

# Polycystisk ovariesyndrom

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Mai 2003 kom amerikanske og europeiske eksperter frem til konsensus når det gjelder kriteriene for diagnosen polycystisk ovariesyndrom. Konsensus betyr at man fra nå av kan forske på syndromet ut fra de samme kriteriene, noe som innebærer nye muligheter for økt kunnskap om det.

**Materiale og metode.** Denne artikkelen er basert på søk i PubMed/Medline og egen klinisk erfaring. Spesielt er det referert til nyere artikler.

**Resultater og diskusjon.** Basert på foreliggende kunnskap, vet man at kvinner med polycystisk ovariesyndrom har økt risiko for overvekt, insulinresistens, type 2-diabetes, hjerte- og karsykdommer og sannsynligvis visse former for cancer. Behandlingen av lidelsen bør derfor ikke bare være symptomatisk og rettet mot eksisterende plager. I tillegg bør langsiktige tiltak av forebyggende karakter iverksettes. Denne forandringen i behandlingsstrategi innebærer en stor utfordring for den enkelte lege. Diagnosen bør stilles i samarbeid mellom fastlege og gynekolog. En forutsetning for optimal behandling av kvinner med syndromet er at fastlege og gynekolog setter seg inn i kriteriene, stiller diagnosen tidlig, informerer kvinnen og at fastlege og pasient i fellesskap kommer frem til en oppfølgingsstrategi.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

## Erling Ekerhovd

*erling.ekerhovd@helse-forde.no*  
Kvinneklinikken  
Førde sentralsjukehus  
6807 Førde

Polycystisk ovariesyndrom er den vanligste endokrine forstyrrelsen hos kvinner. Mer enn 5 % av alle kvinner i fertil alder har syndromet. Etiologien er ikke klarlagt, men kvinner med lidelsen utgjør en heterogen gruppe, både klinisk og biokjemisk.

De siste 10–15 årene er man blitt oppmerksom på at kvinner med polycystisk ovariesyndrom har økt risiko for visse sykdommer. For å kunne forebygge sykdom er det viktig å stille diagnosen tidlig, uten samtidig å sykkeliggjøre pasienten.

Frem til nylig har man anvendt ulike kriterier for diagnosen, noe som har vanskeliggjort klinisk forskning, epidemiologiske studier og behandling. Denne artikkelen har som mål å gi et kort historisk tilbakeblikk på syndromet, forklare hvordan diagnosen stilles, informere om sykdomsrisiko samt å se på hva som kan gjøres for å redusere denne.

## Historikk

Polycystisk ovariesyndrom ble første gang beskrevet i 1935 av Irving F. Stein og Michael L. Leventhal. Syndromet ble lenge kalt Stein-Leventhals syndrom.

Utover 1970-tallet ble det fokusert mye på endokrine kriterier som høyt serumnivå av luteiniserende hormon (LH) og forhøyet ratio av LH og follikkelstimulerende hormon (FSH) (1). Høye konsentrasjoner av luteiniserende hormon, testosteron og androstendion, i tillegg til lavt eller normalt FSH-nivå, ble lenge sett på som en endokrin profil mange mente var diagnostisk for polycystisk ovariesyndrom (2). Senere har det vist seg at cirka 60 % av alle kvinner med syndromet har høye LH-verdier, og opp mot 95 % av kvinnene har forhøyet LH/FSH-ratio sammenliknet med normalpopulasjonen.

Introduksjonen av ultralyd gjorde at det diagnostiske fokus ble flyttet til karakteristiske ultralydfunn av ovariene. Man kom frem til at typiske ovarier hos kvinner med polycystisk ovariesyndrom hadde økt mengde stroma sentralt, hadde større volum enn normale ovarier og at minst ti follikler med en diameter på 2–8 mm i ett plan kunne ses med ultralyd. I tillegg var folliklene lokalisert perifert, som «perler på en snor.» Det ble

den gang påstått at ultralydkriterier alene var tilstrekkelig for å stille diagnosen. I denne sammenheng ble syndromet feilaktig benevnt PCO (polycystic ovary) eller PCOD (polycystic ovarian disease), navn som helt så bort fra endokrine forhold. Det har siden vist seg at cirka 20 % av alle kvinner i en normalpopulasjon har polycystiske ovarier.

