



# POLYCYSTISKT OVARIALSYNDROM

## inflammatoriska markörer i fettväv

---

Åsa Lindholm  
Institutionen för kvinnors och barns hälsa  
Uppsala universitet, Uppsala

Marie Bixo, Mats Eliasson, Tommy Olsson,  
Jonas Buren, Caroline Blomqvist, Inger  
Sundström Poromaa



# PCOS

- Prevalens 5-10%
- Ca 50% av de med PCOS är överviktiga i Sverige
- Blödningssrubbningar
- Anovulation



# Fettväv

- Fettväven är vårt största endokrina organ.
- Tillväxt av fettväv förändrar den endokrina funktionen.
- Tillväxt av fettväv ger en låggradig inflammation med cytokiner mm.



# Inflammation

- Låggradig inflammation ökar risken för atheroscleros och framtida hjärtkärlsjuka
- Vid ffa visceral bukfetma finns ökad inflammatorisk aktivitet i fettväven
- En del av dessa markörer sänker fettcellernas insulinkänslighet med risk för metabolt syndrom

**SPIRALEFFEKT**



# Inflammation och PCOS

- Få studier på PCOS patienter och inflammation.
- Visar dock ökad inflammatorisk aktivitet
  - ✱ (CRP, CAMs i blod) som är kopplat till insulinresistens.



# Fettväv och PCOS

- En stor del av kvinnor med PCOS är överviktiga (mellan 30-80% i Sverige ca 50%)
- Fettceller är involverade i metabolism och konvertering av steroidhormoner, inklusive könshormoner.
- Rapporter om högre  $5\alpha$ -reduktas aktivitet och ökad cortisonmetabolism finns i fallstudier hos kvinnor med PCOS



# Inflammatoriska markörer

ett par exempel

- TNF- $\alpha$ 
  - ✱ Tumörnekrosfaktor- $\alpha$ ; stimulerar endotelceller och fettceller att producera MCP-1. Är också involverat i utveckling av insulinresistens i fettcellen.
- MCP-1
  - ✱ Monocyt chemoattractant protein; "attraherar" monocyter att migrera till fettcellen, monocyter producerar bland annat MCP-1, TNF- $\alpha$  och MIF. Knockout möss som fått MCP-1 genen blockerad kan äta hur mycket som helst utan att bli feta.



# Imflammationsmarkörer forts.

## ■ IL-18

- ✿ interleukin 18; kopplat till hjärt-kärl sjukdomar

## ■ MIF

- ✿ makrofag migration inhibitor factor; finns det i fettväv så stannar makrofagerna kvar och producerar mer inflammatoriska markörer, ”spiraleffekt” (de lockar varandra)



# Inflammatoriska markörer forts.

## ■ 11 $\beta$ -HSD

- ✿ 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenas typ 1
- ✿ Metabolismen av kortison har betydelse för metabolt syndrom.
- ✿ enzym som katalyserar reduktionen av lokalt tillverkat inaktivt kortison till aktivt kortisol i fettväv.
- ✿ Transgena möss som överuttrycker 11 $\beta$ -HSD snabbt utvecklar abdominal fetma med insulinresistens och dyslipidemi.



# Material

- 19 överviktiga PCOS patienter varav 15 före och efter viktreduktion (8 med viktnedgång och 7 som ej gick ned i vikt/eller marginell viktnedgång).
- 20 överviktiga kontroller
- 11 smala PCOS patienter
- PCOS diagnos enligt ESHRE



# Metod

- Öppen fettvävsbiopsi i navelplan i lokalanestesi.
- Real-tids PCR
- MCP-1, IL-18 och 11-beta HSD1
- Planerar TNF- $\alpha$  och MIF, samt cd18, cd163 och CCR (makrofagmarkörer)

