

**KORRESPONDANCE:** Dorte Glintborg, Endokrinologisk Afdeling M, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: dorte.glintborg@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 3. juni 2008

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

\*) En arbejdsgruppe nedsat af Dansk Endokrinologisk Selskab.

#### LITTERATUR

1. 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.
2. Svendsen PF, Nilas L, Norgaard K et al. Polycystic ovary syndrome. New pathophysiological discoveries- therapeutic consequences. *Ugeskr Læger* 2005;167:3147-51.
3. Glintborg D, Henriksen JE, Andersen M et al. The prevalence of endocrine diseases and abnormal glucose tolerance tests in 340 Caucasian, premenopausal women with hirsutism as primary diagnosis. *Fertil Steril* 2004;82: 1570-9.
4. Clausen HV, Greisen S, Ingemanssen J et al. Polycystisk ovariesyndrom. DSOG kliniske guidelines 2004:1-22. [www.dsog.dk/files/PCOS/PCOS\\_guidelineudkast\\_150804.pdf](http://www.dsog.dk/files/PCOS/PCOS_guidelineudkast_150804.pdf) (11.august 2008).
5. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI et al. Position statement: Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4546-56.
6. Cobin R.D. American Association of clinical endocrinologists position statement on metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract* 2005;11:126-134 <http://www.aace.com/pub/pdf/guidelines/PCOSpositionstatement.pdf> (11. august 2008).
7. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003;361:1810-2.
8. Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN et al. Insulin sensitizers for the treatment of hirsutism: A systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1135-42.
9. Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN et al. Antiandrogens for the treatment of hirsutism: A systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1153-60.
10. Moran L, Norman RJ. Understanding and managing disturbances in insulin metabolism and body weight in women with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:719-36.

# Polycystisk ovariesyndrom og komorbiditet

Stud.med. Line Klíngen Haugaard, overlæge Henrik Vestergaard & professor Sven Olaf Skouby

Polycystisk ovariesyndrom (PCOS) er den hyppigst forekommende endokrine lidelse blandt kvinder i den reproduktive alder med en prævalens på 5-10%. PCOS er samtidig den hyppigste årsag til infertilitet hos kvinder [1].

PCOS blev tidligere betragtet som en udelukkende gynækologisk lidelse med karakteristiske ændringer i ovariemorfologi og funktion. I dag fremviser tilstanden foruden anovulatorisk infertilitet og hyperandrogenisme også en metabolisk profil, der øger risikoen for type 2-diabetes (T2D), hjerte-kar-sygdomme (HKS) og endometrie-cancer [2].

De i dag anvendte diagnostiske kriterier for PCOS (Tabel 1) blev udfærdiget af *The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored Consensus Workshop Group 2003* som et kompromis mellem den tidligere foretrukne europæiske diagnostik med hovedvægt på ultralyd og de diagnostiske principper i USA, hvor man tilskrev kronisk anovulation og biokemiske ændringer større klinisk betydning [3].

Rotterdamkriterierne betyder, at PCOS fremtræder klinisk heterogent, dvs. præsenterer sig med variation i fænotypiske karakteristika. Det er fortsat uklart, om fænotype, fertilitetsprognose og risikoen for kliniske senfølger medfører identiske ændringer i parakliniske markører for PCOS. I videnskabelige opgørelser er det af den grund af afgørende betydning, at der gives en klar beskrivelse af de inkluderede populationer.

De hyppigst forekommende kliniske manifestationer er infertilitet som følge af anovulation (74%), blødningsforstyrrelser (51%), hirsutisme (69%) og fedme (41%), specielt abdominal fedme [2].

Blandt kvinder med PCOS ses en ca. ti gange øget risiko for det metaboliske syndrom (MS) [4]. Den øgede risiko for morbiditet/mortalitet som følge af diabetes og HKS kendes på nuværende tidspunkt ikke nøjagtigt, da der kun foreligger få langtidsundersøgelser over større serier af PCOS-patienter. Da ikke alle undersøgelser bygger på samme specifikke definition af PCOS, begrænses den statistiske styrke yderligere [4].

#### STATUSARTIKEL

Herlev Hospital,  
Medicinsk Endokrinologisk Afdeling J og  
Gynækologisk-obstetrisk  
Afdeling G114



TABEL 1

Diagnostiske kriterier for polycystisk ovariesyndrom (+ to af følgende)<sup>a</sup>.

