

Polycystisk ovariesyndrom

Eszter Vanky

Per Olav Dale

Anne Kristine Juul Engebretsen

Anbefalinger

Det pågår en nordisk og internasjonal satsning på å koordinere anbefalinger og retningslinjer om PCOS. Veilederen kommer derfor å oppdateres igjen innen kort tid.

- *At man bruker de modifiserte Rotterdamkriteriene for diagnostisering av PCOS
- *Man bør være forsiktig med å sette PCOS diagnose på kvinner < 19 år
- *Vektkontroll/vektreduksjon og fysiskaktivitet er førstelinjebehandling
- *Kvinner med < 4 menstruasjoner/år bør ha gestagen eller p-piller behandling for å oppnå bortfallsblødning
- *Oppmerksomhet for økt forekomst av svangerskapsdiabetes og type II diabetes.
- *Kvinner med PCOS bør screenes for svangerskapsdiabetes og type II diabetes

Litteratursøk

- *PubMed
- *Cochrane Database
- *Danske Sundhedsstyrelsens National klinisk retningslinje for PCOS
- *Evidence-based guideline for assessment and management of PCOS -Australia

Definisjon

PCO: Polycystiske ovarier; morfologi ved vaginal ultralyd

- * ≥ 25 follikler per ovarium, mellom 2-9 mm i diameter i største snitt, eller økt ovarial volum ($>10 \text{ cm}^3$)¹. (Gjelder ved vaginal ultralydundersøkelse og bruk av nyere type av apparat – transduser frekvens $\geq 8 \text{ MHz}$.)

PCOS: Polycystisk ovariesyndrom; minst to av tre kriterier skal være oppfylt (Rotterdam 2004 kriteriene)²

- *Polycystisk ovarium (tilstrekkelig at et av ovariene fyller PCO-kriteriet)
- *Oligoamenoré (oligo-anovulasjon), < 10 menstruasjoner/år eller sykluser > 35 dager
- *Hyperandrogenisme; biokjemisk eller klinisk (hirsutisme eller vedvarende akne)

Forekomst

Avhengig av definisjon, populasjon og tidsrom for undersøkelsen.

I fertil alder;

- *PCOS 12-15 % (IIa)^{3,4}

Generelt om PCOS, epidemiologi, etiologi

- *Forekommer i alle folkegrupper men vanligere hos indiere, pakistanere, noen indianerstammer, aboriginer og polynesiere.
- *Etiologien ikke helt kjent, arv og miljø spiller inn. Ukjent genetisk grunnlag. Opphopning i visse familier.
- *Lite fysisk aktivitet, overvekt og fedme: "trigger" PCOS.
- *Vektoppgang forverrer symptomer og uttrykk av PCOS.
- *Insulinresistens: PCOS kvinner er mere insulinresistente enn alders og BMI matchede kontroller.^{5,6}
- *Insulin øker androgenproduksjonen i theca cellene særlig under samtidig stimulering med LH.^{5,7}
- *Samvariasjon mellom type II diabetes og PCOS.⁸

Risikofaktorer

- *Positiv familieanamnese
- *Overvekt
- *Inaktivitet

Diagnostikk

Baseres på Rotterdamkriteriene for PCOS

- *Anamnese
- *Klinisk undersøkelse
- *Blodprøver - hormoner
- *Ultralydundersøkelse av ovariene
- *Man bør være forsiktig med å sette PCOS diagnose på kvinner < 19 år. Oligo-anovulasjon, PCO og forbigående hyperandrogenisme forekommer

fysiologisk og er vanlig i tenårene⁹. Veiledning, råd og behandling mot symptomene kan gis uavhengig av diagnose. [National klinisk retningslinje om polycystisk ovariesyndrom \(PCOS\)](#)

Klinisk undersøkelse

- *Habitus – overvekt, sentralisert fedme = androgen fettfordeling, såkalt eplefasong (også hos normalvektige)
- *Hirsutisme – skjegg, bart
- *Hår – manlig hårfall, viker, tynt hår
- *Hud – akne, uren hud, acanthosis nigricans
- *Blodtrykk
- *Vekt, høyde, BMI, midje/hofte-ratio, vaginal ultralyd

Hormonprøver (grenser varierer mellom laboratorier)

