

Polyzystisches Ovarsyndrom - nicht nur gynäkologisch interessant

Dr. med. Markus Bleichenbacher

Co-Chefarzt und Leiter Kinderwunschzentrum

Neue Frauenklinik

Luzerner Kantonsspital

Dr. med. Marcella Siegrist

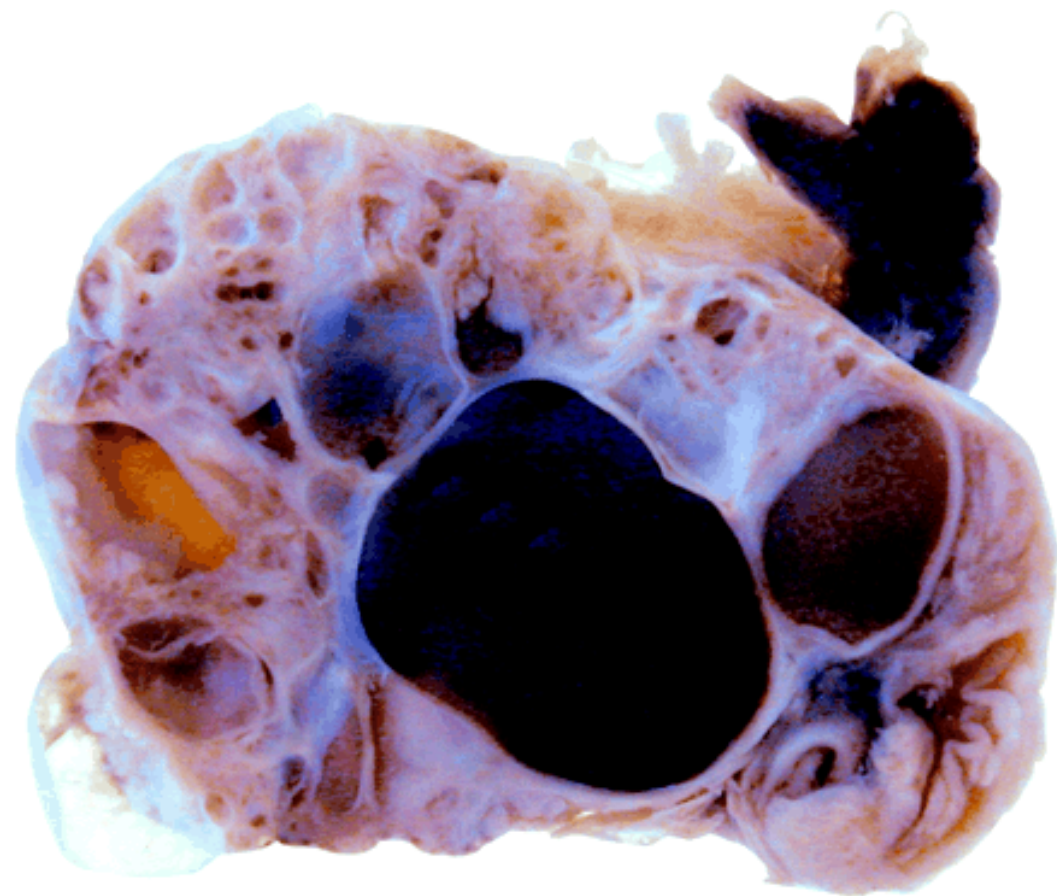
FMH Allgemeinmedizin

Eigene Praxis in Zürich

Des Spence, GP

Views & Reviews BMJ 2010

- 1/3 of the female population
- The diagnosis of PCOS is a mess
- The evidence base on the complications even worse
- Just the usual statistical abuse of soft surrogate end points
- Sponsored consensus workshops
- We can help women with these symptoms through modification of lifestyle
- But to suggest that PCOS is either an endocrine or metabolic disorder is simply wrong



Stein und Leventhal, 1935

- Syndrom, das einhergeht mit vergrößerten, polycystischen Ovarien und sich klinisch mit Adipositas, Hirsutismus und Amenorrhö manifestiert
- Erste beschriebene Behandlung
Keilresektion

