

Endokrinologisk udredning, behandling og opfølgning af polycystisk ovariesyndrom

Læge Dorte Glinthorg, overlæge Jørgen Rungby, overlæge Peter Eskildsen, overlæge Anne Pernille Hermann, læge Charlotte Willemann Stecher & overlæge Marianne Andersen*

Odense Universitetshospital, Endokrinologisk Afdeling M, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Endokrinologisk Afdeling C, Køge Sygehus Medicinsk Afdeling, og Kolding Sygehus, Medicinsk Afdeling

Polycystisk ovariesyndrom (PCOS) har en anslået prævalens på 5-10% [1]. PCOS er en eksklusionsdiagnose, således at andre årsager til patientens symptomer skal være udelukkede, før diagnosen kan stilles [1].

Kriterier for PCOS

- Oligo- eller amenoré som følge af anovulation
- Klinisk- og/eller biokemisk hyperandrogenisme
- Mindst et polycystisk ovarium (PCO).

To ud af tre kriterier skal være opfyldt, og andre årsager til symptomerne skal udelukkes.

Ved PCOS ses øget forekomst af insulinresistens og diabetes. I en tidligere oversigt om PCOS i Ugeskrift for Læger er de mulige sammenhænge mellem insulinresistens og hormonforstyrrelser ved PCOS nøjere gennemgået [2]. I daglig klinisk praksis savnes der retningslinjer for screening af patientgruppen for metaboliske forstyrrelser og for, hvor hyppigt patienterne skal følges i klinikken.

Formålet med denne statusartikel er at give anbefalinger for udredning, behandling og kontrol af kvinder med PCOS.

Diagnostik

Flere kliniske tilstande kan forveksles med PCOS. I et tidligere dansk patientmateriale var prævalensen af alvorlige endokrine sygdomme fem ud af 340 blandt kaukasiske præmenopausale kvinder, der var henvist for hirsutisme [3]. En lav prævalens af alvorlig endokrin sygdom må holdes op imod prognosen for disse sygdomme, og det forhold at behandlingen afgørende adskiller sig fra behandlingen af PCOS (Boks 1).

Ved mange typer af androgenbestemmelse appliceres *assayet* direkte til serum, hvorved flere steroidhormoner fejlagtigt måles med, og testosteronniveauet overestimeres. Konsekvensen kan være behov for yderligere billeddiagnostisk

screening for at udelukke f.eks. binyre- og ovarietumorer samt et efterfølgende behov for udredning af binyreincidentalomer.

I ovennævnte og andre undersøgelser fandtes der ingen diagnostisk gevinst ved måling af serum dehydroepiandrosteron (DHEAS). Ved PCOS ses ofte en lav værdi af kønshormonbindende globulin (SHBG), som korrelerer godt med insulinresistens. Der er dårlig korrelation mellem testosteron-niveau og kliniske symptomer. PCOS-populationen er heterogen, og der er muligvis forskellige patogenetiske årsager til PCOS hos normalvægtige og overvægtige PCOS-patienter. Specielt for overvægtige PCOS-patienter har undersøgelser vist en tæt sammenhæng mellem sværhedsgraden af adipositas og de kliniske/parakliniske fund.

Kliniske problemstillinger ved PCOS

Hirsutisme, akne og androgent hårtab

PCOS ses hos 50-80% af patienter med hirsutisme. Ved idiopatisk hirsutisme er niveauet af testosteron normalt, og tilstanden skyldes formentlig en arvelig tendens til øget hårvækst samt øget aktivitet af 5- α reduktase i hårsækken. I sjældne tilfælde ses medikamentelt induceret hirsutisme.

Infertilitet og blødningsforstyrrelser

For udredning og behandling af infertilitet henvises til klinisk retningslinje fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi [4].