Ved den internasjonale konferansen om polycystisk ovariesyndrom i 1990 ved National Institutes of Health (NIH) i Bethesda, Maryland, USA, lyktes man ikke å oppnå konsensus når det gjaldt diagnostiske kriterier. Man kom imidlertid frem til anbefalte kriterier, basert på hva majoriteten av møtedeltakerne svarte i en spørreundersøkelse (3). Kriteriene omfattet kliniske og/eller biokjemiske tegn på hyperandrogenisme, kronisk anovulasjon, i tillegg til eksklusjon av differensialdiagnostiske lidelser. Det viste seg imidlertid snart at syndromet omfatter et bredere spektrum av symptomer og tegn enn det majoriteten av deltakerne ved konferansen i Maryland hadde svart i spørreundersøkelsen.

## Diagnosen

Konsensus for diagnosen ble først oppnådd i mai 2003 da amerikanske og europeiske forskere i regi av American Society for Reproductive Medicine (ASRM) og European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) møttes i Rotterdam, Nederland (4) (tab 1). Rotterdam-konsensusen slår fast at polycystisk ovariesyndrom skyldes ovarial dysfunksjon og at kardinaltegnene er hyperandrogenisme og ovarier med polycystisk morfologi. Vanlige anamnestiske og kliniske manifestasjoner er oligomenoré/amenoré, hyperandrogenisme og overvekt. Det er viktig å merke seg at en del kvinner med syndromet har normale, regelmessige menstruasjonssyklusser. For å

## ! Hovedbudskap

- Allmennleger og gynekologer bør sette seg inn i de nye reviderte kriteriene for polycystisk ovariesyndrom
- Diagnosen bør stilles i samarbeid mellom allmennlege og gynekolog
- Ikke bare kortsiktig, symptomatisk behandling, men også langsiktige forebyggende tiltak bør iverksettes hos kvinner med polycystisk ovariesyndrom

**Tabell 1** Reviderte diagnostiske kriterier for diagnosen polycystisk ovariesyndrom (Minst to av de tre kriteriene må være oppfylte)

1 Oligo- eller anovulasjon
2 Kliniske og/eller biokjemiske tegn på hyperandrogenisme
3 Polycystiske ovarier (minst ett ovarium skal ha polycystisk morfologi)
Eksklusjon av andre lidelser (medfødt binyrehyperplasi, androgenproduserende tumor, Cushings syndrom)

**Tabell 2** Kriterier for det metabolske syndromet hos kvinner med polycystisk ovariesyndrom (Minst tre av de fem kriteriene må være oppfylte). Basert på Rotterdam-konsensusen om polycystisk ovariesyndrom (4)

Risikofaktor	Risikonivå
1 Abdominal fedme (midjeomkrets)	> 88 cm
2 Triglyserider	≥ 150 mg/dl
3 HDL	< 50 mg/dl
4 Blodtrykk	≥ 130/≥ 85 mm Hg
5 Fastende glukose og totimers glukose ved oral glukosebelastningstest	110–126 mg/dl Totimers glukose: 140–199 mg/dl

stille diagnosen må minst to av de tre kriteriene være oppfylte (tab 1). Dessuten er polycystisk ovariesyndrom en eksklusjonsdiagnose, selv om differensialdiagnosene er sjeldne.

