

Titel

Polycystisk ovariesyndrom (PCOS)

Forfattere

Arbejdsgruppe, 1. Version: 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.

Revision juni 2010, Arbejdsgruppe: Pernille Ravn (Tovholder), Mubeena Aziz, Maja Lundegaard, Mette Mandrup Kjær, Klara Vinsand Naver, Pernille Fog Svendsen.

Korrespondance

Pernille Ravn
pernille.ravn@ouh.regionsyddanmark.dk

Status

Første udkast (af revision): juni 2010
Diskuteret på Hindsgavl/Sandbjerg dato: september 2010
Korrigeret udkast dato:
Endelig guideline dato
Guideline skal revideres seneste dato:

Indholdsfortegnelse

Indledning	side 2
Definition	side 2
Udredning – en praktisk guideline	side 3
Ferriman Gallwey score	side 4
Litteratur søgningsmetode	side 4
Kost og motion	side 5
Blødningsforstyrrelser	side 6
Hyperandrogenisme	side 7
Graviditetsproblemer	side 9
Infertilitet	side 11
Prognose, genetik, psykosociale aspekter og seksualitet	side 14
Kontrol af sekundære senfølger	side 17
Referencer	side 19

Indledning

Baggrund:

Polycystisk ovariesyndrom (PCOS) er den hyppigst forekommende endokrine lidelse hos fertile kvinder. Prævalensen er i Danmark 5-10 %. Tilstanden har stor betydning for livskvalitet, fertilitet og sygdomsrisiko. Syndromet karakteriseres fænotypisk primært af anovulation, hirsutisme, akne og overvægt med tendens til abdominal fedme. Biokemisk findes ofte hyperandrogenæmi samt insulinresistens og ved ultralyd ses polycystiske ovarier (PCO). Ætiologien til PCOS er multifaktoriel. Der findes ikke et enkelt gen, der kan lægges til grund for PCOS. Livsstil har betydning, idet ca. 50 % af kvinder med PCOS er overvægtige. Normalvægtige kvinder med PCOS kan have de samme endokrinologiske og metaboliske forandringer som overvægtige kvinder med PCOS. PCOS har mange lighedspunkter med det metaboliske syndrom. Udvikling af insulinresistens, glukoseintolerans og type 2 diabetes har betydning for behandling og udkommet. Kvinder med PCOS har en øget forekomst af risikofaktorer for iskæmisk hjertesygdom, mens en øget risiko for manifest hjertekar sygdom ikke er dokumenteret. Motion og diæt er vigtige elementer i forebyggelse og behandling. Behandling med p-piller og/eller orale antidiabetika er primære behandlinger som supplement til motion og diæt. Kommende undersøgelser må afklare, om behandling har en effekt på senmanifestationer. Fertilitetsproblemer som følge af anovulation er hyppigt forekommende. Ved fertilitetsbehandling er der risiko for hyperstimulationssyndrom og flerfoldsgraviditeter. Under graviditet ses hyppigere spontan abort, præeklamsi, hypertension, gestationel diabetes, sectio og barn på neonatalafdeling. Behandlingen består i at afhjælpe kvindens aktuelle symptomer og bør altid kombineres med rådgivning om forebyggelse af langtidskomplikationer. Behandling og forebyggelse kan med fordel foregå som et samarbejde mellem gynækolog, endokrinolog, dermatolog, diætist og praktiserende læge.

Formålet med denne guideline er at give en kortfattet evidensbaseret gennemgang af de enkelte facetter af syndromet: blødningsforstyrrelser, hyperandrogenisme, graviditetsproblemer, infertilitet, prognose, genetik, psykosociale aspekter og seksualitet. Desuden gives forslag til udredning og kontrol af sekundære senfølger.

Definition

PCOS er tidligere blevet diagnosticeret på forskellige måder, tidligst af Stein og Leventhal, som definerede syndromet ud fra tilstedeværelsen af forstørrede ovarier, fedme, hirsutisme og kronisk anovulation. Siden hen er man blevet i stand til at måle hormonkoncentrationer i blodet, og kriterier som hyperandrogenisme er nu også taget i brug. 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 til hyperandrogenisme eller anovulation.

Det diskuteres hvorvidt kriterium 3, tilstedeværelsen af mindst et polycystisk ovarium, skal tages helt ud af diagnostikken(1).

Definition af PCO ved ultralyd:

Mindst 12 follikler 2 - 9 mm i diameter og/eller ovarievolumen > 10 ml. Follikelfordeling og

stromaets udseende tages ikke i betragtning.

Udredning – en praktisk guideline

Diagnosen kan stilles når 2 ud af tre af hovedkriterierne er opfyldte, og når anden ætiologi til symptomerne er udelukket:

Anden ætiologi som skal overvejes/udelukkes:

- *Thyroidea sygdomme*: TSH
- *Hyperprolaktinæmi*: Prolaktin forhøjet
- *Eksogen androgen/medicin*.
- *Hypogonadotrop hypogonadisme*. FSH, LH og Østradiol med lave værdier
- *Svær insulin resistens/HAIRAN**
- *Congenit adrenal hyperplasi* (non klassisk adrenal hyperplasi/21-hydroxylase mangel): 17- hydroxyprogesteron forhøjet.
- *Akromegali*. Ved klinisk tegn og mistanke.
- *Cushing syndrom*: Ved klinisk tegn og mistanke – udredning herfor med døgnurinkortisol eller kort dexamethasonsuppressionstest
- *Androgen secernerende tumor*. Mistanke ved hurtig udvikling af viriliserende symptomer. Testosteron kan være meget forhøjet, DHAS (forhøjet ved adrenal tumor). MR-skanning anbefales hvis mistanke.

*HAIRAN: Hyperandrogenic insulinresistant acanthosis nigricans (svær insulin resistens med hudsymptomer (acanthosis nigricans)).

Formålet med udredningen er at udelukke sjældne endokrinologiske lidelser, som fænotypisk ligner PCOS, men som har en helt anden prognose og behandling. Ca. 3 % af de henviste patienter har anden endokrin lidelse end PCOS.

Forslag til undersøgelser af pt. mistænkt for PCOS:

Anamnese:

- Blødningsforstyrrelser (blødnings-skema)
- Fertilitets anamnese
- Vægtanamnese, kost, fysisk aktivitet
- Hirsutisme, akne, alopeci
- Familiær disposition til PCOS, diabetes (forældre eller søskende med NIDDM) og hjertekarsygdomme (1. grads-slægtning mænd < 55 år / kvinder < 65 år).
- Rygestatus, alkoholindtag
- Medicin

Objektivt:

- BT, stetoskopi af hjerte og lunger
- BMI, højde, vægt
- Taljemål (måles midt mellem hoftekarmen og nederste ribben) > 80 (88) er abnormt
- Stigmata for hyperandrogenisme (akne, hirsutisme (f.eks. Ferriman-Gallwey score > 8), alopeci, acanthosis nigricans).
- Vaginal ultralyd: Minimum et ovarie med ≥ 12 follikler 2-9 mm i diameter eller øget ovarievolumen $> 10 \text{ cm}^3$ ($\frac{1}{2} \times \text{længde} \times \text{bredde} \times \text{tykkelse}$), endometrie-tykkelse og evt. abnormiteter.

<p>Laboratorie undersøgelser¹:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dokumentation af hyperandrogenæmi: Totalt og frit testosteron, SHBG - Eksklusion af andre årsager til hyperandrogenisme eller blødningsforstyrrelser: TSH, prolaktin¹¹, 17-Hydroxyprogesteron¹¹, DHAS, østradiol, LH, FSH, faste-insulin (ved mistanke om HAIRAN). Evt. screening for Cushing's syndrom og akromegali (hvis symptomer eller objektive fund tydende herpå). - Evaluering af metaboliske abnormiteter: OGTT (glukosebelastning), fastelipider (total kolesterol, HDL- og LDL-kolesterol, triglycerid).
--

¹Tages fastende og i follikulærfasen (ca. dag 5 i cyklus) ved regelmæssig menstruerende kvinder - ved amenoré på et vilkårligt tidspunkt - og efter pausering med hormon (p-piller - metformin) i 3 mrd.

¹¹Ideelt målt ca. tre timer efter opvågning.

Ferriman Gallwey score

Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. N Engl J Med 2005; 353 (24): 2578-88.

- I denne artikel findes billede med Ferriman Gallwey score.

Litteratur søgningsmetode

Litteratur søgning afsluttet dato: april 2010

PubMed, Medline, Cochrane, andre guidelines, Royal College of Obstetrics and Gynaecology (RCOG), American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG).

Resume af kliniske rekommandationer

1	Der er samme principper for udredning af PCOS uanset BMI	C
2	Vægttab anbefales som 1.valg til behandling af blødningsforstyrrelser og infertilitet hos overvægtige med PCOS.	A
3	Blødningsforstyrrelser skal udredes i henhold til gældende principper i DSOG's guideline om blødningsforstyrrelser.	B
4	Metformin har kun marginal effekt på blødningsmønsteret, og p-piller er derfor den mest effektive behandling til regulation af blødningsforstyrrelser hos kvinder med PCOS.	B
5	P-piller, androgenreceptorblokkere, metformin (og laserepilering) har gunstig virkning på androgene manifestationer ved PCOS og bør være et tilbud til kvinden, hvis hun ønsker det.	A
6	Udredning bør foregå i samarbejde mellem gynækolog, endokrinolog og dermatolog.	C
7	Hirsutisme, akne og/eller androgen alopeci med eller uden andre manifestationer af PCOS vil, hvis kvinden ønsker det, være behandlingsindikation.	C
8	Kvinder med PCOS bør uanset BMI få foretaget OGTT i graviditeten med henblik på opsporing af gestationel diabetes (GDM).	B
9	Kvinder med PCOS bør følges i graviditeten med henblik på tidlig diagnostik af præeklamsi.	B
10	Metformin bør ikke anvendes i graviditeten.	C
11	Gravide kvinder med PCOS har øget risiko for spontan abort, hypertension, præeklamsi, GDM, sectio og barn på neonatalafdeling. Dette bør patienterne informeres om.	B
12	Kvinder med BMI > 30 bør informeres om, at det er sværere (tager længere tid) at opnå	B

	graviditet, og at vægttab øger chancerne for konception.	
13	Ved medicinsk ovulationsinduktion bruges klomifen som 1. valg. Behandlingen skal begrænses til 6 cycli.	A
14	Kvinder med PCOS og anovulation, som ikke responderer på klomifen, kan tilbydes metformin. Metformin bedrer ovulations- og graviditetsrater, men der er ikke påvist effekt på fødsel af levende barn.	A
15	Metformin: Det anbefales at starte med 500 mg x 2. Efter 2 ugers behandling øges til 500 mg x 3 eller 1 g x 2. Dosis hos slanke er ca. 1 g dagligt og hos overvægtige 1,5 - 2,5 g dagligt. Det anbefales at informere om bivirkninger, specielt gastrointestinale bivirkninger.	A
16	Kvinder med PCOS, der er resistente for behandling med klomifen og metformin, kan behandles med LOD eller gonadotropiner	A
17	Kvinderne bør informeres om risiko for flerfoldsgraviditet og OHSS. Ultralydskanning anvendes til at monitorere behandlingen.	A
18	Fastebloodsukker er et insufficiant redskab til screening for IGT ved PCOS.	B
19	Kvinder med PCOS bør derfor screenes for IGT og NIDDM med OGTT.	B
20	Kvinder med PCOS bør screenes for hjertekarsygdom og metabolisk syndrom med BMI, lipidstatus, BT, taljemål og OGTT.	C
21	Desuden bør de screenes for risikofaktorer for hjertekarsygdom.	C
22	Kvinder med PCOS og oligo- eller amenore, særligt de adipøse, bør screenes med ultralydsskanning af endometriet. Ved fortykket endometrium bør screenes med endometriebiopsi efter vanlige retningslinier. Der foreslås screeningsundersøgelse ca. hvert andet år.	D

