

Polycystisk ovarialsyndrom & infertiltet

Stud.med. Vithiya Srisekararasa



Litteraturstudie ved medisinsk fakultet

**Veiledet av dr.med. Jan R. Mellembakken ved gynekologisk avdeling,
Rikshospitalet.**

UNIVERSITETET I OSLO

23.09.2011

© Vithiya Srisekararasa

2011

Polycystisk ovarialsyndrom & infertilitet

Vithiya Srisekararasa

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

ABSTRACT

Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in women and affect 6-14% of women in reproductive age. The main feature of PCOS is polycystic ovaries producing an excessive amount of androgen hormones, resulting in irregular menstruation and anovulation. Clinically it may result in infertility, hirsutisme and acne. In addition, PCOS is associated with insulin resistance and obesity resulting in an increased frequency of Diabetes II. PCOS is the most common cause of anovulatory infertility and ovulation induction is the first infertility treatment for women with polycystic ovarian syndrome. The success in a treatment of infertility may be achieved by different options like weight loss, clomiphene citrate, dexamethason, aromatase inhibitors and IVF. The goal of this paper is to review the disease mechanisms, how PCOS may affect fertility and how to treat PCOS-associated infertility.

INNHOLDSFORTEGNELSE

1. Introduksjon
2. Problemstilling
3. Materialer og metode
4. Polycystisk ovarialsyndrom
 - a) Definisjon og diagnose
 - b) Epidemiologi
 - c) Etiologi og Patogenese
 - d) Kliniske manifestasjoner av PCOS
5. Infertilitet
 - a) PCOS og infertilitet
 - b) Mekanismer for infertilitet ved PCOS
 - c) Behandling av PCOS assosiert infertilitet.
 - Vektreduksjon
 - Clomifensitrat
 - Metformin
 - Aromatasehemmer
 - Glukokortikoider
 - Gonadotropiner og laparoskopisk kirurgi
 - In vitro fertilisering
6. Diskusjon og konklusjon
7. Referanser

1. INTRODUKSJON

Etter å ha hatt gynekologi på 9 semesteret bestemte jeg for å lære mer om polycystisk ovarial syndrome (PCOS), fordi jeg synes det er et interessant tema. Jeg kontaktet overlege dr.med. Jan R. Mellembakken, ved Reproduksjonsmedisinsk Seksjon, Gynekologisk avdeling på OUS Rikshospitalet. Vi ble enige om at jeg skulle skrive en litteraturstudie om PCOS og infertilitet. Målet med oppgaven er en gjennomgang av litteraturen som finnes om PCOS og infertilitet. Jeg ønsker å takke Jan R. Mellembakken for all hjelpen jeg har fått i forbindelse med denne oppgaven.

2. PROBLEMSTILLING

Polycystisk ovarial syndrom og infertilitet.

3. MATERIALER OG METODER

Bakgrunnsstoff om polycystisk ovarial syndrom og infertilitet fant jeg ved å søke i Norges Elektronisk Legehandbok (NEL)(1). Dette er et oppslagsverk for leger og annet helsepersonell, som er utviklet for å gjøre oppdatert og forskningsbasert kunnskap lett tilgjengelig for klinikere og studenter. Videre søkte jeg i databaser som PubMed og UpToDate og avgrenset søket til engelske artikler. Jeg har brukt disse søkeordene:

- PCOS
- PCOS and infertility
- Infertility-treatment PCOS
- Spontaneous abortion PCOS
- Spontaneous abortion Polycystic ovarian syndrome
- Pathogenesis PCOS
- Ovulation induction management of PCOS
- Insulin resistance + molecular mechanism PCOS

Jeg har prøvd å velge artikler som er oppdaterte. De fleste artiklene jeg har brukt er på engelsk, og jeg har oversatt teksten til norsk. I tillegg til dette har jeg søkt bilder på www.google.no. Deretter gikk jeg gjennom referanselistene på de utvalgte artiklene og fant nye relevante artikler. I tillegg til dette har jeg brukt artikler som min veileder har anbefalt.

4. POLYCYSTISK OVARIAL SYNDROM

Polycystisk ovarial syndrom (PCOS), tidligere kjent som Stein-Leventhal Syndrom, ble først beskrevet i 1935 som et syndrom der kvinner har bilaterale polycystiske ovarier og som er assosiert med amenoré (2). PCOS er definert som en heterogen lidelse karakterisert ved anovulasjon, polycystiske ovarier og hyperandrogenemi, dvs. høy androgen indeks, AI (AI = testosteron x 10 dividert med sex hormon bindende globulin, SHBG) (3). Anovulasjonen skyldes hormonelle endringer som gir menstruasjonsforstyrrelser(4). Kvinner med PCOS har økt risiko for å utvikle infertilitet, endometriekreft, fedme, diabetes mellitus type 2, dyslipidemi, hypertensjon (5), svangerskapsdiabetes, preeklampsi og tidlig fødsel (6). Det spekuleres også på om de har økt risiko for kardiovaskulære sykdommer(3;5).

