

Appendix Indledning

PCOS. Definition og afgrænsning af symptomer.

Baggrund.

Forfatter: Anne Lis Mikkelsen

Diagnostiske kriterier for PCOS har været kontroversielle. Stein & Leventhal krævede i 1935 visualisering af ovarier ved laparotomi efterfulgt af biopsi. Senere blev endokrin profil tilføjet (Franks et al., 1995) og senere igen metabolisk profil.

I England og flere europæiske lande indgik ultralydsbilledet som obligat kriterium, mens andre lande herunder USA ikke lagde vægt på dette. Den mest anvendte definition i Nordamerika blev fastsat i 1990 ved National Institutes of Health/National Institute of Child Health and Development Consensus Conference (Dunaif et al., 1992):

Hyperandrogenæmi og kronisk anovulation uden tilstedeværende specifik sygdom i æggestokke, binyrer eller hypofyse. Udenfor USA blev diagnosen baseret på ultralyd kriterier sammen med menstruations-forstyrrelser og/eller tegn på hyperandrogenisme (hirsutisme, acne eller alopecia). Ingen hormonparametre blev krævet for at stille diagnosen. Hvis polycystiske ovarier fandtes uden kliniske manifestationer blev det ikke betragtet som PCOS:

Præcis afgrænsning af syndromet er mindre vigtigt, når vi står over for valg af behandling ved bestemte symptomer, men nødvendig, når vi skal evaluere behandlingens effekt.

I maj 2003 blev der ved symposium i Rotterdam med deltagelse af repræsentanter for ESHRE og ASRM skabt konsensus om, hvad der skal til for at stille diagnosen.

PCOS er et syndrom, der kan omfatte følgende manifestationer.

1. Oligo/amenorrhea
2. Hyperandrogenisme (klinisk og/eller biokemisk)
3. Polycystisk ovarium-er ved ultralyd

Der er stor fænotypisk variation af kliniske manifestationer, idet ikke alle patienter fremtræder med samme symptomer og endokrine eller metaboliske forstyrrelser. Ved gennemgang af 200 publikationer findes følgende hyppighed af symptomer: Infertilitet (74%), hirsutisme (69%), Amenorrhea (51%), fedme (41%), virilisering (21%), insulinresistens (30%) (Laven, Obstet Gynecol Surv 2002).

Definitioner af disse begreber:

anovulation

oligo- amenorrhea eller undertiden methorrhagia

Infertilitet

ikke opnå graviditet og/eller øget abortfrekvens

Virilisering

hirsutisme (Kriterier se Ferriman et al., 1961), acne, alopecia

Overvægt /fedme

BMI > 25 betegnes overvægt, BMI > 30 som fedme.

taljemål øget (>88 cm) og hofte/talje mål mindsket (vanskeligt mål)

Ligeledes overlap af symptomer med patienter med kongenit adrenal hyperplasi og Cushing. For den enkelte kan symptomerne ændres over tid.

Symptomer ved debut omkring pubertet.

Uregelmæssige menses, vægtøgning og hirsutisme (Apter et al., 1994, Herter et al., 1996, Venturoli et al., 1995, Apter et al., 1995, Miller et al., 1999, Zhang et al., 1995, Dunaif et al., 1995).

National Institute of Health har opstillet følgende kriterier for unge kvinder mellem 14 – 19)(Dunaif et al., 1992) klinisk og biokemisk hyperandrogenisme samt 6 eller færre menstruationer på et år. Desuden udelukke 21-hydroxylasedefekt, hyperprolaktinisme eller androgen producerende tumor.

Palmet et al 2002 undersøgte 27 unge (16 år ± 1.5) og fandt, at 30% havde nedsat glucosetolerance (bedømt ved OGTT). Polycystiske ovarier ved UL er almindelige i

alderen 18 - 25 år, (33% af 230 kvinder). Prævalencen af PCOS i denne gruppe varierede mellem 8 - 26% afhængig af definitionen.

Hos unge med pubertas præcox (tilstedeværelse af pubesbehåring før 8-års alderen) er set øget risiko for hyperinsulinæmi og PCOS. Plasminogen activator inhibitor-1 kan sammen med lav fødselsvægt være en mulig markør for hvem der senere vil være i risiko for udvikling af hyperinsulinæmisk-hyperandrogenisme ved PCOS.

Endokrinologisk

Serum LH findes forhøjet hos 40-50% og testosteron hos 30-50% af kvinder med PCO ved ultralyd (Conway et al., 1989; Franks et al., 1989; Balen et al., 1995). Funktionel adrenal hyperplasi (FAH) findes ofte (40-70%) sammen med PCOS (Carnino et al., 1992).

Diagnostisk kæves forhøjet total testosteron og/eller forhøjet frit testosteron (nedsat SHBG). Forhøjet LH X 2 tidligt i follikulærfasen eller på et tilfældigt tidspunkt hos kvinder med oligo- amenorrhea indgår ikke i diagnostiske kriterier, men kan have prognostisk værdi. Forhøjet LH/FSH ratio tillægges ikke værdi, idet LH kan være forhøjet hos kvinder med FSH højt i normalområdet.

Definition af forhøjet LH og testosteron er afhængig af lokale laboratorier.

Metabolisk.

Insulinresistens

30%- 40% har nedsat glucose tolerance (Legro et al., 1999; Dunaif et al., 1997).

Hyperinsulinæmisk insulinresistens er observeret hos både slanke (Dunaif et al., 1987, Morales et al., 1996) og overvægtige voksne (Nestler and Jakubowics, 1997) og hos unge i omkring puberteten.

Der findes i dag ingen billig tilfredsstillende metode, hvormed man i klinisk praksis kan bestemme insulinresistens. Insulin clamps eller i.v. glucose tolerance test synes for kompliceret som screenings test.

Majoriteten af kvinder med PCOS og nedsat glucose tolerance har ikke forhøjet faste glucose. Derfor kan faste glucose ikke anvendes som diagnostisk test for PCOS, men nok for diabetikere.

Legro et al.,(1998) har foreslået anvendelse af glucose:insulin ratio i en enkelt fastende blodprøve. Hvis dette forhold er under 4.5, hvor glucose angives som mg/dl og insulin som mU/ml, er det med stor sandsynlighed indikator for insulin resistens og korrelerer godt til de mere besværlige tests. (Harrison online).

Det er usandsynligt, at insulinresistens vil være eneste manifestation af PCOS. Måling af se insulin kan derimod have værdi for en akkurat diagnose, ved beslutning af terapi samt muligvis ved follow-up og for research. Selv om faste glucose – insulin ratio korrelerer godt med insulin følsomhed målt med clamp teknik er det aldrig testet, hvorvidt faste glucose – insulin ratio kan bruges som prediktiv værdi for respons på behandling. Desuden er der ikke holdpunkter for at antage, at faste insulin, faste glucose eller glucose/insulin ratio er anvendelige prediktive faktorer for det ovulatoriske respons ved anvendelse af f.eks metformin. I den daglige klinik kan BMI, vægt, eller taljemål anvendes.

Fede PCOS patienter er pr. definition insulinresistente på basis af deres fedme. Graden af fedme (og dermed også hyperinsulisme) korrelerer til mangel på respons på klomifen.

Øget prævalens af type 2 diabetes

7.5 – 10% udvikler type 2 diabetes. Den øgede risiko for diabetes er størst hos fede, hvor 30 – 50% udvikler nedsat glucose tolerance eller type 2 diabetes inden de er fyldt 30 år. Omvendt findes PCOS hos 30% af type 2 diabetes.

Abnorm lipidprofil.

Øget total og LDL kolesterol/nedsat HDL kolesterol

Hos PCOS patienter ses triglycerider, total kolesterol og LDL- kolesterol forhøjet og HDL- kolesterol sænket sammenlignet med normale (Robinson et al., 1996, Norman et al., 1995, Wild et al., 1995, Holte et l., 1994, Conway et al., 1992), højere prævalens af kardiovaskulære risikofaktorer (hypertension og vaskulær sygdom), men morbiditet og mortalitet på baggrund af dette er ukendt. (Wild et al., 1997, Talbott et al., 1995, Wild et al., 1985)

PCOS må betragtes som en del af det metaboliske syndrom.

Diagnostik

Hormonelt	total og frit testosteron
	SHBG
	prolaktin, TSH
Ved mistanke om binyrelidelse	såfremt 17OHP \geq 300 ng/dl kl 7 – 9

	ACTH test med måling af 0 og 60 min 17OHP niveau
Metabolisk	cholesterol, triglycerider, HDL, LDL
gravide	faste og to timers glucose måling efter 75 g oral glucose

Differentialdiagnoser.

Diagnose	prevalens (%)
PCOS	90 – 95
adrenal 21-hydroxylase defekt	1-5
Hyperprolaktinæmi	Undertiden
Cushing	Undertiden
ekstrem insulinresistens	Sjælden
Neoplasme	ekstrem sjælden

Litteratur:

Apter D, T. Butzow, G.A. Laughlin and S.S. Yen , Metabolic features of polycystic ovary syndrome are found in adolescent girls with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* **80** (1995), pp. 2966–2973.

Apter D, T. Butzow, G.A. Laughlin and S.S. Yen , Accelerated 24-hour LH pulsatile activity in adolescent girls with ovarian hyperandrogenism: relevance to the developmental phase of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **79** (1994), pp. 119–125.

Balen, A.H., Conway, G.S., Kaltsas, G., Techatrasak, K., Manning, P.C., West, C. and Jacobs, H.S. (1995) Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum. Reprod.*, **10**, 2107–2111

Balen, A.H., Dunger, D.B. and Vessey, M.P. (1999) Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, **51**, 779–786

Conway, G.S., Honour, J.W. and Jacobs, H.S. (1989) Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, **30**, 459–470

Conway GS, R. Agrawal, D.J. Betteridge and H.S. Jacobs, Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* **37** (1992), pp. 119–125. Michelmores, K.F.,

Dunaif, A., Graf, M., Mandeli, J., Laumas, V. and Dobrjansky, A. (1987) Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **65**, 499–507.

Dunaif, J.K. Givens, F. Haseltine and G.R. Merriam *The polycystic ovary syndrome*, Blackwell Scientific, Cambridge, MA (1992).

Dunaif, J. Xia, C.B. Book, E. Schenker and Z. Tang , Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* **96** (1995), pp. 801–810.

Dunaif, A. (1997) Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr. Rev.*, **18**, 774–800.

Ehrmann, D.A., Rosenfield, R.L., Barnes, R.B., Brigell, D.F. and Sheikh, Z. (1992). Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N. Engl. J. Med.*, **327**, 157–162

Franks, S. (1989) Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin. Endocrinol. Oxf.*, **31**, 87–120.

Franks, S. (1995) Polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.*, **333**, 853–861

Ferriman D and Gallwey JD , Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* **21** (1961), pp. 1440–1447.

Fulghesu, A.M., Ciampelli, M. and Belosi, C. (2001) A new ultrasound criterion for the diagnosis of polycystic ovary syndrome: the ovarian stroma/total area ratio. *Fertil. Steril.*, **76**, 326–331.

Herter LD, J.A. Magalhaes and P.M. Spritzer , Relevance of the determination of ovarian volume in adolescent girls with menstrual disorders. *J Clin Ultrasound* **24** (1996), pp. 243–248

Holte J, T. Bergh, C. Berne and H. Lithell , Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables. *Clin Endocrinol (Oxf)* **41** (1994), pp. 463–471.

Legro, R.S., Finegood, D. and Dunaif, A. (1998) A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **83**, 2694–2698.