1. Oligomenoré (< 9 menstruationer/år eller cykluslængde > 35 dage) eller amenoré (interval > 6 måneder) som følge af anovulation
2. Klinisk og/eller biokemisk tegn på hyperandrogenæmi (øget frit testosteron eller øget totaltestosteron og lavt kønshormonbindende globulin)
3. Polycystiske ovarier (> 12 follikler af 2-9 mm og/eller øget ovarievolumen (> 10 ml) i mindst et af ovarierne)

a) Anden ætiologi udelukkes.

For mere præcist at afklare den kliniske translation af de metaboliske forandringer ved PCOS er fokus i denne statusartikel på komorbiditet med MS, T2D og HKS.

### ÆTIOLOGI OG PATOGENESE

Arvelighed har betydning for udvikling af PCOS, idet der er holdepunkter for autosomal dominant arvegang, og for at PCOS er en polygenetisk sygdom. Familiær ophobning af både insulinresistens (IR) og hyperandrogenæmi er påvist hos førstegradsslægtninge til kvinder med PCOS. Ca. halvdelen af både normalvægtige og overvægtige kvinder med PCOS vurderes at have IR [2, 3].

Mange mekanismer i udviklingen af PCOS er endnu ikke klarlagte. Overordnet set kan hyperinsulinæmi (HI) samt en lokal IR i ovarierne forklare den øgede ovarielle androgenproduktion og dermed udviklingen af de kliniske manifestationer i syndromet [3]. HI virker synergistisk med luteiniserende hormon (LH) under stimulation af theca-cellerne androgenyntese, hvorved den ovarielle sekretion af androsten-dion og testosteron øges. Endvidere hæmmes syntesen af det kønshormonbindende globulin (SHBG), hvilket medfører en stigning i frit cirkulerende andro-

### FORKORTELSER

BMI	body mass index
CRP	C-reaktivt protein
DSOG	Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik
FSH	follikelstimulerende hormon
GnRH	gonadotropinfrisættende hormon
HDL	højdensitetslipoprotein
HI	hyperinsulinæmi
HKS	hjerne-kar-sygdomme
IMT	intima media-tykkelse
IR	insulinresistens
LDL	lavdensitetslipoprotein
LH	luteiniserende hormon
NCEP-ATP	The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel
PAI-1	plasminogenaktivatorhæmmer-1
PCOS	polycystisk ovariesyndrom
SHBG	kønshormonbindende globulin
T2D	type 2-diabetes

gen. Øget udskillelse af LH fra hypofysen opfattes som en kompensatorisk følge af en nedsat ovariel LH-effekt pga. lokal IR i ovariet og en androgeninduceret desensibilisering for progesteron på hypotalamus/-hypofyseniveau. På denne måde øges LH/ follikelstimulerende hormon (FSH)-ratio, og i samspil med det abnorme intraovarielle endokrine miljø dannes det øgede antal umodne (præantrale) follikler i ovarierne [5] (Figur 1).

Den genetiske disposition sammen med den intrauterine miljøpåvirkning er formentlig de væsentligste faktorer i udviklingen af de morfologiske og funktionelle ændringer ved PCOS. Desuden påvirker fysisk inaktivitet samt udvikling af overvægt den kliniske ekspresion af PCOS [1].