4.A. DEFINISJON

Forskere i USA og Europa har foreslått ulike diagnostiske kriterier for PCOS, ved hjelp av varierende kombinasjoner av ovulatorisk dysfunksjon, hyperandrogenemi og polycystiske eggstokker (3). Andre årsaker som CAH (medfødt adrenal hyperplasi), hormonproduserende tumor, Cushing syndrom som kan indusere ovarial dysfunksjon eller hyperandrogenisme må utelukkes (3;7-9). I dag eksisterer det tre forskjellige klassifiseringssystemer for PCOS (9). Det er en betydelig metodisk utfordring at det foreligger 3 definisjoner på PCOS. Når det presenteres resultater av forskning f.eks., om prevalens av PCOS, kan det komme 3 resultater i samme artikkel. Ett for hver definisjon. USA står som regel mot Europa og Australia. På kongresser og i artikler presenteres argumentasjon for ulike synspunkter, men en konsensus foreligger ikke.

1. NIH kriterie- National Institute of Child Health and Human Development Conference (1990): Hovedkriteriene for PCOS skal minst bestå av følgende:

- Hyperandrogenemi
- Oligmenoré (3)

2. Rotterdam Consensus (2003). Minst to av tre kriterier:

- Hirsutisme og/eller hyperandrogenemi. Hirsutisme er økt hårvekst på mannlignende steder (10).

- Oligomenoré. Dvs. menstruasjon med mellomrom sjeldnere enn 35 dager.
- Polycystiske ovarier bekreftet med ultralyd. Dvs. ≥ 12 follikler med 2-9 mm diameter i en eller begge eggstokker. Alternativt økt volum, dvs. ≥ 10 ml i en eller begge eggstokker (3;7-9).

3. Androgen Excess-PCOS Society (2006)

- Hirsutisme og/eller hyperandrogenemi
- PCO og/eller oligomenoré (3;5).

Serum konsentrasjoner av anti-Müllerian hormon (AMH) kan være nyttig i diagnosen PCOS. AMH er målt til å være to til tre ganger høyere hos kvinner med PCOS sammenlignet med normal kontroll (9). Det er en korrelasjon mellom antall små antral follikler ved transvaginal ultralyd og serum AMH konsentrasjon. Imidlertid er forhøyet AMH konsentrasjon ikke et kriterium for diagnosen PCOS (9).

4.B. EPIDEMIOLOGI

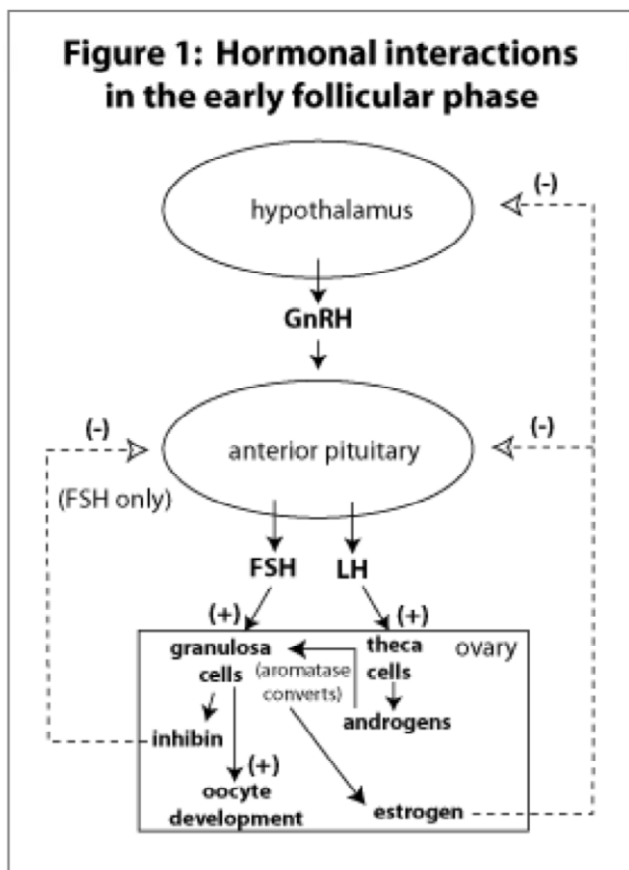
Prevalensen av PCOS avhenger av diagnostiske kriterier som brukes for å definere sykdommen. På verdensbasis har 6-10 % av den kvinnelige befolkningen syndromet, hvis man bruker 1990 NIH- klassifisering (3) og opptil 14,6 % hvis man bruker Rotterdam klassifiseringen(11) og PCOS er den vanligste endokrinopati hos kvinner (3;7;11).

4.C. ETIOLOGI OG PATOGENESE

Det er et komplekst syndrom, i likhet med hjerte- og karsykdommer, type 2 diabetes mellitus og metabolsk syndrom, der flere genetiske varianter og miljømessige faktorer spiller sammen for å fremme utviklingen av syndromet (12). Patofysiologien og etiologien bak PCOS er ikke fullt kartlagt (7), men økt produksjon av androgener i ovariene, forskyvning i gonadotropiner og insulinresistens er sentralt (3;12). Nedenfor skal vi se nærmere på ulike mekanismer som er foreslått som årsak til utvikling av PCOS:

- **Androgen overskudd:** Noen ser på androgen overskudd som hovedårsaken til utvikling av PCOS. 80-85 % av kvinner med klinisk hyperandrogenemi har PCOS. Testosteron og dehydroepiandrosterone sulfat (DHEAS) vil være forhøyet hos 50-70% av kvinner med PCOS (3).

