

Titel

Polycystisk ovariesyndrom (PCOS), diagnose, behandling, herunder infertilitet og langtidsfølger.

Forfattere

Navn: Noor Al-Saudi	Stilling: Reservelæge	Arbejdssted: Hvidovre
Navn: Sedrah B Balaganeshan	Stilling: Reservelæge	Arbejdssted: Herlev
Navn: Line Engelbrechtsen	Stilling: Reservelæge	Arbejdssted: Herlev
Navn: Rebecka WB Hansen	Stilling: Reservelæge	Arbejdssted: Hvidovre
Navn: Mathilde Holmskov	Stilling: Reservelæge	Arbejdssted: Aalborg
Navn: Aleksandra Ivanoska	Stilling: Afdelingslæge	Arbejdssted: Hvidovre
Navn: Ervin Kallfa	Stilling: Afdelingslæge	Arbejdssted: Aabenraa
Navn: Kirstine S Kirkegaard	Stilling: Reservelæge	Arbejdssted: Aarhus
Navn: Mads L Larsen	Stilling: Reservelæge	Arbejdssted: Rigshospitalet
Navn: Kathrine D Lycke	Stilling: Reservelæge	Arbejdssted: Viborg
Navn: Nanne D Mydtskov	Stilling: Reservelæge	Arbejdssted: Hjørring
Navn: Kristina A Olesen	Stilling: Reservelæge	Arbejdssted: Herning
Navn: Camilla B Palm	Stilling: Reservelæge	Arbejdssted: Odense
Navn: Malene N Pedersen	Stilling: Reservelæge	Arbejdssted: Viborg
Navn: Pernille Ravn	Stilling: Overlæge	Arbejdssted: Odense
Navn: Amalie B Schmidt	Stilling: Reservelæge	Arbejdssted: SSI
Navn: Astrid C Schyum	Stilling: Reservelæge	Arbejdssted: Aabenraa
Navn: Pernille F Svendsen	Stilling: Overlæge	Arbejdssted: Herlev
Navn: Pernille B Udesen	Stilling: Reservelæge	Arbejdssted: Roskilde
Navn: Louise Zierau	Stilling: Reservelæge	Arbejdssted: Hvidovre

Korrespondance

Pernille Ravn – tovholder
pernille.ravn@rsyd.dk

Eksternt review:

Guideline er gennemgået af Dorte Glintborg (overlæge, endokrinolog, OUH), Sven O Skouby (professor, gynækolog, Herlev) og Anne-Mette Jørgensen (overlæge, gynækolog, Aalborg) forud for gennemgang på guidelinemødet september 2019.

Status

Første udkast: juni 2019. Nærværende guideline er 3. revision af oprindelig guideline fra 2004
Diskuteret på Hindsgavl/Sandbjerg dato: september 2019
Korrigeret udkast dato: september 2019
Endelig guideline dato: oktober 2019

Indholdsfortegnelse

Afgrænsning og formål	side 2
Definition	side 2

Udredning – en praktisk guideline	side 3
Litteratur søgningsmetode	side 4
Resume af kliniske rekommandationer	side 4
Livsstil – kost, motion, vægt	side 6
Genetik, psykosociale aspekter og seksualitet	side 9
Blødningsforstyrrelser	side 10
Hyperandrogenisme	side 11
Diagnose og opfølgning af sekundære senfølger	side 13
Infertilitet	side 16
1. trimester graviditetskomplikationer	side 19
Referencer	side 20

Forkortelser:

UL: ultralyd
BT: blodtryk
FG: Ferriman Gallwey
DHAS: dihydroandrostendionsulfat
DHEAS: dihydroepiandrostendionsulfat
MR: magnetisk resonans
GLP-1: glukagon lignende peptid 1
IR: insulinresistens
FAI: frit androgen index
SHBG: sex hormone binding globulin:
IPL: Intenst pulseret lys

Afgrænsning og formål

Nærværende guideline vedrører PCOS i 1. trimester, mens forholdene i 2. trimester belyses i DSOG's obstetriske guideline [1]. Definition, udredning og behandling af blødningsforstyrrelser belyses i DSOG's gynækologiske guideline (Præmenopausal abnorm uterin blødning, 2011).

Formålet med guideline er at give en kortfattet evidensbaseret gennemgang af de enkelte elementer af PCOS: genetik, psykosociale aspekter og seksualitet, blødningsforstyrrelser, hyperandrogenisme, infertilitet, samt graviditetskomplikationer i 1. trimester. Desuden gives forslag til en praktisk guideline for udredning og opfølgning af sekundære senfølger.

Definition

I 2003 blev de diagnostiske kriterier revideret i Rotterdam [2]. Diagnosen stilles ved at 2 af 3 følgende symptomer er til stede, og der samtidig udelukkes anden ætiologi til symptomerne:

1. Oligo- eller amenoré som følge af oligo- eller anovulation eller regelmæssige blødninger med oligo- eller anovulation.
2. Kliniske og/eller biokemiske tegn på hyperandrogenisme.
3. Mindst et polycystisk ovarium (PCO) ved ultralyd (UL): mindst 20 follikler 2 - 9 mm i diameter (2D UL) og/eller ovarievolumen > 10 ml. Follikelfordeling og stromaets udseende tages ikke i betragtning.

Pga. udviklingen af den ultrasoniske teknologi er ultralydskriteriet netop blevet justeret; se nedenfor. Den nationale kliniske retningslinje (NKR) for diagnostisk og risikovurdering af PCOS

[3] anbefaler at undlade ultralyd, når pigen/kvinden er under 18 år gammel. Dette er blevet skærpet i den nyligt publicerede, internationale, evidensbaserede guideline for diagnostik, udredning og behandling af PCOS [4, 5]. Her anbefales ultralydsskanning som led i udredning af mulig PCOS tidligst at indgå 8 år efter menarken [4, 5]. Desuden anbefales det generelt at undlade at stille PCOS diagnosen i adolescensen på grund af risiko for forveksling med fysiologisk blødningsforstyrrelse og pubertetsbetingede hudproblemer [3, 4]. Justeringerne af de diagnostiske kriterier minimerer risiko for overdiagnostik blandt unge kvinder [6]. Det er dermed god praksis at vente med udredning for mulig PCOS til pigen/kvinden er først i 20'erne, med mindre der er klinisk mistanke om anden differentialdiagnostisk sygdom, der kræver udredning på et tidligere tidspunkt; eksempelvis svær hyperandrogenisme eller primær amenoré.

Anti-Müllersk hormon (AMH) produceres i granulosaacellerne i små og voksende follikler i ovariet. AMH er blevet foreslået som diagnostisk markør for PCO, idet niveauet af AMH er stærkt korreleret til antal antralfollikler og ofte er stærkt forhøjet hos kvinder med PCOS. Variabilitet i AMH-assays og manglende standardisering betyder imidlertid, at AMH endnu ikke kan anvendes som diagnostisk markør ved PCOS.

Udredning – en praktisk guideline

Forslag til undersøgelser ved udredning for PCOS:

Anamnese, fokuspunkter: <ul style="list-style-type: none">– Familiær disposition: PCOS, type 2 diabetes (T2D) (forældre eller søskende) og hjertekarsygdomme (1. grads-slægtninge: mænd < 55 år, kvinder < 65 år)– Menstruation, fertilitet, aborter, graviditeter, graviditetskomplikationer– Vægt, motion, kost– Hud, kropsbehåring– Rygning– Medicin
Objektivt, fokuspunkter: <ul style="list-style-type: none">– Blodtryk (BT)– Højde, vægt, body mass index (BMI), taljemål (mellem hoftekammen og nederste ribben), hoftemål– Hud: akne, hirsutisme (Ferriman Gallwey (FG) score*), alopeci, acanthosis nigricans– Vaginal ultralyd når kvinden er i start 20'erne: PCO, endometrium
Blodprøver**: <ul style="list-style-type: none">– Total og frit testosteron, SHBG– TSH, prolaktin***, 17-Hydroxyprogesteron, DHAS, østradiol, LH, FSH, HbA1c, faste blodglukose, fastelipider (total kolesterol, HDL- og LDL-kolesterol, triglycerid)

*FG-scoren blev udarbejdet i 1961 af Ferriman og Gallwey [7]. I referencen findes et billede, som kan bruges klinisk [8].

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

***Tages ca. 3 timer efter opvågning.

Formålet med udredningen er at udelukke sjældne endokrinologiske lidelser, som fænotypisk ligner PCOS. Andelen af endokrinologiske lidelser udgør omkring 3-4 % af nyhenviste med obs. PCOS [9, 10].

Specifikke endokrinologiske differentialdiagnoser. Relevante screeningsparametre/kliniske tegn er anført i parentes.*henvis til endokrinolog

- *Thyroidea sygdomme**: TSH↑↓
- *Hyperprolaktinæmi**: Prolaktin↑ (se DSOG guideline om hyperprolaktinæmi)
- *Hypogonadotrop hypogonadisme*: FSH↓, LH↓, østradiol↓
- *Hypergonadotrop hypogonadisme*: FSH↑, LH↑, østradiol↓ (se DSOG guideline om præmatur ovariel insufficiens - POI)
- *Late onset adrenogenitalt syndrom**: 17- hydroxyprogesteron↑
- *Akromegali**: Ødem, stakittænder, forgrovet udseende, svedtendens
- *Cushing syndrom**: Striae, muskelatrofi
- *Androgen secernerende tumor**: Total testosteron, hurtig udvikling af androgene symptomer. Der skal udføres UL af ovarier og MR-skanning af binyrer ved 2 gange forhøjelse (eller mere) af total testosteron [3])

Skematisk oversigt over behandlingsmuligheder til kvinder med PCOS udenfor graviditet – pilene viser hvordan behandlingen påvirker symptomet. Med grønt er fremhævet den primære kliniske positive effekt

	Insulinresistens	Ovulation	Hirsutisme og akne	BMI	Lipider
Vægttab	↓	↑	(↓)	↓	↓
P-piller	→	↓↓	↓↓↓	→	→ (↑)
Metformin	↓	↑	(↓)	(↓)	↓
Myoinositol	↓	↑	(↓)	(↓)	(↓)
Spirolonakton	→	→ (↑)	↓↓↓	→	→
Simvastatin	→	→	(↓)	→	↓
Orlistat	→	→	→	↓	→
GLP-1	→	→	→	↓	→
Bariatrisk kir.	↓	↑	(↓)	↓↓↓	↓

Litteratur søgningsmetode

Litteratur søgningen afsluttet i marts 2019. Der er generelt søgt i PubMed, Medline, Cochrane, og andre guidelines; særligt Royal College of Obstetrics and Gynaecology (RCOG), American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG), European Society of Human reproduction and Endocrinology (ESHRE) samt australske og europæiske guidelines.