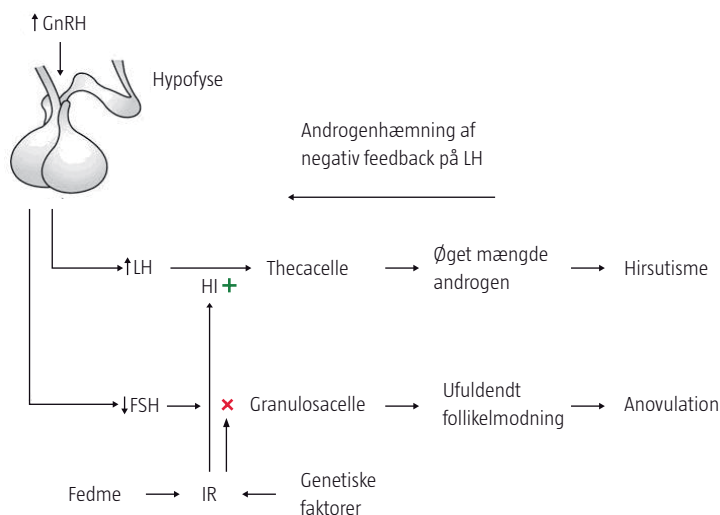
### POLYCYSTISK OVARIESYNDROM, DET METABOLISKE SYNDROM OG TYPE 2-DIABETES

Det MS omfatter en kombination af IR, hypertension, dyslipidæmi (øget triglycerid og reduceret højdensitetslipoprotein (HDL)-kolesterol), glukoseintolerance, abdominal fedme og/eller øget body mass index (BMI). I modsætning til PCOS er der ikke konsensus omkring definitionen. Ifølge de diagnostiske kriterier, der er fastsat af *The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel* (NCEP-ATP III) fra 2003 (Tabel 2) opfattes abdominal fedme og fysisk inaktivitet med IR som de væsentligste patofysiologiske faktorer med et klinisk udtryk, der i høj grad er betinget af den genetiske disposition [4].

Baseret på forskellige definitioner af PCOS og det MS angives prævalensen af det MS blandt kvinder med PCOS til at være 33-47% [2]. Over halvdelen af kvinder med PCOS er overvægtige (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>),

FIGUR 1

Øget gonadotropinfrisættende hormon (GnRH)-udskillelse hos kvinder med polycystisk ovariesyndrom (PCOS) medfører højere luteiniserende hormon (LH)-niveauer og lavere niveauer af follikelstimulerende hormon (FSH). Øgede LH (og insulin)-niveauer øger thecacellerne androgenproduktion, som klinisk kommer til udtryk ved bl.a. hirsutisme, mens lavere FSH-niveau medfører anovulation. Den øgede mængde androgen hæmmer desuden den negative feedback på LH og en circulus vitiosus er sat i gang. Insulinresistens (IR) menes at være en afgørende patofysiologisk faktor.



HI = hyperinsulinæmi



TABEL 2

Definition af det metaboliske syndrom (National Cholesterol Education Programme, Adult Treatment Panel III) (+ tre af følgende).

1. Abdominal omkreds: Mænd  $\geq 102$  cm, kvinder  $\geq 88$  cm
2. Triglycerider:  $\geq 1,7$  mmol/l
3. Højdensitetslipoprotein-kolesterol: Mænd  $\leq 1,0$  mmol/l, kvinder  $\leq 1,3$  mmol/l
4. Blodtryk:  $\geq 130/\geq 85$  mmHg eller i antihypertensiv behandling
5. Fasteplasmaglukose:  $\geq 6,1$  mmol/l eller medicinsk behandling af diabetes

men overvægt er ikke den eneste årsag til den høje prævalens af det MS. Der er i flere studier vist dyslipidæmi hos både normalvægtige og overvægtige kvinder med PCOS, og hos over 90% af PCOS-patienter findes mindst en af de fem komponenter, der indgår i det MS (ved brug NCEP-ATP III-kriterierne) [6].

Ofte udvikler kvinder med PCOS en perifer IR som ved T2D. Normoglykæmiske PCOS-patienter har både forhøjet fasteinsulin og glukoseinduceret HI. Ca. 40% af de overvægtige PCOS-kvinder har nedsat glukosetolerance og 5-7 gange forøget risiko for udvikling af T2D. Ved udvikling af T2D er der manglende  $\beta$ -celle-kompensation svarende til 35-40% reduceret insulinmedieret glukoseoptagelse [5]. En undersøgelse fra 1998 viser, at blandt de svært overvægtige kvinder med PCOS har 7,5% T2D og blandt normalvægtige 1,5% [2, 7].

Alderens betydning for udviklingen af det MS og T2D hos kvinder både med og uden PCOS er ikke afklaret, men PCOS er i sig selv disponerende i alle aldersgrupper.

