

Polycystisk ovariesyndrom

Nyere patofysiologiske iagttagelser – behandlingsmæssige konsekvenser

Reservelæge Pernille Fog Svendsen, overlæge Lisbeth Nilas, overlæge Kirsten Nørsgaard & professor Sten Madsbad

H:S Hvidovre Hospital, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling og Endokrinologisk Klinik

Resume

Polycystisk ovariesyndrom (PCOS) er en heterogen lidelse, der er karakteriseret ved anovulation, infertilitet og hyperandrogenisme. Sygdommen findes hos 5-10% af kvinder i den fertile alder. Insulinresistens har vist sig at spille en central rolle i sygdomsudviklingen, og den kompensatoriske hyperinsulinæmi kan forklare mange af de hormonelle og metaboliske forstyrrelser, der er karakteristiske for PCOS. Der er mange ligheder mellem PCOS og det metaboliske syndrom, og kvinder med PCOS har en øget risiko for at få type 2-diabetes og sandsynligvis også kardiovaskulær sygdom. Ca. 60% af kvinder med PCOS er overvægtige eller fede, og det er sandsynligt, at overvægt fremmer sygdomsudviklingen og øger risikoen for følgesygdomme. Behandlingen af PCOS har hidtil været rettet mod de kliniske symptomer som hirsutisme, akne og infertilitet, men der har i de senere år været stigende fokus på profylaktisk behandling af de PCOS-relaterede følgesygdomme, primært gennem vægttab og motion. Metformin har effekt både på de metaboliske forstyrrelser og på de kliniske symptomer ved PCOS og er blevet udbredt, specielt i forbindelse med fertilitetsbehandling af kvinder med PCOS. Thiazolidinedionerne, pioglitazon og rosiglitazon er nyere insulin-sensitizers, der har vist interessante resultater i behandlingen af PCOS, men erfaringen med disse præparaters anvendelse er fortsat for sparsom til, at der kan gives kliniske retningslinjer for deres plads i behandlingen af PCOS. Da PCOS kan være forbundet med øget morbiditet og muligvis også mortalitet, er det vigtigt, at der fokuseres på tidlig opsporing og diagnosticering af sygdommen. Da der er tale om en sygdom med manifestationer, der involverer mange specialer, kræver dette, at der etableres et samarbejde specialerne imellem.

Prævalensen af polycystisk ovariesyndrom (PCOS) blandt danske kvinder er ukendt, men det anslås at 5-10% af kvinderne i den reproduktive alder har sygdommen. Det er således den hyppigst forekommende endokrine lidelse blandt kvinder, og den hyppigste årsag til infertilitet. PCOS er tidligere først og fremmest blevet betragtet som en gynækologisk lidelse relateret til menstruationsforstyrrelser, nedsat fertilitet, anovulation og en mulig øget risiko for endometrie-cancer (Figur 1) [1]. De seneste års forskning har imidlertid vist, at der er tale om en sygdom, der er forbundet med en række metaboliske forstyrrelser, der medfører en øget risiko for udvikling

af type 2-diabetes og kardiovaskulær sygdom (Figur 1) [2]. PCOS er karakteriseret ved et særdeles heterogent symptom-billede, men de hyppigste kliniske fund er infertilitet, hirsutisme, oligomenoré/amenoré og fedme, sjældnere ses der også akne, androgen hårtab og acanthosis nigricans (Figur 1). De objektive og biokemiske kriterier for diagnosen PCOS har været omdiskuteret, specielt i relation til om der kræves ultrasoniske forandringer af ovarierne. På en international konsensuskonference i 2003 [3] blev det foreslået, at diagnosen blev stillet ved tilstedeværelse af to af følgende tre kriterier: 1) oligomenoré (interval >35 dage) eller amenoré (interval >6 måneder), 2) kliniske eller biokemiske tegn på hyperandrogenisme: a) klinisk: hirsutisme (Ferriman-Gallway-score >8) [4], akne eller alopeci, b) biokemisk: øget total testosteron, øget frit testosteron, lav kønshormonbindende globulin (SHBG) og 3) mindst et polycystisk ovarium, ved transvaginal ultralydskanning skal der ses mindst 12 follikler på 2-9 mm i et plan og/ eller ovarievolumen >10 ml.

