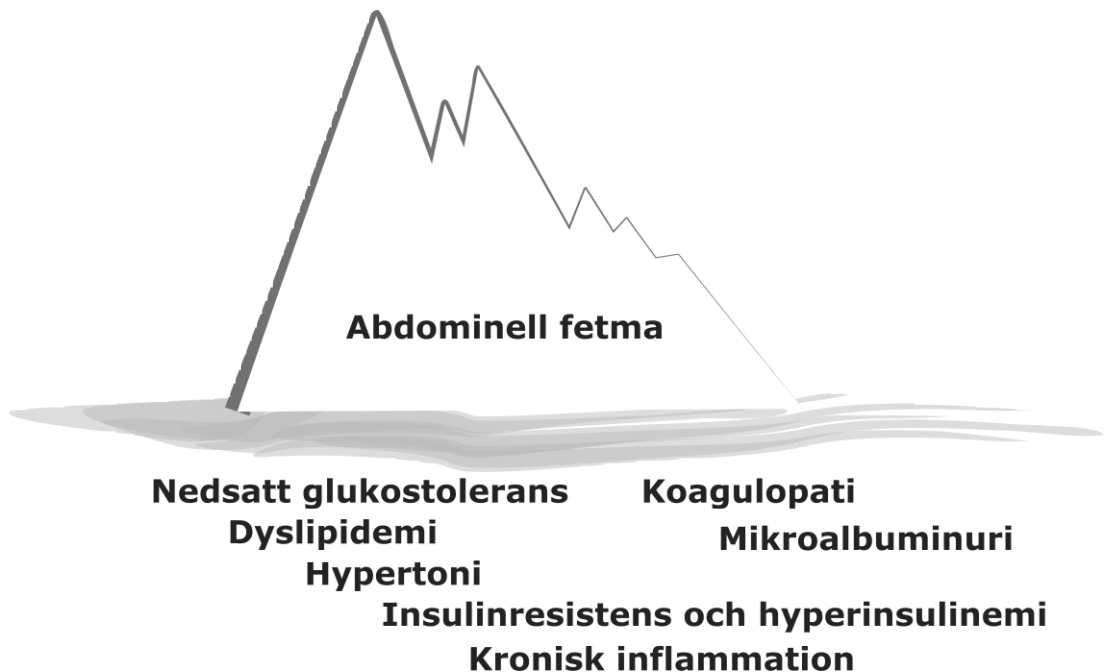
Stefan Jansson och Marie Bixo

Inledning

Metabola syndromet uppträder som ett kluster av metabola rubbningar där fyra av dessa, nämligen obesitas (i synnerhet bukfetma), nedsatt glukostolerans, dyslipidemi och hypertoni utgör hörnstenarna. Övriga ofta associerade rubbningar är bl a insulinresistens, hyperurikemi, mikroalbuminuri, protrombotiska och inflammatoriska faktorer, sömnapnésyndrom och PCOS.

Det finns ingen enhetlig konsensus omkring orsakerna till syndromet men den mest accepterade förklaringen för att beskriva patofysiologin handlar om faktorn insulinresistens. Syndromet har också kallats för "syndrome X", insulinresistenssyndromet, den dödliga kvar tetten (1) och dysmetabola syndromet (2) men mest använt namn är "metabola syndromet" (1). Det var inte förrän 1998 som man för första gången tog initiativ till en internationell definition av syndromet genom WHO (3) och

Figur 1. Den abdominella fetman utgör endast toppen av isberget.



definitionen blev då diabetescentrerad. Den följdes av en lipidcentrerad definition 2001 av National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP) (4). Senaste förslaget på definition kom 2005 utarbetat av International Diabetes Federation (IDF) och denna var obesitascentrerad (5). Dessutom har The European Society for Human Reproduction (ESHRE) och The American Society for Reproductive Medicine (ASRM) vid ett konsensumöte om PCOS 2003 satt upp egna kriterier för metabola syndromet vid PCOS. Dessa liknar de lipidcentrerade NCEP-kriterierna med tillägget att man rekommenderar oralt glukostoleranstest enbart som screening av metabola syndromet vid PCOS (6). De olika kriterierna presenteras i Tabell 1. Det pågår för närvarande en intensiv debatt i medicinska tidskrifter (7) om vilken definition som ska användas och man efterlyser mer forskning på området. Oberoende av vilken definition som används så utgör syndromet i sig en ökad risk för kardiovaskulär sjuklighet (8) och typ 2 diabetes (9) jämfört med den riskökning som var och en av de i syndromet ingående komponenterna medför. Syndromet uppträder hos cirka 20-25 procent av befolkningen (10) och prevalensen ökar, främst beroende på ökad fetma, hos både män och kvinnor i alla åldersgrupper (11).