## HJERTE-KAR-SYGDOM OG POLYCYSTISK OVARIESYNDROM

Ved T2D og det MS er der en markant øget risiko for udvikling af HKS. Adskillige velvaliderede kardiovaskulære risikomarkører er forhøjede hos kvinder med PCOS. Den viscerale (androide) ophobning af fedtvæv medfører øget frigivelse af adipokiner samt inflammatoriske proteiner heriblandt C-reaktivt protein (CRP). CRP er en uspecifik akutfasemarkør for vaskulær inflammation og således for arteriosklerose. Produktionen af CRP i leveren reguleres primært af interleukin-6 og tumornekrosefaktor  $\alpha$ . CRP er ikke kun en inflammatorisk markør, men deltager også aktivt i udviklingen af arteriosklerose ved en modulering af den endotele dysfunktion. CRP inducerer bl.a. ekspresion af adhæsionsmolekyler (VCAM-1, ICAM-1) og monocytattraktionsfaktorer (MCP-1), hvilke er vigtige processer i initialfasen af arteriosklerosen. Den kroniske karinflammation medfører øget intima

media-tykkelse (IMT), endotelsvækkelse og øget arteriel stivhed [8].

Der ses endvidere ændringer i det trombofibrinolytiske system i protrombotisk retning, illustreret ved forhøjet plasminogenaktivatorhæmmer-1 (PAI-1). PAI-1 har en vigtig rolle i regulationen af det fibrinolytiske system, og forhøjede koncentrationer af PAI-1 er associeret med en øget risiko for udvikling af HKS [2].

Serumaldosteron findes også forhøjet hos kvinder med PCOS, med deraf følgende øget risiko for hypertension, og venstre ventrikelhypertrofi [4].

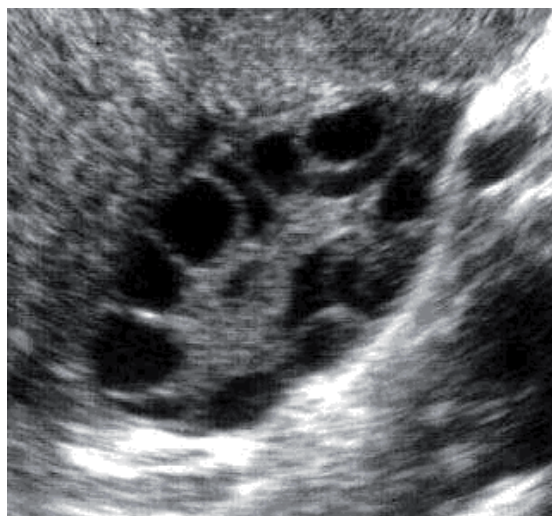
Obstruktiv søvnapnø, som forbindes med HKS, ses hyppigere blandt PCOS-patienter. Dette associeres med syndromet og ikke kun med ledsagende overvægt eller fedme [2].

PCOS-kvinder uden påvist HKS har lavere maksimal iltoptagelse ved fysisk aktivitet (lavere kondital) end alders- og BMI-matchedede kvinder uden PCOS. Dette kan således også være medvirkende årsag til, at kvinder med PCOS hurtigere udtrættes [9].

## FOREBYGGELSE OG BEHANDLING

Behandlingen af PCOS-patienter har tidligere hovedsageligt været rettet mod blødningsforstyrrelser, infertilitet og kosmetiske gener. De senere år har fokus i stigende grad også rettet sig mod de metaboliske forstyrrelser for at reducere risikoen for mulige følgesygdomme samtidig med, at der er påvist en bedring i de øvrige symptomer hos PCOS-kvinderne [1].

Livsstilsændringer i form af øget motion og nedsat calorieindtag er afgørende ved overvægt og PCOS. Ved vægttab kan der opnås forbedret insulinfølsomhed og øget SHBG-niveau, hvilket medfører et fald i de frie androgener og reetablering af ovulatori-



Polycystisk ovarium visualiseret med ultralyd.



## FAKTABOKS

Polycystisk ovariesyndrom (PCOS) findes hos 5-10% af alle kvinder i den fertile alder.

De hyppigste kliniske manifestationer er blødningsforstyrrelser, hirsutisme og fedme.

Forhøjet androgenniveau, oligo-/amenoré samt polycystiske ovarier er diagnostiske kriterier.

Insulinresistens menes at være afgørende faktor i udviklingen af PCOS.

