

## Titel

# Polycystisk ovariesyndrom (PCOS)

## Forfattere

Navn: Mubeena Aziz	Stilling: Reservelæge	Arbejdssted: Hillerød
Navn: Pia Berthelsen	Stilling: Reservelæge	Arbejdssted: Kolding
Navn: Heidi Christiansen	Stilling: Reservelæge	Arbejdssted: Herlev
Navn: Helle Clausen	Stilling: Overlæge	Arbejdssted: Herlev
Navn: Katrine Dahl	Stilling: Reservelæge	Arbejdssted: Horsens
Navn: Line Engelbrechtsen	Stilling: Reservelæge	Arbejdssted: Kbh.s Universitet
Navn: Ina Houmann	Stilling: Reservelæge	Arbejdssted: Ålborg
Navn: Fjóla Jónsdóttir	Stilling: Reservelæge	Arbejdssted: Roskilde
Navn: Ervin Kallfa	Stilling: 1. Reservelæge	Arbejdssted: Åbenrå
Navn: Mette Mandrup Kjær	Stilling: Reservelæge	Arbejdssted: Roskilde
Navn: Klara Visand Naver	Stilling: Reservelæge	Arbejdssted: Roskilde
Navn: Mette Calundann Noer	Stilling: Reservelæge	Arbejdssted: Rigshospitalet
Navn: Pernille Ravn	Stilling: Overlæge	Arbejdssted: Odense
Navn: Sven Olaf Skouby	Stilling: Professor	Arbejdssted: Herlev
Navn: Pernille Fog Svendsen	Stilling: 1. reservelæge	Arbejdssted: Hvidovre
Navn: Louise Zierau	Stilling: Reservelæge	Arbejdssted: Cop Fert Center

COI for arbejdsgruppens medlemmer og eksterne reviewers: Se særskilt link

## Korrespondance

Pernille Ravn - tovholder  
pernille.ravn@rsyd.dk

## Eksternt review:

Guideline gennemgået af Dorte Glintborg (overlæge, endokrinolog, OUH) og Lisbeth Nilas (professor, gynækolog, Hvidovre) forud for gennemgang på guidelinemødet september 2015.

## Status

Første udkast: maj 2015. Nærværende guideline er 2. revision af oprindelig guideline fra 2004  
Diskuteret på Hindsgavl/Sandbjerg dato: september 2015  
Korrigeret udkast dato: september 2015  
Endelig guideline dato: oktober 2015  
Guideline skal revideres seneste dato: 2018

## 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 8
Graviditetskomplikationer	side 11
Infertilitet	side 11
Genetik, psykosociale aspekter og seksualitet	side 14
Diagnose og opfølgning af sekundære senfølger	side 15
Referencer	side 17

## Indledning

### Baggrund:

Polycystisk ovariesyndrom (PCOS) er den hyppigst forekommende endokrine forstyrrelse hos fertile kvinder. Prævalensen er i Danmark 5-10 %. Tilstanden har stor betydning for livskvalitet, fertilitet og sygdomsrisiko. Syndromet karakteriseres fænotypisk primært af anovulation og hirsutisme og ledsages ofte af akne og overvægt med tendens til abdominal fedme. Biokemisk findes ofte hyperandrogenæmi og hyperinsulinæmi og ved ultralyd ses ofte polycystiske ovarier (PCO). PCO kan ses uden PCOS. Ætiologien til PCOS er multifaktoriel. Livsstil har betydning, idet ca. 50 % af kvinder med PCOS er overvægtige. Normalvægtige kvinder med PCOS kan dog have samme endokrinologiske og metaboliske forstyrrelser som overvægtige kvinder med PCOS. PCOS har mange lighedspunkter med det metaboliske syndrom. Udvikling af insulinresistens, glukoseintolerans (impaired glucose tolerance, IGT) og type 2 diabetes (T2D) har betydning for behandling og morbiditet. Kvinder med PCOS har en øget forekomst af risikofaktorer for iskæmisk hjertesygdom, og formentligt en øget risiko for manifest hjertekarsygdom. Behandlingen stiler mod at afhjælpe kvindens aktuelle symptomer og bør hos nogle kombineres med rådgivning om forebyggelse af langtidskomplikationer. Behandling og forebyggelse kan med fordel foregå som et samarbejde mellem gynækolog (pædiater for de yngste), endokrinolog, dermatolog og praktiserende læge. Motion og diæt er vigtige elementer i forebyggelse og behandling. Behandling med p-piller og/eller orale antidiabetika er medicinske behandlinger som supplement til motion og diæt. Kommende undersøgelser må afklare, om behandling har en effekt på senkomplikationer. Fertilitetsproblemer skyldes primært anovulation. Ved fertilitetsbehandling er der øget risiko for flerfoldsgraviditet og hyperstimulationssyndrom. Nogle graviditetskomplikationer synes hyppigere ved PCOS. I nærværende guideline belyses forholdene ved PCOS i 1. trimester, mens forholdene i 2. trimester belyses i DSOG's obstetriske guideline på området (PCOS og graviditet, herunder metformin, 2014). Med hensyn til generel definition, udredning og behandling af blødningsforstyrrelser henvises til DSOG guideline (Præmenopausal abnorm uterin blødning, 2011).

**Formålet** med denne guideline er at give en kortfattet evidensbaseret gennemgang af de enkelte facetter af syndromet: blødningsforstyrrelser, hyperandrogenisme, graviditetsproblemer i 1. trimester, infertilitet, genetik, psykosociale aspekter og seksualitet. Desuden gives forslag til diagnose og opfølgning af sekundære senfølger.

## Definition

PCOS er tidligere blevet diagnosticeret på forskellige måder. I 2003 blev de diagnostiske kriterier revideret ved en fælleskonference mellem ESHRE og ASRM i Rotterdam (1).

Diagnosen stilles ved at 2 af 3 følgende symptomer er til stede og samtidig udelukkelse af anden ætiologi til patientens symptomer:

1. Oligo- eller amenoré som følge af anovulation eller regelmæssige blødninger med anovulation.
2. Kliniske og/eller biokemiske tegn på hyperandrogenisme.
3. Mindst et ovarium med PCO. Ved ultralyd (UL) defineres PCO som mindst 12 follikler 2 - 9 mm i diameter og/eller ovarievolumen > 10 ml. Follikelfordeling og stromaets udseende tages ikke i betragtning.

De diagnostiske kriterier er under fortsat debat, og det foreslås, at der i studier fokuseres på de 4 fænotyper: 1) hyperandrogenisme og anovulation 2) hyperandrogenisme og PCO med ovulatoriske cykli 3) anovulation og PCO uden hyperandrogenisme og 4) hyperandrogenisme, anovulation og PCO (2). Andre har foreslået at definere fænotyper afhængig af reproduktive, metaboliske og hormonelle konsekvenser (3).

Flere studier viser, at mindst 80 % af raske unge kvinder har PCO ved UL (4, 5) og der er derfor stor risiko for overdiagnostik blandt kvinder yngre end 18 år (6). Ligeledes bør man være opmærksom på, at hypogonadotrop hypogonadisme hos en ung kvinde kan forveksles med PCOS. Det hyperandrogene kriterium bør således særligt hos denne gruppe være obligat for at stille diagnosen PCOS.

## Udredning – en praktisk guideline

Diagnosen kan stilles når 2 ud af tre af hovedkriterierne er opfyldte, og når anden ætiologi til symptomerne er udelukket. Det er vigtigt, at der henvises til endokrinolog, hvis der findes tegn til endokrinologisk sygdom ud fra afvigelser i blodprøverne eller ud fra det kliniske billede.

### Specifikke endokrinologiske sygdomme (differentialdiagnoser) og screeningsparametre:

- *Thyroidea sygdomme*: TSH (udenfor referenceinterval, for lav eller høj)
- *Hyperprolaktinæmi*: Prolaktin (forhøjet) - se guideline om hyperprolaktinæmi
- *Hypogonadotrop hypogonadisme*. FSH, LH, østradiol (alle lave værdier)
- Tidlig menopause. FSH (høj), LH (høj), østradiol (lav) - se guideline om POI
- *Kongenit adrenal hyperplasi* (non klassisk adrenal hyperplasi/21-hydroxylase defekt): 17- hydroxyprogesteron (forhøjet)
- *Akromegali*. Det kliniske billede (ødem, stakittænder, forgrovet udseende)
- *Cushing syndrom*: Det kliniske billede (striae, muskelatrofi)
- *Androgen secernerende tumor*. Det kliniske billede, hurtig udvikling af androgene symptomer. Total testosteron (forhøjet). UL af ovarier og MR-skanning af binyrer udføres ved totalt testosteron mere end 2 gange forhøjet (6)

Formålet med udredningen er at udelukke sjældne endokrinologiske lidelser, som fænotypisk ligner PCOS, men som har en helt anden prognose og behandling. Det vurderes, at andelen af nyhenviste patienter med hirsutisme/PCOS-symptomer, som har anden endokrin lidelse, er omkring 3-4 % (7, 8).

