



Polycystisk ovariesyndrom

Forfattere

Helle V Clausen (Tovholder), Susanne Greisen, Jens Ingemanssen, Ulla Breth Knudsen, Anette Lindhard, Anne-Lis Mikkelsen, Lisbeth Nilas, Jørgen Rungby*, Michael Busk Sørensen, Ditte Trolle, Hanne Østergaard. * Medicinsk-Endokrinologisk Afdeling. Århus Amtssygehus.

Korrespondance

Helle V Clausen

hv.clausen@dadlnet.dk

Status

Første udkast: September 2004
Diskuteret på Hindsgavl mødet: September 2004
Korrigeret udkast:
Endelig guideline:
Guidelines skal revideres senest:

Indholdsfortegnelse

Indledning	side 2
Resumé af kliniske rekommandationer	side 3
Litteratursøgningsmetode	side 3
A Infertilitet	side 4
B: Blødningsforstyrrelser	side 9
C: Hyperandrogenisme	side 10
D Graviditetskomplikationer	side 12
E Patogenese, prognose og genetik	side 13
Referencer	side 14
Appendiks	side Fejl! Bogmærke er ikke defineret.

Indledning

Baggrund

Polycystisk ovariesyndrom (PCOS), tidligere benævnt Stein-Leventhals syndrom, er den hyppigst forekommende endokrine lidelse hos fertile kvinder. Prævalensen angives sædvanligvis til omkring 5 %, men afhænger af den beskrevne population samt hvordan syndromet defineres. Tilstanden har stor betydning for kvindernes livskvalitet, fertilitet og sygdomsrisiko på lang sigt. Syndromet karakteriseres af anovulation, hirsutisme, acne, overvægt med tendens til abdominal fedme, androgent hårtab, svangerskabskomplikationer og acanthosis nigricans. Biokemisk ses hyperandrogenæmi, insulinresistens og ved ultralyd ses polycystisk/e ovarium/er (PCO).

Ætiologien til PCOS er multifaktoriel. Genetisk er der ikke noget enkelt gen, der kan lægges til grund for PCOS (appendix E). Livsstil har betydning, idet ca. 60 % af PCOS kvinderne er mere eller mindre overvægtige. Slanke PCOS kvinder kan have de samme endokrinologiske og metaboliske forandringer som de overvægtige.

PCOS har mange lighedspunkter med det metaboliske syndrom. Udvikling af insulinresistens, glucoseintolerens og type 2 diabetes har betydning for behandling og udkommet. Kvinderne med PCOS har en øget forekomst af risikofaktorer for iskæmisk hjertesygdom, mens en øget risiko for hjerte-kar sygdom ikke er dokumenteret. Motion og diæt er vigtige elementer i forebyggelse og behandling. Behandling med orale antidiabetika er en mulighed som supplement til motion og diæt. Orale antidiabetika kan ikke anvendes som "slankepille", men til at regulere på glucosemetabolismen. Kommende undersøgelser må afklare om behandling har en effekt på senmanifestationer.

Fertilitetsproblemer som følge af anovulation er hyppigt forekommende og påvirker livskvaliteten. Fertilitetsbehandling med risiko for hyperstimulationssyndrom og flerfolds graviditeter belaster PCOS kvinden, specielt ved adipositas. Under graviditet ses hyppigere spontan abort, præeclampsi og gestationel diabetes. (se appendix)

Behandlingen ved PCOS består i at afhjælpe kvindens aktuelle symptomer, og bør altid kombineres med rådgivning med henblik på forebyggelse af langtidsproblemer. Behandling og forebyggelse kan med fordel finde sted i et samarbejde mellem gynækolog, endokrinolog, dermatolog, diætist og kvindens egen læge.

Definitioner

PCOS er et syndrom, og derfor kan diagnosen ikke stilles ved et enkeltstående kriterium, som fx hyperandrogenisme eller PCO.

I 2003 blev de diagnostiske kriterier revideret ved en fælleskonference mellem ESHRE og ASRM i Rotterdam. Diagnosen stilles nu ved, at 2 af 3 følgende symptomer er til stede:

1. Oligo- eller amenorre som følge af anovulation,
2. Kliniske og/eller biokemiske tegn på hyperandrogenisme,
3. Mindst et polycystisk ovarium

og samtidig udelukkelse af anden ætiologi (for eksempel: Kongenit binyrebarkhyperplasi, androgenproducerende tumor, Cushing).

Definition af PCO ved ultralyd:

Mindst 10 follikler 2 - 9 mm i diameter og/eller ovarievolumen > 10 ml. Follikelfordeling og stromaets udseende tages ikke i betragtning (se appendix A).

Afgrænsning af emnet

Denne guideline beskriver følgende emner:

- A: Infertilitet
- B: Blødningsforstyrrelser og udredning
- C: Hyperandrogenisme
- D: Graviditetsproblemer
- E: Patogenese, prognose og genetik