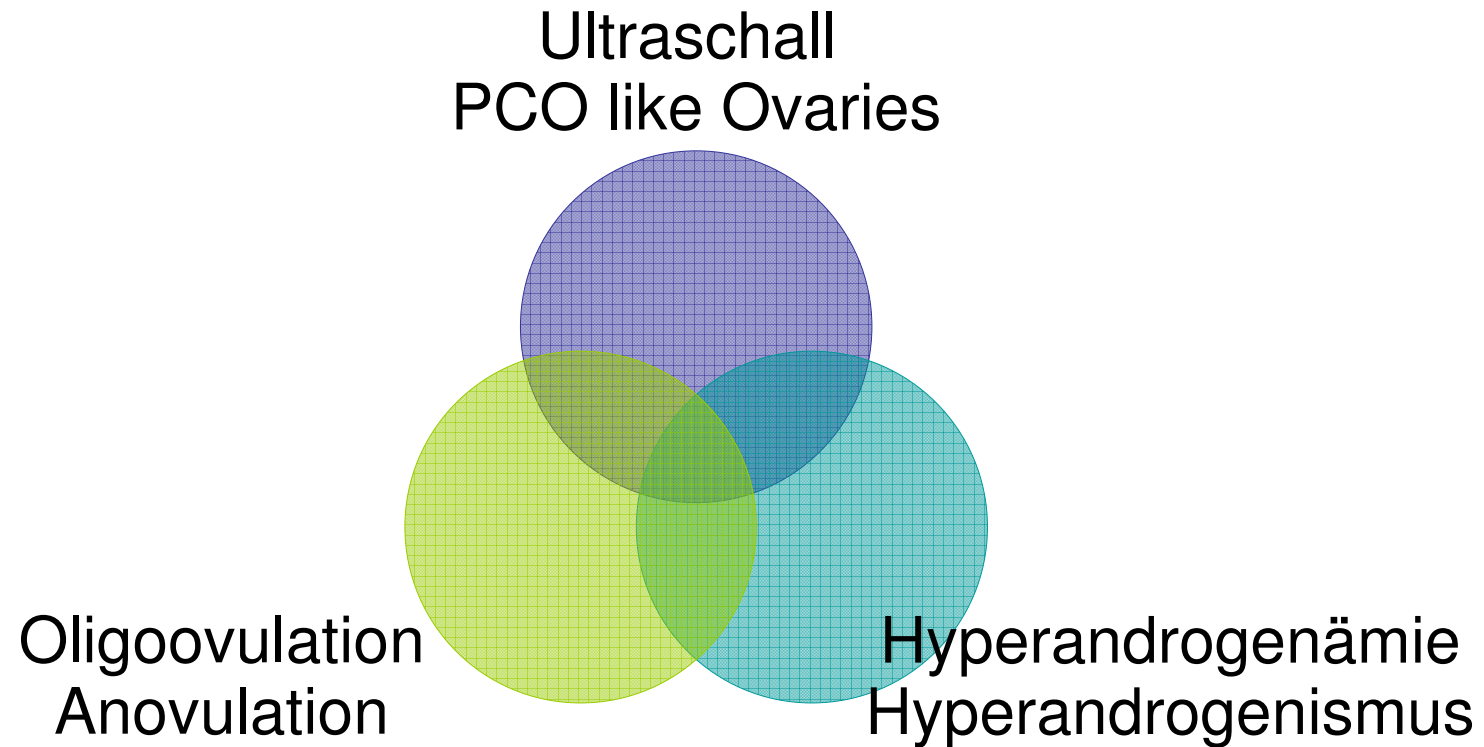


Definition

Rotterdam Kriterien 2003

- 2 von 3 Symptomen
 - Hyperandrogenämie
 - Klinisch
 - Hirsutismus, Akne und/oder androgenetische Alopezie
 - laborchemisch
 - Oligo- / Amenorrhö
 - Zyklus > 35 Tage
 - PCO like Ovarien
 - > 12 Follikel von 2-9mm am 3. Zyklustag in mindestens 1 Ovar
 - Oder Volumen > 10 cm³