Klinisk hyperandrogenisme kan omfatte hirsutisme, akne eller androgen alopeci. Alle disse kjennetegnene har sine klare diagnostiske begrensninger. Forekomst av eventuell hirsutisme er basert på en subjektiv bedømmelse, ettersom generelt aksepterte standardiserte metoder for å stille diagnosen hirsutisme ikke foreligger. Når det gjelder akne og androgen alopeci vet man i liten grad om disse representerer uttrykk for høyt androgennivå (5). Hyperandrogenisme i form av hyperandrogenemi kan biokjemisk påvises ved å måle serumnivå av fritt testosteron eller total testosteron og SHBG (sex hormone binding globulin) for beregning av FAI (free androgen index) (6, 7). Imidlertid er måling av disse hormonene av liten klinisk betydning, blant annet på grunn av store interindividuelle variasjoner.

Polycystiske ovarier diagnostiseres ved hjelp av vaginal ultralyd. Ideelt sett bør ultralydundersøkelsen utføres syklusdag 2–5, det vil si når ovariene normalt sett befinner seg i en stille fase. For at et ovarium kan beskrives som polycystisk må det ha 12 eller flere antrale follikler med en gjennomsnittlig diameter på 2–9 mm ved undersøkelse i minst to av tre plan (longitudinalt, transversalt og anteroposteriort plan), og/eller et volum på mer enn 10 cm<sup>3</sup> (8). Det er viktig å merke seg at man nå ikke legger vekt på morfologiske forhold som perifer distribusjon av follikler, økt sentralt strømvolum og sentral ekkogenisitet. Ett polycystisk ovarium er nok som diagnostisk kriterium. Ovarialt volum beregnes ut fra formelen 0,523 × longitudinell × transversal × anteroposterior diameter. Definisjonen polycystisk ovarium omfatter ikke kvinner som anvender p-piller, ettersom p-piller vil kunne endre ovarienes morfologi og redusere ovarienes volum. Dersom man ved undersøkelsen finner en dominerende follikkel (>10 mm), corpus luteum-cyste, en annen type ovarialcyste eller ovarial patologi, bør undersøkelsen gjentas på et tidspunkt da disse funnene ikke er til stede.

### Utredning

Det foreligger ingen konsensus for hva utredningen av mistenkt polycystisk ovariesyndrom skal omfatte. Anamnesen bør inneholde informasjon om menstruasjonsmønster, problem med økt behåring/akne, vektforandringer og eventuelle graviditeter/graviditetsønsker. Ved klinisk undersøkelse bør man merke seg om det foreligger hirsutisme eller akne og i tillegg regne ut kvinnens kroppsmasseindeks.

Aktuelle blodprøver er prolaktin og follikkelstimulerende hormon. Et forhøyet nivå av luteiniserende hormon inngår ikke som et kriterium for diagnosen polycystisk ovariesyndrom. Rotterdam-møtet konkluderte i stedet med at LH-nivået er en nyttig sekundær parameter (4).

Kvinner som tar kontakt for ufrivillig barnløshet bør i tillegg måle serumverdi av fritt tyroksin (FT4) og thyroideastimulerende hormon (TSH) for å få vurdert stoffskifte. Påvisning av spontane ovulasjoner kan enkelt avgjøres ved måling av serum progesteron, eventuelt i kombinasjon med vaginal ultralyd av ovariene. Diagnosen polycystisk ovariesyndrom bør stilles i et samarbeid mellom fastlege og gynekolog, der fastlegen innhenter anamnesticke opplysninger og rekvirerer blodprøver, mens gynekologen gjør gynekologisk undersøkelse og vaginal ultralydundersøkelse. Når diagnosen er stilt, bør fastlegen ha oppfølgingen av pasienten.

