Nye utrednings- og behandlings ved infertilitet og menstruasjons

Ny kunnskap er alltid spennende. Det hender jeg kommer hjem fra et kurs og føler at jeg virkelig har lært noe nytt, nyttig og interessant! Inspirert av et av mine siste kurs vil jeg presentere to kasustikker med tilhørende spørsmål underveis. Den pedagogiske delen av denne artikkelen er at du kan prøve å svare på spørsmålene før du leser videre og teste deg selv i hva du ville gjort.

KASUSTIKK NR 1:

Kvinne 31 år, ufrivillig infertilitet med barneønske og ubeskyttet, regelmessig samliv med fast partner siste tre år. Hun har hatt uregelmessig menstruasjon de siste årene, før det regelmessig menstruasjon. Hun er overvektig med en vekt på 82 kg til sine 170 cm , BMI=28, ellers frisk, somatisk undersøkelse inkludert gynekologisk undersøkelse avslører intet patologisk bortsett fra litt kraftig behåring.

Hvilke anamnestiske opplysninger savner du? Hvilke blodprøver ville du tatt?

Det bør spørres om de hadde mye stress i hverdagen, om hun røkte, hadde slanket seg eller hadde hatt vektøkning. Tidligere gynekologiske og andre sykdommer inklusive infeksjoner er aktuelt å vite noe om selv om dette «lukter» endokrin lidelse.

Av blodprøver bør man ta: gravitest, TSH, FT4indeks, prolaktin, (FSH og LH?), testosteron, SHBG (Sexual hormon binding globulin), DHEAS, androstendion samt fastende blodsukker. Utdyping av hvorfor akkurat disse prøvene kommer seinere. Hvis blodsukkeret er normalt: C-peptid som hos unge kvinner bør det være under 1,0 nanomol/l. Prøvene bør taes fastende om morgenen, dette gjelder spesielt for blodsukker, C-peptid og testosteron. Man bør måle blodtrykk og lete etter andre kliniske tegn på hyperandrogenisme.

Prøvene viser en testosteronverdi i øverste normalområde, lav SHBG: 31 (normalområdet 30 -90), altså høy fritt testosteron. Fastende blodsukker er 5,5 mmol/l. C-peptid: 1,2. De andre prøvene var normale.

KASUSTIKK NR 2:

36 år gammel kvinne med to barn på 14 og 7 år, den siste unnfanget etter assistert befruktning. Hun har ikke hatt menstruasjon på 6 måneder, før det noen år med uregelmessig menstruasjon. Ikke brukt prevensjon siden forrige fødsel, regelmessig samliv med samme partner. Mor har diabetes type 2 og det er mye coronarsykdom på farssiden. Hun føler seg forøvrig frisk, røyker, overvektig med BMI 30 (overvekt er definert som BMI over 25).

Hvilken prøve bør taes før noen andre i denne utredningen?

Gravitest, og den er negativ.

Hva vil du spørre mer om og hva vil du se etter under klinisk undersøkelse? Hvilke prøver og undersøkelser vil du ta på kontoret?

Her bør det spørres om symptomer på overgangsalder, slanking eller vektøkning siste tid?, stress, hva man fant ut da hun ble henvist til assistert befruktning og menstruasjonsforhold før menstruasjonen ble borte, prevensjon før det? Tidligere sykdommer hører også med.

Av videre undersøkelser hører det med en gynekologisk undersøkelse, se etter hyperandrogenisme, mål blodtrykk. Blodprøver som i kasustikk 1, dog er det større indikasjon for LH/FSH da det jo er større sannsynlighet for at hun er kommet til menopausen. Lipidstatus bør hun iallefall tilbys her, selv om det er litt utenfor problemstillingen første gang man tar blodprøver.