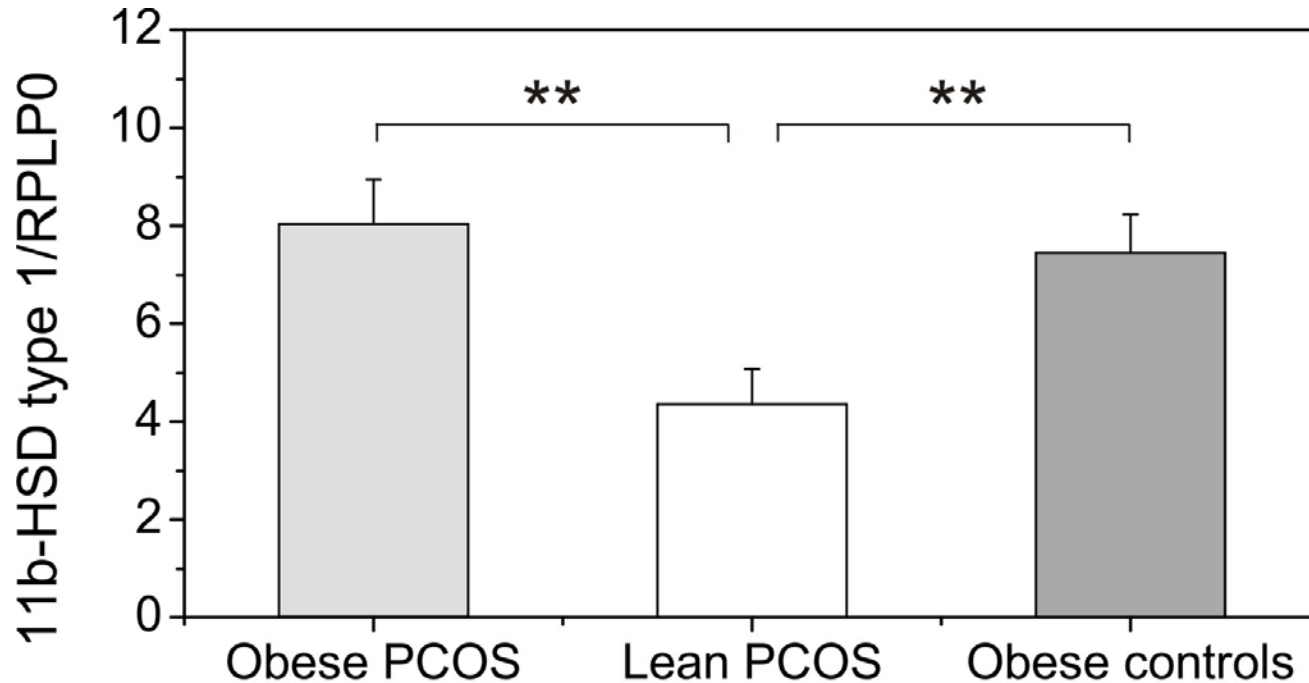


# Frågeställningar

- Skiljer sig inflammatorisk aktivitet i fettväv mellan PCOS patienter och kontroller?
- Finns det en skillnad inom PCOS gruppen beroende på vikt?
- Påverkar viktnedgång hos PCOS patienter den inflammatoriska aktiviteten i fettväven?