Resumé af kliniske rekommandationer

- | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 1. Slanke kvinder med PCOS bør udredes på samme måde som adipøse. | A |
| 2. Diæt og motion er vigtige elementer i PCOS behandlingen ved BMI >25. | B |
| 3. Det tilstræbes at PCOS kvinder med rimelig frekvens får afstødt endometriet. PCOS kvinder har muligvis en øget risiko, specielt de adipøse, for endometriehyperplasi og endometrie-cancer. | C |
| 4. Biguanider (metformin) medfører kun et minimalt vægttab og kan ikke anbefales som "slankepille" ved PCOS, men mindsker insulinresistens. | C |
| 5. PCOS medfører en øget risiko for spontan abort og habituel abort. Generelle råd vedrørende ryge og-alkoholstop, samt minimering af koffeinindtagelse bør gives, selvom der ikke er påvist særlig gavnlig effekt på PCOS kvinder. | C |
| 6. PCOS kvinder bør informeres om, at de har risikofaktorer for iskæmisk hjerte-karsygdom, men der er ikke dokumentation for øget risiko for hjerte-karsygdom. | C |
| 7. Graviditet belaster specielt adipøse PCOS kvinder med risiko for gestationel diabetes. De bør kontrolleres med glucosebelastning. | C |
| 8. Graviditet belaster specielt adipøse PCOS kvinder med risiko for præeklampsi. De bør kontrolleres specielt med henblik på tidlig opsporing. | C |
| 9. PCOS kvinder har øget risiko for hyperstimulations syndrom og flerfoldsgraviditet ved fertilitetsbehandling. Forsigtighed bør udvises i behandlingen. | B |
| 10. Metformin bør seponeres ved konstateret graviditet. | B |

Litteratursøgningsmetode

PUB-med, Med-line, andre guidelines Royal College of Obstetrics and Gynaecology (RCOG), American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG)

A Infertilitet

Problemstilling

Anovulation er et af kardinalsymptomerne ved PCOS, og infertilitet vil derfor ofte være det problem, der bringer patienten i kontakt med sundhedssystemet. Det er vist i flere studier, at vægttab kan medføre etablering af ovulatoriske cykli (Crosigniani PG et al 2003, Moran LJ et al 2003). En stor del af kvinderne vil dog have behov for behandling ved graviditetsønske.

Behandlingens mål er: At inducere unifollikulær ovulation og minimere risiko for OHSS, flerfolds graviditet, abort og komplikationer under graviditet.

Mulige behandlingsstrategier.

1. Vægttab og motion.
2. Antiøstrogener (Klomidencitrat)
3. Laparoskopisk ovariekirurgi (LOD)
4. Anvendelse af gonadotropiner
5. Anvendelse af insulinsænkende medicin (Metformin)
6. In vitro maturation (IVM) og assisteret reproduktion (IVF)

Der er enighed om, at : 1. valg er antiøstrogener (klomifen). Ved overvægt skal dog først forsøges at opnå vægttab. Hvis ikke kvinden ikke bliver gravid på denne behandling, er der ikke enighed om, hvorvidt 2. valg skal være insulinsænkende medicin, laparoskopisk ovariedrilling (LOD) eller gonadotropiner.

3 valg. RCT har sammenlignet LOD og gonadotropiner, men ikke enslydende data. NICE rapporten anbefaler LOD fremfor gonadotropiner.

Ingen undersøgelser har sammenlignet metformin og LOD. Ingen undersøgelser har sammenlignet metformin og gonadotropiner.

Problemstilling

Infertilitet hos kvinder med PCOS og BMI > 30

50% af kvinder med PCOS er overvægtige (BMI > 30) og overvægtige PCOS patienter har øget insulinresistens, øget forekomst af dyslipædemier, øget forekomst af hyperandrogenæmi, øget forekomst af menstruationsuregelmæssigheder og lavere incidens af soontan ovulation og graviditet. Behandlingsmål er dels at inducere ovulation, dels lette behandlingen med ovulationsinducerende medicin og dels mindske komplikationer under graviditet.

livsstilsændringer, motion og diæt, som førte til øget insulin følsomhed resulterede dermed også i bedre ovulationen og fertiliteten – også selvom vægttabet kun var ubetydeligt. Et ca. 7 % fald i vægt forbedrer reproduktions evnen.

Clomifencitrat

Hos patienter hvor livsstilsændringer og vægttab ikke har resulteret i ovulation/graviditet kan man inducere ovulation med clomifencitrat.

Clomifencitrat har været anvendt siden 1962 til ovulationsinduktion og kan hos PCOS patienter inducere ovulation hos 70-85 %, og der opnås graviditet hos 33-45 %.

Clomifencitrat fungerer som et antiøstrogen, der fortrænger endogent østrogen fra østrogenreceptorerne i hypotalamus og hypofysen og derved aktiverer det negative feedback. Der sker en ca. 50 % øgning af endogent FSH (follikelstimulerende hormon) og dermed en stimulation af ovarierne til follikeludvikling.

Fra studier fra medio 1980'erne finder man, at 20% af PCOS patienterne, især de overvægtige, er clomifenresistente, men hvilken mekanisme der ligger bag, er endnu ukendt. Clomifenresistens defineres som ingen ovulation ved 150-200 mg clomifencitrat per dag, eller ingen konception ved de første 3-6 clomifenstimulerede cykli.

Man har i et stort studie (Dikey R 1996) set på abortfrekvensen hos anovulatoriske kvinder med spontant opståede graviditeter og graviditeter efter clomifencitrat behandling. Man fandt at henholdsvis 21,8 versus 17,7 % aborterede. Der er således ingen øgning hos clomifenbehandlede anovulatoriske patienter. Se i øvrigt afsnittet om

graviditetskomplikationer vedrørende spontan abort og abortus habitus.

Ovulationsinduktion med clomifencitrat er i princippet meget simpelt, men kræver en nøje monitorering for at opnå det optimale resultat.

Bivirkninger:

Humørsvingninger og synsforstyrrelser i form af tågesyn 2 %. Hedeture ses hos 10 %, og de forsvinder ved behandlingsophør.

5 - 11 % flerfoldsgraviditeter. Mild OHSS (Ovarian Hyper Stimulation Syndrome) kan ses, men ikke svær OHSS.