Kost og motion

Omkring halvdelen af kvinderne med PCOS er overvægtige (BMI > 25) (2). Disse kvinder har øget insulinresistens, øget forekomst af dyslipædemier, øget forekomst af hyperandrogenæmi, øget forekomst af menstruationsuregelmæssigheder og lavere incidens af spontan ovulation og graviditet (2;3). Vægttab og regelmæssig motion er derfor hjørnestenene i behandlingen af PCOS. Målene er at lindre symptomerne ved PCOS, men også i forbindelse med infertilitet og graviditetsønske at inducere ovulation og at lette behandlingen ved behov for ovulationsinducerende medicin. Endeligt mindsker vægttab hos overvægtige risikoen for komplikationer under graviditet. Opnåelse af et vægttab på 5-10% af udgangsvægten har positiv indflydelse på menstruations- og ovulationsmønstre, fertilitet og reproduktionsevne, samt insulinsensitivitet og androgenstatus ved BMI > 25(4-10). Vægttabet kan opnås ved livsstilsændringer med lavkaloriediæt samt motion (9). Ved svær overvægt (BMI > 40) kan overvejes fedmekirurgi (11;12). Flere undersøgelser har undersøgt betydningen af sammensætningen af diæter, da en kost med lavt glykæmisk index teoretisk burde være bedre til at øge insulinsensitiviteten, men det har ikke kunne vises i kliniske forsøg (6;7;13). Tillægges motion til diæt kan påvises en positiv effekt på fedtfordelingen, men ingen additiv effekt på vægttab, hormonstatus, ovulation eller menstruationscyklus (14). Sammenlignes motion med hypokalorisk-højprotein-diæt hos overvægtige fertilitetspatienter ses en forbedring af cyklus i begge grupper og en tendens til højere graviditetsrate i motionsgruppen, hvor HOMA og fasteinsulin falder mest (15). Generelt kan siges, at der er en sammenhæng mellem vægttab, fald i insulinresistens og normalisering af ovulation/menstruationscyklus og androgenstatus (15). Der foreligger ikke studier af effekten af diæt og motion hos normalvægtige kvinder med PCOS.

Resumé af evidens

1	Overvægt (BMI > 25) ses hos 50 % af kvinder med PCOS.	Ib
2	Vægttab har en positiv indflydelse på menstruationscyklus, androgenstatus og ovulation ved BMI > 25.	Ib
3	Både motion og lavkaloriediæter medfører vægttab.	Ib
4	Der er ingen forskel i effekt mellem hypokaloriske diæter med højt proteinindhold og højt kulhydratindhold.	Ib
5	Motion har ingen additiv effekt på vægttab i forhold til diæt alene.	Ib

Kliniske rekommandationer

1	Vægttab anbefales som 1.valg til behandling af blødningsforstyrrelser og infertilitet hos overvægtige med PCOS.	A
2	Kvinder med BMI > 30 bør informeres om, at det er sværere (tager længere tid) at opnå graviditet, og at vægttab øger chancerne for konception.	B

Blødningsforstyrrelser

En stor del af kvinder med PCOS har blødningsforstyrrelser, men regelmæssige blødninger ses også. Der ses anovulatoriske blødningsmønstre med oligomenorré (mindre end 9 blødninger pr. år) hos ca. 50 % og amenorré hos yderligere 20 % (2;16). Blødningsmønsteret kan veksle igennem livet og har en tendens til at normaliseres med alderen (17-19). Undersøgelser viser en sammenhæng mellem insulinresistens og anovulation (20). Hyperinsulinæmi stimulerer androgenproduktionen i ovarierne, og nedsætter leverens syntese af SHBG (sex hormon bindende globulin), hvilket betyder øget mængde frit androgen, der inhiberer normal follikelmodning (21).

Vægttab: Hos overvægtige (BMI>25) med PCOS er det vist, at et moderat vægttab på 5-10 % kan medføre ovulation og normalisere menstruationscyklus (5;9)

P-piller: Hos kvinder i den fertile alder uden graviditetsønske er første valg af medicinsk behandling af blødningsforstyrrelser p-piller (22;23). Der foreligger ikke evidens for at anbefale en type p-pille frem for en anden. Hvis der ikke er behov for prævention, kan der som alternativ benyttes cyklisk gestagen for at beskytte endometriet imod kontinuerlig østrogenstimulation (24).

Hormonspiral: Der foreligger ikke specifikke undersøgelser af brugen af hormonspiral til kvinder med PCOS. Ofte bruges hormonspiral som alternativ til p-piller til kvinder med PCOS, der ikke ønsker eller tåler p-piller. Denne strategi er dog ikke underbygget af evidens.

Metformin: En metaanalyse og et Cochranereview har konkluderet, at behandling med metformin øger ovulationsraten sammenlignet med placebo, men at det kun forbedrer menstruationsmønsteret marginalt (25;26).

Resumé af evidens

1	Ca. 70 % af kvinder med PCOS har blødningsforstyrrelser.	III
2	Kvinder med PCOS får ofte regelmæssigere blødninger med alderen.	III
3	P-piller er første valg til medicinsk behandling af blødningsforstyrrelser.	IV

Kliniske rekommandationer

1	Blødningsforstyrrelser skal udredes i henhold til gældende principper i DSOG's	B
---	--	---

	guideline om blødningsforstyrrelser.	
2	Metformin har kun marginal effekt på blødningsmønsteret, og p-piller er derfor den mest effektive behandling til regulation af blødningsforstyrrelser hos kvinder med PCOS.	B

Hyperandrogenisme

Hyperandrogenisme kan manifestere sig i form af hirsutisme (hårvækst af mandlig karakter), akne og/eller alopeci (tab af hovedhår). Der er ingen korrelation mellem androgenniveau i blodet og sværhedsgraden af de nævnte symptomer (27).

Hirsutisme ved PCOS skyldes androgen stimulation af eksisterende perifere androgenreceptorer i hårsække. Androgener medfører transformation af vellus hår (tynde, bløde og upigmenterede) til terminal hår og stimulerer vækst af disse. Signifikante mængder af terminal hår ses i ansigt, på trunkus, omkring areolae mammae, på ryggen, skuldre og/eller på lårene. Sværhedsgraden af hirsutisme kan vurderes ved hjælp af Ferriman-Gallwey scoringssystem, hvor 8-15 point svarer til mild hirsutisme og point over 15 angiver moderat – svær hirsutisme (28).

Der er store genetiske og kulturelle forskelle imellem og indenfor de enkelte populationer, hvilket gør en nøje definition af hirsutisme vanskelig. Terapi bør ikke institueres medmindre, der er terminal hår i øget mængde og med en betydelig vækstrate i de nævnte områder.

Ca. 70 % af kvinder med PCOS har hirsutisme relateret til hyperandrogenæmi (29). Ca. 50-70 % af kvinderne har hyperinsulinæmi på baggrund af insulinresistens (30). Hyperandrogenisme forværres af hyperinsulinæmi og hyperlipidæmi (frie fede syrer = FFA). Hyperinsulinæmi medfører øget produktion af androgener fra ovarier ved stimulation af insulin- og LH-receptorer i ovarierne (31). Endvidere hæmmer hyperinsulinæmien den hepatiske produktion af seksual hormon bindende globulin (SHBG). Herved øges koncentrationen af frit testosteron i blodet og som følge af dette ses en forværring af hyperandrogenisme (32). FFA øger dannelse af forstadier (precursors) til androgener in vivo hos mænd. Det samme kan være tilfælde hos kvinder med PCOS.

Akne optræder som et normalt androgent fænomen i puberteten men er ikke normalt efter de sene år af puberteten. Akne kan optræde som eneste symptom på hyperandrogenisme, ligesom hirsutisme ikke nødvendigvis ledsages af akne.

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

Behandlings principper

Der er ikke beskrevet feedback fra hårsække til androgenproducerende væv. Derfor er reduktion af cirkulerende androgener eller blokering af androgens perifere effekt de eneste logiske interventionsmuligheder.

Der er evidens for alle nedennævnte terapeutiske princippers effektivitet (inklusive de anbefalede kombinationer). Dog er der forskel på, i hvor høj grad behandlingerne er effektive overfor de forskellige variable i de forskellige studier. Generelt er undersøgelserne små mht. deltagerantal og behandlingsvarighed. PCOS er en meget heterogen tilstand både fænotypisk og biokemisk. Behandlingen må derfor afhænge af den enkelte fænotype og dennes risikoprofil med hensyn til BMI, tromboiserisiko, insulinresistens og metabolisk syndrom. Generelt vil man dog anbefale p-piller som første valg til behandling af hyperandrogenisme hos en yngre normalvægtig kvinde.

P-piller: Er førstevalgspræparat til kvinder med PCOS uden graviditetsønske. Østroget i p-pillerne supprimerer LH-sekretionen fra hypofysen. Dette fører til nedsat produktion af androgener fra ovariet. Endvidere øges den hepatiske produktion af SHBG, som resulterer i nedsat koncentration af frie androgener. Gestagener udøver anti-androgen virkning ved bl.a. at antagonisere 5α -reduktase og androgenreceptorer (33). Når det gælder behandling af hirsutisme og akne er p-piller det mest effektive medikament. De mest brugte p-piller til behandling af hyperandrogenisme er p-piller indeholdende gestagener som drospirenon (Yasmin), norgestimat (Cilest), desogestrel (Marvelon) og cyproteronacetat (Diane Mite) højst sandsynligt pga. disse gestagens anti-androgene effekt (34). Undersøgelserne er dog for små og kortvarige til sikre konklusioner om den ene p-pille skulle være markant bedre end den anden. Der er formentlig kun mindre forskelle mellem de forskellige piller, da alle p-piller primært virker ved at hæmme LH og øge SHBG. Der anbefales derfor primært lav dosis p-piller ud fra generelle principper ved ordination af p-piller (35). Behandlingens optimale effekt på akne og hirsutisme er først synlig efter hhv. 3 og 9-12 måneders behandling.