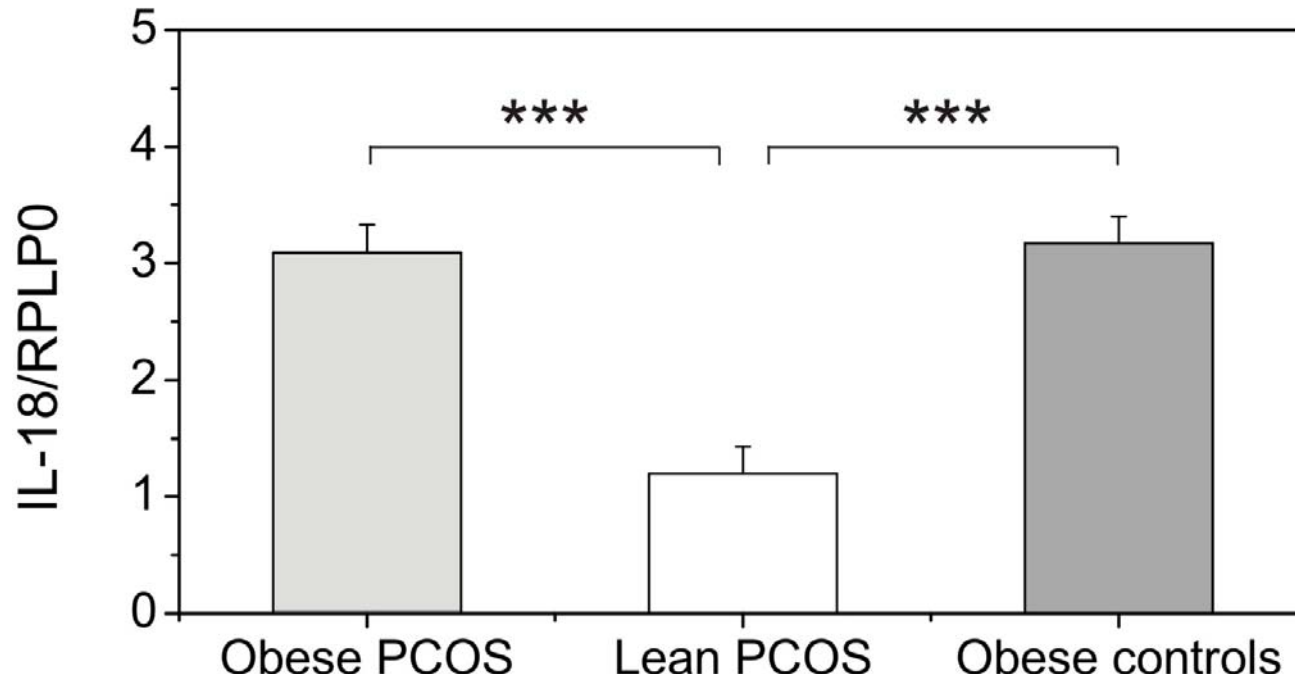


# 11- $\beta$ -HSD skiljer mot smala PCOS men ej mot kontroller



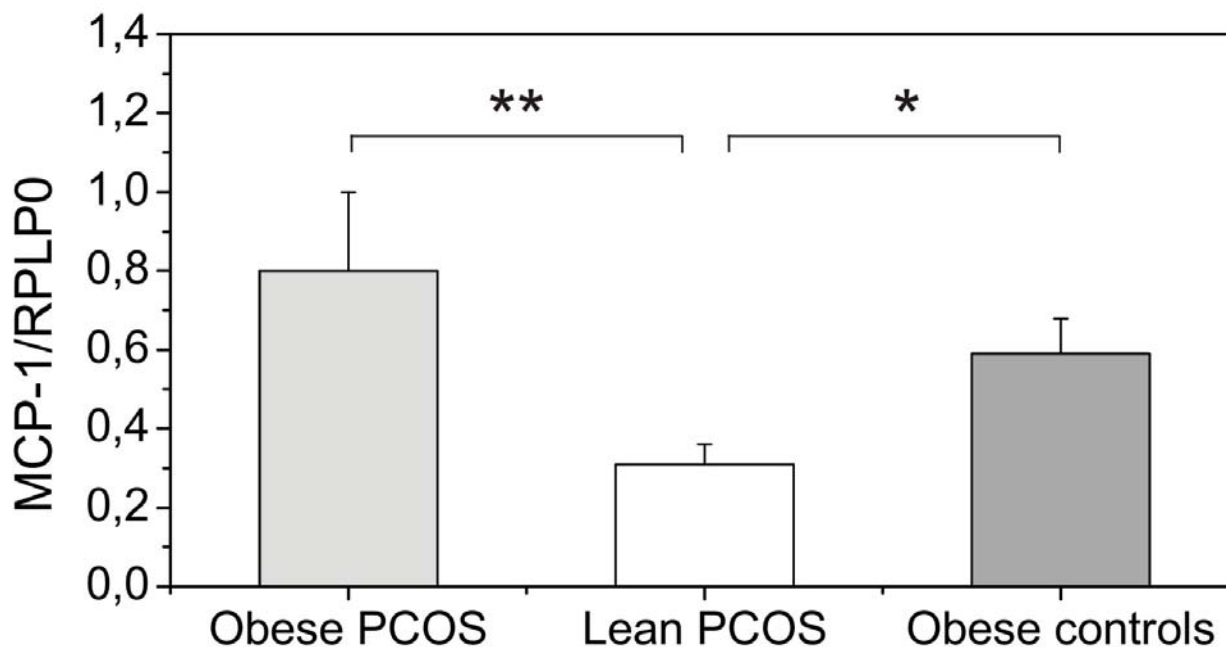


# IL-18 skiljer mot smala PCOS men ej mot kontroller





# MCP-1 skiljer mot