Andre hyppigt forekommende biokemiske forandringer ved PCOS er forhøjet luteiniserende hormon (LH), LH/follikelstimulerende hormon (FSH)-ratio >2, insulinresistens med sekundær hyperinsulinæmi, glukoseintolerans og abnorm lipidprofil.

Det er fortsat omdiskuteret, hvor tungt de enkelte kliniske manifestationer af hyperandrogenisme bør veje, primært fordi dokumentation for sammenhængen mellem PCOS og de kliniske fund fortsat er dårligt beskrevet. Desuden benyttes der ofte en subjektiv vurdering af sværhedsgraden af hhv. hirsutisme, akne og alopeci, da kun få klinikere anvender standardiserede scoringssystemer i den daglige kliniske praksis. Endelig er mange af patienterne forud for diagnostiken af PCOS i behandling med f.eks. p-piller eller epilering.

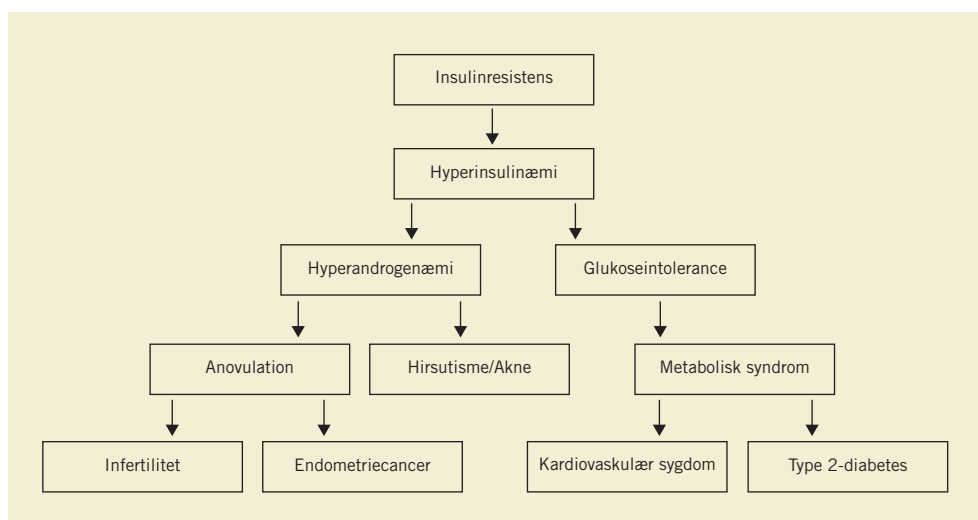
I denne oversigtsartikel vil patogenesen, følgesygdomme og behandlingsmæssige aspekter af PCOS blive diskuteret. Der er søgt i databaserne MEDLINE og PubMed. Der er søgt på termerne *PCO*, *PCOS*, og *insulin resistance*. De enkelte bibliografier er vurderet, og nøglearbejder er udvalgt. Ovennævnte søgninger er tillige suppleret med relevante referencer, der er fundet i ovennævnte bibliografier.

Patogenese

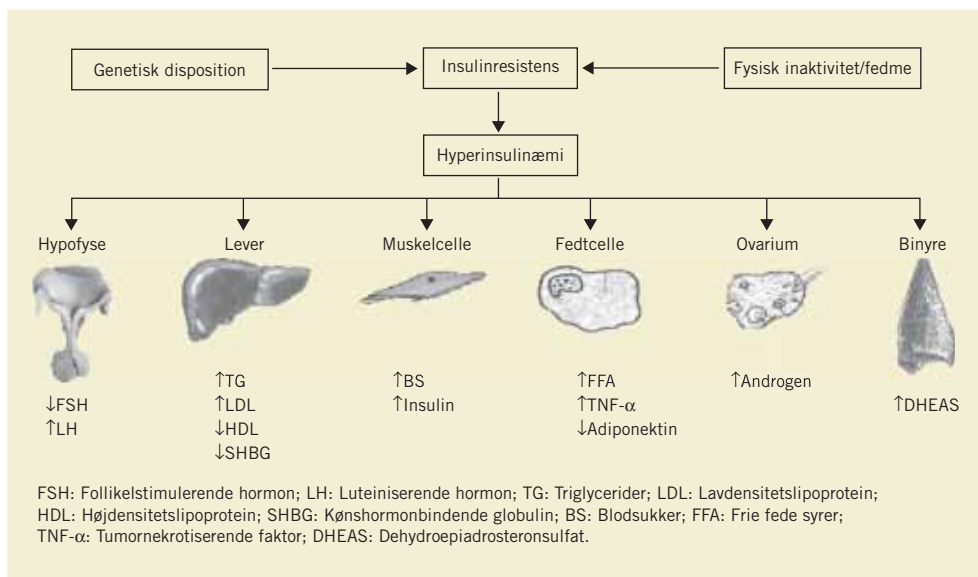
Gennem de senere år er der sket et paradigmeskift fra at opfatte PCOS som en sygdom, der primært er forårsaget af en abnorm hypothalamus-hypofyse-gonade-akse til at være en sygdom, hvor insulinresistens og den deraf følgende kompensatoriske hyperinsulinæmi er en væsentlig patofysiologisk defekt (Figur 1). Insulinresistens kan påvises hos de fleste, men ikke hos alle,