Mht. p-piller og tromboserisiko henvises til DSOG's retningslinier "p-piller og trombose". Kvinder med PCOS er en meget heterogen gruppe, hvorfor der må foretages individuel risikovurdering for hver patient.

Spironolakton: Er en mineralokortikoid-antagonist med anti-androgen virkning. Virker ved kompetitiv hæmning af androgeners (dihydrotestosteron) binding til androgenreceptorer. For at opnå anti-androgen effekt skal spironolakton gives i store doser - 100-200 mg i døgnet. Pga. risiko for hyperkaliæmi kontrolleres serum-kalium og serum-kreatinin 3 uger efter opstart af behandlingen og derefter med ½ års intervaller. Maksimal behandlingseffekt ses efter 6-12 måneder. Effekten er ligeværdig med p-piller. Graviditet er kontraindiceret under behandling med spironolakton (33).

P-piller i kombination med spironolakton: Ved manglende eller ikke tilfredsstillende effekt kan p-piller og spironolakton kombineres med fordel, da de virker synergistisk (36). Tillige opnås antikonceptiv virkning af p-piller.

Behandling af insulinresistens og deraf følgende reduktion af hyperandrogenisme - Metformin: Modvirker insulinresistens og hæmmer glukoneogenese fra lipolyse i fedtceller. Androgen niveauet reduceres primært pga. nedsat insulin koncentration og heraf følgende nedsat insulinstimuleret ovariel androgenproduktion. Endvidere øges koncentration af SHBG. Nedsat lipolyse og deraf følgende nedsat niveau af FFA og lav produktion af androgen precursors må også være en af virkningsmekanismerne. Ved metformin behandling startes med 500 mg x 2. Efter 2 ugers behandling øges til 500 mg x 3 eller 1 g x 2. Den anbefalede dosis til slanke er ca. 1 g dagligt og til overvægtige 1,5 - 2,5 g dagligt. Langsom opstart er en fordel i forhold til gastrointestinale bivirkninger. Bivirkningerne er i de fleste tilfælde forbigående (37). Metformin har dokumenteret effekt på hyperandrogenæmi og hirsutisme (38), men effekten er mindre udtalt sammenlignet med p-piller og spironolakton (39;40).

Igangværende forskning:

Glitazoner: Rosiglitazon virker på samme måde som metformin ved at reducere insulinresistens og ved hæmning af produktionen af FFA. Der er begrænset evidens vedrørende brug af rosiglitazon til behandling af hyperandrogenisme. Undersøgelserne er små og kortvarige. Sammenligning mellem metformin og rosiglitazon viser, at rosiglitazon har større anti-androgen effekt end metformin (41). Glitazoner bruges ikke i Danmark til behandling af PCOS eller hyperandrogenisme.

Simvastatin: Er et lipidsænkende middel. Sammenligning af Metformin og Simvastatin viser at sidstnævnte er mest effektiv til at sænke total serum-testosteron (42). Effekten kan være medieret via reduceret mængde af FFA. Der er behov for yderligere undersøgelser før præparatet kan bruges på indikationen hyperandrogenæmi eller hirsutisme.

Ingen af de ovennævnte midler er forenelig med graviditet, hvorfor sikker antikonception anbefales.

Andre præparater med anti-androgen virkning som flutamid, finasterid og ketokonazol anvendes ikke til behandling af hyperandrogenæmi/hirsutisme i Danmark bl.a. på grund af præparaternes bivirkningsprofil (leverpåvirkning).

Laserepilering: Destruktion af terminal hår med laser er en mulighed ved persisterende hirsutisme trods medicinsk behandling. Behandlingen foretages i dermatologisk regi samtidig med eller forudgået af medicinsk behandling. Det optimale respons ses hos personer med lys hud og mørkt hår (33). Behandlingen er tilskudsberettiget, men der kan være regionale forskelle mht. hvor mange behandlinger der gives offentligt tilskud til.

Supplerende behandling af akne kan dels være med lokale antibiotika (f.eks. clindamycin) eller langtids systemisk antibiotisk behandling (fx tetracyclin). Cystisk akne med ardannelse kræver dermatologisk ekspertise, idet der er behandlingsmuligheder (f.eks. retinoider) (43).

Androgen alopeci er vanskelig at behandle. Minoxidil (kutanopløsning) kan bruges, men behandlingseffekten er varierende og varer kun så længe behandlingen står på (44). Behandlingen bør foregå under dermatologisk ekspertise.

Resumé af evidens

1	Hirsutisme, akne og androgen alopeci er hyppige manifestationer ved PCOS. Optræder et af de 3 fund hos i øvrigt raske, bør det medføre udredning for PCOS.	Ib
2	Den hyppigste differentialdiagnose er idiopatisk hirsutisme. Denne tilstand er ikke ledsaget af biokemisk hyperandrogenisme.	Ib
3	Der er gavnlige effekt af behandling med p-piller, androgenreceptorblokkere og metformin.	Ia

Kliniske rekommandationer

1	P-piller, androgenreceptorblokkere, metformin (og laserepilering) har gunstig virkning på androgene manifestationer ved PCOS og bør være et tilbud til kvinden, hvis hun ønsker det.	A
2	Udredning bør foregå i samarbejde mellem gynækolog, endokrinolog og dermatolog.	C
3	Hirsutisme, akne og/eller androgen alopeci med eller uden andre manifestationer af PCOS vil, hvis kvinden ønsker det, være behandlingsindikation.	C

Graviditetskomplikationer

Aktuelt bliver kvinder med PCOS ikke behandlet som potentielt højrisikogravide. Kvinder med PCOS er tidligere alene blevet betragtet som risikogravide i tilfælde af højt BMI. Siden første PCOS guideline fra 2004 er der kommet flere publikationer vedr. PCOS og graviditetskomplikationer. Inklusionskriterier er varierende fra Rotterdam til NIH kriterier, hvilket er problematisk.

Spontan abort:

Der er flere divergerende resultater omhandlende spontane aborter. En metaanalyse fandt ingen øget risiko for 1.trimester aborter (45;46). Et prospektivt studie (m. Rotterdamkriterier) finder øget hyppighed af spontane aborter 24.7 % - 8.7 % sv.t **OR 3.45** (95 % CI: 1.32-9.02) (47). Adipositas tilskrives en øget risiko for spontan abort, **OR 3.05** (95 % CI: 1.45-6.44), snarere end PCOS (48). Hyperinsulinæmi, hypersekretion af LH eller fertilitetsbehandling kan også være årsager (49). Hyperinsulinæmi og insulinresistens har dokumenteret betydning for forekomsten af tidlige aborter. Ca. 10 % af PCOS kvinderne har en øget forekomst af koagulations-forstyrrelser (plasminogen inhibitor-1 (PAI-1), factor V Leiden mutation), der er associeret med Abortus Habitualis (50). Prævalensen af PCOS (Rotterdamkriterierne) hos Abortus Habitualis patienter er vist at være 8.3-10 % (51), hvilket er lavere end tidligere antaget. En metaanalyse af PCOS vs. non-PCOS har ikke vist øget risiko for malformationer (46).

Gestationel diabetes (GDM):

Kvinder med PCOS har øget risiko for GDM sammenlignet med vægtmatchede kontroller **OR 2.89-3.66** (95% CI: 1.20-11.16) vist i reviews, metaanalyser og prospektive studier fra 2006 og 2009 (45;47;52). Retrospektive studier har vist lignende resultater og det tyder på, at kvinder med PCOS tager mere på i vægt i graviditeten sammenlignet med kontroller (53). En metaanalyse fra 2009 sår tvivl om den reelle risiko for GDM grundet heterogene studiedesigns (52). Den høje frekvens af insulinresistens hos både slanke og adipøse blandt kvinder med PCOS bør medføre obligatorisk screening for GDM under graviditet.

Præeklamsi og hypertension under graviditet:

En meta-analyse med 8 studier har vist at kvinder med PCOS har øget risiko for præeklamsi **OR 3.47** (95 % CI:1.95-6.17) og hypertension under graviditeten **OR 3.67** (95 % CI:1.98-6.81) uafhængigt af BMI (45). Et norsk studie (54) fandt signifikant øget frekvens af præeklamsi alene blandt insulinresistente kvinder med PCOS (13.5 %) sammenlignet med kontroller (7 %), $p < 0.02$.

Præterm fødsel, indlæggelse på neonatal afdeling og perinatal mortalitet:

Der er vist øget risiko for præterm fødsel (før uge 37) hos singleton gravide **OR 1.75** (95 % CI:1.16-2.62) (45;53). Børn af PCOS mødre har øget risiko for indlæggelse på neonatal afdeling **OR 2.31** (95 % CI 1.25-4.26) samt øget perinatal mortalitet **OR 3.07** (95 % CI:1.03-9.21) (45) sammenlignet med børn af non-PCOS kontroller.

SGA (small for gestational age) børn og LGA (large for gesttational age) børn:

I flere studier er der fundet øget hyppighed af SGA børn blandt mødre med PCOS (12.8 %) end blandt kontroller (2.8 %) (47;55). Mulige årsager kunne være insulinresistens samt endotheldysfunktion som følge af nedsat placentafunktion. I et enkelt studie er LGA børn vist signifikant hyppigere hos kvinder med PCOS (56). En metaanalyse har ikke har fundet øget risiko for hverken SGA eller LGA børn (45).

Risiko relateret til fænotype:

Et prospektivt studie fra 2009 (47) med 97 kvinder med PCOS og 73 raske kontroller fandt en øget risiko for adverse pregnancy outcome **RR 1.7** (95 % CI: 1.12-2.96) med variation afhængigt af patientens fænotype. Alle blev spontant gravide og var diagnosticeret med PCOS før graviditet. Resultaterne tyder på, at kvinder som fænotypisk enten 1) opfylder alle 3 Rotterdamkriterier eller 2) har hyperandrogenisme og oligomenorré, har signifikant større risiko **OR 1.93-2.23**, for spontan abort, hypertension under graviditeten, præeklamsi, GDM, blødning under fødslen, SGA børn og operativ forløsning end ovulatoriske kvinder med PCOS **OR 0.48**.