smala PCOS men ej mot kontroller



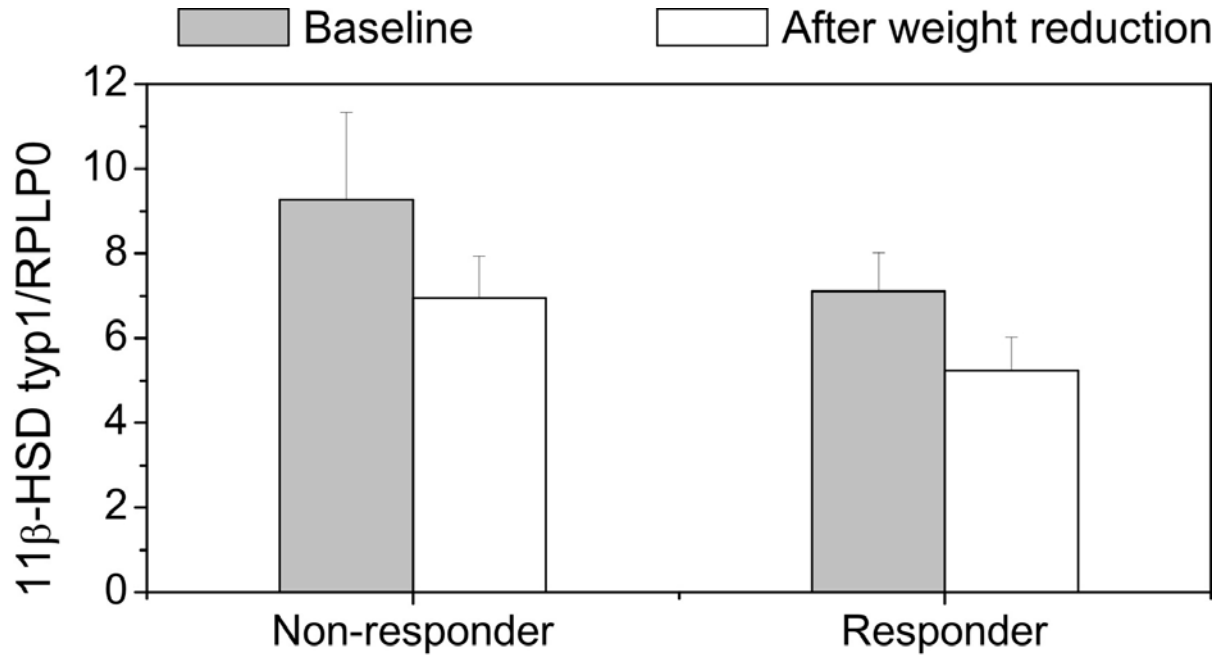


# Viktnedgång, spelar det någon roll?

- 19 överviktiga PCOS-patienter
- Reduktal/Placebo
- Jämfört responders/nonresponders oavsett typ av behandling