- **Insulin resistens:** Insulin resistens kan føre til metabolske og reproduktive forstyrrelse. Insulin stimulerer androgen produksjon i ovarienes theca celler *in vitro* og potensierer virkningen av Luteiniserende hormon (LH). Insulin og LH virker synergistisk på å stimulere androgen produksjonen i ovariene. Insulinresistens fører til økt produksjon av insulin og hyperinsulinemia (13).
- **Ovarial dysfunksjon og polycystiske ovarier:** Under follikelutviklingen hos normale kvinner utvikler primordialfollikler seg til antral follikel og den mest FSH sensitive blir størst og selekteres til eggøsning. Dette krever riktig koordineringen av reproduktive og metabolske funksjoner. Hyperandrogenemi, hyperinsulinemi og endrede intraovariale parakrine signaler kan medføre at folliklene går i arrest og atresi. Dette gir menstruasjonsforstyrrelser, subfertilitet knyttet til anovulasjon. Samtidig har folliklene forlenget overlevelse og opphopning av små antralfollikler i periferien gir polycystiske eggstokker (3).
- **Gonadotropin abnormaliteter:** Hos friske kvinner er gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH) ansvarlig for å regulere frigjøring av LH. Når GnRH øker, vil LH nivå øke. Progesteron som blir produsert av Corpus luteum, er med på å regulere LH. Hvis Progesteron øker, synker LH produksjonen på bekostning av økt produksjon av FSH. Kvinner med PCO har et høyere nivå med LH og økt LH:FSH ratio, som igjen fører til at theca cellene i ovarier øker produksjon av androgener. Lett senket nivå av FSH hindrer follikkelmodningen. Det høye intracellulære nivået av androgener hindrer aromatase og omdannelsen til estradiol, og bidrar til hyperandrogenemi (13). Figur 1 viser dette skjematisk:

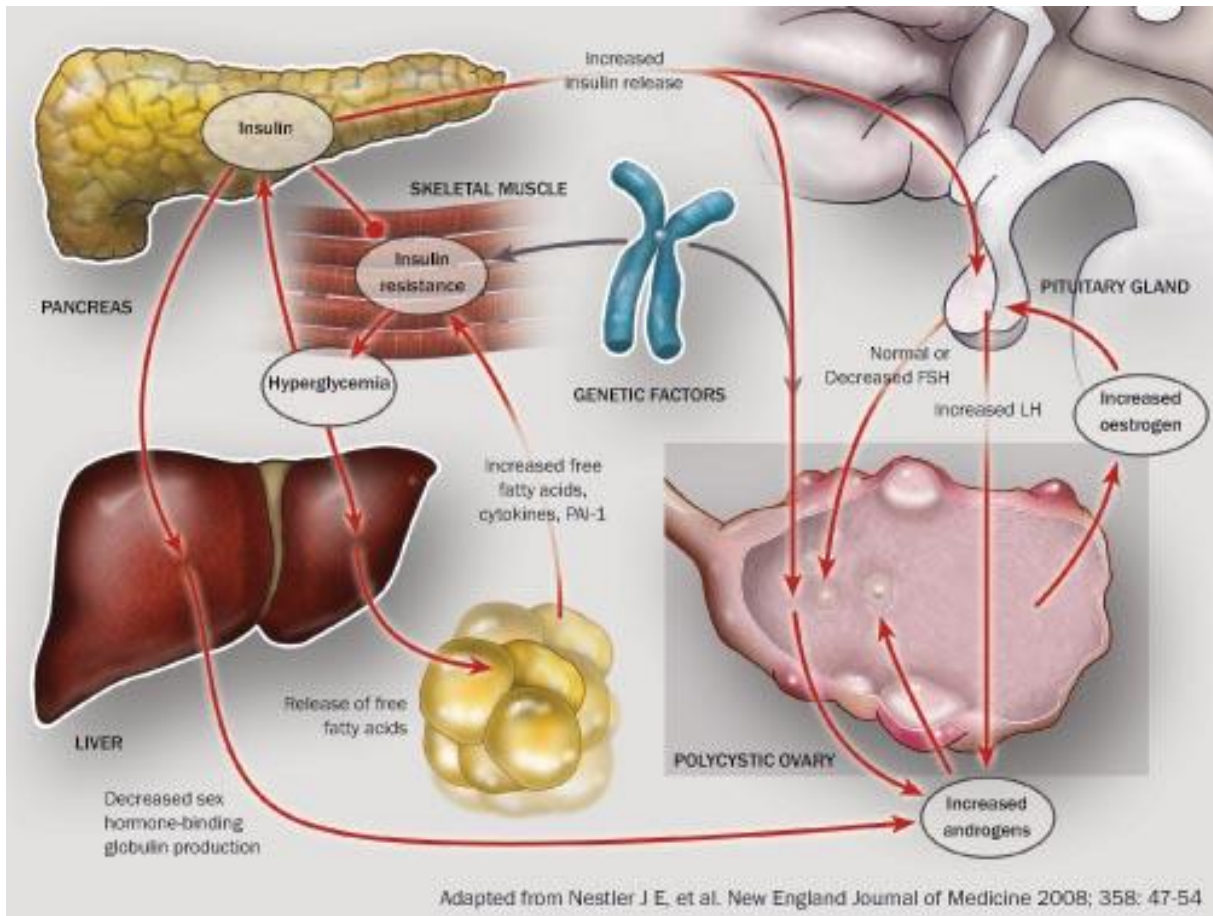


Figur 1(14)