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Figur 1. Effekten af insulinresistens (IR) og hyperinsulinisme på forskellige organsystemer. Et spektrum af hormonelle og metaboliske forandringer induceres, hvilket medfører, at patienten fænotypisk fremtræder som vist i Figur 1. Ikke som vist i Figur 1. Ikke alle abnormiteter behøver at optræde hos samme patient med polycystisk ovariesyndrom (PCOS), hvilket er med til at forklare den store heterogenitet, som er karakteristisk for syndromet.



Figur 2. Genetisk disposition eventuel i kombination med fedme eller overvægt og fysisk inaktivitet inducerer insulinresistens. Insulinresistensen initierer metaboliske forandringer, der medfører, at polycystisk ovariesyndrom (PCOS) fremtræder med såvel gynækologiske symptomer som en øget risiko for at få type 2-diabetes og formentlig også hjerte-kar-sygdom. De gynækologiske manifestationer viser sig fænotypisk som menstruationsforstyrrelser, infertilitet og øget risiko for endometriecancer. Den øgede forekomst af hirsutisme og akne kan også forklares ved hyperandrogenæmien. Insulinresistensen medfører hyperinsulinisme og en øget risiko for at udvikle det metaboliske syndrom, der er relateret til type 2-diabetes og hjerte-kar-sygdom. De hormonelle forandringer er mere detaljeret vist i Figur 2.



kvinder med PCOS [5-7]. Sammenhængen mellem hyperandrogenæmi og hyperinsulinæmi blev første gang beskrevet i 1980 [5]. Senere har man i adskillige studier bekræftet denne sammenhæng [6, 7]. Patogenesen bag udviklingen af insulinresistens er kun delvist belyst. Nogle har foreslået en genetisk defekt i insulinsignalkaskaden, der skulle adskille sig fra de defekter, der ses ved andre lidelser med insulinresistens, som f.eks. type 2-diabetes [8, 9]. Således er det i studier af kvinder med PCOS, hvor der er benyttet fedt- og muskelceller, vist, at der muligvis er tale om en defekt, der medfører, at insulinsignalet ikke overføres normalt fra insulinreceptoren videre distalt til den del af insulinkaskaden, der bl.a. stimulerer glukoseoptagelsen i f.eks. muskler [10]. Til patogenesen bidrager formentlig også fysisk inaktivitet, specielt hos de overvægtige. Her gør de samme patofysiologiske mekanismer, som kendes fra type 2-diabetes, sig gældende, nemlig øget frisætning af frie fede syrer og adipokiner, der inducerer insulinresistens. Det kan ikke udelukkes, at PCOS blot er en af komponenterne i det metaboliske syndrom [11].

Mange af de kliniske symptomer ved PCOS udvikles som følge af hyperinsulinæmiens indvirkning på en række organsystemer (Figur 2). I hypothalamus øges gonadotropinfrisættende hormon (GnRH)-sekretionen, der medfører øget selektiv sekretion af LH, mens FSH-sekretionen forbliver i tonisk midtfolikulær niveau. Det øgede LH-niveau stimulerer de ovarielle thecacellers androgenproduktion. Aromatiseringen af androgener til østrogener er nedsat i granulocellerne pga. den relative nedsatte FSH-frigivelse fra hypofysen. Derved skabes den for PCOS karakteristiske circlus vituosus, hvor forstyrrelser i gonadotropinsekretionen medfører øget ovariel androgenproduktion, der forstyrrer det gonadale feedbacksystem og derved forværrer forstyrrelserne i gonadotropinsekretionen.