Resume af kliniske rekommandationer for udredning og behandling af PCOS

Overvægtige kvinder med PCOS bør anbefales vægttab.	B
Træning har positive effekter på blødningsmønster og vægt hos både normal- og overvægtige. Regelmæssig motion, primært udholdenhedstræning, anbefales til alle med PCOS.	B-C
Hos overvægtige kvinder med PCOS anbefales primært en reducere i kalorieindtag for at opnå vægttab og de gunstige følger heraf. Diætsammensætning er mere underordnet.	A
Adfærdsterapi kan anvendes ved overvægt og PCOS og behandlingen kan suppleres med diætist og psykolog.	B-C
Metformin kan anvendes til vægttabsbehandling hos kvinder med PCOS og overvægt. Skal senest seponeres ved gestationsalder 12 uger.	B
Orlistat kan overvejes som supplement til vægttabsbehandling ved overvægt og PCOS. Skal seponeres før planlægning af graviditet og/eller fertilitetsbehandling.	B-C

GLP-1 agonisten Saxenda® kan anvendes til overvægtige kvinder med PCOS (uden T2D) mhp. vægtreduktion og effekt på hyperandrogenisme (ikke registreret til behandling af PCOS og der gives sjældent individuelt tilskud fra Lægemiddelstyrelsen). Skal seponeres før planlægning af graviditet og/eller fertilitetsbehandling.	B-C
Bariatrisk kirurgi kan overvejes ved BMI > 35 kg/m ² , PCOS og infertilitet, men bør ikke være 1. valg til behandling af overvægt. Kan overvejes, hvor der ikke har været effekt af livsstilsintervention eller farmakologisk behandling. For evt. opdatering se: http://www.endocrinology.dk/index.php/6-andre-endokrinologiske-sygdomme/4-fedmekirurgi	B
Kommunikation og behandlingsstrategi bør tage hensyn til, at der hos kvinder med PCOS er en hyppigere forekomst af depression, angst og spiseforstyrrelser samt lavere livskvalitet. Man bør være særligt opmærksom på disse lidelser og henvise til udredning og specifik behandling ved klinisk mistanke.	B
P-piller anbefales til behandling af uregelmæssigt blødningsmønster ved PCOS, medmindre p-piller er kontraindicerede.	A
Gestagenspiral kan anvendes ved blødningsforstyrrelser og PCOS.	A
Metformin kan anvendes til stabilisering af blødningsmønsteret, men er mindre effektivt end p-piller ved blødningsforstyrrelser og PCOS.	B
P-piller anbefales til behandling af hirsutisme ved PCOS, medmindre p-piller er kontraindicerede.	B
Spironolakton kan bruges til behandling af hirsutisme, hvor p-piller er kontraindicerede. Spironolakton kan bruges i kombination med p-piller, hvis der er utilstrækkelig effekt af p-piller efter 6 måneder.	C
Behandling med metformin kan overvejes ved hyperandrogenisme ved PCOS; eventuelt i kombination med p-piller eller spironolakton.	D
Kvinder med PCOS bør udredes for metabolisk syndrom og T2D med BMI, lipidprofil, BT, taljemål, HbA1c og fastebloodsukker ved diagnosetidspunktet. Lipidprofil kan undlades hos normalvægtige.	B
Der bør re-screenes for T2D med HbA1c og/eller fastebloodsukker med 3 års intervaller hos kvinder med PCOS; hyppigere ved forekomst af risikofaktorer for T2D.	B
Kvinder med PCOS bør 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 end PCOS. Kun ved forekomst af risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom bør kvinder med PCOS (i lighed med kvinder uden PCOS) følges iht. gældende retningslinjer (hos egen læge).	B
Udredning for obstruktiv søvnapnø kan overvejes hos kvinder med PCOS på lige fod med den generelle befolkning.	C
Udredning for non-alkoholisk fedtlever hos kvinder med PCOS og metabolisk syndrom kan overvejes på lige fod med den generelle befolkning jf. anbefalingerne fra SST og dsgh.dk.	B
Kvinder med PCOS og anovulation kan tilbydes prækonceptionel og adjuverende behandling med metformin ved fertilitetsbehandling mhp. at opnå vægttab (hos de overvægtige) og øge graviditetschancen.	B
Letrozol kan anvendes til ovulationsinduktion hos kvinder med PCOS og anovulation (NB! Letrozol er ikke registreret til denne indikation i Danmark).	A
Clomifen alene eller i kombination med metformin kan anvendes ved ovulationsinduktion ved PCOS. Behandling med clomifen bør ikke overskride 6 cykli. Patienterne bør informeres om at mere effektive præparater er tilgængelige og at metformin ikke er registeret til ovulationsinduktion.	B
Inositol kan overvejes som forbehandling før fertilitetsbehandling til kvinder med PCOS	B
Lavdosis step-up gonadotropin protokol kan anvendes som alternativ til letrozol eller	A

clomifen til ovulationsinduktion. Der er risiko for OHSS samt flerfoldgraviditeter, hvorfor follikel udvikling skal monitoreres tæt.	
Ved anovulation og clomifenresistens anbefales ovulationsinduktion med enten gonadotropin eller laparoskopisk ovariekirurgi (LOD) på baggrund af individuel vurdering og grundig information; laparoskopi som regel kun hvis det er indiceret af anden årsag. Unilateral LOD anbefales fremfor bilateral LOD.	A
Livsstilsændring mhp. at påvirke risikoen for 1. trimester spontan abort anbefales ikke til kvinder med PCOS.	D
Der mangler stærk evidens for metformins rolle ift. graviditetskomplikationer i 1. trimester blandt kvinder med PCOS, hvorfor metformin aktuelt ikke anbefales i graviditet.	B
Der mangler evidens for inositols rolle i PCOS ift. graviditetskomplikationer i 1. trimester blandt kvinder med PCOS, hvorfor inositol aktuelt ikke anbefales i graviditet.	D

Vægt, livsstil, kost, motion

Mindst halvdelen af kvinder med PCOS er overvægtige (BMI > 25 kg/m²) [11], mens andelen af kvinder med BMI > 25 kg/m² i den generelle danske befolkning (16-55 år) er 32 % [12]. En reduktion i central fedme (uden vægttab) gennem livsstilsændring har positiv effekt på insulinresistens (IR) og ovulation hos overvægtige kvinder med PCOS [13, 14]. At fremme generelt helbred og sund vægt har en central rolle i behandlingsstrategien ved PCOS og er anbefalet som 1. valg i den nye internationale PCOS guideline [5]. Hos overvægtige kvinder med PCOS vil et vægttab på 5-10 % have en gavnlig effekt på IR, talje-hofte ratio, androgenstatus, menstruations- og ovulationsmønstre og fertilitet [15-21] ligesom risiko for T2D og kardiovaskulær sygdom nedsættes [22]. Et vægttab på 5-10 % har samme effekt som metformin [23, 24]. Livsstilsintervention har generelt effekt på androgenstatus, talje-hofte ratio, og fertiliteten; i mindre grad effekt på vægt og BMI [15, 25, 26]; og mulige positive effekter, der er uafhængige af effekten på vægten. Af de studier, der indgår i meta-analyserne, er kun få af undersøgelserne strukturerede, kun få af kvinder med PCOS uden psykiatrisk komorbiditet, og de fleste med lavt deltagerantal (< 50) og stort dropout [15]. Livsstilsintervention og vægttab (ved overvægt) forud for graviditet er førstevalgsbehandling, selv om det er kontroversielt i hvilket omfang vægttab specifikt forbedrer udkommet ved fertilitetsbehandling [27-29].

Kost:

Flere studier har undersøgt betydningen af sammensætningen af kosten. Hypotesen er at en kost med lavt glykæmisk index har større effekt på insulinsensitiviteten end andre diæter, og dette er også vist i enkelte studier [30, 31]. Der er stor forskel på sammensætningen af de diæter, som er undersøgt i de forskellige studier. Dog er der ikke fundet en signifikant forskel i vægttab ved forskellige diætsammensætninger. Generelt er der en sammenhæng mellem vægttab, fald i IR og normalisering af ovulation/menstruationscyklus og androgenstatus, mens sammensætningen af diæten har mindre betydning [5, 32, 33].

Motion:

En metaanalyse af 11 RCTer belyser træning vs. standard/minimal intervention [34]. Træning har positiv effekt på metaboliske og antropometriske parametre, konditions mål samt selv vurderet fysisk, socialt, mentalt og generelt helbred. Der er størst effekt hos kvinder med overvægt før intervention og flest positive effekter ved udholdenhedstræning, kortere interventionsprogrammer (<12 uger), samt fuldt superviseret træning. Subanalyser viser at udholdenhedstræning vs. standard/minimal intervention forbedrer metaboliske og antropometriske parametre samt konditions mål, mens styrketræning vs. standard/minimal intervention forbedrer fasteinsulin, men øger BMI [34]. Et andet review viser, at træning alene eller som del af en kombineret livsstilsintervention har mulig positiv effekt på livskvalitet, frit androgen index (FAI), BMI og

vægt, samt mulig, men mere usikker, effekt på IR [15]. Der foreligger begrænset evidens for motions effekt på blødningsmønsteret, og studierne omhandler overvejende motion som led i et vægttab og ikke motion alene. Enkelte studier viser, at moderat træning blandt normalvægtige kvinder med PCOS stabiliserer blødningsmønsteret [35, 36].

Medicinsk behandling:

Metformin kan have positiv effekt på vægt og BMI hos kvinder med PCOS. For at undgå gastrointestinale gener optrappes langsomt over 2 uger fra 500 mg dagligt til 1000 mg to gange dagligt. [37]. Metformin kan særligt overvejes til patienter med metaboliske risikofaktorer, grundet gunstig effekt på BMI og insulinsensitivitet [38]. I en nylig metaanalyse fandt man beskedent omend signifikant vægttab på 5 % efter 12 ugers behandling med 1.5 g metformin dagligt sammenlignet med placebo eller ingen behandling [39]. Et dansk studie fra 2014 har vist et mindre vægttab på 2 kg efter 12 måneders behandling med metformin [40]. Metformins effekt på blødningsforstyrrelser og hyperandrogenisme er beskrevet i de respektive underafsnit.

Orlistat er et malabsorptivum, der virker vægtreducerende pga. hæmning af fedtabsorptionen fra tarmen via hæmning af gastrisk og pankreatisk carboxylester lipase. Der er sparsomme data på anvendelse af orlistat ved PCOS. Et review fra 2016 finder 5-8 % vægtreduktion efter 12 uger og 13 % efter 24 uger [41]. Et senere review finder ligeledes signifikant vægtreducerende effekt af orlistat sammenlignet med placebo [39].

Glukagonlignende peptid 1 (GLP-1) agonister (liraglutid, Saxenda® NB! Ikke Victoza®, der kun anvendes ved T2D) anvendes til vægttab som supplement til diæt og motion hos patienter med T2D, men har også effekt ved behandling af simpel overvægt [42]. GLP-1 agonister synes ligeledes effektivt til behandling af overvægt ved PCOS, men der foreligger kun få studier af svingende kvalitet [43]. GLP-1 agonist behandling ved PCOS betragtes endnu som specialistbehandling, som kun undtagelsesvis skal anvendes. En metaanalyse viser, at 3 måneders behandling giver et signifikant fald i BMI og totalt testosteron, mens effekten på abdominalomfang, systolisk blodtryk og IR ikke er signifikant [44]. I et nyligt randomiseret, ikke-blindet studie fandt man øgede graviditetsrater ved anvendelse af lav-dosis GLP-1 (1,2 mg) alene eller i kombination med metformin 12 uger forud for fertilitetsbehandling sammenlignet med metformin alene [45]. Man anbefaler, at behandlingen seponeres før planlagt graviditet eller fertilitetsbehandling og GLP-1 agonister er ikke registreret til behandling af PCOS, dvs. der ikke gives tilskud til behandling med GLP-1 ved PCOS uden T2D.

Kirurgi:

Bariatrisk kirurgi er den mest effektive behandling af svær overvægt og har positiv effekt på flere metaboliske parametre. Observationelle studier har vist bedring i ovulationshyppighed hos overvægtige kvinder med PCOS efter bariatrisk kirurgi. Ligeledes bedres hirsutisme og menstruationsmønster i takt med vægttabet, mens evidensen for effekt på fertiliteten fortsat er begrænset [46, 47]. Den kliniske erfaring er dog, at fertiliteten ofte forbedres umiddelbart efter indgrebet, så prævention (f.eks. spiral) bør overvejes ifm. indgrebet for at undgå graviditet, mens kroppen stadig er derangeret ift. metabolisme og vitaminer. Et review fra 2016 foreslår, at man kan overveje bariatrisk kirurgi ved BMI > 40 kg/m² [46]. I Danmark er operationskriterier BMI > 35 kg/m² ved dokumenteret PCOS og infertilitet. Ved PCOS uden infertilitet tilbydes bariatrisk kirurgi ved BMI > 40 kg/ m² efter individuel lægelig vurdering [48].