Metformin kontinuerligt under graviditet:

Dette er meget kontroversielt og anbefalingerne i DK og fra FDA (Food and Drug Administration USA) er fortsat, at **metformin ikke bør anvendes under graviditet**. Fra udlandet foreligger flere publikationer omhandlende emnet, men materialerne er små og studiedesign heterogene. Et randomiseret dobbelt-blindet studie - metformin vs. placebo (57) finder ingen effekt af metformin på glukose homeostasen hos gravide kvinder med PCOS. Studier fra Pakistan og Venezuela har vist nedsat hyppighed af aborter (58), insulinbehandlet gestationel diabetes og IUGR blandt kvinder med PCOS behandlet hele graviditeten med Metformin (59;60). Der er ikke vist sammenhæng mellem Metformin og øget risiko for præeklamsi (61). Et prospektivt randomiseret dobbeltblindet studie med placebo vs. Metformin 1,5 g/dag med 38 patienter fandt lavere hyppighed af alvorlige graviditetskomplikationer i Metformingruppen ($p=0.01$) samt uændrede androgenniveauer (62). De få studier kunne tyde på en mulig gunstig effekt af Metformin på risikoen for graviditetskomplikationer hos kvinder med PCOS - men på nuværende tidspunkt er materialerne for små og eventuelle langtidsfølger for børnene er ikke tilstrækkeligt belyst.

Metformin passerer placenta hos kvinder med PCOS (63) og dets farmakokinetik under graviditet medfører, at fosteret på fødselstidspunktet eksponeres for doser varierende fra udetekterbare til moderens niveau (prøver fra navlesnor). Der er vist meget lav eksponering via brystmælk (64). For Metformin under fertilitetsbehandling henvises til afsnittet om infertilitet. En detaljeret gennemgang af Metformin og graviditet findes også i Sandbjerg Guideline "PCOS og graviditet - Metformin"(65).

Konklusion: Før der foreligger resultater fra større randomiserede studier med anvendelse af Metformin i graviditeten er anbefalingerne fortsat, at Metformin ikke bør anvendes under graviditet. Dette er også de nuværende anbefalinger for kvinder med gestationel diabetes og pre-gestationel diabetes.

Resumé af evidens

1	PCOS gravide kvinder har højere forekomst af gestationel diabetes.	IIb
2	PCOS gravide kvinder har højere forekomst af præeklamsi og hypertension.	IIb
3	Metformin behandling i graviditet er ikke tilstrækkeligt underbygget.	III
4	Adipøse og insulinresistente kvinder med PCOS har øget risiko for spontane aborter.	III
5	PCOS gravide kvinder har højere forekomst af præterm fødsel og SGA børn.	III
6	Børn af mødre med PCOS har øget risiko for indlæggelse på neonatalafdeling.	III

Kliniske rekommandationer

1	Kvinder med PCOS bør uanset BMI få foretaget OGTT i graviditeten med henblik på opsporing af gestationel diabetes (GDM).	B
2	Kvinder med PCOS bør følges i graviditeten med henblik på tidlig diagnostik af præeklamsi.	B
3	Metformin bør ikke anvendes i graviditeten.	C
4	Gravide kvinder med PCOS har øget risiko for spontan abort, hypertension, præeklamsi, GDM, sectio og barn på neonatalafdeling. Dette bør patienterne informeres om.	B

Infertilitet

Anovulation er et af kardinalsymptomerne ved PCOS, og infertilitet vil derfor ofte være det, der bringer patienten til lægen. Mellem 50 og 75 % af kvinder med PCOS har fertilitetsproblemer (5).

Det er vist i flere studier, at vægttab kan medføre etablering af ovulatoriske cykli (5;66). En stor del af kvinder med PCOS vil dog have behov for supplerende behandling ved graviditetsønske. Behandlingens mål er at inducere unifollikulær ovulation og minimere risiko for ovarieelt hyperstimulations syndrom (OHSS), flerfoldsgraviditet, abort og komplikationer under graviditet.

Mulige supplerende behandlingsstrategier.

1. Antiøstrogener (klomifen)
2. Laparoskopisk ovariekirurgi - laparoscopic ovarian drilling (LOD)
3. Gonadotropiner
4. Insulinsænkende medicin (metformin)
5. In vitro maturation (IVM) og assisteret reproduktion (IVF)

Der er enighed om, at første valg er antiøstrogener (klomifen). Ved overvægt (BMI > 30) skal der dog først forsøges vægttab. Hvis ikke kvinden bliver gravid på denne behandling, er andet valg insulinsænkende medicin, laparoskopisk ovariedrilling (LOD) eller gonadotropiner (26). I Danmark er der tradition for medicinsk behandling fremfor kirurgi ud fra ønsket om at undgå et kirurgisk traume og pga. risiko for reduktion i antallet af follikler i ovarierne og præmatur menopause pga. reduktion i ovarievolumen.

Klomifen (clomifencitrat):

Hos patienter hvor livsstilsændringer og vægttab ikke har resulteret i ovulation/graviditet kan man inducere ovulation med klomifen. Klomifen har været anvendt siden 1962 til ovulationsinduktion og kan hos kvinder med PCOS inducere ovulation hos 70-85 % (67). Den kumulative fødselsrate er 50-60 % efter 6 cykli (68). Klomifen 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 follikelstimulerende hormon (FSH) og dermed en stimulation af ovarierne til follikeludvikling. Mellem 15 og 40 % af klomifenbehandlede kvinder med PCOS, især de overvægtige, er klomifenresistente, men hvilken mekanisme der ligger bag, er endnu ukendt (69). Klomifenresistens defineres som ingen ovulation ved 150-200 mg klomifen per dag, eller ingen konception ved de første 3-6 klomifenstimulerede cykli (70). Man har i et stort studie set på abortfrekvensen hos anovulatoriske kvinder med spontant opståede graviditeter og graviditeter efter klomifenbehandling (70). Man fandt at henholdsvis 22 versus 18 % aborterede, dvs. ingen signifikant forskel mellem grupperne. Ovulationsinduktion med klomifen kræver monitorering for at opnå det optimale resultat (71). Hyppigheden af flerfoldsgraviditet er mindre end 10 % og OHSS er sjældent, og kun som lette tilfælde (72).

Laparoskopisk ovariekirurgi - laparoscopic ovarian drilling (LOD):

I 1984 blev laparoskopisk punktbrænding eller "laparoscopic ovarian drilling" (LOD) introduceret. Der er beskrevet flere teknikker til punktbrænding af ovarierne. Den mest udbredte er unipolar punktur i 3-9 punkter på 4 mm i diameter og 6-8 mm i dybden (73). Den primære indikation for LOD er klomifenresistens hos anovulatoriske kvinder med PCOS (74). I et Cochrane review fandt man ingen forskel i behandlingseffekten af LOD og gonadotropinstimulering af klomifenresistente kvinder med PCOS mht. ovulation og graviditetsresultat (75). Dog er det sikkert, at LOD giver væsentlig færre flerfoldgraviditeter (75). Ved LOD ses en umiddelbar effekt på LH, LH/FSH ratio, total og fri koncentration af testosteron. Ved op til 9 års observation holder denne effekt sig hos ca. 1/3 af patienterne. Ved ultralyd ses en reduktion i ovarievolumen på ca. 1/3, og denne effekt holder sig i mere end 9 år. Hos ca. 1/3 af patienter behandlet med LOD ser man en langtidseffekt på menstruationens regelmæssighed og fertiliteten. Gentaget LOD har kun effekt hos patienter, der tidligere har haft effekt af operationen. LOD og metformin har samme effekt på menstruationsmønster (regelmæssige: (84 % vs. 80 %)), ongoing graviditetsrate (60 % vs. 64 %) og

endokrinologiske parametre (74;75). Generelt bør LOD kun anvendes til udvalgte patienter pga operationstraumet, risiko for adhærenceudvikling og præmatur menopause, omend denne risiko er beskedent (76).

Gonadotropiner:

De to hyppigst anvendte regimer er "low dose step-up" og "low-dose step-down". Der henvises til specifikke guidelines ift. sammensætningen af disse regimer. Hyppigheden af flerfoldsgraviditet er mindre end 6% og OHSS er sjældent, mindre end 1 % (77). Sammenligning af forskellige præparater med hensyn til effekt af behandling (ovulation, klinisk graviditet, abort), sikkerhed (flerfoldsgraviditet og OHSS), total mængde medicin anvendt og behandlingsvarighed har ikke vist forskelle mellem præparaterne (77). Et enkelt multicenterstudie, der sammenligner step-up og step-down regimerne konkluderer, at man ved step-up regimenet har størst sandsynlighed for unifollikulær ovulation hos klomifenresistente kvinder med PCOS (78). Ovulationsraten ses øget i step-up regimet med 70% versus 50%. Den kumulative graviditetsrate efter 3 cykli er ens (39% versus 31%). Ved step-up og step-down regimerne er medicinforbruget ens. Ved step-up regimet er risiko for OHSS mindre, men behandlingsvarigheden længere (77).

Insulinsænkende medicin – metformin:

Metformin har kun beskedent effekt på vægt og taljemål (26) og kan derfor ikke bruges som "slankepille". Der er samme effekt på ovulation, hvis man sammenligner et vægttab på ca. 10 % og metforminbehandling af overvægtige kvinder med PCOS (79). Metformin monoterapi øger ovulationsraten (OR 2.1 versus placebo). Det samme gælder kombinationsbehandling med metformin og klomifen (OR 3.5 versus klomifen monoterapi). Antallet af graviditeter øges ved metforminbehandling monoterapi (OR 3.9 versus placebo) og ved kombinationsbehandling med metformin og klomifen (OR 1.5 versus klomifen monoterapi) (26). Der er dog ingen påvist effekt af metformin på fødsel af levende barn hverken ved metformin monoterapi eller ved kombinationsbehandling med metformin og klomifen (26). Metformin har været anvendt i kombination med gonadotropiner, men foreløbige data tyder på marginal effekt. Et nyere studie har vist, at forbehandling med metformin gav fremvækst af færre dominante follikler, omend dosis og antal dage med gonadotropin blev let forøget (80). Igen er der ingen påvist effekt på fødsel af levende barn ved metforminbehandling i forbindelse med gonodotropinstimulation og IVF, men risiko for OHSS nedsættes (74). Ved metformin behandling startes med 500 mg x 2. Efter 2 ugers behandling øges til 500 mg x 3 eller 1 g x 2. Den anbefalede dosis til slanke er ca. 1 g dagligt og til overvægtige 1,5 - 2,5 g dagligt.