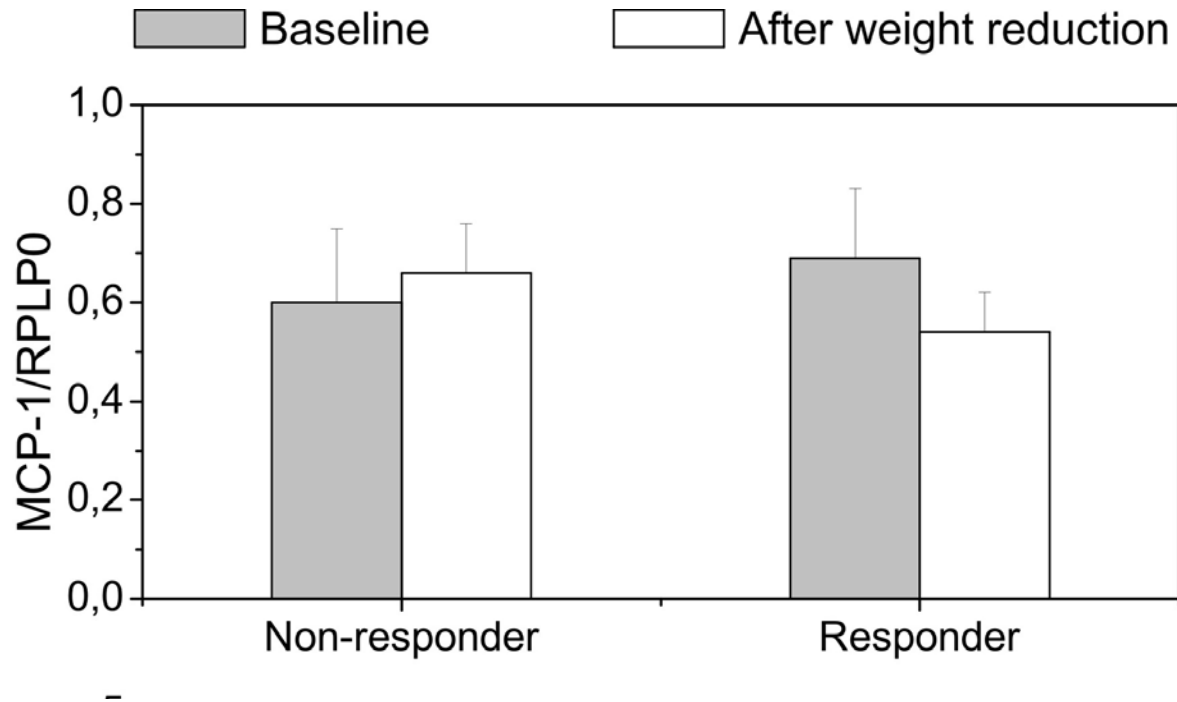


# 11- $\beta$ -HSD ingen skillnad mellan grupperna



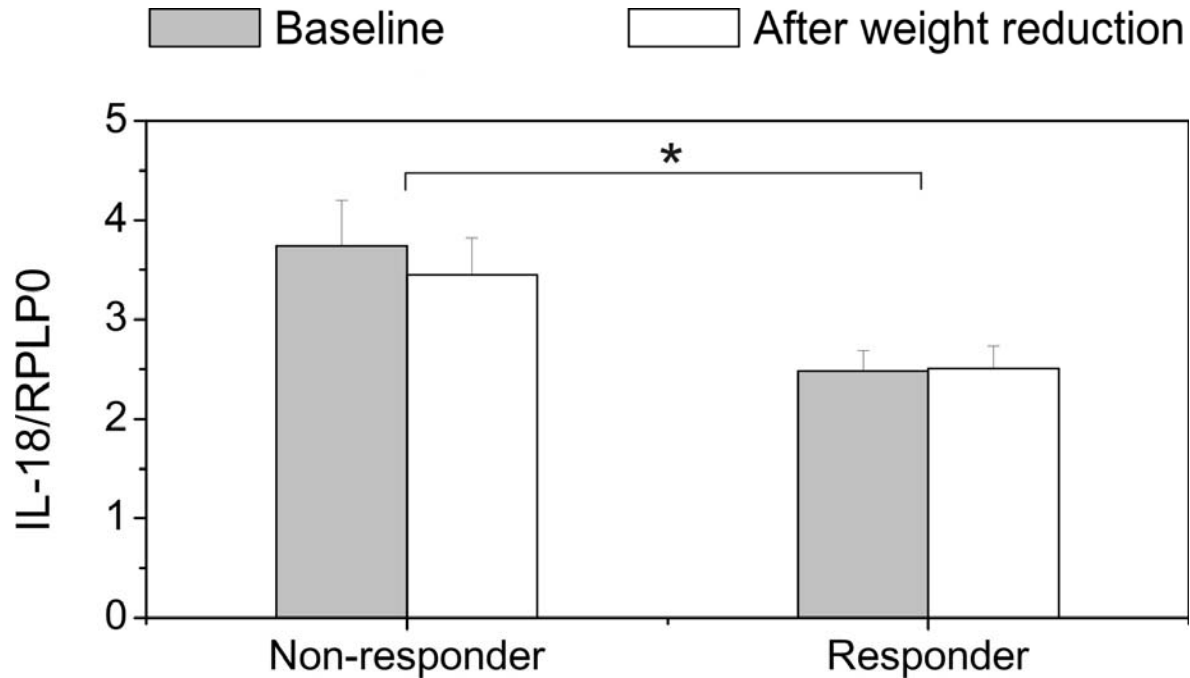


# MCP-1 ingen skillnad mellan grupperna





# IL-18 högre från start hos PCOS patienter som ej går ned i vikt





# Sammanfattningsvis, hittills

- Övervikt snarare än diagnos verkar spela roll för inflammatoriska markörer
- Smala PCOS patienter har ej ökad inflammatorisk aktivitet i fettväv
- PCOS patienter som ej gick ned i vikt hade högre IL-18 nivåer från början
- Vi ska titta vidare på övriga planerade markörer, finns skillnader trots allt?



UPPSALA  
UNIVERSITET

Kvinnors och barns hälsa

# Relaxing





# Definitioner av metabolt syndrom

WHO	NCEP	IDF	ESHRE/ASRM
Diabetes, IFG, IGT eller insulinresistens + minst två av nedanstående	Minst tre av nedanstående	Midjeomfång $\geq 80$ cm (etniskt specifikt) och minst två av nedanstående	Minst tre av nedanstående
Midja-höftkvot $>0,85$ och/eller BMI $> 30$ kg/m <sup>2</sup>	Midjeomfång $>88$ cm		Midjeomfång $> 88$ cm