Resumé af evidens

Vægttab har positiv effekt på metaboliske, reproduktive og psykosociale parametre hos overvægtige kvinder med PCOS.	1b
Vægttab og motion har en positiv effekt på blødningsmønsteret via nedsættelse af IR både hos overvægtige og normalvægtige kvinder med PCOS.	2-3

Træningsintervention, især udholdenhedstræning - alene eller kombineret med diæt, har positiv effekt på PCOS; særligt ved overvægt, men også ved normal vægt.	2b
Forskellige diætsammensætninger har samme effekt på vægttab; selv efter 2 år.	1b-1c*
Adfærdsterapi har positiv effekt på metaboliske, reproduktive og psykosociale parametre hos overvægtige kvinder med PCOS.	3b
En metaanalyse har vist beskedent omend signifikant vægttab på 5 % efter 12 ugers behandling med 1.5 g metformin dagligt sammenlignet med placebo eller ingen behandling	2b
Orlistat kan anvendes til overvægtige kvinder med PCOS mhp. vægtreduktion.	3a
GLP-1 giver vægtreduktion og har effekt på total testosteron hos overvægtige kvinder med PCOS (ikke registreret til behandling af PCOS).	3a
Bariatrisk kirurgi har positiv effekt på vægttab, hirsutisme og ovulationshyppighed, men ikke dokumenteret effekt på fertilitet hos overvægtige kvinder med PCOS.	3a

* Evidensen nedgraderes fra 1a samt 1b til 1b og 1c grundet forskel i populationen. Ovenstående på baggrund af metaanalyse samt RCT udført i den generelle, overvægtige, population og ikke overvægtige kvinder med PCOS.

Kliniske rekommandationer

Overvægtige kvinder med PCOS bør anbefales vægttab.	B
Træning har positive effekter på blødningsmønster og vægt hos både normal- og overvægtige. Regelmæssig motion, primært udholdenhedstræning, anbefales til alle med PCOS.	B-C
Hos overvægtige kvinder med PCOS anbefales primært en reducere i kalorieindtag for at opnå vægttab og de gunstige følger heraf. Diætsammensætning er mere underordnet.	A
Adfærdsterapi kan anvendes ved overvægt og PCOS og behandlingen kan suppleres med diætist og psykolog.	B-C
Metformin kan anvendes til vægttabsbehandling hos kvinder med PCOS og overvægt. Skal senest seponeres ved gestationsalder 12 uger.	B
Orlistat kan overvejes som supplement til vægttabsbehandling ved overvægt og PCOS. Skal seponeres før planlægning af graviditet og/eller fertilitetsbehandling.	B-C
GLP-1 agonisten Saxenda® kan anvendes til overvægtige kvinder med PCOS (uden T2D) mhp. vægtreduktion og effekt på hyperandrogenisme (ikke registreret til behandling af PCOS og der gives sjældent individuelt tilskud fra Lægemiddelstyrelsen). Skal seponeres før planlægning af graviditet og/eller fertilitetsbehandling..	B-C
Bariatrisk kirurgi kan overvejes ved BMI > 35 kg/m ² , PCOS og infertilitet, men bør ikke være 1. valg til behandling af overvægt. Kan overvejes, hvor der ikke har været effekt af livsstilsintervention eller farmakologisk behandling. For evt. opdatering se: http://www.endocrinology.dk/index.php/6-andre-endokrinologiske-sygdomme/4-fedmekirurgi	B

Genetik, psykosociale aspekter og seksualitet

Genetik:

PCOS er en multifaktoriel tilstand med genetiske og miljømæssige komponenter. Flere studier har demonstreret en familiær ophobning af hyperandrogenisme, PCOS og associerede metaboliske lidelser [49-51]. 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 [52-55]. Aktuelt har genetik ift. PCOS mest forskningsmæssig relevans. Der er

udført flere "Genome Wide Association" studier, og flere PCOS loci er identificerede, men disse kan kun forklare en lille brøkdel af den observerede arvelighed set i bl.a. tvillingestudier [49].

Seksuelle og psykosociale forhold:

Flere "quality of life" studier har vist, at kvinder med PCOS angiver nedsat livskvalitet, lavere selvværd og mindre seksuel selvtillid og tilfredsstillelse i forhold til kvinder uden PCOS. Denne sammenhæng er formentlig til dels medieret af overvægt, socioøkonomisk status og symptomer såsom hirsutisme [56-59]. Kvinder med PCOS føler sig markant mindre seksuelt tiltrækkende end kvinder uden PCOS [60]. Derudover har yngre kvinder med PCOS flere bekymringer omkring deres fremtidige reproduktionsevne end raske kontroller [61]. Den øgede langsigtede risiko for morbiditet ved PCOS har en negativ effekt på kvindernes psykosociale velbefindende [62].

Psykiske lidelser:

Depression og depressive symptomer er hyppigere blandt kvinder med PCOS. Flere store metaanalyser finder at ca. 40 % af kvinder med PCOS har depression eller depressive symptomer sammenlignet med kvinder uden PCOS, hvor incidensen er ca. 15 % [63-65]. Derudover er der blandt kvinder med PCOS fundet forhøjet prævalens af panikangst og spiseforstyrrelser sammenlignet med kvinder uden PCOS [66-68]. Kvinder med PCOS har et øget forbrug af antidepressiva [69], hvilket kan have implikationer for mor og barn [70]. Umiddelbart er der ikke tegn til øget risiko for fødselsdepression [71]. 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, hirsutisme, akne og alopeci end af de biokemiske, metaboliske forstyrrelser såsom IR [72-79].

Resumé af evidens

Der er øget forekomst af psykiatriske lidelser som depression, angst og spiseforstyrrelser samt lavere livskvalitet blandt kvinder med PCOS.	I Ib
--	------

Kliniske rekommandationer:

Kommunikation og behandlingsstrategi bør tage hensyn til, at der hos kvinder med PCOS er en hyppigere forekomst af depression, angst og spiseforstyrrelser samt lavere livskvalitet. Man bør være særligt opmærksom på disse lidelser og henviser til udredning og specifik behandling ved klinisk mistanke.	B
--	---

Blødningsforstyrrelser

Amenoré/oligomenoré er et kardinalsymptom ved PCOS [80, 81]. En stor del af kvinder med PCOS har blødningsforstyrrelser, men regelmæssige blødninger ses også [11, 82]. Cyklus har en tendens til at blive mere stabil med alderen, idet ovariefunktionen stabiliseres pga. follikeltab [83-85]. IR og glukoseintolerance påvirker ovulationsmønstret negativt og derved bringes endometriet ikke i sekretionsfase pga. mangel på progesteron når corpus luteum dannelsen viger. Derudover har kvinder med PCOS muligvis progesteronresistens og deraf følgende abnorm sekretionsfase [86, 87]. Adipositas og amenoré ved PCOS disponerer til endometriepolypper [88] og hyperplasi; formentlig pga. IR [89, 90], hyperandrogenisme [91, 92] og ubalanceret østrogenpåvirkning [93]. Ved udtalt PCOS er der fundet hyperplasi af endometriet hos 25-30 % [94]; især ved lange cykli. Vedvarende anovulation uden hypoøstrogenæmi giver generelt en øget risiko for endometrie-cancer (OR 3.1) [95]. Undersøgelser har ved PCOS vist en 3-4 gange øget risiko for endometrie-cancer [96-99], hvilket giver en estimeret prævalens på ca. 1 % [100]. Et dansk studie af velbehandlede kvinder med PCOS viste kun 1/963 (0.1 %) tilfælde af endometrie-cancer [101], hvilket formentlig kan forklares ved at mange var aktuelle eller tidligere brug af p-piller, der reducerer forekomsten (RR 0.76) af endometrie-cancer i den generelle befolkning [102]. Metformin, clomifen og letrozol har ikke sikker protektiv effekt mod endometrie-cancer [99].

Behandling af blødningsforstyrrelser ved PCOS:

P-piller: Kan anvendes til behandling af blødningsforstyrrelser hos kvinder med PCOS [103, 104]. Der er ikke evidens for at anbefale en type p-pille frem for en anden. 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 1. valg [105]. P-piller med hhv. levonorgestrel og drospirinon har hhv. negativ og positiv effekt på insulinfølsomheden, men den kliniske betydning af dette er uafklaret [106].

Gestagen: Hvis der ikke er behov for prævention, kan der benyttes cyklisk gestagen til at opnå beskyttelse af endometriet (imod kontinuerlig østrogenstimulation) [107].

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 [108] og et randomiseret studie af 190 kvinder (90 kvinder med simpel hyperplasi og 100 i kontrolgruppen) [109]. Begge studier viser, at gestagenspiral kan revertere hyperplasi hos kvinder med og uden PCOS.

Metformin: Der findes meget begrænset litteratur omhandlende metformins virkning på blødningsmønsteret hos kvinder med PCOS. Den positive effekt på blødningsmønsteret skyldes den positive effekt på ovulationsmønsteret. Metformin er oftest undersøgt i kombination med p-piller, da metformin opvejer nogle af de negative virkninger ved behandling med p-piller (f.eks. vægtøgning) [40]. I et Cochrane review findes øget frekvens af ovulationer samt graviditet ved behandling med metformin sammenlignet med placebo, samt effekt på blødningsmønsteret [24]. I den internationale, evidensbaserede guideline finder man utilstrækkelig evidens for at anbefale metformin til regulering af blødningsmønsteret, men metformin kan anvendes hos kvinder med PCOS, som ikke ønsker eller tåler p-piller [4, 5]. Et Cochrane review finder insufficient evidens i forhold til metformins anvendelighed i behandlingen af endometriehyperplasi og dermed beskyttende effekt i forhold til endometrie-cancer [110]. P-piller er mere effektive til at bedre blødningsmønsteret, og metformin er bedre til at sænke fasteinsulin [104].

Resumé af evidens

P-piller er den mest effektive behandling af blødningsmønsteret ved PCOS.	III-IV
Gestagenspiral kan revertere hyperplasi ved PCOS.	IV-V
Metformin har en positiv effekt på blødningsmønsteret ved PCOS.	II-III
Metformin beskytter ikke sikkert mod endometriehyperplasi og risiko for udvikling af endometrie-cancer ved PCOS.	II-III
Op til 30 % af kvinder med PCOS og BMI > 30 kg/m ² har endometriepolypper.	III
Ubehandlede kvinder med PCOS og risikofaktorer (ældre og overvægtige med oligo- eller amenoré samt hyperandrogenisme) har en op til 3-4 gange øget risiko for endometrie-cancer.	II

Kliniske rekommandationer

P-piller anbefales til behandling af uregelmæssigt blødningsmønster ved PCOS, medmindre p-piller er kontraindicerede.	A
Gestagenspiral kan anvendes ved blødningsforstyrrelser og PCOS.	A
Metformin kan anvendes til stabilisering af blødningsmønsteret, men er mindre effektivt end p-piller ved blødningsforstyrrelser og PCOS.	B

Hyperandrogenisme

Ca. 70 % af kvinder med PCOS har hirsutisme [111]. Uafhængig af årsag, påvirker hirsutisme livskvaliteten og er baggrund for ønske om behandling. I nærværende afsnit fokuseres på behandling af hudmanifestationer ved hyperandrogenisme og PCOS og der henvises i øvrigt til den nylige retningslinje for udredning og behandling af hirsutisme [112].