Kapselpunktur (LOD)

Den første behandling der kunne tilbydes pt. med graviditetsønske var kileresektion, der gav en initial bedring i pt. ovulationer og blødningsmønster, men p.gr.a.

operationsrisikoen, den øgede tendens til adhærencer og dermed en mekanisk infertilitet blev behandlingen frafaldet til fordel for den medicinske ovulationsinduktion. I 1984 blev den laparoskopiske punktbrænding af ovarier eller "ovarian drilling" introduceret.

Der er beskrevet flere teknikker til punktbrænding af ovarierne. Den mest udbredte er unipolar punktur i 3-9 punkter producerende en brænding på 4 mm i diameter og 6-8 mm dyb. Andre anvender laser eller bipolar brænding.

I et Cochrane review vurderes behandlingseffekten af LOD kontra gonadotropinstimulering af clomifenresistente kvinder med PCOS, og det konkluderes, at der endnu ikke er beviser for, at den ene behandling er bedre end den anden mht. ovulation og graviditetsresultat. Dog er det sikkert, at LOD giver væsentlig færre flerfoldgraviditeter.

Ved LOD ses en umiddelbar effekt på LH:FSH ratio, LH koncentration, testosteron og frit androgen index, og ved op til 9 års observation holder denne effekt sig hos ca. 1/3 af patienterne. Ved ultralydsundersøgelse ses en reduktion i ovarievolumen af samme størrelsesorden, og denne effekt holder sig i mere end 9 år.

Hos ca. 1/3 af patienter behandlet med LOD ser man en langtidseffekt på menstruationsregularitet og fertilitet.

Gentaget LOD har kun effekt hos de patienter, der tidligere har haft effekt af operationen.

LOD og metformin-behandling har samme effekt på menstruationsmønster (regelmæssige: (83,5 % vs. 79,7 %), ongoing graviditetsrate (59,8 % vs. 64,1 %) og endokrinologiske parametre.

I to oversigtsartikler anbefaler man, at man anvender metformin frem for LOD på baggrund af, at man derved ikke påfører pt. et operationstraume og risiko for adhærenceudvikling, samt at metforminbehandlingen muligvis reducerer incidensen af type 2 diabetes og hjertesygdom.

Anvendelse af gonadotropiner (r-FSH og HMG) hos kvinder med PCOS.

De to mest anvendte regimer er "low dose step-up" regimet og "low-dose step-down" regimet.

1. Princippet i low dose step up regime:

1.cyklus.

Efter spontan eller progesteroninduceret blødning startdosis 75 IU i 7 dage (evt. 14 dage (kronisk low dose)): Hvis intet respons øges dosis med 37.5IU i ugentlige intervaller til dosis på max 225 IU/dag. Hvis en dominant follikel udvikles, fastholdes tærskeldosis indtil folliklen er 17 mm og HCG kan gives.

Afløsning: Såfremt > 3 follikler på >= 15 mm eller intet respons efter 35 dages behandling.

2.cyklus. Startdosis på 37.5 IU under tærskelværdien for respons.

Virkning. Inducerer ovulation hos 70 - 90% (også hos clomifenresistente) og graviditetsraten er per cyklus på 10 - 25%. Den kumulative graviditetsrate over 6

måneder er 60%.

Bivirkninger: Flerfoldsgraviditet: 6% (10 – 30%) og OHSS: 0.14% (1-15%) abort 15 – 40% (Howburg & Howels 1999)

antal follikler > 15 mm har betydning	1 follikel	2 follikler	3 follikler
graviditetsrate (%)	17	26	34
flerfoldsfødsel (%)	5	12	20

Faktorer predictive for respons:

BMI, clomifen resistens, frit IGF-I og FSH.

Faktorer af betydning for regiment.

Startdosis vigtig for at opnå unifollikulær ovulation og undgå OHSS:

Startdosis på 52.5 IU har været foreslået. Derved kunne aflysninger reduceres med 20%.

Startdosis helt med til 37.5 IU har været anvendt med succes.

Forslag til bestemmelse af startdosis: $4 \times \text{BMI (i kg/m}^2) + 32 \text{ klomifenresistens (ja = 1 eller nej = 0) + 7 frit IGF-I niveau (i ng/ml) + 6FSH (IU/l) - 51}$ (Imami et al., 2002)

Initiale behandlingsvarighed 7 versus 14 dage: Flere multiple graviditeter i gruppen hvor initialdosis blev givet i 7 dage (24%). Længere behandlingsvarighed i gruppen med 14 dages initialdosis. I øvrigt ingen forskel på de to grupper med hensyn til succes (graviditetsrate per cyklus) og komplikationer (aflyste cykli).

Sammenligning af forskellige præparater med hensyn til effekt af behandling (ovulation, klinisk graviditet, abort), sikkerhed (flerfoldsgraviditet og OHSS) total mængde medicin anvendt og behandlingsvarighed: Ingen forskel (van Wely et al., 2003).

Princippet i step-down protokol.

Efter spontan eller progesteron-induceret blødning gives 150 IU FSH, som fortsættes indtil ledende follikel > 10 mm. Dosis nedsættes herefter til 112.5 IU per dag efterfulgt af yderligere nedsættelse efter 3 dage til 75 IU per dag. Denne dosis fortsættes indtil at HCG gives.

Faktorer af betydning for regimet.

Tidspunkt for FSH reduktion : Uafklaret. Der foreligger 3 randomiserede studier med utilstrækkelig power til at påvise forskel. Studierne kan ikke kombineres pga forskellige stimulationsprotokoller i hvert studie (van Wely et al., 2003).