Legro, R.S., Kinselmann, A.R., Dodson, W.C. and Dunaif, A. (1999) 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.*, **84**, 165–169

Miller WL, The molecular basis of premature adrenarche: an hypothesis. *Acta Paediatr Suppl* **88** (1999), pp. 60–66.

Norman RJ, S.C. Masters, W. Hague, C. Beng, P. Pannall and I.X. Wang , Metabolic approaches to the subclassification of the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* **63** (1995), pp. 329–335 R.A. Wild , Obesity, lipids, cardiovascular disease and androgen excess. *Am J Med* **98** (1995), pp. 275–325.

Robinson S, A.D. Henderson, S.V. Gelding, D. Kiddy, R. Niththyananthan, A. Bush *et al.*, Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf)* **44** (1996), pp. 277–284

Sagle, M., Bishop, K., Ridley, N., Alexander, F.M., Michel, M., Bonney, R.C., Beard, R.W. and Franks, S. (1988) Recurrent early miscarriage and polycystic ovaries. *Br. Med. J.*, **297**, 1027–1028.

Venturoli S, E. Porcu, R. Fabbri, V. Pluchinotta, S. Ruggeri, S. Macrelli *et al.*, Longitudinal change of sonographic ovarian aspects and endocrine parameters in irregular cycles of adolescence. *Pediatr Res* **38** (1995), pp. 974–980.

Wild RA, Metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Endocrinol* **15** (1997), pp. 105–110.

Wild RA, P.C. Painter, P.B. Coulson, K.B. Carruth and G.B. Ranney , Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **61** (1985), pp. 946–951.

Zhang LH , H. Rodriguez, S. Ohno and W.L. Miller , Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* **92** (1995), pp. 10619–10623.

Appendix : Udredning og differentialdiagnoser ved anovulation

Udredning ved PCOS

Ditte Trolle

Anamnese

Blødningsmønster gennem årene. Fertilitets- og graviditetsproblemer. Hudproblemer. Hormonbehandling, inkl. p-piller. Anden medicinsk sygdom eller behandling. Vægtanamnese, livsstil. Genetik: Mor og søstre med samme problemer? Type 2 diabetes?

Undersøgelser

Ultralydsscanning af ovarier, se appendix A. Samtidig vurdering af endometriet. Højde, vægt og fedtfordeling (talje-hofte-ratio). Blodtryk. Vurdering af hårvækst, acne, evt. acanthosis nigricans.

Biokemi

Testosteron (frit T, eller totalt T mhp beregning af FAI (frit androgen index)), SHBG, FSH, østradiol, prolaktin, TSH, DHEAS. Fasteblodsukker, evt. glucosebelastning, særlig hos meget adipøse eller kvinder over 34.

Andre undersøgelser kan blive aktuelle, fx ved infertilitetsudredning eller klinisk mistanke om Cushing eller androgenproducerende tumor.

B2

PCOS og differential diagnoser til oligo- amenorre af andre årsager. Baggrundsafsnit og guideline

Helle Clausen

Link til Blødnings guideline, guideline vedrørende prolaktin (kommer formentlig senere), infertilitet og PCOS guideline, antikonceptions guideline.

Kvinder med PCOS har oftest debutsymptomer allerede ved menarchen, men senere debut ses. Det er sjældent at der ses primær amenorre (??%), langt hyppigst ses oligomenorre/sekundær amenorre. Enkelte piger/kvinder med PCOS har også let forhøjet prolaktin, niveauet slet ikke så højt som ved prolaktinomer. Årsagen er ikke klarlagt.

Definitioner:

Amenorre

Amenorre Inddeles traditionelt i en primær og en sekundær form:

Primær:

Piger der ved ca. 14 års alderen endnu ikke er i pubertet, dvs. menarchen er ikke indtruffet og der er ingen udvikling i de sekundære kønstræk.

Piger der ved ca. 16 års alderen ikke har fået menstruation på trods af udvikling i de sekundære kønstræk. (Speroff 2002, Novack)

Sekundær:

En kvinde der har menstrueret, men som nu i en periode mere end svarende til 3 menstruations cykli, ikke har haft menstruation eller hvis der er manglende menstruationer i over 6 måneders varighed, hvilket ofte ses ved fx PCOS.

(Speroff 2002)

Ætiologi til amenorre og differentialdiagnoser til PCOS:

Der kan være **anatomiske årsager** dvs udviklings anormalier eller agenesi i de müllerske gange, der giver anatomisk mere eller mindre oplagte årsager, til at der er amenorre (ingen udvikling af genitalia interna, eller så mangelfuldt udvikling at menstruation ikke er mulig, vagina kan mangle osv).

Lidelser lokalt i ovarierne som ændrer østrogen til værdier hvor endometriet atrofierer, eller androgen producerende tumor.

Iatrogene årsager hyppigst følger efter kemoterapi eller efter strålebehandling, men også reversible tilstande som skyldes behandling med fx psykofarmaka, eltroxin. Patienter i langvarig prednisonbehandling kan få amenorre. Kontinuerlig gestagen/ p-pillebehandling (fx endometriosebehandling eller gestagenspiral brugere). Endometriet kan være så ødelagt af udskrabninger, at det er forklaringen. Doping med androgener til atleter.

genetiske årsager (Turner 45,XO, og mosaik former med og uden y-kromosom.

Lidelser i binyrer. Der ses adrenogenitalt syndrom, 21-hydroxylasemangel = non-classical congenital adrenal hyperplasi Her ses kvinden uden sekundære kønstræk, har ofte hypertension, hypokalæmi og høj se-progesteron), galaktosæmi og (Cushing (1:1.000000)).

Thyreoidea (henvisning til DSOG's blødnings guideline, thyreoidea afsnittet) og ikke mindst

lidelser i hypofyse (fx prolaktinom, agromegali) og **hypothalamus. Sult**, ekstrem sport, ballet med **hård fysisk træning** og **stress** giver oftest reversibel amenorre. Anorexia nervosa/bulimi kvinder har hyppigt amenorre. (Speroff 2002, ACOG Practice Bulletin 2002)

Oligo /amenorre ved PCOS. (henvisning til patogenese og UL ved PCOS (definition) afsnittet):

Laboratorie data:

LH og FSH,

Et formål med at måle LH og FSH er ved lav østradiol at skelne imellem ovariel årsag eller CNS årsag. I sjældne tilfælde ses isoleret LH eller FSH forhøjelse derfor måles begge.

Androgenstatus,

Frit testosteron og bundet testosteron er hovedsagelig fra ovarierne (ca 75%), Androstendione har ca 10% potens af testosteron og produceres bl.a i ovarierne

DHEAS (dehydroepiandrosterone) er hovedsagelig (ca 90%) fra binyrerne,

SHBG (sex-hormon-binding-globulin)

Se-østradiol

Udelukke andre endokrine årsager til hyperandrogenisme:

Ved symptomer:

Prolactin (persisterende stærkt forhøjet prolaktin: CT-/MR scanning af hypofyse/sella turcica for at udelukke prolaktinom i adenohipofysen eller andre CNS-tumorer). Overvej neurokirurgisk vurdering.

TSH, thyroxin. Henvisning til DSOG's blødningsguideline, thyreoidea afsnittet.

Mb. Cushing mistanke henvis til endokrinologisk vurdering.

Fastende 17- hydroxyprogesteron (ved mistanke om 21-hydroxylase defekt)

Androgen producerende tumorer:

Der er ingen specifikke tests for androgen producerende tumorer hverken i ovarier eller binyrer. Disse sjældne tumorer findes ved hjælp af hurtig udvikling i symptomer, ekstrem høje hormon værdier og UL/CT-scanning/MR-scanning

Metaboliske undersøgelser:

Glucosebelastning

Tot Cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerider

Rekomandationer:

Udredning:

PCOS diagnosen stilles ud fra: Kliniske fund, ultralydskaning af ovarier og undersøgelse af metaboliske og hormonelle forhold (A)

Kvinder med PCOS bør screenes for glucose intolerans og dyslipidemi (A)

Kvinder med PCOS bør eventuelt screenes for 21 hydroxylase defekt (C)

Hormonproducerende tumorer udredes på specifik mistanke, og ikke rutinemæssigt ved PCOS (C)

Behandling:

Vægttab, motion og brug af metformin til at bedre hyperinsulinisme og fremme ovulationer har gunstig indflydelse på PCOS (A)

Alle kvinder med PCOS bør informeres om risiko for DM type II, øget risiko for hjerte-kar-sygdomme og om værdien af beskyttelse af endometriet med regelmæssig afstødning. (B-C)

Til behandling af hirsutisme og acne er alle almindelige p-piller tilsyneladende lige gode og beskytter endometriet ved at fremkalde regelmæssige menstruationslignende blødninger (B)

Statements:

Alle kvinder med PCOS, både slanke og adipøse kan have hyperinsulinisme, dyslipidæmi og forhøjet LH. (Ib)

50-60 % af alle PCOS kvinder er adipøse. (II)

Cirka 70 % af PCOS kvinderne har dyslipidemi. (II-III)

Differential diagnoser til PCOS bør udelukkes. (Ib)

Referenceliste:

- ACOG Practice Bulletin, Obstetrics and Gynecology 2002;100:1389-1402
- Chan RJ, et al J Clin Endocrinol Metab 1993;57:356-60
- Cibula D, et al Hum Rep 2001;16:940-44
- Creatas G, et al Int J Gynaecol Obstst 1993;42:147-53,
- Dunaif A, et al Diabetes 1989;38:1165-74;
- Hollmann, et al Hum Reprod 1996;11:1884-91.
- Holte J et al J Clin Endocrinol Metabolism 1995;80:2586-93,
- Huber –Buchholz ,et al J Clin Endocrinol Metab 1999;84:1470-4,
- Kakai I ,et al., Fert Steril 1991;56:856-62
- Kidson WJ, et al med J Aust 1998;169:537-40
- Mansfield R, et al., Fert Steril 2003;79:956-62
- Morin-Rapunen L, et al J Clin Endocrin Metabol 2003;88:148-56
- Norman RJ, Kidman WJ, Cuneo RC, Zacharin MR. Med J Aust 2001;174: 580-3
- Pasquali ,et al Clin Endocrinol 1999;4:517-27
- Rosen MP, Breitkopf DM, Nagamani M. Am J Obstet Gynecol 2003,188:158-60
- Seaman HE, e Vries CS, Farmer RDT. Hum Reprod 2003;18:522-6
- Speroff L, Glass RH, Kase NG Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Williams and Wilkins 2002)
- Talbott E, J Clin Epidemiol 1998;51:415-22
- Tapanainen JS, J Clin Endocrinol Metab 1999;84:1711-5

PCOS og ultralydkriterier.

Anne-Lis Mikkelsen, Ditte Trolle

Kriteriet for PCO-ovarie ved abdominal ultralydsscanning blev fremsat første gang af Adams (1985, 1986) og dette har været vidt udbredt siden: mere end 10 follikler på < 10 mm (2-10 mm) i et plan oftest arrangeret perifert omkring eller undertiden spredt i forstørret ekkogent stroma.

Siden har man foreslået, at transvaginal ultralyd er mere følsom, så for at stille diagnosen kræves tilstedeværelse af mindst 20 follikler (2-10 mm) i et enkelt plan (Fox et al., 1991).

Andre har ikke fundet stor forskel mellem transvaginal og transabdominal ultralydsscanning (Forqunhan et al., 1994).