- *Testosteron, SHBG, DHEAS, androstenedion
Hvis testosteron > 2 ganger øvre normalverdi (5-6 mmol/L), eller symptomene på hyperandrogenisme er raskt innsettende, - androgenproduserende ovarial / binyrebarkstumor bør utredes
- *Prolaktin (forhøyede verdier skal utredes for å utelukke hyperprolaktinemi/prolaktinom)
- *TSH, utelukke hypothyreose
- *17 OH-progesteron. Tas helst i follikulær fase for å utelukke 21-hydroksylase svikt. >10 nmol/l henvises til endokrinolog. Tas sammen med progesteron for å utelukke at prøven er tatt i lutealfase.
- *LH og FSH har ikke diagnostisk verdi for PCOS, men tas i forbindelse med evt. infertilitetsutredning
- *S-AMH

Andre prøver

Kvinner med PCOS har økt forekomst av insulinresistens, type 2 diabetes og metabolsyndrom. Det er anbefalt å foreta screening for type 2 diabetes.

[National klinisk retningslinje om polycystisk ovariesyndrom \(PCOS\)](#)

[Evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome \(pdf\)](#)

- *HbA1c eller OGTT annethvert år
- *Total kolesterol, triglyserider, HDL

Differensialdiagnoser

- *Androgenproduserende ovarialtumores (thecomer, granulocelletumores)
- *Androgenproduserende binyretumores (CT-binyrer)
- *Cushing syndrom (Cortisolanalyser, dexamethason-suppresjonstest)
- *"Late onset 21-OH-lase defect" (Synachtentest)
- *Multicystiske ovarier

Behandling ved barneønske

Vektreduksjon - fysisk aktivitet

- *Mål for vektreduksjon: minimum BMI < 32,5 kg/m², helst < 28,0 kg/m²
- *Ved 5-10 % tap, graviditet hos ca. 20 % (IIa)
- *Det anbefales 2,5 times fysisk aktivitet/uke, utav 1, 5 time moderat til høy intensitets aerobic trening (Link 2)
- *Fysisk aktivitet har i forskjellige studier vist positiv effekt på fastende insulin og blod glukose nivåer, triglyserider og blodtrykk hos PCOS kvinner
[Evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome \(pdf\)](#)
- *Livsstilsintervensjon har dokumentert effekt på vekt, midjemål, hirsutisme, hyperandrogenisme og insulinresistens⁸

Metformin

- *Metformin, et ikke avsluttet "kapittel"
- *Regulerer menstruasjonssyklus og muligens androgener
- *Metformin 850 mg x 2 (evt. 3) øker ovulasjonsraten og sjansen for graviditet¹⁰
- *Klomid er mer effektiv enn metformin for å oppnå graviditet hos kraftig overvektige^{9,11}
- *Metforminbehandling før og under IVF/ICSI har resultert i flere levendefødte barn^{12,13}
- *Metformin ser ikke ut til å redusere spontanabort frekvens
- *Metformin passerer placenta¹⁴
- *Foreløpig anbefaling er at metformin bør seponeres ved konstatert graviditet

Klomidbehandling

- *Dersom normal sædprøve og ikke tidligere PID, behandles først med klomid (Ia, Ia)
- *50-150 mg/dag fra 5. - 9. dag med ovulasjonskontroll (progesteron)
- *Vanligvis gis klomid annenhver måned slik at ovulasjon og optimalt koitustidspunkt kan bestemmes ut fra temperaturkurven

- *Det bør gis minst fire og maks seks kurer. Hvis 150 mg klomifen/dag ikke gir ovulasjon, gå videre til neste alternativ
- *Klomifen kan kombineres med ovulasjonsinduksjon; hCG (5000 IU s.c.)

Elektrokauterisering

- *Laparoskopi utføres på vanlig måte med tilgang gjennom 3 porter (umbilicus + begge lyskere regioner). Etter at man har kontrollert at egglederne er åpne, etterlates ekstra saltvannsløsning i Fossa Douglasi for å lette nedkjøling av ovariene etter diatermi prosedyren.
- *Ovariene løftes etter tur fram på forsiden av uterus og med unipolar diatermi (Siemens Radiotom frequency 1,75 MHz generating 200-300 W) gjennom en nål eller krokredskap i ca. 4 sekunder settes 8-12 punksjoner i hvert ovarium (IIa)
- *Elektrokauterisering gir også mulighet for mer langvarig normalisering av blødningsmønster og ovulasjon (IIb)
- *Insulinresistente pasienter vil ha lavere graviditetssjanser både ved hormonstimulering og etter elektrokauterisering (IIa, IIa)

IVF-behandling

- *IVF-behandling, kfr. spesiallitteratur

Behandling - Ikke barneønske

Hirsutisme

Veilederkapittel [Hirsutisme og androgenisering](#)

Akne

- *Kombinerte, lavdoserte P-piller kan ha god effekt.