Sammenligning af forskellige stimulationsprotokoller:

Step-up regime (lav startdosis og langsom stigning) versus step down-regime (høj initialdosis og dosis reduceres ved rekruttering af follikel):

Et enkelt multicenterstudie (Christin-Maitre et al., 2003) konkluderer, at man ved step up regimenet har størst sandsynlighed for unifollikulær udvikling og ovulation hos klomifenresistente PCO-patienter. Ovulationsraten sesøget i step-up regimet med 70% versus 50%. Den kumulative graviditetsrate efter 3 cykli er ens (39% versus 31%). Medicinforbruget er ens, men behandlingsvarighed længere og der opstår færre overstimulerede ved step-up regimet.

Anvendelse af insulinsænkende medicin ved PCOS og infertilitet.

Erkendelsen af, at insulinresistens er principiel i patogenesen af PCOS har medført, at insulinsænkende medicin anvendes i behandlingen. Metformin er hyppigst anvendt.

Metformin som monoterapi:

Data fra metaanalyse demonstrerer, at metformin kan inducere regelmæssig menstruation og ovulation hos 46% mod 24% i placebegruppen (NNT = 4.4). Hos overvægtige kan opnås samme effekt ved kostomlægning og motion.

Metformin kombineret med klomifen

Data fra metaanalyse demonstrerer ligeledes øget ovulationsrate, hvis metformin og klomifen kombineres (76%) sammenlignet med klomifen givet alene (46%)(NNT = 3). Materialet dog heterogent. I to studier indgik klomifenresistente PCOS patienter og her signifikant effekt af metformin, hvorimod man i et tredje studie, hvor patientmaterialet

ikke var baseret på klomifenresitens ikke kunne påvise effekt af metformin.

Metformin kombineret med gonadotropiner.

Metformin har været anvendt i kombination med gonadotropiner, men der foreligger kun insufficiente data i øjeblikket. Et enkelt ukontrolleret studie (ref) har peget på effekt, idet man opnåede færre dominante follikler og lavere aflsyningsrate, hvis metformin kombineres med gonadotropiner sammenlignet med gonadotropiner alene.

Metformin ved IVF-behandling

Metformin behandling af klomifenresistente kvinder med PCOS kan bedre succesraten ved IVF-behandling.

Patientrelaterede faktorer.

Der er ikke klar evidens for, hvilke kvinder, som vil respondere på metformin med ovulation og konception. Teoretisk set burde det virke på de kvinder, som er mest insulinresistente. Dette billede er imidlertid ikke helt klart. Hvor et enkelt studie har fundet, at BMI og insulinkoncentration kan forudsige effekt, har et andet studie ikke kunnet vise dette. Ingen studier har påvist metformins betydning for fødselsrate hos PCOS patienter. (ref) Metformin behandlingen gives bedst ved at starte med 500 mg x 2 og efter i alt 2 ugers behandling øges til 500 mg x 3. Dosis hos slanke er den anbefalede dosis ca 1 g daglig og hos overvægtige 1,5 - 2,5 g per dag.

IVM og IVF behandling.

IVF behandling ved PCOS (alene) anvendes ved uopnået graviditet ved gængse behandlinger eller ved en relativ overstimulering hvor man vælger at konvertere til IVF. Guideline til IVF-behandling ligger udenfor denne guidelines rammer.

Graviditetsraten ved IVM er mindre end ved konventionel IVF behandling. (IIB) Til gengæld er risikoen for OHSS er elimineret. IVM endnu ikke tilgængelig behandling i Danmark

Resumé af evidens

1. Fedme (BMI > 30) ses hos 50% af kvinder med PCOS.	I b
2. Clomifencitrat medfører ovulation hos 70-85 % og graviditet hos 33-45 %	I b
3. Kumulativ graviditetsrate stiger for hver cyklus i de første 6 cykli.	III
4. 20 % af PCOS patienter er clomifenresistente og de har signifikant højere BMI	III
5. Ovulationsinduktion er mindre effektiv ved BMI >30	I I a
6. Hos adipøse PCOS kvinder med fører deltagelse i program med rådgivning, kostregulering og fysisk aktivitet til vægtreduktion, bedring i ovulationsraten og flere graviditeter	I b
7. Der er mindre risiko for flerfoldsgraviditet ved behandling med kapselpunktur end med gonadotropiner.	I b
8. Kapselpunktur og gonadotropinstimulering er lige effektive til ovulationsinduktion hos clomifenresistente kvinder med PCOS.	I b
9. Step up regime inducerer ovulation hos 70-90 % og en kumulativ graviditetsrate på 31% efter 3 cykli, 60 % efter 6 cykli. Step down regime inducerer ovulation hos 50% og en kumulativ graviditetsrate på 39% efter 3 cykli	I b
Der er ingen forskel ved sammenligning af de forskellige præparater mht: A. behandling (ovulation, graviditet, abortrisiko). B. sikkerhed (flerfoldsgraviditet og OHSS). C. Total mængde medicin der anvendes og behandlingsvarighed.	
Prediktive faktorer for respons: BMI, Klomifenresistens, se-FSH,	