### **Forslag til undersøgelser ved mistænkt PCOS:**

Anamnese:

- Blødningsforstyrrelser (blødningsskema)
- Fertilitetsanamnese
- Vægtanamnese, kost, fysisk aktivitet

<ul style="list-style-type: none"> <li>– Udvikling af hirsutisme, akne, alopeci</li> <li>– Familiær disposition til PCOS, T2D (forældre eller søskende med T2D) og hjertekarsygdomme (1. grads-slægtning - for mænd &lt; 55 år og for kvinder &lt; 65 år)</li> <li>– Rygestatus</li> <li>– Medicinliste</li> </ul>
<b>Objektivt:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Blodtryk (BT)</li> <li>– Body mass index (BMI), højde, vægt</li> <li>– Taljemål (måles midt mellem hoftekarmen og nederste ribben) &gt; 80 cm er abnormt</li> <li>– Stigmata for hyperandrogenisme (akne, hirsutisme (Ferriman Gallwey (FG) score &gt; 8 (9), alopeci, acanthosis nigricans)</li> <li>– Vaginal ultralyd: Minimum et ovarie med PCO, endometrietykkelse, evt. abnormiteter.</li> </ul>
<b>Laboratorie undersøgelser*:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Total og frit testosteron, SHBG</li> <li>– TSH, prolaktin**, 17-Hydroxyprogesteron, DHAS, østradiol, LH, FSH, HbA1c, fastelipider (total kolesterol, HDL- og LDL-kolesterol, triglycerid)</li> </ul>

\*Tages ideelt fastende og i follikulærfasen (ca. dag 5 i cyklus) ved regelmæssig menstruation. Ved amenoré på et vilkårligt tidspunkt. Altid efter pausering med hormon (p-piller og metformin) i 3 mindst mdr.

\*\*Tages ideelt ca. tre timer efter opvågning

### Skematisk oversigt over behandlingsmuligheder – pilene viser hvordan behandlingen påvirker symptomet:

	Insulinresistens	Ovulation	Hirsutisme og akne	BMI	Lipider
Livsstil	↓	↑	(↓)	↓	↓
P-piller	→ (↑)	↓↓	↓↓	→	→ (↑)
Metformin	↓	↑	(↓)	(↓)	↓
Spironolakton	→	→	↓↓	→	→

### Ferriman Gallwey (FG) score

FG-scoren udarbejdet i 1961 af Ferriman og Gallwey (9). I referencen findes et billede af FG-scoren, som er anvendelig i det kliniske arbejde (10).

### Litteratur søgningsmetode

Litteratur søgning afsluttet: april 2015

Der er generalt søgt i PubMed, Medline, Cochrane, andre guidelines; særligt Royal College of Obstetrics and Gynaecology (RCOG), American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG), samt australske og europæiske guidelines.

### Resume af kliniske rekommandationer for udredning og behandling af PCOS

1	Udredning kan med fordel foregå i samarbejde mellem gynækolog, endokrinolog, dermatolog og praktiserende læge	v
2	Hos overvægtige (BMI > 25 kg/m <sup>2</sup> ) medfører vægttab og motion bedring i insulinresistens, menstruationsmønster og fertilitet og anbefales derfor	B-C
3	P-piller er førstevalg til regulering af blødningsforstyrrelser hos kvinder med PCOS	C
4	P-piller, androgenreceptorblokkere og i mindre grad metformin har gunstig virkning på androgene manifestationer ved PCOS og bør være et tilbud til kvinden. Laserbehandling fjerner kun eksisterende hår og bør derfor kombineres med medicinsk behandling.	A
5	Hirsutisme, akne og/eller androgen alopeci med eller uden andre manifestationer af PCOS er behandlingsindikation	C
6	Gravide kvinder med PCOS, adipositas og insulinresistens har øget risiko for spontan abort og bør informeres om dette, om end der ikke er evidens for at vægttab ved overvægt nedsætter risiko for spontan abort	C
7	Der mangler stærk evidens for metformins rolle i PCOS subgrupper mht. at forbedre reproduktive outcomes, specielt fødselsrate. Metformin kan derfor ikke anbefales	C
8	Kvinder med BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> bør informeres om at det er sværere (tager længere tid) at opnå graviditet, og at vægttab øger chancerne for spontan konception	B
9	Ved medicinsk ovulationsinduktion bruges clomifen som 1. valg. Behandling med clomifen bør ikke overskride 6 cykli	A
10	Hos clomifenresistente anvendes gonadotropin stimulation som 1. valg. Kvinderne bør informeres om risiko for flerfoldsgraviditet og ovarielet hyperstimulationssyndrom (OHSS). Ultralydsskanning anvendes til at monitorere behandlingen	A
11	Kvinder med PCOS og anovulation, som ikke responderer på clomifen, kan tilbydes supplerende behandling med metformin. Kombinationen bedrer ovulations- og graviditetsrater, men der er ikke påvist effekt på fødsel af levende barn	A
12	Metformin: Startdosis er 500 mg x 2. Efter 2 ugers behandling øges til 500 mg x 3 eller 1 g x 2. Dosis hos normalvægtige er ca. 1 g dagligt og hos overvægtige 1,5 - 2,5 g dagligt. Det anbefales at informere om specielt gastrointestinale bivirkninger	B
13	Aromatase Inhibitoren (AI) letrozol synes at være et bedre førstevalg til behandling af anovulation hos kvinder med PCOS. Præparatet er dog endnu ikke godkendt til rutine fertilitetsbehandling i Danmark	A
14	Laparoscopic ovarian drilling (LOD) og gonadotropiner er lige effektive behandlinger til at opnå ovulation og graviditet ved clomifenresistens. Det vides ikke, om man ødelægger mere ovarievæv ved LOD end ved gentagne stimulationer og ægudtagninger eller om der er øget risiko for intraabdominale adhæranter forbundet med LOD	B
15	Kommunikation og behandlingsstrategi bør tage hensyn til at der hos kvinder med PCOS er en hyppigere forekomst af depression, angst og spiseforstyrrelser. Den optimale tilgang kendes ikke. Man bør også være opmærksom på at henvise til udredning og specifik behandling af depression, angst eller spiseforstyrrelse ved klinisk mistanke	B
16	Kvinder med PCOS bør screenes for metabolisk syndrom og T2D med BMI, lipidprofil, BT, taljemål, faste blodsukker og HbA1c ved diagnostetidspunktet. Lipidprofil kan untlades hos de normalvægtige. Der bør re-screenes for T2DM med HbA1c og fasteblodsukker med 3-5 års intervaller.	C
17	Ved forekomst af risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom skal kvinder med PCOS, i lighed med kvinder uden PCOS, følges iht. gældende retningslinjer hos egen læge. Ved behandling med orale antikonceptiva anbefales kontrol og behandling hos egen læge iht. gældende nationale retningslinjer	B
18	Kvinder med PCOS bør således ikke have udført systematisk opfølgning af kardiovaskulær sygdom og dyslipidæmi ved hjælp af gentagne blodtryks- og	B

lipidmålinger, hvis der ikke er risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom

## Kost og motion

Omkring halvdelen af kvinder med PCOS er overvægtige (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>) (11). Andelen af overvægtige (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>) kvinder i den generelle danske befolkning i alderen 16-55 år er 37 % (12). Hos overvægtige vil opnåelse af vægttab på 5-10 % af udgangsvægten have en positiv effekt på insulinsensitivitet, androgenstatus, menstruations- og ovulationsmønter, fertilitet og reproduktionsevne (13). Vægttabet kan opnås ved livsstilsintervention med lavkaloriediæt og/eller motion (13). Ved svær overvægt (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>) kan fedmekirurgi overvejes (14, 15). Der har været meget fokus på vægttab og motion i behandlingen af PCOS. Målet er at lindre symptomerne ved PCOS, men også i forbindelse med infertilitet og graviditetsønske at inducere ovulation og lette behandlingen ved behov for ovulationsinducerende medicin. Langt de fleste studier om livsstilsintervention hos kvinder med PCOS er foretaget af overvægtige. Der findes kun meget få studier om livsstilsintervention af normalvægtige med PCOS, og det er derfor svært at komme med anbefalinger for den normalvægtige gruppe.

Et generelt problem i studierne er få deltagere (<50) og stort drop-out. En nyere metaanalyse fra 2013 med 583 kvinder (9 randomiserede studier) konkluderer, at livsstilsintervention i form af diæt og/eller motion medfører lavere fastblodsukker og -insulin sammenlignet med minimal/ingen intervention, samt at effekten er den samme som ved metforminbehandling (16). I en metaanalyse fra 2014 med 104 kvinder (7 studier), fandt man at diæt og/eller motion sammenlignet med minimal/ingen intervention medførte forbedring af follikelstimulerende hormon (FSH), sexhormonbindende globulin (SHBG), androgener og FG-score (17).

Flere studier har undersøgt betydningen af sammensætningen af kosten. Hypotesen er at en kost med lavt glykæmisk index burde have større effekt på insulinsensitiviteten end andre diæter og dette er da også vist i enkelte studier (18, 19). Der er dog stor forskel på sammensætningen af de diæter, som blev undersøgt i de forskellige studier. Generelt kan siges, at der er en sammenhæng mellem vægttab, fald i insulinresistens og normalisering af ovulation/menstruationscyklus og androgenstatus, men at sammensætningen af diæten er mere underordnet (20).

### Resumé af evidens

Overvægt (BMI > 25 kg/m <sup>2</sup> ) ses hos 50 % af kvinder med PCOS	Ib
Vægttab har en positiv indflydelse på menstruationscyklus, androgenstatus og ovulation ved BMI > 25 kg/m <sup>2</sup>	Ib
Både motion og lavkaloriediæter medfører vægttab	Ib
Motion har ingen additiv effekt på vægttab i forhold til diæt alene	Ib
Hypokaloriske diæter med lavt kulhydratindhold har en positiv effekt på fastblodsukker og insulinsensitivitet, men effekten på androgener og ovulationsrate er mere usikker	Ib

### Kliniske rekommandationer

Hos overvægtige medfører vægttab og motion bedring i insulinresistens, menstruationsmønster og fertilitet og anbefales derfor	B-C
---	-----

## Blødningsforstyrrelser

Med hensyn til generel definition, udredning og behandling af blødningsforstyrrelser henvises til DSOG guideline (Præmenopausal abnorm uterin blødning, 2011).