Triglycerider $\geq 1,7$ mmol/l och/eller HDL $\leq 1$ mmol/l	Triglycerider $\geq 1,7$ mmol/l eller behandling	Triglycerider $\geq 1,7$ mmol/l eller behandling	Triglycerider $\geq 1,7$ mmol/l
	HDL $<1,3$ mmol/l eller behandling	HDL $<1,3$ mmol/l eller behandling	HDL $< 1,3$ mmol/l
Mikroalbuminuri, $> 20$ $\mu$ g/min	FP-glukos $\geq 5,6$ mmol/l eller behandling	FP-glukos $\geq 5,6$ mmol/l eller typ 2 diabetes	FP-glukos $\geq 6,1-7$ mmol/l och/eller patologiskt OGTT 7,8-11 mmol/l
Blodtryck $\geq 140/90$ mmHg	Blodtryck $\geq 130/85$ mmHg	Blodtryck $\geq 130/85$ mmHg	Blodtryck $\geq 130/85$ mmHg



# Definition av metabolt syndrom

- Typ 2 Diabetes eller insulinresistens + minst två av
  - ✱ Blodtryck  $\geq 140/90$
  - ✱ Triglycerider  $\geq 1,7$  mmol/l och/eller HDL  $\leq 1$  mmol/l
  - ✱ Central fetma (WH-kvot  $>85$ , kvinnor) och/eller BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>
  - ✱ Mikroalbuminuri

WHO 1999