Kvinner med lidelsen har varierende grad av insulinresistens, noe som spiller en ve-

sentlig rolle i patogenesen. Per i dag finnes ikke eksakte tester for å påvise insulinresistens, og den kliniske betydningen av slike tester er usikker. I stedet har man oppnådd konsensus når det gjelder kriterier for det metabolske syndromet hos kvinner med polycystisk ovariesyndrom (tab 2). Disse kriteriene inneholder komponenter relatert til insulinresistens, som blant annet abdominal fedme, hypertensjon, fastende blodsukker-nivå og dyslipidemi. I tillegg er WHO-kriteriene for redusert glukosetoleranse, der man måler fastende glukose og glukosenivå to timer etter inntak av 75 gram glukose per os, inkludert som et eget kriterium for det metabolske syndromet.

### Medisinske konsekvenser

Bruk av ulike kriterier for diagnosen polycystisk ovariesyndrom har gjort det vanskelig å sammenlikne studier hos kvinner med lidelsen. I tillegg har syndromets heterogene presentasjon vanskeliggjort vurderingen av årsaksforhold knyttet til sykdom og død. Selv om data er ufullstendige og store prospektive multiserstudier ikke er gjennomført, er det klart at kvinner med syndromet har økt risiko for visse sykdommer.

Ufrivillig barnløshet er vanlig hos disse kvinnene. Det skyldes i hovedsak oligo/anovulasjon. Ved oppnådd graviditet har kvinner med syndromet dessuten økt risiko for spontanabort (9). Frekvens av spontanabort er over dobbelt så høy som hos gjennomsnittet av gravide kvinner i samme aldersgruppe. Årsaken til den høye frekvensen av spontanabort hos kvinner med polycystisk ovariesyndrom er ukjent, men hypoteser relatert til ugunstige forhold som høyt LH-nivå, utilstrekkelig progesteronsekresjon, dårlig oocyttkvalitet og ikke-optimalt endometrium har vært presentert (10). Minst halvparten av alle kvinner med lidelsen er overvektige, noe som også øker risikoen for spontanabort. Dessuten er det en overhyppighet av svangerskapskomplikasjoner, som svangerskapsdiabetes, preeklampsi, prematur fødsel og intrauterin fosterdød. I tillegg er perinatal mortalitet mer enn 50% forhøyet sammenliknet med normalpopulasjonen.

Kombinasjonen av høye nivå av triglyserider, VLDL og LDL og samtidig lavt nivå av HDL øker risikoen for kardiovaskulær sykdom. Kvinner med polycystisk ovariesyndrom har i tillegg ofte høye konsentrasjoner av plasminogenaktivator-inhibitor 1, en potent inhibitor av fibrinolysen som har vist seg å øke risikoen for hjerteinfarkt (11). Kombinasjonen av dyslipidemi, insulinresistens og overvekt er faktorer som klart øker risikoen for kardiovaskulær sykdom. Både invasive og ikke-invasive studier har vist at prematur aterosklerose foreligger i større grad hos kvinner med polycystisk ovariesyndrom enn hos kontrollgrupper (12). Göteborg-studien, som var en stor prospektiv observasjonsstudie, viste at abdominal fedme og høyt nivå av triglyserider

øker risikoen for hjerteinfarkt (13). En risikofaktoranalyse basert på denne studien viste at kvinner med polycystisk ovariesyndrom har cirka sju ganger så høy risiko for hjerteinfarkt som normalpopulasjonen av kvinner (14). Det er også viktig å merke seg at selv om hypertensjon er uvanlig hos unge kvinner med lidelsen, vil en stor del av disse kvinnene allerede ved 50-årsalderen ha utviklet høyt blodtrykk. I Göteborg-studien hadde cirka 40 % av kvinnene høyt blodtrykk ved perimenopause (15).