Der er traditionelt foretaget en kvalitativ og kvantitativ vurdering af 3 forskellige parametre: antal og størrelse af follikler, stromamængde og -tæthed og ovarievolumen. Skønt de er relativt objektive, influeres de af erfaring og omhyggelighed hos undersøgeren (Dewailly et al., 1997), samt af ultralydsapparatet og indstillingen af dette.

Follikelantal

I henhold til Adams klassiske definition baseret på transabdominal ultralydsscanning (Adams 1986) > 10 små (2-8 mm) perifert arrangerede follikler. Nogle observatører accepterer fund af mere end 5 follikler (Yeh et al., 1987 Battaglia et al., 1999). Betydningen af > 5 , men under 10 follikler er uvis.

Ovarievolumen/ovarieareal

Et ovarieareal på $> 5.5\text{cm}^3$ uni- eller bilateralt (Dewailly et al., 1994) eller ovarievolumen på > 11 ml uni- eller bilateralt har været foreslået (Jonard et al., 2003).

Stroma

Den diagnostiske værdi af stroma har været fremhævet i nogle studier, idet øget stroma og ekkogenitet korrelerer direkte til insulin resistens, serum testosteron, BMI og hirsutisme (Franks, 1989; Pache *et al.*, 1993; Dewailly *et al.*, 1994; Kyei-Mensah *et al.*, 1996) og derfor vigtig at skelne fra det multifollikulære ovarie, med mange follikler, men sparsomt stroma.

Dette sidste ses ved amenorrhea pga fysisk aktivitet og lav vægt. Andre studier har dog ikke kunnet vise samme høje korrelation mellem stroma og serum testosteron koncentration.

Der mangler en eksakt definition af stroma, og kriteriet er subjektivt og relateret til anvendte teknik. Følgende definitioner har været foreslået: Stroma udgør $> 25\%$ af ovarievolumen (Adams et al., 1986), eller stroma indeks (Buckett et al., 1999) eller stroma/total volumen > 0.34 (Fulgesu et al., 2001).

Diagnosticeringen af PCO ved ultralyd har været vurderet såvel laparoskopisk som histologisk. Ved anvendelse af laparosopi som reference fandtes ultralyd at have en sensitivitet på 91% og en specificitet på 100% (Fox and Hull 1993).

Korrelation mellem ultralydskriterier og kliniske manifestationer.

Ved en undersøgelse af 47 kliniske PCOS patienter fandtes ultrasonisk PCO (volumen > 6.2 ml eller follikler > 10) hos 94%. (Takahashi K et al., 1995). Det kan dog være svært skarpt at adskille en patient med PCOS fra en normal kvinde alene ved ultralyd med anvendelse af kriterierne follikelantal og ovarievolumen, idet der er overlapning mellem normale og PCOS. Desuden ses ofte asymmetri af de to ovarier (50% af patienter med PCOS). Desuden har nogle kvinder med ovariel hyperandrogenisme ikke PCO ved UL (Ehrman *et al.*, 1992) og 20% af alle kvinder med PCO ved ultralyd har ikke symptomer. Derfor bør kliniske symptomer uden ultralydsfund af PCO inkludere en eller flere af de biokemiske markører.

Det har været debatteret, hvorvidt kvinder med PCO ved ultralyd, men uden kliniske manifestationer skal udredes endokrinologisk/morfologisk. Hvis PCO findes ved ultralyd har 90% kliniske symptomer eller biokemiske karakteristika for PCOS (Polson et al., 1998).

Ligeledes kan ovulatoriske kvinder med PCO have problemer med subfertilitet (Eden et al., 1989; Kousta et al., 1999) og abortus habitus pga forhøjet LH (Sagle et al 1988).

Asymptomatiske kvinder med PCO og normal vægt kan udvikle typiske kliniske symptomer ved vægtøgning. Forandringerne er reversible, og svinder ved vægtreducering (Kiddy et al., 1990; Clarke et al., 1995).

Undersøgelse af intra- og interobservatør variation

27 kvinder (18 PCOS og 9 normale) blev vurderet i to omgange af 4 undersøgere (Amer et al., 2002).

Definition PCOS: mere end 10 follikler og øget stroma og øget volumen (> 10 ml).

Mulig PCO: en men ikke alle kriterier til stede

Ikke PCO: ingen kriterier til stede.

Intra-observatør enighed: 70%. Interobservatør enighed: 51%.

Hvis man ser optimistisk på undersøgelsen og argumenterer for, at diagnosen er subjektiv og der derfor må være en vis uenighed mellem mulig og absolut PCO findes større enighed, nemlig intraobservatør enighed på 96% og interobservatør enighed på 89%. Desuden fandtes størst enighed blandt gynækologer, som arbejdede tæt sammen til daglig i fertilitetsenhed. Der synes således, at være størst enighed om fundet, hvis alle 3 faktorer forefindes eller hvis

ingen af de 3 faktorerer til stede. Derimod opstår problemet, hvis kun en eller to af kriterierne forekommer.

Ultralydkriterier efter ESHRE/ASRM-konferencen 2003

Ved Rotterdam-konferencen 2003 lykkedes det ESHRE og ASRM at skabe konsensus om diagnosen af PCOS. I kriterierne indgår ultralyddiagnosticeret PCO på lige fod med de endokrinologiske og metaboliske faktorer (The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2003).

PCO indebærer: Tilstedeværelse af 12 eller flere 2 - 9 mm store follikler i hvert ovarium, og/eller ovariestørrelse > 10 ml. Der tages ikke hensyn til folliklernes placering i stromaet eller stromaets volumen eller tæthed. Hvis der ses tegn på dominant follikel (> 10 mm) eller corpus luteum, skal undersøgelsen gentages i næste cyklus. Det er nok at et ovarium modsvarer definitionen. Kvinder med regelmæssige menstruationer bør scannes på cyklusdag 3 – 5. Kvinder med oligo/amenorre bør scannes efter en gestagenfremkaldt blødning eller på et vilkårligt tidspunkt.

Follikelantallet bør vurderes både ved længde- og tværscanning af ovariet.

Definitionen gælder ikke for kvinder, der tager p-piller.

Måling af ovarievolumen: 0,5 x længde x bredde x tykkelse.

Litteraturliste

Adams (1985, 1986)

Amer et al., 2002

Battaglia et al., 1999.

Buckett et al., 1999

Clarke et al., 1995

Dewailly et al., 1994

Eden et al., 1989

Ehrman *et al.*, 1992

Fox and Hull 1993.

Fox et al., 1991.

Forqunhan et al., 1994

Franks, 1989;

Fulgesu et al., 2001.

Jonard et al., 2003

Kiddy et all., 1990

Kousta et al., 1999

Kyei-Mensah *et al.*, 1996

Pache *et al.*, 1993

Polson *et al.*, 1998

Sagle *et al.* 1988

Takahashi K *et al.*, 1995

The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2003

Yeh *et al.*, 1987

Appendix C. Hyperandrogenisme.

C 1.

PCOS og P-piller specielt med henblik på gestagenernes forskellige funktion og bivirkninger.

Helle Clausen og Lisbeth Nilas

Formålet med at behandle PCOS patienter med p-piller er:

At opnå regelmæssig menstruationscyclus

Reducere acne og hirsutisme

Beskyttelse af endometriet

Familieplanlægning

Hæmme LH

Hæmme androgen produktionen i ovarierne.

1. Forskellige typer p-piller

Alle p-piller indeholder kunstige hormoner og i alle markedsførte p-piller er østrogen komponenten ethinyløstradiol. Effekten af ethinyløstradiol påvirkes af gestagenet der blandt andet kan modificere metabolismen af ethinyløstradiol i leveren.

Uønskede bivirkninger af p-piller, herunder påvirkning på kulhydrat og lipidstofskiftet, tromboserisiko og leverpåvirkning afhænger af østrogendosis, og generelt anbefales "lavdosis" p-piller.

Gestagener deles op i pregnaner (17-hydroxy-progesteron acetat), estraner (19-nor-testosteronderivat) og gonaner der adskiller sig fra 19-nor-testosteron ved en ethylgruppe. Drospirenon er i modsætning til de konventionelle gestagener et spironolacton derivat med gestagen effekt.

Pregnaner	Medroxyprogesteron, cyproteronacetat,
Estraner	Lynesterol, noretisteronacetat
Gonaner	Norgestrel, desogestrel, gestoden, norgestimat
Spironolacton derivat	Drospirenon

Den androgene effekt af gestagen varierer.

Gonanerne synes at have den mindste androgene effekt, og norestisteron den mest udtalte androgene effekt. Desogestrel, gestoden, norgestimat, drospirenon øger SHBG og medfører øget androgenbinding, mindre fri fraktion og færre androgene effekter.

Gestagenernes (og deres aktive metabolitter) relative lave bindings affinitet til SHBG og dermed øget koncentration af frit testosteron er medvirkende til den androgene effekt af gestagenerne. Imidlertid induceres en SHBG øgning der kompenserer for dette.

Norgestimate har den laveste displacering af testosteron fra SHBG, hvor gestoden, levonorgestrel og desogestrel har en væsentlig øget testosteron displacering. De tre gestagener er her listet efter styrken, hvormed den stiger således, at gestoden har den laveste displaceringsgrad af de tre, herefter øges med en ca. faktor 2. (Steroid 1990;55:373-5). Det er dog således, at forskellene er størst ved lave koncentrationer af SHBG, og de udlignes, når SHBG stiger til de niveauer, der er, når der gives p-pille behandling (Gynecol Obstet Invest 1989;27:151-3). Derudover gør gestagenernes kemiske struktur, at affiniteten til progesteron - og testosteron receptorerne er forskellig fra det ene stof til det andet. Levonorgestrel synes at være det, der stimulerer testosteron mest. (Gynecol Obstet Invest 1989;27:151-3)

Desogestrel, gestoden, norgestimat har kun meget lille negativ effekt på lipoproteinerne.

1 generations p-piller anvendes ikke i Danmark.

2 generations p-piller: indeholder levonorgestrel (gynatrol,malonetta,microgyn) eller norgestimat (cilest),

3 generations p-piller: desogestrel (marvelon,desorelle,mercilon,novynette) eller gestoden (gynera,minulet,harmonet,meloden).

Drospirenon (Yasmin) indeholder ikke gestagen, men et spironolaton derivat. Det har god effekt på hirsutisme. Forsigtighed ved kombination af Yasmin og spironolacton.

Derudover findes flerfase præparater hvor ethinyløstradiol indholdet veksler og gestagenkomponenten også ændres i "cyklus". Det er muligt, at det hos nogen giver bedre blødningskontrol, men effekten på acne og hirsutisme er ikke bedre end ved lavdosis p-

piller. Der er ikke ændring i SHBG ved sammenligning med monofasiske p-piller i forhold til bi- og tri fasiske p-piller med det samme gestagen. (Contraception 1990)

Derudover findes der "p-pille- plaster"(Evra®) indeholdende norelgestromin (17 decaetylnorgestimate) og "p-staven" (Implanon®) og en "p-ring" (Nuvaring®) der indeholder etonorgestrel. Gestagenspiralen indeholder levonorgestrel.

P-piller og tromboembolisk sygdom ved PCOS.

2. Generations p-piller er i epidemiologiske undersøgelser fundet at medføre mindre risiko for DVT, så en forsigtig rekommandation af 2 generations p-piller til overvægtige med åreknuder (henvisning til DSOG's antikonceptions guideline og lægemiddelkataloget 2003). Hos nogle PCOS kvinder ses forhøjet PAI-1 (plasminogen inhibitor-1) og factor V Leiden mutation hvilket kan være årsagen til den øgede tendens til DVT. DVT er hyppigst forekommende hos Diane Mite brugere, med acne, hirsutisme og/eller PCOS. (Seaman Hum Reprod 2003).

