

Polycystisk ovariesyndrom og diabetes mellitus

Sammendrag

Bakgrunn. Polycystisk ovariesyndrom er trolig den hyppigst forekommende endokrine tilstand hos kvinner i fertil alder. Syndromet samvarierer med insulinresistens, hyperinsulinemi og diabetes mellitus. I artikkelen gjennomgås sammenhengen mellom polycystisk ovariesyndrom og diabetes mellitus.

Materiale og metode. Denne systematiske oversiktsartikkelen er basert på artikler publisert etter 1985, funnet via Medline ut fra søkeordene «polycystisk ovariesyndrom» og «diabetes mellitus», egne studier og kliniske erfaringer.

Resultater. Inntil en tredel av kvinner med type 1-diabetes og kanskje halvparten av type 2-diabetikerne har polycystisk ovariesyndrom. Omvendt er det hos kvinner med polycystisk ovariesyndrom en mangedoblet forekomst av type 2-diabetes og svangerskapsdiabetes. Hos kvinner med tidligere svangerskapsdiabetes er det betydelig økt forekomst av polycystisk ovariesyndrom.

Fortolkning. Kvinner med polycystisk ovariesyndrom bør følges spesielt med tanke på utvikling av type 2-diabetes og svangerskapsdiabetes. Peroral glukosebelastning bør utføres når graviditet er påvist og i svangerskapsuke 20 og 32.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Sven M. Carlsen

sven.carlsen@ntnu.no
Institutt for samfunnsmedisin
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Medisinsk teknisk forskningssenter
7489 Trondheim
og
Medisinsk avdeling
St. Olavs Hospital

Kjell Å. Salvesen Eszter Vanky

Kvinneklinikken

Kristian J. Fougner

Endokrinologisk seksjon
Medisinsk avdeling
St. Olavs Hospital

Polycystisk ovariesyndrom forekommer hos 5–7% av kaukasiske kvinner i fertil alder (1). Forekomsten antas å være økende. Tilstanden er en viktig årsak til infertilitet. For å stille diagnosen polycystisk ovariesyndrom må minst to av tre kriterier være oppfylt (2):

- Minst ett polycystisk ovarium vurdert ved ultralydundersøkelse
- Menstruasjonsforstyrrelse i form av oligomenoré (> 35 dager/syklus eller ≤ 10 menstruasjoner/år)
- Klinisk og/eller biokjemisk hyperandrogenisme

Kliniske tegn på hyperandrogenisme er hirsutisme, akne og androgen alopeci. Med hirsutisme forstås økt kroppsbeholdning på overlepp, kinn, hake, bryst, rygg og i midtlinjen opp mot navlen. Biokjemisk hyperandrogenisme bestemmes oftest ved måling av fritt testosteron i serum eller beregnet ut fra indeksen: (testosteron/kjønnehormonbindende globulin) × 10.

Årsaken(e) til polycystisk ovariesyndrom er ukjent(e), men man antar at tilstanden både er genetisk betinget og skyldes miljøforhold. Dette er en multimetabolsk og polyendokrin tilstand. Insulinresistens og hyperinsulinemi er sentrale patogenetiske faktorer. Polycystisk ovariesyndrom kan derfor betraktes som en spesialmanifestasjon av metabolsk syndrom.

Polycystisk ovariesyndrom og insulinresistens

Gjennomgående har kvinner med polycystisk ovariesyndrom mer insulinresistens og høyere insulinnivå enn andre kvinner (1, 3, 4).

Hyperinsulinemi står sentralt i patogenesen. Insulin stimulerer androgensyntesen i binyrene (5, 6) og i ovariene (7) og hemmer syntesen av kjønnehormonbindende globulin i leveren (8). Kjønnehormonbindende globulin har stor affinitet til og bindekapasitet for testosteron. Hyperinsulinemi medfører derfor både redusert bindekapasitet for testosteron og økt totalt testosteronnivå. Dette kan føre til en flerdobling av nivået av fritt testosteron, som er androgenet med høyest biologisk aktivitet og dermed den viktigste årsaken til klinisk hyperandrogenisme (9).

Polycystiske ovarier

Hos normalt menstruerende kvinner uten diabetes mellitus eller polycystisk ovariesyndrom er det polycystiske ovarier hos ca. 20% (3, 10). Tidligere var påvisning av dette en forutsetning for å stille diagnosen polycystisk ovariesyndrom, men etter dagens definisjon ikke lenger nødvendig (2). Insulin stimulerer utviklingen av cyster i ovariene og stromaceller til vekst og deling (9, 11). Det er en positiv sammenheng mellom ovarievolum og insulinnivå ved polycystisk ovariesyndrom (3). Dersom insulinnivået reduseres tilstrekkelig, kan forandringene gå tilbake (11).

