

Fysisk træning hjælper også normalvægtige kvinder med polycystisk ovariesyndrom

Helene Bisgaard & Flemming Dela

STATUSARTIKEL

Xlab, Biomedicinsk Institut, Københavns Universitet

Ugeskr Læger
2017;179:VI1160777

Polycystisk ovariesyndrom (PCOS) er en endokrin tilstand, der forekommer hos 12-21% af kvinder i den fertile alder [1]. Det er således den mest prævalente endokrine forstyrrelse hos præmenopausale kvinder og den hyppigste årsag til ovulationsforstyrrelser, anovulatorisk infertilitet og hyperandrogenisme [2]. PCOS er ikke bare et problem for kvindens reproduktionsevne, tilstanden er også associeret til flere kardiovaskulære risikofaktorer som insulinresistens (IR), hypertension, dyslipidæmi og endotel dysfunktion, uafhængigt af BMI [3]. IR spiller en vigtig rolle i PCOS-patogenesen [4], og selv hos de godt 40% af kvinderne, der er normalvægtige, forekommer IR hos 75% [5]. Dette gør IR til et relativt større problem hos normalvægtige med PCOS end hos overvægtige med PCOS. Den høje forekomst af IR er samstemmende med, at der i en metaanalyse [6] er fundet 4,4 (oddsratio; 95% konfidens-interval: 4,1-4,8) gange øget risiko for, at der udvikles type 2-diabetes mellitus hos kvinder med PCOS, efter at der er korrigeret for BMI.

Effekten af fysisk træning ved PCOS er primært undersøgt hos overvægtige. Her har man fundet, at 12-24 ugers aerob træning ved moderat intensitet medfører signifikant øget insulinsensitivitet, forbedrede parametre for hyperandrogenisme og øget menstruationsfrekvens, selv med et minimalt væggtab [7, 8]. Dette har ført til, at fysisk træning/aktivitet i mindst 150 minutter/uge anbefales hos overvægtige med PCOS i Australian Alliance evidensbaserede guidelines [9]; det svarer næsten til 30 min om dagen og i øvrigt til Sundhedsstyrelsens generelle anbefalinger til hele befolkningen.

I de danske guidelines fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi [10] er livsstilsintervention også en væsentlig hjørnesteen i behandlingen af overvægtige med PCOS, men det er ikke helt så direkte adresseret til de normalvægtige. Årsagen er, at der er meget sparsom evidens hos denne gruppe, og anbefalingerne går derfor primært på, at normalvægtige bør være fysisk aktive for at undgå overvægt. Formålet med denne artikel er på baggrund af nyere randomiserede kontrollerede undersøgelser (RCT'er), hvor der i højere grad end tidligere indgår normalvægtige med PCOS (Tabel 1), at se på, om træning også forbedrer PCOS-billedet hos den meget store gruppe af normalvægtige kvinder.

DE DIAGNOSTISKE KRITERIER FOR POLYCYSTISK OVARIESYNDROM

PCOS er karakteriseret ved et bredt spektrum af symptomer og tegn jf. de internationalt anvendte Rotterdamkriterier (Tabel 2), hvor diagnosen stilles ved tilstedeværelse af to af de tre kardinalsymptomer: biokemisk/klinisk hyperandrogenisme, oligomenoré/anovulation og polycystiske ovarier med samtidig udelukkelse af anden årsag til kvindens symptomer [15]. Således er PCOS-populationen meget heterogen også med hensyn til den kliniske fænotype, der kan omfatte anovulation og hirsutisme samt evt. være ledsaget af akne, androgen alopeci og, i svære tilfælde af IR, acanthosis nigricans [2]. Den psykosocialt invaliderende klinik, der er mest udtalt ved samtidig overvægt, angives af kvinder med PCOS som den primære årsag til dårligere livskvalitet og lavere selvverd end hos raske, ligesom der er en højere forekomst af depression end hos raske kontrolpersoner i *quality of life*-undersøgelser [16].