Odlind et al. har undersøgt SHBG som surrogat indikator for tromboembolisk sygdom (VTE) hos p-pillebrugere. De fandt, at p-piller med levonorgestrel havde den laveste VTE frekvens og den laveste stigning i SHBG på 50%, modsat norgestimat hvor SHBG steg 150%, gestoden og desogestrel øgede SHBG med 200-300 %; drospinerone og dinogest med 250-300 % og cyproterone med 300-400 %. Konklusionen er: Man skal udvise forsigtighed med at overvurdere 2. generations p-pillerne i forhold til 3. generations p-pillerne. Alle medfører en risiko for tromboembolisk sygdom. Risikoen er størst i de 5 første år. (Arteriol Thromb Vasc Biol 2002; 22:201-10) Lidegaard 1998,)

2. Antiandrogen effekt af visse p-piller

Cyproteronacetat (Diane Mite) har både antiandrogen og progesteron effekt

3. *Klinisk effekt*

Fedme hos PCOS kvinder påvirker den positive effekt af p-piller med norgestimat. Der ses et mindre fald i se-testosteron og SHBG end hos slanke PCOS kvinder. Desuden ses en bedring af androgen symptomerne hos de slanke og tilsvarende ses en mindre eller udebleven effekt på androgen symptomerne hos de fede. Der sås ingen ændring i LDL-cholesterol/HDL ratio hos fede. (Cibula Fert Steril 2001.)

Der er ingen undersøgelser af PCOS kvinder på p-pille behandling og motion. En finsk undersøgelse af raske kvinder har fundet, at p-piller har positiv indvirkning på den fysiske formåen hos atleter (Int J gynaecol Obstet 1977). Hos PCOS overvægtige kvinder der motionerer ses et fald i total homocystein, hvilken kan betyde mindsket risiko for tromboembolisk sygdom. (Randeve HS et al. J Clin Endocrin Metab 2002)

Norgestimat ændrer androgen produktionen signifikant, men ikke insulinfølsomheden hos slanke PCOS kvinder. Der er ingen ændring i LDL-cholesterol/HDL ratio hos slanke. (Cibula Hum Reprod 2002)

Trifasiske p-piller med norethisteron forbedrer insulin følsomheden uden at forværre lipidprofilen hos PCOS kvinder (Korytkowski J Clin Endocrinol Metab 1995)

Cyproterone acetat (Diane Mite), har antiandrogen virkning og har en reducerende effekt på hirsutisme og acne, til gengæld forværres glucoseintolerens i en let grad. (Morin-Paunen, J Clin Endocrinol Metab 2000).

Materialerne i undersøgelserne er meget små.

Kombinations behandling med Diane mite og 14 dages behandling med finasteride pr.cyklus forbedrer hirsutisme behandlingen. (Tartagni Fert Steril 2000). Se hirsutisme afsnittet.

Effekten på acne og hirsutisme indsætter første efter ca. 3 måneder og effekten ophører ved ophør med tabletterne.

Desogestrel har også hæmmende effekt på acne og hirsutisme om end der kun foreligger 2 randomiserede undersøgelser imellem Cyproterone og Desogestrel, hvor disse er lige gode med hensyn til hirsutime behandling. På grund af den bedre lipidprofil anbefales p-piller med levonorgestrel.(Creatsas Ann NY Acad Sci 2000). I den anden undersøgelse med Cyproterone og Desogestrel i randomiseret design fandt undersøgerne ingen forskel i lipiderne ved behandling med de to stoffer, kun en tendens til højere triglycerid ved Cyproterone behandling (Mastrakos Fert Steril 2002)

Effekt af p-piller på GGT

Langtidseffekt af p-pillebehandling viser, at p-pille brugere har en bedre glucosemetabolisme, idet der hos ubehandlede ses en forværring i insulinresistens og hyperinsulinisme over tid. (Pasquali Clin Endocrinol 1999)

Kombination af metformin og p-pillebehandling ser ud til at yderligere forbedre insulinsensitiviteten og yderligere nedsætte androgen niveauet hos slanke PCOS kvinder (Elter Hum Reprod 2002)

Alle p-pille undersøgelserne er præget af meget små materialestørrelser. ACOG's guidelines fra dec. 2002 (Obstet Gynecol 2002) konkluderer derfor, at man ikke kan anbefale den ene type p-piller frem for den anden.

Statements og rekommandationer:

P-piller kan anbefales til: Alle PCOS kvinder med anovulation (oligi/amenorre) hvor der ikke er andre kontraindikationer. De kan behandles indtil graviditets ønske. (A)

Specielt adipøse PCOS kvinder der bruger Diane-mite ® har øget risiko for DVT (IIb)

Kvinder med tidligere gestationel diabetes og nu i p-pillebehandling tilrådes BSx1 årligt (Ib)

PCOS kvinder kan anvende gestagenspiral (C).

Reference liste:

ACOG's guidelines fra dec. 2002 , Obstet Gynecol 2002

Cibula Hum Reprod 2002

Creatsas Ann NY Acad Sci 2000

Elter Hum Reprod 2002

Korytkowski J Clin Endocrinol Metab 1995)

Mastrakos Fert Steril 2002

Morin-Paunen, J Clin Endocrinol Metab 2000

Pasquali Clin Endocrinol 1999

Seaman Hum Reprod 2003.

Tartagni Fert Steril 2000

Phillips A, Hahn DW, Mcguire JL. Relative affinity of norgestimate and other progestin human sex hormone-binding globulin. Steroid 1990;55:373-5)

Nilsson B, von Schoultz B. Binding of levonorgestrel, noretisterone, and desogestrel to human sex hormone binding globulin and influence on free testosterone levels. Gynecol Obstet Invest 1989;27:151-3

Kuhnz W, Schutt B, Woloszczak R. Influence of changes in the concentration of sex hormone binding globulin in human serum on the protein binding of the contraceptive steroid levonorgestrel, 3-keto-desogestrel and gestogene. Gynecol Obstet Invest 1989;27:151-3

Odlind V, Milsom I, person I, Victor A. Can changes in hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined contraceptive pills ? Acta Obstet Gynecol Scand 2002;81:482-90

Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandembroucke JP. Female hormones and thrombosis. Arteriol Thromb Vasc Biol 2002; 22:201-10.

Steroid 1990;55:373-5)

Lidegaard O.P-piller og trombose. Nordisk medicin 1998;13:187-90 + 1998;113:245

Van der Vange N, Blankenstein MA, Kloosterboer HJ, Haspels AA, Thijssen JH. Effects of seven low-dose combined oral contraceptives on sex hormone binding globulin, corticosteroid binding globulin, total and free testosterone. Contraception 1990; 41:345-52.

Randeva HS, Lewandowski KC, Drzewoski J, Brooke_Wavell K, O'Callaghan C, et al. Exercise decreases plasma total homocysteine in overweight young women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrin Metab 2002;87:4496-501.

Appendix D:

PCOS : Metformin og graviditet.

Hanne Østergaard, ref: Jørgen Rungby.

Introduktion

Kvinder med PCOS har nedsat graviditetsrate og en øget abortrisiko. Det skønnes, at abortraten i 1. trimester hos kvinder med PCOS er 30-50% mod 10-15% hos normale og at 36-82% af kvinder med gentagne tidlige aborter har PCOS (Nestler JE et al, 2002).

Hyperinsulinæmi og insulin-resistens har dokumenteret betydning for forekomsten af tidlige aborter, ligesom øget morbiditet og perinatal mortalitet på grund af hyperglykæmi er velbeskrevet. Derfor er tanken om metforminbehandling af gravide med PCOS nærliggende.

Metformin er et oralt antidiabetikum i gruppen biguanider. Virkningsmekanismen er en sænkning af leverens glukoseproduktion, øget perifer glucoseoptagelse og udnyttelse, øget insulinfølsomhed i muskler og hæmning af glucoseabsorptionen fra tarmen. Herved opnås en reduktion i blodsukkerniveauet som kun kan ses hos diabetikere men ikke hos normoglykæmiske.

Konklusion:

Få og små studier hvor graviditet og udkomme sjældent er endpoint, og hvor morbiditet kun nævnes sporadisk. Desuden er der divergerende resultater med hensyn til mulig risiko for misdannelser.

Behandling med metformin til kvinder med PCOS i forbindelse med graviditet kunne tyde på:

Reduceret antal af 1. trimester aborter. (III-IV)

Reduceret antal af kvinder der udvikler gestationel diabetes. (III-IV)

Nedsat androgen niveauet og dermed den forhøjede androgen påvirkningen af fosteret. (III)

Kliniske rekommandationer/Anbefalinger:

Metformin kan ikke generelt anbefales til behandling af gravide med PCOS, da effekt og safety i de publicerede artikler ikke er tilstrækkeligt underbygget. (C-D)

Resultatet af en stor amerikansk dobbelt blind, randomiseret multicenter studie med metformin og Klomifencitrat til infertile kvinder med PCOS kan måske medføre revision af rekomandationerne. Studiet forventes påbegyndt primo 2004.

Baggrund:

Efficacy studier:

De fleste studier vedrørende metformin behandling til kvinder med PCOS har ikke graviditetsforløb, fødselsrate eller mortalitet og morbiditet som endepunkt og disse elementer er kun dårligt belyst i studierne. Der foreligger et par review artikler om emnet.

Konklusionen er:

- at der er for få studier,
- at der er for få patienter inkluderet,
- for stor variation i såvel BMI (og dermed i både insulinresistens og hyperinsulinisme),
- som i behandlingsvalg og dosis,
- samt i etniske forskelle til at kunne udlede sikre konklusioner .

En reduktion i antal 1. trimester aborter har været observeret i et par studier hvor kvinder med PCOS har fået metformin i hele eller dele af graviditeten.

I et åbent prospektivt studie blev 72 kvinder med PCOS behandlet med metformin og der var 84 graviditeter ialt. Ved sammenligning af tidligere graviditeter hos de samme kvinder før indgåelse i studiet og uden metformin behandling, blev der påvist en reduktion i antallet af 1. trimester aborter (17% vs 62%) og flere normale fødsler (63% vs 34%). (Glueck CJ et al. Hum Repr. 2002).

Lignende data blev observeret i retrospektivt studie af 65 kvinder med PCOS der fik metformin med 31, der ikke fik metformin som kontrolgruppe. Metformin behandling igennem graviditeten medførte 8,8% 1.trimester aborter mod 41,9% i kontrolgruppen. En undergruppe med tidligere abort i 1. trimester havde 11,1% abortrate med metformin mens den var 58,3% i kontrolgruppen. (Jakubowicz DJ et al. JCEM 2002).

Behandling med metformin igennem hele eller dele af graviditeten hos kvinder med PCOS viste en reduktion i antal kvinder, der udviklede gestationel diabetes. Man fandt 4% (3/68) med gestationel diabetes i metformin gruppen og 26% (9/34) i gruppen uden metformin behandling. (Glueck CJ et al. Hum Repr. 2002).

Ved en kombination af metformin behandling og diæt ses en reduktion i niveauet af insulin, insulin resistens og sekretion, i vægt, testosteron og udvikling af gestationel diabetes og man forebygger dermed den mulige viriliserende effekt af fostret på grund af det forhøjede androgen. (Glueck CJ et al. Hum Repr 2004).

Metformin dosis i ovennævnte studier var 1,5 – 2,55 g/d.

Safety:

Der er rapporteret divergerende resultater vedrørende risiko for føtale misdannelser. Erfaringen er begrænset. Der er ikke evidens for human teratogenicitet, men flere data er nødvendige.