Amenoré/oligomenoré er et kardinalsymptom ved PCOS (2, 21) og kriteriet er fortsat igennem alle revisioner af definitionen. En stor del af kvinder med PCOS har blødningsforstyrrelser, men regelmæssige blødninger ses også (11, 22). Blødningsmønsteret kan veksle igennem livet og har en tendens til at bedres med alderen (23-25). Undersøgelser viser en sammenhæng mellem insulinresistens og anovulation (26). Fænotypen kan svinge mellem anovulation og ovulation især ved ændringer i vægt, insulinresistens og glukoseintolerance. Således har positive ændringer i kost og motionsmønster ofte en positiv indflydelse på ovulations- og menstruationsmønster. Etnicitet har ligeledes betydning. Ved insulinresistens og glukoseintolerance bringes endometriet ikke i sekretionsfase pga. mangel på progesteron. Derudover har kvinder med PCOS antagelig progesteronresistens og deraf følgende abnorm sekretionsfase (27, 28). Hyperinsulinæmi stimulerer androgenproduktionen i ovarierne og nedsætter leverens syntese af sex hormone binding globulin (SHBG), hvilket betyder øget mængde frit androgen, der inhiberer normal follikelmodning (29). Adipositas og amenoré ved PCOS disponerer til endometriepolypper (30) og hyperplasi formentlig pga. insulinresistens (31, 32), hyperandrogenisme (33, 34) og ubalanceret østrogenpåvirkning (35). Ved udtalt PCOS er der fundet hyperplasi af endometriet hos 25-30 % (36); især hos kvinder med lange cykli. Vedvarende anovulation uden hypoøstrogenæmi medfører en øget risiko for endometrie-cancer (OR 3.1) (37). Der ses en 3-4 gange øget risiko for endometrie-cancer (38), hvilket giver en estimeret prævalens på ca. 1 % (39). Tilsvarende har 2 studier vist en ca. 4 gange øget risiko for endometrie-cancer hos præmenopausale kvinder med PCOS (40, 41), mens man i en nylig metaanalyse fandt øget risiko for endometrie-cancer uafhængig af alder (OR 2.8) (38)

**Vægttab:** Blandt overvægtige (BMI>25 kg/m<sup>2</sup>) med PCOS er det vist, at et moderat vægttab på 5-10 % kan medføre ovulation og normalisering af menstruationscyklus (43, 44).

**P-piller:** Kan anvendes til kvinder i den fertile alder uden graviditetsønske til behandling af blødningsforstyrrelser (45, 46). Der foreligger ikke evidens for at anbefale en type p-pille frem for en anden, og der henvises til anbefalingerne i gældende guidelines på området. Det gælder også de generelle retningslinjer for kontraindikationer mod p-piller. Da kvinder med PCOS har en øget risiko for arteriel og venøs thrombose, er der skærpet indikation for at anvende en 2. generations p-pille som førstevalg (47). Hvis der ikke er behov for prævention, kan der benyttes cyklisk gestagen til at opnå beskyttelse af endometriet imod kontinuerlig østrogenstimulation (48).

**Gestagenspiral:** Der foreligger ikke specifikke undersøgelser af brugen af gestagenspiral til kvinder med PCOS. Ofte bruges hormonspiral som alternativ til p-piller til kvinder med PCOS der ikke ønsker eller tåler p-piller, men denne strategi er ikke underbygget af evidens. Til behandling af hyperplasi uden atypi findes et observationelt studie af 60 kvinder med vekslende grader af hyperplasi uden atypi (49) og et randomiseret studie af 190 kvinder (90 kvinder med simpel hyperplasi og 100 i kontrolgruppen) (50). Begge studier viste, at gestagenspiral kunne revertere hyperplasi på tilsvarende vis som hos kvinder uden PCOS og hyperplasi. Gestagenspiral kan således anvendes ved PCOS som vedanovulatoriske blødninger af anden årsag.

**Metformin:** En metaanalyse og et Cochranereview har konkluderet, at behandling med metformin øger ovulationsraten sammenlignet med placebo, men at det kun forbedrer menstruationsmønsteret marginalt (51, 52). P-piller er mere effektive til at bedre blødningsmønsteret, og metformin er bedre til at sænke fasteinsulin (46).

### Resumé af evidens

Ca. 70 % af kvinder med PCOS har uregelmæssige blødninger	III
Insulinresistens og oligo/amenoré er tæt relateret ved PCOS, og jo mere	II-III

insulinresistens jo længere blødningsintervaller	
FSH niveauet stiger med alderen, og graden af uregelmæssige menstruationer falder med stigende alder	II
P-piller er første valg til regulering af blødningsuregelmæssighed og oligo/amenoré ved PCOS	III-IV
Metformin er mindre velegnet til regulering af menstruation	III
Vægttab og motion forbedrer og kan retablere regelmæssig menstruationscyklus via forbedring af insulinresistens	II-III
Kombination af motion, vægttab og metformin forbedrer regulering af menstruationen	III
Gestagenspiral kan anvendes ved blødningsforstyrrelser ved PCOS	IV-√
Op til 30 % af kvinder med PCOS og BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> har endometriepolypper	III
Kvinder med PCOS har en op til 3-4 gange øget risiko for endometrie-cancer	II

### Kliniske rekommandationer

Vægttab og motion medfører bedring i insulinresistens og menstruationsmønster og anbefales til overvægtige med BMI > 25 kg/m <sup>2</sup>	B-C
P-piller er førstevalg til regulering af blødningsforstyrrelser hos kvinder med PCOS	C
Gestagenspiral anvendes på vanlig indikation ved PCOS	B
Gestagenspiral kan anvendes ved endometriehyperplasi og PCOS	B
Endometriepolypper fjernes efter vanlige indikationer ved PCOS	√
Kvinder med PCOS har en op til 3-4 gange øget risiko for endometrie-cancer, men bør udredes i henhold til vanlige retningslinjer for behandling og opfølgning af blødningsforstyrrelser. Hos de yngste og slankeste er risiko for endometrie-cancer formentlig kun beskeden	B

## Hyperandrogenisme

### Baggrund:

Ca. 70 % af kvinder med PCOS har hirsutisme. Det er vist at hirsutisme, uafhængig af årsag, påvirker kvindernes livskvalitet, og at kvinderne søger behandling for denne tilstand.

### Definitioner:

Biokemisk hyperandrogenisme: Forhøjet koncentration af total eller frit testosteron i serum.

Klinisk hyperandrogenisme: kan manifestere sig i form af hirsutisme, akne og/eller alopeci og/eller acanthosis nigricans (oftest hos overvægtige og insulin resistente).

Idiopatisk hirsutisme: er den hyppigste differentialdiagnose til klinisk hyperandrogenisme. Denne tilstand er ikke ledsaget af biokemisk hyperandrogenisme. Tilstanden berøres ikke yderligere i det nedenstående, men behandles på samme måde som hirsutisme hos kvinder med PCOS.

### Afgrænsning af emnet:

I dette afsnit fokuseres på behandling af de dermatologiske manifestationer af hyperandrogenisme.

Hirsutisme ved PCOS skyldes androgen stimulation af perifere androgenreceptorer i hårsækkene. Androgener medfører transformation af vellushår (tynde, bløde og upigmenterede) til terminalhår og stimulerer vækst af disse. Der er ingen sammenhæng mellem androgenniveauet i blodet og

klinisk hyperandrogenisme (10). Sværhedsgraden af hirsutisme kan vurderes ved hjælp af modificeret FG-score, hvor 8-15 point svarer til mild hirsutisme og point over 15 svarer til moderat-svær hirsutisme (10). Sværhedsgraden og den subjektive tolkning af hirsutisme varierer med etniske, genetiske og kulturelle forskelle (53-55). Terapi bør ikke institueres medmindre der er terminalhår i øget mængde. Ca. 70 % af kvinder med PCOS har hirsutisme relateret til hyperandrogenæmi (56). Hyperinsulinæmi forværrer hyperandrogenæmi ved at øge produktionen af androgener fra ovarier via stimulation af insulin- og LH-receptorer i ovarierne (57). Endvidere hæmmer hyperinsulinæmien den hepatiske produktion af SHBG, hvorved koncentrationen af frit testosteron øges yderligere (58). Øget insulinstimuleret lipolyse medfører dannelse af frie fede syrer (FFA), som fører til øget dannelse af forstadier til androgener.

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.

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

### **Behandlingsprincipper**

Behandlingsprincipperne er enten reduktion af cirkulerende androgener eller blokering af androgenernes perifere effekt. Der er evidens for alle nedennævnte terapeutiske princippers effektivitet. 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.

P-piller: Østroget i p-pillerne supprimerer LH-sekretionen fra hypofysen førende til nedsat produktion af androgener fra ovariet. Endvidere øges den hepatiske produktion af SHBG resulterende i nedsat koncentration af frie androgener. Gestagener udøver anti-androgen virkning ved bl.a. at antagonisere 5 $\alpha$ -reduktase og androgenreceptorerne (59). De mest brugte p-piller til behandling af hyperandrogenisme er p-piller indeholdende gestagener som drospirenon (Yasmin), norgestim (Cilest), desogestrel (Marvelon) og cyproteronacetat (Diane Mite) pga. disse gestagens formodede anti-androgene effekt. Undersøgelserne er dog for små og kortvarige til sikre konklusioner om hvorvidt den ene p-pille er markant bedre end den anden, da alle p-piller primært virker ved at hæmme LH og øge SHBG. Der anbefales derfor primært p-piller ud fra generelle principper og med hensynstagen til den enkelte kvindes risikoprofil (60). Der henvises til DSOG's retningslinjer vedrørende p-piller. Da kvinder med PCOS har en øget risiko for arteriel og venøs thrombose, er der skærpet indikation for at anvende en 2. generations p-pille som førstevalg (47). P-piller kan kombineres med metformin eller myoinositol (60). Behandling med p-piller hæmmer væksten af nye terminalhår, hvorfor der først ses effekt på hirsutisme efter 6-12 måneders behandling. Effekten på akne indtræder generelt lidt hurtigere end effekten på hirsutisme.

