

Polycystisk ovariesyndrom og spontan abort

Mette Kirkelund Truelsen & Helle Vibeke Clausen

RESUME

Polycystisk ovariesyndrom (PCOS) er årsag til nedsat fertilitet og menes at være forbundet med øget risiko for spontan abort. Denne oversigtsartikel belyser evidensen i litteraturen, for hvorvidt PCOS og de typiske kliniske fund medfører en øget abort-rate.

Konklusion: Ingen studier har styrke til at bekræfte en sammenhæng mellem PCOS og spontan abort. Forhøjet luteiniserende hormon (LH), androgenniveau og plasminogenaktivator-inhibitor-1 (PAI-1)-aktivitet samt overvægt og nedsat blodforsyning til endometriet er med varierende styrke associeret med abort.

I alt 10-15% af erkendte graviditeter ender med spontan abort [1, 2]. Den reelle abortrate er højere, da der forekommer meget tidlige uerkendte aborter. Studier fokuserer oftest på kvinder med habituel abort (tre eller flere på hinanden følgende aborter). Tilstanden rammer cirka 1% af alle kvinder [1-5]. Sandsynligheden for, at habituel abort skyldes tilfældigheder, er under 0,34% [2]. I knap halvdelen af tilfældene kan der findes en årsag [5]. De hyppigste årsager er alder, rygning og adipositas [6-10], men der kan ligge en kronisk lidelse til grund. Polycystisk ovariesyndrom (PCOS) menes at være en af dem [3, 11]. Data vedrørende abortrisiko for PCOS-kvinder er divergerende [1, 3, 7, 12].

PCOS er den hyppigst forekommende endokrinologiske og gynækologiske lidelse blandt fertile kvinder med en prævalens på 3,5-10% [1, 13, 14]. PCOS har gennem årene været defineret forskelligt [15, 16]. I nyere artikler indgår ultralydsskanning af ovarier i diagnosen, men i ældre artikler fokuseres på forhøjet luteiniserende hormon (LH) og LH/follikelstimulerende hormon (FSH)-ratio. I **Tabel 1** ses de diagnostiske kriterier, der har været de anbefalede siden 2003.

Efter 2003-kriterierne er gruppen af PCOS-kvinder heterogen med hensyn til kliniske manifestationer og fænotyper [15, 16], **Tabel 2** og **Tabel 3**. Klassisk PCOS var karakteriseret ved kvinder, der var overvægtige, med mandlig hårvækst og infertile. Efter den nye definition er der slanke PCOS-kvinder med sub-/infertilitet og polycystiske ovarier (PCO) som eneste symptomer [16]. Øget forekomst af spontan abort anses for en del af de fertilitetsproblemer PCOS-kvinder har.

Denne artikel vil, ud fra en litteraturgennemgang, belyse, om der er en association mellem PCOS og abort. Om det er muligt at konkludere ud fra de gældende diagnostiske kriterier og den fænotypiske diversitet i PCOS, er spørgsmålet. Her ses på diagnostikriterierne, de enkelte kliniske og parakliniske fund i PCOS og sammenhængen med abort.

MATERIALE OG METODER

Materialet er fundet ved søgning i Pubmed på meta-analyser, randomiserede kliniske undersøgelser, kliniske undersøgelser samt review, og søgningen var afgrænset til dansk- og engelsksprogede artikler.

OVERSIGTSARTIKEL

Gynækologisk-obstetrisk Afdeling, Herlev Hospital

 TABEL 1

Diagnostiske kriterier for polycystisk ovariesyndrom (minimum to ud af tre). Kilde: [16].

1.	Oligo- eller anovulation
2.	Klinisk og/eller biokemisk tegn til hyperandrogenæmi
3.	Polycystiske ovarier

Desuden eksklusion af anden ætiologi (kongenit adrenal hyperplasi, androgenscenerende tumor og Cushings syndrom)

Ultralydskriterier for polycystiske ovarier: Tolv eller flere follikler på 2-9 mm i diameter i et ovarium og/eller ovarievolumen på > 10 ml. Kun et ovarium behøver at opfylde kriteriet.

 TABEL 2

Manifestationer af polycystisk ovariesyndrom. Kilder: [13, 15, 16].