Hos mus er beskrevet neuralrørs defekt og misdannelser af hjerte og øjne. (Miao J et al, Teratology, 1994; 49:389). Desuden en forsinket lukning af kranieuroporer, som angiveligt var en forsinkelse i lukningen snarere end en egentligt defekt, da ingen af musseungerne blev født med neuralrørsdefekt. (Denno KM, Sadler TW. Teratology, 1994).

Hos rotter er også observeret teratogenicitet (neuralrørs luknings defekt og ødem) (Shepard 1995 og Schardein 1993), og enkelte udviklede anophthalmia og anencephali. Højere doser var angiveligt embryotoksiske.(Onnis, 1984).

Der er modstridende rapporter vedr. antallet af misdannelser hos børn født af mødre, der har taget metformin i graviditeten.

De to største studier der har omtalt graviditetsresultatet i PCOS behandlet med metformin repræsenterer i alt 128 fødte børn. Studierne var ukontrollerede. Konklusionen er, at metformin antageligt er sikkert at give i graviditeten og uden prænatale, perinatale eller postnatale komplikationer end forventet i forhold til ubehandlede. I en serie af 62 graviditeter (Jacubowicz et al, 2002) fandt man achondrodysplasi hos et barn. Derudover fandt man ingen tegn til teratogenicitet. I et af studierne fulgte man børnene indtil 6 mdr.'s alderen og fandt normal udvikling. (Glueck CJ et al. Hum Repr. 2002).

I modsætning til dette har man hos overvægtige kvinder behandlet med metformin i 2. og 3. trimester for type 2-diabetes observeret enkelte børn født med misdannelser såsom hjertefejl og sacral agenesi. Årsagen var angiveligt dårlig glucosekontrol. (Coetzee RJ et al, 1979).

Myndighederne i USA, Australien, England og Danmark kan ikke på nuværende tidspunkt anbefale metformin til behandling af gravide, da der ikke foreligger tilstrækkelig dokumentation for sikkerhed for fostret og da teratogen effekt ikke kan udelukkes (se appendix efter litteraturlisten til dette manuskript).

Konklusion:

Det sikreste på nuværende tidspunkt synes at være i det mindste at afvente resultatet af et stort amerikansk dobbeltblindt, randomiseret multicenter studie med metformin og Klomifencitrat til infertile kvinder med PCOS. Hovedeffektparameteren er antal levende fødte. Derudover ses på antallet af enkelt graviditeter, abortrate, tid inden opnåelse af graviditet og ovulationsrate. Endeligt undersøges sikkerheden for moder og barn. Studiet forventes påbegyndt primo 2004.

Indtil resultatet foreligger, kan metformin FORTSAT ikke anbefales generelt til PCOS i graviditeten på et dokumenteret, sikkert grundlag. (Harborne L et al. Lancet 2003 (review artikel)).

1. Litteraturliste:

Coetzee EJ, Jackson WP, 1984. Diabetologia, 1979;16(4):241-5.

Denno KM, Sadler TW. Teratology, 1994; 49(4):260-6.

Drugs in pregnancy and lactation, 6.ed, Briggs, Freeman og Yaffe:

Glueck CJ et al. Hum Repr. 2002;17(11): 2858-64.

Glueck CJ et al. Hum Repr. 2004;19(3): 510-521.

Harborne L et al. Lancet 2003;361:1894-1901 (review artikel)

Jakubowicz DJ et al. JCEM 2002; 87(2):524-9.

Lord JM et al. BMJ. 2003;327:951-55.

Miao J et al, 1994; Teratology; 49:389

Nestler JE et al. Fertil Steril 2002;77(2):209-215. (review)

Onnis A et al. The biochemical effect ogf drugs i pregnancy. Vol. 2, 1984:179 (citat fra Drugs in pregnancy and lactation, 6.ed, Briggs, Freeman og Yaffe).

Schardein JL. Chemically Induced Birth Defects. 2nd ed. 1993:417-8 (citat fra Drugs in pregnancy and lactation, 6.ed, Briggs, Freeman og Yaffe).

Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 8th ed. 1995:270 (citat fra Drugs in pregnancy and lactation, 6.ed, Briggs, Freeman og Yaffe).

Appendix:

Rekommandationer i andre lande:

USA:

Metformin er i følge FDA (Food and Drug Administration, USA) i Kategori B, det vil sige:
"Animal studies do not indicate a risk to the fetus; however, there are no adequate, well-controlled studies in pregnant women.

OR

Animal studies have shown an adverse effect on the fetus but adequate, well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus. Despite the animal findings, the possibility of fetal harm appears remote, if used during pregnancy."

Australien:

I følge ADEC (Australian Drug Evaluation Committee) er det kategori C, dvs.:

"Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details."

Rekommandationer i DK:

Baseret på dyreforsøgene har man fra Lægemiddelstyrelsens side anbefalet følgende i Lægemiddelkataloget: Teratogent i dyreforsøg. Modstridende resultater vedr. human teratogenicitet. Risiko for svær hypoglycæmi hos nyfødte. Bør så vidt muligt ikke anvendes under graviditet.

Metformin produktresumé: Ingen forandringer i dyreforsøg (mus og kaniner). Anbefales dog fortsat ikke til behandling af gravide.

Appendix E:

E1 patofysiologi af Lisbeth Nilas og Susanne Greisen

E2 prognose Lisbeth Nilas, Ulla Breth Knudsen, Ditte Trolle

E3 genetik Michael Busk Sørensen

E1. PCOS – Patofysiologi

Lisbeth Nilas, Susanne Greisen.

Indledning:

Den patofysiologiske mekanisme bag PCOS er fortsat delvist ukendt og der er fremsat flere teorier om årsagen til PCOS:

- En hypofysær/hypothalamisk sygdom – med abnorm GnRH sekretion og ikke mindst øget gonadotropin sekretion.
- En ovariel sygdom hvor hyperandrogenismen er det centrale element.
- En endokrinologisk sygdom, hvor hyperinsulinæmi og insulinresistens (IR) er centrale for udviklingen af PCOS og direkte ansvarlige for den øgede ovarielle androgenproduktion
- En livsstilssygdom som fremkaldes eller forværres af høj lipidindtagelse

De kliniske manifestationer af PCOS begynder ved puberteten eller senere. En hyperpulsativ gonadotropin sekretion medfører høj LH produktion. LH's effekt i ovariet potentières af insulin og forstærkes af IGF-I og medfører øget androgenproduktionen i thecacellerne. Insulin reducerer samtidig IGF-BP og SHBG og medfører øget mængde frit hormon.

Vurderingen af betydningen af de forskellige mulige patogenetiske mekanismer vanskeliggøres af en høj grad af interaktion mellem de forskellige organsystemer og ofte en tendens til selvforstærkende effekt af de metaboliske abnormaliteter.

Genetik

Arvelige forhold har antagelig betydning for udvikling af PCOS. Der er både holdepunkter for en dominant arvelig sygdom med variabel penetrans (Legro RS 1998) og for en

multigenetisk sygdom hvis ekspresion påvirkes af ydre faktorer herunder adipositas (Hardie LJ 1996).

Molekylærbiologi

Det er vist at serinfosforyleringen af både insulinreceptoren og af P450c17 enzymerne (ovariets steroidgenese) kan skyldes en enkelt gen defekt og er en mulig forklaring på sammenhængen mellem PCOS og insulinresistens (IR). Andre teorier er mutationer i insulinreceptorgenet, insulinreceptorsubstratet (IRS-1) eller defekt intracellulær glucosetransport (Urbanek M 1999). Mutationer udgør 5-10% af PCOS tilfældene.

Kongenit.

Måske begynder PCOS intrauterint. En congenit enzymdefekt kan medføre at de føtale androgener påvirker den føtale genexpression – herunder serinfosforyleringen af cAMP. Hyperandrogenisme hos mater giver ikke i sig selv føtal påvirkning (McClamrock HD 1992).

Central defekt

Kvinder med PCOS har ofte en ændret sekretion af GnRH – men det er uafklaret om defekten er primær eller sekundær.

PCOS er karakteriseret ved øget LH bioaktivitet, nedsat FSH og øget LH /FSH ratio.

De fleste patienter med PCOS har forhøjet LH koncentration som er negativt korreleret til graden af adipositas, men svært overvægtige kvinder med PCOS kan have normal LH.

Desuden er der hos nogle PCOS patienter påvist flere isoformer af LH (Berga SL 1993).

Toniske østrogener (og øget frie koncentrationer af østrogen pga lav SHBG) øger den hypofysære sensitivitet over for GnRH medførende øget GnRH medieret amplitude og frekvens af den pulsative LH frigørelse (Cheung AP 1997). Den tonisk østrogenproduktion udøver negativ feedback på FSH og dermed ovulationen, samt positiv feedback på LH - en circulus vitiosus.

Ovariet

Høj LH og kontinuerlig tonisk lav FSH medfører øget ovariel produktion af androgener og øget perifer aromatisering af androgen til østrogen, nedsat SHBG og øgede frie hormonkoncentrationer.

Der synes imidlertid også at være en "intrinsic" forstyrrelse i ovariet med f.eks. øget androgen response efter hCG stimulation. In vitro undersøgelser har tilsvarende påvist øget basal og LH stimuleret androstendion produktion i PCOS ovarier (Gilling-Smith C 1994).

I granulosa celler er der påvist nedsat delings aktivitet og nedsat aromatase aktivitet, hvilket afspejler en lav FSH aktivitet. Der er dog fundet normale niveauer af FSH i PCOS folliklerne, så det er muligt at andre faktorer spiller ind og hæmmer FSH aktiviteten, f.eks. det høje androgen niveau.

Desuden synes granulosa cellerne at opnå LH følsomheden tidligere i cyklus ved PCOS, og dermed præmatur luteinisering (Hillier SG 1994). Dette kan medvirke til at bremse follikelvæksten.

Støttende for teorien om ovariets centrale betydning er, at kileresektion eller punktbrænding af ovarierne ofte medfører bedring, eller en eventuel normalisering af steroidhormonerne og efterfølgende ovulation.

Insulinresistens

IR findes hos 10-25% af befolkningen afhængig af graden af adipositas.

IR med høj cirkulerende insulinkoncentrationer og perifer insulinresistens synes at spille en central rolle i patogenesen bag PCOS. Selvom den tætte sammenhæng mellem hyperandrogenæmi og insulinresistens ved PCOS er velkendt, er årsag / virknings relationen uafklaret (Poretsky L 1991). Det er vist at androgen administration inducerer moderat insulinresistens (Billiar 1987), men meget mindre udtalt end det ses ved PCOS. Desuden er der studier som har vist at insulinresistens persisterer hos kvinder med PCOS hvor man eliminerer hyperandrogenæmien ved brug af GnRH agonist (Poretsky 1991, Geffner 1986). Disse resultater taler imod at hyperandrogenæmi skulle være årsagen til insulin resistens ved PCOS.

Det er også undersøgt hvorvidt hyperinsulinæmi kan inducere hyperandrogenæmi, og flere studier har vist, at farmakologisk reduktion af hyperinsulinæmi med insulin sensitizers som metformin, signifikant sænker androgen niveauet (McClamrock 1992, Diamanti-Kandrakis 1998). Desuden har in vitro studier vist at insulin stimulerer den ovarielle androgen produktion (Gilling-Smith 1994). In vivo er resultaterne imidlertid mere usikre og man har ikke kunnet vise effekt af insulin på androgen produktionen (Nestler 1991).