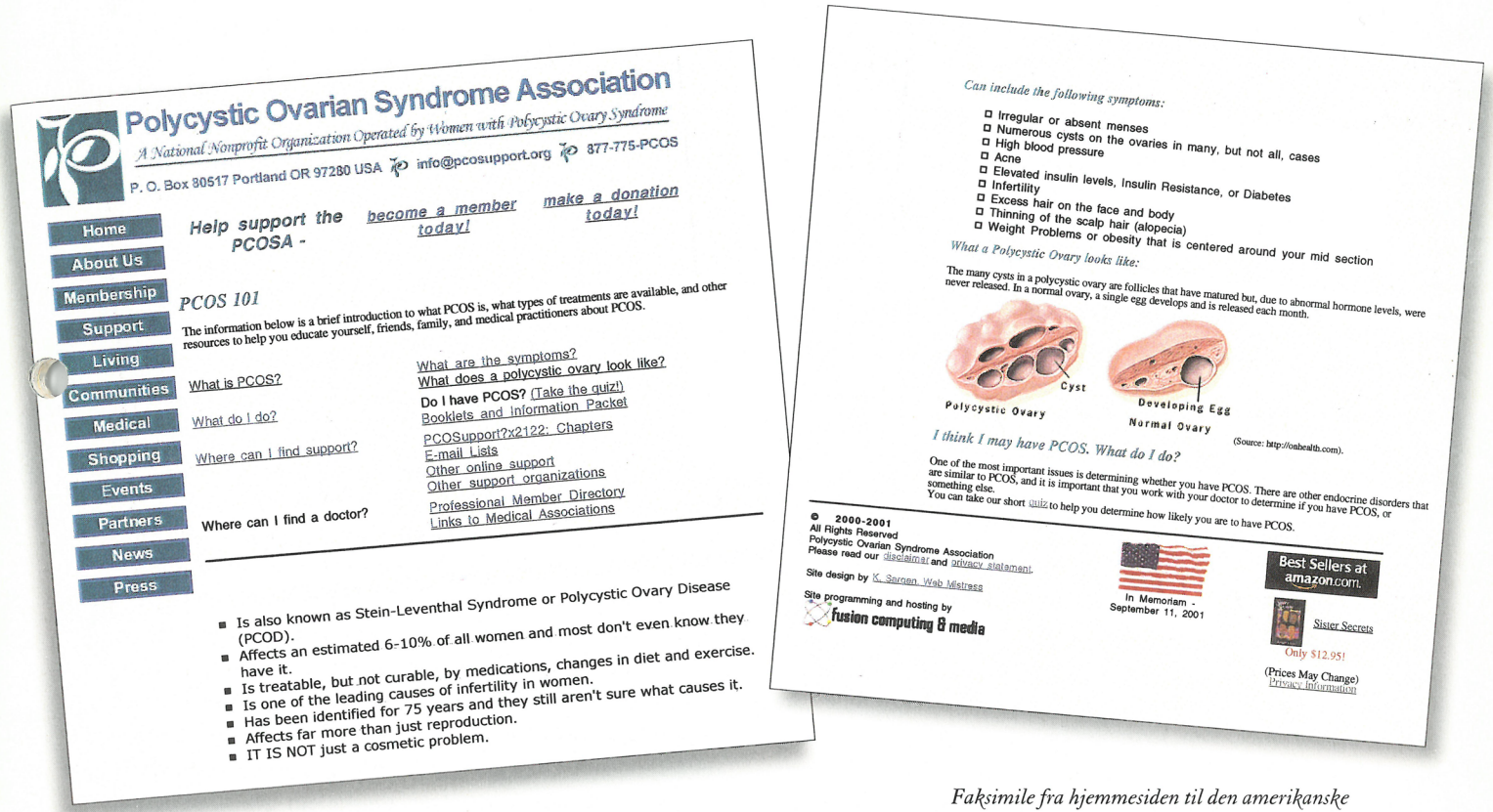
Denne kvinnen hadde fastende blodsukker på 6,4 mmol/l og dette ble bekreftet ved ny måling, hun hadde altså diabetes type 2. Videre hadde hun fohøyet LH, lav FSH, klart forhøyet fritt testosteron og lett forhøyet androstendion og DHEAS.