- **Miljøfaktorer:** Den viktigste miljøfaktoren er kosthold og utvikling av overvekt. Til tross for store variasjoner i populasjonsmessig forekomst av overvekt og type diett, er populasjonsmessig forekomst av PCOS det samme (15). Andre mulige faktorer kan være ukjente androgen-liknende miljøgifter (12).
- **Genetikk:** Gener har vist tegn til kobling eller assosiasjon med PCOS, men oppfølgingsstudier har ofte unnlatt å følge resultatene på samme kandidat-genet. I en studie ble tre loci identifisert som signifikant assosiert med PCOS: To loci på kromosom 2, og en tredje locus på kromosom 9. En av disse loci på kromosom 2p16.3, inneholder genet for LH / hCG reseptor (LHCGR), et mottakelig gen for PCOS (12) Kromosomene 2p21 og 9p33.3 inneholder SNP (Single nucleotide Polymorphism) som er assosiert med PCOS. Kromosom 2p21 inneholder et gen som koder for et tyroid-adenom-assosiert protein. Kromosom 9p33.3 inneholder en gen som koder for et protein som binder endoplasmatisk reticulum aminopeptidase 1 (ERAP1): økning av ERAP1 i serum nivå er blitt assosiert med PCOS og overvekt

(12). ADIPOQ gen er assosiert med PCOS og den koder for adipocytokine som spiller en sentral rolle i regulering av insulinsensitivitet og insulinresistens hos PCOS pasienter. CALPN-10 predisponerer for diabetes og dermed spiller den en viktig rolle hos PCOS pasienten (7).

Patofysiologiske karaktertrekk ved PCOS:



Figur 2: Denne figuren illustrerer den komplekse mekanismen bak PCOS. Hyperandrogenemi og insulinresistens er noen av hovedårsakene til forandringene som kan observeres hos PCOS pasienter (16).

4.D. KLINISKE MANIFESTASJONER AV PCOS

PCOS er et syndrom som gjenspeiler flere mulige årsaker og varierende kliniske presentasjoner (10). Polycystiske eggstokker er et uspesifikt funn, fordi dette kan observeres hos kvinner med normal menstruasjonssyklus (17). Hyperandrogenemi omfatter kliniske tegn som akne, hirsutisme og alopeci. Akne kan sees hos PCOS kvinner som et resultat av androgenpåvirkning av talgkjertlene hvor økt talgproduksjon kan gi kronisk infeksjon på grunn av tilstopping av utførselsgangene. Huden er som regel oljet på grunn av økt talgproduksjonen. Hirsutisme kan sees hos 65-75 % av PCOS-pasienter (5). Søvnapné og ikke-alkoholisk steatohepatitt forekommer også hos PCOS pasienter (17).

Metabolsk syndrom: Noen PCOS-pasienter med insulinresistens utvikler sentral fedme, aterogent lipidmønster og hypertensjon. Kombinert med forhøyet fastende blodsukker kan pasienten utvikle metabolsk syndrom som øker risikoen for hjerte-/karsykdom(10;18) og type-II-diabetes (10;18;19). Metabolsk syndrom er definert som høyt blodtrykk ($\geq 130/85$ mm Hg), økt midje omkrets (≥ 88 cm for ikke-asiatisk; ≥ 80 cm for sør/øst-asiatiske kvinner), forhøyet fastende blodglukose verdier ($\geq 5,6$ mmol/l), redusert HDL-kolesterol (1,3 mmol/l hos kvinner) og økte nivåer av triglyserider (1,7mmol/l) (20).

Kardiovaskulære sykdommer: Hyperinsulinemi kan bidre til økt risiko for å utvikle kardiovaskulære sykdommer hos kvinner med PCOS (21). Dyslipidemi har en prevalens opptil 70% ifølge National Cholesterol Education Program. Dyslipidemi består som regel av lav HDL- kolesterol og høy LDL- kolesterol og bidrar til økt risiko for å utvikle kardiovaskulære sykdommer (22). Serum konsentrasjon av C-reaktiv protein (CRP), som bl.a. er en biokjemisk prediktor for å utvikle kardiovaskulær risiko ser ut til å være generelt forhøyet hos PCOS kvinner (17). Det er observert sammenheng mellom endotel dysfunksjon og utvikling av atherosklereose. Noen studier rapporterer at det er en signifikant sammenheng mellom endotel dysfuksjon hos PCOS kvinner og utvikling av kardiovaskulære sykdommer. Forskning rundt dette er sprikende og det er behov for mer kunnskap (17).