Kvinnor med PCOS uppfyller i hög grad kriterierna för metabola syndromet vilket inte är förvånande med tanke på att de delar insulinresistens som centralt patofysiologiskt kännetecken. Insulinresistensen ses både hos normalviktiga (12) och obesa kvinnor med PCOS men den är mera uttalad hos de obesa. Vidare har PCOS och fetma en additiv effekt på den nedsatta insulinkänsligheten vilken i sig troligen har en genetisk orsak (13).

Frågeställning

Hur vanligt är det att kvinnor med PCOS utvecklar det metabola syndromet och vilka kvinnor löper störst risk?

Sökstrategi

Databaser: PubMed, Cochrane, TRIP database. Related articles och referenslistor har granskats.

Sökord: metabolic syndrome, insuline resistance, diabetes, polycystic ovary syndrome

Resultat

Prevalensen av metabola syndromet hos kvinnor med PCOS ökar med stigande ålder och BMI. Detta är visat i en amerikansk, retrospektiv studie av 106 kvinnor med PCOS varav 43 procent hade metabola syndromet enligt NCEP-kriterierna (14). Även i en grupp överviktiga tonåringar med PCOS var prevalensen hög (37 procent) när man använt kriterier anpassade till ungdomar (15). I båda dessa studier var hyperandrogenism en stark riskfaktor, oberoende av fetma och insulinresistens. Ungefär en fjärdedel av kvinnor med PCOS utvecklar det metabola syndromet före 40 års ålder (16). I en amerikansk studie av 394 kvinnor med PCOS hade drygt 33 procent det metabola syndromet enligt den lipidcentrerade definitionen och 6,6 procent hade typ 2 diabetes. De enskilda komponenterna med högst prediktivt värde för det metabola syndromet var högt fasteinsulin och höga triglycerider. Normalt bukomfång var en faktor med starkt negativt prediktivt värde och bland de kvinnor med normalt BMI som ingick i studien hade ingen metabola syndromet.

Prevalensen av det metabola syndromet skiljde sig inte mellan olika etniska grupper, även om förekomsten av enskilda symtom kunde variera med etnicitet (16,17). Att förekomsten av prediabetes och typ 2 diabetes är högre hos latinamerikaner än hos kaukasier är t.ex. visat tidigare (18). Hos såväl ungdomar som premenopausala kvinnor utgör PCOS den största riskfaktorn för att utveckla nedsatt glukostolerans och typ 2 diabetes. I en undersökning av 254 kvinnor med PCOS fann man att 31 procent hade nedsatt glukostolerans och 7,5 procent typ 2 diabetes (19), i en annan undersökning av 122 PCOS-kvinnor var

siffrorna 35 respektive 10 procent (20). Ökat antal kardiovaskulära riskfaktorer finns också hos kvinnor med PCOS men det är mera osäkert om detta leder till ökad morbiditet och mortalitet då det saknas långtidsstudier (21).

Det förefaller som om förekomsten av det metabola syndromet är högre i gruppen PCOS enligt NIH (klassisk PCOS) och betydligt lägre i den grupp med ovulatorisk PCOS som tillkommer med de nya kriterierna (22). Dessutom ger de diabetescentrerade WHO-kriterierna högre prevalenssiffror för det metabola syndromet hos kvinnor med PCOS än de lipidcentrerade NCEP-kriterierna (22). PCOS kan möjligen ses som en könsspecifik form av det metabola syndromet, varför namnet "syndrome XX" har föreslagits (23).

Konklusion

Det metabola syndromet och dess enskilda riskfaktorer är vanligt förekommande hos kvinnor med PCOS och särskilt starkt korrelerat till fetma och hyperandrogenism.

Hos de kvinnor med PCOS som, från det metabola syndromet, utvecklar en typ 2 diabetes ökar risken för sekundär morbiditet och mortalitet på lång sikt.

Tabell 1. Olika definitioner av det metabola syndromet hos kvinnor.