Ud over at skabe forstyrrelser i hypothalamus-hypofysegonade-aksen hæmmer den øgede insulinkoncentration leverens produktion af SHBG, og dette bidrager derved til øget serumkoncentration af frie androgener (Figur 2).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Fedme

Hovedparten af kvinder med PCOS er overvægtige, og 40-60% af kvinderne med PCOS er fede med et *body mass index* (BMI) >30. Karakteristisk for kvinder med PCOS er central fedme, med ophobning af fedtvæv omkring de indre organer, specielt i leveren, og en øget talje-hofte-ratio. Der er tæt sammenhæng mellem central fedme, insulinresistens og udviklingen af nedsat glukosetolerans og dyslipidæmi. Det er i højere grad den abnorme fedtfordeling end et øget BMI, der spiller en central rolle i udviklingen af de hormonelle og metaboliske forstyrrelser ved PCOS. Normalvægtige med PCOS vil således opleve en forværring i deres insulinfølsomhed og symptomer, hvis de bliver overvægtige [12, 13].

Genetik

Arvelige forhold har betydning for udvikling af PCOS. Der er både holdepunkter for en autosomal dominant arvegang med varierende penetrans og for, at PCOS er en polygenetisk sygdom, som kommer til udtryk ved livsstilsændringer med fysisk inaktivitet og udvikling af overvægt. Der er fundet familær aggregation af både insulinresistens og hyperandrogenæmi hos førstegradsslægtninge til kvinder med PCOS [14]. Andre forfattere har, blandt søstre til kvinder med PCOS, fundet, at insulinresistens har en stærkere relation til hyperandrogenæmi end til uregelmæssige menstruationer, og foreslået, at insulinresistens og hyperandrogenæmi har fælles genetisk baggrund og afspejler ekspresionen af et enkelt gen eller en interaktion mellem flere gener [15].

Der er en øget forekomst af type 2-diabetes hos førstegradsslægtninge til PCOS-patienter, og på den anden side øger familær disposition til type 2-diabetes forekomsten af insulinresistens, nedsat glukosetolerans og risikoen for udvikling af type 2-diabetes ved PCOS [16]. Patogenesen til type 2-diabetes og PCOS kan derfor meget vel være helt eller delvis den samme: en underliggende genetisk defekt, der giver anledning til insulinresistens og eventuel betacelledysfunktion, der forværres ved fysisk inaktivitet, indtagelse af fed kost og udvikling af fedme. De specifikke gener, der initierer insulinresistens ved PCOS, kendes ikke i dag.

Diabetes og hjerte-kar-sygdom

Patienter med PCOS har en øget risiko for at få type 2-diabetes, når den genetiske insulinresistens kombineres med overvægt. Diabetes udvikles, når den endogene insulinproduktion ikke længere kan kompensere for insulinresistensen [11]. I en amerikansk kohorte [17] var prævalensen af type 2-diabetes og nedsat glukosetolerans henholdsvis 31,1% og 7,5% hos 254 kvinder med PCOS mod 14% og 0% i den aldersmatchede baggrundsbefolkning. Et svensk studie af kvinder med PCOS, der tidligere havde fået foretaget kileresection af ovarierne, viste, at 16% af dem havde fået type 2-diabetes før menopause [18]. Kvinder med PCOS, hvis betacellefunktion fuldt ud kan kompensere for insulinresistensen, får ikke diabetes, men kan have

Prævalensen af polycystisk ovariesyndrom er ukendt, men det anslås, at 5-10% af kvinderne i den reproduktive alder har sygdommen.

Polycystisk ovariesyndrom (PCOS) er tidligere først og fremmest blevet betragtet som en gynækologisk lidelse relateret til akne, hirsutisme, menstruationsforstyrrelser, nedsat fertilitet, anovulation og en øget risiko for endometriecancer.

I nyere studier er det vist, at insulinresistens spiller en central rolle i sygdomsudviklingen, og at PCOS er relateret til en øget risiko for at få type 2-diabetes og formentlig også hjerte-kar-sygdom.

Vægtreduktion ved hjælp af hypokalorisk kost og regelmæssig motion er hjørnестenen i behandlingen af PCOS og er af betydning, hvis man vil forhindre udviklingen af følgesygdomme.

P-piller er hyppig anvendt til behandling af menstruationsforstyrrelser, hirsutisme og akne hos PCOS-patienter uden graviditetsønske.