Definitioner:

Hirsutisme: skyldes androgen stimulation af perifere androgenreceptorer i hårsækkene. Androgener medfører transformation og vækst af vellushår til terminalhår. Ofte er der ikke direkte sammenhæng mellem androgenniveauet i blodet og klinisk hyperandrogenisme [8]. Sværhedsgraden vurderes ved hjælp af modificeret FG-score, hvor 8-15 point svarer til mild hirsutisme og >15 point svarer til moderat-svær hirsutisme [8]. Sværhedsgraden og den subjektive oplevelse af hirsutisme afhænger af genetiske og kulturelle faktorer [113-115]. Hyperinsulinæmi forværrer hyperandrogenæmi ved at øge produktionen af androgener fra ovarier via stimulation af insulin- og LH-receptorer i ovarierne [116]. Endvidere hæmmer hyperinsulinæmi den hepatiske produktion af SHBG, hvorved koncentrationen af frit testosteron øges [117].

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: (især tindingehårtab) optræder sjældnere end hirsutisme og akne, men kan ses som et selvstændigt tegn ved hyperandrogenisme.

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

Klinisk hyperandrogenisme: hudsymptomerne hirsutisme, akne og/eller alopeci og/eller acanthosis nigricans (oftest ved overvægt og IR).

Idiopatisk hirsutisme: den hyppigste differentialdiagnose til klinisk hyperandrogenisme. Er ikke ledsaget af biokemisk hyperandrogenisme. Behandlingen er den samme som ved hirsutisme og PCOS [112].

Behandling af hyperandrogenisme:

Laserepilering: Destruktion af terminalhår med laser bruges til fjernelse af eksisterende hår [118]. Behandlingen foretages i dermatologisk regi samtidigt med eller før medicinsk behandling [119]. Der er optimal effekt hos personer med lys hud og mørke, stive hår. Der er regionale forskelle mht. hvor mange behandlinger og til hvilke kropsregioner der gives offentligt tilskud. Typisk gives kun tilskud til behandling i ansigtet [120]. Nye hår kan vokse frem, og effekten er derfor ikke varig. Huden må ikke være solpigmenteret på behandlingstidspunktet, da det øger risikoen for forbrænding pga. stort lysoptag i epidermis.

P-piller: P-piller har positiv effekt på subjektiv og klinisk hirsutisme og akne i fire mindre RCT'er [37, 121-123]. Tre større reviews viser at p-piller reducerer klinisk hirsutisme, øger SHBG, nedsætter total og frit testosteron, DHEAS og androstenedion [124-126]. P-piller hæmmer væksten af nye terminalhår, men der ses først tydelig effekt på hirsutisme efter 6-12 måneders behandling. Effekt på akne indtræder lidt hurtigere end effekt på hirsutisme. Derudover er der større effekt ved p-piller med cyproteroneacetat [124-126]. Ved opstart af behandling med p-piller bør der tages

højde for eventuelle kontraindikationer mod p-piller, og der henvises til DSOG retningslinjer på området. P-piller kan kombineres med metformin eller myoinositol [126].

Spironolakton: For at opnå optimal anti-androgen effekt skal spironolakton gives i store doser; 100-200 mg i døgnet. I to af tre mindre RCTer er der positiv effekt af spironolakton på hårvækst; dog i mindre grad end af p-piller [123, 127, 128]. Kombinationsbehandling (spironolakton plus p-piller eller metformin) giver synergistisk og mere udtalt effekt end monoterapi (præparaterne alene) [123, 127-129]. Spironolakton kan give anledning til hyperkaliæmi, hypotension, hyponatriæmi, træthed og svimmelhed [130] og elektrolytter og nyrefunktion bør kontrolleres efter 3 uger og herefter hver 6. måned. Spironolakton er kontraindiceret ved graviditet [129], og sikker prævention anbefales ved brug af denne behandling.

Metformin: Effekten på hyperandrogenisme er mindre ved metformin end ved p-piller og spironolakton [37, 121], men der er additiv effekt ved kombinationsbehandling med p-piller [104]. To mindre studier viser signifikant bedring i biokemiske markører og klinisk hirsutisme [122, 131], mens andre studier udelukkende viser effekt på biokemiske markører

Myoinositol (håndkøb): D-chiroinositol og myoinositol tilhører B-vitamingruppen (B8), og er to isomere, hvor myoinositol omdannes endogent til D-chiroinositol. Stofferne er vigtige mediatorer for virkning af insulin og klassificeres som "insulin sensitizers". Effekten af myo- og D-chiroinositol på klinisk og biokemisk hyperandrogenisme er vurderet i en metaanalyse, hvor man ikke finder effekt signifikant på total testosteron [132]. I et RCT falder total testosteron mere ved indtagelse af myoinositol sammenlignet med metformin [133]. P-piller i kombination med myoinositol har større effekt på de endokrine, metaboliske og kliniske parametre end p-piller alene [134]. Evidensen for den kliniske effekt på hyperandrogenisme af myoinositol er således indtil videre begrænset [132, 135]. Se i øvrigt under afsnittet infertilitet, hvor myoinositol også er omtalt.

Simvastatin: 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 total testosteron, hirsutisme og akne [136]. Kombination af simvastatin og metformin giver ikke yderligere reduktion sammenlignet med monoterapi. Simvastatin frarådes ved graviditet. Simvastatin er ikke registreret til behandling af hyperandrogenisme.

Eflornithin (Vaniqa® - receptpligtig creme): Cremen er indiceret til hirsutisme i ansigtet hos kvinder. Intenst pulseret lys (IPL)- og laserbehandling kombineret med eflornithin creme kan vedligeholde resultaterne hos hirsute kvinder i op til 6 måneder efter sidste behandling [119, 137, 138].

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 [139].

Androgen alopeci er vanskeligt at behandle. Minoxidil (Regaine® - receptpligtig kutanopløsning) kan bruges, men behandlingseffekten er varierende og persisterer kun så længe behandlingen står på [140]. Behandlingen kræver dermatologisk ekspertise.

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).

Alternativ medicin (håndkøb): I litteraturen nævnes remedier som spearmint te og andre plantederiverede anti-androgener samt vitaminer. Der er ikke evidens for effekt på hyperandrogenisme, og der kan ikke redegøres for potentielle skadelige effekter [141, 142].

Medex Vital Reductio (håndkøb): Præsenteres som hårvækstreducerende creme, der kan benyttes efter IPL eller laserbehandling. Ingen af ingredienserne kan ud fra teorien medvirke til en ”forceret hårvæksthvilepause”, og formentlig skyldes effekten den forudgående IPL eller laserbehandling.

Resumé af evidens

P-piller inducerer både klinisk og biokemisk bedring af hirsutisme og akne. Effekten er størst ved langtidsbehandling.	1b
Studier viser bedring i klinisk og biokemisk hyperandrogenisme ved behandling med spironolakton. Dog er der tale om få, mindre studier med varierende resultater.	2b
Metformin har effekt på hyperandrogenæmi og hirsutisme, men i mindre grad end p-piller og spironolakton.	2b

Kliniske rekommandationer

P-piller anbefales til behandling af hirsutisme ved PCOS, medmindre p-piller er kontraindicerede.	B
Spironolakton kan bruges til behandling af hirsutisme, hvor p-piller er kontraindicerede. Spironolakton kan bruges i kombination med p-piller, hvis der er utilstrækkelig effekt af p-piller efter 6 måneder.	C
Behandling med metformin kan overvejes ved hyperandrogenisme ved PCOS; eventuelt i kombination med p-piller eller spironolakton.	D

Diagnose og opfølgning på sekundære senfølger

Insulinresistens, nedsat glukosetolerans

PCOS er associeret med IR, som er tæt associeret med BMI [143]. I en metaanalyse findes at kvinder med PCOS har øget prævalens af nedsat glukosetolerance (IGT) uafhængig af BMI (OR 2.54 (95 % CI 1.44-4.47)) [144]. Flere studier viser, at risiko for IGT forværres betydeligt ved adipositas. I et nyligt nordisk tværnsnittstudie af 876 kvinder findes prædiabetes (defineret ved IGT eller forhøjet fastebloodsukker (IFG)) hos 23 % for den samlede gruppe, hvoraf 82 % af disse havde BMI >25 kg/m² [145]. Tidligere studier har vist at 30 % af adipøse kvinder med PCOS har IGT, mens det kun ses hos ca. 10 % af normalvægtige kvinder med PCOS [146].

Metabolisk syndrom og T2D

Kvinder med PCOS har øget forekomst af metabolisk syndrom sammenlignet med kontroller (OR 2.35, 95 % CI 2.44-4.59), inklusive efter korrektion for vægt (OR 1.76 95 % CI 1.32-2.35) [147]. Hos danske kvinder med PCOS er risiko for udvikling af T2D 4 gange forøget sammenlignet med kontroller, og T2D diagnosticeres ca. 4 år tidligere [148]. Disse resultater er samstemmende med tidligere metaanalyser [144]. I subgruppeanalyser findes der betydelig øget risiko for T2D hos adipøse kvinder med PCOS (OR 2.45, 95 % CI 1.28-4.67), hvorimod normalvægtige kvinder med PCOS har meget lille eller ingen øget risiko for T2D [143, 149]. Studier af PCOS fænotyper baseret på Rotterdamskriterier viser, at der ikke er forskel i risiko for IGT eller T2D mellem de 4 fænotyper, når der korrigeres for effekt af BMI [150]. Prævalensen af IGT og T2D varierer desuden mellem etniske grupper, med øget risiko i amerikanske og asiatiske populationer sammenlignet med europæiske [151]. Etnicitet bør derfor indgå som en faktor ved vurdering af screeningsbehov.

Screening for T2D

DSOG følger anbefalingerne fra Sundhedsstyrelsens Nationale Kliniske Retningslinje og Dansk Endokrinologisk Selskab [3, 152]. Screening for T2D bør foretages ved diagnose af PCOS og

herefter med 3 års intervaller; oftere ved tilstedeværelse af yderligere risikofaktorer for T2D eller hjertekar-sygdom end PCOS. Screening kan ske ved måling af HbA1c og/eller faste blodsukker [152]. Internationalt er der uenighed om anbefalinger for screening for T2D. Anbefalingerne spænder fra oral glukose tolerans test (OGTT) ved diagnosetidspunktet til alle kvinder med PCOS til kun ved forekomst af andre risikofaktorer for T2D (ud over PCOS) eller BMI > 27 kg/m² [153].

Kardiovaskulær sygdom

En række studier har påvist en øget forekomst af kardiovaskulær sygdom (CVD) blandt både præ- og postmenopausale kvinder med PCOS, OR1.3-2.0. Et nyere dansk studie har ligeledes undersøgt forekomsten af CVD blandt kvinder med PCOS (18.000 kvinder med PCOS og 52.000 kontroller) [154]. Studiet finder at kvinder med PCOS (alderskvartiler 23-35 år) har HR 1.4 (95 % CI 1,3; 1,5) for udvikling af CVD samt en øget risiko ved samtidig forekomst af hypertension og dyslipidæmi [154]. Udvikling af CVD synes at være afhængig af den metaboliske risikoprofil ved studiets start (middel opfølgningstid 11 år), men der blev også observeret øget risiko for CVD blandt kvinder med normal metabolisk profil og BMI.

Kardiovaskulære risikofaktorer

Der er øget forekomst af risikofaktorer for CVD hos kvinder med PCOS [154-157]. Disse er traditionelle risikofaktorer for CVD (familiær disposition, BMI >25 kg/m², taljemål > 80 cm, rygning, hypertension, dyslipidæmi og T2D) [154-156, 158], men ligeledes er fedme, T2D, infertilitet, Charlson index ≥ 1 samt brug af p-piller selvstændige prædiktorer for udvikling af CVD hos kvinder med PCOS [154]. På trods af den øgede risiko for CVD, vil de fleste kvinder med PCOS ud fra en samlet vurdering have lav risiko; særligt ved diagnosetidspunktet for PCOS [159]. Derfor er regelmæssig kontrol af kardiovaskulære risikofaktorer sjældent indiceret hos kvinder under 35-40 år [3, 159].