WHO	NCEP	IDF	ESHRE/ASRM
Diabetes, IFG, IGT eller insulinresistens + minst två av nedanstående	Minst tre av nedanstående	Midjeomfång ≥ 80 cm (etniskt specifikt) och minst två av nedanstående	Minst tre av nedanstående
Midja-höftkvot $> 0,85$ och/eller BMI > 30 kg/m ²	Midjeomfång > 88 cm		Midjeomfång > 88 cm
Triglycerider $\geq 1,7$ mmol/l och/eller HDL ≤ 1 mmol/l	Triglycerider $\geq 1,7$ mmol/l eller behandling	Triglycerider $\geq 1,7$ mmol/l eller behandling	Triglycerider $\geq 1,7$ mmol/l
	HDL $< 1,3$ mmol/l eller behandling	HDL $< 1,3$ mmol/l eller behandling	HDL $< 1,3$ mmol/l
Mikroalbuminuri, > 20 μ g/min	FP-glukos $\geq 5,6$ mmol/l eller behandling	FP-glukos $\geq 5,6$ mmol/l eller typ 2 diabetes	FP-glukos $\geq 6,1-7$ mmol/l och/eller patologiskt OGTT 7,8-11 mmol/l
Blodtryck $\geq 140/90$ mmHg	Blodtryck $\geq 130/85$ mmHg	Blodtryck $\geq 130/85$ mmHg	Blodtryck $\geq 130/85$ mmHg

WHO: World Health Organization; NCEP: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; IDF: International Diabetes Federation; ESHRE: European Society for Human Reproductive Endocrinology; ASRM:

American Society for Reproductive Medicine; IFG: Försämrat faste blodsocker; IGT: Nedsatt glukostolerans; FP: Faste blodsocker; OGTT: Oralt glukostoleranstest.

Referenser

1. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112:2735-52.
2. Bitsori M, Kafatos A. Dysmetabolic syndrome in childhood and adolescence. *Acta Paediatr* 2005;94: 995-1005.
3. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
4. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001;285:2486-97.
5. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
6. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2289-304.
7. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
8. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Jr., Cleeman JJ, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004;109:551-6.
9. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003;26:575-81.
10. SBU. Fetma - problem och åtgärder En systematisk litteraturoversikt; 2002.
11. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41-7.
12. Toprak S, Yonem A, Cakir B, Guler S, Azal O, Ozata M, et al. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Horm Res* 2001;55:65-70.
13. Dunaif A. Insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:341-59.
14. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1929-35.
15. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome (PCOS) have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:393-5.
16. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:48-53.
17. Lo JC, Feigenbaum, Jingrong Y, Pressman AR, Selby JV, Go AS. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1357-1363.
18. Kauffman RP, Baker VM, DiMarino P, Gimpel T, Castracane VD. Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: A comparison of two distinct populations. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1362-1369.
19. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-9.
20. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-6.
21. Talbott EO, Zborowskii JV, Boudraux MY. Do women with polycystic ovary syndrome have an increased risk of cardiovascular disease? Review of the evidence. *Minerva Ginecol* 2004;56:27-39.
22. Carmina E, Napoli N, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome (PCOS): lower prevalence in southern Italy than in the USA and the influence of criteria for the diagnosis of PCOS. *Eur J Endocrinol* 2006;154:141-145.
23. Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:365-70.

Kroppssammansättning och fysisk prestation vid PCOS

Angelica Lindén Hirschberg

PCOS är ett endokrint tillstånd som har anabola effekter på metabolism och kroppssammansättning. Många patienter har därför välutvecklad muskelmassa, god bentäthet och abdominell fettfördelning (1,2). Ökad testosteronaktivitet tillsammans med insulinresistens förklarar den anabola kroppssammansättningen vid PCOS.

Testosteron är ett av kroppens mest potenta anabola hormoner med direkt uppbyggande effekter på muskulatur och benmassa (1). Epidemiologiska studier har visat ett positivt samband mellan endogena androgennivåer och muskelmassa respektive benmassa hos premenopausala kvinnor (1). Det finns vidare samband mellan muskelmassa, muskelstyrka och benmassa. Muskelmassa utövar en mekanisk påverkan på ben som leder till stimulering av benmassa. I tvärsnittstudier har PCOS-patienter större muskelmassa och högre bentäthet än kontroller (1,3). Betydelsen av androgener för benmassa illustreras av att behandling med androgenantagonister minskar benmassan hos PCOS-patienter (1). Testosteron stimulerar vidare hematopoesen och immunsystemet (4). Sammantaget medverkar dessa effekter till att höja den fysiska prestationsförmågan.

Insulinresistens och insulinnivåer är positivt korrelerade till benmassa och kan bidra till högre bentäthet hos PCOS-patienter (5). I mekanismerna ingår direkta stimulerande effekter av insulin på osteoblaster. Insulinresistens har också samband med abdominell fettfördelning, även hos normalviktiga PCOS-

patienter (2). Nedsatt insulinkänslighet ger sekundärt ökad insulinsekretion som i sin tur leder till hämmad lipolys och därmed ökad fettansamling. Bukfetma har också samband med hyperandrogenism. Testosteron minskar lipolysen i abdominell fettvävnad samtidigt som femoral fettansamling motverkas genom hämmad lipasaktivitet i denna region (5). Tillsammans bidrar dessa effekter till bukfetma vid hyperandrogenism.