<i>Kliniske fund</i>	
Oligo- eller amenorré	
Nedsat fertilitet	
Adipositas med øget talje-hofte-ratio	
Varierende grader af hirsutisme, alopeci og akne pga. hyperandrogenæmi	
Insulinresistens	
<i>Parakliniske fund</i>	
Polycystiske ovarier	
Øget luteiniserende hormon-niveau med øget luteiniserende hormon/follikelstimulerende hormon-ratio	
Dyslipidæmi med øgede triglycerider og lavdensitetslipoprotein samt lav højdensitetslipoprotein	
Hyperandrogenæmi	
Hyperinsulinæmi sekundært til insulinresistens	

TABEL 3

Mulige fænotyper baseret på +/- hyperandrogenæmi, hirsutisme, oligo-/anovulation og polycystiske ovarier i polycystisk ovariesyndrom (PCOS).

Fund/symptomer	Fænotyper															
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
Hyperandrogenæmi	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-
Hirsutisme	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-
Oligo-/anovulation	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-
Polycystiske ovarier	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-
Rotterdam 2003 PCOS-kriterier	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√

Kilde: Modificeret fra Azziz R, Carmina E, Dewailly D et al. Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91:456-88.

Søgeord: *PCOS, abortion, pregnancy loss, miscarriage, PCO, oocyte quality, LH, hyperandrogenemia, metabolic syndrome, obesity, dyslipidemia, hypertension, insulin resistance, endometrium og plasminogen activator inhibitor*. Oversigtsartiklerne blev anvendt til at belyse, på hvilken baggrund påstanden om en sammenhæng mellem PCOS og abort blev fremsat. Kliniske retningslinjer på hjemmesiderne for Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi og Royal College of Obstetricians and Gynaecologists anvendtes med henblik på referencer.

POLYCYSTISKE OVARIER

En kvinde har PCO, hvis et eller begge ovarier opfylder ultralydskriteriet i Tabel 1. Iatrogen betinget PCO ses ved brug af p-piller. Prævalensen af PCO hos kvinder i den fertile alder er 20-23% [1, 4, 12, 17], justeret for eventuelt p-pillebrug. PCO skyldes utilstrækkelig FSH-stimulation af granulosaacellerne, hvorfor en førende follikel ikke udvikles, og der sker arrest i udviklingen af de øvrige [1]. FSH reguleres negativt af højt østrogenniveau.

I kohortestudier med henholdsvis 48, 50 og 486 kvinder med habituel abort blev der fundet insignifikant forskel i abortraten hos PCO-kvinder versus matchede non-PCO-kvinder [4, 17, 18]. I to tværnsnitstudier med 500 og 56 kvinder med habituel abort fandt man imidlertid en sammenhæng, men svaghederne i disse studier er henholdsvis ingen og lille kontrolgruppe (n = 11) samt mangelfuld matchning af alder, *body mass index* (BMI) og androgenstatus [11, 19]. I førstnævnte studie tog 15 kvinder p-piller på skanningstidspunktet.

Problemet i ældre litteratur er, at der ikke skelnes mellem polycystisk æggestok (PCO) og PCOS. Tidligere accepterede man forekomst af færre follikler end i dag [4, 11, 17-19], og ultralydsskanningerne blev foretaget transabdominalt modsat nu vaginalt [4, 17]. Studierne inkluderede kvinder, som i dag ikke har PCO efter 2003-kriterierne. Undersøgelserne

mangler redegørelse for hyperandrogenæmi og LH-forhøjelse. PCO som isoleret symptom er ikke associeret med øget abortrate (evidensgrad IIb).

OLIGO-/ANOVULATION

Oligo-/anovulation fører til blødningsforstyrrelser i form af oligomenorré (gentagne blødningsintervaller på mere end 35 dage), amenorré (udeblevne blødninger i mere end seks måneder) eller anovulatorisk blødning. Sidstnævnte skyldes en utilstrækkelig FSH-stimulation af ovarierne, som resulterer i langstrakt eller udebleven follikelmodning til ovulation. De umodne follikler har tilsammen en høj tonisk østrogenproduktion. Østrogen påvirker endometriet og fremkalder en østrogengennembrudsblødning. Ved anovulatoriske tilstande opnås selvsagt ikke spontan graviditet.