Diagnose og opfølgning af sekundære senfølger:

Ved diagnosetidspunktet:

- Anamnese med fokus på rygning, alkohol, kost og motion, BMI, taljemål
- Måling af HbA1c og/eller fastebloodsukker
- Måling af BT og lipidprofil (ved BMI > 25 kg/m²)

Hvert 3. år kontrolleres (hyppigere ved risikofaktorer):

- Anamnese med fokus på rygning, alkohol, kost og motion, BMI og taljemål
- Måling af HbA1c og/eller fastebloodsukker hos overvægtige kvinder og hos kvinder med risikofaktorer for T2D
- Måling af BT og lipidprofil ved afhængigt af øvrige CVD risikofaktorer

Resumé af evidens

Kvinder med PCOS har en 2.5 gange øget risiko for IGT og 4 gange øget risiko for T2D sammenlignet med vægtmatchede kontroller.	2a
Risikoen for T2D for adipøse kvinder med PCOS er betydeligt større end for normalvægtige kvinder med PCOS og sammenlignet med vægtmatchede kontroller.	2a
Kvinder med PCOS har øget forekomst af kardiovaskulære risikofaktorer og kardiovaskulær sygdom.	2a

Kliniske rekommandationer:

Kvinder med PCOS bør udredes for metabolisk syndrom og T2D med BMI, lipidprofil, BT, taljemål, HbA1c og fastebloodsukker ved diagnosetidspunktet. Lipidprofil kan undlades hos normalvægtige ved opfølgning.	B
--	---

Der bør re-screenes for T2D med HbA1c og fastebloodsukker med 3 års intervaller hos kvinder med PCOS; hyppigere ved forekomst af risikofaktorer for T2D.	B
Kvinder med PCOS bør 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 end PCOS. Kun ved forekomst af risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom bør kvinder med PCOS (i lighed med kvinder uden PCOS) følges iht. gældende retningslinjer (hos egen læge).	B

Risiko for cancer:

Studier har til dags dato ikke vist øget risiko for mamma- eller ovariecancer ved PCOS sammenlignet med den generelle danske kvindelige befolkning [99, 100, 160].

Obstruktiv Søvnåpne Syndrom

Obstruktiv søvnåpne syndrom (OSA) er defineret ved gentagen obstruktion af de øvre luftveje under søvn, forstyrret søvnkvalitet og ledsagende dagstræthed. OSA påvirker 2-5 % af alle kvinder i aldersgruppen 30-60 år [161]. Nyligste metaanalyse har opgjort at kvinder med PCOS, har en samlet prævalens for OSA på 32 % (95 % CI:13-55 %) [162]. Dog har hovedparten af de inkluderede studier ikke korrigeret for BMI, som er en kendt risikofaktor for OSA og en potentiel konfunder. Den overordnede kvalitet af de inkluderede studier er lav.

Non-alkoholisk fedtleversygdom

Non-alkoholisk fedtleversygdom (NAFLD) omfatter spektret fra simpel steatose til steatohepatitis, som kan udvikle sig til cirrose og leverkræft [163]. Tre metaanalyser [164-166] har påvist 2 gange øget forekomst af NAFLD hos kvinder med PCOS (OR 2.25 (95 % CI 1.96-2.65) hos normalvægtige og med højere forekomst hos overvægtige. Kvinder med PCOS og NAFLD har generelt højere total testosteron (0.4 nmol/L, 95 % CI 0,29-0,50) og frit androgen (4.45, 95 % CI 3,53-5,39) i blodet sammenlignet med kvinder med PCOS uden NAFLD [165]. Andre risikofaktorer er metabolisk syndrom, hypertension og dyslipidæmi [163, 164].

Resumé af evidens

Kvinder med PCOS har en samlet prævalens på 32 % for OSA; til sammenligning 2-5 % i den generelle befolkning; men der foreligger ikke evidens for, at PCOS er en selvstændig risikofaktor.	2b*
Kvinder med PCOS har 2 gange øget risiko for NAFLD uafhængigt af vægt. NAFLD er associeret til hyperandrogenisme, metabolisk syndrom, hypertension og dyslipidæmi.	2a

Kliniske rekommandationer:

Udredning for obstruktiv søvnåpne kan overvejes hos kvinder med PCOS på lige fod med den generelle befolkning.	C
Udredning for non-alkoholisk fedtlever hos kvinder med PCOS og metabolisk syndrom kan overvejes på lige fod med den generelle befolkning jf. anbefalingerne fra SST og dsgh.dk.	B

Infertilitet

Behandling af livsstilsfaktorer, primært overvægt, kan forbedre fertiliteten og nedsætte risiko for graviditetskomplikationer; se ovenfor [14, 26, 29].

Metformin

En metaanalyse fra 2017 finder positiv effekt på "live birth rates", idet man dog tager forbehold for lav kvalitet af de inkluderede studier [24]. I et Cochrane review fra 2017 finder man, at metformin

under FSH-stimulation muligvis øger graviditetsraterne, men der findes varierende grad af bias i de inkluderede studier [167].

Medicinsk behandling af anovulation

Den medicinske behandling af anovulation omhandler clomifen, letrozol, metformin og gonadotropiner. Hidtil har clomifen været anbefalet som 1. valg i Danmark; i høj grad baseret på at letrozol ikke er godkendt til indikationen ovulationsinduktion. Der har desuden været bekymring for en mulig teratogen effekt af letrozol baseret på et conference abstract, der ikke efterfølgende er publiceret som artikel. Flere efterfølgende studier inklusive 2 randomiserede studier [168, 169], samt et systematisk review og meta-analyse [39], har ikke fundet øget forekomst af misdannelser efter brug af hverken letrozol eller clomifen.

Letrozol

Letrozol er i en meta-analyse af 13 randomiserede studier samt i et Cochrane review vist at give højere graviditets- og fødselsrater sammenlignet med clomifen (OR 1.56, 95 % CI 1.37-1.78; n=4629; 25 studier, NNT=10) [170]. Der er ikke forskel i abortrater eller andel af flerfoldsgraviditeter mellem clomifen og letrozol, hvilken er en ændring ift. resultatet af et tidligere Cochrane review, der viste højere andel af flerfoldgraviditeter ved brug af clomifen [171]. I Cochrane reviewet finder man ingen forskel i forekomst af misdannelser, flerfoldsgraviditeter, OHSS eller aborter ved behandling med letrozol sammenlignet med clomifen [170]. På denne baggrund anbefales letrozol som 1. valg ved anovulatorisk infertilitet hos kvinder med PCOS af det europæiske fertilitetsselskab (ESHRE). Den aktuelle guideline om ovulationsinduktion fra Dansk Fertilitetsselskab fra 2015 forventes opdateret indenfor det kommende år. Det bemærkes, at letrozol ikke er godkendt til brug ved ovulationsinduktion i Danmark, og at kvinderne derfor skal informeres om, at behandlingen er off-label. Dette indebærer lægens pligt til grundig information om virkning og bivirkninger samt en skærpet indberetningspligt af bivirkninger.

<https://blanket.laegemiddelstyrelsen.dk/Forms/HCPForm/Reactions/>

Clomifen og metformin

Både clomifen og metformin alene eller i kombination er i systematiske reviews vist at øge chancen for graviditet sammenlignet med placebo [24]. For metformin er der derudover øget sandsynlighed for fødsel sammenlignet med placebo. I et systematisk review finder man ingen forskel i graviditets- eller fødselsrater ved sammenligning mellem metformin og clomifen alene. Dog er chancen for graviditet og fødsel højere ved brug af metformin ved BMI < 30 kg/m² og clomifen ved BMI > 30 kg/m². Metformin i kombination med clomifen har i et systematisk review vist at give højere graviditets- og fødselsrater end metformin eller clomifen alene [24]. Brug af metformin er i denne sammenhæng off-label. Clomifen og metformin alene eller i kombination kan fortsat bruges til ovulationsinduktion, men patienterne bør informeres om at mere effektive præparater (herunder gonadotropiner og letrozol) er tilgængelige. Clomifen anbefales over metformin, da det er godkendt til brug ved ovulationsinduktion. Clomifenresistens og behandlingssvigt er velkendt, og ved behandling i gentagne cykli, er der muligvis øget risiko for borderline ovarietumorer, hvorfor mere end 6 behandlingscykli frarådes. Clomifen er i øjeblikket udgået fra det danske marked, men kan rekvireres på særlig [udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen](#).

Myoinositol.

Myoinositol fås som kosttilskud og er i nogle få studier påvist ligeværdigt eller bedre end metformin ved ovulationsinduktion af PCOS patienter [172, 173]. I et nyligt review inkluderende 18 studier af svingende kvalitet fandt man ingen effekt af inositolbehandling for fertilitetsbehandling på antallet eller kvaliteten af oocytter, graviditetsrater eller risiko for OHSS [174]. I et samtidigt RCT fandt man, at behandling med inositol forud for fertilitetsbehandling hos kvinder med PCOS ændrede genexpressionen i granulocellerne og dermed forbedrede oocyt- og embryokvaliteten, men man fandt ingen effekt af inositol på graviditetsrater [175]. Se i øvrigt under afsnittet hyperandrogenisme, hvor myoinositol også er omtalt.

Gonadotropiner

Gonadotropiner kan anvendes til anovulatoriske kvinder med PCOS ved svigt af peroral ovulationsstimulation [167, 176, 177]. Der er risiko for OHSS og flerfoldgraviditet, hvorfor follikel udvikling skal monitoreres tæt. Lavdosis FSH i step-up protokoller optimerer unifollikulær udvikling, og reducerer dermed risiko for OHSS flerfoldgraviditet noget [178, 179]. Et Cochrane review fra 2017, viser højere "live birth rates" ved kombination af metformin og FSH sammenlignet med FSH monoterapi [167]. Der er ingen forskel i fødsels-, graviditets-, ovulations- og abortrate mellem ovulationsstimulation med gonadotropiner og laparoskopisk ovarian drilling (LOD). Dog giver LOD lavere flerfoldsgraviditetsrate [180].

IVF behandling

Anovulatoriske kvinder med PCOS, der ikke responderer på ovulationsinduktion, kan tilbydes IVF [47]. Ved IVF/ICSI anbefales GnRH-antagonist protokol mhp at reducere tiden for stimulation, total gonadotropindosis og forekomst af OHSS [181, 182].

Laparoscopic Ovarian Drilling (LOD)

LOD fremmer ovulation hos kvinder med PCOS uden at øge risiko for OHSS og medfører mindre risiko for flerfoldgraviditet ift. andre ovulationsstimulationsmetoder [182]. LOD giver overordnet sammenlignelige fertilitetsudkomme (ovulations- og fødselsrater) sammenlignet med gonadotropiner. LOD giver lavere flerfoldsgraviditetsrater [180] og gonadotropiner højere graviditetsrater. LOD nedsætter risiko for OHSS ved efterfølgende gonadotropinstimulation [183]. LOD er ikke desto mindre en invasiv metode [184], som først og fremmest anvendes til ovulationsstimulation af kvinder med PCOS, hvis laparoskopi er indiceret af anden årsag eller hvor medicinsk ovulationsinduktion er mindre egnet [5]. Et nyere studie viser, at unilateral ovarian drilling (ULOD) giver mindre fald i antral follicle count (AFC) sammenlignet med bilateral LOD (BLOD) [183], selvom en tidligere metaanalyse viser sammenligneligt fald i AMH [185]. Transvaginal hydrolaparoskopi er en behandlingsmodalitet, som lader til at være forbundet med færre smerter og højere ovulations- og graviditetsrater [186], men yderligere undersøgelser må afventes før metoden kan anbefales.