Den anabola konstitutionen vid PCOS kan vara fördelaktig ur idrottslig prestationssynpunkt. Nyligen visades att PCOS är en vanlig orsak till menstruationsstörningar hos idrottskvinnor (6,7) inte minst på olympisk nivå (8). Tidigare har menstruationsstörningar hos idrottskvinnor förklarats med hypothalamisk amenorré beroende på energibrist. Detta tillstånd innebär risk för osteopeni samt ökad skaderisk (6). PCOS synes dock skydda från dessa metabola konsekvenser vid östrogenbrist. Idrottskvinnor med menstruationsstörningar och PCOS har hög bentäthet i likhet med idrottskvinnor som har regelbunden menstruation (6,8). Det är också visat att idrottskvinnor med PCOS presterar bättre i olika fysiska tester jämfört med andra idrottskvinnor (6). Det har därför föreslagits att PCOS kan vara en faktor som bidrar till att kvinnor selekteras till idrott.

Sammanfattningsvis, innebär den anabola kroppskonstitutionen vid PCOS många fördelar som till exempel skydd mot förlust av benmassa, god förmåga att bygga upp muskelmassa samt sannolikt fördelar ur

prestationssynpunkt. Dessa fördelar bör betonas för att uppmuntra kvinnor med PCOS att vara fysiskt aktiva och idrotta. Förutom att metabola och endokrina störningar förbättras av träning kan PCOS-patienterna dra nytta av sin konstitution när det gäller fysiska tränings-effekter.

Referenser

1. Notelovitz M. Androgen effects on bone and muscle. *Fertil Steril* 2002;77(Suppl 4):S34-41.
2. Carmina E, Bucchieri S, Esposito A, Del Puente A, Mansueto P, Orio F, Di Fede G, Rini GB. Abdominal fat quantity and distribution in women with polycystic ovary syndrome and extent of its relation to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2500-2505.
3. Douchi T, Yamamoto S, Oki T, Maruta K, Kuwahata R, Nagata Y. Serum androgen levels and muscle mass in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1999;94:337-340.
4. Mooradian AD, Morley JE, Korenman SG. Biological actions of androgens. *Endocrine Rev* 1987;8:1-28.
5. Yucel A, Noyan V, Sagsoz N. The association of serum androgens and insulin resistance with fat distribution in polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;126:81-86.
6. Rickenlund A, Carlström K, Ekblom B, Brismar T, von Schoultz B, Hirschberg AL. Hyperandrogenicity is an alternative mechanism underlying oligomenorrhea and amenorrhea in female athletes and may improve physical performance. *Fertil Steril* 2003;79:947-955.
7. Rickenlund A, Thorén M, Carlström K, von Schoultz B, Hirschberg AL. Diurnal profiles of testosterone and pituitary hormones suggest different mechanisms for menstrual disturbances in endurance athletes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:702-707.
8. Hagmar M, Berglund B, Brismar K, Hirschberg AL. The presence of hyperandrogenism and high bone mass in female Olympic athletes challenge the concept of chronic energy deficiency in elite sports-women. Submitted.

Psykisk hälsa och välbefinnande hos kvinnor med polycystiskt ovarialsyndrom

Marie Bixo

Inledning

Depression drabbar kvinnor dubbelt så ofta som män och reproduktiva händelser är i vissa fall utlösande faktorer. Postpartumperioden och perimenopaus är särskilt vulnerabla perioder. Vid premenstruella humörsvängningar är sambandet mellan hormoner och psykiska symtom väl studerat. Bland annat har en korrelation mellan höga testosteronnivåer och premenstruell dysfori påvisats (1). Även tillförsel av hormoner, t.ex. vid behandling av klimakteriebesvär eller p-pillerbruk, kan ge negativa humörförändringar hos känsliga individer. I studier kan man visa att kombinationer med gestagener som är besläktade med androgener orsakar humörbiverkningar i högre grad än gestagener som liknar progesteron (2). Ett direkt samband mellan depression och förhöjda nivåer av androgener har också påvisats (3). Mot bakgrund av detta är det ganska troligt att kvinnor med PCOS har en ökad risk för depressiva tillstånd. Polycystiskt ovarialsyndrom kan därtill ge symtom som i sig är förknippade med ökad risk för depression, bl.a. infertilitet, fetma och hirsutism.

Frågeställning

Har PCOS negativa effekter på psykisk hälsa och livskvalitet?