3 Symptome - 4 Phänotypen



Definition NIH 1990

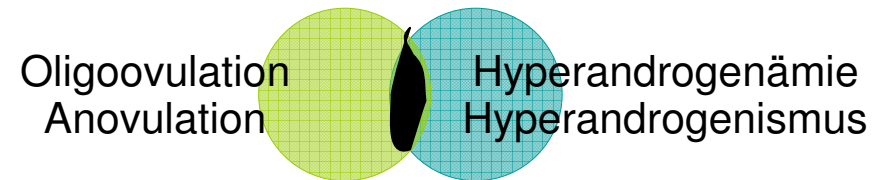
- Hyperandrogenismus und/oder Hyperandrogenämie
- Oligoovulation
- Ausschluss anderer Ursachen
 - (**Adrenogenitales Syndrom**
 - **Hyperprolaktinämie**
 - **Schilddrüsendysfunktion**
 - Cushing Syndrom
 - Androgen-sezernierender Tumor
 - Akromegalie
 - Exogene Androgenzufuhr
 - Seltene Ursachen)

Definition Androgen excess and PCOS Society - 2006

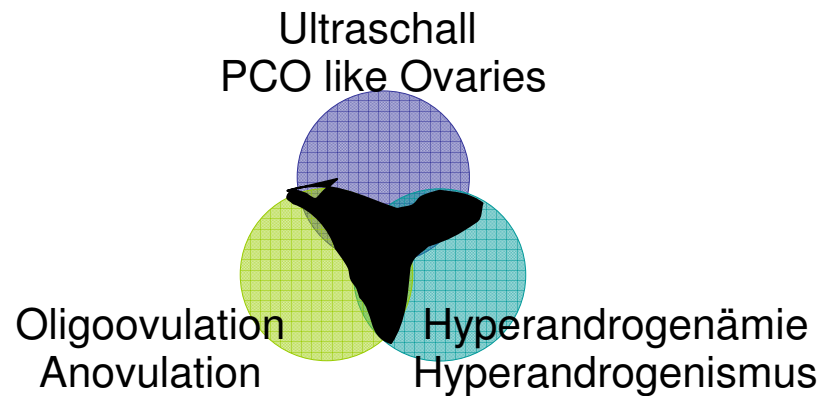
- Hyperandrogenämie oder Hyperandrogenismus
- und Oligoovulation und/oder polycystische Ovarien

3 Definitionen

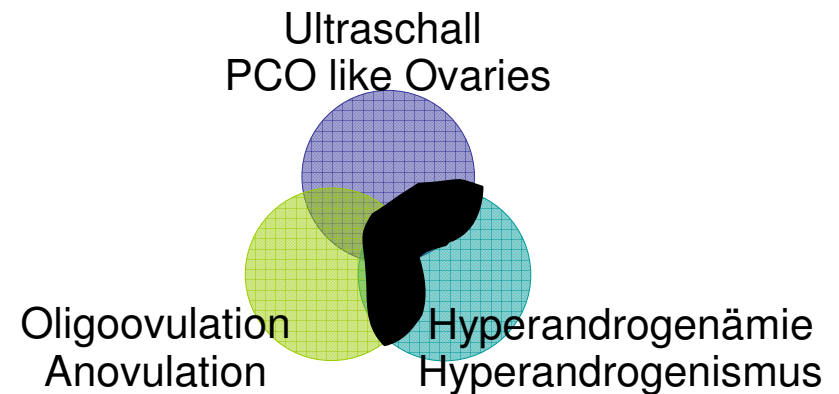
NIH 1990



Rotterdam 2003



AE and PCOS 2006



Häufigkeit

- 18% nach Rotterdam Kriterien
- in der ersten "Community-based" Prävalenz-Studie
- Bemerkenswert: 70% waren vorgängig nicht bekannt

Pathogenese - 3 Theorien

- Primär LH-Hypersekretion, Hyperandrogenämie, Circulus vitiosus, noch mehr LH-Sekretion
- Primär Hyperandrogenämie in Ovar und Nebenniere
- Primär Insulinresistenz
- Nebenbei: PCOS = evolutionsbiologischer Vorteil

Pathogenese - Fakten

- Insulin fördert Hyperandrogenämie
 - mehr Androgenproduktion
 - weniger SHBG, wodurch mehr freies Testosteron
- Androgene fördern abdominale Adipositas und Insulinresistenz
- freies Testosteron fördert Symptome des Hyperandrogenismus
- LH fördert Testosteronproduktion
- Androgene und Insulin verursachen Ovulationsstörungen

Fall 1

- 33j. Ergotherapeutin
- 2nd Amenorrhoe von 6 Monaten, vorher schon Tendenz zu verlängerte Zyklen
- Menarche 13j.