Resumé af evidens

Metformin kan anvendes før og under fertilitetsbehandling af kvinder med PCOS mhp. at nedsætte BMI og øge graviditetschancen.	2a
Ovulationsinduktion med letrozol giver højere graviditetsrater og antal fødsler end clomifen. Der er ingen forskel i forekomst af abort, flerfoldsgraviditet og OHSS mellem de to behandlinger.	1a
Clomifen og metformin alene eller i kombination øger chancen for graviditet sammenlignet med placebo	1a
Inositolbehandling forud for fertilitetsbehandling kan muligvis bedre embryokvaliteten hos kvinder med PCOS.	2a
Fødselsraten er øget ved kombinationsbehandling med gonadotropin og metformin.	1a
Der er ingen forskel ved sammenligning af de forskellige gonadotropiner mht.ovulation, graviditet, abortrisiko, sikkerhed (flerfoldsgraviditet og OHSS) samt mængde medicin og behandlingsvarighed. Step-up gonadotropin behandling inducerer ovulation hos 70-90 % og en kumulativ graviditetsrate på 31 % efter 3 cykli.	1b
Gonadotropiner og laparoskopisk ovariekirurgi (LOD) er overordnet lige effektive som ovulationsstimulationsmetoder hos anovulatoriske kvinder med PCOS og clomifenresistens med den forskel, at LOD er bedre til at forebygge flerfoldgraviditet og gonadotropiner er relateret til højere graviditetsrate og ongoing pregnancy (dog ingen forskel i life birth rates). Lavdosis gonadotropiner fremmer monofollikulær	1a

udvikling.	
ULOD giver mindre fald i AFC og sammenlignelig fertilitetsudkomme sammenlignet med BLOD.	1b

Kliniske rekommandationer

Kvinder med PCOS og anovulation kan tilbydes prækonceptionel og adjuverende behandling med metformin ved fertilitetsbehandling mhp. at opnå vægttab (hos de overvægtige) og øge graviditetschancen.	B
Letrozol kan anvendes til ovulationsinduktion hos kvinder med PCOS og anovulation (NB! Letrozol er ikke registreret til denne indikation i Danmark).	A
Clomifen alene eller i kombination med metformin kan anvendes til ovulationsinduktion ved PCOS. Behandling med clomifen bør ikke overskride 6 cykli. Patienterne bør informeres om at mere effektive præparater er tilgængelige og at metformin ikke er registreret til ovulationsinduktion.	B
Inositol kan overvejes som forbehandling før fertilitetsbehandling til kvinder med PCOS	B
Lavdosis step-up gonadotropin protokol kan anvendes som alternativ til clomifen eller letrozol til ovulationsinduktion. Der er risiko for OHSS samt flerfoldgraviditeter, hvorfor follikel udvikling skal monitoreres tæt.	A
Ved anovulation og clomifenresistens anbefales ovulationsinduktion med enten gonadotropin eller laparoskopisk ovariekirurgi (LOD) på baggrund af individuel vurdering og grundig information; og som regel kun laparoskopi hvis det er indiceret af anden årsag. Unilateral LOD anbefales fremfor bilateral LOD.	A

1. trimester graviditetskomplikationer

Spontan abort

Der er kliniske studier, der peger i begge retninger afhængig af PCOS-definition samt diverse konfunderer så som BMI, androgenstatus, fertilitetsbehandling mv. Deraf følger metaanalyser der viser en øget risiko for spontan abort blandt kvinder med PCOS [187, 188], og metaanalyser der viser det modsatte [189]. Sammenhængen mellem PCOS og spontane aborter i 1. trimester er derfor forsat omdiskuteret [190]. Ligeledes er der heller ikke evidens for at kvinder med PCOS har en øget risiko for malformationer [191]. Der er aktuelt ingen data der vedrører, hvorledes livsstilsinterventioner med ændring i kost og motion påvirker risiko for spontan abort hos kvinder med PCOS [15].

Metformin i første trimester

Den beskyttende effekt af metformin mod 1. trimester abort ved PCOS er uafklaret [24, 192]. Der er ikke fundet en øget forekomst af misdannelser ved eksponering for metformin i 1. trimester [192, 193]. Der foreligger ganske få studier omhandlende, hvorvidt metformin bør seponeres eller fortsættes efter erkendt graviditet, og der er ikke international konsensus på området [192, 194]. Pga. den uafklarede effekt anbefaler man i Danmark, at metformin seponeres ved erkendt graviditet og senest ved 12. gestationsuge [1].

Inositol i første trimester

Der er på nuværende tidspunkt begrænset evidens vedrørende 1. trimester abort ved brug af inositol i graviditet ved PCOS [24]. Det er ikke undersøgt, om inositol har en teratogen effekt, men 2 dyrestudier finder en lavere forekomst af neuralrørsdefekter samt en mindsket teratogen effekt af

hyperglykæmi [195, 196]. For nuværende findes ingen evidens for, at igangværende behandling bør seponeres, men det understreges, at inositol ikke anbefales i 1. trimester.

Resumé af evidens

Kvinder med PCOS (alene uden andre risikofaktorer) har ikke øget risiko spontan abort og livsstilsintervention (kost og motion) påvirker ikke risiko for 1. trimester spontan abort	1a-2a
Der er ikke øget eller nedsat forekomst af spontan abort eller misdannelser ved brug af metformin i 1. trimester blandt kvinder med PCOS	2a*
Det ikke muligt at konkludere, om inositol har betydning for risiko for graviditetskomplikationer i 1. trimester blandt kvinder med PCOS.	1c

* Nedgraderet pga. nedsat transparency samt lavt antal af events.

Kliniske rekommandationer

Livsstilsændring mhp. at påvirke risikoen for 1. trimester spontan abort anbefales ikke til kvinder med PCOS.	D
Der mangler stærk evidens for metformins rolle ift. graviditetskomplikationer i 1. trimester blandt kvinder med PCOS, hvorfor metformin aktuelt ikke anbefales i graviditet.	B
Der mangler evidens for inositols rolle i PCOS ift. graviditetskomplikationer i 1. trimester blandt kvinder med PCOS, hvorfor inositol aktuelt ikke anbefales i graviditet.	D

Referencer:

1. DSOG Guidelines - obstetrik - PCOS og graviditet, herunder metformin. 2014.
2. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum. Reprod, 2004. **19**(1): p. 41-47.
3. SST, NKR: Polycystisk ovariesyndrom - diagnostik og risikovurdering. www.sst.dk, 2014.
4. Neven, A.C.H., et al., *A Summary on Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic Criteria, Prevalence, Clinical Manifestations, and Management According to the Latest International Guidelines*. Semin Reprod Med, 2018. **36**(1): p. 5-12.
5. Teede HJ, M.M., Costello M, Dokras A, Laven J, Moran LJ, et al., *International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018*. <https://www.monash.edu/medicine/sphpm/mchri/pcos/guideline>, 2018.
6. Lauritsen, M.P., P.F. Svendsen, and A.N. Andersen, [Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome]. Ugeskr Laeger, 2019. **181**(15).
7. FERRIMAN, D. and J.D. GALLWEY, *Clinical assessment of body hair growth in women*. J. Clin. Endocrinol. Metab, 1961. **21**: p. 1440-1447.
8. Rosenfield, R.L., *Clinical practice. Hirsutism*. N. Engl. J. Med, 2005. **353**(24): p. 2578-2588.
9. Azziz, R., et al., *Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients*. J. Clin. Endocrinol. Metab, 2004. **89**(2): p. 453-462.
10. Glintborg, D., 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): p. 1570-1579.
11. Balen, A.H., et al., *Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients*. Hum. Reprod, 1995. **10**(8): p. 2107-2111.
12. www.danskernessundhed.dk, 2017.

13. Huber-Buchholz, M.M., D.G. Carey, and R.J. Norman, *Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(4): p. 1470-4.
14. Norman, R.J., et al., *The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome*. Trends Endocrinol. Metab, 2002. **13**(6): p. 251-257.
15. Lim, S.S., et al., *Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2019. **3**: p. Cd007506.
16. Crosignani, P.G., et al., *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): p. 1928-1932.
17. Moran, L.J., G.D. Brinkworth, and R.J. Norman, *Dietary therapy in polycystic ovary syndrome*. Semin. Reprod. Med, 2008. **26**(1): p. 85-92.
18. Lass, N., et al., *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): p. 3533-40.
19. Legro, R.S., et al., *Randomized Controlled Trial of Preconception Interventions in Infertile Women With Polycystic Ovary Syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(11): p. 4048-58.
20. Pasquali, R., A. Gambineri, and U. Pagotto, *The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome*. Bjog, 2006. **113**(10): p. 1148-59.
21. Clark, A.M., et al., *Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment*. Hum Reprod, 1998. **13**(6): p. 1502-5.
22. Aziz, Z., et al., *A systematic review of real-world diabetes prevention programs: learnings from the last 15 years*. Implement Sci, 2015. **10**: p. 172.
23. Domecq, J.P., et al., *Lifestyle modification programs in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(12): p. 4655-63.
24. Morley, L.C., et al., *Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **11**: p. Cd003053.
25. Oberg, E., et al., *Improved menstrual function in obese women with polycystic ovary syndrome after behavioural modification intervention-A randomized controlled trial*. Clin Endocrinol (Oxf), 2019. **90**(3): p. 468-478.
26. Nybacka, A., et 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): p. 1508-13.
27. Moran, L.J., et al., *Effects of lifestyle modification in polycystic ovarian syndrome*. Reprod Biomed Online, 2006. **12**(5): p. 569-78.
28. Lan, L., et al., *Systematic review and meta-analysis of the impact of preconception lifestyle interventions on fertility, obstetric, fetal, anthropometric and metabolic outcomes in men and women*. Hum Reprod, 2017. **32**(9): p. 1925-1940.
29. Guideline - Overvægt, f.o.f., <https://fertilitetsselskab.dk/wp-content/uploads/2018/10/guideline-bmi-og-fertilitetsbehandling-version-30062013-e.pdf>, 2013.
30. Asemi, Z., et al., *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): p. 1287-1293.
31. Mehrabani, H.H., et al., *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): p. 117-125.

32. Moran, L.J., 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): p. 432.
33. Moran, L.J., et al., *Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome*. J. Clin. Endocrinol. Metab, 2003. **88**(2): p. 812-819.
34. Kite, C., et al., *Exercise, or exercise and diet for the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Syst Rev, 2019. **8**(1): p. 51.
35. Jedel, E., et al., *Impact of electro-acupuncture and physical exercise on hyperandrogenism and oligo/amenorrhea in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2011. **300**(1): p. E37-45.
36. Turan, V., et al., *Benefits of short-term structured exercise in non-overweight women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized controlled study*. J Phys Ther Sci, 2015. **27**(7): p. 2293-7.
37. Morin-Papunen, L.C., et al., *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): p. 3161-3168.
38. Fruzzetti, F., et al., *Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS)*. Gynecol Endocrinol, 2016: p. 1-4.
39. Wang, F.F., et al., *Pharmacologic therapy to induce weight loss in women who have obesity/overweight with polycystic ovary syndrome: a systematic review and network meta-analysis*. Obes Rev, 2018. **19**(10): p. 1424-1445.
40. Glintborg, D., et al., *Body composition is improved during 12 months' treatment with metformin alone or combined with oral contraceptives compared with treatment with oral contraceptives in polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(7): p. 2584-91.
41. Graff, S.K., et al., *Effects of orlistat vs. metformin on weight loss-related clinical variables in women with PCOS: systematic review and meta-analysis*. Int J Clin Pract, 2016. **70**(6): p. 450-61.
42. Andersen, A., et al., *Glucagon-like peptide 1 in health and disease*. Nat Rev Endocrinol, 2018. **14**(7): p. 390-403.
43. Lamos, E.M., R. Malek, and S.N. Davis, *GLP-1 receptor agonists in the treatment of polycystic ovary syndrome*. Expert Rev Clin Pharmacol, 2017. **10**(4): p. 401-408.
44. Niafar, M., et al., *A systematic review of GLP-1 agonists on the metabolic syndrome in women with polycystic ovaries*. Arch Gynecol Obstet, 2016. **293**(3): p. 509-15.
45. Salamun, V., et al., *Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: a pilot randomized study*. Eur J Endocrinol, 2018. **179**(1): p. 1-11.
46. Butterworth, J., J. Deguara, and C.M. Borg, *Bariatric Surgery, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility*. J Obes, 2016. **2016**: p. 1871594.
47. Balen, A.H., et al., *The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance*. Hum Reprod Update, 2016. **22**(6): p. 687-708.
48. DES, NBV: Fedmekirurgi. <http://www.endocrinology.dk/index.php/6-andre-endokrinologiske-sygdomme/4-fedmekirurgi>, 2017.
49. Azziz, R., *Polycystic Ovary Syndrome*. Obstet Gynecol, 2018. **132**(2): p. 321-336.
50. Azziz, R., *Polycystic ovary syndrome is a family affair*. J. Clin. Endocrinol. Metab, 2008. **93**(5): p. 1579-1581.
51. Azziz, R. and M.D. Kashar-Miller, *Family history as a risk factor for the polycystic ovary syndrome*. J. Pediatr. Endocrinol. Metab, 2000. **13 Suppl 5**: p. 1303-1306.
52. Jahanfar, S., et al., *A twin study of polycystic ovary syndrome and lipids*. Gynecol. Endocrinol, 1997. **11**(2): p. 111-117.