Type 1-diabetes og polycystisk ovariesyndrom

Ved type 1-diabetes er det perifer hyperinsulinemi store deler av døgnet. Dette gir økt forekomst av polycystisk ovariesyndrom.

Blant 85 spanske kvinner med type 1-diabetes hadde 19% polycystisk ovariesyndrom, dvs. en tredobling i forhold til normalbefolkningen (12). Diagnosen var basert på menstruasjonsforstyrrelser og hyperandrogenisme. Ytterligere 20% av kvinnene var



Hovedbudskap

- Det er er betydelig økt forekomst av diabetes type 2 hos kvinner med polycystisk ovariesyndrom
- Hos gravide med polycystisk ovariesyndrom er det mangedoblet forekomst av svangerskapsdiabetes. Disse bør derfor følges med peroral glukosebelastning
- Hos kvinner med diabetes, spesielt diabetes type 2, er det betydelig økt forekomst av polycystisk ovariesyndrom

hirsute, men hadde normal menstruasjon. Forekomsten av polycystisk ovariesyndrom ville trolig vært høyere dersom moderne kriterier for polycystisk ovariesyndrom var blitt brukt (2).

Verken insulinose, metabolsk kontroll, diabetesvarighet, alder ved diabetesdiagnose eller insulinregime var forskjellig hos kvinner med og uten polycystisk ovariesyndrom (12). Det var ingen sammenheng mellom insulinresistens og androgennivå, slik man ser hos ikke-diabetiske kvinner med tilstanden (12, 13).

Type 2-diabetes og polycystisk ovariesyndrom

Av premenopausale engelske type 2-diabetikere hadde 82 % polycystiske ovarier og 52 % polycystisk ovariesyndrom (14). Av 30 kvinnelige amerikanske type 2-diabetikere med gjennomsnittsalder 35 år hadde 27 % polycystisk ovariesyndrom (15). Det var ikke gjort ultralydundersøkelse av ovariene, derfor er det sannsynlig at man også i denne studien underestimerer tilstandens prevalens (2). Det er rimelig å anta at minst en tredel og kanskje nesten halvparten av type 2-diabetikerne har polycystisk ovariesyndrom.

Svangerskapsdiabetes og polycystisk ovariesyndrom

Hos nordiske kvinner med svangerskapsdiabetes i et tidligere svangerskap fant man polycystiske ovarier hos 41–44 %, mens hos kontrollkvinner med ukompliserte svangerskap gjaldt dette bare 3–7 % (16, 17). I løpet av fem år utviklet 15 % av kvinnene med tidligere svangerskapsdiabetes manifest diabetes.

Blant multietniske britiske kvinner med tidligere svangerskapsdiabetes hadde 52 % polycystiske ovarier (18), av disse hadde 47 % menstruasjonsforstyrrelser. Av kvinner uten tidligere svangerskapsdiabetes hadde 27 % polycystiske ovarier, og 21 % av disse hadde menstruasjonsforstyrrelser (18). I mindre retrospektive studier er det ikke funnet økt forekomst av tidligere svangerskapsdiabetes hos kvinner med polycystisk ovariesyndrom (19, 20).

Diabetesforekomst hos kvinner med polycystisk ovariesyndrom

Av 27 tenåringsjenter med polycystisk ovariesyndrom hadde åtte nedsatt glukosetoleranse og en diabetes mellitus. Kun to hadde fastende plasma-glukose $\geq 6,0$ mmol/l, og også normalvektige hadde nedsatt glukosetoleranse (21).

Blant amerikanske kvinner i 20-årene med polycystisk ovariesyndrom hadde 31–35 % nedsatt glukosetoleranse og 7,5–10 % diabetes mellitus (22, 23). Blant kontrollkvinnene hadde 14 % nedsatt glukosetoleranse, og ingen hadde diabetes mellitus (22). Ved nedsatt glukosetoleranse var det dårlig samsvar mellom fastende glukose og totimersverdien ved peroral glukosebe-

lastning (23). Kun 43 % av diabetestilfellene kunne identifiseres på bakgrunn av fastende glukose (22). Forekomsten av nedsatt glukosetoleranse og diabetes mellitus økte med økende alder og økende kroppsmasseindeks (22, 23).

Blant nederlandske kvinner med polycystisk ovariesyndrom hadde bare 2,3 % kjent diabetes mellitus, til tross for en gjennomsnittsalder på 38,7 år (24). I aldersgruppen 45–54 år var likevel diabetesforekomsten firedoblet i forhold til forekomsten blant jevnaldrende kvinner.