Fall 1

- klinische gynäkologische Untersuchung
unauffällig bis auf leicht druckdolente Adnexen
- normale Zervixzytologie
- SST neg

Fall 1

- Überweisung an die Frauenklinik, wo man sonografisch **polyzystische Ovarien** nachweist
- normalgewichtig, kein Hirsutismus
- Hormonanalysen: LH 17 IE/l, FSH 5 IE/l, Prolactin, Estradiol, Testosteron, Dihydrotestosteron, Androstendion, DHEA-S, Progesteron im Normalbereich
- TSH, Lipide, BZ normal
- Therapie: Ovulationshemmer bei zu diesem Zeitpunkt fehlendem Kinderwunsch

SIEMENS

SONOLINE E 1 e g r a

8.14.11 09.07.98

6.5EV13/7.20

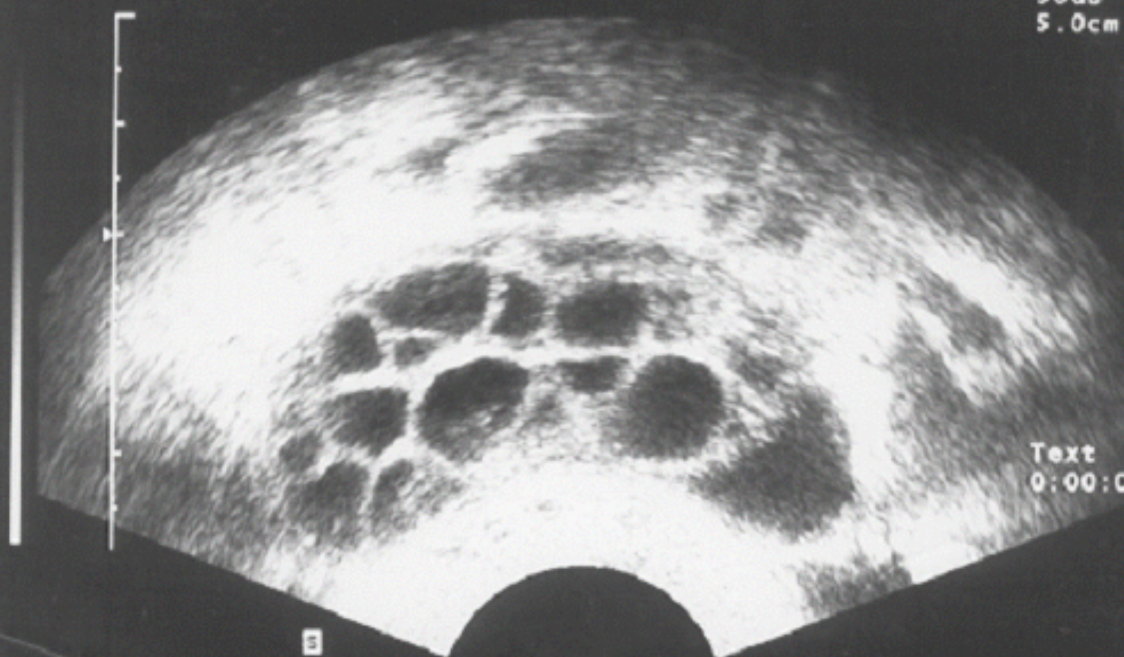
MI 0.5

GYN/STO

100%

38dB Z05

5.0cm 33B/s



Text
0:00:00

S

Fall 1

- Überweisung an die Frauenklinik, wo man sonografisch polyzystische Ovarien nachweist
- normalgewichtig, kein Hirsutismus
- Hormonanalysen: LH 17 IE/l, FSH 5 IE/l, Prolactin, Estradiol, Testosteron, Dihydrotestosteron, Androstendion, DHEA-S, Progesteron im Normalbereich
- TSH, Lipide, BZ normal
- **Therapie: Ovulationshemmer bei zu diesem Zeitpunkt fehlendem Kinderwunsch**

Kinderwunsch bei PCOS und Anovulation

- Clomifencitrat (Serophene oder Clomid)
 - 50 mg / Tag, 3.-7. oder 5.-9. Zyklustag
 - Ggf steigern auf 100mg, 150mg
- Ggf Eskalation auf Gonadotropine sc
- Ggf In Vitro Fertilisation
- Alternativ Ovarian Drilling