Diabetes og nedsat glukosetolerans

I ovennævnte danske studie var hyppigheden af diabetes fem gange højere ved PCOS sammenlignet med en vægt- og aldersmatchet kontrolgruppe. Dette svarer til amerikanske studier, som finder en prævalens af diabetes på 5-10% hos patienter med PCOS, mens IGT ses hos næsten 40%. Prævalensen af abnorm glukosebelastning er tæt korreleret med *body mass index* (BMI) [5]. Det vides ikke, om diabetes hos kvinder med PCOS har et andet klinisk forløb end hos kvinder uden PCOS.

Optimalt bør alle kvinder med PCOS have foretaget oral glukosetolerancetest (OGTT), men med de daglige tilgængelige resurser foreslås, at patienten screenes for diabetes med måling af fasteplasmaglukose, og at OGTT herefter kan foretages efter vanlige anbefalinger (Boks 1).

Kardiovaskulær sygdom

Patienter med PCOS har højere blodtryk end vægtmatchede kontroller, og ligeledes findes dyslipidæmi (hyperkoleste-

rolæmi og hypertriglyceridæmi), påvirkede koagulationsfaktorer og endotelcelledysfunktion. Disse fund tyder på en øget risiko for kardiovaskulær sygdom ved PCOS, mens der ikke findes opgørelser over den kardiovaskulære mortalitet hos populationer med PCOS [6].

Knoglemineralindhold og osteoporose ved PCOS

På trods af oligo-/amenoré har kvinder med PCOS et højere knoglemineralindhold end vægt- og aldersmatchede kvinder. Det øgede knoglemineralindhold kan korreleres til øget koncentration af testosteron og insulin. Der mangler dog prospektive opgørelser til belysning af, om kvinder med PCOS har en lavere risiko for osteoporose.

Hormonfølsomme cancersygdomme

Oligo-/amenoré ved PCOS kan muligvis være associeret med øget risiko for endometriehyperplasi og -cancer, men prospektive studier savnes [7]. Undersøgelser vedrørende ovarie-, mamma- og coloncancer har ikke påvist øget forekomst, men dette område er ligeledes dårligt belyst.

Behandlingsstrategier ved PCOS

Klinisk og paraklinisk hyperandrogenisme

Hyperandrogenæmi behandles oftest med en kombinationsterapi bestående af hormonel suppression og perifer androgen blokade. Medicinsk behandling hæmmer testosteron og gør tilvækst af nye hår langsommere. Medicinsk behandling har dog ingen effekt på allerede tilstedeværende hårvækst, hvorfor effektiv behandling af hirsutisme nødvendigvis supplerende kosmetisk behandling.

Hormonel suppression: Lavdosis-p-piller er i dag den anbefalede behandling. Den primære effekt af p-piller er en øget produktion af SHBG, hvorved den frie fraktion af testosteron hæmmes. Der er formentlig kun mindre forskelle på de forskellige p-pille-mærker. Cyproteronacetat har ikke sikker øget effekt på hirsutisme sammenlignet med lavdosis-p-piller og benyttes sjældent.

Metformin og livsstilsmodifikation hæmmer i mindre grad androgenproduktionen og har ingen eller kun begrænset effekt på hirsutisme [8].

Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-analoger kan give klimakterielle gener og øget risiko for osteoporose og har derfor ingen plads i behandlingen af hirsutisme.

Perifer androgenblokade

Spironolacton konkurrerer med bindingen af dihydrotestosteron på receptorniveau, og effekten på hyperandrogenisme er sammenlignelig med p-piller [9]. *Behandling med spironolacton må først initieres, når graviditet er udelukket, og sikker antikonception skal anvendes under behandlingen.* Startdosis er 25-50 mg, der gradvist trappes op til 100 (-200) mg. Serumkreatinin og serumkalium bør kontrolleres efter 3-4 ugers behandling og herefter med regelmæssige intervaller.

Flutamid, finasterid og ketoconazol indebærer risiko for alvorlige, specielt levertoksiske, bivirkninger og frembyder ikke terapeutiske fordele frem for spironolacton.