Kvinner med syndromet har 3–7 ganger så høy risiko for å bli rammet av type 2-diabetes som gjennomsnittet (15, 16). En studie viste en forekomst av type 2-diabetes på 7,5 % hos kvinner med polycystisk ovariesyndrom i fertil alder (16). Forekomsten var derimot redusert til 1,5 % hos normalvektige kvinner i samme aldersgruppe, en forekomst som var cirka tre ganger så høy som hos normalpopulasjonen i denne aldersgruppen. Det er også viktig å merke seg at prevalensen av type 1-diabetes ser ut til å være høyere hos kvinner med polycystisk ovariesyndrom enn i befolkningen generelt (12). Komplikasjoner relatert til diabetes mellitus er velkjente. Den høye forekomsten av diabetes mellitus hos unge kvinner med polycystisk ovariesyndrom gjør at disse kvinnene bør undersøkes rutinemessig.

Når det gjelder risikoen for maligne sykdommer, er foreliggende data ufullstendige. Dessuten er det usikkerhet om polycystisk ovariesyndrom per se øker risikoen for visse kreftformer. Det er klart at uavhengige faktorer som for eksempel overvekt og barnløshet har betydning for utvikling av visse kreftformer, samtidig som disse faktorene er vanlige hos kvinner med syndromet.

Kvinner med polycystisk ovariesyndrom har økt risiko for endometrie-cancer (17, 18). Kronisk østrogenstimulering av endometriet uten bortfallsblødninger ser ut til å være den viktigste faktoren til endometrie-cancer hos denne pasientgruppen. Man vet også at kvinnene med syndromet ofte har høye serumnivå av androstenedion. Høyt androstenedionnivå ser ut til å øke risikoen for endometrie-cancer med 3,6 og 2,8 ganger hos henholdsvis pre- og postmenopausale kvinner (17). Ellers ser det ut til at faktorer som barnløshet, overvekt, hypertensjon, diabetes mellitus og sen menopause er relatert til utvikling av endometrie-cancer (18).

Det er også mistanke om at kvinner med polycystisk ovariesyndrom har økt risiko for ovarialcancer sammenliknet med normalpopulasjonen (19). Når det gjelder denne gruppen kvinner, er det interessant å merke seg at risikoen ser ut til å være størst hos dem som ikke er kraftig overvektige og/eller ikke har brukt p-piller. Dette forholdet kan forklares ut fra at et høyt antall ovulasjoner ser ut til å øke risikoen for ovarialcancer, mens oligo-/anovulasjon har en beskyttende effekt. Barnløshet øker også risikoen for ovarialcancer. Kompliserende forhold hos man-

**Tabell 3** Noen behandlingsalternativer av symptomer ved polycystisk ovariesyndrom

Symptomer	Behandling
Menstruasjonsforstyrrelse	P-piller Syklisk gestagen Hormonspiral Metformin?
Infertilitet pga. anovulasjon	Klomifensitrat Gonadotropin In vitro-fertilisering Diatermi eller laserbehandling Metformin?
Hirsutisme	Spirolaktone Cyproteronacetat + etinyløstradiol
Overvekt/fedme	Kostholdsveiledning Mosjon Metformin? Orlistat

ge kvinner med syndromet er høye lokale nivå av visse hormoner, vekstfaktorer og cytokiner, som alle øker risikoen for malign transformasjon i ovariene (20). Overvekt ser også ut til å være en disponerende faktor for ovarialcancer. Data når det gjelder ovarialcancer er imidlertid usikre, og i visse studier har man ikke sett tegn til økt risiko for ovarialcancer hos kvinner med polycystisk ovariesyndrom (21).

Overvekt, hyperandrogenisme og barnløshet er alle risikofaktorer for brystkreft. På tross av at mange kvinner med polycystisk ovariesyndrom har en høyrisikoprofil for brystkreft, ser det ikke ut til at syndromet i seg selv er assosiert med økt risiko for brystkreft (22). Imidlertid viste en engelsk kohortstudie at brystkreft var den vanligste dødsårsaken hos kvinner med polycystisk ovariesyndrom med en relativ risiko på 1,48 (21). Data er derfor usikre når det gjelder syndromet og risiko for brystkreft.