Østrogen yder positiv feedback på LH, som sekundært stimulerer dannelsen af androgener. PCOS-kvinder har forhøjet indhold af androgener i follikelvæsken [20], hvilket kan ændre genekspressionen i oocytten og forårsage follikelarrest og forringet oocyt-kvalitet [20-22]. Større studier mangler endnu at afdekke, i hvilket omfang dette har betydning for evnen til befrugtning, embryonets udvikling og graviditetens opretholdelse.

Forhøjet LH og testosteron har ugunstig effekt på endometriets forberedelse til implantationen [22, 23].

LUTEINISERENDE HORMON

Cirka 60% af PCOS-kvinder har forhøjet LH [16], men det indgår ikke i PCOS-kriterierne. Den patofysiologiske betydning af høj LH er ikke tilstrækkeligt belyst, men det formodes blandt andet direkte eller indirekte via testosteron og østrogen at forårsage præmatur modning af oocytten og ændrede forhold i endometriet [22, 23].

På grund af forskellige laboratorieanalysemetoder er studier af LH vanskelige at sammenligne.

Hovedparten af studierne vælger at måle serumværdier af LH. I et tværsnitstudie af LH-værdier hos 278 kvinder med PCO fandt man, at 16% havde forhøjet LH baseret på en midtfolikulær serummåling, mens 55% havde forhøjet LH ved daglige morgenurinmålinger på de samme kvinder gennem en cyklus [11]. Enkeltmålinger af serum-LH er lidt brugbare på grund af pulsationen i frigivelsen af gonadotropinfrisættende hormon (GnRH) døgnet igennem. Enten urinmålinger, der er udtryk for timers LH-udskillelse, eller gentagne serummålinger bør foretrækkes [11, 22].

I et tværsnitstudie, der inkluderede 21 kvinder med habituel abort og ti raske kvinder, fandt man signifikant højere urin-LH i casegruppen [22]. Serumtestosteron var også forhøjet, sandsynligvis sekundært til LH, og kan være confounder til abort.

Korrekt målt forhøjet LH er associeret med abort (evidensgrad III) (Figur 1).

HYPERANDROGENÆMI

Androgener hos kvinder dannes i theca interna-cellerne i ovarierne under stimulation af LH, og en mindre del syntetiseres i binyrebarken. Androgener aromatiseres i granulocellerne og perifert i fedtvæv til østrogener, som yder positiv feedback på hypofysens LH-frigivelse. Testosteron findes frit og bundet til *sexual hormone binding globulin* (SHBG), og kun den frie fraktion er biologisk aktiv [16].

Hyperinsulinæmi og -androgenæmi er tæt koblete og disponerer til visceral adipositas. Særligt visceral adipositas forværrer insulinresistens, og højt insulinniveau har negativ virkning på leverens syntese af SHBG, hvilket øger den frie fraktion af testosteron [15]. Det er påvist, at biokemisk hyperandrogenæmi er korreleret til BMI [24].

I et kohortestudie, der inkluderede 33 gravide kvinder, som alle havde habituel abort og var uden klinisk hyperandrogenæmi, fandt *Tulppala et al.*, at kvinderne, som aborterede igen, havde signifikant forhøjet androgenniveau [18]. Kvinderne blev udredt for årsager til habituel abort, men ikke ekskluderet ved fund af kardiolipinantistoffer, uterusseptum og defekt i endometriemodning i lutealfasen. Der blev ikke justeret for alder og BMI.

Hyperandrogenæmi som isoleret årsag til abort er vanskelig at afgøre, sekundært forekommende metaboliske og endokrinologiske forandringer kan være hovedårsagen (evidensgrad IIb).