Diabetes: Risikoen for å utvikle type-II diabetes er spesielt økt hos kvinner med en førstegradsslektning med type-II diabetes. Forekomst av diabetes hos PCOS pasienter avhenger av hvilken metode som brukes til diagnostisering. American Diabetes Assosiation benyttet fastende glukose og fant 3,2%, mens WHO baserte Oral glukose toleranse test (OGTT) og fant prevalens på 7,5% (17).

5 INFERTILITET

Infertilitet er en kompleks tilstand med psykologiske, økonomiske, demografiske og medisinske aspekter. Etterspørselen av infertilitetstjenester har vokst betydelig, selv om forekomsten av infertilitet har vært stabil (23). Infertilitet er en unikt medisinsk tilstand, fordi det innebærer et par, snarere enn et enkelt individ. Det er definert som svikt i å bli gravid etter 12 måneder med regelmessig samleie uten bruk av prevensjon hos kvinner under 35 år, og etter seks måneder med regelmessig samleie uten bruk av prevensjon hos kvinner som er 35 år og eldre (23).

Forekomst av infertilitet og årsaker:

I en studie, av World Health Organization (WHO) av 8500 infertile par i utviklede land, ble kvinnelig infertilitet rapportert i 37 % og mannlig infertilitet i 8 %. Mannlig og kvinnelig infertilitet til sammen forelå hos 35 % av infertile par. De resterende hadde uforklarlig infertilitet eller ble gravide under studien. De vanligste identifiserbare kvinnelige faktorene, som utgjorde 81 % av kvinnelig infertilitet var (24):

- Ovulasjonslidelser 25 %
- Endometriose 15 %
- Bekken sammenvoksninger 12 %
- Tubal blokkering 11 %
- Andre tubale abnormiteter 11 %
- Hyperprolaktinemi 7 %

5.A. PCOS OG INFERTILITET

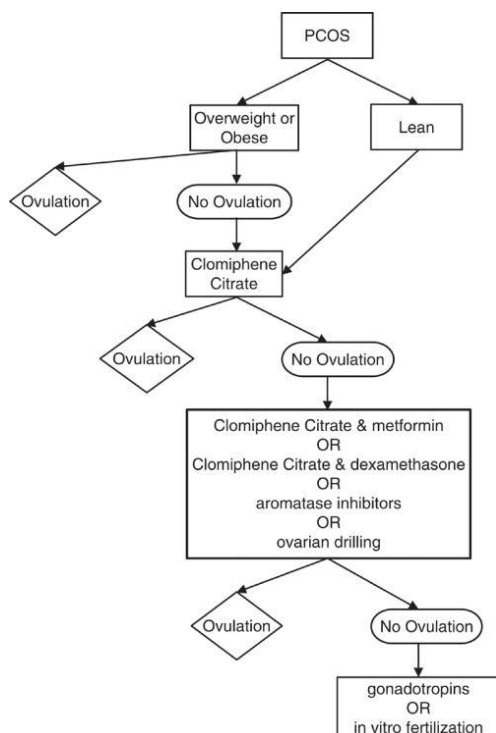
Når PCOS pasienter har sjeldnere eggøsning kan det ta lengre tid å bli gravid, de er subfertile. Behandlingen er ulike ovulasjonsinduksjonsterapier. Mange studier har beskrevet mulig økt forekomst av tidlige aborter ved PCOS, men mekanismene er ukjent (17). En dansk studie konkluderer at PCO og oligo/anovulation har direkte betydning for fertilitet, men ikke med abortraten (25).

5.B. MEKANISMER FOR INFERTILITET VED PCOS

Både økt androgen og insulinnivå hemmer leverens syntese av SHBG og fører til økt biotilgjengelighet av frie androgener. Den molekylære mekanismen som forårsaker insulin resistens er ikke klarlagt (26). En mekanisme som er foreslått er overdreven insulin uavhengig Serine (aminosyre) fosforylering av β subenheter av insulin reseptoren (27). Hos noen pasienter synes insulinresistens å være relatert til mutasjoner i insulin reseptor genen som fører til unormal funksjon av insulin reseptoren (26). Hormonell ubalanse kan føre til svikt i reguleringen av follikelvekst og follikkel-arrest på 2 til 9 mm diameter (26).

5.C. BEHANDLING AV PCOS ASSOSIERT INFERTILITET

Behandlingen av ovulasjons induksjon gjøres på flere måter. Figur 3 (28) gir en oversikt over de viktigste ovulasjonsbehandlingene:



Figur 3:

VEKTREDUKSJON

Overvekt er assosiert med anovulasjon, abort og sen-graviditets komplikasjoner som preeklampsi og svangerskapsdiabetes (29). Vekttap kan føre til økt fruktbarhet og redusert antall svangerskapskomplikasjoner (30). Mekanismen er forbedret insulin sensitivitet og økt ovulasjonsfrekvens. Overvekt kan resultere i svikt eller forsinket respons på ovulasjonsbehandling (29). I en studie fra 1992 ble 11 anovulatoriske, overvektige kvinner fulgt. 9 av 11 kvinner som mistet mer enn 5 % av opprinnelige vekt, fikk forbedret reproduktiv funksjon, mens de som gikk ned i vekt mindre enn 5 % ikke ble bedre (29). Vektreduksjon er første behandling hos overvektige som ønsker å bli gravide (29;31;32) da det kan være en enkel metode til å oppnå ovulasjon (28). Det er en øvre grense på 33 i BMI for å få IVF forsøk i helse sør-øst Norge (33).