Sökstrategi

Databaser: PubMed, Cochrane Library
Sökord: polycystic ovary syndrome, depression, anxiety, Quality of Life, testosterone, androgens, sexuality

Resultat

Med utgångspunkt i kvalitativ forskning har ett antal utforskningsstudier gjorts. I en avhandling av McCook visades att 128 kvinnor med PCOS skattade högre på fyra skalor i the Brief Symptom Inventory jämfört med friska kontroller. Skalorna mätte interpersonell känslighet, ångest, depression och psykotiska symtom (4). I en annan studie skattade 53 kvinnor med PCOS högre på skalor som mätte ångest och depression än en grupp cancerpatienter (5). Två ytterligare studier har inkluderat kontrollgrupp. I den första jämfördes 50 kvinnor med PCOS med åldersmatchade, friska kontroller. The Symptom Checklist Revised användes och PCOS-gruppen skattade signifikant högre på skalorna som undersökte tvångssyndrom, interpersonell känslighet, och depression, efter att man kontrollerat för BMI (6). I den andra studien jämfördes 27 kvinnor med PCOS med friska BMI-matchade kontroller. PCOS-gruppen hade mera depressiva symtom jämfört med kontrollgruppen även när man kontrollerade för

andra PCOS-relaterade symtom (7). Trots att man kunnat påvisa en rad olika psykiska symtom i tidigare studier är den mest konstanta faktorn depression.

I en amerikansk studie av 32 kvinnor med PCOS uppfyllde hälften kriterierna för depression enligt Center for Epidemiological Studies-Depression Rating Scale (CES-D). Depression var associerat till ökad insulinresistens och högre BMI hos de obehandlade kvinnorna med PCOS. Kvinnor som behandlades med kombinerade p-piller hade en lägre risk för depression jämfört med obehandlade, oberoende av PCOS relaterade symtom (8). I en studie från sydöstra USA jämfördes 40 kvinnor med PCOS med 40 kvinnor med infertilitet utan PCOS och 60 friska kontroller. Kvinnorna med PCOS skattade högre på Beck Depression Inventory och lägre på skalor om positiv kroppsuppfattning än de båda andra grupperna. Efter justering för BMI, vilken var signifikant högre i PCOS-gruppen, kvarstod dock bara skillnaden i kroppsuppfattning (9). I en nyligen publicerad amerikansk studie jämfördes 103 kvinnor med PCOS enligt ESHRE/ASRM kriterierna med 103 friska kontroller med avseende på psykisk ohälsa. Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME-MD) och Beck Depression Inventory användes och en ökad risk för depressiva tillstånd kunde påvisas i PCOS-gruppen jämfört med kontrollerna, (OR 4.23, 95% CI 1.49-11.98), oberoende av fetma och infertilitet. Även nyinsjuknande var vanligare i PCOS-gruppen. De deprimerade PCOS-patienterna hade ett signifikant högre BMI och oftare ökad perifer insulinresistens än de icke deprimerade PCOS-patienterna (10).

När det gäller association mellan hyperandrogenism och depressiva symtom hos kvinnor med PCOS har studier givit motstridiga resultat. I en studie av 27 kvinnor med PCOS och 27 åldersmatchade kontroller kunde man påvisa ett bifasiskt mönster i relationen till fritt testosteron. Låga och höga nivåer av fritt testosteron var associerat till mer depressiva symtom än nivåer inom övre normalområdet (7).

I en svensk studie av 77 kvinnor med bulimi och 59 kontroller fann man en signifikant högre förekomst av PCOS (17 procent) i bulimi-gruppen jämfört med kontrollgruppen (2 procent). Konklusionen var att PCOS kan utgöra en riskfaktor för bulimi pga androgenernas effekt på aptiten (11).

Sömnstörningar minskar välbefinnandet och kan också vara en bidragande faktor till depression. Hos kvinnor med PCOS var obstruktivt sömnapné syndrom vanligare än hos kontroller, vilket visades i en studie av 18 obesa kvinnor med PCOS jämfört med 18 lika obesa och åldersmatchade kontroller utan PCOS (12). Författarna konkluderade att det inte var fetman utan den hormonella rubbningen som orsakade syndromet. I en jämförande studie mellan 50 kvinnor med PCOS och 50 åldersmatchade kontroller kunde man bland många andra aspekter på Quality of Life (QoL) se att tillfredsställelse med sexlivet var sänkt hos kvinnor med PCOS även efter justering för BMI och att den viktigaste faktorn var hirsutismen (6). I studier där man undersökt olika aspekter på QoL har man funnit att fetma och hirsutism orsakar mer uttalade störningar i QoL än menstruationsrubbning och infertilitet hos kvinnor med PCOS (13).