METABOLISK SYNDROM

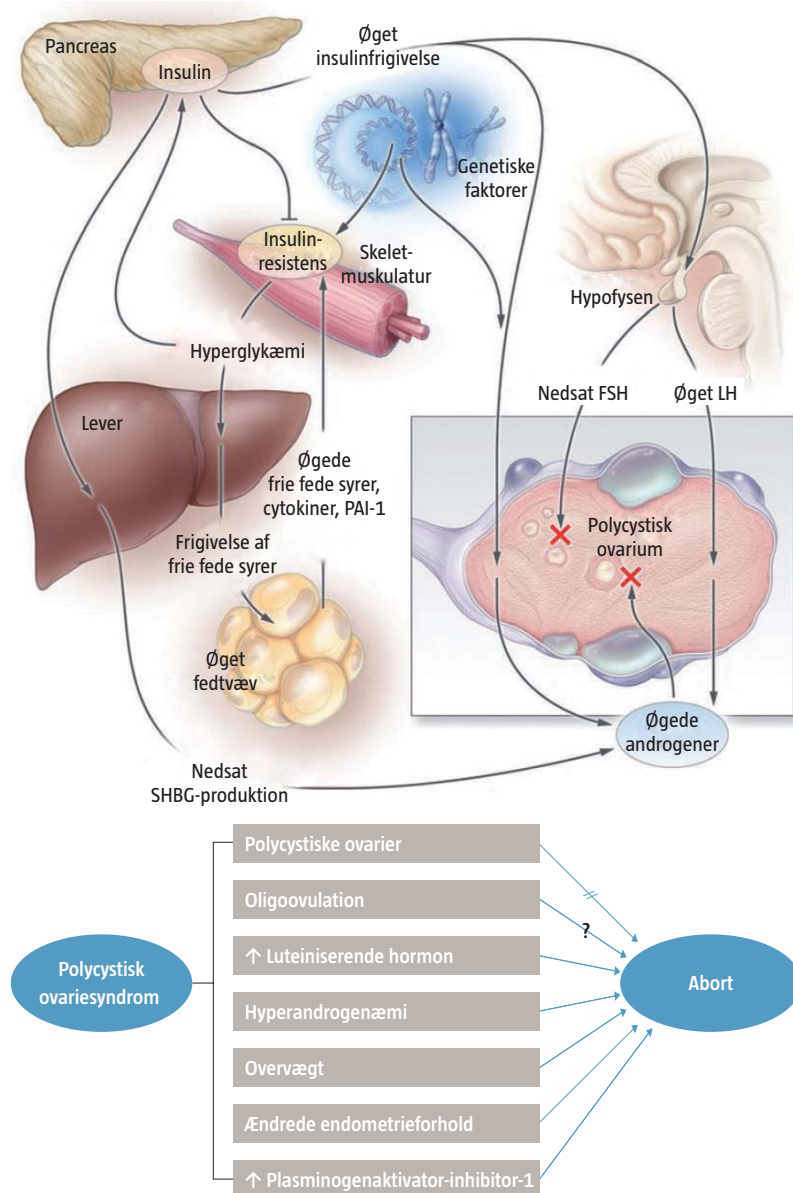
PCOS har mange fællestræk med metabolisk syndrom (MBS) og betragtes som en undergruppe af dette. De diagnostiske karakteristika ses i Tabel 4. Hyperan-

drogenæmi er en stærk, positiv prædikator for MBS og tydeliggør koblingen mellem MBS og PCOS [25, 26]. Mellem 60 og 70% af PCOS-kvinder er overvægtige i større eller mindre grad [13, 15]. Alle svært overvægtige (BMI > 30) anses for at være insulinresistente, og totalt set er op mod 50% af alle PCOS-kvinder insulinresistente [16]. PCOS-kvinder har dog ikke højere fastebloodsukker end raske [27].

I et tværsnitstudie, der inkluderede 368 PCOS-

FIGUR 1

Patofysiologi for polycystisk ovariesyndrom.



FSH = follikelstimulerende hormon; LH = luteiniserende hormon; PAI-1 = plasminogenaktivator-inhibitor-1; SHBG = seksualhormonbindende globin; X = follikelarrest. Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.



TABEL 4

Det metaboliske syndrom. Mindst tre af disse symptomer/fund skal være til stede.

Abdominal fedme
Hypertriglyceridæmi
Lav højdensitetslipoprotein
Hypertension
Forhøjet fastebloodsukker

Kilde: [40].

kvinder, fandtes prævalensen af MBS at være højere hos cases end hos den aldersmædede baggrundsbeholdning i en national helbredsundersøgelse [25]. MBS forekom hos 33% og kun ved BMI > 27. Kontrolgruppen var ikke matchet på BMI. Samme tendens ses i et tværnsnitstudie af 49 teenagepiger med PCOS sammenlignet med den alderssvarende baggrundsbeholdning. Overvægtige PCOS-teenagere udvikler MBS meget tidligt, idet 37% af cases havde MBS. Efter justering for BMI fandtes en signifikant oddsratio = 4,5 [26]. Studierne havde oligo-/anovulation og hyperandrogenæmi, men ikke PCO, som kriterier for PCOS, hvilket kan have ført til eksklusion af patienter.