IVM og IVF behandling:

IVF behandling ved PCOS (alene) anvendes ved uopnået graviditet ved gængse behandlinger eller ved en relativ overstimulering i forbindelse med fertilitetsbehandlingen, 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. Til gengæld er risikoen for OHSS elimineret. IVM er i Danmark kun tilgængelig i forskningssammenhænge.

Resumé af evidens

1	Klomifen medfører ovulation hos 70-85 % og fødsel af levende barn hos 50-60 %. Kumulativ graviditetsrate stiger for hver cyklus i de første 6 cykli.	Ib
2	Mellem 15 og 40 % af patienter med PCOS er klomifenresistente. Disse patienter har signifikant højere BMI.	III
3	Ovulationsinduktion er mindre effektiv ved BMI > 30	IIa
4	Hos adipøse kvinder med PCOS medfører deltagelse i program med rådgivning,	Ib

	kostregulering og fysisk aktivitet til vægtreduktion og bedring i ovulations- og graviditetsrate.	
5	LOD og gonadotropiner er lige effektive behandlinger til at opnå ovulation og graviditet ved klomifenresistens. Der er mindre risiko for flerfoldsgraviditet ved behandling med LOD end ved gonadotropiner.	Ib
6	Step-up regime inducerer ovulation hos 70-90 % og en kumulativ graviditetsrate på 31 % efter 3 cykli. Step-down regime inducerer ovulation hos 50 % og en kumulativ graviditetsrate på 39 % efter 3 cykli.	Ib
7	Der er ingen forskel ved sammenligning af de forskellige gonadotropiner mht.: A. behandling (ovulation, graviditet, abortrisiko). B. sikkerhed (flerfoldsgraviditet og OHSS). C. Total mængde medicin der anvendes og behandlingsvarighed.	Ib
8	Metformin øger ovulationsraten og effekten er dosisafhængig. Hos overvægtige kvinder med PCOS ses samme ovulationsrate ved metforminbehandling sammenlignet med vægttab. Kombinationsbehandling med metformin og klomifen øger ovulations- og graviditetsrater, men ikke fødsel af levende barn.	Ib
9	Metforminbehandling kan ændre følsomheden for gonadotropinstimulation.	III

Kliniske rekommandationer

1	Overvægtige kvinder med PCOS og graviditetsønske anbefales primært vægttab.	B
2	Kvinder med BMI > 30 bør informeres om, at det er sværere (tager længere tid) at opnå graviditet, og at vægttab øger chancerne for konception.	B
3	Ved medicinsk ovulationsinduktion bruges klomifen som 1. valg. Behandlingen skal begrænses til 6 cykli.	A
4	Kvinder med PCOS og anovulation, som ikke responderer på klomifen, kan tilbydes metformin. Metformin bedrer ovulations- og graviditetsrater, men der er ikke påvist effekt på fødsel af levende barn.	A
5	Metformin: Det anbefales at starte med 500 mg x 2. Efter 2 ugers behandling øges til 500 mg x 3 eller 1 g x 2. Dosis hos slanke er ca. 1 g dagligt og hos overvægtige 1,5 - 2,5 g dagligt. Det anbefales at informere om bivirkninger, specielt gastrointestinale bivirkninger.	A
6	Kvinder med PCOS, der er resistente for behandling med klomifen og metformin, kan behandles med LOD eller gonadotropiner	A
7	Kvinderne bør informeres om risiko for flerfoldsgraviditet og OHSS. Ultralydsskanning anvendes til at monitorere behandlingen.	A

Prognose, genetik, psykosociale aspekter og seksualitet

Ved PCOS foreligger hyppigt insulinresistens (IR), som ofte er ledsaget af metaboliske forstyrrelser som glukoseintolerance, hyperinsulinæmi, diabetes, dyslipidæmi og central adipositas. Ca. 50 % af PCOS patienter er adipøse. Nogle studier finder en øget hyppighed af hypertension og andre ændringer i koagulation/fibrinolyse ved PCOS. I normalbefolkningen er disse ændringer associeret til øget risiko for hjertekarsygdom, men denne problemstilling er sparsomt belyst hos kvinder med PCOS. Kvinder med PCOS har ofte anovulation. Ved høj tonisk østrogen produktion øges risikoen for endometriehyperplasi og endometrie-cancer og risikoen for endometrie-cancer menes at være øget ved PCOS.

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

Insulinresistens, nedsat glukosetolerans og diabetes:

Insulinresistens (IR) findes hos 50-70 % af kvinder med PCOS, med højst hyppighed, ca. 75%, hos adipøse PCOS patienter mod 10-25 % i normalbefolkningen. PCOS er karakteriseret ved perifer IR, der er udviklet på baggrund af en medfødt defekt i insulin signal transduktionen i perifert muskelvæv (81;82). Der er således (formentligt) tale om en medfødt defekt, men IR forværres betydeligt ved samtidig udvikling eller allerede tilstedeværelse af adipositas. Det anslås, at ca. 30% af adipøse kvinder med PCOS har nedsat glukosetolerance, og at 10 % har manifest diabetes (28;83). Hos normalvægtige kvinder med PCOS har ca. 10 % nedsat glukosetolerance og ca. 1 % diabetes (83). I en dansk tværnsnitsundersøgelse af 91 kvinder med PCOS fandt man, at prævalensen af glukoseintolerans steg med alderen og var 38 % hos kvinder over 34 år, uafhængigt af BMI (84).

Hjertekarsygdom:

I den kvindelige befolkning findes følgende faktorer (angivet med aftagende betydning) relateret til risiko for død af AMI: central adipositas, forhøjede triglycerider, diabetes, hypertension, lav HDL, forhøjede triglycerider samt "low grade" kronisk inflammation (85;86). Ud fra betydningen af risikofaktorer i baggrundsbefolkningen og prævalensen af metaboliske forstyrrelser ved PCOS findes den beregnede risiko for myokardieinfarkt øget 7,4 gange (87) og risikoen for iskæmisk hjertesygdom øget 3 gange (88) ved PCOS. Den meget lave prævalens af kardiovaskulær morbiditet hos præmenopausale kvinder, gør det vanskeligt at undersøge forekomsten af kardiovaskulær morbiditet hos kvinder med PCOS. På trods af tilstedeværelse af adskillige risikofaktorer for kardiovaskulær morbiditet hos kvinder med PCOS, er "præmature" kardiovaskulære "events" hos denne patientgruppe endnu ikke veldokumenteret, og der foreligger p.t. ikke tilstrækkelig videnskabelig dokumentation i form af prospektive undersøgelser til at belyse denne problemstilling. Flere studier har, ved hjælp af surrogatmål, undersøgt prævalensen af kardiovaskulær morbiditet hos kvinder med PCOS.

Kalcifikation af koronararterierne:

Det er fortsat kontroversielt om kvinder med PCOS har øget forekomst af koronarkalcifikation, idet der foreligger visse begrænsninger i målemetoderne hos præmenopausale kvinder med en lav detekterbar kalcifikation. Desuden vanskeliggør tilstedeværelse af adipositas tolkningen af målingerne. Der foreligger tre studier, der har målt koronarkalcifikation hos kvinder med PCOS (89-91). Disse studier viser ingen sikker sammenhæng mellem PCOS og øget koronarkalcifikation, men i højere grad en sammenhæng mellem adipositas, metabolisk syndrom og øget koronarkalcifikation.

Intima media tykkelse i a. carotis:

Flere studier har vist, at PCOS er associeret til øget tykkelse af intima media i a. carotis hos både yngre (92-94) og ældre kvinder (95), og at det er IR og dyslipidæmien, der primært prædikterer disse karforandringer (91;93).

Perifer vaskulær funktion:

Adskillige studier har vist nedsat perifer vaskulær funktion ved PCOS (93;96-101), men i tråd med ovenstående gælder, at disse forandringer primært er associeret til IR og dyslipidæmien i denne patientgruppe (93;97;99;101). Enkelte studier har ligeledes undersøgt associationen mellem plasmaniveauer af testosteron og perifer vaskulær funktion, men med inkongruente resultater (99-101).

Endometrieancer:

PCOS anses for en væsentlig risikofaktor for hyperplasi og karcinom i endometriet på grund af den vedvarende anovulation og den mitogene effekt af østrogen (102). Desuden har både hyperinsulinæmi (103;104) og hyperandrogenæmi (105;106) vist at øge væksten af cancerceller i endometriet. Ved udtalt PCOS er der fundet hyperplasi af endometriet hos 25-30% (107) især hos kvinder med lange cykli. Vedvarende anovulation uden hypoøstrogenæmi medfører en ca. 3 gange øget risiko for endometrieancer (108). Tilsvarende er der fundet en ca. 4 gange øget risiko for endometrieancer hos præmenopausale kvinder med PCOS (109;110). Det er estimeret at prævalensen af endometriekarcinom er 1 % hos kvinder med PCOS (108). Der er også påvist en 3 gange øget risiko for endometriekarcinom postmenopausalt ved PCOS (109). Der er således ingen tvivl om, at nogle kvinder med PCOS har en øget forekomst af risikofaktorer (kronisk anovulation, insulinresistens, overvægt), der disponerer til endometrieancer. Ved PCOS er der øget forekomst af hyperplasi og nogle har atypi og deraf følgende risiko for endometrieancer. De fleste studier der belyser en eventuel sammenhæng mellem PCOS og risiko for endometrieancer har dog et lavt evidensniveau. Et review fra 2003 konkluderer, at kun nogle kvinder med PCOS – formodentlig især de adipøse - har øget risiko for endometrieancer (111), men at det er vanskeligt at udpege en sub-gruppe med speciel risikoprofil.

Genetik:

Flere studier har demonstreret en familiær ophobning af kvinder med hyperandrogenisme, PCOS og associerede metaboliske lidelser, tydende på at genetisk disposition spiller en rolle for sygdomsudviklingen (112;113), men ofte ledsaget af miljømæssige faktorer (114-116) såsom overvægt og fysisk inaktivitet. Senest har man fokuseret på betydningen af det intrauterine miljø for senere udvikling af PCOS (117). Genforskningen i forbindelse med PCOS har primært været fokuseret på gener, der koder for biosyntese og virkning af androgen, IR, inflammatoriske cytokiner m.fl. Selvom der er evidens for at genetiske faktorer spiller en rolle for udviklingen af PCOS, er det vanskeligt at finde en arvegang, så længe der ikke hersker universel konsensus omkring de diagnostiske kriterier for sygdommen. Det er dog overvejende sandsynligt, at PCOS er en multifaktoriel sygdom, hvor interaktionen af forskellige genetiske, miljømæssige og sandsynligvis også føtale faktorer er betydende for sygdomsudviklingen.