CLOMIFENSITRAT

Dersom vektreduksjon ikke fører til ovulasjon, benyttes Clomifensitrat (CC)(27;31;34). Preparatet er rimelig, administrasjonen enkel og har få bivirkninger (29). Virkningsmekanismen til CC er ikke helt kjent (31), men det er en østrogen reseptor antagonist, som blokkerer den negative feedback mekanisme for østrogen-signal-kjeden og resulterer i økt sekresjon av FSH. Man hemmer en hemmer av FSH. Økt nivå av FSH fører til follikelvekst og som kan føre frem til ovulasjon (29). Det finnes intet laboratorium eller kliniske parametere som forutsier hvilken dose clomifen som er nødvendig for å oppnå eggøsning (35). Kontroll med ultralyd eller progesteron målinger er obligatorisk for å verifisere om kvinnen oppnår ovulasjon. Ca 22 % kan oppnå eggøsning per syklus (31). Man begynner med 50 mg/dag, i 5 dager fra ca 5-9 dag i menssyklus (28;31). Dersom pasienten ikke får eggøsning, økes dosen til 100 mg daglig, deretter til 150 mg som er maksimal dose(35). Total respons rate er 75 til 80 % (28).

METFORMIN

De som har insulinresistens, kan behandles med Metformin. ESHRE og ASRM anbefaler at Metformin begrenses til pasienter med glukose intoleranse (31). Det er et biguanid anti-hyperglykemisk stoff som er godkjent for behandling av type 2 diabetes mellitus når

hyperglykemi ikke kan styres av kosthold og mosjon alene. Bruk av Metformin til PCOS pasienter er assosiert med bedret menstruasjonssyklus, forbedret eggløsning, reduksjon i fritt sirkulerende androgener(29) og forbedret graviditetsrate (36;37), men er alene mindre effektivt enn CC til å indusere eggløsning hos kvinner med PCOS (31). Den underliggende mekanismen er å redusere insulin nivået ved påvirkning av biosyntesen til insulin og androgener. Metformin påvirker thecacelle proliferasjon og endometrievekst, hemmer ovarial glukoneogenese og bidrar til redusert ovarial androgen produksjon (29). Måldose er 1500-2000 mg daglig. Man begynner behandlingen med 500 mg, som må tas med et måltid, for å redusere gastrointestinale bivirkninger. Hvis dosen tolereres, kan den økes til 500 mg x 4. En til to uker bør gå mellom hver økning i dose (26).

AROMATASEHEMMER

Pasienter som ikke får effekt av CC (ingen eggløsning og tynt endometrium) kan behandles med aromatasehemmeren (38). Behandlingen er ikke godkjent i Norge (39). Fordeler med aromatasehemmere i forhold til CC er produksjon av færre follikler, lavere østradiol nivå og kortere halveringstid (50 timer versus 5 dager) som resulterer i redusert antiøstrogen effekter på endometriet og livmorhalsens mucus (38). Den mest brukte aromatasehemmer til ovulasjonsindikasjon er Letrozol (40). Fordi klinisk erfaring med aromatasehemmere er mer begrenset enn CC, er aromatasehemmere en alternativ ovulasjons induksjonspreparat (38).

GLUKOKORTIKOIDER

Glukokortikoider som prednisolon og deksametason brukes lite for å indusere ovulasjon pga korikosterioders negative effekt på insulinsensitivitet og brukes ikke over lang tid. Elnashar et al. fant imidlertid at behandling med deksametason hos CC-resistente pasienter førte til eggløsning og høyere svangerskapsrater (29).

GONADOTROPINER OG LAPARASKOPISK KIRURGI

Anovulatoriske kvinner som ikke får effekt av CC og/eller Metformin, behandles med eksogene gonadotropiner eller laparoskopisk kirurgi med elektrokoagulering eller laser

destruksjon av deler av eggstokk vev. Målet er å redusere antallet follikler som kan bidra til senket androgen produksjon og regelmessige ovulatoriske sykler slik at kvinnen kan bli gravide på vanlig måte (41).

Det er ikke forskjeller i reproduktivt utfall mellom laparoskopisk kirurgi og gonadotropin behandling (42). I en normal menstruasjonssyklus skjer follikkelvekst fra slutten av lutealfasen ved en økning av serum FSH konsentrasjonen. Senere i follikelfasen avtar konsentrasjonen og forhindrer at mer enn én follikkel når preovulatorisk stadium (10). Fordi eggstokkenes følsomhet for FSH stimulering er økt hos kvinner med PCO og PCOS, er det behov for spesifikke behandlinger og overvåking for å hindre ovariealt hyperstimulerings syndrom, OHSS (38).