På grund af den høje forekomst af MBS hos PCOS-kvinder anvendes metformin ofte i symptombehandling, ikke mindst hos kvinder med graviditetsønske. Metformin reducerer insulinresistensen, forbedrer menstruationsmønstret og øger konceptionsraten [15]. Afhængigt af den metaboliske profil er det muligt, at metformin kun har effekt hos subgrupper i PCOS.

MBS-patienter er en fænotypisk heterogen gruppe, som er vanskelig at lave studier på. Der findes intet materiale om sammenhængen mellem MBS og abort. Angående associationen mellem de enkelte symptomer/fund i MBS og abort, fandt man i en metaanalyse af fire kohortestudier med 44-100 PCOS-kvinder i ovulationsinduktionsbehandling, at overvægtige (BMI > 25) havde tre gange øget risiko for abort [10]. Alle studierne anvendte forældede definitioner af PCOS. To studier ekskluderede patienter med BMI > 28, og et studie justerede for alder. I et retrospektivt kohortestudie af 69 PCOS-kvinder og 69 aldersmatchede kontroller, der alle var i fertilitetsbehandling, fandt *Beydoun et al* ingen signifikant effekt af BMI på abortraten. Der var justeret for alder og PCOS-diagnose, men ikke for kontrollernes årsager til infertilitet (blandt andet genetiske, cervikale og idiopatiske faktorer) og eventuel association med abort [28].

Mulders et al beskrev en insignifikant sammenhæng mellem insulinresistens og abort baseret på to graviditeter og aborter [10]. Der findes ingen opgø-

relser over sammenhængen mellem abort og dyslipidæmi og prægestationel hypertension.

Litteraturen er ikke tilstrækkelig til at kunne konkludere en generel association mellem MBS og abort. I undergrupper kan det ikke udelukkes, at der i større materialer vil kunne påvises en sammenhæng. Disse undersøgelser afventes.

Overvægtige kvinder har øget risiko for abort (evidensgrad IIa).

ENDOMETRIET

Opretholdelsen af embryonets implantation i endometriet er blandt andet bestemt af modstanden i uterinarterierne i midtlutealfasen [29]. I den normale menstruationscyklus falder modstanden i uterinarterierne, og tykkelsen i endometriet øges i lutealfasen sammenlignet med follikelfasen [30]. Et tværnsnitstudie med 49 kvinder med habituel abort og 72 aldersmatchede raske kvinder, der alle havde regelmæssig cyklus, viste, at modstanden i uterinarterierne var signifikant højere og endometrietykkelsen signifikant mindre i midtlutealfasen i casegruppen [29]. Kvinderne blev udredt samt ekskluderet ved fund af årsager til abort. De var matchet i serumøstradiol og serumprogesteron, men BMI var uoplyst. Modstanden i uterinarterierne var uafhængig af alder og serumøstradiol og omvendt korreleret til serumprogesteron.

Ovulerende PCOS-kvinder har øget modstand i uterinarterierne og nedsat endometrietykkelse i lutealfasen sammenlignet med raske kvinder [30]. BMI er positivt korreleret til uterinarteriemodstanden hos PCOS-kvinder [30].

Metformin har en positiv effekt på endometrietykkelsen, -gennemblødningen og modstanden i uterinarterierne hos oligo-/anovulatoriske PCOS-kvinder [31], hvilket associerer til metabolisk årsag til karforandringerne. HOXA-10-genet i uterus er essentielt for sufficient forberedelse af endometriet forud for implantationen og opreguleres normalt i midtlutealfasen. Forhøjet testosteron virker inhiberende på HOXA-10-genet [23]. Metformin forårsager en øgning af SHBG sekundært til sænkningen af insuliniveauet. Dermed sænkes androgenspejlet, og HOXA-10-genet opreguleres [32]. Hyperandrogenæmi og metabolisk dysregulering har begge negativ betydning for implantationen og kan øge abortraten (evidensgrad III).