Polycystisk ovariesyndrom	
insulinresistens og frit IGFBP-1	
<p>10. A. Metformin øger ovulationsraten (Ia) og effekten er dosisafhængig (III) b. Hos overvægtige PCOS kvinder i Metforminbehandling ses samme eller bedre ovulationsrate som ved livsstil ændringer (I). c. Klomifenresistente er kombinations behandling af klomifen og metformin bedre end klomifen alene (Ia) d. længerevarende metforminbehandling ændrer ovarierne dynamik (II) e. længerevarende metforminbehandling kan ændre følsomheden for FSH stimulation (III)</p>	I a
Kliniske rekommandationer	
1. Overvægtige kvinder med PCOS og graviditetsønske anbefales primært vægttab og metformin til opnået graviditet.	B
2. Ved medicinsk ovulationsinduktion bruges clomifencitrat. Behandlingen skal begrænses til 6 cycli.	A
3. Kvinder med PCOS og graviditetsønske, der er resistente over for behandling med clomifen og metformin, kan behandles med kapselpunktur eller gonadotropiner.	A
4. Kvinderne med BMI > 30 må informeres om, at det vil være sværere (tage længere tid) at opnå graviditet	B
5. Kvinder med anovulation informeres om, at vægttab øger chancerne for konception.	B
6. Vægttab ved hjælp af kostregulering og motion - enten på gruppehold eller under supervision er bedre end vægttab alene.	A
7. Graviditet påvirker det kliniske forløb med øget risiko for spontan abort samt øget risiko for hypertension, præeklamsi, gestationel DM, sectio og barn på neonatalafdeling. Dette bør patienterne informeres om.	C
8. Anovulatoriske kvinder med PCOS og BMI > 25 som ikke responderer på klomifen bør tilbydes metformin. Metformin bedrer respons på klomifen hos klomifenresistente.	A
9. Klomifenresistente PCOS kvinder kan tilbydes gonadotropinbehandling. Kvinderne bør informeres om risiko for flerfoldsgraviditet og OHSS. Ultralydskanning anvendes til at monitorere behandlingen (C)	A
<p>10. 1.Metformin alene eller i kombination med FSH anbefales i forbindelse med FSH stimulation hos klomifenresistente (C) 2.Det anbefales at starte med 500 mg x 2 og efter i alt 2 ugers behandling øges til 500 mg x 3. Dosis hos slanke er den anbefalede dosis ca 1 g daglig og hos overvægtige 1,5 - 2,5 g per dag.(D). Det anbefales at informere om bivirkninger, specielt gastrointestinale bivirkninger (D).</p>	C

B: Blødningsforstyrrelser**Problemstilling**

Kvinder med PCOS har forskellige blødningsmønstre. Hyppigst er anovulatoriske blødningsmønstre som oligomenorre og amenorre, men der ses også meno-metrorragi og pletblødninger. Ovulatoriske PCOS kvinder med normal 28 dages cyclus forekommer også. Blødningsmønstreret kan veksle igennem PCOS kvindens liv afhængig af alder, livsstil og graviditet. Kvinder med PCOS får ofte regelmæssige menstruationer med alderen. (Dahlgren et al 1992, Elting et al 2000).

Behandling

Livsstilsændringer i form af nedsættelse af kalorieindtagelse og øget motion er centralt ved overvægt og PCOS. Vægttab kan fremkalde regelmæssige ovulationer og derved normalisere blødningsmønstreret (Crosigniani PG et al 2003, Moran LJ et al 2003).

I ikke-randomiserede studier har både metformin, kostændring og akupunktur kunnet normalisere blødningsmønstreret. Metformin har haft effekt i flere randomiserede kontrollerede studier (Moggetti et al 2001, Gambineri et al 2004). En meta-analyse har vist at metformin kan fremkalde ovulation hos kvinder med PCOS med odds ratio på 3.88 (CI 2.25 - 6.69) for metformin sml. med placebo (Cochrane 2003).

Da kontinuerlig østrogenstimulering af postmenopausale kvinder øger risikoen for endometrie-cancer, har man formodet, at oligo/anovulatoriske præmenopausale kvinder løber samme risiko. Hos præmenopausale med anovulation er der muligvis en øget risiko for endometriehyperplasi og endometrie-cancer. Dette er den primære grund til behandling af oligo/amenorre ved PCOS uden graviditetsønske. (Hardiman P et al 2003).

I behandlingen vælges ofte p-piller, der udover at fremkalde regelmæssige blødninger har positiv effekt på acne og hirsutisme. Der er p.t. ikke data der begrundet valg af et p-pillemærke frem for et andet. Hvis kvinden ikke har behov for prævention, kan hun behandles med cyklisk gestagen, f.eks. Perlutex 10 mg daglig de første 10 dage i hver måned. Ved udtalt decidualisering af endometriet vil der ikke altid komme blødning efter gestagen, og det kan være nødvendigt at forbehandle med østrogen, f.eks. østradiol 2 mg daglig i 2 uger.

Gestagenspiralen kan også bruges ved PCOS, men gestagener er diabetogene, og det er uafklaret, om gestagenbehandling på langsiget forværrer de metaboliske forstyrrelser ved PCOS. det er ligeledes uafklaret om det har nogen betydning for kvinden.

Indikation for endometriehistologi

Der er ikke grundlag for at anbefale rutinemæssig endometriehistologi ved PCOS. Udredning ved meno-metrorragi foretages efter sædvanlige principper, se DSOG's guideline vedrørende blødningsforstyrrelser.