Det finnes flere protokoller for behandling med gonadotropiner. Ved normal sædkvalitet og åpne eggledere er det vanlig med et step-up regime der start dosen er 50-75 IU/ FSH/dag. Kontroll utføres hver 5-6 dag med ultralyd og måling av østradiol. Dosen økes 25 IE ved mangel på follikevekst i løpet av en uke. Step-down regime starter med en maksimal anbefalt dose, som reduseres underveis (29). Det kan være opp til 10 % økt risiko for flerlingsvangerskap ved induksjon med gonadotropiner (29).

IN VITRO FERTILISERING

PCOS kvinner som ikke blir gravid med enklere fertilitetsbehandling, kan vurderes for in vitro fertilisering (IVF) (28) med uttak av 8-10 egg, befruktning utenfor livmoren og tilbakesetting av embryo etter 2-5 dager (43). Den vanligste metoden er start med en GnRH agonist en uke før forventet mens. Etter at mens har begynt, kan behandlingen med FSH starte fra dag 3. Ca 10 dager er vanlig behandlingstid med FSH. Agonisten forhindrer eggøsning. Når minst 3 follikler er 18 mm settes en eggøsningsprøyte. Vanligvis brukes β -hCG da det er så likt LH biokjemisk at det gir eggøsning. Når pasienten har satt β -HCG, slutter pasienten med agonisten. 36 timer senere, før spontan ovulasjon, aspireres eggene fra folliklene ved ultralydveiledet, transvaginal punksjon. Hvert egg blir lagt i en skål med fysiologisk medium og temperatur. Eggene befruktes slik "in vitro". Ved IVF tilsettes 100.000 raskt svømmende sædceller til hver skål. Ved redusert sædkvalitet blir en sædcelle satt inn i et egg ved hjelp av mikroskop; intra-cytoplasmatiske spermie injeksjon (ICSI). Fertilitetsraten er lik for de to metodene. Hele prosessen tar ca 4 uker (44).

Suksessen ved IVF/ICSI behandling til PCOS pasienter er lik kontroller, hvilket indikerer at PCOS ikke påvirker embryo implantasjon (29;45). Antallet embryo som tilbakeføres gjør at man har kontroll på hvor mange barn kvinnen blir gravid med. Dette varierer avhengig av klinikkens prosedyrer og landets lover. I Norden er det vanlig å sette tilbake 1 embryo, evt. 2 dersom pasienten ikke er blitt gravid på minst 2 forutgående forsøk. I USA setter man oftere inn et stort antall embryo og gjør føtoid på det antall fostre som ansees overtallig (33).

DISKUSJON OG KONKLUSJON

PCOS fører til nedsatt fertilitet. Syndromet er en endokrinopati hos premenopausale kvinner med anovulasjon og hyperandrogenemi med klinisk manifestasjon av uregelmessige menstruasjonssykluser, hirsutisme og akne (46;47). Den eksakte mekanismen for patogenesen er ukjent, men man antar at insulin spiller en sentral rolle (13).

Arvelige faktorer kan gi den enkelte en mottakelig genotype, isolert eller i forbindelse med miljø eller ervervet faktorer, og kan resultere i mellomliggende former for funksjonelle hyperandrogenisme. Fortsatt eksponering for miljøfaktorer, eller økende belastning av genetiske varianter som vil favorisere sin forekomst, kan føre til utvikling av PCOS (12).

Målet med farmakologisk behandling er å redusere kliniske tegn og symptomer på hyperandrogenemi og insulinresistens samt gjenopprette normal menstruasjonsmønster og eggøsning. Valget av behandling avhenger av pasientens alder, tilstedeværelsen av andre infertilitetsfaktorer som overvektige eller ikke-overvektige og evt. insulinresistens (13).

European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) og American Society for Reproductive Medicine (ASRM) angir at fedme påvirker PCOS-assosiert infertilitet negativt og er forbundet med anovulasjon, abort, og sen-graviditetskomplikasjoner. Vekttap før behandling for ufrivillig infertilitet øker eggøsningsrater. Behandling av uønskede livsstil, inkludert fedme og fysisk inaktivitet bør settes i gang før ovulasjonsinduksjon (31).

I tillegg til fertilitetsbehandling, er det viktig at helsepersonell opplyser pasienter om langtidskomplikasjoner som diabetes, metabolsk syndrom og hjerte- kar lidelser (21).

Postmenopausale kvinner med en historie om PCOS, spesielt de med etablert diabetes og/eller dyslipidemi, kan vurderes for utvikling av klinisk hjertesykdom. Mosjon og kalorifattig diett som tar sikte på vekttap er også indisert. (2;22).