Metforminbehandling forbedrer ovulations- og konceptionsraten.

et eller flere af de symptomer, der indgår i definitionen af det metaboliske syndrom [11]. Det metaboliske syndrom manifesterer sig ved central adipositas, insulinresistens, dyslipidæmi (høje triglyceridtal og lav højdensitetslipoprotein (HDL)-kolesterol), hypertension, og øget risiko for type 2-diabetes og kardiovaskulær sygdom [11]. Det er vist i flere studier, at PCOS er relateret til dyslipidæmi med øget plasmakoncentration af triglycerider, marginalt øget lavdensitetslipoprotein (LDL)-kolesterol og nedsat HDL-kolesterol [19, 20]. Desuden er koncentrationen af plasminogen-aktivator-inhibitor 1 (PAI-1) øget hos kvinder med PCOS [21]. Forhøjet PAI-1 medfører en øget risiko for kardiovaskulær sygdom. Det skal dog påpeges, at der fortsat er uenighed om, hvorvidt kvinder med PCOS har en øget risiko for at få kardiovaskulær sygdom [21-25]. Patienter med PCOS, der opfylder kriterierne for det metaboliske syndrom, må dog anses for at have en øget risiko for såvel type 2-diabetes som kardiovaskulær sygdom [11].

Behandling

Behandlingen af PCOS har hidtil primært været symptomatisk, rettet mod de kosmetiske gener, blødningsforstyrrelserne og infertiliteten. De senere år har der været tiltagende fokus på behandlinger, der er rettet mod de metaboliske forstyrrelser, så man derved reducerer risikoen for potentielle følgesygdomme, samtidig med at en række af symptomerne ved PCOS behandles. Undersøgelingsprogrammet ved PCOS bør derfor også indeholde komponenter, der fokuserer på kardiovaskulære risikofaktorer og risikoen for udvikling af type 2-diabetes (BMI, livvidde, blodtryk, lipider, fasteplasmaglukose, manglende fysisk aktivitet og rygning)

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Livsstil

Vægtreduktion ved hjælp af en hypokalorisk diæt og regelmæssig motion er hjørnестenen i behandlingen af PCOS og er af afgørende betydning for at reducere udviklingen af følgesygdomme. I adskillige studier er det vist, at et vægttab på blot 5% af initialvægten kan forbedre insulinfølsomheden og øge SHBG-niveauet og derved signifikant nedsætte koncentrationen af de frie androgener i blodet [26]. Det er velkendt, at vægttab og motion har en gunstig effekt på både LDL-kolesterol, triglycerider og HDL-kolesterol, og dette er også dokumenteret hos kvinder med PCOS. Desuden er vægttab vist at kunne inducere spontan ovulation hos op til 90% af de anovulatoriske kvinder med PCOS [26-28]. Denne gunstige effekt er påvist i flere veludvalgte studier af op til seks måneders varighed, men der mangler fortsat studier af længere varighed, før man kan få et realistisk billede af effekten af livsstilsændringer.

P-piller

P-piller har traditionelt været førstevalgspræparater til behandling af menstruationsforstyrrelser, hirsutisme og akne hos PCOS-patienter uden graviditetsønske. P-piller øger SHBG-koncentrationen og nedsætter derved koncentrationen af frit androgen. Desuden medfører p-piller regelmæssig afstødning af endometriet, hvilket forhindrer udvikling af hyperplasi og reducerer risikoen for at få endometrie-cancer. Diane Mite med indhold af et antiandrogent gestagen, cyproteronacetat, har hidtil været det mest anvendte præparat ved hirsutisme og akne, og har vist at reducere hirsutismegraden med op til 50% efter ni måneders behandling [29]. Nyere p-piller med andre gestagener f.eks. drospirenon og desogestrel synes at have samme effekt på de kliniske symptomer og hyperandrogenismen som Diane Mite [30]. P-piller anvendes desuden før fertilitetsbehandling for at øge ovariets følsomhed for gonadotropiner. P-piller, også tredjegenations-p-piller, reducerer dog insulinfølsomheden. I et nyligt case-kontrol-studie blev der dog ikke fundet nogen forskel i plasma-insulin-niveauet under behandling med metformin og Diane Mite [31].