53. Jahanfar, S. and J.A. Eden, *Genetic and non-genetic theories on the etiology of polycystic ovary syndrome*. Gynecol. Endocrinol, 1996. **10**(5): p. 357-364.
54. Jahanfar, S., et al., *A twin study of polycystic ovary syndrome*. Fertil. Steril, 1995. **63**(3): p. 478-486.
55. Xita, N. and A. Tsatsoulis, *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): p. 1660-1666.
56. Elsenbruch, S., et al., *Quality of life, psychosocial well-being, and sexual satisfaction in women with polycystic ovary syndrome*. J. Clin. Endocrinol. Metab, 2003. **88**(12): p. 5801-5807.
57. Ching, H.L., V. Burke, and B.G. Stuckey, *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): p. 373-379.
58. Panico, A., et al., *Quality of life in overweight (obese) and normal-weight women with polycystic ovary syndrome*. Patient Prefer Adherence, 2017. **11**: p. 423-429.
59. Santoro, N., et al., *Fertility-related quality of life from two RCT cohorts with infertility: unexplained infertility and polycystic ovary syndrome*. Hum Reprod, 2016. **31**(10): p. 2268-79.
60. Pastoor, H., et al., *Sexual function in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Reprod Biomed Online, 2018. **37**(6): p. 750-760.
61. Trent, M.E., et al., *Fertility concerns and sexual behavior in adolescent girls with polycystic ovary syndrome: implications for quality of life*. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol, 2003. **16**(1): p. 33-37.
62. Wild, S., et al., *Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study*. Hum. Fertil. (Camb.), 2000. **3**(2): p. 101-105.
63. Dokras, A., et al., *Increased risk for abnormal depression scores in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Obstet Gynecol, 2011. **117**(1): p. 145-52.
64. Barry, J.A., A.R. Kuczmierczyk, and P.J. Hardiman, *Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod, 2011. **26**(9): p. 2442-51.
65. Cooney, L.G., et al., *High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod, 2017. **32**(5): p. 1075-1091.
66. Scaruffi, E., et al., *Personality and psychiatric disorders in women affected by polycystic ovary syndrome*. Front Endocrinol (Lausanne), 2014. **5**: p. 185.
67. Lee, I., et al., *Increased risk of disordered eating in polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril, 2017. **107**(3): p. 796-802.
68. Glintborg, D., et al., *Morbidity and medicine prescriptions in a nationwide Danish population of patients diagnosed with polycystic ovary syndrome*. Eur J Endocrinol, 2015. **172**(5): p. 627-38.
69. Altinok, M.L., et al., *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): p. 884-9.
70. Byatt, N., K.M. Deligiannidis, and M.P. Freeman, *Antidepressant use in pregnancy: a critical review focused on risks and controversies*. Acta Psychiatr Scand, 2013. **127**(2): p. 94-114.
71. March, W.A., et al., *Postnatal depression in a community-based study of women with polycystic ovary syndrome*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2018. **97**(7): p. 838-844.
72. Trent, M., et al., *Overweight status of adolescent girls with polycystic ovary syndrome: body mass index as mediator of quality of life*. Ambul. Pediatr, 2005. **5**(2): p. 107-111.

73. McCook, J.G., N.E. Reame, and S.S. Thatcher, *Health-related quality of life issues in women with polycystic ovary syndrome*. J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs, 2005. **34**(1): p. 12-20.
74. Loo, W.J. and S.W. Lanigan, *Laser treatment improves quality of life of hirsute females*. Clin. Exp. Dermatol, 2002. **27**(6): p. 439-441.
75. Keegan, A., L.M. Liao, and M. Boyle, *'Hirsutism': a psychological analysis*. J. Health Psychol, 2003. **8**(3): p. 327-345.
76. Hahn, S., et al., *Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome*. Eur. J. Endocrinol, 2005. **153**(6): p. 853-860.
77. Mallon, E., et al., *The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires*. Br. J. Dermatol, 1999. **140**(4): p. 672-676.
78. Girman, C.J., et al., *Patient-perceived importance of negative effects of androgenetic alopecia in women*. J. Womens Health Gend. Based. Med, 1999. **8**(8): p. 1091-1095.
79. Guyatt, G., et al., *Health-related quality of life in women with polycystic ovary syndrome, a self-administered questionnaire, was validated*. J. Clin. Epidemiol, 2004. **57**(12): p. 1279-1287.
80. Stein, I.F. and M.L. Leventhal, *Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries*. Am J Obstet Gynecol, 1935. **29**: p. 181-191.
81. Conway, G., et al., *The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology*. Eur J Endocrinol, 2014. **171**(4): p. P1-29.
82. Hart, R., M. Hickey, and S. Franks, *Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome*. Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol, 2004. **18**(5): p. 671-683.
83. Elting, M.W., et al., *Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing*. Hum. Reprod, 2000. **15**(1): p. 24-28.
84. Elting, M.W., et al., *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): p. 1154-1160.
85. Dahlgren, E., 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): p. 505-513.
86. Roemer, K.L., S.L. Young, and R.F. Savaris, *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): p. E2162-8.
87. Li, X., et al., *Endometrial progesterone resistance and PCOS*. J Biomed Sci, 2014. **21**: p. 2.
88. Onalan, R., et al., *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): p. 1056-60.
89. Nagamani, M. and C.A. Stuart, *Specific binding and growth-promoting activity of insulin in endometrial cancer cells in culture*. Am. J. Obstet. Gynecol, 1998. **179**(1): p. 6-12.
90. Soliman, P.T., et al., *Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer*. Cancer, 2006. **106**(11): p. 2376-2381.
91. Tada, A., et al., *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): p. 661-666.
92. Apparao, K.B., et al., *Elevated endometrial androgen receptor expression in women with polycystic ovarian syndrome*. Biol. Reprod, 2002. **66**(2): p. 297-304.
93. Ho, S.P., et al., *Endometrial hyperplasia and the risk of endometrial carcinoma*. Singapore Med. J, 1997. **38**(1): p. 11-15.
94. Cheung, A.P., *Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome*. Obstet. Gynecol, 2001. **98**(2): p. 325-331.

95. Coulam, C.B., J.F. Annegers, and J.S. Kranz, *Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia*. Obstet. Gynecol, 1983. **61**(4): p. 403-407.
96. Barry, J.A., M.M. Azizia, and P.J. Hardiman, *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): p. 748-58.
97. Potischman, N., et al., *Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer*. J. Natl. Cancer Inst, 1996. **88**(16): p. 1127-1135.
98. Niwa, K., et al., *A case-control study of uterine endometrial cancer of pre- and post-menopausal women*. Oncol. Rep, 2000. **7**(1): p. 89-93.
99. Harris, H.R. and K.L. Terry, *Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review*. Fertil Res Pract, 2016. **2**: p. 14.
100. Gottschau, M., et al., *Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study*. Gynecol Oncol, 2015. **136**(1): p. 99-103.
101. Holm, N.S., et al., *The prevalence of endometrial hyperplasia and endometrial cancer in women with polycystic ovary syndrome or hyperandrogenism*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2012. **91**(10): p. 1173-6.
102. *Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies*. Lancet Oncol, 2015. **16**(9): p. 1061-1070.
103. *ACOG Practice Bulletin No. 108: Polycystic ovary syndrome*. Obstet. Gynecol, 2009. **114**(4): p. 936-949.
104. Costello, M., et al., *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): p. CD005552.
105. Domecq, J.P., 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): p. 4646-54.
106. Lopez, L.M., D.A. Grimes, and K.F. Schulz, *Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **4**: p. Cd006133.
107. Hickey, M., J.M. Higham, and I. Fraser, *Progestogens with or without oestrogen for irregular uterine bleeding associated with anovulation*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **9**: p. CD001895.
108. Lin, M., et al., *Evaluation of a levonorgestrel-releasing intrauterine system for treating endometrial hyperplasia in patients with polycystic ovary syndrome*. Gynecol Obstet Invest, 2014. **78**(1): p. 41-4.
109. Bian, J., et al., *Efficacy of the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System on IVF-ET Outcomes in PCOS With Simple Endometrial Hyperplasia*. Reprod Sci, 2014.
110. Clement, N.S., et al., *Metformin for endometrial hyperplasia*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **10**: p. Cd012214.
111. Azziz, R., *Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a reappraisal*. Fertil. Steril, 2005. **83**(5): p. 1343-1346.
112. DES, NBV: *Hirsutisme*. www.endocrinology.dk, 2018.
113. Zhao, Y. and J. Qiao, *Ethnic differences in the phenotypic expression of polycystic ovary syndrome*. Steroids, 2013. **78**(8): p. 755-60.
114. Guo, M., et al., *Comparison of the phenotype of Chinese versus Dutch Caucasian women presenting with polycystic ovary syndrome and oligo/amenorrhoea*. Hum Reprod, 2012. **27**(5): p. 1481-8.
115. Wijeyaratne, C.N., et al., *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): p. 343-50.