Fall 1

- 36j. spontane, nicht geplante **Schwangerschaft**
- in den kommenden Jahren entwickeln sich **keine anderen assoziierten Erkrankungen, kein metabolisches Syndrom**

Fall 2

- **21j. Asylbewerberin aus Mazedonien**
- Mens alle 7 bis 8 Wochen und positiver unerfüllter Kinderwunsch
- Anamnese: 12 bis 18j. regelmässig Mens



Spezialfall Jugendliche

- Zyklusunregelmässigkeiten, klinische Zeichen des Hyperandrogenismus und PCO-Sonomorphologie der Ovarien sind viel häufiger in dieser Altersgruppe
- Es können deshalb nicht dieselben Diagnosekriterien angewendet werden.
- Akne schlechtes Zeichen, besser Hirsutismus oder Labor

Fall 2

- gynäkologisch klinisch unauffällig
- **bauchbetonte Adipositas (BMI 31)**
- Hirsutismus (Ethnie!), Akne



Adipositas

- BMI >30: 25-76%
- BMI >25: 20-90%
- Häufiger viszerale Adipositas
- Statistische Korrelation mit
 - Hyperandrogenämie allgemein
 - Zyklusstörungen allgemein
 - Insulinresistenz bei PCOS
 - Lipidstatus bei PCOS
 - Hypertonie bei PCOS

- Schlanke Frauen mit PCOS haben mehr viszerales Fett, als eine Kontrollgruppe ohne PCOS (in der PCOS-Gruppe war Androgenisierung ausdrücklich ausgeschlossen)
- Oligo-/anovulatorische Frauen mit PCOS haben mehr viszerales Fett als ovulierende und die aus der Kontrollgruppe



Hirsutismus - Konsensus

- Eflornithin lokal (Vaniqa), cave im Tierversuch embryotoxisch
- Pille mit antiandrogener Wirkung (Belara, Cypestra, Cyprelle, Diane, Elleacnelle, Feminac, Holgyeme, Ladonna, Minerva, Yasmin, Yasminelle, YAZ)
 - Für Hirsutismus Wirkung erst nach 6 Monaten zu beurteilen.
- Antiandrogene, cave Androgenisierung Föt
 - Cyproteronacetat 10mg, zusätzlich zu Pille
 - Finasteride, 5mg/d, off-label
 - Flutamide nicht in CH
 - Spironolactone 100mg/d, off-label

Fall 2

- in der Frauenklinik wird sonografisch Vd. a. PCOS gestellt
- Hormonanalysen: Oestradiol 167pmol/l, FSH 5,6 IU/l; LH 17,4 IU/l; Progesteron 5,6 nmol/l; Prolactin 0,3nmol/l; Testosteron 3,1nmol/l; Dihydrotestosteron 0,9 nmol/l; Androstendion 15 nmol/l; DHEA-S 11 micromol/l



Falls Hyperandrogenämie

- 17-OH-Progesteron zum Ausschluss Adrenogenitales Syndrom
 - $< 6 \text{ nmol/l}$ = Ausschluss sehr wahrscheinlich
 - $> 12 \text{ nmol/l}$ = Diagnose sehr wahrscheinlich
- Wenn $> 6 \text{ nmol/l}$: ACTH-Kurztest
 - 250 μg Synacthen iv, Messung nach 1h
 - $< 13 \text{ nmol/l}$ = kein Enzymdefekt
- Im Zweifel Genetik

Fall 2

- es gelingt der Patientin, das Gewicht zu reduzieren bis zu einem BMI von 25
- der Menstruationszyklus normalisiert sich
- sie bleibt kinderlos, bei rezidivierenden Adnexitiden
- 24j. Diagnose eines D.m. Typ 2 (positive Familienanamnese)

+ Kalorienzufuhr

- Kalorienverbrauch

**Speisen
Getränke**

**Muskularbeit
Wärmeabgabe
Stoffwechsel**

Ist **Kalorienzufuhr** größer
als **Kalorienabgabe** =
Gewichtszunahme

Ist **Kalorienzufuhr** kleiner
als **Kalorienabgabe** =
Gewichtsabnahme

Eine negative Kalorienbilanz entsteht, wenn der Körper
mehr Kalorien verbraucht als er zugeführt bekommt.

Abbildung: Was ist eine negative Kalorienbilanz?