Spironolakton: Er en mineralokortikoid-antagonist med anti-androgen virkning. Spironolakton 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 (61).

P-piller i kombination med spironolakton: Ved manglende eller ikke tilfredsstillende effekt kan p-piller og spironolakton kombineres, da effekten på hirsutisme er synergistisk (61).

**Metformin:** Modvirker insulinresistens og hæmmer glukoneogenese fra lipolyse i fedtceller. Androgenniveauet reduceres primært pga. nedsat insulinkoncentration og heraf følgende nedsat insulinstimuleret ovariel androgenproduktion. Endvidere øges koncentration af SHBG. Nedsat lipolyse og deraf følgende nedsat niveau af frie fede syrer (FFA) og lav produktion af androgen forstadier anses også for at være en af virkningsmekanismerne (62, 63). Vedrørende dosis, opstart og bivirkninger henvises til afsnittet om infertilitet. Metformin har dokumenteret effekt på hyperandrogenæmi og hirsutisme (64), men effekten er mindre udtalt sammenlignet med p-piller og spironolakton (65, 66), og behandling med metformin synes derfor mest oplagt i kombination med p-piller. Et enkelt studie har vist at kombination af lavdosis spironolakton (25 mg) og metformin har signifikant større effekt på hirsutisme end behandling med metformin alene (67). Denne behandling kan overvejes hos overvægtige med hyperandrogenisme og metaboliske risikofaktorer.

#### Igangværende forskning:

**Inositol:** D-chiroinositol og myoinositol, hjemhørende i B-vitamingruppen, er to isomere, hvor myoinositol omdannes endogent til D-chiroinositol. Stofferne er vigtige mediatorer for virkning af insulin og klassificeres derfor som ”insulin sensitizers”. Effekten af myo- og D-chiroinositol på klinisk og biokemisk hyperandrogenisme er vurderet i flere studier, men der er behov for flere studier før inositol kan anbefales til behandling af hyperandrogenisme/PCOS (68, 69). P-piller i kombination med myoinositol synes at have større effekt på de endokrine, metaboliske og kliniske parametre end kombinationen p-piller alene (70).

**Simvastatin:** Er et lipidsænkende middel. Effekten på hirsutisme kan være medieret via reduktion i mængden af frie fede syrer (FFA). Sammenligning af metformin og simvastatin viser at begge præparater er ligeværdige mht. reduktion af totalt testosteron, hirsutisme og akne (71). Kombina-tion af simvastatin og metformin giver ikke yderligere reduktion sammenlignet med monoterapi med enten simvastatin eller metformin.

Ingen af de ovennævnte midler er forenelige med graviditet, og sikker antikonception anbefales. Ingen af præparaterne er registreret til behandling af hyperandrogenisme.

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

**Laserepilering:** Destruktion af terminalhår med laser er en mulighed til fjernelse af persistente hår. Behandlingen foretages i dermatologisk regi samtidigt med eller forudgået af medicinsk behandling. Det optimale respons ses hos personer med lys hud og mørkt hår. Behandlingen er tilskudsberettiget, men der kan være regionale forskelle mht. hvor mange behandlinger og til hvilke kropsregioner der gives offentligt tilskud. Typisk gives kun tilskud til behandling i ansigtet (72). Der er behov for flere behandlinger, da kun synlige hår behandles, og der er ingen varig effekt. Laserbehandling bør derfor kombineres med medicinsk behandling.

**Supplerende behandling af akne** kan dels være med lokale antibiotika (f.eks. clindamycin) eller langtids, systemisk antibiotisk behandling (f.eks. tetracyklin). Cystisk akne med ardannelse kræver dermatologisk ekspertise, idet der er specifikke behandlingsmuligheder (f.eks. retinoider) (73).

Androgen alopeci er vanskeligt at behandle. Minoxidil (kutanopløsning) kan bruges, men behandlingseffekten er varierende og varer kun så længe behandlingen står på (74). Behandlingen bør foregå under dermatologisk ekspertise.

### Resumé af evidens

1	Hirsutisme, akne og androgen alopeci er hyppige manifestationer ved PCOS.	Ib
2	Der er gavnlig effekt af behandling med p-piller, androgenreceptorblokkere og i mindre grad af metformin	Ia

### Kliniske rekommandationer

1	P-piller, androgenreceptorblokkere og i mindre grad metformin har gunstig virkning på androgene manifestationer ved PCOS og bør være et tilbud til kvinden. Laserbehandling fjerner kun eksisterende hår og bør derfor kombineres med medicinsk behandling.	A
2	Hirsutisme, akne og/eller androgen alopeci med eller uden andre manifestationer af PCOS er behandlingsindikation	C

### Graviditetskomplikationer

I nærværende guideline belyses forholdene ved PCOS i 1. trimester, mens forholdene i 2. trimester belyses i DSOG's obstetriske guideline på området (PCOS og graviditet, herunder metformin, 2014).

#### Spontan abort

Nogle studier (75-78) har beskrevet en øget risiko for spontane aborter i 1. trimester hos kvinder med PCOS (79, 80), mens en metaanalyse ikke har vist øget risiko (81). Prævalensen af PCOS blandt abortus habitualis patienter er vist at være 8.3-10 % (82). Der er beskrevet en sammenhæng mellem adipositas og en øget risiko for spontan abort, OR 3.05 (95 % CI: 1.45-6.44). Den øgede risiko for spontan abort ved PCOS beskrevet i nogle studier kan derfor formentligt tilskrives adipositas (83-85). Andre hypoteser bygger på hyperinsulinæmi, hyperandrogenisme, insulinresistens (86), fertilitetsbehandling (83, 87) og forhøjet androgen index (88) som medvirkende årsag til spontan abort. En metaanalyse af PCOS vs. non-PCOS har ikke fundet øget risiko for malformationer (89).

#### Metformin i første trimester

Vedrørende metformin i 1. trimester henvises til guideline fra Dansk Fertilitetsselskab (2015) (90). Studier har ikke vist øget risiko for malformationer eller spontan abort ved brug af metformin i 1. trimester (52, 91). Der er fortsat ikke international konsensus om brug af metformin i graviditet ved PCOS (92, 93).

### Resumé af evidens

1	Adipøse og insulinresistente kvinder med PCOS har øget risiko for spontane aborter	III
2	Metformin behandling i første trimester er ikke tilstrækkeligt underbygget til at kunne anbefales. Der er ikke evidens for at metformin behandling mindsker risikoen for graviditetskomplikationer	III

### Kliniske rekommandationer

1	Gravide kvinder med PCOS, adipositas og insulinresistens har øget risiko for spontan abort og bør informeres om dette, om end der ikke er evidens for at vægttab ved	C
---	--	---

	overvægt nedsætter risiko for spontan abort	
2	Der mangler stærk evidens for metformins rolle i PCOS subgrupper mht. at forbedre reproduktive outcomes, specielt fødselsrate. Metformin kan derfor ikke anbefales	C

## Infertilitet

Anovulation er et af kardinalsymptomerne ved PCOS og 50-75 % af kvinder med PCOS vil søge læge pga. infertilitet (43). Livsstilsændringer kan føre til en mere regelmæssig menstruationscyklus (94, 95). Da adipositas øger risikoen for anovulation, bør det primære råd til overvægtige patienter med PCOS tage udgangspunkt i livsstilsændringer som diæt/kost og motion (96-98). En stor del af kvinder med PCOS vil dog have behov for supplerende behandling ved graviditetsønske. Behandlingsmål er at inducere unifollikulær ovulation og minimere risiko for flerfoldsgraviditet, abort, ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS) og komplikationer under graviditet.

Mulige supplerende behandlingsstrategier er:

1. Antiøstrogener (clomifen) eller aromataseinhibitorer (AI)
2. Insulinsænkende medicin
3. Gonadotropiner og assisteret reproduktion (IVF)
4. Laparoskopisk ovariekirurgi - laparoscopic ovarian drilling (LOD)

### Clomifen (clomifencitrat):

Clomifen har været anvendt siden 1962 til ovulationsinduktion og kan hos kvinder med PCOS inducere ovulation hos 70-85 % (99). Den kumulative fødselsrate er 50-60 % efter 6 cykli, og bedst resultat opnås ved omhyggelig monitorering under induktionen (100). Clomifen fungerer som et antiøstrogen, der fortrænger endogent østrogen fra østrogenreceptorerne i hypothalamus og hypofysen og derved aktiverer det negative feedback. Der sker en ca. 50 % øgning af endogent FSH og dermed en stimulation af ovarierne til follikeludvikling. Omkring 15-20 % af clomifenbehandlede kvinder med PCOS, især de overvægtige, er clomifenresistente. Clomifenresistens defineres som ingen ovulation ved 150-200 mg clomifen per dag, eller ingen konception ved de første 3-6 clomifenstimulerede cykli (99, 101). Grundet dårligt respons, og mistanke om sammenhæng mellem borderline ovarietumorer og længerevarende clomifenbehandling, frarådes mere end 6 behandlingscykli (102, 103). Man har ikke kunnet påvise øget forekomst af spontan abort hos kvinder behandlet med clomifen sammenlignet med spontant opståede graviditeter (104). Hyppigheden af flerfoldsgraviditet er mindre end 10 % og OHSS risikoen ligeledes lav (101).