PLASMINOGENAKTIVATOR-INHIBITOR-1

Plasminogenaktivator-inhibitor-1 (PAI-1) hæmmer syntesen af plasmin og virker hypofibrinolytisk. Det dannes særligt i visceralt fedtvæv, og forhøjet PAI-1-niveau formodes at være associeret med

kardiovaskulær sygdom [33]. Hæmmes fibrinolysen for meget under graviditeten, kan der dannes tromber i placentagebetet, og dette kan føre til spontan abort [34]. PAI-1-aktiviteten hos PCOS-kvinder er positivt korreleret til BMI, triglycerid- og fasteinsulin-niveau [35, 36].

I et tværsnitstudie med 30 PCOS-kvinder og 30 raske kvinder, der alle var matchede for rygning, alder og BMI, fandt man, at overvægtige har en signifikant højere PAI-1-aktivitet end slanke, uafhængigt af PCOS-diagnosen. PCO indgik ikke i kriteriet for PCOS. Slanke PCOS-kvinder havde et signifikant højere PAI-1-niveau end slanke non-PCOS-kvinder [33].

Et tværsnitstudie med 390 PCOS-kvinder påviste signifikant højere PAI-1-aktivitet hos gruppen udelukkende med aborter ($n = 71$) i forhold til gruppen udelukkende med levendefødsler ($n = 208$). Kvinderne med både aborter og levendefødsler ($n = 111$) havde PAI-1-aktivitet midt i mellem [35]. De opfyldte 2003-kriterierne for PCOS og havde ingen andre kendte årsager til abort, men BMI er uoplyst.

Forhøjet PAI-1-aktivitet er formentlig en medvirkende årsag til abort hos PCOS-kvinder, og der er muligvis dosis-respons-sammenhæng [35] (evidensgrad III).

DISKUSSION

I studier af abortrater hos kvinder med habituel abort er det nødvendigt at udrede for årsager til abort samt at tage i betragtning, at graviditeter såvel som aborter opdages tidligere end hos raske som følge af den tættere kontrol. Alene på grund af dette vil abortraten her være højere end hos raske. Desuden er antallet af tidligere aborter korreleret til risikoen for kommende abort [4, 17]. Risikoen for spontan abort er eksponentielt stigende allerede fra tredivårsalderen [37]. I dag, hvor alderen for første barns fødsel er højere, vil få kvinder under 30 år have oplevet tre eller flere aborter, hvorfor alder ofte er konfounder til habituel abort.

PCOS-kvinder er en vanskelig gruppe at undersøge på grund af uhomogene populationer. Litteraturen vedrørende PCOS er præget af, at definitionen er ændret i 2003, og ældre arbejder definerer PCOS og PCO ud fra andre kriterier [38]. Omvendt er de nuværende kriterier blevet kritiseret for at inkludere PCO-kvinder, der er raske [39].

Biokemiske analyseresultater af androgener og LH er udført på forskellige metoder og agens (blod og urin), hvilket gør sammenligning og *pooling* af resultater fra undersøgelser vanskelig eller umulig.

Der er association mellem tobaksrygning og abort [7-9], men kun et studie ekskluderede tobaksrygere [33]. Resultatet af en undersøgelse af abort-



FAKTABOKS

Polycystisk ovariesyndrom (PCOS) findes hos 3,5-10% af kvinder i den fertile alder.

Diagnosen stilles ved forekomst af minimum to af følgende kriterier: Klinisk og/eller biokemisk hyperandrogenæmi, oligo-/anovulation og polycystiske ovarier.

Polycystiske ovarier er et hyppigt ultralydsfund hos raske kvinder.

De hyppigst forekommende kliniske manifestationer er blødningsforstyrrelser og nedsat fertilitet, fedme og insulinresistens samt hirsutisme og akne.

Blødningsforstyrrelser og sub-/infertilitet er hyppige årsager til, at kvinderne søger læge.

Kvinder med hyperandrogenæmi, forhøjet luteiniserende hormon og plasminogenaktivator-inhibitor-1 samt metaboliske komplikationer til polycystisk ovariesyndrom har øget risiko for abort.

frekvensen hos PCOS-kvinder kan variere, alt efter hvilken fænotype, alder og livsstil patientpopulationen har.