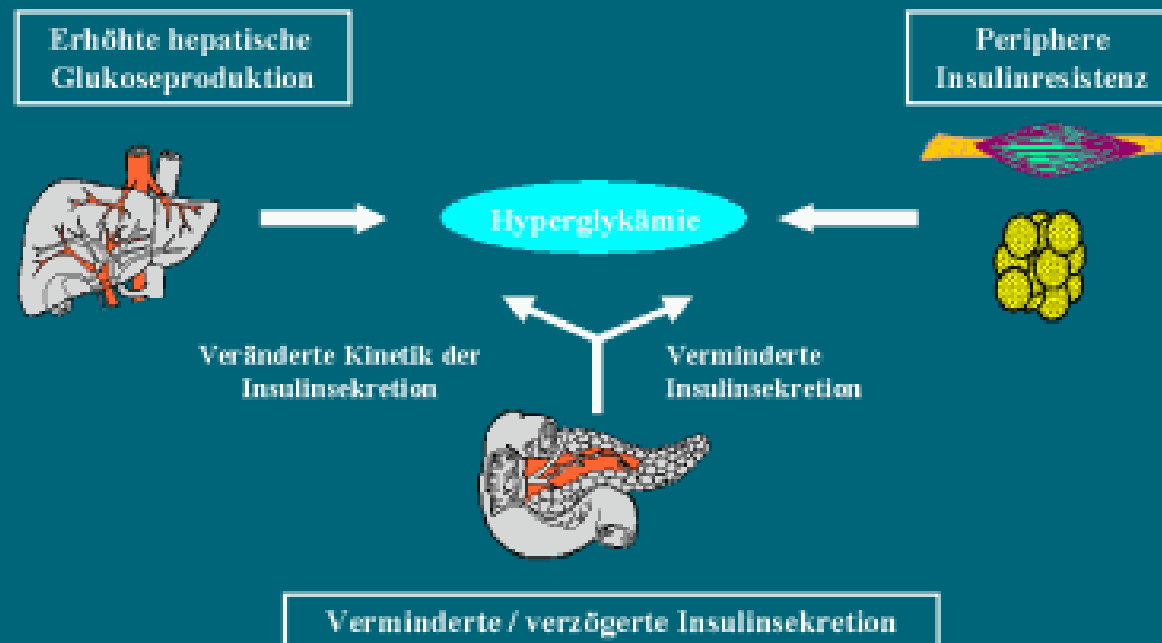
Gewichtsreduktion

- Keine klaren Regeln
- Eher low carbo als low fat Diät
- Insulinsensitizer nicht besser als life-style
- Bariatrische Chirurgie als ultima ratio
 - Cave Schwangerschaft
 - 1 Jahr warten und eher eine regulierbare Methode

Fall 2

- es gelingt der Patientin, das Gewicht zu reduzieren bis zu einem BMI von 25
- der Menstruationszyklus normalisiert sich
- sie bleibt kinderlos, bei rezidivierenden Adnexitiden
- 24j. Diagnose eines D.m. Typ 2 (positive Familienanamnese)

Pathogenese des Typ-2-Diabetes



Insulinresistenz

- erhöht bei PCOS
 - Anderer Mechanismus in Muskelzellen
- Vor allem bei hyperandrogenischen Formen mit Anovulation
- Ist ein Risikofaktor für Prädiabetes (pathologische Glucosetoleranz, pathologischen Nüchternblutzucker) und Diabetes mellitus Typ 2

Diabetes mellitus

- PCOS Risikofaktor gem International Diab Fed
- Frauen mit PCOS haben gemäss Meta-Analyse ein höheres (2-4x) Risiko für
 - pathologische Glucosetoleranz
 - Diabetes mellitus Typ 2
 - metabolisches Syndrom
- Befund am ausgeprägtesten für hyperandrogenämie und anovulatorische
- Aber:
 - Nur in Studien, wo BMI in PCOS-Gruppe höher als in Kontrollgruppe
 - keine Aussage für schlanke Frauen

Pathologische Glucosetoleranz

- Erhöhtes Risiko für
 - Kardiovaskuläre Erkrankungen
 - Diabetes mellitus Typ 2
- Empfehlung Konsensus-Konferenzen:
 - oGTT bei allen Frauen mit PCOS und Adipositas