Akne bedres ofte ved hæmning af testosteron. I svære tilfælde må A-vitamin-præparater benyttes. Behandlingen kan i sjældne tilfælde give leverpåvirkning og skal forestås af en speciallæge i dermatologi. Graviditet skal forebygges ved sikker antikonception.

Kosmetisk behandling

Tilskud til kosmetisk behandling gives i nogle regioner. Lysbehandling (»laser«) kan være effektiv ved mørk behåring, men kan ikke benyttes hos patienter med lys hårvækst.

Blødningsforstyrrelser

Vægttab kan føre til reetablering af ovulation og graviditet. Undersøgelser har ikke kunnet dokumentere en øget effekt af visse diættyper frem for andre [10].

P-piller giver et regelmæssigt blødningsmønster, modvirker endometriehyperplasi og dermed risiko for endometrie-cancer. Det anbefales at anvende lav-østrogen-kombinationspræparater. En gestagenspiral kan anvendes til beskyttelse af endometriet, men indebærer en teoretisk risiko for forværring af det metaboliske syndrom.

Livsstilsændring kombineret med metforminbehandling (metformintablet 500 mg \times 2, stigende til 1000 mg \times 2) normaliserer menstruationsmønsteret hos 50-60% [5]. Der foreligger dog ikke langtidsstudier over effekten af metformin ved PCOS (Boks 2).

Metabolisk syndrom

Metabolisk syndrom defineres i Rotterdamkriterierne som kombination af nedsat glukosetolerance, abdominal fedme (talje >88 cm), forhøjet blodtryk ($>130/85$ mm hg) og dyslipidæmi (HDL-kolesterol $<1,3$ mmol/l, triglycerid $>1,7$ mmol/l) [1]. Det metaboliske syndrom ses hos ca. 50% af overvægtige kvinder med PCOS og sjældnere hos normalvægtige PCOS-patienter.

Vægttab på 5-10% bedrer elementerne i det metaboliske syndrom og er den primære behandling. Der foreligger ikke langtidsstudier om metformins effekt på elementerne i det metaboliske syndrom.

Der er ikke enighed om indikationerne for statinbehandling og antihypertensiv behandling hos patienter med PCOS. I en anbefaling fra *American Association of Clinical Endocrinologists* tilrådes farmakologisk intervention af dyslipidæmi ved manglende effekt af diæt [6]. Der må indtil videre udvises tilbageholdenhed med statinbehandling hos patienter med fremtidigt graviditetsønske. Ved graviditetsønske og behov for antihypertensiv behandling må labetalol anbefales (Boks 2).

Opfølgning og kontrol

Det metaboliske syndrom

Amerikanske retningslinjer foreslår OGTT ved 30-års alderen og herefter med ikke fastlagte mellemrum [5]. Indtil der foreligger flere kliniske undersøgelser, foreslås opfølgning af patienten hvert 2-3 år afhængig af risikoprofilen (Boks 2). Muligvis udgør postmenopausale patienter med PCOS en risikogruppe for udvikling af kardiovaskulær sygdom og diabetes, men der foreligger indtil nu ingen rekommandationer for denne patientgruppe.

Opfølgning på cancerrisiko

Ved oplægning af gestagenspiral accepteres det, at patienten har sjældne/ingen blødninger. Hos øvrige patienter bør der opnås fire blødninger/år. Opnås dette ikke, henvises patienten til gynækolog til skanning af endometriet/intermitterende gestagenprovokeret afstødning af endometriet.

Summary

Dorte Glintborg, Jørgen Rungby, Peter Eskildsen, Anne Pernille Hermann, Charlotte Willemann Stecher & Marianne Andersen:

Endocrinological assessment, treatment and follow up on polycystic ovary syndrome

Ugeskr Læger 2008;170:••••• •••••.