### Aromatase inhibitorer (AI)

AI blev introduceret som ovulationsstimulerende præparat i 2001 (105) og omfatter præparaterne letrozol, anastrozol og exemestan. Mens exemestan primært bruges til behandling af maligne sygdomme, er især letrozol blevet undersøgt til behandling af infertilitet ved PCOS. Anvendelse af AI i fertilitetsfremmende øjemed er i Danmark kun godkendt som eksperimentel behandling. AI virker ved at nedsætte den ovarielle og perifere østrogenproduktionen, hvorved negativ feedback på hypothalamus mindskes og mere gonadotropin releasing hormone (GnRH) frisættes. AI blokerer østrogenreceptorerne, og den centrale inhibition forløber som normalt når FSH stiger i takt med dannelsen af den dominante follikel. Teoretisk vil dette give en mindsket risiko for OHSS og flerfoldsgraviditet. Endvidere har AI en kortere halveringstid end clomifen og deraf mindre interferens mellem behandlingscykli (106). Siden introduktionen af AI i 2001 har resultaterne fra RCTs været meget varierende (107). Publikationen af letrozols mulige teratogene effekt i 2005 medførte skepsis, men man har ikke siden kunnet bekræfte denne effekt (108, 109). I en Cochrane analyse fra 2014 blev letrozol sammenlignet med bl.a. clomifen og LOD (110). Man fandt, at

letrozol medførte flere graviditeter (OR 1.40) og fødsel af levende barn (OR 1.64) sammenlignet med clomifen. Sammenligning af letrozol med LOD viste ingen signifikant forskel på outcome levende børn. Risiko for OHSS var den samme, men risiko for flerfoldsgraviditeter mindre ved letrozol sammenlignet med clomifen (OR 0.38). Konklusionen er, at letrozol forekommer clomifen overlegen i behandling af infertilitet hos kvinder med PCOS (111) med OR 1.44 for fødsel af levende barn, ingen signifikant forskel i misdannelser og færre flerfoldsgraviditeter i letrozolgruppen. Godkendelse til ovulationsinduktion ved PCOS afventes ind til videre.

#### Insulinsænkende medicin:

Metformin. Metformin monoterapi øger ovulationsraten (OR 2.1 versus placebo). Det samme gælder kombinationsbehandling med metformin og clomifen (OR 3.5 versus clomifen monoterapi). Antallet af graviditeter øges ved metforminbehandling monoterapi (OR 3.9 versus placebo) og ved kombinationsbehandling med metformin og clomifen (OR 1.5 versus clomifen monoterapi) (52). Der er dog ingen påvist effekt af metformin på fødsel af levende barn hverken ved metformin monoterapi eller ved kombinationsbehandling med metformin og clomifen (52). Der er ej heller påvist effekt på hyppigheden af fødsel af levende barn ved metforminbehandling i forbindelse med gonadotropinstimulation og IVF, men risiko for OHSS nedsættes (112, 113).

Myoinositol. Myoinositol fås som kosttilskud og er i nogle få studier påvist ligeværdig eller bedre end metformin ved ovulationsinduktion af PCOS patienter (114, 115).

#### Gonadotropiner:

De to hyppigst anvendte regimer er ”low dose step-up” og ”low-dose step-down”(90). Hyppigheden af flerfoldsgraviditet er mindre end 6 % og OHSS er sjældent; mindre end 1 % (116). 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 clomifenresistente kvinder med PCOS (117). Ved step-up regimet er risiko for OHSS mindre, men behandlingsvarigheden længere (116). Da mange med PCOS er meget følsomme overfor gonadotropiner, er step-up regimet en fordel ved clomifenresistens.

#### 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.

#### Laparoscopic Ovarian Drilling (LOD)

Ovariekirurgi, oftest som LOD, kan anvendes som ovulationsinduktion hos kvinder med PCOS (118-121). Anvendelsen af laparoskopisk ovariekirurgi har udgangspunkt i den oprindelige ovarielle kileresektion, men forårsager færre adhærencer. LOD er omkostningseffektiv som ambulant procedure og kan genoprette regelmæssig ovulation, omend effekten i de fleste tilfælde er tidsmæssigt begrænset (118). En metaanalyse fra 2007 af 16 RCTs viste at ca. 80 % af kvinder med clomifenresistens og PCOS opnåede ovulation efter LOD (122). Man fandt ikke signifikant forskel på forekomsten af abort, igangværende graviditet eller fødsel af levendefødt ved sammenligning af LOD og gonadotropinbehandling, men der var signifikant færre flerefoldsgraviditeter efter LOD (1 % vs. 16 %). LOD kan derfor overvejes ved clomifenresistens, når kvinden enten ikke er i stand til at overholde de hyppige opfølgingsbesøg, som kræves ved gonadotropinbehandling, eller når andre indikationer taler for laparoskopi (123-125).

#### **Resumé af evidens**

1	Hos adipøse kvinder med PCOS fører deltagelse i program med rådgivning,	Ib
---	---	----

	kostregulering og fysisk aktivitet til vægtreduktion og bedring i ovulations- og graviditetsrate	
2	Clomifen 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
3	Omkring 15-20% af kvinder med PCOS er clomifenresistente. Clomifenresistens er forbundet med adipositas	III
4	Aromatase inhibatoren letrozol er clomifen overlegen i forhold til outcome graviditet og levende fødsel. Letrozol har desuden færre bivirkninger relateret til østrogenafhængigt væv	Ia
5	Ovulationsinduktion med letrozol medfører mindre risiko for flerfoldsgraviditeter end clomifen	Ia
6	Ovulationsinduktion er mindre effektiv ved BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	IIa
7	Insulinsænkende intervention øger ovulationsraten og effekten er dosisafhængig. Hos overvægtige kvinder med PCOS ses samme ovulationsrate ved metforminbehandling sammenlignet med vægttab. Kombinationsbehandling med metformin og clomifen øger ovulations- og graviditetsrater, men ikke fødsel af levende barn. Kombinationsbehandling med clomifen og myoinositol øger ligeledes ovulationsraten i forhold til clomifen monoterapi	Ib
8	Metformin og myoinositolbehandling kan ændre følsomheden for gonadotropinstimulation	III
9	LOD og gonadotropiner er lige effektive behandlinger til at opnå ovulation og graviditet ved clomifenresistens. Der er mindre risiko for flerfoldsgraviditet ved behandling med LOD end ved gonadotropiner	Ib
10	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
11	Step-up gonadotropin behandling inducerer ovulation hos 70-90 % og en kumulativ graviditetsrate på 31 % efter 3 cykli	Ib

### Kliniske rekommandationer

1	Kvinder med BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> bør informeres om at det er sværere (tager længere tid) at opnå graviditet, og at vægttab øger chancerne for spontan konception.	B
2	Ved medicinsk ovulationsinduktion bruges clomifen som 1. valg. Behandling med clomifen bør ikke overskride 6 cykli	A
3	Hos clomifenresistente anvendes gonadotropin stimulation som 1. valg. Kvinderne bør informeres om risiko for flerfoldsgraviditet og ovarielet hyperstimulationssyndrom (OHSS). Ultralydsskanning anvendes til at monitorere behandlingen	A
4	Kvinder med PCOS og anovulation, som ikke responderer på clomifen, kan tilbydes supplerende behandling med metformin. Kombinationen bedrer ovulations- og graviditetsrater, men der er ikke påvist effekt på fødsel af levende barn	A
5	Metformin: Startdosis er 500 mg x 2. Efter 2 ugers behandling øges til 500 mg x 3 eller 1 g x 2. Dosis hos normalvægtige er ca. 1 g dagligt og hos overvægtige 1,5 - 2,5 g dagligt. Det anbefales at informere om specielt gastrointestinale bivirkninger	B
6	Aromatase Inhibitoren (AI) letrozol synes at være et bedre førstevalg til behandling af anovulation hos kvinder med PCOS. Præparatet er dog endnu ikke godkendt til rutine fertilitetsbehandling i Danmark	A
7	Laparoscopic ovarian drilling (LOD) og gonadotropiner er lige effektive behandlinger til at opnå ovulation og graviditet ved clomifenresistens. Det vides ikke, om man ødelægger	B

	mere ovarievæv ved LOD end ved gentagne stimulationer og ægudtagninger eller om der er øget risiko for intraabdominale adhærancer forbundet med LOD	
--	---	--

## Genetik, psykosociale aspekter og seksualitet

### 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 (126, 127). Der er tale om en oligo- eller polygenetisk disposition, der i samspil med miljømæssige faktorer (adipositas, fysisk inaktivitet, føtale faktorer m.v.) fører til den fænotypiske udvikling af PCOS (128-131). Aktuelt har genetik ift. PCOS mest forskningsmæssig relevans.

### Seksuelle og 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 angiver nedsat livskvalitet og lavere selvværd i forhold til raske kontroller (132-134). Desuden er der ved PCOS fundet høj prævalens af forskellige psykiatriske lidelser såsom svær depression, panikangst og spiseforstyrrelser (135-137). Kvinder med PCOS har et øget forbrug af antidepressiva (138), hvilket kan have implikationer for mor og barn (139). Årsagssammenhængen mellem PCOS og psykisk påvirkning er fortsat diskuteret, men synes i højere grad at være forklaret af PCOS-inducerede forandringer af udseendet såsom adipositas (133, 134, 140-142), hirsutisme (133, 134, 143-148), akne (134, 144, 149, 150) og alopeci (151-153) end af de biokemiske, metaboliske forstyrrelser såsom IR (144, 154). Den øgede langsigtede risiko for morbiditet ved PCOS er vist at have negativ effekt på kvindernes psykosociale velbefindende (155, 156), men overraskende findes der umiddelbart ikke videnskabelige holdepunkter for en association mellem infertilitet og nedsat livskvalitet (157-159), selvom det er vist, at yngre kvinder med PCOS har flere bekymringer omkring deres fremtidige reproduktionsevne end raske kontroller (160).