Konklusion

Det finns viss evidens för att kvinnor med PCOS har en högre risk att även drabbas av depression än kvinnor som inte har PCOS. Ännu är det inte klarlagt vad som egentligen orsakar den ökade risken, om det är en hormonell effekt i sig eller om risken är kopplad till olika symtom eller komplikationer, t.ex. fetma, infertilitet eller hirsutism. Oavsett orsak är det viktigt att utreda patienter med PCOS för depression och för behandlande kliniker att uppmärksamma problemet. Även om kvinnan med PCOS inte har en egentlig depression kan hon ha en ökad psykisk vulnerabilitet vilket gör att ett bra omhändertagande i vården är mycket viktigt.

Referenser

1. Eriksson E, Sundblad C, Lisjo P, Modigh K, Andersch B. Serum levels of androgens are higher in women with premenstrual irritability and dysphoria than in controls. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17(2-3):195-204.
2. Björn I, Bixo M, Stranberg-Nöjd K, Nyberg S, Bäckström T. Negative mood changes during hormone replacement therapy: A comparison between two progestogens. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1419-26.
3. Weber B, Lewicka S, Deuschle M, Colla M, Heuser I. Testosterone, androstenedione and dihydrotestosterone concentrations are elevated in female patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2000;25(8):765-71.
4. McCook JG. The influence of hyperandrogenism, obesity and infertility on the psychosocial health and well-being of women with polycystic ovary syndrome (Doctoral dissertation, University of Michigan, 2002. Dissertation Abstracts International, 63, 740.
5. Keegan A, Liao L, Boyle M. Hirsutism: A psychological analysis. *J Health Psychol* 2003;8:327-45.
6. Elsenbruch S, Hahn S, Kowalsky D, Offner AH, Schedlowski M, Mann K, Janssen OE. Quality of life, psychological well-being, and sexual satisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5801-07.
7. Weiner CL, Primeau M, Ehrmann DA. Androgens and mood dysfunction in women: Comparison of women with polycystic ovary syndrome to healthy controls. *Psychosom Med* 2004;66:356-62.
8. Rasgon NL, Rao RC, Hwang S, Altshuler LL, Elman S, Zuckerbrow-Miller J, Korenman SG. Depression in women with polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical correlates. *J Affect Dis* 2003;74:299-304.
9. Himelein MJ, Thatcher SS. Depression and body image among women with polycystic ovary syndrome. *J Health Psychol* 2006;11(4):613-25.
10. Hollinrake E, Abreu A, Maifeld M, Van Voorhis J, Dokras A. Increased risk of depressive disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility & Sterility* 2007;87:1369-76.
11. Naessén S, Carlström K, Garoff L, Glant R, Hirschberg AL. Polycystic ovary syndrome in bulimic women – an evaluation based on the new diagnostic criteria. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:388-394.
12. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Pittman SD, Dunaif A, White DP. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1175-80.
13. Coffey S, Mason H. The effect of polycystic ovary syndrome on health-related quality of life. *Gynecol Endocrinol* 2003;17:379-86.

Förslag på patientinformation

Polycystiskt ovariesyndrom (PCOS)

Vad är PCOS?

Polycystiskt ovariesyndrom (PCOS) är den vanligast förekommande hormonella rubbningen hos kvinnor i fruktsam ålder. Hormonrubbningen består av en ökad aktivitet av manligt könshormon (testosteron) samt rubbad insulin/blodsockerbalans. Omkring 5-10% av kvinnor i fruktsam ålder har PCOS. Benämningen ”polycystiska ovarier” betyder äggstockar med många äggblåsor och är ett vanligt fynd vid PCOS.

Vem får PCOS?

Tillståndet har en ärftlig komponent som kan arvas från modern och/eller fadern. PCOS är också beroende av livsstilsfaktorer som påverkar kroppsvikten. Symtomutvecklingen har ofta samband med viktuppgång och bukfetma.

Vilka är symtomen?

De vanligaste symtomen är oregelbunden eller utebliven menstruation, ökad kroppsbe håring av manlig typ, acne och övervikt. Symtomen börjar ofta i samband med puberteten och tilltar vid ökad kroppsvikt. Menstruationsrubbningen beror på störd ägglossning, vilket kan innebära svårigheter att bli gravid. Många patienter kan därför behöva medicinsk hjälp för att kunna bli gravida. På sikt har PCOS-patienter en ökad risk för åldersdiabetes och hjärtkärlsjukdom.

Hur ställs diagnosen?

För att få diagnosen PCOS krävs två av följande tre kriterier:

1. oregelbunden eller utebliven menstruation
2. symtom på ökad testosteronaktivitet (till exempel ökad kroppsbe håring och acne) och/eller förhöjda halter av manligt könshormon i blodet
3. polycystiska ovarier som undersöks med ultraljud

Andra specifika tillstånd med liknande symtom måste först uteslutas.

Hur behandlas patienter med PCOS?