INSULINRESISTENS OG PATOGENESE FOR POLYCYSTISK OVARIESYNDROM

Udviklingen af IR ved PCOS er kun delvist belyst. Blandt andet er det foreslået, at der er tale om en genetisk defekt i insulinsignaleringskaskaden, fysisk inaktivitet og androgen fedtfordeling med en øget mængde visceralt fedt, der ved frigivelse af frie fede syrer via venøs drænage gennem portårssystemet medfører hepatisk IR (Figur 1) [4, 17]. Ifølge nyere undersøgelser

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Polycystisk ovariesyndrom (PCOS) er den hyppigste årsag til anovulatorisk infertilitet og hyperandrogenisme hos kvinder i den fertile alder. Samtidig er der en øget forekomst af kardiovaskulære risikofaktorer, bl.a. insulinresistens, uanset BMI.
- ▶ Nyere randomiserede, kontrollerede undersøgelser tyder på, at træning kan forbedre insulinsensitiviteten, menstruationsfrekvensen og androgenprofilen hos normal- og overvægtige med PCOS, uden at der samtidig sker et væggtab.
- ▶ Ved kontakt til sundhedsvæsenet bør normalvægtige kvinder med PCOS derfor også motiveres til regelmæssig træning, selvom målet ikke er væggtab.

[18] er der snarere tale om en større lipolytisk aktivitet i det viscerale fedt frem for øget visceral fedtcellestørrelse hos kvinder med PCOS. Som kompensatorisk respons på IR opstår en hyperinsulinæmisk tilstand, der er central for PCOS-patogenesen, fordi øget insulin i plasma stimulerer ovarierne thecaceller til at danne mere androgen og samtidig nedsætter produktionen af kønshormonbindende globulin (SHBG) i leveren, hvilket øger mængden af frit cirkulerende androgen (Figur 1) [4, 17]. Dette korrelerer godt med, at metforminbehandling reducerer koncentrationen af total og frit S-testosteron, selv hos slanke kvinder med PCOS [19], idet metformin øger insulinfølsomheden, hvilket sekundært sænker insuliniveauet i plasma [20]. Metforminbehandling kan reducere mængden af uønsket hårvækst og forbedre ovulationsraten og blødningsmønstret ved PCOS [20] og anvendes derfor ofte som supplement til livsstilsintervention hos overvægtige eller hos normalvægtige med nedsat glukosetolerans, hvor vægttab ikke er i fokus.

TRÆNING HOS NORMALVÆGTIGE MED POLYCYSTISK OVARIESYNDROM

For nuværende er vi kun bekendt med et enkelt studie af *Turan et al* [12], hvor man har undersøgt træning som intervention hos kvinder, der havde PCOS og et BMI under 25 kg/m². Interventionen var af otte ugers varighed og bestod af lige dele aerob træning med moderat-høj intensitet og styrketræning (Tabel 1). Forfatterne så primært på den metaboliske profil og fandt, at der sammenlignet med en alders- og BMI-matchet PCOS-kontrolgruppe, var et signifikant fald i fastebloodglukoseniveau ($p = 0,01$), fasteinsuliniveau ($p = 0,001$) og IR målt ved homøostasemodellen (HOMA-IR) ($p < 0,001$). Samtidig var der en signifikant reduktion og normalisering af cykluslængden fra 48 til 27 dage ($p = 0,04$). Denne association mellem træning og forbedret menstruationsfrekvens har man også set hos overvægtige kvinder, der var infertile og havde PCOS og som genvandt ovulation efter seks måneders træning, uden samtidigt vægttab [8]. Dette er en væsentlig pointe, fordi et vægttab på 5-10% alene medfører, at infertile overvægtige kvinder opnår en normal menstruationscyklus [21], ligesom der ses en øget fertilitetsrate, når overvægtige kvinder med PCOS taber sig, hvad end det er efter træning [22] eller en hypokalorisk diæt [23]. Der findes endnu ikke længerevarende prospektive studier, hvor man undersøger, om træning og forbedret insulinfølsomhed øger antallet af fødsler af levende børn hos normalvægtige med PCOS. Selv ved livsstilsintervention og vægttab er der ofte stadig behov for supplerende fertilitetsbehandling hos kvinder med PCOS [10], og kortere menstruationsintervaller er altså ikke en garanti for øget fertilitet.