Større stringens i matchning mellem cases og kontroller skaber smallere konfidensintervaller og dermed bedre og sikre resultater. Der bør matches eller efterfølgende korrigeres for alle tilstedeværende variabler, der er associeret med abort.

KONKLUSION

Kvinder med forhøjet urin-LH, hyperandrogenæmi, overvægt, nedsat endometriegennemblødning og forhøjet PAI-1 er med varierende evidensgrad ved denne litteraturgennemgang fundet at have øget risiko for abort. PCO og oligo-/anovulation har direkte betydning for fertiliteten, men ikke for abortraten. Af de gældende PCOS-kriterier fra 2003 er kun hyperandrogenæmi associeret med abort.

Der er generelt ikke sammenhæng mellem PCOS og abort, men i subpopulationer med klassisk fænotypisk PCOS kan det ikke udelukkes, at der findes en sammenhæng.

Der mangler fortsat prospektive, kontrollerede kohortestudier med sammenlignelige populationer af PCOS-kvinder og raske kontroller matchede for relevante variabler.

KORRESPONDANCE: Mette Kirkelund Truelsen, Anæstesiologisk Afdeling Z, Bispebjerg Hospital, 2400 København NV. E-mail: s_pette@yahoo.dk

ANTAGET: 23. november 2009

FØRST PÅ NETTET: 31. maj 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

- van der Spuy ZM, Dyer SJ. The pathogenesis of infertility and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:755-71.
- The investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2003. <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/GT17RecurrentMiscarriage2003.pdf> (6. januar 2010).

3. Carrington B, Sacks G, Regan L. Recurrent miscarriage: pathophysiology and outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:591-7.
4. Rai R, Backos M, Rushworth F et al. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage – a reappraisal. *Hum Reprod* 2000;15:612-5.
5. Bogstad J, Christiansen OB, Eriksen GV et al. Kliniske guidelines, abortus habitualis. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, 2007. <http://www.dsog.dk/hindsgavl/Abortus%20habitualis%20Hindsgavl%20guideline%202007.pdf> (1. oktober 2009).
6. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2004:88. <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/NEBFertilityFull.pdf> (6. januar 2010).
7. Winter E, Wang J, Davies MJ et al. Early pregnancy loss following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod* 2002;17:3220-3.
8. Waylen AL, Metwally M, Jones GL et al. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009;15:31-44.
9. Ness RB, Grisso JA, Hirschinger N et al. Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med* 1999;340:333.
10. Mulders AGMJ, Laven JSE, Eijkemans MJC et al. Patient predictors for outcome of gonadotrophin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2003;5:429-49.
11. Clifford K, Rai R, Watson H et al. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994;9:1328-32.
12. Ovesen PG, Møller N, Greisen S et al. Polycystisk ovarie syndrom 1. *Ugeskr Læger* 1998;3:260-4.
13. Clausen HV, Greisen S, Ingemanssen J et al. Kliniske guidelines, polycystisk ovariesyndrom. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, 2004. http://www.dsog.dk/files/PCOS/PCOS_guidelineudkast_150804.pdf (1. oktober 2009).
14. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG et al. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006;12:673-83.
15. PCOS appendices. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi http://www.dsog.dk/files/PCOS/PCOS_appendices.pdf (1. oktober 2009).
16. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
17. Liddell HS, Sowden K, Farquhar CM Recurrent miscarriage: screening for polycystic ovaries and subsequent pregnancy outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1997;37:402-6.
18. Tulppala M, Stenman UH, Cacciatori B et al. Polycystic ovaries and levels of gonadotrophins and androgens in recurrent miscarriage: prospective study in 50 women. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:348-52.
19. Sagle M, Bishop K, Ridley N et al. Recurrent early miscarriage and polycystic ovaries. *BMJ* 1988;297:1027-8.
20. Wood JR, Dumesic DA, Abbott DH et al. Molecular abnormalities in oocytes from women with polycystic ovary syndrome revealed by microarray analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:705-13.
21. Patel SS, Carr BR. Oocyte quality in adult polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med* 2008;26:196-203.
22. Watson H, Kiddy DS, Hamilton-Fairley D et al. Hypersecretion of luteinizing hormone and ovarian steroids in women with recurrent early miscarriage. *Hum Reprod* 1993;8:829-33.
23. Cermik D, Selam B, Taylor HS. Regulation of HOXA-10 expression by testosterone in vitro and in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:238-43.
24. Cupisti S, Dittrich R, Binder H et al. Influence of body mass index on measured and calculated androgen parameters in adult women with hirsutism and PCOS. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115:380-6.
25. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;1:48-53.
26. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;2:492-7.
27. Svendsen PF, Madsbad S, Nilas L. The insulin-resistant phenotype of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2010;94:1052-8.
28. Beydoun HA, Stadtmauer L, Beydoun MA et al. Polycystic ovary syndrome, body mass index and outcomes of assisted reproductive technologies. *Reprod Biomed Online* 2009;18:856-63.
29. Habara T, Nakatsuka M, Konishi H et al. Elevated blood flow resistance in uterine arteries of women with unexplained recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2002;17:190-4.
30. Chekir C, Nakatsuka M, Kamada Y et al. Impaired uterine perfusion associated with metabolic disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:189-95.
31. Palomba S, Russo T, Orio F Jr et al. Uterine effects of metformin administration in anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2006;21:457-65.
32. Jakubowicz DJ, Seppälä M, Jakubowicz S et al. Insulin reduction with metformin increases luteal phase serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein 1 concentrations and enhances uterine vascularity and blood flow in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1126-33.
33. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T et al. Is plasminogen activator inhibitor-1 a cardiovascular risk factor in young women with polycystic ovary syndrome? *Reprod Biomed Online* 2004;5:505-10.
34. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N et al. Pregnancy loss, polycystic ovary syndrome, thrombophilia, hypofibrinolysis, enoxaparin, metformin. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004;10:323-34.
35. Glueck CJ, Sieve L, Zhu B et al. Plasminogen activator inhibitor activity, 4G5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor 1 gene, and first-trimester miscarriage in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2006;55:345-52.
36. Tarkun I, Cantürk Z, Arslan BC et al. The plasminogen activator system in young and lean women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J* 2004;51:467-72.
37. Andersen AN, Wohlfahrt J, Christens P et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000;320:1708-12.
38. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *BMJ* 1986;293:355.
39. Geithövel F, Rabe T. The ESHRE/ASRM consensus on polycystic ovary syndrome (PCOS) – an extended critical analysis. *Reprod Biomed Online* 2007;14:522-35.
40. Madsbad S, Astrup AV. Fedme, metabolisk syndrom og hjerte-kar-sygdom. *Ugeskr læger* 2004;17:1561-4.