Psykosociale forhold:

Der har til dato været begrænset videnskabelig fokus på de seksualitetsrelaterede og psykosociale konsekvenser af PCOS, samt hvilken betydning PCOS har for den enkelte kvindes livskvalitet. Flere "quality of life" studier har vist, at kvinder med PCOS rapporterer nedsat livskvalitet og lavere selvværd i forhold til raske kontroller (118-120). Årsagssammenhængen er fortsat diskuteret, men synes i højere grad at være forklaret af PCOS-inducerede forandringer af udseendet (adipositas (119-123), hirsutisme (119;120;124-129), akne (120;125;130;131) og alopeci (132-134) end af de biokemiske, metaboliske forstyrrelser såsom IR (125;135). Den øgede langsigtede risiko for morbiditet ved PCOS har vist at have negativ effekt på disse patienters psykosociale velbefindende (136;137), men overraskende findes der umiddelbart ikke videnskabelige holdepunkter for en association mellem infertilitet og nedsat livskvalitet (138-140), selvom det er vist, at yngre kvinder med PCOS har flere bekymringer omkring deres fremtidige reproduktionsevne end raske kontroller (141).

Seksualitet:

Flere studier har vist, at PCOS har negativ effekt på kvinders seksualitet, og der er således fundet nedsat seksuel tilfredsstillelse samt nedsat følelse af seksuel tiltrækning hos kvinder med PCOS sammenlignet med raske kontroller (118;125). Adipositas og hirsutisme synes at være de stærkeste prediktorer for at disse kvinder ikke føler sig seksuelt tiltrækkende og tilstrækkeligt feminine.

Heller ikke i forhold til denne patientgruppes seksualitet, er der fundet nogen sammenhæng mellem biokemiske og metaboliske forstyrrelser. Der har været fremsat teorier om, at hyperandrogenisme skulle være associeret til øget libido, idet der er fundet positiv effekt af androgensubstitution på ooforektomerede kvinders seksualfunktion (142). Der er dog ingen dokumentation for, at hyperandrogenæmi skulle have gunstig effekt på kvinders seksualitet ved PCOS.

Resumé af evidens

1	PCOS kvinder har øget risiko for IGT og NIDDM. Således vil ca. 9 % af kvinder med PCOS med normal glukose tolerance udvikle IGT, og ca. 8 % vil udvikle type 2 DM.	IIa
2	PCOS kvinder har flere risikofaktorer for hjertekarsygdomme men endnu ikke påvist øget risiko for manifest hjertekarsygdom. Dog er der evidens for, at kvinder med PCOS har 2.5 gange øget risiko for at udvikle koronar arteriosklerose sammenlignet med kontroller.	III
3	Metabolisk syndrom er udbredt hos PCOS kvinder.	III
4	Det anbefales at screene PCOS kvinder for metabolisk syndrom.	IV
5	Pga. risiko for følgesygdomme anbefales vedvarende kontroller af PCOS kvinder, men det optimale kontrolregime kendes ikke.	IV
6	Faste-blodsukker er ikke en god nok test til at fange dem, som er i øget risiko (IGT) for at udvikle NIDDM. I stedet anbefales alle screening med OGTT.	IIa
7	Ca. 35 % af anovulatoriske (< 4 mens./år) kvinder med PCOS har endometrie hyperplasi.	III
8	Fedme som selvstændig faktor er forbundet med 4.8 gange øget risiko for endometrie cancer.	III
9	Kronisk anovulation er forbundet med en RR for endometrie cancer på 3-1 (1.1-7.3).	III
10	Infertilitet (ovariel faktor) er forbundet med en OR på 4.2 (1.7-10.4) for at udvikle endometrie cancer.	III
11	PCOS er forbundet med en OR på 5.3 (CI desværre ikke angivet) for at udvikle endometrie cancer.	III

Kliniske rekommandationer:

1	Der er samme principper for udredning af PCOS uanset BMI	C
2	Fastebloodsukker er et insufficiant redskab til screening for IGT ved PCOS.	B
3	Kvinder med PCOS bør derfor screenes for IGT og NIDDM med OGTT.	B
4	Kvinder med PCOS bør screenes for hjertekarsygdom og metabolisk syndrom med BMI, lipidstatus, BT, taljemål og OGTT.	C
5	Desuden bør de screenes for risikofaktorer for hjertekarsygdom.	C
6	Kvinder med PCOS og oligo- eller amenore, særligt de adipøse, bør screenes med ultralydsskanning af endometriet. Ved fortykket endometrium bør screenes med endometrie biopsi efter vanlige retningslinier. Der foreslås undersøgelse ca. hvert andet år.	D

Kontrol af sekundære senfølger

Der er enighed om at PCOS patienter har øget risiko for type 2 diabetes (83;143), og at de har øget forekomst af risikofaktorer for hjertekarsygdom: Metabolisk syndrom, hyperinsulinæmi, insulinresistens (144), IGT (impaired/nedsat glukose tolerance), NIDDM, overvægt, dyslipidæmi og hypertension (145-148). Det er dog endnu ikke blevet påvist, at risikofaktorerne resulterer i øget

risiko for manifest hjertekarsygdom. Der er set tendens til øget konversionsrate fra normoglykæmi til IGT og NIDDM ved PCOS patienter, som indikerer at en øget kontrol og opfølgning af disse patienter er nødvendig (149;150). PCOS anses desuden for at være en væsentlig risikofaktor for endometriehyperplasi og endometrie-cancer, og derfor bør der følges op på de PCOS patienter, som har oligo/amenore og ikke får behandling herfor. Overordnet er der en grund til fortsat kontrol af kvinder med PCOS efter at diagnosen er stillet for at forebygge og undgå udviklingen af følgesygdomme. Derfor foreslår vi følgende kontrol af kvinder, hvor PCOS diagnosen er stillet (28;35;143). Det optimale screeningsinterval kendes dog ikke:

Sekundære kontroller af kvinder med PCOS:

Hvert 2.-3. år kontrolleres:

- Anamnese med rygning, alkohol, kost og motion.
- OGTT
- BT
- Lipidprofil
- BMI, vægt
- Taljemål

Ca. hvert andet år:

- Vaginalscanning af pt. med oligo/amenore, der ikke får behandling herfor.

Målemetoder til evaluering af insulinresistens, IGT, NIDDM:

Faste-glukose er ikke en god nok test til at forudsige, hvem der har IGT (nedsat glukose tolerance) og dermed er i øget risiko for at udvikle NIDDM. I stedet anbefales alle udredning med oral glukose tolerans test (OGTT) (28). Faste-blodsukker fanger kun patienter med manifest diabetes. OGTT anbefales som udredning til alle med PCOS, da der ikke er fundet evidens for, at enkelte parametre kan bruges til at forudsige, hvem der har IGT og NIDDM (151) og således skal screenes. I stedet for at screene for insulinresistens kan man undersøge for metabolisk syndrom, som kan ses som en klinisk fænotype af insulinresistens, der giver øget risiko for diabetes og hjertekarsygdom (22).

Metabolisk syndrom:

Metabolisk syndrom findes hos 33-47 % af patienter med PCOS (35;152). Kvinder med PCOS har en faktor 11 øget risiko for metabolisk syndrom og har øget prævalens i en tidligere alder < 30 år (153).

Metabolisk syndrom giver øget risiko for NIDDM og hjertekarsygdom (øget risiko for død af hjertekarsygdom med faktor 2,8 for kvinder med metabolisk syndrom) (147), og en amerikanske guideline anbefaler screening for metabolisk syndrom hver 5 år eller hyppigere, hvis nogle af risikofaktorerne er opfyldte i forvejen (147).

Definition af Metabolisk syndrom:

WHO for kvinder (154):

Insulinresistens (målt ved euglycemic clamp), nedsat glukose-tolerance eller diabetes og to af følgende:

- 1) Hypertension (140/90) eller i behandling herfor
- 2) Triglycerid $\geq 1,7$ og/eller HDL < 1,0
- 3) Central fedme (talje/hofte ratio > 0,85 og eller BMI > 30)
- 4) Mikroalbuminuri: albumin/creatinin ≥ 2 mg/mmol

En nemmere og mere klinisk tilgængelig definition af metabolisk syndrom er International Diabetes Foundations nye definition (155):

- 1) Abdominal fedme > 80 cm plus 2 vilkårlige af de følgende 4 faktorer:
- 2) Triglycerider $\geq 1,7$ eller specifik behandling for denne lipidabnormitet
- 3) HDL $\leq 1,29$ eller specifik behandling for denne lipidabnormitet
- 4) Blodtryk $\geq 130/ \geq 85$ eller i behandling for tidligere diagnosticeret hypertension
- 5) Faste plasmaglukose ≥ 5.6 eller tidligere diagnosticeret type II diabetes

Referencer:

Reference List

- (1) Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Amant-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009 February;91(2):456-88.
- (2) Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995 August;10(8):2107-11.
- (3) Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 June;89(6):2745-9.
- (4) Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992 January;36(1):105-11.
- (5) Crosignani PG, Colombo M, Vegetti W, Somigliana E, Gessati A, Ragni G. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum Reprod* 2003 September;18(9):1928-32.
- (6) Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Galletly C, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 February;88(2):812-9.
- (7) Stamets K, Taylor DS, Kunselman A, Demers LM, Pelkman CL, Legro RS. A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004 March;81(3):630-7.
- (8) Hoeger K, Davidson K, Kochman L, Cherry T, Kopin L, Guzick DS. The impact of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification on polycystic ovary syndrome in obese adolescent women in two randomized, placebo-controlled clinical trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 November;93(11):4299-306.
- (9) Moran LJ, Brinkworth GD, Norman RJ. Dietary therapy in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med* 2008 January;26(1):85-92.
- (10) Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WK, Hoek A, Middleton P, Norman RJ. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009 January;15(1):57-68.
- (11) Eid GM, Cottam DR, Velcu LM, Mattar SG, Korytkowski MT, Gosman G et al. Effective treatment of polycystic ovarian syndrome with Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2005 March;1(2):77-80.