Prävention bei pathologischer Glucosetoleranz / nüBZ

- Meta-analyse
- Hinausschieben oder Verhindern D.m.
 - Non-drug approach besser als drugs
- Gesamt Mortalität
 - Kein Unterschied non-drugs gegen drugs
- cardiovaskuläre Mortalität
 - nicht-signifikanter Vorteil für non-drugs
- Gem Autoren ev zu geringe Fallzahlen

Fall 3

- 29j. Patientin wird auf der Frauenklinik abgeklärt wegen Oligomenorrhoe nach später Menarche (19j.)
- sonografisch zeigen sich bds. vergrößerte polyzystische Ovarien

Cardiovaskuläre Krankheiten

- Keine Daten zu PCOS und Inzidenz vorhanden
- Zusammenhang zwischen Hyperandrogenismus und erhöhtem Risiko hingegen bekannt
- siehe auch Lipidprofil und PCOS, Adipositas und Diabetes

Fall 3

- Habitus schlank, vermehrter Haarwuchs im Gesicht und am Körper und Neigung zu Akne
- Labor: Geschlechtshormone im Normbereich, normaler Zuckerstoffwechsel, normale Lipidwerte

Lipidwerte

- Höhere Triglyceridwerte und tieferes HDL-Cholesterol bei PCOS-Patientinnen
- Auch Gewichts-korrigiert

cardiovascular disease und stroke

- Metaanalyse
- Risiko auf etwa das Doppelte erhöht
PCOS versus non PCOS
- Gewichtskorrigiert Zunahme noch ca 50%
- kausaler Zusammenhang unklar
- Zusammenhang mit Hyperandrogenismus
unklar
- Zusammenhang mit Fertilität und deren
Therapie unklar

Genetik

- Familiär gehäuft
- In PCOS Familien haben auch nicht Betroffene häufig höhere Androgenspiegel
- Auch Männer können höhere DHEAS-Spiegel und vermehrte Körperbehaarung bzw androgenetische Alopezie aufweisen

Fall 3

- 33j. Autoimmunthyreoiditis, nach einigen Jahren Hypothyreose
- ab 35j. regelmässige spontane Menstruationen, kein Kinderwunsch
- chronische Depression

Schilddrüse

- Kleinere Studien mit verschiedenen PCOS-Definitionen zeigen erhöhte Inzidenz von Hypothyreose und Autoimmunthyreoiditis bei PCOS

Depression

- Ein Zusammenhang zwischen PCOS und Depression, Angststörungen, schlechtem Selbstwertgefühl, psychosexueller Dysfunktion etc besteht
- Cave: Bias
- Pathophysiologie unklar, am ehesten Adipositas bedingt
- Wahrscheinlich indirekter Effekt durch Androgene, Adipositas, Morbidisierung

Endometriumcarcinom

- Metaanalyse
 - Risiko 3fach erhöht, Adipositas nicht erwähnt
- Fallkontrollstudie
 - Risiko nach BMI-Korrektur immer noch erhöht, wenn auch weniger, allerdings sehr wenig Fälle, insbesondere bei BMI <25

Weitere eher mit Adipositas verlinkte Probleme

- Schlafapnö
- Nicht-Alkoholbedingte Fettleber

Fazit und Take Home Message

- Besonders auf Frauen achten, die Zeichen des Hyperandrogenismus zeigen
- Cave Rotterdam Kriterien, diese sind wohl geeignet für die Reproduktionsmedizin, für allgemeine Belange, ist aber was das Vorhandensein des Hyperandrogenismus wichtiger
- Insbesondere bei PCOS und Adipositas auf Insulinresistenz und Diabetes mellitus screenen

- PCOS ist möglicherweise keine Entität und keine gute Diagnose.
- Die Diskussion darüber ermöglicht aber therapeutische Ansätze

Basisabklärungen

- Ausschluss anderer Ursachen
 - TSH, Prolaktin, DHEAS, freies Testosteron, 17 OH-Progesteron
- Screening
 - oGTT, Lipidprofil bei gleichzeitiger Adipositas oder anderen Risikofaktoren

Therapie

- Symptom-bezogen
- Nicht stigmatisieren
- Adipositas
 1. Life style
 2. Diät
- Hirsutismus
 1. Antiandrogene
- Zyklusstörungen
 - (antiandrogene) OH
 - Clomiphencitrat