Av 121 kvinner fra middelhavslandene med polycystisk ovariesyndrom hadde 15,7 % nedsatt glukosetoleranse og 2,5 % diabetes mellitus (25). Lav fødselsvekt, tidlig menarke og hyperandrogenemi samvarierte med glukoseintoleranse. Overvektige kvinner med normal glukosetoleranse hadde raskere forverring av glukosemetabolismen (26).

Hos perimenopausale kvinner som tidligere hadde fått utført kilereseksjon for polycystisk ovariesyndrom, forelå det type 2-diabetes hos 32 %. 8 % av kontrollkvinnene hadde diabetes (27).

Blant 32-årige kvinner med polycystisk ovariesyndrom og normalt glukosestoffskifte hadde 9 % fått nedsatt glukosetoleranse og 8 % diabetes mellitus etter 6,2 år (28). Ved nedsatt glukosetoleranse initialt utviklet 54 % diabetes mellitus i samme periode (28).

Svangerskapsdiabetes hos kvinner med polycystisk ovariesyndrom

Hos 99 finske kvinner med polycystisk ovariesyndrom fant man retrospektivt at 20 % utviklet svangerskapsdiabetes (29). I en liten studie fant man 10–20 ganger mer svangerskapsdiabetes hos kvinner med tilstanden (30). Dette skjer selv om kvinner med polycystisk ovariesyndrom synes å få høyere økning i insulinsekresjon under graviditet enn andre kvinner (31). Økningen i insulinsekresjon synes å være uavhengig av om man utvikler svangerskapsdiabetes eller ikke (32). Dette antyder at graden av insulinresistens er viktigere enn insulinproduksjonen for utvikling av svangerskapsdiabetes.

Av 40 norske kvinner med polycystisk ovariesyndrom utviklet 42 % svangerskapsdiabetes. Ingen av dem hadde fastende plasma-glukose $> 5,3$ mmol/l i første trimester (33). Forekomsten av svangerskapsdiabetes er på 2–5 % i en gravid kaukasiske befolkning (34, 35). Dette antyder en tidoblet forekomst av svangerskapsdiabetes hos norske kvinner med polycystisk ovariesyndrom. Funnet harmonerer med økt forekomst av svangerskapsdiabetes hos norske kvinner med polycystisk ovariesyndrom som gjennomgikk assistert befruktning (36).

Diskusjon

Den betydelige overhyppigheten av diabetes mellitus hos kvinner med polycystisk ova-

riesyndrom er en relativt ny erkjennelse. Tilstanden bør derfor betraktes som en risikofaktor for utvikling av diabetes. Det vil ofte ved peroral glukosebelastning vise seg at kvinner med polycystisk ovariesyndrom og fastende plasma-glukose i området 5,0–7,0 mmol/l har nedsatt glukosetoleranse eller diabetes mellitus (23). Terskelen for å utføre peroral glukosebelastning bør derfor være lavere for denne gruppen enn for befolkningen generelt.

Svangerskapsdiabetes forekommer hyppig hos kvinner med polycystisk ovariesyndrom. Norske data kan tyde på en tidobling av forekomsten, og kanskje utvikler så mange som fire av ti svangerskapsdiabetes (33, 36). Tallene er usikre, men overhyppigheten er uansett betydelig. Peroral glukosebelastning bør derfor utføres rutinemessig hos kvinner med polycystisk ovariesyndrom så snart graviditet er påvist. Trolig bør dette gjentas ved 20. og 32. svangerskapsuke, selv ved tidligere negativ test. Dette gjelder også i fravær av glukosuri. Gravide med polycystisk ovariesyndrom som får påvist svangerskapsdiabetes, behandles etter vanlige retningslinjer.

Overhyppigheten av polycystisk ovariesyndrom hos type 1- og type 2-diabetikere bør innebære rutinemessig vurdering av disse kvinnene med tanke på tilstanden. Hvis en kvinne med diabetes mellitus og polycystisk ovariesyndrom ønsker seg barn, bør hun, uansett hvor godt kontrollert blodsukkernivået er, henvises til spesialist med interesse for polycystisk ovariesyndrom. Man kan forsøke metforminbehandling i 3–6 måneder før henvisning til spesialenhet for barnløshet. Dette er imidlertid ingen dokumentert behandling og bør i hvert fall hos type 1-diabetikere bare initieres av spesialist i endokrinologi med erfaring i behandling av polycystisk ovariesyndrom.

Konklusjon

Hos kvinnelige diabetikere i fertil alder er det økt forekomst av polycystisk ovariesyndrom. Dette gjelder spesielt dem med type 2-diabetes og svangerskapsdiabetes, men også kvinner med type 1-diabetes. Samtidig har kvinner med polycystisk ovariesyndrom økt risiko for å utvikle type 2-diabetes. Gravide med polycystisk ovariesyndrom bør følges med peroral glukosebelastning gjennom svangerskapet. Svangerskapsdiabetes hos kvinner med polycystisk ovariesyndrom behandles etter vanlige retningslinjer.