IR i muskelceller og fedtceller kan påvises hos de fleste patienter med PCOS (Dunaif 1997), mens insulins effekt i ovariet synes bevaret. Hos patienter med PCOS er der både påvist ændret produktion og clearance af insulin og nogle studier tyder desuden på en betacelle dysfunktion i pancreas.

Insulin virker på flere niveauer

Systemisk:

-Insulin reducerer SHBG og medfører øget fraktion af frie androgener

-Insulin reducerer IGF bindingsproteiner (IGFBP) i lever og ovarium – medfører øget IGF-1 aktivitet

-Insulin påvirker hypofysens LH sekretion efter GnRH stimulation

I ovariet:

-Insulin har en gonadotrop effekt i ovariet og potenserer den ovarielle LH-stimulerede androgenproduktion i thecacellerne (Barbieri 1984), og østrogenproduktion i granulocellerne (Willis 1996).

IGF-1

Kvinder med PCOS har et forhøjet niveau af IGF-1 i blodet, mens koncentrationen i folliklerne er ikke øget.

IGF-1 produceres i bl.a. i ovariet og der findes IGF-1 receptorer både i theca og granulosa celler. In vitro studier har vist at IGF-1 stimulerer både østrogen og androgen produktionen i ovariet. Virkningen af IGF-1 reguleres af IGFBP I-VI. Insulin og androgen hæmmer IGFBP –I produktionen i granuloceller, mens det stimulerer produktionen af IGFBP-II og IV. Dette stemmer overens med, at man i normale follikler finder et højt niveau af IGFBP-I, mens man i PCOS follikler finder et lavt niveau af IGFBP-I og et højt niveau af IGFBP-II og IV. Hvorvidt denne ændrede IGFBP profil og dermed ændrede IGF-1 aktivitet er medvirkende til den manglende follikeludvikling ved PCOS er endnu uafklaret.

Binyrebarkfunktionen

Ved PCOS foreligger ofte en samtidig øget adrenal androgenproduktion. Også her er mekanismerne delvist ukendte, men mulige forklaringer er øget sensitivitet i hypofysen for CRH, et faciliteret ACTH response via høj insulinkoncentration og eventuelle interleukiner og en øget aktivitet af 11beta-hydroxy-dehydrogenase.

Leveren

Patienter med PCOS har lav SHBG - især de meget adipøse patienter – sekundært til høj insulin og øget biotilgængelighed af steroider.

SHBG – der syntetiseres i leveren og er bindingsproten for steroid (testosteron og østradiol) medvirker til patogenesen:

SHBG øges af østrogen, kortisol, væksthormon og nedsættes af androgener, insulin, prolaktin, IGF-1 og af høj lipidindtagelse.

Leptin

Leptin er associeret med overvægt og infertilitet hos mus. Det er foreslået, at leptin kan medvirke til patogenesen ved PCOS, men undersøgelser har vist, at den perifere koncentration af leptin er identiske hos PCOS patienter og vægtmatchede kontroller (Remsberg 2002).

Leptin har en central stimulerende og en perifert inhiberende effekt på ovariefunktionen.

Leptin receptorer påvist i follikelvæske og ovarievæv. Lav follikelvæske leptin er en prediktor for graviditetschance både hos normale og PCOS (Mantzoros 2000). Høj ovariel leptin medvirker til infertilitet ved adipositas.

Betydningen af adipositas

Både IR og hyperinsulinæmien forværres af adipositas. Øget mængde fedtvæv medfører øget androgen produktion og øget østrogen produktion på grund af øget aromataseaktivitet. Normalt balancerer androgen produktion og clearance, og der er ikke en generel øget perifer androgenproduktion ved adipositas.

Hyperandrogenismen har betydning for udvikling af IR og fedtfordeling med abdominal adipositas.

Hyperandrogenisme medfører øget frigørelse af FFA, som medfører IR.

Ved hyperandrogenisme ændres strukturen af muskelcellen med en reduktion af insulinsensitive og en øgning af insulinresistente muskelfibre og hæmmet glycogen syntase.

Kostens betydning

Der er sammenhæng mellem PCOS, abdominal fedme og kostens mængde og sammensætning.

Kostens rolle er ikke helt afklaret men øget mængde FFA og nedsat indtagelse af fibre øger androgenkoncentrationen – delvist ved reduktion af SHBG ved indtagelse af lipider. Adipositas kan inducere IR ved øget mængde af metabolitter fra især FFA som påvirker effekten og metaboliseringen af insulin. Der synes også at være en sammenhæng mellem IR og adipositas via TNF-alfa og leptin, som begge produceres i fedtvæv. TNF-alfa påvirker igen serin fosforyleringen af IRS. Samlet set er det kalorieindtaget der bestemmer kropsvægten.

Referencer.

Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and theca. *Obstet.Gynecol.* 1984;64:73S-80S.

McClamrock HD, Adashi EY. Gestational hyperandrogenism. *Fertil.Steril.* 1992;57:257-274.

Berga SL, Guzick DS, Winters SJ. Increased luteinizing hormone and alpha-subunit secretion in women with hyperandrogenic anovulation. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1993;77:895-901.

Billiar RB, Richardson D, Schwartz R, Posner B, Little B. Effect of chronically elevated androgen or estrogen on the glucose tolerance test and insulin response in female rhesus monkeys. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1987;157:1297-1302.

Cheung AP, Lu JK, Chang RJ. Pulsatile gonadotrophin secretion in women with polycystic ovary syndrome after gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment. *Hum.Reprod.* 1997;12:1156-1164.

Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Tsianateli T, Bergiele A. Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Eur.J.Endocrinol.* 1998;138:269-274.

Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr.Rev.* 1997;18:774-800.

Geffner ME, Kaplan SA, Bersch N, Golde DW, Landaw EM, Chang RJ. Persistence of insulin resistance in polycystic ovarian disease after inhibition of ovarian steroid secretion. *Fertil.Steril.* 1986;45:327-333.

Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1994;79:1158-1165.

Giudic LC. Insulin-like growth factors and ovarian follicular development. *Endocr.Rev.* 1992;13:641-669.

Hardie LJ, Rayner DV, Holmes S, Trayhurn P. Circulating leptin levels are modulated by fasting, cold exposure and insulin administration in lean but not Zucker (fa/fa) rats as measured by ELISA. *Biochem.Biophys.Res.Comm.* 1996;223:660-665.

Hillier SG. Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis. *Hum.Reprod.* 1994;9:188-191.

Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc.Natl Acad Sci.U.S.A.* 1998;95:14956-14960.

Mantzoros CS, Cramer DW, Liberman RF, Barbieri RL. Predictive value of serum and follicular fluid leptin concentrations during assisted reproductive cycles in normal women and in women with the polycystic ovarian syndrome. *Hum.Reprod.* 2000.Mar.;15.(3.):539.-44. 15:539-544.

Nestler JE, Strauss JF. Insulin as an effector of human ovarian and adrenal steroid metabolism. *Endocrinol.Metab.Clin.North Am.* 1991;20:807-823.

Poretsky L. On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states. *Endocr.Rev.* 1991;12:3-13.

Remsberg KE, Talbott EO, Zborowski JV, Evans RW, McHugh-Pemu K. Evidence for competing effects of body mass, hyperinsulinemia, insulin resistance, and androgens on leptin levels among lean, overweight, and obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil.Steril.* 2002.Sep.;78.(3.):479.-86.

Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, Azziz R, Ehrmann DA, Norman RJ, Strauss JF, Spielman RS, Dunaif A. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc.Natl Acad Sci.U.S.A.* 1999;96:8573-8578.

Willis D, Mason H, Gilling-Smith C, Franks S. Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1996;81:302-309.

E2.

PCOS – Prognose
Lisbeth Nilas, Ulla Breth Knudsen, Ditte Trolle

Baggrund

Ved PCOS foreligger hyppigt insulin-resistens (IR) som ofte er ledsaget af metaboliske forstyrrelser som glucoseintolerance, hyperinsulinæmi, diabetes, dyslipidæmi og central adipositas. Mellem 50 og 80% af PCOS patienter er adipøse.

Nogle studier finder en øget hyppighed af hypertension og andre ændringer i koagulation/fibrinolyse hos PCOS. I normalbefolkningen er disse metaboliske forandringer associeret med øget risiko for iskæmisk hjertekarsygdom. Hos kvinder med PCOS er der ikke påvist øget mortalitet eller øget kardiovaskulær morbiditet. Det er derfor uafklaret om risikofaktorer for CVD har samme betydning hos kvinder med PCOS eller om effekten moduleres f.eks af de øvrige endokrinologiske forandringer. Livsstilsfaktorer og medikamentel behandling kan ændre de metaboliske forstyrrelser ved PCOS, mens der ikke foreligger studier med tilstrækkelig styrke til at påvise effekt af sådanne interventioner på risikoen for senkomplikationer.

Mens der er talrige undersøgelser af prævalensen af metaboliske forstyrrelser hos kvinder med PCOS i den fertile alder, er der kun enkelte retrospektive kohorteundersøgelser som belyser incidensen. Sammenligning af studier vanskeliggøres af manglende konsensus om definitionen af PCOS, varierende definitioner gennem årene, uensartede populationer og små materialer.

Kvinder med PCOS har ofte anovulation. Ved høj tonisk østrogen produktion øges risikoen for endometriehyperplasi og endometriecancer og risikoen for endometrialcancer menes at være øget ved PCOS.

Dette afsnit belyser om kvinder med PCOS har øget risiko for langtidskomplikationer især i form af hjertekarsygdom og endometriecancer.

Litteraturgennemgang

Betydningen af alder

I normalbefolkningen øges risikoen for diabetes og hypertension med stigende BMI og stigende alder. Hos kvinder med PCOS findes en tendens til spontan bedring af den endokrinologiske profil med alderen – antagelig på grund af den aftagende follikelreserve i ovarierne. Der er f.eks. beskrevet aftagende hyppighed af menstruationsforstyrrelser (Etling 2000) og lavere androgenkoncentrationer med alderen (Winthers 2000). I hvilken grad denne bedring opvejer alderens betydning er uafklaret og det er dermed uafklaret om den relative risiko for metaboliske forstyrrelser ændres med alderen hos kvinder med PCOS. Kun enkelte studier har set på den relative risiko i forskellige aldersintervaller hos kvinder i den fertile periode og der foreligger meget begrænsede studier af postmenopausale kvinder med PCOS.

I forhold til normalbefolkningen findes relativt højere LDL og total kolesterol hos kvinder med PCOS under 45 år, men kun små forskelle hos PCOS kvinder over 40 år. Hos kvinder med tidligere diagnosticeret PCOS finder Dahlgren (1992) at forstyrrelserne i lipid og glucosemetabolismen persisterer i 40-59 års alderen.

Etling 2001 finder større overhyppighed af diabetes i aldersgruppen 45-55 år end hos 10 år yngre PCOS kvinder. Det metaboliske syndrom er karakteriseret ved forhøjet triglycerid og lavt HDL.

Insulin-resistens, nedsat glucosetolerans og diabetes.

Tværsnitsundersøgelser:

Insulinresistens (IR) findes hos 50-70% med PCOS, med højst hyppighed, ca 75% hos adipøse PCOS patienter mod 10-25% i normalbefolkningen. IR opstår uafhængigt af adipositas, mens adipositas forværrer hyperinsulinæmien.

Glucoseintolerans findes hos ca 10% af normalvægtige PCOS patienter og hos 20-35% med adipositas.

Hyppigheden af diabetes angives hyppigst til 7-10% varierende fra få procent hos normalvægtige til ca 10% hos adipøse. (Wild et al, 2000; Cibula et al, 2000, Legro 1999).