### Behandling

Den første kontakten fastlegen ofte har med en kvinne med polycystisk ovariesyndrom er når hun som tenåring kommer på grunn av blødningsforstyrrelser/uteblitt menstruasjon, uønsket hårvekst eller ønske om prevensjon. Allerede på dette tidspunkt er det viktig å gjøre en utredning for å bekrefte eller avkreft om kvinnen har syndromet. Et samarbeid mellom fastlege og gynekolog, der fastlegen initialt gjør klinisk undersøkelse og tar blodprøver, mens gynekologen utfører gynekologisk undersøkelse og vaginal ultralydundersøkelse er det optimale. Om det viser seg at kvinnen har syndromet, bør hun informeres om det og få veiledning i forebyggende tiltak, spesielt når det gjelder overvekt. Livsstilsendringer som forhindrer utvikling av overvekt vil sannsynligvis ha større helsemessig gevinst enn medisiner for ulike lidelser knyttet til lidelsen (tab 3). Samtidig vil endringer i livsstil kunne legge grunnlaget for en bedre livskvalitet. Det er følgelig ikke det beste

for kvinnen om hun bare blir satt på p-piller mot menstruasjonsforstyrrelser eller uønsket hårvekst uten at hun blir utredet. Manglende utredning vil kunne øke risikoen for blant annet overvekt, infertilitet, diabetes og hjerte/karsykdommer.

Hos overvektige kvinner med syndromet er vektreduksjon av største betydning, noe som igjen vil kunne korrigere hormonell og metabolsk ubalanse, fremme spontane ovulasjoner og øke sjansen for regelmessige menstruasjoner (23).

P-piller er effektive for behandling av menstruasjonsforstyrrelser. En del moderne p-piller øker dessuten nivået av HDL og har en forebyggende effekt når det gjelder endometriehyperplasi, endometrie-cancer og ovarialcancer. Dessuten øker p-piller konsentrasjonen av serum-SHBG samtidig som de hemmer sekresjonen av androgen, noe som medfører at serumnivået av fritt testosteron synker. Dette vil igjen kunne ha positiv effekt når det gjelder hirsutisme. Imidlertid er det viktig å merke seg at p-piller av kombinasjonstypen øker insulinresistensen. Den kliniske betydningen av denne biokjemiske effekten er usikker.

Kvinner med polycystisk ovariesyndrom og infertilitetsproblem bør på et tidlig tidspunkt henvises til spesialist for utredning og behandling. Som for alle ufrivillig barnløse bør fertilitetsutredningen skje etter moderne prinsipper, det vil si at den gjennomføres i løpet av en kort tidsperiode med minimal anvendelse av invasive metoder (24). Man må ikke glemme at kvinnens alder er den viktigste prognostiske faktor når det gjelder å oppnå vellykket graviditet (25).

Et mål ved enhver behandling av syndromet må også være å forebygge negative langtidseffekter, som diabetes, hjerte- og karsykdom og kreft. Fastlege og pasient bør derfor komme frem til individuelle oppfølgingsrutiner (26, 27). Ved disse kontrollene bør man måle kroppsmasseindeks og blodtrykk. Dessuten bør blodprøver for vurdering av lipoproteinnivå og diabetes inngå. Det er vik-

tig å merke seg at måling av fastende serumglukose ikke er en egnet prøve for å påvise diabetes hos kvinner med polycystisk ovariesyndrom (28). Amerikanske studier har vist at mens de fleste kvinner med lidelsen har normale fastende serumglukosenivå, har opp mot 30 % av kvinnene redusert glukosetoleranse og 8–10 % har udiagnostisert diabetes mellitus ved glukosebelastningstest (26). Urinprøve for å utelukke glukosuri bør tas rutinemessig.