- (12) Teitelman M, Grotegut CA, Williams NN, Lewis JD. The impact of bariatric surgery on menstrual patterns. *Obes Surg* 2006 November;16(11):1457-63.
- (13) Marsh K, Brand-Miller J. The optimal diet for women with polycystic ovary syndrome? *Br J Nutr* 2005 August;94(2):154-65.
- (14) Thomson RL, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, Brinkworth GD. The effect of a hypocaloric diet with and without exercise training on body composition, cardiometabolic risk profile, and reproductive function in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 September;93(9):3373-80.
- (15) Palomba S, Giallauria F, Falbo A, Russo T, Oppedisano R, Tolino A et al. Structured exercise training programme versus hypocaloric hyperproteic diet in obese polycystic ovary syndrome patients with anovulatory infertility: a 24-week pilot study. *Hum Reprod* 2008 March;23(3):642-50.
- (16) Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004 October;18(5):671-83.
- (17) Elting MW, Korsen TJ, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod* 2000 January;15(1):24-8.
- (18) Elting MW, Kwee J, Korsen TJ, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. Aging women with polycystic ovary syndrome who achieve regular menstrual cycles have a smaller follicle cohort than those who continue to have irregular cycles. *Fertil Steril* 2003 May;79(5):1154-60.
- (19) Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Oden A, Janson PO et al. 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 March;57(3):505-13.
- (20) Robinson S, Kiddy D, Gelding SV, Willis D, Niththyananthan R, Bush A et al. The relationship of insulin insensitivity to menstrual pattern in women with hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993 September;39(3):351-5.
- (21) Svendsen PF, Nilas L, Norgaard K, Madsbad S. [Polycystic ovary syndrome. New pathophysiological discoveries--therapeutic consequences]. *Ugeskr Laeger* 2005 August 22;167(34):3147-51.
- (22) ACOG Practice Bulletin No. 108: Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2009 October;114(4):936-49.
- (23) Krysiak R, Okopien B, Gdula-Dymek A, Herman ZS. Update on the management of polycystic ovary syndrome. *Pharmacol Rep* 2006 September;58(5):614-25.
- (24) Dronavalli S, Ehrmann DA. Pharmacologic therapy of polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2007 March;50(1):244-54.
- (25) Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003 October 25;327(7421):951-3.
- (26) Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD003053.
- (27) Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *N Engl J Med* 2005 December 15;353(24):2578-88.
- (28) 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 January;22(1):141-6.
- (29) Azziz R. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a reappraisal. *Fertil Steril* 2005 May;83(5):1343-6.

- (30) Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 April;90(4):1929-35.
- (31) Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends Endocrinol Metab* 2003 October;14(8):365-70.
- (32) Holte J. Disturbances in insulin secretion and sensitivity in women with the polycystic ovary syndrome. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1996 April;10(2):221-47.
- (33) Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol* 2003 May;101(5 Pt 1):995-1007.
- (34) Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005 March 24;352(12):1223-36.
- (35) Glintborg D, Rungby J, Eskildsen P, Hermann AP, Stecher CW, Andersen M. [Endocrinological assessment, treatment and follow-up on polycystic ovary syndrome]. *Ugeskr Laeger* 2010 January 18;172(3):196-9.
- (36) Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ et al. Clinical review: Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 April;93(4):1153-60.
- (37) Metformin. *Lægemiddelkataloget* 2010; Available from: URL: www.medicin.dk
- (38) Oppelt PG, Mueller A, Jentsch K, Kronawitter D, Reissmann C, Dittrich R et al. The Effect of Metformin Treatment for 2 Years without Caloric Restriction on Endocrine and Metabolic Parameters in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009 December 8.
- (39) Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruokonen A, Martikainen HK, Tapanainen JS. Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 September;85(9):3161-8.
- (40) Luque-Ramirez M, varez-Blasco F, Botella-Carretero JI, Martinez-Bermejo E, Lasuncion MA, Escobar-Morreale HF. Comparison of ethinyl-estradiol plus cyproterone acetate versus metformin effects on classic metabolic cardiovascular risk factors in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 July;92(7):2453-61.
- (41) Legro RS, Zaino RJ, Demers LM, Kunselman AR, Gnatuk CL, Williams NI et al. The effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, on the ovary and endometrium in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2007 April;196(4):402-10.
- (42) Banaszewska B, Pawelczyk L, Spaczynski RZ, Duleba AJ. Comparison of simvastatin and metformin in treatment of polycystic ovary syndrome: prospective randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 December;94(12):4938-45.
- (43) Heidenheim M. [Treatment of Acne Vulgaris]. *Institut for Rational Farmakoterapi* 2009; Available from: URL: http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedsbld/2009/behandling_af_acne_vulgaris_%2596_2009.htm
- (44) Price VH. Treatment of hair loss. *N Engl J Med* 1999 September 23;341(13):964-73.
- (45) Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006 November;12(6):673-83.
- (46) Boomsma CM, Fauser BC, Macklon NS. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med* 2008 January;26(1):72-84.
- (47) Palomba S, Falbo A, Russo T, Tolino A, Orio F, Zullo F. Pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: the effect of different phenotypes and features on obstetric and neonatal outcomes. *Fertil Steril* 2009 December 8.

- (48) Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, Hughes EG, Fauser BC. Patient predictors for outcome of gonadotrophin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2003 September;9(5):429-49.
- (49) Homburg R. Pregnancy complications in PCOS. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006 June;20(2):281-92.
- (50) Glueck CJ, Wang P, Bornovali S, Goldenberg N, Sieve L. Polycystic ovary syndrome, the G1691A factor V Leiden mutation, and plasminogen activator inhibitor activity: associations with recurrent pregnancy loss. *Metabolism* 2003 December;52(12):1627-32.
- (51) Cocksedge KA, Saravelos SH, Metwally M, Li TC. How common is polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage? *Reprod Biomed Online* 2009 October;19(4):572-6.
- (52) Toulis KA, Goulis DG, Kolibianakis EM, Venetis CA, Tarlatzis BC, Papadimas I. Risk of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Fertil Steril* 2009 August;92(2):667-77.
- (53) Altieri P, Gambineri A, Prontera O, Cionci G, Franchina M, Pasquali R. Maternal polycystic ovary syndrome may be associated with adverse pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010 January 5.
- (54) Bjercke S, Dale PO, Tanbo T, Storeng R, Ertzeid G, Abyholm T. Impact of insulin resistance on pregnancy complications and outcome in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2002;54(2):94-8.
- (55) Sir-Petermann T, Hitchensfeld C, Maliqueo M, Codner E, Echiburu B, Gazitua R et al. Birth weight in offspring of mothers with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2005 August;20(8):2122-6.
- (56) Anderson H, Fogel N, Grebe SK, Singh RJ, Taylor RL, Dunaif A. Infants of women with polycystic ovary syndrome have lower cord blood androstenedione and estradiol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 May;95(5):2180-6.
- (57) Fougner KJ, Vanky E, Carlsen SM. Metformin has no major effects on glucose homeostasis in pregnant women with PCOS: results of a randomized double-blind study. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68(8):771-6.
- (58) Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 February;87(2):524-9.
- (59) Nawaz FH, Khalid R, Naru T, Rizvi J. Does continuous use of metformin throughout pregnancy improve pregnancy outcomes in women with polycystic ovarian syndrome? *J Obstet Gynaecol Res* 2008 October;34(5):832-7.
- (60) Nawaz FH, Rizvi J. Continuation of Metformin Reduces Early Pregnancy Loss in Obese Pakistani Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2009 December 21;69(3):184-9.
- (61) Glueck CJ, Bornovali S, Pranikoff J, Goldenberg N, Dharashivkar S, Wang P. Metformin, pre-eclampsia, and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabet Med* 2004 August;21(8):829-36.
- (62) Vanky E, Salvesen KA, Heimstad R, Fougner KJ, Romundstad P, Carlsen SM. Metformin reduces pregnancy complications without affecting androgen levels in pregnant polycystic ovary syndrome women: results of a randomized study. *Hum Reprod* 2004 August;19(8):1734-40.
- (63) Vanky E, Zahlens K, Spigset O, Carlsen SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005 May;83(5):1575-8.
- (64) Eyal S, Easterling TR, Carr D, Umans JG, Miodovnik M, Hankins GD et al. Pharmacokinetics of Metformin during Pregnancy. *Drug Metab Dispos* 2010 January 29.

- (65) PCO og graviditet - metformin. Sandbjerg Guidelines 2006; Available from: URL: <http://www.dsog.dk/sandbjerg/pcooggraviditet2006.pdf>
- (66) Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2002 August;13(6):251-7.
- (67) Homburg R. Clomiphene citrate--end of an era? A mini-review. *Hum Reprod* 2005 August;20(8):2043-51.
- (68) Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update* 1997 July;3(4):359-65.
- (69) Palomba S, Falbo A, Zullo F. Management strategies for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome and known clomifene citrate resistance. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009 December;21(6):465-73.
- (70) Dickey RP, Taylor SN, Curole DN, Rye PH, Pyrzak R. Incidence of spontaneous abortion in clomiphene pregnancies. *Hum Reprod* 1996 December;11(12):2623-8.
- (71) Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007 February 8;356(6):551-66.
- (72) Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility. *Fertil Steril* 2002 January;77(1):91-7.
- (73) Gjonnaess H. Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope. *Fertil Steril* 1984 January;41(1):20-5.
- (74) Moll E, van d, V, van WM. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2007 November;13(6):527-37.
- (75) Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J, Vandekerckhove P. Laparoscopic 'drilling' by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD001122.
- (76) Amer SA, Banu Z, Li TC, Cooke ID. Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome after laparoscopic ovarian drilling: endocrine and ultrasonographic outcomes. *Hum Reprod* 2002 November;17(11):2851-7.
- (77) Fauser BC, et al. Medical approaches to ovarian stimulation for infertility. *Yen and Jaffe`s reproductive endocrinology*. 2004. p. 965-1012.
- (78) Christin-Maitre S, Hugues JN. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003 August;18(8):1626-31.
- (79) Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2003 May 31;361(9372):1894-901.
- (80) Palomba S, Falbo A, Orio F, Jr., Manguso F, Russo T, Tolino A et al. A randomized controlled trial evaluating metformin pre-treatment and co-administration in non-obese insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome treated with controlled ovarian stimulation plus timed intercourse or intrauterine insemination. *Hum Reprod* 2005 October;20(10):2879-86.
- (81) Corbould A, Kim YB, Youngren JF, Pender C, Kahn BB, Lee A et al. Insulin resistance in the skeletal muscle of women with PCOS involves intrinsic and acquired defects in insulin signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005 May;288(5):E1047-E1054.
- (82) Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E. Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001 August;281(2):E392-E399.