Disse kvinnene har PCOS , Polycystisk ovarialsyndrom, – **en gammel tilstand med «nytt» ansikt!**

Polycystisk ovarialsyndrom, også *tidligere* kalt Stein-Leventhals syndrom, ble tidligere oppfattet som et sjeldent gynekologisk syndrom der ovariene hos infertile og oligo/amennoroiske på et eller annet mystisk vis ble cystiske. PCO (polycystiske ovarier) er et histologisk/ultralyd-funn som

muligheter forstyrrelser

AV JANNIKE REYMERT OG ESZTER VANKY



Faksimile fra hjemmesiden til den amerikanske pasientforeningen til PCOS-pasienter.

beskriver ovarier med mange cyster (finnes hos 20% av kvinnene i fertil alder, hos mange er dette et normalfenomen). Ovarialcystene er inkomplett utviklete follikler, ovariene får en tykk, fast, hvit kapsel. Ovariene er større hos PCOS-kvinner sammenlignet med «normale» kvinner.

Det finnes ikke konsensus på kriterier for å stille diagnosen PCOS. Europeisk og amerikansk medisin har noe forskjellig syn på dette. De fleste er enig i at hyperandrogenisme (klinisk eller biokjemisk), insulinresistens, menstruasjonsforstyrrelser og polycystiske ovarier er hjørnestener i diagnostikken. Det er diskutert hvorvidt oligo/amennore skal være et «must» for å stille diagnosen eller ikke. Amerikanerne mener at det ikke er absolutt nødvendig. Det kan jo dreie seg om at pasienter søker hjelp på forskjellig fase i PCOS- forløpet.

Nyere forskning viser at dette er den vanligste endokrine lidelsen blant kvinner i reproduktiv alder (1) og en av de vanligst årsakene til infertilitet (2). I følge den amerikanske foreningen Polycystic Ovarian Syndrome Association har 6–10% av amerikanske kvinner denne lidelsen (2). Gjennomsnittsvekten på en norsk kvinne i fertil alder er nok lavere enn hos våre amerikanske søstre, og dermed er også prevalensen av PCOS lavere da mange av disse pasientene er overvektige og graden av overvekt samvarierer med graden av symptomer hos de fleste.

Klinisk karakteriseres tilstanden av oligomenore og eventuelt amenorrea, hirsutisme (økt mannlig type av hårvekst), mannlig type av hårtap, acne, infertilitet, hypertoni, adipositas (særlig sentralisert, mannlig type av fettfordeling, «eplefasong») og alt fra økt insulinsresistens til etablert diabetes type 2. 40% av kvinnene med PCOS har utviklet redusert glukoseintoleranse eller diabetes ved 40-års alder. Kvinnene har økt kardiovaskulær risiko, på linje med metabolsk syndrom. Normalvektige, normalt menstruerende kvinner kan også ha polycystisk ovarialsyndrom, og disse kvinnene har også økt kardiovaskulær risiko. PCOS debuterer oftest i tidlig voksen alder.

Etiologien er multifaktoriell, dog er de fleste enige om at

a) arvelighet spiller en stor rolle. Pasientene kan ofte fortelle at mor og/eller søstre har samme problemer som henne selv.
b) Livsstil: Akkurat som med metabolsk syndrom virker det som om dette dreier seg om mennesker som genetisk sett er dårlig rustet til å tåle vestlig livsstil med stor tilgang på energirik mat og liten fysisk aktivitet.

Patofysiologisk ser man hormonelle endringer som består i forhøyete verdier av LH, mens FSH holder seg lavere enn normalt, dermed såkalt forhøyet LH/FSH-ratio (selv om en oversiktsartikkel i Journal of Obstetrics and Gynaecology i november 2000 betviler den tidligere antatte teori om at dette nærmest er et obligat funn og foreslår at det utgår fra de diagnostiske kriterier til tilstanden! (3)), forhøyete verdier av fritt testosteron (ratio totaltestosteron/ SHBG), forhøyete verdier av andre androgener. Androstendion (omdannelsesprodukt av mannlig kjønnshormon, produseres delvis i ovariene, dels i binyrene) og DHEAS (dehydroepiandrosteron, androgen produsert i binyrebarken, sees ved binyrebarkhyperplasi og sjeldent hormonproduserende binyrebarksvulst). Til tider sees også noe forhøyete prolaktinverdier. Disse endringene indikerer at feedback-mekanismen mellom hypothalamus/hypofyse og ovarier er dysregulert.