Manuskriptet ble godkjent 16.2. 2005.

Oppgitte interessekonflikter: *Sven M. Carlsen har fått forskningsmidler og alle forfatterne har vært med på studier der legemidler er gitt av Weifa A/S.*

Litteratur

1. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4006–11.
2. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41–7.
3. Taponen S, Ahonkallio S, Martikainen H et al. Prevalence of polycystic ovaries in women with self-reported symptoms of oligomenorrhoea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *Hum Reprod* 2004; 19: 1083–8.
4. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W et al. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity in polycystic ovarian syndrome. *Diabetes* 1989; 38: 1165–74.
5. Arslanian SA, Lewy V, Danadian K et al. Metformin therapy in obese adolescents with polycystic ovary syndrome and impaired glucose tolerance: amelioration of exaggerated adrenal response to adrenocorticotropin with reduction of insulinemia/insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1555–9.
6. la Marca A, Morgante G, Paglia T et al. Effects of metformin on adrenal steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 72: 985–9.
7. Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum Reprod* 1995; 10: 75–81.
8. Plymate SR, Matej LA, Jones RE et al. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 460–4.
9. DeClue TJ, Shah SC, Marchese M et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia induce hyperandrogenism in a young type B insulin-resistant female. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 1308–11.
10. Polson DW, Adams J, Wadsworth J et al. Polycystic ovaries – a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1: 870–2.
11. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z et al. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev* 1999; 20: 535–82.
12. Escobar-Morreale HF, Roldan B, Barrio R et al. High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4182–7.
13. Greenfield JR, Samaras K, Chisholm DJ. Insulin resistance, intra-abdominal fat, cardiovascular risk factors, and androgens in healthy young women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1036–40.
14. Conn JJ, Jacobs HS, Conway GS. The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 2000; 52: 81–6.
15. Peppard HR, Marfori J, Luono MJ et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1050–2.
16. Anttila L, Karjala K, Penttila RA et al. Polycystic ovaries in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 13–6.
17. Holte J, Gennarelli G, Wide L et al. High prevalence of polycystic ovaries and associated clinical, endocrine, and metabolic features in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 84: 1143–50.
18. Kousta E, Cela E, Lawrence N et al. The prevalence of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 501–7.
19. Haakova L, Cibula D, Rezabek K et al. Pregnancy outcome in women with PCOS and in controls matched by age and weight. *Hum Reprod* 2003; 18: 1438–41.
20. Turhan NO, Seckin NC, Aybar F et al. Assessment of glucose tolerance and pregnancy outcome of polycystic ovary patients. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 81: 163–8.
21. Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI et al. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1017–23.
22. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC et al. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 165–9.
23. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22: 141–6.
24. Elting MW, Korsen TJ, Bezemer PD et al. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod* 2001; 16: 556–60.
25. Gambineri A, Pelusi C, Manicardi E et al. Glucose intolerance in a large cohort of mediterranean women with polycystic ovary syndrome: phenotype and associated factors. *Diabetes* 2004; 53: 2353–8.
26. Wang JX, Norman RJ. Risk factors for the deterioration of glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2004; 9: 201–4.
27. Cibula D, Cifkova R, Fanta M et al. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15: 785–9.
28. Norman RJ, Masters L, Milner CR et al. Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16: 1995–8.
29. Mikola M, Hillesmaa V, Halttunen M et al. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16: 226–9.
30. Radon PA, McMahan MJ, Meyer WR. Impaired glucose tolerance in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 194–7.
31. Lanzone A, Caruso A, Di Simone N et al. Polycystic ovary disease. A risk factor for gestational diabetes? *J Reprod Med* 1995; 40: 312–6.
32. Paradisi G, Fulghesu AM, Ferrazzani S et al. Endocrine-metabolic features in women with polycystic ovary syndrome during pregnancy. *Hum Reprod* 1998; 13: 542–6.
33. Vanky E, Salvesen KA, Heimstad R et al. Metformin reduces pregnancy complications without affecting androgen levels in pregnant polycystic ovary syndrome women: results of a randomized study. *Hum Reprod* 2004; 19: 1734–40.
34. Egeland GM, Skjaerven R, Irgens LM. Birth characteristics of women who develop gestational diabetes: population based study. *BMJ* 2000; 321: 546–7.
35. Ben-Haroush A, Yogeve Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21: 103–13.
36. Bjercke S, Dale PO, Tanbo T et al. Impact of insulin resistance on pregnancy complications and outcome in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54: 94–8.