I studiet af *Turan et al* [12] er der, som i de fleste

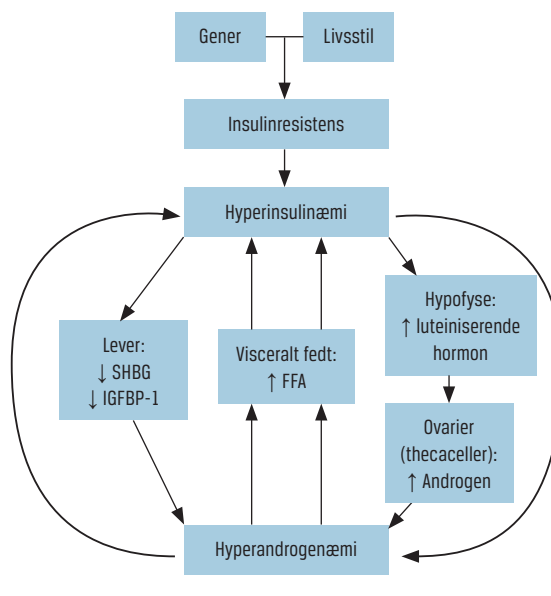


Et træningsprogram bestående af kombineret konditions- og styrketræning kan bl.a. øge menstruationsfrekvensen hos helt slanke kvinder med polycystisk ovariesyndrom. (Foto: Google).

andre træningsstudier med kvinder med PCOS, anvendt HOMA-IR til detektion af insulinfølsomheden efter træning, hvorved IR estimeres ud fra balancen mellem den hepatiske glukoseproduktion og insulinproduktionen fra betacellerne i pancreas. Den metode afspejler således kun ændringen i den hepatiske IR og er suboptimal i forhold til den mere komplekse guldstandardmetode, hyperinsulinæmisk euglykæmisk clamp, hvor IR detekteres på helkropsniveau [24]. Der er dog en vis sammenhæng mellem de to metoder [25]. Hepatisk insulinfølsomhed afhænger som tidligere nævnt af dræningen af frie fede syrer fra det viscerale fedt gennem portåresystemet. En forklaring på, at de

FIGUR 1

»Den onde cirkel« i patogenesen for polycystisk ovariesyndrom: Hyperinsulinæmi kompensatorisk til insulinresistens bidrager til hyperandrogenæmi direkte ved stimulation af androgenproduktionen i ovariets thecaceller og indirekte ved dannelse af kønshormonbindende globulin (SHBG) og insulinlignende væksthormonbindende protein (IGFBP-1) i leveren. Lipolyse af visceralt fedt til frie fede syrer (FFA) medfører hepatiske insulinresistens og hyperinsulinæmi, som igen vedligeholder et højt androgenspejl [13].



TABEL 1

Træningsstudier hos kvinder med polycystisk ovariesyndrom.