Resumé af evidens

- | | |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 1. Motion og vægttab bedrer hyperinsulinisme og fremmer ovulation | I b |
| 2. Alle P-piller er tilsyneladende lige gode til beskyttelse af endometriet | I I b |
| 3. Metformin fremmer ovulation og derved regelmæssige blødninger | I a |
| 4. Kvinder med PCOS får ofte regelmæssige menstruationer med alderen | I I I |

Kliniske rekommandationer

- | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 1. Anovulatoriske blødningsforstyrrelser ved PCOS kan behandles med metformin. | A |
| 2. Livsstilsændring (kost, motion) kan fremkalde regelmæssige ovulationer ved PCOS. | A |
| 3. Meno-metrorragi udredes i henhold til gældende principper i DSOG's guideline for blødningsforstyrrelser | B |

C: Hyperandrogenisme

Problemstilling

Hirsutisme, acne og androgen alopeci ved PCOS

Hirsutisme ved PCOS skyldes androgen stimulation af eksisterende perifere androgenreceptorer i hårsække. Androgener medfører transformation af vellushår (tynde, bløde, upigmenterede) til terminale hår og stimulerer vækst af disse.

Hvorvidt der også er tale om et øget antal receptorer - som ved idiopatisk hirsutisme - er uvist. Signifikante mængder af terminale hår i ansigt, lavt på ryggen, på skuldre, fortil på truncus eller på lårene ses ved hirsutisme, ligesom hyperandrogenæmien forårsager øget vækstrate.

Der er store genetiske og kulturelle forskelle imellem populationer og indenfor de enkelte populationer, der gør en nøje definition af hirsutisme vanskelig. Terapi bør ikke institueres, medmindre der er terminale hår i øget mængde og med en betydelig vækstrate i de nævnte områder. Kvantificering er mulig (Ferriman-Gallwey graduering, hårtykkelse, væksthastighed mellem barberinger)(1,2).

Acne optræder som et normalt androgent fænomen i puberteten, men er ikke normalt i de sene teen-age år eller senere. Acne kan optræde som eneste symptom på hyperandrogenisme, ligesom hirsutisme ikke nødvendigvis ledsages af acne.

Androgen alopeci (først og fremmest tindingehårtab) optræder sjældnere end hirsutisme og acne, men kan ses i kombination med disse eller som et selvstændigt tegn ved hyperandrogenisme.

Der er ikke beskrevet feed-back fra hårsække til androgenproducerende væv; reduktion af androentrykket eller blokering af cirkulerende androgeners perifere effekt er derfor de eneste logiske interventionsmuligheder.

Behandlingsprincipper:

Der er evidens for alle nedennævnte terapeutiske principper (inklusive de anbefalede kombinationer) effektivitet (evidens 1b). For spironolactons vedkommende (effekt på hirsutisme) foreligger der metaanalyse (3). Generelt er undersøgelserne forholdsvis små, med et lille deltagerantal, men der er dog - med forbehold for publikationsbias - helt overvejende tale om en effekt af intervention i studierne. Der er kun få og små skandinaviske studier. Der er generelt tale om undersøgelser med kort behandlingsvarighed (6-12 mdr).

Perifert virkende antiandrogener: Spironolacton (100-200 mg dgl) er velkendt og velegnet. Mere eksotiske androgen/enzym blokkere med virkning i hårsække (ketoconazol, finasterid, flutamid) har også effekt. Sammenligninger har vist vekslende resultater (se f. eks. 5), spironolacton bør efter gruppens opfattelse foretrækkes som første valg. Sædvanlige kontraindikationer (specielt graviditet) gælder. Kontrol: S-kalium og se-creatinin efter 3 uger og med ½-års intervaller.

Østrogen: Virkningen er i overvejende grad SHBG afhængig, lavdosis præparater har dokumenteret effekt, det er logisk at vælge præparater med antiandrogen gestagenkomponent (cyproteron acetat eller drospirenon).

Behandling af insulinresistens og deraf følgende mindskning af androgenproduktion: Metformin (1-2g dgl fordelt på 2 doser, startende med ½g x 2 dgl) modvirker insulinresistens og har dokumenteret effekt på hirsutisme (2). Ideelt set bør præparatet forbeholdes insulinresistente, om end der også er set effekt hos slanke (4). Graviditet er registreret kontraindikation. Glitazoner (6) er mindre vel dokumenterede, men potente

stoffer til reduktion af insulinresistens (2003, DK: Pioglitazon, rosiglitazon, se dog 6), og kan forventes at have en med metformin ligeværdig effekt. Kombination med metformin er mulig. Efter gruppens mening bør metformin monoterapi foretrækkes som første valg. Motion (øgning af muskelmasse) og diætetisk vejledning (mindskning af fedtmasse) bør altid indgå som helt essentielle dele af behandlingen af insulinresistens.

Steroider (glucocorticoider) har næppe nogen plads i den primære behandling af hirsutisme ved isoleret PCOS.

LHRH-agonister (i kombination med østrogen/gestagen tillæg) er effektive, men er ikke sammenlignet med de øvrige terapiformer og bør forbeholdes situationer, hvor der i øvrigt er indikation for præparaterne (7).

Destruktiv behandling med laser er oplagt ved persisterende hirsutisme trods medicinsk behandling.

Supplerende behandling af acne kan dels være med lokale antibiotica (eks. clindamycin) eller langtids lavdosis systemisk antibiotisk behandling (eks. tetracyclin). Cystisk acne med ardannelse kræver dermatologisk ekspertise idet der er behandlingsmuligheder (eks. retinoider).