Polycystic ovary syndrome (PCOS) has a prevalence of 5-10% and is defined as oligomenorrhoea, hyperandrogenaemia and/or polycystic ovaries and the exclusion of other aetiologies for the patient's symptoms. There is currently no agreement on the initial evaluation programme for women referred with PCOS or on how the syndrome should be treated.

Women with PCOS have an increased risk of the metabolic syndrome upon diagnosis and increased long-term risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease and endometrial cancer. In the present overview, we give recommendations for relevant follow up examination of patients with PCOS based on a search of the available literature.

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.

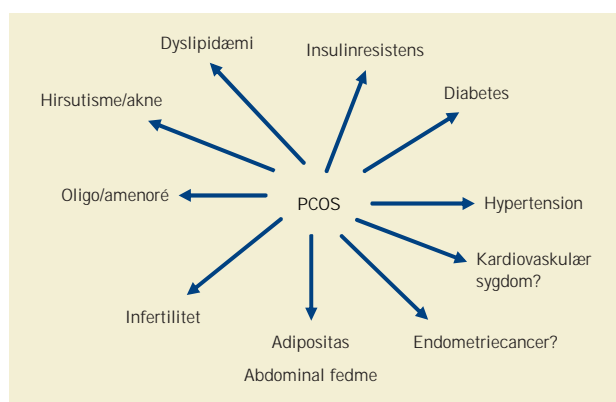
DSOG kliniske guidelines 2004:1-22. http://www.dsog.dk/files/PCOS/PCOS_guidelineudkast_150804.pdf /11.august 2008.

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.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Faktaboks
<p>Initialt undersøgelsesprogram</p> <p><i>Objektiv undersøgelse</i> Blodtryk, taljemål og hoftemål Vaginal ultralyd mhp. polycystisk ovarium og endometrietykkelse</p> <p><i>Blodprøveanalyser</i> Total og fri testosteron (massespektrometri eller ekstraktionsmetode) Kønshormonbindende globulin Luteiniserende hormon, follikelstimulerende hormon for at udelukke tidlig menopause/hypofysesygdom Prolaktin 17-hydroxyprogesteron Fasteplasmaglukose Fastelipidstatus Thyroideastimulerende hormon</p> <p><i>Sekundært udredningsprogram</i> Døgnurinkortisol eller kort dexamethasonsuppressionstest ved klinisk mistanke om Cushings syndrom Glukosetolerancetest ved fasteplasmaglukose 6,1-7,0 mmol/l Magnetisk ressonans-scanning/computertomografi af binyrer ved svært forhøjet androgenstatus (to gange over øvre referenceinterval)</p> <p>Undersøgelserne foretages i follikulærfase efter tre måneders p-pille-pause. Ved amenoré > 3 mdr. foretages undersøgelserne på et vilkårligt tidspunkt.</p>

Faktaboks
<p>Behandling og opfølgning af polycystisk ovariesyndrom (PCOS)</p> <p><i>Hyperandrogenisme</i> Antiandrogenbehandling Lav-østrogen-p-piller Spironolakton Livsstilsmodifikation (kalorierestriktion og fysisk aktivitet) Kosmetisk behandling</p> <p><i>Blødningsforstyrrelser</i> Livsstilsmodifikation (kalorierestriktion og fysisk aktivitet) Lav-østrogen-p-piller Gestagenspiral Metformin</p> <p><i>Det metaboliske syndrom</i> Livsstilsmodifikation (kalorierestriktion og fysisk aktivitet) Metformin Evt. statin og antihypertensiv behandling</p> <p><i>Forslag til ambulant opfølgning ved PCOS</i> Vægt, <i>body mass index</i> Taljemål, hoftemål Blodtryk Lipidstatus Fasteblodsukker</p> <p>Undersøgelserne foretages hvert 2-3 år, evt. hyppigere hos patienter med det metaboliske syndrom.</p>



Figur 1. Kliniske manifestationer og mulige angrebepunkter for behandling ved polycystisk ovariesyndrom (PCOS).