Reference	Design	PCOS-kriterier	BMI, kg/m ² , mean ± SEM	n	Intervention	Sammenligning
Orio et al, 2016 [11]	RCT	Rotterdam	26,9 ± 2,8	150	Varighed: 6 mdr. 3 sessioner/uge a 45 min Aerob træning ved moderat-høj intensitet: 60-70% af VO _{2max} , på ergometercykel	Træning: n = 50 Orale kontrceptiva: n = 50 Kontrol: n = 50
Turan et al, 2015 [12] ^a	RCT	Rotterdam	< 25	32	Varighed: 8 uger 3 sessioner/uge a 50-60 min Kombineret konditions- og styrketræning: aerob træning ved moderat-høj intensitet, 65-70% af HR _{max} ved steptræning Styrketræning: Isoplex-øvelser med elastikbånd over 11 definerede muskelgrupper I alt 15 repetitioner af hver øvelse ved høj intensitet	Træning: n = 14 Kontrol: n = 16
Almenning et al, 2015 [13]	RCT	Rotterdam	26,7 ± 6,0	31	Varighed: 10 uger 3 sessioner/uge Allokeret 1:1:1 i HIIT-, ST- og kontrolgruppe HIIT: 2 ugtl. træninger a 4 × 4 min ved 90-95% HR _{max} , løbebånd/udendørs gang/løb/cykling adskilt af 3 min ved moderat intensitet ≈ 70% HR _{max} samt 1 ugtl. session med 10 × 1 min med maks. intensitet: "all out" HIIT ST: 8 dynamiske styrkeøvelser, med 10 repetitioner × 3 sæt Volumen: 75% af 1 maks. repetition Progressiv øgning af "load" i løbet af interventionsperioden	HIIT: n = 10 ST: n = 11 Kontrol: n = 10
Jedel et al, 2011 [14] ^c	RCT	Rotterdam	27,7 ± 6,4	20	Varighed: i alt 32 uger 16 uger: 3 sessioner/uge a 30-45 min Moderat intensitet: 50-60% HR _{max} , hurtig gang, cykling eller andet Efterfulgt af 16 ugers observationsperiode Træning opretholdt × 3/uge	Træning: n = 5 Low-frequency-EA: n = 9 Kontrol: n = 6

AMH = anti-müllersk hormon; AUCins = area under the insulin curve; CRP = C-reaktivt protein; DHEAS = dihydroepiandrostenion; EA = elektroakupunktur; FAI = frit androgen-indeks; FMD = flowmedieret vasodilatation; HDL = højdensitetslipoprotein; HIIT = højintensiv intervaltræning; HOMA-IR = homeostasis model assessment-insulin resistance; HR_{max} = maksimal puls; IMT = intima-media-tykkelse; LDL = lavdensitetslipoprotein; P = plasma; PAI-1 = plasminogenaktivatorinhibitor 1; RCT = randomiseret kontrolleret studie; S = serum; SEM = standard error of the mean; SHBG = kønshormonbindende globulin; ST = styrketræning; VO_{2max} = maksimal iltoptagelse.

a) Primært endepunkt.

b) Der er ikke defineret primære endemål.

c) Primært endemål er S-testosteronniveau efter 16 uger.

FORTSÆTTES >>

slanke kvinder forbedrer HOMA-IR efter otte ugers træning [12] kan være, at der er en samtidig reduktion i talje-hofte-ratio, hvis man antager, at dette mål til en vis grad afspejler mængden af visceralt fedt.

ANDRE TRÆNINGSTUDIER

Der eksisterer flere PCOS-træningsstudier, hvor deltagerne befinder sig i et grænseområde mellem normal- og overvægt. F.eks. har det været muligt at finde populationer, hvor BMI var normalfordelt omkring en BMI-middelværdi på 26-27 kg/m², nogle dog med ret

stor variation (Tabel 1). Her sås også en forbedring af HOMA-IR [11, 13] og menstruationsfrekvens efter henholdsvis 24 [11] og 32 [14] ugers aerob træning med moderat intensitet. Det må naturligvis tages med i overvejelserne, at over halvdelen af kvinderne var overvægtige, i hvert fald i forhold til nuværende BMI-definitioner, der i øvrigt står til diskussion, fordi et optimalt BMI muligvis ligger lidt højere, end man hidtil har regnet med, hvis man ser på dødelighed af alle årsager [26]. Ser man på IR, der som nævnt spiller en rolle i PCOS-patogenesis, er udviklingen formentlig uafhæn-