Resumé af evidens

- | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1. Hirsutisme, acne og androgen alopeci er hyppige manifestationer ved PCOS. Optræder et af de 3 fund hos i øvrigt raske bør det medføre udredning for PCOS. | I b |
| 2. Hyppigste differentialdiagnose er idiopatisk hirsutisme. Denne tilstand er ikke ledsaget af biokemisk hyperandrogenisme. | I b |
| 3. Der er gavnlig effekt af behandling med androgenreceptorblokkere, metformin, glitazoner og p-piller. | I a |

Kliniske rekommandationer

- | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 1. Androgenreceptorblokkere, metformin, glitazoner og p-piller har gunstig virkning på androgene manifestationer ved PCOS og bør være tilbud til kvinden hvis hun ønsker det. | A |
| 2. Udredning bør foregå i samarbejde imellem gynækolog, endokrinolog og dermatolog | A |
| 3. Hirsutisme, acne og/eller androgen alopeci med eller uden andre manifestationer af PCOS vil, hvis kvinden ønsker det, medføre behandlingsindikation. | A |

D Graviditetskomplikationer

Problemstilling

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 pga hyperglykæmi er velbeskrevet. Få og små studier hvor graviditet og udkomme sjældent er endpoint, og hvor morbiditet kun nævnes sporadisk. Desuden er der divergerende resultater mht mulig risiko for misdannelser.

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

Resultatet af stort amerikansk DB, randomiseret multicenter studie med metformin og klomifencitrat til infertile kvinder med PCOS kan måske medføre revision af rekommandationerne. Studiet forventes påbegyndt primo 2004.

Spontan abort og habitualabort.

Der foreligger få kontrollerede studier med få patienter. Cirka 10% af PCOS kvinderne har en øget forekomst af koagulationsforstyrrelser (plasminogen inhibitor-1 (PAI-1), factor V Leiden mutation) der er associeret til spontan abort.

Der er multifaktoriel årsag til den øgede abortfrekvens ved PCOS, såvel metaboliske men også koagulations faktorer spiller ind.

Præeclampsi:

Adipositas i graviditeten medfører risiko for gestationel diabetes og hypertension, som kan udvikles til præeclampsi. Som før nævnt har PCOS kvinder i højere grad forekomst af koagulations forstyrrelser der er associeret med placenta insufficiens og præeclampsi.

Resumé af evidens

- | | |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 1. Kvinder med PCOS har en højere forekomst af spontan abort. | I I b |
| 2. Kvinder med PCOS har en højere forekomst af habitual abort. | I I b |
| 3. Metformin behandling i graviditet er ikke tilstrækkelig underbygget. | I I I |
| 4. PCOS kvinder har nedsat graviditetsrate. | I I I |
| 5. PCOS gravide kvinder har øget forekomst af gestationel diabetes og præeclampsi. | I I b |

Kliniske rekommandationer

- | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 1. Metformin bør ikke anvendes i graviditeten. | C |
| 2. PCOS kvinder bør følges tæt i graviditeten med henblik på forebyggelse af gestationel diabetes og tidlig diagnostik af præeclampsi. | B |

E Patogenese, prognose og genetik

Problemstilling

PCOS må betragtes som en del af det metaboliske syndrom. Cirka 50-70 % af kvinderne med PCOS er insulinresistente og har øget risiko for type 2 diabetes. En mængde observationelle og randomiserede studier viser, at motion øger insulinfølsomheden både hos patienter med type 2 DM, insulinresistente og raske, og der er stigende interesse for i hvor høj grad PCOS kan påvirkes ved livsstilsændringer.

Den patofysiologiske mekanisme bag PCOS er fortsat delvist ukendt og der er fremsat flere teorier om årsagen til PCOS. (se indledning og appendix E)

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.

Livsstil:

Vægttab: Selv et mindre vægttab (5 – 10 kg) kan ophæve anovulationen og normalisere hormonniveau'et.

Rygning: Ingen kendt sammenhæng, ingen studier.

Kostsammensætning: Et mindre studie tyder på at kostens sammensætning af næringsstoffer ikke har betydning for vægttabets størrelse.

Amerikanske kvinder med PCOS har højere BMI end italienske, selv om de tilsyneladende får lige mange kalorier. De amerikanske får signifikant mere mættet fedt i kosten.

Et randomiseret studie af to forskellige kostsammensætninger i forbindelse med vægttab tydede på at kost med højt proteinindhold og lavt kulhydratindhold muligvis gav en mere gunstig lipidprofil og androgenstatus end det modsatte.

Motion: Der er ingen studier af effekten af motion alene på PCOS.

Kost + motion: Motion og "fornuftig kost" i 6 mdr. medførte et vægttab på 2 – 5 %, ovulation og øget insulinfølsomhed hos 9 af 18 kvinder.

Genetik:

Arvelighed ved PCOS har angivelig en vis betydning. Der er i mindre studier beskrevet familiær ophobning, men arvegangen er ukendt.

Prævalensen er i et amerikansk studie estimeret til 5 % uden forskel på hvide og sorte kvinder. Europæiske studier (græsk og spansk) har beregnet prævalensen til 6,5-6,8.

Familiestudier har vist, at søstre til PCOS kvinder har signifikant højere testosteron værdier end kontroller.

Et andet familiestudie viste at 24 % af mødre og 32 % af søstre til PCOS kvinder også selv havde PCOS. Der er i 3 studier beskrevet mandlig fænotype og præmatur skaldethed, som er tolket som "gen-positiv status".

På baggrund af studier der beskriver interaktion imellem kost og gener, menes primært to gener at have indflydelse: CYP 11 a der har betydning for androgenproduktion og INS VNTR der har betydning for sekretion og produktion af insulin.

Sandsynligt skyldes PCOS et samspil imellem arv og miljø.