Vid övervikt rekommenderas viktnedgång som förstahandsåtgärd oavsett barnönskan eller ej. Viktminskning leder till förbättrad hormonbalans, mer regelbundet menstruationsmönster, ökade chanser till graviditet, minskad be håring och acne samt på sikt minskad risk för åldersdiabetes och hjärtkärlsjukdom. Många patienter behöver stöd för att gå ned i vikt. Olika slags kost- och motionsprogram kan vara till hjälp. I vissa fall erbjuds mediciner som ökar insulinkänsligheten. Sådan mediciner kan till viss del förbättra hormonbalansen, menstruationsfunktion och därmed fertilitet men nyttan med långtidsbehandling är ännu osäker.

Om graviditetsönskan ej är aktuell behandlas menstruationsrubbning med antingen p-piller eller gulkroppshormon för att motverka uppkomsten av cellförändringar i livmoderslemhinnan. P-piller har dessutom den effekten att manligt könshormon hämmas,

vilket gör att acne och kroppsbehåring ofta förbättras efter längre tids behandling. Vid uttalad kroppsbehåring finns även så kallad antiandrogen medicinering att tillgå.

Vid barnönskan och störd ägglossning ges hormonbehandling för att stimulera ägglossning. Förbehandling med medicinering som förbättrar insulinkänsligheten kan öka chanserna för ägglossning och graviditet efter ägglossningsstimulering. I sista hand kan provrörsbefruktning bli aktuellt.

Prognos

Symtomen vid PCOS kan förbättras med åldern, framförallt hos patienter som är normalviktiga. Obehandlade patienter med glesa menstruationer har en ökad risk för cancerutveckling i livmodern men denna riskökning upphävs helt med behandling med p-piller eller gulkroppshormon cykliskt. Långtidskomplikationer i form av åldersdiabetes och hjärtkärlsjukdom är störst hos överviktiga patienter.

Svensk förening för Obstetrik & Gynekologi Arbets- & Referensgrupper (ARG) rapportserie

Följande publikationer i serien har utgivits:

- Nr 1* **Perinatologi. Problem vid underburenhet: IRDS prenatal riskbedömning, profylax och behandling**
(ARG för Perinatologi 1980)
- Nr 2* **Sexuell olust hos kvinnan**
(ARG för Psykosocial Obstetrik/ Gynekologi och Sexologi 1982)
- Nr 3* **Klimakteriet och dess behandling**
(ARG för Perimenopausala problem 1982)
- Nr 4* **Utredning av ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1983)
- Nr 5* **LGTI Lower Genital Tract Infections**
(ARG för Gynekologiska Infektioner 1983)
- Nr 6* **Förebyggande Gynekologisk Hälsokontroll**
(ARG för Gynekologisk Hälsovård 1983)
- Nr 7* **Behandling av Cervixcancer stadium IB och IIA**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 1984)
- Nr 8* **Urininkontinens hos kvinnan**
(ARG för Urogynekologi 1985)
- Nr 9* **Kejsarsnitt**
(ARG för Perinatologi 1985)
- Nr 10* **Prematur vattenavgång**
(ARG för Perinatologi 1986)
- Nr 11* **Genitala Chlamydia-infektioner**
(ARG för Gynekologiska Infektioner, Familjeplanering & Ungdomsgynekologi 1986)
- Nr 12* **Behandling av ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1986)
- Nr 13* **Infektioner i kvinnans nedre genitalvägar**
(ARG för Obstetriska och Gynekologiska Infektioner 1987)
- Nr 14* **Ultraljudsmanual i Obstetrik och Gynekologi**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 1988)
- Nr 15* **Manliga orsaker till ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1988)
- Nr 16* **Ovarialcancer**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 1988)
- Nr 17 **Prolaps**
(ARG för Urogynekologi 1989)
- Nr 18* **Barriärmetoder som skydd mot STD och oönskad graviditet**
(ARG för Tonårsgynekologi, Familjeplanering, Gynekologisk Hälsokontroll, Obstetriska & Gynekologiska Infektioner samt Psykosocial Obstetrik, Gynekologi & Sexologi 1989)
- Nr 19* **Infektioner under graviditet**
(ARG för Obstetriska & Gynekologiska Infektioner 1990)
- Nr 20* **Tonårsgynekologi**
(ARG för Tonårsgynekologi 1991)
- Nr 21* **Hälsoövervakning vid normal graviditet**
(ARG för Mödrahälsovård 1991)
- Nr 22* **Gynekologisk ultraljudsdiagnostik**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 1992)
- Nr 23* **Kroniska smärttillstånd inom gynekologin**
(ARG för Psykosocial Obstetrik & Gynekologi samt Sexologi 1992)
- Nr 24* **Utredning och behandling av ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1993)
- Nr 25* **Klimakteriet och dess behandling**
(ARG för Klimakteriella Problem 1993)
- Nr 26* **Cancer corporis uteri. Diagnostik och behandling**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 1994)
- Nr 27* **Abort i Sverige**
(ARG ad hoc för Abortvård 1994)
- Nr 28 **Sexuella övergrepp mot barn och ungdomar**
(ARG för Psykosocial Obstetrik & Gynekologi samt Sexologi 1994)
- Nr 29 **Komplikationer vid Obstetrisk och Gynekologisk kirurgi**
(ARG för Urogynekologi och Vaginal kirurgi 1995)
- Nr 30 **Genitala infektioner hos kvinnan**
(ARG för Obstetriska och Gynekologiska Infektioner 1996)
- Nr 31 **Assisterad befruktning och preimplantatorisk diagnostik i Sverige**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1996)
- Nr 32 **Gynekologisk endoskopi, del 1**
(ARG för Gynekologisk Endoskopi 1996)