LITTERATURLISTE

- (1) Norsk Elektronisk Legehandbok. 2011.
Ref Type: Online Source
- (2) McGowan MP. Polycystic ovary syndrome: a common endocrine disorder and risk factor for vascular disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2011 Aug;13(4):289-301.
- (3) Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol* 2011 Apr;7(4):219-31.
- (4) 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 Jun;89(6):2745-9.
- (5) Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009 Feb;91(2):456-88.
- (6) 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 Nov;12(6):673-83.
- (7) Chen ZJ, Shi Y. Polycystic ovary syndrome. *Front Med China* 2010 Sep;4(3):280-4.
- (8) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004 Jan;19(1):41-7.
- (9) Barbieri R.L EDA. Diagnosis of polycystic ovary syndrome in adults. 20-5-2011.
Ref Type: Online Source
- (10) Abyholm T, Tanbo TG. Hyperandrogene tilstander. 2010.
- (11) Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M, Hosseinpanah F, Azizi F. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample of Iranian population: Iranian PCOS prevalence study. *Reprod Biol Endocrinol* 2011;9:39.
- (12) Azziz R. Epidemiology and pathogenesis of the polycystic ovary syndrome. 20-5-2011.
Ref Type: Online Source
- (13) Whitaker KN. Polycystic ovary syndrome: an overview. *J Pharm Pract* 2011 Feb;24(1):94-101.
- (14) <http://courses.washington.edu/conj/bess/reproductive/pcos1.png>. 27-9-2011.
Ref Type: Online Source

- (15) Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Jan;93(1):162-8.
- (16) <http://www.bpac.org.nz/magazine/2008/april/polycystic.asp>. 27-9-2011.
Ref Type: Online Source
- (17) Barbieri R.L EDA. Clinical manifestations of polycystic ovary syndrome in adults. 16-2-2011.
Ref Type: Online Source
- (18) Wang HS, Wang TH. Polycystic ovary syndrome (PCOS), insulin resistance and insulin-like growth factors (IGfs)/IGF-binding proteins (IGFBPs). *Chang Gung Med J* 2003 Aug;26(8):540-53.
- (19) Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome--a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Dec;92(12):4546-56.
- (20) Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 May;95(5):2038-49.
- (21) Daniilidis A, Dinas K. Long term health consequences of polycystic ovarian syndrome: a review analysis. *Hippokratia* 2009 Apr;13(2):90-2.
- (22) Rizzo M, Berneis K, Spinass G, Rini GB, Carmina E. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome on cardiovascular risk. *Fertil Steril* 2009 Apr;91(4 Suppl):1563-7.
- (23) Kuohong W, Hornstein M.D. Overview of infertility. 14-12-2010.
Ref Type: Online Source
- (24) Kuohong W, Hornstein M.D. Causes of female infertility. 16-8-2010.
Ref Type: Online Source
- (25) Truelsen MK, Clausen HV. [Polycystic ovary syndrome and miscarriage]. *Ugeskr Laeger* 2011 Feb 7;173(6):425-30.
- (26) Barbieri R.L EDA. Metformin for treatment of the polycystic ovary syndrome. 8-2-0011.
Ref Type: Internet Communication
- (27) Palomba S, Falbo A, Zullo F. Management strategies for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome and known clomifene citrate resistance. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009 Dec;21(6):465-73.
- (28) Guzick DS. Ovulation induction management of PCOS. *Clin Obstet Gynecol* 2007 Mar;50(1):255-67.

- (29) Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health* 2011;3:25-35.
- (30) Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WK, Hoek A, Middleton P, Norman RJ. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009 Jan;15(1):57-68.
- (31) Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008 Mar;23(3):462-77.
- (32) Nelson SM, Fleming RF. The preconception contraception paradigm: obesity and infertility. *Hum Reprod* 2007 Apr;22(4):912-5.
- (33) Overlege dr. med Jan Mellembakken. 28-9-2011.
Ref Type: Personal Communication
- (34) Messinis IE, Milingos SD. Current and future status of ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 1997 May;3(3):235-53.
- (35) Seli E, Arici A. Ovulation induction with clomiphene citrate. 15-2-2011.
Ref Type: Online Source
- (36) Saleh AM, Khalil HS. Review of nonsurgical and surgical treatment and the role of insulin-sensitizing agents in the management of infertile women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004 Jul;83(7):614-21.
- (37) Homburg R. Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin? A note of cautious optimism. *Hum Reprod* 2002 Apr;17(4):853-6.
- (38) Kuoheng W, Hornstein M.D. Overview of treatment of female infertility. 5-5-2011.
Ref Type: Online Source
- (39) Seksjonsoverlege prof. dr. med Tom Tanbo. 2011.
Ref Type: Personal Communication
- (40) Sukcharoen N. Management of anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Med Assoc Thai* 2004 Oct;87 Suppl 3:S182-S188.
- (41) Gjonnaess H. Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope. *Fertil Steril* 1984 Jan;41(1):20-5.
- (42) Donesky BW. laparoscopic surgery for ovulation induction in polycystic ovary syndrome. 11-6-2011.
Ref Type: Online Source
- (43) Paulson R. In vitro fertilization. 29-4-2011.
Ref Type: Online Source
- (44) Bjercke S, Fedorcsak P, Abyholm T, Storeng R, Ertzeid G, Oldereid N, et al. IVF/ICSI outcome and serum LH concentration on day 1 of ovarian stimulation with recombinant FSH under pituitary suppression. *Hum Reprod* 2005 Sep;20(9):2441-7.

- (45) 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 Jan;12(1):13-21.
- (46) Fica S, Albu A, Constantin M, Dobri GA. Insulin resistance and fertility in polycystic ovary syndrome. *J Med Life* 2008 Oct;1(4):415-22.
- (47) Pugeat M, Ducluzeau PH. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome and metformin. *Drugs* 1999;58 Suppl 1:41-6.