Menstruasjonsuregelmessigheter

- *Kombinerte, lavdoserte P-piller.
- *Hvis kvinnen ikke ønsker eller kan bruke p-piller, og har < fire menstruasjoner per år bør hun få gestagenkur for å indusere avstøtning av endometrium.
 - *Medroksyprogesteron (Provera®) 10 mg x 1 i 10 dager
 - *Noretisteron (Primolut®) 5 mg x 3 i 10 dager
- *P-piller vil mest effektivt regulere blødningsmønster
- *Antidiabetikum *metformin* (Metformin®) er også vist å ha effekt på blødningsmønster *metformin* (Metformin®) 850 mg x 2-3¹⁰

Oppfølging

- *PCOS-pasienter oppfordres til å oppnå normalvekt
- *"Jo-jo" slanking bør unngås
- *Sørge for regelmessige avbruddsblødninger
- *Det er god dokumentasjon på at både pre- og postmenopausale kvinner, med PCOS (spesielt de overvektige), skal «screenes» for type 2 diabetes hver til annen hvert år.

[National klinisk retningslinje om polycystisk ovariesyndrom \(PCOS\)](#)

[Evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome \(pdf\)](#)

Komplikasjoner

- *Nedsatt fertilitet
- *Økt frekvens av diabetes type 2 (IIa, IIa) og kardiovaskulære risikofaktorer, som overvekt, insulinresistens og dyslipidemi.
- *Ikke økt forekomst av tidlige spontanaborter grunnet PCOS per se, men økt risiko grunnet overvekt^{13,15}
- *Økt forekomst av svangerskapskomplikasjoner som hypertoni/ preeklampsi og preterm fødsel selv når det er justert for alder, BMI og infertilitetsfaktorer.^{16,17}
- *En av 4-5 kvinner med PCOS utvikler svangerskapsdiabetes.¹⁸

Forløp

- *Forventet levealder er som gjennomsnittet (IIa)
- *Fertilitetsutsikter er gode, men graviditetsrate selv etter behandling noe under normalbefolkningen

Referanser

1. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*. 2014;20:334-352.
2. Consensus. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19:41-47.
3. Eilertsen TB, Vanky E, Carlsen SM. Increased prevalence of diabetes and polycystic ovary syndrome in women with a history of preterm birth: a case-control study. *BJOG*. 2012;119:266-275.
4. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2010;25:544-551.
5. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:942-947.

6. Randeve HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N, et al. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2012;33:812-841.
7. Dale PO, Tanbo T, Haug E, Abyholm T. The impact of insulin resistance on the outcome of ovulation induction with low-dose follicle stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 1998;13:567-570.
8. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2010;16:347-363.
9. Pfeifer SM, Kives S. Polycystic ovary syndrome in the adolescent. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2009;36:129-152.
10. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD003053.
11. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2007;356:551-566.
12. Kjøtrod SB, Carlsen SM, Rasmussen PE, Holst-Larsen T, Mellembakken J, Thurin-Kjellberg A, et al. Use of metformin before and during assisted reproductive technology in non-obese young infertile women with polycystic ovary syndrome: a prospective, randomized, double-blind, multi-centre study. *Hum Reprod.* 2011;26:2045-2053.
13. Morin-Papunen L, Rantala AS, Unkila-Kallio L, Tiitinen A, Hippelainen M, Perheentupa A, et al. Metformin improves pregnancy and live-birth rates in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1492-1500.
14. Vanky E, Zahlsen K, Spigset O, Carlsen SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2005;83:1575-1578.
15. Koivunen R, Pouta A, Franks S, Martikainen H, Sovio U, Hartikainen AL, et al. Fecundability and spontaneous abortions in women with self-reported oligo-amenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *Hum Reprod.* 2008;23:2134-2139.
16. Kjerulf LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:558-6.
17. Roos N, Kieler H, Sahlin L, Ekman-Ordeberg G, Falconer H, Stephansson O. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: population based cohort study. *BMJ.* 2011;343:d6309.
18. Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R, Romundstad P, Skogoy K, Kleggetveit O, et al. Metformin Versus Placebo from First Trimester to Delivery in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Controlled Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:E448-455.