Svensk förening för Obstetrik & Gynekologi Arbets- & Referensgrupper (ARG) rapportserie

Fortsättning från föregående sida.

- Nr 33 **Sexologi ur gynekologisk synvinkel**
(ARG för Psykosocial Obstetrik,
Gynekologi & Sexologi 1996)
- Nr 34 **Att förebygga cervixcancer**
(ARG för Förebyggande Gynekologisk
Hälsokontroll 1997)
- Nr 35* **Neonatal asfyxi**
(ARG för Perinatologi i samarbete med
Sektionen för Neonatologi, Svenska
Barnläkarföreningen och Svensk Förening
för Perinatalmedicin 1997)
- Nr 36* **Obstetriskt ultraljud**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 1997)
- Nr 37 **Ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1998)
- Nr 38 **Substitutionsbehandling i
klimakteriet - aktuella synpunkter**
(ARG för Klimakteriella Problem 1998)
- Nr 39 **Kvinnlig urininkontinens.
Utredning och behandling**
(ARG för Urogynekologi och vaginal kirurgi
1998)
- Nr 40 **Ungdomsgynekologi**
(ARG för Tonårsgynekologi 1999)
- Nr 41 **Cancer, Graviditet och Fertilitet**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 1999)
- Nr 42 **Gynekologisk Ultraljudsdiagnostik**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 2000)
- Nr 43 **Infektioner hos gravida kvinnor**
(ARG för Gynekologiska Infektioner 2000)
- Nr 44 **Vulvacancer**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 2000)
- Nr 45 **Gynekologisk Endoskopi - Del 2**
(ARG för Gynekologisk endoskopi 2001)
- Nr 46 **Anal inkontinens hos kvinnor.
Utredning och behandling**
(ARG för Urogynekologi och Vaginal
Kirurgi i samarbete med Svensk Förening
för Kolorektal Kirurgi 2001)
- Nr 47 **Intrauterin fosterdöd**
(ARG för Perinatologi 2002)
- Nr 48 **Vulvasjukdomar**
(ARG för Vulva 2003)
- Nr 49 **Hemostasrubbningar inom
obstetrik och gynekologi**
(ARG för Hemostasrubbningar 2004)
- Nr 50 **Metodbok för evidensbaserad
obstetrik och gynekologi**
(ARG för Evidensbaserad Medicin 2004)
- Nr 51 **Förlossningsrådsla**
(ARG för Psykosocial Obstetrik och
Gynekologi samt Sexologi, Perinatologi
samt MÖL-gruppen 2004)
- Nr 52 **Perinatalt omhändertagande vid
extrem underburenhet**
(ARG för Perinatologi i samarbete med
Sektionen för Neonatologi, Svenska
Barnläkarföreningen och Svensk Förening
för Perinatalmedicin 2004)
- Nr 53 **Bröstat**
(ARG för Bröstat 2005)
- Nr 54 **Inducerad abort**
(FARG för Familjeplanering 2006)
- Nr 55 **Obstetriskt ultraljud**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 2007)
- Nr 56 **Endometriosis**
(ARG för Endometriosis 2008)
- Nr 57 **Asfyxi och neonatal HLR**
(ARG för Perinatologi i samarbete med
Sektionen för Neonatologi, Svenska
Barnläkarföreningen och Svensk Förening
för Perinatalmedicin 2008)
- Nr 58 **Polycystiskt ovarialsyndrom
(PCOS)**
(ARG för Endokrinologi 2008)

*Upplagan utgången

Publikationerna kan beställas från:
SFOG-kansliet, Drottninggatan 55, 2 tr, 111 21 Stockholm
Fax 08-22 23 30. Internet www.sfog.se/ARGbest.html



ISSN 1100-438X