De siste årene har nye medikamenter, som for eksempel antidiabetika, blitt tatt i bruk ved syndromet. Spesielt har metformin vist en gunstig effekt, med resultat at kvinner har fått regelmessige menstruasjoner og spontane ovulasjoner (26). Selv om flere studier har vist oppmuntrende resultater, vet vi lite om langtidseffekt av medikamentet. Interessant i denne sammenheng er langtidsresultater når det gjelder «gamle» behandlingsmetoder som kilereseksjon og elektrokauterisering av ovariene. Her har flere studier, inkludert norske studier, vist svært positive resultater over tid både når det gjelder fertilitet og endokrine forhold (29, 30). Kvinner med polycystisk ovariesyndrom som har gjennomgått kilereseksjon ser dessuten ut til å ha samme forventet levealder som normalpopulasjonen (21).

*Manuskriptet ble godkjent 6.4. 2005.*

#### Litteratur

- van Santbrink EJ, Hop WC, Fauser BC. Classification of normogonadotropin infertility: polycystic ovaries diagnosed by ultrasound versus endocrine characteristic of PCOS. *Fertil Steril* 1997; 67: 452–8.
- Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853–61.
- Zadwadowski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome; towards a rational approach. I: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F et al, red. *Polycystic ovary syndrome*. Boston, MA: Blackwell Scientific, 1992: 377–84.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus work shop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19–25.
- Slayden SM, Moran C, Sams WM et al. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertil Steril* 2001; 75: 889–92.
- Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3666–72.
- Cibula D, Hill M, Starka L. The best correlation for the new index of hyperandrogenism with the grade of increased hair. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 405–8.
- Balen A. Ovulation induction for polycystic ovary syndrome. *Hum Fertil (Camb)* 2003; 3: 106–11.
- Sagle M, Bishop K, Ridley N. Recurrent early miscarriage and polycystic ovaries. *Br Med J* 1988; 297: 1027–8.
- Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): Arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1897–9.
- Hopkinson ZE, Satter N, Fleming R et al. Polycystic ovarian syndrome: the metabolic syndrome comes to gynecology. *BMJ* 1998; 317: 329–32.
- Wild RA. Long-term health consequences of PCOS. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 231–41.
- Bengtsson C, Björkelund C, Lapidus L et al. Association of serum lipid concentrations and obesity with mortality in women: 20 year follow up of participants in prospective population study in Gothenburg, Sweden. *BMJ* 1993; 307: 1385–8.
- Dahlgren E, Janson PO, Johansson S et al. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 559–604.
- Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G 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: 505–13.
- 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, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 165–9.
- Potischman N, Hoover RN, Brinton LA et al. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1127–35.
- Niwa K, Imai A, Hashimoto M et al. A case-control study of uterine endometrial cancer of pre- and post-menopausal women. *Oncol Rep* 2000; 7: 89–9.
- Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E et al. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 554–9.
- Riman T, Persson I, Nilsson S. Hormonal aspects of epithelial ovarian cancer: review of epidemiological evidence. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 695–707.
- Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ et al. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 581–6.
- Andersson KE, Sellers TA, Chen PL et al. Association of Stein-Leventhal syndrome with incidence of postmenopausal breast carcinoma in a large prospective study of women in Iowa. *Cancer* 1997; 79: 494–9.
- Clark AM, Ledger W, Galletly C et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 1995; 10: 2705–12.
- Ekerhovd E, Fried G, Granberg S. An ultrasound-based approach to the assessment of infertility, including the evaluation of tubal patency. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 13–28.
- Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 320: 1708–12.
- Guzick DS. Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 181–93.
- ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1389–402.
- Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC et al. Prevalence and predictors of risk of 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: 165–9.
- Gjønnæss H. Late endocrine effects of ovarian electrocautery in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998; 69: 697–701.
- Lunde O, Djøseland O, Grøttum P. Polycystic ovarian syndrome: a follow-up study on fertility and menstrual patterns in 149 patients 15–25 years after ovarian wedge resection. *Hum Reprod* 2001; 16: 1479–85.