### Resumé af evidens

1	Der er øget forekomst af psykiatriske lidelser som depression, angst og spiseforstyrrelser blandt kvinder med PCOS	Iib
---	--	-----

### Kliniske rekommandationer:

1	Kommunikation og behandlingsstrategi bør tage hensyn til at der hos kvinder med PCOS er en hyppigere forekomst af depression, angst og spiseforstyrrelser. Den optimale tilgang kendes ikke. Man bør også være opmærksom på at henvise til udredning og specifik behandling af depression, angst eller spiseforstyrrelse ved klinisk mistanke	B
---	---	---

## Diagnose og opfølgning af sekundære senfølger

Kvinder med PCOS har øget risiko for T2D (161, 162), metabolisk syndrom, hyperinsulinæmi, IR (163), IGT, og overvægt (164-167). Dette giver indikation for opfølgning (168, 169), men det optimale kontrolinterval kendes ikke. I dette afsnit gennemgås baggrunden for diagnose og opfølgning af sekundære senfølger ift. T2D og kardiovaskulær sygdom ved PCOS.

### **Insulinresistens, nedsat glukosetolerans og diabetes:**

IR findes hos 50-70 % af kvinder med PCOS, og IR forværres betydeligt ved samtidig adipositas (170, 171). Det anslås, at ca. 30 % af adipøse kvinder med PCOS har IGT, og at 10 % har manifest T2D (161, 172). Hos normalvægtige kvinder med PCOS har ca. 10 % IGT og ca. 1 % T2D (161). I en dansk tværnsnitsundersøgelse af 91 kvinder med PCOS fandt man, at prævalensen af IGT steg med alderen og var 38 % hos kvinder over 34 år; uafhængigt af BMI (173).

### **Hjertekarsygdom:**

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, er risikoen for kardiovaskulær sygdom ved PCOS fortsat diskuteret. I en metaanalyse fra 2011, der inkluderede 5 followup studier, fandt man øget forekomst af fatal/non-fatal kardiovaskulær sygdom eller myokardieinfarkt hos kvinder med PCOS uafhængigt af BMI (RR: 1.55) (174).

### **Screening for T2D:**

Vi har valgt at følge anbefalingerne fra Sundhedsstyrelsens Nationale Kliniske Retningslinje og Dansk Endokrinologisk Selskab (DES) (6, 175). Screening for T2D bør således foretages ved diagnose af PCOS og herefter med 3-5 års intervaller; oftere ved tilstedeværelse af risikofaktorer for T2D udover PCOS. Screening kan ske ved måling af HbA1c og/eller faste blodsukker (175, 176). Internationalt er der forskelle i anbefalinger for screening for T2D, idet der i nogle lande anbefales screening med OGTT til alle med PCOS, mens der i andre lande anbefales screening med OGTT til kvinder med andre risikofaktorer ud over PCOS eller BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> (162, 172).

### **Udvikling af metabolisk syndrom og T2DM:**

Omkring 50 % af kvinder med PCOS opfylder kriterierne for metabolisk syndrom og det skønnes at risikoen for udvikling af T2D er 5-10 gange forøget hos kvinder med PCOS (177-179). Et nyere dansk studie har undersøgt forekomsten af komorbiditet hos 19.199 kvinder med PCOS sammenlignet med 57.483 raske kontroller. Man fandt øget forekomst af T2D blandt kvinder med PCOS, henholdsvis 1,6 % sammenlignet med 0,3 % i kontrolgruppen, hvilket svarer til en ca. 5 gange øget risiko og er samstemmende med 2 systematiske reviews (180, 181). Risiko for udvikling af T2D er afhængig af vægt, idet der ses manifest T2D blandt 10 % adipøse og kun blandt 1 % normalvægtige kvinder med PCOS (161, 172). Ligeledes ses IGT blandt 30 % adipøse og kun blandt 10 % normalvægtige kvinder med PCOS (161, 172).

Etnicitet bør indgå som en faktor ved vurdering af screeningsbehov. Nylige studier har således vist at afroamerikanske, latinamerikanske og sydasiatiske kvinder er mere insulinresistente og har større risiko for udvikling af T2D. F.eks. er prævalensen af insulinresistens blandt mexicanske kvinder med PCOS 73 % mod 44 % blandt kaukasiske kvinder (53).

### **Kardiovaskulære risikofaktorer**

Der er en øget forekomst af risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom (182) hos kvinder med PCOS. De vigtigste kliniske risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom er: familiær disposition, BMI >25 kg/m<sup>2</sup>, taljemål > 80 cm, rygning, hyperkolesterolemie (total kolesterol >5 mmol/L eller LDL >3 mmol/L) og T2D (182, 183), men der kun er indirekte evidens for at PCOS er en selvstændig risikofaktor for kardiovaskulær sygdom (6). Tidligere studier har foreslået at kvinder med PCOS har en øget risiko for kardiovaskulær sygdom (184, 185), og en metaanalyse finder øget forekomst af fatal/non-fatal kardiovaskulær sygdom og myokardieinfarkt hos kvinder med PCOS

uafhængigt af BMI (RR: 1.55) (174). På trods af den øgede risiko, vil de fleste kvinder med PCOS ud fra en samlet vurdering have lav risiko for udvikling af hjertekarsygdom; særligt ved diagnostetidspunktet (182). Derfor er regelmæssig kontrol af kardiovaskulære risikofaktorer sjældent indiceret (6, 182, 183).

### Resumé af evidens

1	Ca. 9 % af kvinder med PCOS med initial normal glukose tolerance vil udvikle IGT, og ca. 8 % vil udvikle type T2D	Ila
2	Kvinder med PCOS har flere risikofaktorer for hjertekarsygdom, og der er evidens for, at kvinder med PCOS har en signifikant øget risiko for hjertekarsygdom uafhængig af BMI sammenlignet med kontroller	IIIa
3	Metabolisk syndrom er udbredt blandt kvinder med PCOS	IIIa

### Kliniske rekommandationer:

1	Kvinder med PCOS bør screenes for metabolisk syndrom og T2D med BMI, lipidprofil, BT, taljemål, HbA1c og fastebloodsukker ved diagnostetidspunktet. Lipidprofil kan undlades hos de normalvægtige. Der bør re-screenes for T2DM med HbA1c og fastebloodsukker med 3-5 års intervaller.	C
2	Ved forekomst af risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom skal kvinder med PCOS, i lighed med kvinder uden PCOS, følges iht. gældende retningslinjer hos egen læge. Ved behandling med orale antikonceptiva anbefales kontrol og behandling hos egen læge iht. gældende nationale retningslinjer	B
3	Kvinder med PCOS bør således ikke have udført systematisk opfølgning af kardiovaskulær sygdom og dyslipidæmi ved hjælp af gentagne blodtryks- og lipidmålinger, hvis der ikke er andre risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom	B

### Diagnose og opfølgning af sekundære senfølger:

Screening ved PCOS diagnostetidspunkt:

- Anamnese med fokus på rygning, alkohol, kost og motion, BMI, taljemål
- Måling af HbA1c og fastebloodsukker
- Måling af BT og lipidprofil (lipidprofil kan undlades hos de normalvægtige)

Hvert 3.-5. år kontrolleres:

- Anamnese med fokus på rygning, alkohol, kost og motion, BMI og taljemål
- Måling af HbA1c og fastebloodsukker
- Kun måling af BT og lipidprofil på indikation (ved kardiovaskulære risikofaktorer)

### Referencer:

1. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod. 2004;19(1):41-7.
2. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. Eur J Endocrinol. 2014;171(4):P1-29.
3. Dunaif A, Fauser BC. Renaming PCOS--a two-state solution. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(11):4325-8.

4. Kristensen SL, Ramlau-Hansen CH, Ernst E, Olsen SF, Bonde JP, Vested A, et al. A very large proportion of young Danish women have polycystic ovaries: is a revision of the Rotterdam criteria needed? *Human reproduction (Oxford, England)*. 2010;25(12):3117-22.
5. Duijkers IJ, Klipping C. Polycystic ovaries, as defined by the 2003 Rotterdam consensus criteria, are found to be very common in young healthy women. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2010;26(3):152-60.
6. <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/nyheder/2014/national-klinisk-retningslinje-for-polycystisk-ovarie-syndrom-pcos-diagnostik-og-risikovurdering>. 2014.
7. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):453-62.
8. Glintborg D, Henriksen JE, Andersen M, Hagen C, Hangaard J, Rasmussen PE, et al. Prevalence of endocrine diseases and abnormal glucose tolerance tests in 340 Caucasian premenopausal women with hirsutism as the referral diagnosis. *Fertil Steril*. 2004;82(6):1570-9.
9. FERRIMAN D, GALLWEY JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1961;21:1440-7.
10. Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *N Engl J Med*. 2005;353(24):2578-88.
11. 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;10(8):2107-11.
12. [www.danskernessundhed.dk](http://www.danskernessundhed.dk). 2014.
13. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(2):CD007506.
14. 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;1(2):77-80.
15. Teitelman M, Grotegut CA, Williams NN, Lewis JD. The impact of bariatric surgery on menstrual patterns. *Obes Surg*. 2006;16(11):1457-63.
16. Domecq JP, Prutsky G, Mullan RJ, Hazem A, Sundaresh V, Elamin MB, et al. Lifestyle modification programs in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4655-63.
17. Haqq L, McFarlane J, Dieberg G, Smart N. Effect of lifestyle intervention on the reproductive endocrine profile in women with polycystic ovarian syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Connect*. 2014;3(1):36-46.
18. Asemi Z, Samimi M, Tabassi Z, Shakeri H, Sabihi SS, Esmailzadeh A. Effects of DASH diet on lipid profiles and biomarkers of oxidative stress in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Nutrition*. 2014;30(11-12):1287-93.
19. Mehrabani HH, Salehpour S, Amiri Z, Farahani SJ, Meyer BJ, Tahbaz F. Beneficial effects of a high-protein, low-glycemic-load hypocaloric diet in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled intervention study. *J Am Coll Nutr*. 2012;31(2):117-25.
20. Moran LJ, Ko H, Misso M, Marsh K, Noakes M, Talbot M, et al. Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review to inform evidence-based guidelines. *Hum Reprod Update*. 2013;19(5):432.
21. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935;29:181-91.
22. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18(5):671-83.