- (83) 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 January;84(1):165-9.
- (84) Trolle B, Lauszus FF. Risk factors for glucose intolerance in Danish women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005 December;84(12):1192-6.
- (85) Bengtsson C, Bjorkelund C, Lapidus L, Lissner L. Associations of serum lipid concentrations and obesity with mortality in women: 20 year follow up of participants in prospective population study in Gothenburg, Sweden. *BMJ* 1993 November 27;307(6916):1385-8.
- (86) Bass KM, Newschaffer CJ, Klag MJ, Bush TL. Plasma lipoprotein levels as predictors of cardiovascular death in women. *Arch Intern Med* 1993 October 11;153(19):2209-16.
- (87) 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 December;71(8):599-604.
- (88) Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998 July;51(7):581-6.
- (89) Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 June;88(6):2562-8.
- (90) Shroff R, Kerchner A, Maifeld M, Van Beek EJ, Jagasia D, Dokras A. Young obese women with polycystic ovary syndrome have evidence of early coronary atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 December;92(12):4609-14.
- (91) Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Boudreaux MY, Edmundowicz DA, Guzick DS. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 November;89(11):5454-61.
- (92) Orio F, Jr., Palomba S, Spinelli L, Cascella T, Tauchmanova L, Zullo F et al. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 August;89(8):3696-701.
- (93) Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo RA, Cascella T, Colao A et al. Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. *Am J Med* 2006 April;119(4):356.
- (94) Vryonidou A, Papatheodorou A, Tavridou A, Terzi T, Loi V, Vatalas IA et al. Association of hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intima-media thickness in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 May;90(5):2740-6.
- (95) Talbott EO, Zborowski JV, Boudreaux MY, Hugh-Pemu KP, Sutton-Tyrrell K, Guzick DS. The relationship between C-reactive protein and carotid intima-media wall thickness in middle-aged women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 December;89(12):6061-7.
- (96) Orio F, Jr., Palomba S, Cascella T, De SB, Di BS, Russo T et al. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 September;89(9):4588-93.
- (97) Meyer C, McGrath BP, Cameron J, Kotsopoulos D, Teede HJ. Vascular dysfunction and metabolic parameters in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 August;90(8):4630-5.
- (98) Tarkun I, Arslan BC, Canturk Z, Turemen E, Sahin T, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 November;89(11):5592-6.

- (99) Dokras A, Jagasia DH, Maifeld M, Sinkey CA, VanVoorhis BJ, Haynes WG. Obesity and insulin resistance but not hyperandrogenism mediates vascular dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006 December;86(6):1702-9.
- (100) Lakhani K, Leonard A, Seifalian AM, Hardiman P. Microvascular dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005 November;20(11):3219-24.
- (101) Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, Cronin J, Hook G, Shepard MK et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001 March 13;103(10):1410-5.
- (102) Ho SP, Tan KT, Pang MW, Ho TH. Endometrial hyperplasia and the risk of endometrial carcinoma. *Singapore Med J* 1997 January;38(1):11-5.
- (103) Nagamani M, Stuart CA. Specific binding and growth-promoting activity of insulin in endometrial cancer cells in culture. *Am J Obstet Gynecol* 1998 July;179(1):6-12.
- (104) Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, Schmeler KM, Slomovitz BM, Bray MS et al. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer* 2006 June 1;106(11):2376-81.
- (105) Tada A, Sasaki H, Nakamura J, Yoshihama M, Terashima Y. Aromatase activity and the effect of estradiol and testosterone on DNA synthesis in endometrial carcinoma cell lines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993 March;44(4-6):661-6.
- (106) Apparao KB, Lovely LP, Gui Y, Lininger RA, Lessey BA. Elevated endometrial androgen receptor expression in women with polycystic ovarian syndrome. *Biol Reprod* 2002 February;66(2):297-304.
- (107) Cheung AP. Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2001 August;98(2):325-31.
- (108) Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983 April;61(4):403-7.
- (109) Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, Siiteri P, Dorgan JF, Swanson CA et al. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996 August 21;88(16):1127-35.
- (110) Niwa K, Imai A, Hashimoto M, Yokoyama Y, Mori H, Matsuda Y et al. A case-control study of uterine endometrial cancer of pre- and post-menopausal women. *Oncol Rep* 2000 January;7(1):89-93.
- (111) Navaratnarajah R, Pillay OC, Hardiman P. Polycystic ovary syndrome and endometrial cancer. *Semin Reprod Med* 2008 January;26(1):62-71.
- (112) Azziz R. Polycystic ovary syndrome is a family affair. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 May;93(5):1579-81.
- (113) Azziz R, Kashar-Miller MD. Family history as a risk factor for the polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13 Suppl 5:1303-6.
- (114) Jahanfar S, Eden JA, Nguyen T, Wang XL, Wilcken DE. A twin study of polycystic ovary syndrome and lipids. *Gynecol Endocrinol* 1997 April;11(2):111-7.
- (115) Jahanfar S, Eden JA. Genetic and non-genetic theories on the etiology of polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1996 October;10(5):357-64.
- (116) Jahanfar S, Eden JA, Warren P, Seppala M, Nguyen TV. A twin study of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995 March;63(3):478-86.
- (117) Xita N, Tsatsoulis A. Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 May;91(5):1660-6.

- (118) Elsenbruch S, Hahn S, Kowalsky D, Offner AH, Schedlowski M, Mann K et al. Quality of life, psychosocial well-being, and sexual satisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 December;88(12):5801-7.
- (119) Ching HL, Burke V, Stuckey BG. Quality of life and psychological morbidity in women with polycystic ovary syndrome: body mass index, age and the provision of patient information are significant modifiers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007 March;66(3):373-9.
- (120) Barnard L, Ferriday D, Guenther N, Strauss B, Balen AH, Dye L. Quality of life and psychological well being in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2007 August;22(8):2279-86.
- (121) Trent M, Austin SB, Rich M, Gordon CM. Overweight status of adolescent girls with polycystic ovary syndrome: body mass index as mediator of quality of life. *Ambul Pediatr* 2005 March;5(2):107-11.
- (122) McCook JG, Reame NE, Thatcher SS. Health-related quality of life issues in women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2005 January;34(1):12-20.
- (123) Hashimoto DM, Schmid J, Martins FM, Fonseca AM, Andrade LH, Kirchengast S et al. The impact of the weight status on subjective symptomatology of the Polycystic Ovary Syndrome: a cross-cultural comparison between Brazilian and Austrian women. *Anthropol Anz* 2003 September;61(3):297-310.
- (124) Loo WJ, Lanigan SW. Laser treatment improves quality of life of hirsute females. *Clin Exp Dermatol* 2002 September;27(6):439-41.
- (125) Hahn S, Janssen OE, Tan S, Pleger K, Mann K, Schedlowski M et al. Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005 December;153(6):853-60.
- (126) Eggers S, Kirchengast S. The polycystic ovary syndrome--a medical condition but also an important psychosocial problem. *Coll Antropol* 2001 December;25(2):673-85.
- (127) Kitzinger C, Willmott J. 'The thief of womanhood': women's experience of polycystic ovarian syndrome. *Soc Sci Med* 2002 February;54(3):349-61.
- (128) Keegan A, Liao LM, Boyle M. 'Hirsutism': a psychological analysis. *J Health Psychol* 2003 May;8(3):327-45.
- (129) Coffey S, Mason H. The effect of polycystic ovary syndrome on health-related quality of life. *Gynecol Endocrinol* 2003 October;17(5):379-86.
- (130) Mallon E, Newton JN, Klassen A, Stewart-Brown SL, Ryan TJ, Finlay AY. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol* 1999 April;140(4):672-6.
- (131) Yazici K, Baz K, Yazici AE, Kokturk A, Tot S, Demirseren D et al. Disease-specific quality of life is associated with anxiety and depression in patients with acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004 July;18(4):435-9.
- (132) Dolte KS, Girman CJ, Hartmaier S, Roberts J, Bergfeld W, Waldstreicher J. Development of a health-related quality of life questionnaire for women with androgenetic alopecia. *Clin Exp Dermatol* 2000 November;25(8):637-42.
- (133) Girman CJ, Hartmaier S, Roberts J, Bergfeld W, Waldstreicher J. Patient-perceived importance of negative effects of androgenetic alopecia in women. *J Womens Health Gend Based Med* 1999 October;8(8):1091-5.
- (134) van der Donk J, Hunfeld JA, Passchier J, Knegt-Junk KJ, Nieboer C. Quality of life and maladjustment associated with hair loss in women with alopecia androgenetica. *Soc Sci Med* 1994 January;38(1):159-63.
- (135) Guyatt G, Weaver B, Cronin L, Dooley JA, Azziz R. Health-related quality of life in women with polycystic ovary syndrome, a self-administered questionnaire, was validated. *J Clin Epidemiol* 2004 December;57(12):1279-87.

- (136) 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 (Camb)* 2000;3(2):101-5.
- (137) Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003 June;24(3):302-12.
- (138) Monga M, Alexandrescu B, Katz SE, Stein M, Ganiats T. Impact of infertility on quality of life, marital adjustment, and sexual function. *Urology* 2004 January;63(1):126-30.
- (139) Ragni G, Mosconi P, Baldini MP, Somigliana E, Vegetti W, Caliari I et al. Health-related quality of life and need for IVF in 1000 Italian infertile couples. *Hum Reprod* 2005 May;20(5):1286-91.
- (140) Himelein MJ, Thatcher SS. Depression and body image among women with polycystic ovary syndrome. *J Health Psychol* 2006 July;11(4):613-25.
- (141) Trent ME, Rich M, Austin SB, Gordon CM. Fertility concerns and sexual behavior in adolescent girls with polycystic ovary syndrome: implications for quality of life. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003 February;16(1):33-7.
- (142) Floter A, Nathorst-Boos J, Carlstrom K, von SB. Addition of testosterone to estrogen replacement therapy in oophorectomized women: effects on sexuality and well-being. *Climacteric* 2002 December;5(4):357-65.
- (143) Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome--a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 December;92(12):4546-56.
- (144) Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989 September;38(9):1165-74.
- (145) 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 (Oxf)* 2000 May;52(5):595-600.
- (146) Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman AR, Selby JV, Go AS. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 April;91(4):1357-63.
- (147) Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004 May 24;164(10):1066-76.
- (148) Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001 May 16;285(19):2486-97.
- (149) Norman RJ, Masters L, Milner CR, Wang JX, Davies MJ. Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001 September;16(9):1995-8.
- (150) Legro RS, Gnatuk CL, Kunselman AR, Dunaif A. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 June;90(6):3236-42.
- (151) Vrbikova J, Dvorakova K, Grimmichova T, Hill M, Stanicka S, Cibula D et al. Prevalence of insulin resistance and prediction of glucose intolerance and type 2 diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(5):639-44.
- (152) Lorenz LB, Wild RA. Polycystic ovarian syndrome: an evidence-based approach to evaluation and management of diabetes and cardiovascular risks for today's clinician. *Clin Obstet Gynecol* 2007 March;50(1):226-43.

- (153) Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, Vanvoorhis B, Jagasia DH. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol* 2005 July;106(1):131-7.
- (154) Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998 July;15(7):539-53.
- (155) Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006 May;23(5):469-80.