Man har de siste årene satt fokus på insulinets rolle i dette syndromet, kan hyperinsulinemi gi hyperandrogenisme som igjen forstyrrer normal eggløsning eller er det omvendt? Er det hyperinsulinemien som gir økt insulinsresistens eller er det økt insulinresistens som gir hyperinsulinemi? Er insulin et hormon med langt mer vidtrekkende egenskaper enn tidligere antatt? Er prolatin et diabetogent hormon? Vil behandling av hyperinsulinemien være god førstehåndsbehandling her? Kanskje er svaret ja på alle spørsmålene.

Tradisjonelt har gynekologer behandlet PCOS i Europa, mens endokrinologer tok seg av PCOS pasienter i USA. Idag råder ganske stor enighet om at insulinresistens og hyperinsulinemi forekommer hos de aller fleste av PCOS pasientene (selv om det i noen tilfeller meget subtil). Man anser at androgenproduksjonen fra binyrer og ovarier er sekundære til insulinresistens og hyperinsulinemi. PCOS anses ikke lenger som en primær ovarie-sykdom. Det er glidende overgang fra milde symptomer, lett avvikende laboratorieprøver til det gravt patologiske der alle tegn og symptomer forekommer. Vektøkning forverrer symptomene og graden av patologi på blodprøvene.

Det ser altså ut som den gynekologiske lidelsen PCOS er i ferd med å bli oppfattet som en variant av metabolsk syndrom hos kvinner i fertil alder der man ikke bare skal behandle eventuelle gynekologiske problemer, men også og ikke minst fokusere på den økte risikoen forbundet med overvekt, diabetes og økt kardiovasculær risiko. Mange mener at redusert vekt med tilsvarende redusert insulinnivå er første steg i behandlingen, og at de andre hormonforstyrrelsene kan mer eller mindre normaliseres som direkte følge av vekttapet. (1). Vekttap blir da aller viktigst selv om det vel er det vanskeligste å få til. Det er viktig å informere pasientene om at sjansen for at eventuell annen behandling av infertilitet skal hjelpe er mye større hvis pasienten går ned i vekt.

UTREDNING:

Hvilke pasienter skal da utredes for dette, hvordan og av hvem?

Det er viktig å ha det klart for seg at infertilitet kan ha mange årsaker, og at utredning bare delvis skal foregå i allmennpraksis. Det er ikke konsesus om hvordan disse pasientene skal utredes og behandles, på den andre siden er det svært nyttig om allmennlegene «ser» de sannsynlige PCOS-pasientene da altså vektreduksjon alene kan hjelpe disse pasientene til å bli gravide eller normalisere sitt menstruasjonsmønster. Siden dette syndromet for tiden dels oppfattes som en variant av metabolsk syndrom kan man jo spørre seg om alle (betydelig) overvektige (BMI over 25–27–30?) burde prøve vektreduksjon før de tilbys noen utredning i det hele tatt, da det er vist at vektreduksjon både har en direkte terapeutisk effekt og bedrer effekten av eventuell annen behandling for infertilitet. Ønske om graviditet kan være en svært sterk motivasjonsfaktor til å slanke seg, så her har man en unik anledning til å gi råd som følges! En ultralyd-undersøkelse av ovarier kan hjelpe til å diagnostisere PCOS. Samarbeide med gynekolog er en fordel.

Videre anbefalinger gjelder utredning i allmennpraksis av kvinner med oligo/amenore samt infertilitet:

Anamnesen bør inneholde menstruasjonsmønster, og eventuell opphopning av diabetes, adipositas, menstruasjonsforstyrrelser og infertiliteten i familien. Varighet av menstruasjonsforstyrrelser og infertilitet hører med, likeså livsstil. Man bør prøve å finne noe ut om pasientens psykiske tilstand, lavt selvbilde, skamfølelse og depresjon er vanlig, og krever ekstra støtte til pasienten om hun skal klare å gjennomføre senere behandlingsforslag, som jo er svært krevende.