23. Elting MW, Korsen TJ, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod.* 2000;15(1):24-8.
24. 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;79(5):1154-60.
25. 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;57(3):505-13.
26. Panidis D, Tziomalos K, Chatzis P, Papadakis E, Delkos D, Tsourdi EA, et al. Association between menstrual cycle irregularities and endocrine and metabolic characteristics of the polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(2):145-52.
27. Roemer KL, Young SL, Savaris RF. Characterization of GAB1 expression over the menstrual cycle in women with and without polycystic ovarian syndrome provides a new insight into its pathophysiology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):E2162-8.
28. Li X, Feng Y, Lin JF, Billig H, Shao R. Endometrial progesterone resistance and PCOS. *J Biomed Sci.* 2014;21:2.
29. Svendsen PF, Nilas L, Norgaard K, Madsbad S. [Polycystic ovary syndrome. New pathophysiological discoveries--therapeutic consequences]. *Ugeskr Laeger.* 2005;167(34):3147-51.
30. Onalan R, Onalan G, Tonguc E, Ozdener T, Dogan M, Mollamahmutoglu L. Body mass index is an independent risk factor for the development of endometrial polyps in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2009;91(4):1056-60.
31. Nagamani M, Stuart CA. Specific binding and growth-promoting activity of insulin in endometrial cancer cells in culture. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(1):6-12.
32. 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;106(11):2376-81.
33. 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;44(4-6):661-6.
34. Apparao KB, Lovely LP, Gui Y, Lininger RA, Lessey BA. Elevated endometrial androgen receptor expression in women with polycystic ovarian syndrome. *Biol Reprod.* 2002;66(2):297-304.
35. Ho SP, Tan KT, Pang MW, Ho TH. Endometrial hyperplasia and the risk of endometrial carcinoma. *Singapore Med J.* 1997;38(1):11-5.
36. Cheung AP. Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 2001;98(2):325-31.
37. Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol.* 1983;61(4):403-7.
38. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(5):748-58.
39. Gottschau M, Kjaer SK, Jensen A, Munk C, Mellemkjaer L. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. *Gynecol Oncol.* 2015;136(1):99-103.
40. 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;88(16):1127-35.
41. 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;7(1):89-93.

42. Holm NS, Glintborg D, Andersen MS, Schledermann D, Ravn P. The prevalence of endometrial hyperplasia and endometrial cancer in women with polycystic ovary syndrome or hyperandrogenism. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2012;91(10):1173-6.
43. 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;18(9):1928-32.
44. Moran LJ, Brinkworth GD, Norman RJ. Dietary therapy in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med*. 2008;26(1):85-92.
45. ACOG Practice Bulletin No. 108: Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 2009;114(4):936-49.
46. Costello M, Shrestha B, Eden J, Sjoblom P, Johnson N. Insulin-sensitising drugs versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne and risk of diabetes, cardiovascular disease, and endometrial cancer in polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(1):CD005552.
47. Domecq JP, Prutsky G, Mullan RJ, Sundaresh V, Wang AT, Erwin PJ, et al. Adverse effects of the common treatments for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4646-54.
48. Hickey M, Higham JM, Fraser I. Progestogens with or without oestrogen for irregular uterine bleeding associated with anovulation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD001895.
49. Lin M, Xu X, Wang Y, Hu Y, Zhao Y. Evaluation of a levonorgestrel-releasing intrauterine system for treating endometrial hyperplasia in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest*. 2014;78(1):41-4.
50. Bian J, Shao H, Liu H, Li H, Fang L, Xing C, et al. Efficacy of the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System on IVF-ET Outcomes in PCOS With Simple Endometrial Hyperplasia. *Reprod Sci*. 2014.
51. Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F, Jr. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev*. 2009;30(1):1-50.
52. 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*. 2012;5:CD003053.
53. Zhao Y, Qiao J. Ethnic differences in the phenotypic expression of polycystic ovary syndrome. *Steroids*. 2013;78(8):755-60.
54. Guo M, Chen ZJ, Eijkemans MJ, Goverde AJ, Fauser BC, Macklon NS. Comparison of the phenotype of Chinese versus Dutch Caucasian women presenting with polycystic ovary syndrome and oligo/amenorrhoea. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2012;27(5):1481-8.
55. Wijeyaratne CN, Balen AH, Barth JH, Belchetz PE. Clinical manifestations and insulin resistance (IR) in polycystic ovary syndrome (PCOS) among South Asians and Caucasians: is there a difference? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(3):343-50.
56. Azziz R. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a reappraisal. *Fertil Steril*. 2005;83(5):1343-6.
57. Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends Endocrinol Metab*. 2003;14(8):365-70.
58. Holte J. Disturbances in insulin secretion and sensitivity in women with the polycystic ovary syndrome. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1996;10(2):221-47.
59. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol*. 2003;101(5 Pt 1):995-1007.
60. Mendoza N, Simoncini T, Genazzani AD. Hormonal contraceptive choice for women with PCOS: a systematic review of randomized trials and observational studies. *Gynecological*

endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2014;1-11.

61. 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;93(4):1153-60.
62. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med.* 1996;334(9):574-9.
63. 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;361(9372):1894-901.
64. 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.
65. 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;85(9):3161-8.
66. Luque-Ramirez M, varez-Blasco F, Botella-Carretero JJ, 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;92(7):2453-61.
67. Mazza A, Fruci B, Guzzi P, D'Orrico B, Malaguarnera R, Veltri P, et al. In PCOS patients the addition of low-dose spironolactone induces a more marked reduction of clinical and biochemical hyperandrogenism than metformin alone. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(2):132-9.
68. Unfer V, Carlomagno G, Dante G, Facchinetti F. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology.* 2012;28(7):509-15.
69. Formuso C, Stracquadanio M, Ciotta L. Myo-inositol vs d-chiro inositol in pcos treatment. *Minerva Ginecol.* 2015.
70. Minozzi M, Costantino D, Guaraldi C, Unfer V. The effect of a combination therapy with myo-inositol and a combined oral contraceptive pill versus a combined oral contraceptive pill alone on metabolic, endocrine, and clinical parameters in polycystic ovary syndrome. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology.* 2011;27(11):920-4.
71. Raval AD, Hunter T, Stuckey B, Hart RJ. Statins for women with polycystic ovary syndrome not actively trying to conceive. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(10):CD008565.
72. Haedersdal M, Lomholt HB, Bjerring P, Egekvist H, Esmann J. [Free versus non-free treatments with laser and intense pulsed light in dermatology: distinguishing medical laser treatments to be provided free of charge from cosmetic self-payment treatments]. *Ugeskr Laeger.* 2005;167(43):4091-4.
73. 

[http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel\\_farmakoterapi/maanedssblad/2009/behandling\\_af\\_acne\\_vulgaris\\_%2596\\_2009.htm](http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedssblad/2009/behandling_af_acne_vulgaris_%2596_2009.htm). 2009. Available from:  
[http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel\\_farmakoterapi/maanedssblad/2009/behandling\\_af\\_acne\\_vulgaris\\_%2596\\_2009.htm](http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedssblad/2009/behandling_af_acne_vulgaris_%2596_2009.htm).
74. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, Andriolo RB, Schoones J. Interventions for female pattern hair loss. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5:CD007628.
75. Homburg R, Armar NA, Eshel A, Adams J, Jacobs HS. Influence of serum luteinising hormone concentrations on ovulation, conception, and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *BMJ.* 1988;297(6655):1024-6.

76. Regan L, Owen EJ, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinising hormone, infertility, and miscarriage. *Lancet*. 1990;336(8724):1141-4.
77. Watson H, Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Scanlon MJ, Barnard C, Collins WP, et al. Hypersecretion of luteinizing hormone and ovarian steroids in women with recurrent early miscarriage. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1993;8(6):829-33.
78. 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.
79. Ke RW. Endocrine basis for recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014;41(1):103-12.
80. Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM, Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC Med*. 2013;11:154.
81. Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Laven JS, Macklon NS, Fauser BC. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006;12(1):13-21.
82. Cocksedge KA, Saravelos SH, Metwally M, Li TC. How common is polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage? *Reprod Biomed Online*. 2009;19(4):572-6.
83. Gray RH, Wu LY. Subfertility and risk of spontaneous abortion. *Am J Public Health*. 2000;90(9):1452-4.
84. Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2001;16(12):2606-9.
85. 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;9(5):429-49.
86. Tian L, Shen H, Lu Q, Norman RJ, Wang J. Insulin resistance increases the risk of spontaneous abortion after assisted reproduction technology treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1430-3.
87. Homburg R. Pregnancy complications in PCOS. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20(2):281-92.
88. Cocksedge KA, Saravelos SH, Wang Q, Tuckerman E, Laird SM, Li TC. Does free androgen index predict subsequent pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage? *Human reproduction (Oxford, England)*. 2008;23(4):797-802.
89. Boomsma CM, Fauser BC, Macklon NS. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med*. 2008;26(1):72-84.
90. [http://www.fertilitetsselskab.dk/images/2015\\_dok/guideline/ovulationsinduktion\\_dfs\\_final\\_19.%20marts%202015.pdf](http://www.fertilitetsselskab.dk/images/2015_dok/guideline/ovulationsinduktion_dfs_final_19.%20marts%202015.pdf). 2015.
91. Cassina M, Dona M, Di Gianantonio E, Litta P, Clementi M. First-trimester exposure to metformin and risk of birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):656-69.
92. Ghazeeri GS, Nassar AH, Younes Z, Awwad JT. Pregnancy outcomes and the effect of metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome: an overview. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2012;91(6):658-78.
93. 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;87(2):524-9.
94. Lass N, Kleber M, Winkel K, Wunsch R, Reinehr T. Effect of lifestyle intervention on features of polycystic ovarian syndrome, metabolic syndrome, and intima-media thickness in obese adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11):3533-40.