DANISH MEDICAL BULLETIN

Det nye nummer af Danish Medical Bulletin er nu tilgængeligt på nettet: www.danmedbul.dk

Tilmeld dig E-mail Alerts fra Danish Medical Bulletin og få en mail, når der udkommer et nyt nummer.

Original articles

1. The Sino-Nasal Outcome Test 22 validated for Danish patients. *Bibi Lange, Trine Thilsing, Abir Al-kalemji, Jesper Bælum, Torben Martinussen & Anette Kjeldsen*
2. Sialoendoscopy for diagnosis and treatment of non-neoplastic obstruction in the salivary glands. *Jacob Danquart, Niels Wagner, Helge Arndal & Preben Homøe*
3. Estimation of kidney function in cancer patients. *Belén Redal-Baigorri, Knud Heine Stokholm, Knud Rasmussen & Nina Jeppesen*
4. Data completeness can be optimized in clinical databases. *Peer Wille-Jørgensen*
5. No effect of steroids on seroma formation after mastectomy. *Mette Okholm & Christen Kirk Axelsson*
6. International or national publication of case reports. *Andreas Lundh, Mikkel Christensen & Anders W. Jørgensen*

Clinical guidelines

Danish Hernia Database recommendations for the management of inguinal and femoral hernia in adults. *Jacob Rosenberg, Thue Bisgaard, Henrik Kehlet, Pål Wara, Torsten Asmussen, Poul Juul, Lasse Strand, Finn Heidemann Andersen & Morten Bay-Nielsen*

PhD theses

1. New physiological effects of the incretin hormones GLP-1 and GIP. *Meena Asmar*
2. Is sarcoidosis a rickettsiosis? *Claus Bo Søndergaard Svendsen*
3. Measuring integrated care. An international comparative study. *Martin Strandberg-Larsen*