Literatur

- Spence D. (2010) British Medical Journal 3341: 838
- Stein I.F., Leventhal M.L., (1935) Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. American Journal of Obstetrics and Gynecology 29: 181-191
- March W A, Moore K S, Reyna R, Key T J, Knochenhauer E S, Yildiz B O (2010) The prevalence of polycystic ovary syndrome in an unselected population. Human Reproduction 25: 554-551
- Teede H, Deeks A, Moran L (2010) Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. Biomed Central Medicine 8: 41
- Franks S, Berga S L (2012) Does PCOS have developmental origins? Fertility and Sterility 2012: 97: 2-5
- Duleba A J, Dokras A (2012) Is PCOS an inflammatory process? Fertility and Sterility 97: 7-12
- Hoeger K M, Oberfield S E (2012) Do women with PCOS have a unique predisposition to obesity? Fertility and Sterility 97: 13-17

- Lindholm A, Blomquist C, Bixo M, Dahlborn I, Hansson T, Poromaa I S, Buren J (2011) No difference in markers of adipose tissue inflammation between overweight women with polycystic ovary syndrome and weight-matched controls. Human Reproduction 26: 1478-1485
- Hickey M, Doherty D A, Atkinson H, Sloboda D M, Franks S, Norman R J, Hart R (2011) Clinical, ultrasound and biochemical features of polycystic ovary syndrome in adolescents: implications for diagnosis. Human Reproduction 26: 1469-1477
- Dolfing J G, Strassen C M, van Haard P M M, Wolffenbuttel B H R, Schweitzer D H (2011) Comparison of body fat content between lean women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and matched controls: less visceral fat with PCOS. Human Reproduction 26: 1495-1507
- Amato M C, Verghi M, Galluzzo A, Giordano C (2011) The oligomenorrhoeic phenotypes of polycystic ovary syndrome are characterized by a high visceral adiposity index: a likely condition of cardiometabolic risk. Human Reproduction 26: 1486-1494
- Hudecova M, Holte J, Olovsson M, Larsson A, Berne C, Poromaa I S (2011) Diabetes and impaired glucose tolerance in patients with polycystic ovary syndrome – a long term follow-up. Human Reproduction 26: 1462-1468
- Escobar-Morreale H F (2012) Surgical management of metabolic dysfunction in PCOS. Steroids 77: 312-316

- The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group (2003) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Human Reproduction 19: 41-47
- The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group (2011) Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). Human Reproduction 0: 1-27
- Balen A H, Laven J S E, Tan S-L, Dewailly D (2003) Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. Human Reproduction Update 9: 505-514
- Guastella E, Longo R A, Carmina E (2010) Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. Fertility and Sterility 94: 2197-2201
- Müller A, Schöfl C, Dittrich R, Cupisti S, Oppelt P G, Schild R L, Beckmann M W, Häberle L (2009) Thyroid-stimulating hormone is associated with insulin resistance independently of body mass index and age in women with polycystic ovary syndrome. Human Reproduction 24: 2924-2930
- Nathan D M, Davidson M B, DeFronzo R A, Heine R J, Henry R R, Pratley R, Zinman B (2007) Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance. Diabetes Care 30: 753-759
- Hopper I, Billah B, Skiba M, Krum H (2011) Prevention of diabetes and reduction in major cardiovascular events in studies of subjects with prediabetes: meta-analysis of randomised controlled clinical trials. Cardiovascular Prevention & Rehabilitation 18: 813-823

- Celik C, Abali R, Tasdemir N, Guzel S, Yuksel A, Aksu E, Yilmaz M (2012) Is subclinical hypothyroidism contributing dyslipidemia and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome? Gynecological Endocrinology 14 (Epub)
- Moran L J, Misso M L, Wild R A, Norman R J (2010) Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Human Reproduction Update, 16: 347-363
- de Groot P C M, Dekkers O M, Romijn J A, Dieben S W M, Helmerhorst F M (2011) PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. Human Reproduction Update 17: 495-500
- Haoula Z, Salman M, Atiomo W (2012) Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. Human Reproduction 27: 1327-1331
- Fearnley E J, Marquart L, Spurdle A B, Weinstein P, Webb P M (2010) Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. Cancer Causes Control 21: 2303-2308

Herzlichen Dank

- pdf-Datei
 - www.drbleichenbacher.ch/downloads/pcos.pdf