Klinisk undersøkelse med beregning av BMI, blodtrykk, gynekologisk undersøkelse inklusive undersøkelse med tanke på acne, hirsutisme og eventuelt virilisering bør alltid gjøres. Se etter Acantosis nigricans, som er brunlig hudpig-

mentering (ser ut som om man ikke har vasket seg) ved halsen, axillene, under mammae og ellers der huden utsettes for friksjon. Assosieres med insulin resistens, hyperinsulinemi. «Tegn» på uttalt hyperinsulinemi hos PCOS.

Blodprøver: testosteron, SHBG, androstendion og DHEAS. Ved PCOS sees forhøyete verdier av alle disse mannlige kjønnshormonene. Indikasjonen for å måle androgennivået øker med kliniske funn forenlig med androgenisering. C-peptid og fastende blodglukose taes selv på slanke kvinner, særlig ved hirsutisme. LH og FSH har mindre relevans, kan eventuelt brukes dersom menopause er mulig diagnose. Prolaktin, TSH, FT4indeks hører med, særlig ved mindre funn av androgene tegn.

BEHANDLING:

Tar sikte på å redusere insulinresistensen:

- *Vektreduksjon:* oftest rekker det med 5% vekttap for å normalisere menstruasjonen.
- *Mosjon:* der man bruker store muskelgrupper f.eks, rask gange, jogge, sykle, svømme 2–3 x 30 minutter/uke, selvfølgelig gjerne mer. Få opp pulsen, bli svett. Styrketrening er mindre bra.
- *Medikamentelt:* Det finnes ca 15 studier publisert siden 1994 på metformins effekt på PCOS (4), noen av dem er prospektivt randomiserte. Internasjonalt mener man at metformins effekt på menstruasjonsforstyrrelser og forhøyede androgennivåer er godt dokumentert. Når det er sagt, må man understreke at metformin ikke er godkjent på indikasjon PCOS i Norge. Andre medikamenter er også brukt, men det er neppe noe for allmennlegen.

Amenorroiske kvinner bør ha minst 4–5 bortfallsblødninger/år for å beskytte endometriet mot ensidig østrogen stimulering. Gestagenkur eller p-piller er alternativ til metformin for å oppnå dette.

Hirsutisme er vanskelig å avhjelpe. Noe bedring kan oppnås med metformin, men det tar oftest minst 6 måneder. Idag er kosmetisk, permanent hårfjerning med laser den mest effektive metoden (ikke elektrolyse).

Jannike Reymert, allmennlege,
Bakklandet legekontor, 7800 Namsos og
Eszter Vanky, overlege kvinneklinikken,
St.Olavs Hospital, Trondheim.

Kilder:

1. Rina M. Davison: New approaches to insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. Current opinion in obstetrics and gynaecology.Vol 10 -No 3 June 1998. Pp 193-198.
2. Fra hjemmesiden til Polycstic Ovarian Syndrome association.http:/www.pcosupport.org/medical/whatis.php
3. Christopher J.G.Kelly et al. The long term health consequences of polycystic ovary syndrome. British Journal of Obstetrics and Gynaecology. Nov 2000, Vol 107, pp 1327- 1338.
4. Metformin can attenuate symptoms of polycystic ovary syndrome.Newsline from JAMA, Womens health Information Center. 1999.

HØGSKOLEN I VESTFOLD

HENÆR-SENTERET

LIVSSTYRKETRENING

10 – vekttall – videreutdanning for helsepersonell

- **Fagområder:** - Kommunikasjon, - bruke av meg selv som intrument, - sammenhenger, tanker, følelser og kropp, - oppmerksomhetstrening, - gruppe og gruppeprosesser
- **Målgruppe:** Fagpersoner som ønsker en spesialisering i forhold til pasienter med kroniske sammensatte plager
- **Oppstart:** 12. - 14. september 2002
- **Søknadsfrist:** 15. august 2002
- **Henvendelse:** http://www-sa.hive.no/henar/ Avdeling for samfunnsfag, tlf: 33 03 12 20. E-mail: Marit.Eide@hive.no