Nogle studier finder højere prævalenser (Ehrmann 1999: 10% diabetes, 35% nedsat GGT, Legro 1999 10% diabetes i aldersgruppen 25-35 mod 21% i aldersgruppen 35-40) og andre lavere hyppighed (Ciampelle 1999: Ingen øget hyppighed af diabetes, nedsat GGT hos 15% af de adipøse insulinresistente kvinder med PCOS – ikke øget hyppighed hos normalvægtige PCO patienter).). I en dansk tværsnitsundersøgelse af 91 kvinder med PCOS fandt man at prævalensen af glucoseintolerans steg med alderen og var 38 % hos kvinder over 34 år, uafhængig af BMI (Trolle 2004).

Flere undersøgelser viser, at meget uregelmæssige menstruationer er forbundet med øget risiko for diabetes (Solomon 2001) og IR (Weiss 1994, Dunaif 1989, Legro 2002).

Retrospektive kohortestudier:

Retrospektiv undersøgelse af 33 kvinder i alderen 40-59 år kilereseceerede 22-31 år tidligere og sammenlignet med 132 aldersmatchede kontroller. Hos kvinder med PCO havde 15% udviklet type 2 diabetes mod 2,3% i kontrolgruppen (Dahlgren 1992).

En retrospektiv kohorte af 786 kvinder med PCOS i UK diagnosticeret mellem 1930 og 1979 og fulgt i gennemsnit 30 år. OR 3,6 (95%CI: 1,5- 8,4) for dødsfald relateret til diabetes (Pierpoint 1998).

I et studie hvor 37 kvinder med PCOS blev undersøgt med 10 års mellemrum (gennemsnitsalder hhv 20 og 30 år) fandtes en tendens til øget insulinresistens og hyperinsulinisme over tid. Et lille talmateriale og varierende behandlinger især en del P-pillebrugere medfører at det er vanskeligt at drage konklusioner(Pasquali 1999).

Fra en kohorte på 786 kvinder med PCOS blev morbiditeten på en subgruppe på 319 hvor PCOS var diagnosticeret i gennemsnit 31 år tidligere sammenlignet med 1060 aldersmatchede kontroller. Hos PCOS fandtes ingen signifikant ændret samlet mortalitet eller brystkræftmorbiditet, men øget risiko for endometriecancer. Desuden havde PCOS hyppigere diabetes, hypertension, forhøjet kolesterol og adipositas (Wild 2000).

Telefoninterview af 346 patienter med PCOS (oligo- eller amenorre og forhøjet LH) og gennemsnitsalder 39 år (30-56). Følgende prævalenser fandtes: diabetes (2,3%) og hypertension (9%) og hjerteproblemer (0,9%). Hypertension var hyppigere end ventet i den samlede population af PCOS patienter mens hyppigheden af diabetes var signifikant øget 4 gange i aldersgruppen 45-55 år. Kontrolgruppen var baggrundsbefolkningen inddelt i 10 års vægtmatchede aldersgrupper (Elting 2001).

Prospektive kohortestudier:

Det eneste prospektive kohortestudium er Nurses Health Study, der finder at kvinder med menstruations-cykli over 40 dage eller helt uregelmæssige cykli har en øget risiko (RR på 2,08) for at udvikle diabetes, og hjertesygdom. Denne risiko kan ikke forklares udelukkende ud fra forekomsten af adipositas (Solomon 2001).

Glucosebelastning hos 122 kvinder med PCOS påviser diabetes hos 10% og nedsat GGT hos 35%. En mindre subgruppe på 25 blev fulgt longitudinelt med fornyet GGT efter en gennemsnitlig observationstid på knapt 3 år: 40% havde en forbedret og 60% uændret eller forværret GGT. Af de 11 med normal initial GGT udviklede 5 nedsat glucosetolerance og 1 diabetes i løbet af observationsperioden. (Svarende til 338/1000/år). Hos 14 med initialt nedsat GGT progredierede 4 til diabetes. (Ehrman 1999).

Kommentar:

Det er vanskeligt, at sammenligne hyppigheden af IR, abnorm glucosetolerance og diabetes i de forskellige studier på grund af

1. Varierende definition af PCOS,
2. Forskellige diagnostiske kriterier for IR, abnorm GGT og diabetes,
3. Forskellige grader af intervention/behandling hos kvinder med PCOS
4. Forskellige kontrolgrupper.
5. Generelt er prognosen for vægttab og dermed nedsat insulinresistens dårlig. 90-95 % med BMI > 25 bevarer eller øger deres vægt.

Der er ikke konsensus om definitionen af abnorm glucosetolerance og diabetes og der opereres med mindst 3 forskellige cut-off grænser: 1985 WHO kriterier, 1997 American

Diabetes Association (ADA) og 1999 WHO kriterierne. Legro 1999, beskriver f.eks. at 58% af PCOS med diabetes efter WHO kriterierne ville være overset ved ADA kriterierne. Faste-glucose er endvidere en relativt dårlig markør for risikoen for udvikling af diabetes ved PCOS og basal plus 2 timers glucosekoncentration efter GGT samt fasteinsulin er foreslået som screeningsinstrument (Legro 1999, Ehrmann 1999).

I næsten alle retrospektive kohortestudier har kvinderne fået diverse behandlinger gennem årene. En del har fået p-piller og mange har fået foretaget kileresektion, hvilket vanskeliggør vurderingen af spontanforløbet.

Risikoen for diabetes og hypertension stiger med BMI og alder, hvilket gør valg af kontrolgruppe vigtig. Der er antagelig nationale/regionale forskelle i prævalenser – og fx har 10% type 2 diabetes og 15% nedsat glucosetolerance i normalbefolkningen i USA (aldersgruppen 40-80 år) (Nhanes III, Harris 1998).

Hypertension.

En op til 3 gange øget hyppighed af hypertension er beskrevet i nogle studier (Mattson et al 1984; Elting 2001, Dahlgren 1992; Holte 1996, Talbott 1998), mens andre finder normalt blodtryk (Zimmerman et al, 1992; Sampson et al, 1996). Der foreligger ingen incidens undersøgelser.

Hjertekarsygdom.

Teoretiske beregninger

I den kvindelige befolkning findes følgende faktorer (angivet med aftagende betydning) relateret til risikoen for død af AMI: central adipositas, forhøjede triglycerider, diabetes, hypertension, lav HDL og forhøjede triglycerider (Bentsson 1993, Blass 1993).

Ud fra betydningen af risikofaktorer i baggrundsbefolkningen og prævalensen af metaboliske forstyrrelser ved PCOS findes den beregnede risiko for myokardieinfarkt øget 7,4 gange (Dahlgren 1992) og risikoen for iskæmisk hjertesygdom øget 3 gange (Pierpoint 1998) ved PCOS.

Det er efterfølgende vist at insulin-resistens er en selvstændig risikofaktor for iskæmisk hjertesygdom.

Kar forandringer:

Blodflow og hyppigheden af atherosclerose er andre surrogat endpoints for iskæmisk hjerte-kar sygdom.

Hos kvinder med PCOS findes en højere prævalens af angiografiske forandringer og disse er relateret til androgenkoncentrationen (Wild 1990). Birdsall 1997 finder PCO ovarier hos 42% af kvinder henvist til angiografi før 60 års alderen og at kvinder med PCO ovarier har mere udbredt sygdom end kvinder med normalt udseende ovarier.

Øget tykkelse af intima i carotis er påvist hos kvinder over 40-45 år med PCOS men ikke hos yngre kvinder (Guizick 1996, Talbott 2000). Andre studier påviser ingen forskel i carotis arterieindex (Talbott 1998 og 2000) eller flow i art. brachialis (Mather 2000)

Kohorte studier

Pierpoint 1998: Retrospektiv opfølgning af kohorte på 1028 kvinder med PCOS i ca 30 år (hvoraf de fleste, n = 768 havde fået foretaget kileresektion) viste ingen øget samlet mortalitet (SMR = standardiseret mortalitets rate = 0,90 (0,69-1,17, ns) og ingen øget kredsløbsmortalitet (SMR = 0.83 (0.46-1.37 ns) eller iskæmisk kardiovaskulær mortalitet (SMR = 1.40 (0,75-2,40, ns).

I Eltings hollandske retrospektive kohortestudium (Elting 2001) fandtes ingen øgning af risikoen for hjerteproblemer.

Wild 2000. I studiet af 786 kvinder med PCOS beskrevet ovenfor fandtes ingen øget total mortalitet ved PCOS og hverken øget morbiditet eller mortalitet af hjertekarsygdom.

Kommentar:

Ud fra hyppigheden af risikofaktorer ville en øget kardiovaskulær morbiditet og mortalitet forventes hos kvinder med PCOS. Flere har spekuleret over hvorfor dette ikke findes i de

kliniske studier – herunder om der kan foreligge en type 2 fejl – eller om den endokrinologiske profil – især den toniske østrogen - har beskyttende effekt.

Menopause

Et retrospektive kohortestudium af 33 kvinder med PCOS har fundet tidligere menopause og øget risiko for hysterektomi ved PCOS end hos gennemsnitskvinder (Dahlgren et al, 1994).

Endometrie cancer

PCOS anses for en væsentlig risikofaktor for hyperplasi og karcinom i endometriet på grund af den vedvarende anovulation og den mitogene effekt af østrogen (Ho 1997). Ved udtalt PCOS er der fundet hyperplasi af endometriet hos 25-30% (Cheung 2001) især hos kvinder med lange cykli.

Vedvarende anovulation uden hypoøstrogenæmi medfører en ca. 3 gange øget risiko for endometrie cancer (Coulam 1983). Tilsvarende finder 2 case-kontrolstudier begge en ca. 4 gange øget risiko for endometrie cancer hos præmenopausale kvinder med PCOS (Potischman 1996, Niwa 2000). Risikofaktorer er koncentrationen af androstendion, nulliparitet, høj BMI, hypertension og diabetes - alle faktorer der er relateret til *unopposed* østrogen.

Det er estimeret af prævalensen af endometriekarcinom er 1% hos kvinder med PCOS (Coulam 1983). Omvendt findes PCOS hos 20-30 % af de kvinder der udvikler endometrie cancer i ung alder (van Nagell 1982).

Et case-control studium påviser også en 3 gange øget risiko for endometriekarcinom postmenopausalt ved PCOS (Potischman 1996).

Der er således ingen tvivl om at nogle kvinder med PCOS har en øget forekomst af risikofaktorer (kronisk anovulation, insulinresistens, overvægt), der disponerer til endometrie cancer. Ved PCOS er der øget forekomst af hyperplasi og nogle har atypi og deraf følgende risiko for endometrie cancer. De fleste studier der belyser en eventuel sammenhæng mellem PCOS og risikoen for endometrie cancer har dog et lavt

evidensniveau. Et review fra 2003 konkluderer, at kun nogle kvinder med PCOS – formodentlig især de adipøse - har øget risiko for endometriecancer (Hardiman 2003), men at det er vanskeligt at udpege en subgruppe med speciel risikoprofil.

Effekt af behandling

Ved PCOS kan intervention modulere surrogatmarkører for klinisk outcome (feks. hormonstatus, lipider, IR og glucosetolerance). Se afsnit om behandling. Ingen interventionsstudier har tilstrækkelig power, til at vurdere om behandlingen påvirker risikoen for sygdom (feks. diabetes, hjertekarsygdom).

Livsstilsændringer

Vægttab reducerer androgen koncentrationen, reducerer glucoseniveauet og bedrer insulinresistensen hos kvinder med PCOS.