116. Sam, S. and A. Dunaif, *Polycystic ovary syndrome: syndrome XX?* Trends Endocrinol. Metab, 2003. **14**(8): p. 365-370.
117. Holte, J., *Disturbances in insulin secretion and sensitivity in women with the polycystic ovary syndrome.* Baillieres Clin. Endocrinol. Metab, 1996. **10**(2): p. 221-247.
118. Martin, K.A., et al., *Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.* J Clin Endocrinol Metab, 2018. **103**(4): p. 1233-1257.
119. Hedelund, L., et al., [*Dermatologic laser surgery*]. Ugeskr Laeger, 2017. **179**(8).
120. Haedersdal, M., et al., [*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): p. 4091-4.
121. Luque-Ramirez, M., et al., *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): p. 2453-2461.
122. Harborne, L., et al., *Metformin or antiandrogen in the treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome.* J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(9): p. 4116-23.
123. Spritzer, P.M., et al., *Spiroglactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients.* Clin Endocrinol (Oxf), 2000. **52**(5): p. 587-94.
124. Tay, C.T., et al., *Pharmacological and surgical treatment of nonreproductive outcomes in polycystic ovary syndrome: An overview of systematic reviews.* Clin Endocrinol (Oxf), 2018. **89**(5): p. 535-553.
125. Amiri, M., et al., *Effects of combined oral contraceptives on the clinical and biochemical parameters of hyperandrogenism in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis.* Eur J Contracept Reprod Health Care, 2018. **23**(1): p. 64-77.
126. Mendoza, N., T. Simoncini, and A.D. Genazzani, *Hormonal contraceptive choice for women with PCOS: a systematic review of randomized trials and observational studies.* Gynecol Endocrinol, 2014: p. 1-11.
127. Hagag, P., M. Steinschneider, and M. Weiss, *Role of the combination spiroglactone-norgestimate-estrogen in Hirsute women with polycystic ovary syndrome.* J Reprod Med, 2014. **59**(9-10): p. 455-63.
128. Mazza, A., et al., *In PCOS patients the addition of low-dose spiroglactone induces a more marked reduction of clinical and biochemical hyperandrogenism than metformin alone.* Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2014. **24**(2): p. 132-9.
129. Swiglo, B.A., 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): p. 1153-60.
130. Vitek, W., S. Alur, and K.M. Hoeger, *Off-label drug use in the treatment of polycystic ovary syndrome.* Fertil Steril, 2015. **103**(3): p. 605-11.
131. Oppelt, P.G., 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.
132. Zeng, L. and K. Yang, *Effectiveness of myoinositol for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis.* Endocrine, 2018. **59**(1): p. 30-38.
133. Jamilian, M., et al., *Comparison of myo-inositol and metformin on clinical, metabolic and genetic parameters in polycystic ovary syndrome: A randomized controlled clinical trial.* Clin Endocrinol (Oxf), 2017. **87**(2): p. 194-200.
134. Minozzi, M., et al., *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.* Gynecol Endocrinol, 2011. **27**(11): p. 920-4.

135. Facchinetti, F., et al., *Short-term effects of metformin and myo-inositol in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a meta-analysis of randomized clinical trials.* Gynecol Endocrinol, 2019. **35**(3): p. 198-206.
136. Raval, A.D., et al., *Statins for women with polycystic ovary syndrome not actively trying to conceive.* Cochrane Database Syst Rev, 2011(10): p. CD008565.
137. Vissing, A.C., et al., *Adjuvant eflornithine to maintain IPL-induced hair reduction in women with facial hirsutism: a randomized controlled trial.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016. **30**(2): p. 314-9.
138. Hamzavi, I., et al., *A randomized bilateral vehicle-controlled study of eflornithine cream combined with laser treatment versus laser treatment alone for facial hirsutism in women.* J Am Acad Dermatol, 2007. **57**(1): p. 54-9.
139. http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedsbld/2009/behandling_af_acne_vulgaris_%2596_2009.htm 2009.
140. van Zuuren, E.J., et al., *Interventions for female pattern hair loss.* Cochrane Database Syst Rev, 2012. **5**: p. CD007628.
141. Arentz, S., et al., *Nutritional supplements and herbal medicines for women with polycystic ovary syndrome; a systematic review and meta-analysis.* BMC Complement Altern Med, 2017. **17**(1): p. 500.
142. Grant, P. and S. Ramasamy, *An update on plant derived anti-androgens.* Int J Endocrinol Metab, 2012. **10**(2): p. 497-502.
143. Zhu, S., et al., *Metabolic disturbances in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis.* Fertil Steril, 2019. **111**(1): p. 168-177.
144. Moran, L.J., et al., *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): p. 347-63.
145. Pelanis, R., et al., *The prevalence of Type 2 diabetes is not increased in normal-weight women with PCOS.* Hum Reprod, 2017. **32**(11): p. 2279-2286.
146. Legro, R.S., et al., *Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women.* J. Clin. Endocrinol. Metab, 1999. **84**(1): p. 165-169.
147. Lim, S.S., et al., *Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression.* Obes Rev, 2019. **20**(2): p. 339-352.
148. Rubin, K.H., et al., *Development and Risk Factors of Type 2 Diabetes in a Nationwide Population of Women With Polycystic Ovary Syndrome.* J Clin Endocrinol Metab, 2017. **102**(10): p. 3848-3857.
149. Ollila, M.M., et al., *Overweight and obese but not normal weight women with PCOS are at increased risk of Type 2 diabetes mellitus-a prospective population-based cohort study.* Hum Reprod, 2017. **32**(4): p. 968.
150. Li, H., et al., *Should All Women with Polycystic Ovary Syndrome Be Screened for Metabolic Parameters?: A Hospital-Based Observational Study.* PLoS One, 2016. **11**(11): p. e0167036.
151. Kakoly, N.S., et al., *Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression.* Hum Reprod Update, 2018. **24**(4): p. 455-467.
152. DES, NBV: *Behandling og kontrol af Type 2 Diabetes.* <http://www.endocrinology.dk/index.php/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>, 2018.
153. Teede, H.J., R.J. Norman, and R.M. Garad, *A new evidence-based guideline for assessment and management of polycystic ovary syndrome.* Med J Aust, 2019. **210**(6): p. 285-285.e1.

154. Glintborg, D., et al., *Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome*. Cardiovasc Diabetol, 2018. **17**(1): p. 37.
155. Gilbert, E.W., et al., *Comorbidities and complications of polycystic ovary syndrome: An overview of systematic reviews*. Clin Endocrinol (Oxf), 2018. **89**(6): p. 683-699.
156. Kazemi, M., et al., *Comprehensive Evaluation of Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease Risk Profiles in Reproductive-Age Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Large Canadian Cohort*. J Obstet Gynaecol Can, 2019.
157. Wild, R.A., et al., *Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(5): p. 2038-49.
158. de Groot, P.C., et al., *PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2011. **17**(4): p. 495-500.
159. <http://nbv.cardio.dk/forebyggelse>, 2014.
160. Harris-Glocker, M., et al., *Improvement in quality-of-life questionnaire measures in obese adolescent females with polycystic ovary syndrome treated with lifestyle changes and oral contraceptives, with or without metformin*. Fertil Steril, 2010. **93**(3): p. 1016-9.
161. Selskab, D.L., Søvnapnø. <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/74-soevnapnoe.html>, 2018.
162. Helvaci, N., et al., *Polycystic ovary syndrome and the risk of obstructive sleep apnea: a meta-analysis and review of the literature*. Endocr Connect, 2017. **6**(7): p. 437-445.
163. hepatologi, D.s.f.g.o., *Non-alkoholisk fedtleversygdom (NAFLD): Diagnostik og behandling*. https://www.dsgh.dk/images/Guidelines/pdf/NAFLD_NASH.pdf, 2016.
164. Wu, J., et al., *A potential link between polycystic ovary syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: an update meta-analysis*. Reprod Health, 2018. **15**(1): p. 77.
165. Rocha, A.L.L., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis*. J Endocrinol Invest, 2017. **40**(12): p. 1279-1288.
166. Ramezani-Binabaj, M., et al., *Are women with polycystic ovarian syndrome at a high risk of non-alcoholic Fatty liver disease; a meta-analysis*. Hepat Mon, 2014. **14**(11): p. e23235.
167. Bordewijk, E.M., et al., *Metformin during ovulation induction with gonadotrophins followed by timed intercourse or intrauterine insemination for subfertility associated with polycystic ovary syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **1**: p. Cd009090.
168. Diamond, M.P., et al., *Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility*. N Engl J Med, 2015. **373**(13): p. 1230-40.
169. Legro, R.S., et al., *Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome*. N Engl J Med, 2014. **371**(2): p. 119-29.
170. Franik, S., et al., *Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. **5**: p. Cd010287.
171. Franik, S., et al., *Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **2**: p. CD010287.
172. Ciotta, L., et al., *Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2011. **15**(5): p. 509-14.
173. Kamenov, Z., et al., *Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance*. Gynecol Endocrinol, 2015. **31**(2): p. 131-5.
174. Bhide, P., et al., *The effect of myo-inositol/di-chiro-inositol on markers of ovarian reserve in women with PCOS undergoing IVF/ICSI: A systematic review and meta-analysis*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2019.
175. Akbari Sene, A., et al., *The myo-inositol effect on the oocyte quality and fertilization rate among women with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive technology cycles: a randomized clinical trial*. Arch Gynecol Obstet, 2019. **299**(6): p. 1701-1707.

176. Ghanem, M.E., et al., *Clomiphene citrate co-treatment with low dose urinary FSH versus urinary FSH for clomiphene resistant PCOS: randomized controlled trial*. J Assist Reprod Genet, 2013. **30**(11): p. 1477-85.
177. Weiss, N.S., et al., *Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2019. **1**: p. Cd010290.
178. Orvieto, R., *Mono-ovulation in women with polycystic ovary syndrome: the role of step-up, ultra-low-dose gonadotrophin regimen*. Reprod Biomed Online, 2016. **33**(5): p. 601-602.
179. Birch Petersen, K. and N.L. Freiesleben, *Response to 'Mono-ovulation in women with polycystic ovary syndrome: the role of step-up, ultra-low-dose gonadotrophin regimen'*. Reprod Biomed Online, 2016. **33**(5): p. 603.
180. Farquhar, C., J. Brown, and J. Marjoribanks, *Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **6**: p. CD001122.
181. *Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline*. Fertil Steril, 2016. **106**(7): p. 1634-1647.
182. Teede, H.J., et al., *Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome*. Hum Reprod, 2018. **33**(9): p. 1602-1618.
183. Seyam, E. and E. Hefzy, *Laparoscopic ovarian drilling versus GnRH antagonist combined with cabergoline as a prophylaxis against the re-development of ovarian hyperstimulation syndrome*. Gynecol Endocrinol, 2018. **34**(7): p. 616-622.
184. De Frene, V., et al., *Gonadotropin Therapy versus Laparoscopic Ovarian Drilling in Clomiphene Citrate-Resistant Polycystic Ovary Syndrome Patients: A Retrospective Cost-Effectiveness Analysis*. Gynecol Obstet Invest, 2015. **80**(3): p. 164-9.
185. Amer, S.A., et al., *The impact of laparoscopic ovarian drilling on AMH and ovarian reserve: a meta-analysis*. Reproduction, 2017. **154**(1): p. R13-r21.
186. Giampaolino, P., et al., *Operative transvaginal hydrolaparoscopy improve ovulation rate after clomiphene failure in polycystic ovary syndrome*. Gynecol Endocrinol, 2018. **34**(1): p. 32-35.
187. Bahri Khomami, M., et al., *Increased maternal pregnancy complications in polycystic ovary syndrome appear to be independent of obesity-A systematic review, meta-analysis, and meta-regression*. Obes Rev, 2019. **20**(5): p. 659-674.
188. Yu, H.F., et al., *Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(51): p. e4863.
189. Heijnen, E.M., et al., *A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome*. Hum Reprod Update, 2006. **12**(1): p. 13-21.
190. *Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS)*. Hum Reprod, 2012. **27**(1): p. 14-24.
191. Boomsma, C.M., B.C. Fauser, and N.S. Macklon, *Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome*. Semin. Reprod. Med, 2008. **26**(1): p. 72-84.
192. Zeng, X.L., et al., *Effects of metformin on pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(36): p. e4526.
193. Cassina, M., et al., *First-trimester exposure to metformin and risk of birth defects: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2014. **20**(5): p. 656-69.
194. Lautatzis, M.E., D.G. Goulis, and M. Vrontakis, *Efficacy and safety of metformin during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome: a systematic review*. Metabolism, 2013. **62**(11): p. 1522-34.
195. Eriksson, U.J., *Congenital anomalies in diabetic pregnancy*. Semin Fetal Neonatal Med, 2009. **14**(2): p. 85-93.
196. Cogram, P., et al., *D-chiro-inositol is more effective than myo-inositol in preventing folate-resistant mouse neural tube defects*. Hum Reprod, 2002. **17**(9): p. 2451-8.