Spironolacton

Spironolacton er en mineralokortikoidantagonist med antiandrogen virkning, der specielt i USA anvendes til behand-

ling af hirsutisme. I flere randomiserede studier er det vist, at spironolacton og Diane Mite er lige effektive ved hirsutisme [32]. Ligesom p-piller har spironolacton ingen effekt på de metaboliske forstyrrelser ved PCOS, og det er usikkert, om spironolacton har effekt på ovulationen.

Metformin

Metformin er det antidiabetikum, der er størst erfaring med i forbindelse med behandling af PCOS, og dets anvendelse er i stigende grad blevet udbredt og accepteret. Metformins primære virkning er hæmning af leverens glukoseproduktion, men også den perifere insulinresistens ved PCOS reduceres, og plasmainsulinkoncentrationen falder. I en metaanalyse er det vist, at metformin øger ovulationsraten i forhold til placebo (odds-ratio (OR) = 3,88) og behandling med en kombination af metformin og clomifen bedrer både ovulationsraten (OR = 4,41) og konceptionsraten (OR = 4,40) i forhold til behandling med clomifen alene [33]. Metformin reducerer både fasteinsulin, blodtryk, LDL-kolesterol og hirsutisme, mens der ikke er dokumenteret effekt på BMI eller talje-hofte-ratio.

Glitazoner

Glitazonerne virker ved at øge insulinfølsomheden i muskelcellen og øger desuden insulinvirkningen perifert ved bl.a. at reducere frie fede syrer (FFA) og tumornekrosefaktor (TNF)- α i blodet, mens adiponektin øges. TNF- α secernerer fra fedtcellen og forværrer insulinresistensen, mens adiponektin øger insulinfølsomheden. Troglitazon var det første glitazon, hvis effekt på PCOS blev undersøgt. I flere studier er det vist, at præparatet har en markant effekt på både ovulationsforstyrrelser, hyperandrogenisme og insulinresistens [34]. Troglitazon er senere blevet trukket tilbage på grund af dets levertoksicitet. Thiazolidinedioner (rosiglitazon og pioglitazon) er glitazonpræparater med samme virkningsmekanisme som troglitazon. Der er udført et enkelt placebokontrolleret studie af to måneders varighed, hvor der hos tidligere clomifenresistente kvinder blev fundet øget ovulationshyppighed under rosiglitazonbehandling alene (56%) og ved behandling med rosiglitazon kombineret med clomifen (77%) end ved placebo (33%). Hos de rosiglitazonbehandlede skete der et signifikant fald i fasteinsulin, en øgning af SHBG og uændret totaltesto-

Tabel 1. Effekten af forskellige behandlinger af polycystisk ovariesyndrom (PCOS) på udvalgte variable.

	Insulin-resistens	Ovulations-rate	Hirsutisme	Akne	Body mass index (BMI)	Triglycerider	Lavdensitetslipoprotein (LDL)-kolesterol
P-piller (indeholdende cyproteronacetat)	↑	↓	↓	↓	→↑	→↑	→↑
Spironolacton	↓	?	↓	↓	→	→	→
Metformin	↓	↑	↓	→	→	↓	→↓
Glitazon	↓	↑	↓	→	↑	↓	↑→
Livsstil	↓	↑	→↓	→↓	↓	↓	↓

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

steron [35]. Det er sandsynligt, at glitazonerne i fremtiden kommer til at indgå i behandlingen af PCOS, men der er behov for flere randomiserede, placebokontrollerede undersøgelser, for at der kan gives retningslinjer om brugen af insulin-sensitizers ved PCOS. I **Tablet 1** er der angivet de forskellige behandlings effekt på udvalgte variable.