Der er påvist at livsstilsændringer som motion og diæt kan modulere risiko for sygdom i normalbefolkningen. Det må antages, at det samme gør sig gældende hos kvinder med PCOS, men der foreligger ikke undersøgelser af tilstrækkelig styrke.

Metformin

Metformin bedrer den metaboliske profil, reducerer insulin resistensen, normaliserer blødningsmønsteret og øger den spontane konceptions rate. Ingen studier med tilstrækkelig power til om behandlingen ændrer risikoen for senfølger.

P-piller

Ikke randomiseret retrospektive kohorte af n= 37 fulgt i 10 år havde p-pillebrugere bedre glukose-tolerance og lavere basal insulinniveauet, højere HDL og lavere BMI og lavere waist/hip ratio men identisk total kolesterol og triglycerider som ikke p-pillebrugere. (Pasquali 1999).

P-piller synes at reducerer risikoen for hyperplasi af endometriet (Cheung 2001)

Anti-androgenbehandling

Vægttab alene eller vægttab kombineret med antiandrogen- behandling har adipøse kvinder med POS fortsat insulin-resistens (Pasquali 1986)

Kilerektion

Kilerektion medfører en forbigående metabolisk og endokrinologisk bedring – uvist om der er langtidseffekt. I flere af kohortestudierne som finder en øget hyppighed af diabetes hos PCOS patienter er en stor del kilerecerede (Dahlgren , Pierpoint)

Keywords: PCOS AND prognosis, diabetes mellitus, cardio-vascular disease, endometrial cancer, menopause, hypertension.

Litteratur

Bentsson C, Björkelund C, Lapidus L, Lissner L. Association of serum lipid concentration and obesity with mortality in women. 20 year follow up of participants in prospective population study in Gotenber, Sweden. *BMJ* 1993; 307: 1385-1388.

Blass KM, Newschaffer CJ, Klag MJ, Bush TL. Plasma lipoprotein levels as predictors of cardiovascular death in women. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2209-2216.

Birdsall MA, Farquar CM, Whita HD: Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterisation. *An Intern Med* 1997; 126: 32-5

Cresswell J, Fraser RB, Bruce C, Egger P, Phillips D, Barker DJ. Relationship between polycystic ovaries, body mass index and insulin resistance. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 83: 61-4.

Cheung AP: Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2001;98:325-31

Cibula D, Cifkova R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibova J. 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. *Human Reprod* 2000; 15: 785-9.

Coulamb CB, Annegers JF, Krantz JS: Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia *Obstet Gynecol* 1983; 61: 403-7.

Dahlgren E, Friberg LG, Johansson S, Lindstrom B, Oden A, Samsioe G, Janson PO. Endometrial carcinoma; ovarian dysfunction--a risk factor in young women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991 Sep 13; 41: 143-50.

Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 599-604

Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Oden A, Janson PO, Mattson LA, Crona N, Lundberg PA. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992; 57: 505-13

Dahlgren E, Janson PO. Polycystic ovary syndrome-long term consequences. *Int J Gynecol Obstet* 1994, 44: 3-8.

Dunaif A, Graf M, Mendeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acantosis nigricans, impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 499-507.

Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dorbrajksy A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity in polycystic ovary syndrome 1989; 38: 1165-74.

Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of Impaired Glucose Tolerance and Diabetes in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22: 141-6.

Etling MW, Korsen TJM, Rekers.Mimbarg LTM, Schoemaker J: Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod* 2000; 15: 24-28

Etling MW, Korsen TJ, Bezemer PD, Schoemaker J: Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod* 2001a; 16: 556-60

Etling MW; Korsen TJ, Schoemaker J: Obesity rather than menstrual pattern or follicle cohort size, determines hyperinsulinaemia, dyslipidaemia and hypertension in aging women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2001b; 55: 767-76

Harris MI, Flegal KM, Cowie CC et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. *Diabetes Care* 1998; 21: 518-24

Ho SP, Tan KT, Pang MW, Ho TH. Endometrial hyperplasia and the risk of endometrial carcinoma. *Singapore Med J.* 1997;38:11-5

Holte J, Gennarelli G, Berne C, Bergh T, Lithell H. Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: a sign of a pre-hypertensive state? *Hum Reprod* 1996; 11:23-8.

Lapidus L: Ischaemic heart disease, stroke and total mortality in women; results from a prospective population study in Gotenberg *Acta Med Scand Suppl* 1986; 705:1-42.

Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. 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.

Legro RS, Bentley-Lewis RE, Driscoll D, Wang SC, Dunaif A. Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome: Association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2128-2133.

Mather KJ, Verma S, Corenblum B et al. Normal endothelial function despite insulin resistance in healthy women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1851-56

Mattson LA, Cullberg G, Hamberger L, Samsioe G, Silverstolpe G. Lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome: possible implications for an increased risk of coronary heart disease. *Fertil Steril* 1984; 42: 579-84.

Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 812-9

Niwa K, Imai A, Hashimoto M, Yokoyama Y, Mori H, Matsuda Y, Tamaya T. A case-control study of uterine endometrial cancer of pre- and post-menopausal women. *Oncol Reports* 2000; 7: 89-93.

Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B, Vicennati V, Colitta D, Caramelli E et al. The natural history of the metabolic syndrome in young women with polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 517-27.

Pierpoint T, McKeigue PM, Issacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at Long-Term Follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 581-6

Potischman N, Hoover RN, Brinton LA et al. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J. Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1127-35.

Sampson M, Kong C, Patel A, Unwin R, Jacobs HS. Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-I) activity in lean women with and without the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1996; 45: 623-9.

Solomon CG, Hu FB, Dunaif A et al. Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 2421-26.

Talbott EO, Zborowski JV, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Guzick DS. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28: 111-33.

Trolle B, Lauszus FF. Risk factors for glucose intolerance in Danish women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*, in press.

Zimmermann S, Phillips RA, Dunaif A et al. Polycystic ovary syndrome: lack of hypertension despite profound insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 508-13.

Van Nagell JR, Barber RK. Modern concepts of gynecological endocrinology. Boston. Eds: John Wright PSG. 1982; 6-7, 215-6,219

Weiss DJ, Charles MA, Dunaif A et al. Hyperinsulinæmi is associated with menstrual irregularity and altered serum androgens in Pima Indian women. *Metabolism* 1994; 42: 803-7.

Winters SJ, Talbott E, Guzick DS, Zborowski J, McHugh KP. Serum testosterone levels decrease in middle age in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73:724-9

Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil* 2000; 3:101-105

Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol* 2000; 52: 595-600

E3 PCOS og genetik

Michael Busk Sørensen

Det er ukendt hvor meget genetisk ætiologi har betydning for udvikling af PCOS. Der er i et antal mindre kliniske studier over de seneste 20 år beskrevet tendens til familiær ophobning men en eventuel arvegang er ukendt. At kun 5-10% af kvinder med PCOS har typiske kliniske manifestationer gør det svært at identificere en arvegang, samtidig med at der ikke er universel konsensus om diagnostiske kriterier.

Følges den klassiske definition af PCOS som an- eller oligoovulatoriske blødninger med kliniske og/eller biokemiske tegn på hyperandrogenæmi er det i et amerikansk prospektivt studie inkluderende 369 kvinder estimeret, at prævalensen af PCOS er omkring 5% for kvinder i den fertile alder. Der blev i samme studie ikke fundet raceforskelle mellem hvide og sorte amerikanske kvinder. Europæiske studier har vist lignende prævalens af PCOS, henholdsvis 6.8% på den græske ø Lesbos og 6.5% i Madrid. Flere studier har dog vist geografiske og etniske forskelle i de kliniske manifestationer (graden af fedme, hirsutisme, acne, og insulinresistens) af PCOS.

Der findes flere mindre familiestudier. Norman *et al.* beskriver hyperinsulinæmi, hypertriglyceridæmi samt tidlig skaldethed hos familiemedlemmer til PCOS-patienter. Hos 115 søstre til 80 PCOS patienter fandt Legro *et al.* statistisk signifikant forhøjede mængder cirkulerende testosteron i forhold til kontroller, og de konkluderede, at der fandtes familiær ophobning af hyperandrogenæmi (med eller uden) oligomenore hos søstre til PCOS patienter. Battaglia *et al.* fandt ved ultralydsundersøgelse af præpubertale døtre af PCOS patienter en prævalens af polycystiske ovarier på 93%. Kahsar-Miller *et al.* fandt at 24% af mødre og 32% af søstre til PCOS patienter selv havde PCOS. I et studie med 33 PCOS patienter og 48 kvindelige første grads slægtninge fandt Colilla *et al.* at arvelig β -celle dysfunktion kunne spillede en rolle i udviklingen af diabetes hos førstegradsslægtningene.

Adskillige gener har været foreslået, såvel X-bundne som autosomale. Der er ligeledes beskrevet mandlig fænotype, og præmatur skaldethed har i 3 studier været tolket som "positiv gen-status" hos mænd. Franks *et al.* hypotiserer på baggrund af egne publicerede og pågående studier, at den kliniske og biokemiske diversitet, som hersker indenfor

området, kan tilskrives interaktioner mellem eksogene faktorer (overvejende kost) og et lille antal gener. Primært to gener menes at have indflydelse. Disse er de involveret i henholdsvis androgen produktion (*CYP11 α*), og sekretion og/eller funktion af insulin (*INS VNTR*).

Samlet er der således ikke identificeret gener som direkte medfører PCOS, og der er ud fra den foreliggende litteratur sandsynligvis tale om et samspil mellem miljø og arv.

Litteratur:

1. Ferriman D, Purdie AW. The inheritance of polycystic ovarian disease and a possible relationship to premature balding. *Clin Endocrinol* 1979;11:291-300.
2. Givens JR. Familial polycystic ovarian disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988;17:771-83.
3. Hague WM, Adams J, Reeders ST, Peto TE, Jacobs HS. Familial polycystic ovaries: a genetic disease? *Clin Endocrinol* 1988;29:593-605.
4. Carey AH, Chan KL, Short F, White D, Williamson R, Franks S. Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol* 1993;38:653-8.
5. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N.Engl.J Med* 1995;333:853-61.
6. Balen A. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome--the enigma unravels? *Lancet* 1999;354:966-7.
7. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078-82.
8. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis MI. 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.
9. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000.Jul.;85:2434-8.
10. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet.Gynecol* 1992;167:1807-12.

11. Dunaif A, Sorbara L, Delson R, Green G. Ethnicity and polycystic ovary syndrome are associated with independent and additive decreases in insulin action in Caribbean-Hispanic women. *Diabetes* 1993;42:1462-8.
12. Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Aust.N.Z.J Obstet. Gynaecol.* 2001;41:202.-6.
13. Norman RJ, Masters S, Hague W. Hyperinsulinemia is common in family members of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1996;66:942-7.
14. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14956-60.
15. Battaglia C, Regnani G, Mancini F, Iughetti L, Flamigni C, Venturoli S. Polycystic ovaries in childhood: a common finding in daughters of PCOS patients. A pilot study. *Hum Reprod* 2002;17:771-6.
16. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 2001;75:53-8.
17. Colilla S, Cox NJ, Ehrmann DA. Heritability of insulin secretion and insulin action in women with polycystic ovary syndrome and their first degree relatives. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2027-31.
18. Lunde O, Magnus P, Sandvik L, Hoglo S. Familial clustering in the polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Obstet.Invest.* 1989;28:23-30.
19. Franks S, Gharani N, Waterworth D, Batty S, White D, Williamson R, McCarthy M. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 1997;12:2641-8.