Polycystisk ovariesyndrom	
Resumé af evidens	
1. Motion og kostændring kan øge insulinfølsomhed og ovulationshyppighed hos kvinder med PCOS.	III
2. Kalorieindholdet i kosten er vigtig.	IIb
3. PCOS skyldes samspil imellem arv og miljø.	III
Kliniske rekommandationer	
1. Kvinder med PCOS anbefales vægttab.	A

Referencer

Indledning:

Nestler JE et al Fret Steril 2002; 77(2): 209-215

Dean H. Metformin use in the adolescent with PCOS- an invited editorial from the pediatric endocrinology perspective. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003; 16: 109-11.

D. Apter, 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.

D. Apter, 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

G.S. Conway, 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. Michelmore, 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
- D. Ferriman and J.D. Gallwey , 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.
- L.D. Herter, 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
- J. Holte, 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
- W.L. Miller , The molecular basis of premature adrenarche: an hypothesis. *Acta Paediatr Suppl* **88** (1999), pp. 60-66.
- R.J. Norman, 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.
- S. Robinson, 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.
- S. Venturoli, 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.
- R.A. Wild , Metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Endocrinol* **15** (1997), pp. 105-110.
- R.A. Wild, 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.
- L.H. Zhang, 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.

A Infertilitet.

ASRM Use of Clomiphene citrate in women. *Fertility and Sterility* 2003; 80: 1302-8.

Azzis R et al. (2001) *J Clin Endocrinol Metab*, 86;1626

Christin-Maitre S. *Hum Reprod* 2003;18;1623-31

Costello M and Eden JAE. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2003; 79: 1-13.

Dikey RP, et al. Incidence of spontaneous abortion in clomiphene pregnancies. *Hum Reprod* 1996;11:2623-28.

De Leo V, Marca AI, Ditto A et al., Effects of metformin on gonadotropin-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 1999; 72: 282-5.

ESHRE workshop Group HRU 2003; 9. 263-74.

Glueck C, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Human Reproduction* 17; 2858-64.

Harborne L, Helen RF, Norman J, Sattar N. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *The Lancet* 2003;361: 1894-1901.

Heard MJ et al., *Fertil Steril* 2002; 78; 890

Imani B, Eijkemans JC, te Velde ER et al., Predictors of Patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotrophic oligoamenorrhoeic infertility. *J Clin Endocrinol Metab*1998; 83: 2361-5

Imani B, Eijkemans JC, te Velde ER et al, A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotrophic oligoamenorrhoeic infertility. *Fertility and Sterility* 2002; 77: 91-7.

Imani B, Eijkemans JC, Faessen GH et al., Prediction of the individual follicle stimulating hormone threshold for gonadotropin induction of ovulation in normogonadotrophic anovulatory infertility: an approach to increase safety and efficiency. *Fertility and Sterility* 2002; 77 83-90.

Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene induction of ovulation. *Hum Reprod Update*. 1997;3:359-65.

MJ, Lord J and Moran LL. The role of life style modifications in polycystic ovary syndrome. *Trends in Endocrinology and metabolism* 2002; 13: 251-6.

Lord JM; Flight IHK, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 327: 951-5.

Norman RJ et al. *Trends in Endocrinology and metabolism*. 2002;13:251-6

Salehi M et al. *metabolism* 2004;53:358-76

Van Wely M, Bayram N, van der Veen F. Recombinant FSH in alternative doses or versus urinary gonadotropins for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome: a systematic review based on a Cochrane review. *Human Reproduction* 2003; 18: 1143-9.

Yarah H, Yildiz A, Zeyneloglu HB et al., Co-administration of metformin during rFSH in patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Human Reproduction* 2002; 17: 289-94.

Yarah H, Yildiz A, Zeyneloglu HB et al., Co-administration of metformin during rFSH in patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Human Reproduction* 2002; 17: 289-94.

B Blødningsforstyrrelser og udredning

Se også litteraturlisten til indledningen

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

C Hyperandrogenisme.

Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of Clomiphene citrate in induction of ovulation. *Human Endocrine Practice* 2001;7:121-134.

Eur J Endocrinol 2002;147:217-221.

www.niscl.com.au/cochrane/guide.asp

J Endocrinol Metab 2002;87:2870-2874.

J Clin Endocrinol Metab 2000;85:89-94.

J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1626-1632.

Fertil Steril 1994;61:817-822.

D Graviditet og PCOS

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.

Glueck CJ et al. Metabolism. 2003;52(12):1627-32

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).

E Patogenese, prognose og genetik

1. 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.
2. 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.Commun. 1996;223:660-665.
3. 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.
4. McClamrock HD, Adashi EY. Gestational hyperandrogenism. Fertil.Steril. 1992;57:257-274.
5. 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.

6. 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.
7. 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.
8. Hillier SG. Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis. *Hum.Reprod.* 1994;9:188-191.
9. Poretsky L. On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states. *Endocr.Rev.* 1991;12:3-13.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Nestler JE, Strauss JF. Insulin as an effector of human ovarian and adrenal steroid metabolism. *Endocrinol.Metab.Clin.North Am.* 1991;20:807-823.
15. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr.Rev.* 1997;18:774-800.
16. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and theca. *Obstet.Gynecol.* 1984;64:73S-80S.
17. 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.
18. Giudice LC. Insulin-like growth factors and ovarian follicular development. *Endocr.Rev.* 1992;13:641-669.
19. 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. 78:479-486.
20. 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.

Prognose

Bentsson C, Bjørkelund 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 Gotenberg, 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

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 1989

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

Elting 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

Elting 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

Guizick

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, Kunselman 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

Potishman 1996

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 polycystisk ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28: 111-33.

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 *Metabolism* 1994

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