95. Curi DD, Fonseca AM, Marcondes JA, Almeida JA, Bagnoli VR, Soares JM, Jr., et al. Metformin versus lifestyle changes in treating women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2012;28(3):182-5.
96. Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13(6):251-7.
97. Nybacka A, Carlstrom K, Stahle A, Nyren S, Hellstrom PM, Hirschberg AL. Randomized comparison of the influence of dietary management and/or physical exercise on ovarian function and metabolic parameters in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2011;96(6):1508-13.
98. [http://www.fertilitetselskab.dk/images/2013\\_dok/kliniskguidelines/guideline%20bmi%20og%20fertilitetsbehandling%20version%2030062013%20e.pdf](http://www.fertilitetselskab.dk/images/2013_dok/kliniskguidelines/guideline%20bmi%20og%20fertilitetsbehandling%20version%2030062013%20e.pdf).
99. Balen AH. Ovulation induction in the management of anovulatory polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;373(1-2):77-82.
100. Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, Katsikis I. Infertility treatment in polycystic ovary syndrome: lifestyle interventions, medications and surgery. *Front Horm Res*. 2013;40:128-41.
101. Bhagavath B, Carson SA. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: an update. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(3):195-8.
102. Misso ML, Teede HJ, Hart R, Wong J, Rombauts L, Melder AM, et al. Status of clomiphene citrate and metformin for infertility in PCOS. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23(10):533-43.
103. Sanner K, Conner P, Bergfeldt K, Dickman P, Sundfeldt K, Bergh T, et al. Ovarian epithelial neoplasia after hormonal infertility treatment: long-term follow-up of a historical cohort in Sweden. *Fertil Steril*. 2009;91(4):1152-8.
104. 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;356(6):551-66.
105. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 2001;75(2):305-9.
106. Pavone ME, Bulun SE. Clinical review: The use of aromatase inhibitors for ovulation induction and superovulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(5):1838-44.
107. Misso ML, Wong JL, Teede HJ, Hart R, Rombauts L, Melder AM, et al. Aromatase inhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(3):301-12.
108. Sharma S, Ghosh S, Singh S, Chakravarty A, Ganesh A, Rajani S, et al. Congenital malformations among babies born following letrozole or clomiphene for infertility treatment. *PLoS One*. 2014;9(10):e108219.
109. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, Kabli N, Forman R, Hitkari J, et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 2006;85(6):1761-5.
110. Franik S, Kremer JA, Nelen WL, Farquhar C. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD010287.
111. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(2):119-29.
112. Moll E, van d, V, van WM. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2007;13(6):527-37.

113. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Freitas V. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(2):CD006105.
114. Ciotta L, Stracquadanio M, Pagano I, Carbonaro A, Palumbo M, Gulino F. Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15(5):509-14.
115. Kamenov Z, Kolarov G, Gateva A, Carlomagno G, Genazzani AD. Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology.* 2015;31(2):131-5.
116. Macklon NS, Fauser BC, al e. Medical approaches to ovarian stimulation for infertility. *Yen and Jaffe`s reproductive endocrinology*2008. p. 689-724.
117. 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;18(8):1626-31.
118. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol.* 2013;6:1-13.
119. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2008;89(3):505-22.
120. Teede HJ, Misso ML, Deeks AA, Moran LJ, Stuckey BG, Wong JL, et al. Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline. *Med J Aust.* 2011;195(6):S65-112.
121. Perales-Puchalt A, Legro RS. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Steroids.* 2013;78(8):767-72.
122. Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6:CD001122.
123. Bayram N, van Wely M, Kaaijk EM, Bossuyt PM, van der Veen F. Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: randomised controlled trial. *BMJ.* 2004;328(7433):192.
124. Vause TD, Cheung AP, Sierra S, Claman P, Graham J, Guillemain JA, et al. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010;32(5):495-502.
125. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg33/>. 2014.
126. Azziz R. Polycystic ovary syndrome is a family affair. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1579-81.
127. 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.
128. Jahanfar S, Eden JA, Nguyen T, Wang XL, Wilcken DE. A twin study of polycystic ovary syndrome and lipids. *Gynecol Endocrinol.* 1997;11(2):111-7.
129. Jahanfar S, Eden JA. Genetic and non-genetic theories on the etiology of polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 1996;10(5):357-64.
130. Jahanfar S, Eden JA, Warren P, Seppala M, Nguyen TV. A twin study of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1995;63(3):478-86.
131. 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;91(5):1660-6.
132. 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;88(12):5801-7.

133. 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;66(3):373-9.
134. 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;22(8):2279-86.
135. Hussain A, Chandel RK, Ganie MA, Dar MA, Rather YH, Wani ZA, et al. Prevalence of psychiatric disorders in patients with a diagnosis of polycystic ovary syndrome in kashmir. *Indian J Psychol Med*. 2015;37(1):66-70.
136. Scaruffi E, Gambineri A, Cattaneo S, Turra J, Vettor R, Mioni R. Personality and psychiatric disorders in women affected by polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:185.
137. Glintborg D, Hass Rubin K, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Morbidity and medicine prescriptions in a nationwide Danish population of patients diagnosed with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(5):627-38.
138. Altinok ML, Glintborg D, Depont Christensen R, Hallas J, Andersen M. Prescription of antidepressants is increased in Danish patients with polycystic ovary syndrome and is associated with hyperandrogenism. A population-based cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(6):884-9.
139. Byatt N, Deligiannidis KM, Freeman MP. Antidepressant use in pregnancy: a critical review focused on risks and controversies. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;127(2):94-114.
140. 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;5(2):107-11.
141. McCook JG, Reame NE, Thatcher SS. Health-related quality of life issues in women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2005;34(1):12-20.
142. 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;61(3):297-310.
143. Loo WJ, Lanigan SW. Laser treatment improves quality of life of hirsute females. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27(6):439-41.
144. 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;153(6):853-60.
145. Eggers S, Kirchengast S. The polycystic ovary syndrome--a medical condition but also an important psychosocial problem. *Coll Antropol*. 2001;25(2):673-85.
146. Kitzinger C, Willmott J. 'The thief of womanhood': women's experience of polycystic ovarian syndrome. *Soc Sci Med*. 2002;54(3):349-61.
147. Keegan A, Liao LM, Boyle M. 'Hirsutism': a psychological analysis. *J Health Psychol*. 2003;8(3):327-45.
148. Coffey S, Mason H. The effect of polycystic ovary syndrome on health-related quality of life. *Gynecol Endocrinol*. 2003;17(5):379-86.
149. 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;140(4):672-6.
150. 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;18(4):435-9.

151. 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;25(8):637-42.
152. 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;8(8):1091-5.
153. van der Donk J, Hunfeld JA, Passchier J, Knecht-Junk KJ, Nieboer C. Quality of life and maladjustment associated with hair loss in women with alopecia androgenetica. *Soc Sci Med*. 1994;38(1):159-63.
154. 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;57(12):1279-87.
155. 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.
156. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev*. 2003;24(3):302-12.
157. Monga M, Alexandrescu B, Katz SE, Stein M, Ganiats T. Impact of infertility on quality of life, marital adjustment, and sexual function. *Urology*. 2004;63(1):126-30.
158. Ragni G, Mosconi P, Baldini MP, Somigliana E, Vegetti W, Caliarì I, et al. Health-related quality of life and need for IVF in 1000 Italian infertile couples. *Hum Reprod*. 2005;20(5):1286-91.
159. Himelein MJ, Thatcher SS. Depression and body image among women with polycystic ovary syndrome. *J Health Psychol*. 2006;11(4):613-25.
160. 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;16(1):33-7.
161. 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(1):165-9.
162. 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;92(12):4546-56.
163. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1989;38(9):1165-74.
164. 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;52(5):595-600.
165. 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;91(4):1357-63.
166. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyörälä 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;164(10):1066-76.
167. 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;285(19):2486-97.
168. 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;16(9):1995-8.

169. 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;90(6):3236-42.
170. 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;288(5):E1047-E54.
171. 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;281(2):E392-E9.
172. 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(1):141-6.
173. Trolle B, Lauszus FF. Risk factors for glucose intolerance in Danish women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84(12):1192-6.
174. de Groot PC, Dekkers OM, Romijn JA, Dieben SW, Helmerhorst FM. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2011;17(4):495-500.
175. <http://www.endocrinology.dk/index.php/nbvhovedmenu/1-diabetes-mellitus/nbv-endokrinologi-behandling-og-kontrol-af-type-2-diabetes-t2d-diabetes-arskontrol-nyopdaget-diabetes-2-peroral-behandling-insulin-behandling-kolesterolbehandling-blodtryksbehandling-glp1-og-dpp4>. 2011.
176. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care.* 2014;37 Suppl 1:S14-80.
177. 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;172(3):196-9.
178. 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;50(1):226-43.
179. Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, Vanvoorhis B, Jagasia DH. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol.* 2005;106(1):131-7.
180. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2010;16(4):347-63.
181. Tomlinson J, Millward A, Stenhouse E, Pinkney J. Type 2 diabetes and cardiovascular disease in polycystic ovary syndrome: what are the risks and can they be reduced? *Diabet Med.* 2010;27(5):498-515.
182. <http://nbv.cardio.dk/forebyggelse>. 2014.
183. <http://nbv.cardio.dk/hypertension>. 2014.
184. Meyer C, McGrath BP, Cameron J, Kotsopoulos D, Teede HJ. Vascular dysfunction and metabolic parameters in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4630-5.
185. Huang G, Coviello A. Clinical update on screening, diagnosis and management of metabolic disorders and cardiovascular risk factors associated with polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19(6):512-9.