Hos kvinder med PCOS findes øget risiko for udvikling af endometrie-cancer, det metaboliske syndrom, type 2-diabetes og hjerte-kar-sygdomme.

ske cykli. Fysisk træning har additiv effekt på insulinfølsomhed og vægttab. Samtidig nedsættes den kroniske inflammationstilstand, hvorved der opnås en forebyggende effekt på udviklingen af HKS [6]. Anvendelse af insulin-*sensitizers* er vist at have stor betydning i behandlingen af PCOS-patienter, og metformin er der størst erfaring med. Behandling med metformin fremmer ovulation gennem normalisering af steroidsyntesen og reducerer fasteinsulin, blodtryk, lavdensitetlipoprotein (LDL)-kolesterol, inflammationsproteiner samt hirsutismegraden [1, 10].

I behandlingen af kvinder med PCOS uden graviditetsønske er hormonal kontraktion (p-piller) velegnet. P-piller undertrykker follikelfunktioner og sænker det høje LH-niveau, hvorved androgenproduktionen falder. Herudover har nyere typer af p-piller en specifik antiandrogen effekt gennem øgning af SHBG-niveauet og kan dermed nedsætte niveauet af frit testosteron [1]. Således kan p-piller regulere blødningsforstyrrelser, mindske de kosmetiske gener og i et vist omfang imødegå de metaboliske forstyrrelser. Spironolacton er en mineralokortikoidantagonist med antiandrogen effekt svarende til det, der kan opnås med p-piller. Spironolacton påvirker ikke de metaboliske ændringer ved PCOS. Serumkalium bør kontrolleres under behandlingen [1, 2].

Tidlig diagnostik og behandling er vigtig for at modvirke udvikling af HKS. Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik (DSOG) har udarbejdet kliniske retningslinjer, men der savnes på nuværende tidspunkt supplerende information om langtidsopfølgning af syndromet.

## KONKLUSION

De senere års forskning har medført et paradigmeskift i opfattelsen af PCOS, og syndromet bør opfattes som en systemisk metabolisk lidelse, der er forbundet

med øget risiko for udvikling af T2D og HKS. På trods af at ætiologien for syndromet endnu ikke er fuldstændig klarlagt, hersker der dog ingen tvivl om, at IR er af afgørende betydning for de patofysiologiske mekanismer både lokalt i ovarier og for *up-stream*-effekter på kredsløb og klinisk fremtræden. Mange af kvinderne udvikler MS, og PCOS bør i videst muligt omfang behandles som dette. Livstilsintervention med diæt, motion og vægttab vil forbedre den metabolisk/endokrinologiske dysfunktion. Medicinsk intervention med metformin og/eller p-piller kan være velindiceret. I takt med det stigende antal overvægtige personer samt en livsstil, der er præget af fysisk inaktivitet, må det forventes, at flere kvinder i fremtiden vil udvikle PCOS.

**KORRESPONDANCE:** Line Klíngen Haugaard, Vølundsgade 33, 4. tv., DK-2200 København N. E-mail: linehaugaard@hotmail.com

**ANTAGET:** 1. december 2008

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

## LITTERATUR

1. Svendsen PF, Nilas L, Nørgaard K et al. Polycystisk ovariesyndrom, nyere patofysiologiske iagttagelser – behandlingsmæssige konsekvenser. *Ugeskr Læger* 2005;352:1223-36.
2. Lorenz LB, Wild RA. Polycystic ovarian syndrome: an evidence-based approach to the evaluation and management of diabetes and cardiovascular risks for today's clinician. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:226-43.
3. The Rotterdam ESHRA/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003. Consensus on diagnostic criteria and long-term health risk related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
4. Dokras A. Cardiovascular disease risk factors in polycystic ovary syndrome. *Seminars Reprod Med* 2008;26:39-44.
5. Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Human Reprod Update* 2008;1-12.
6. Essah PA, Wickham EP, Nestler JE. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:205-25.
7. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC et al. 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 Endocrinol and Metab*, 1999;88:165-9.
8. Madsbad S, Astrup AV. Fedme, metabolisk syndrom og hjerte-kar-sygdom. *Ugeskr Læger* 2004;166:1561-4.
9. Orío F, Giallauria F, Palomba S et al. Cardiopulmonary impairment in young women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Metab* 2006;91:2967-71.
10. Morin-Papunen L, Rautio K, Ruokonen A et al. Metformin reduces serum C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Metab* 2003;88:4649-54.