Konklusion

Selv om den fundamentale defekt eller abnormitet bag udviklingen af PCOS fortsat er ukendt, er afdækningen af insulinresistens som den væsentligste patofysiologiske abnormitet af stor betydning for forståelsen af denne heterogene sygdom. Fra tidligere at have været en sygdom karakteriseret ved en række kosmetiske gener, menstruationsforstyrrelser og nedsat fertilitet, betragtes PCOS i dag som en sygdom, der er forbundet med en øget risiko for at få alvorlige følgesygdomme såsom type 2-diabetes, sandsynligvis også endometrie-cancer og kardiovaskulær sygdom. Da flere bliver overvægtige og har en livsstil med fysisk inaktivitet, må det forventes, at et stigende antal kvinder i fremtiden vil få PCOS. Det er vigtigt at være opmærksom på PCOS med henblik på tidlig opsporing af sygdommen, således at der gives fornuftige råd om livsstil. Ofte bliver diagnosen ikke stillet, før kvinden søger behandling for infertilitet, formentlig fordi mange af de behandlere, hun har været i kontakt med, ikke har været opmærksomme på, at hirsutisme, akne og uregelmæssige menstruationer kan være forbundet med PCOS. Det er primært alment praktiserende læger, dermatologer, gynækologer, endokrinologer og pædiatere, der ser sygdommen. Det er forsat uvist, hvor tidligt i barndommen PCOS udvikles, men de første erkendelige symptomer er præmatur pubarche, præmatur udvikling af sekundære køns karakterer, forhøjet dehydroepiandrosterone og hyperinsulinæmi. Piger med disse symptomer har en stor risiko for at få PCOS.

Korrespondance: Pernille Fog Svendsen, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling 537, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: pernillefsvendsen@hotmail.com

Antaget: 4. oktober 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Hardiman P, Pillay OS, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003;361:1810-2.
- Wild S, Pierpont T, McKeigue P et al. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol* 2000;52:595-600.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;18:2225-30.
- Ferriman D, Galloway JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1440-7.
- Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:113-6.
- Shoupe D, Kumar DD, Lobo RA. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:588-92.
- Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL et al. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356-9.
- Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisms and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
- Dunaif A, Xia J, Book CB et al. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. *J Clin Invest* 1995;96:801-10.
- Dunaif A, Wu X, Lee A et al. Defects in insulin receptor signalling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281:E392-9.
- Madsbad S, Astrup AA. Fedme, metabolisk syndrom og kardiovaskulær sygdom. *Ugeskr Læger* 2004;166:1561-4.
- Yildirim B, Sabir N, Kaleli B. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in non-obese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79:1358-64.
- Holte J, Bergh T, Gennarelli G et al. The independent effects of polycystic ovary syndrome and obesity on serum concentrations of gonadotropins and sex steroids in premenopausal women. *Clin Endocrinol* 1994;41:473-81.
- Jahanfar S, Eden JA, Nguyen T et al. A twin study of polycystic ovary syndrome and lipids. *Gynecol Endocrinol* 1997;11:111-7.
- Legro RS, Bentley-Lewis R, Driscoll D et al. Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome: association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2128-33.
- Ehrmann DA, Sturis J, Karrison T et al. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to Insulin sensitivity and family history of diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995;96:520-7.
- Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC et al. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-9.
- Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1954-1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992;57:505-13.
- Dejager S, Pichard C, Giral P et al. Smaller LDL-particle size in women with polycystic ovary syndrome compared to controls. *Clin Endocrinol* 2001;54:455-62.
- Pirwany IR, Fleming R, Greer IA et al. Lipids and lipoprotein subfractions in women with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters. *Clin Endocrinol* 2001;54:447-53.
- Sampson M, Kong C, Patel A et al. Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1996;45:623-9.
- Guzick DS, Talbott EO, Sutton-Tyrrell K et al. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1224-9.
- Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1997;126:32-5.
- Dahlgren E, Janson PO, Johansson S et al. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71:599-604.
- Wild S, Pierpont T, Jacobs H et al. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil* 2000;3:101-5.
- Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Seppala M et al. Diet-induced changes in sex hormone binding globulin and free testosterone in women with normal or polycystic ovaries: correlation with serum insulin and insulin like growth factor-1. *Clin Endocrinol* 1989;31:757-63.
- Guzick DS, Wing R, Smith D et al. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil Steril* 1994;61:598-604.
- Clark AM, Thornley B, Tomlinson L et al. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Human Reprod* 1998;13:1502-5.
- Sarih Y, Diber S, Kelestimur F. Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2001;75:496-500.
- Mastorakos G, Koliopoulos C, Creatas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil Steril* 2002;77:919-27.
- Harborne L, Fleming R, Lyall H et al. Metformin or antiandrogen in the treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4116-23.
- Spritzer PM, Lisboa KO, Lhullier F et al. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. *Clin Endocrinol* 2000;52:587-94.
- Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2002;327:951-5.
- Azziz E, Ehrmann D, Legro RS et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1626-32.
- Ghazeei G, Kutteh WH, Bryer-Ash M et al. Effect of rosiglitazone on spontaneous and clomiphene citrate-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79:562-6.