TABEL 1 FORTSAT

Fordele	Ulemper	Signifikante fund efter træning
Stort studie Dobbeltblindet Kontinuerlig monitorering og supervision ved hver session	Dårligere kompliance i træningsgruppe end orale kontraceptiva-gruppe Suboptimal metode til måling af IR	↓ IMT ^a ↑ FMD ^a ↓ total kolesterol- og LDL-kolesterolkoncentration ↑ HDL-kolesterolkoncentration ↓ CRP- og PAI-1-koncentration ↑ VO _{2max} ↓ BMI og talje-hofte-ratio ↓ HOMA-IR, fasteinsulinkoncentration og AUCins ↑ menstruationsfrekvens
Kompliance ≥ 75% Hver session tæt superviseret af fysioterapeut Intet signifikant vægttab efter interventionen Blodprøver taget om morgenen i tidlig follikulær fase	Få deltagere Suboptimal metode til måling af IR Ingen primære endemål Måler ikke på flere androgenparametre	↓ fasteblodglukosekoncentration ↓ fasteblodinsulinkoncentration ↓ HOMA-IR ↓ taljeomkreds ↓ hofteomkreds ↓ diastolisk blodtryk ↓ faste-P-LDL-koncentration ↓ faste-P-total kolesterolkoncentration ↑ faste-P-HDL-koncentration ↓ triglyceridkoncentration ↑ menstruationsfrekvens
Høj compliance i ST og HIIT hhv. 87% og 90% Stratificeret i forhold til BMI over eller under 27 kg/m ² : lige fordeling HR-monitors, gemt i en log til at analysere compliance og intensitet Intet signifikant vægttab	Få deltagere Followupmålinger ikke blindet for gruppeallokering Data ikke indsamlet en standardiseret dag i menstruationscyklus Suboptimal metode til måling af IR	<i>Efter HIIT</i> ↓ HOMA-IR ^a ↑ faste-P-HDL-koncentration ↑ VO _{2max} ↓ faste-S-DHEAS-koncentration <i>Efter ST</i> ↓ AMH ↑ faste-S-SHBG-koncentration ↓ FAI
Ingen ændring i BMI Stratificeret mht. alder og BMI	Få deltagere Mange dropouts Selvmonitoreret Blodprøver taget uafhængigt af follikulærfase Suboptimal metode til måling af IR	<i>Efter 16 uger</i> ↓ S-østronsulfat- og 17 β-diol-17-glukuronidkoncentration ↑ menstruationsfrekvens <i>Efter 32 uger</i> ↓ faste-S-frit testosteron-koncentration ↓ østradiol- og 17 β-diol-17-glukuronidkoncentration ↑ menstruationsfrekvens

gig af BMI op til værdier på 27 kg/m² [27]. Det væsentlige og det, der gør, at man til en vis grad kan generalisere på tværs af BMI i træningsstudierne er, at der, fraset et studie [11], ikke er tale om samtidigt vægttab. Vægttab er heller ikke nødvendigt, for at der hos såvel normal- som overvægtige kvinder med PCOS er en række andre positive effekter på den kardiovaskulære risikoprofil efter træning, blandt andet i form af forbedret lipidprofil [11-13] og nedsat grad af karstivhed [11], der bruges som mål for begyndende åreforkalkning.

Træning og hyperandrogenæmi

En begrænsning i *Turan et al's* undersøgelse af de normalvægtige kvinder med PCOS [12] er, at der ikke er rapporteret om andre androgenparametre end S-testosteron, der ikke ændres signifikant efter interventio-

nen. Hos kvinder, hvis testosteronniveau ikke er så højt, selv ikke ved PCOS, er frit androgenindeks (FAI), en ratio mellem koncentrationen af total S-testosteron og S-SHBG, mere præcis. I et norsk RCT [13], hvor kvinderne med PCOS havde et BMI på 26,7 ± 6,0 kg/m², undersøgte man netop forskellige træningsmodaliteters effekt på bl.a. FAI, og her sås en signifikant reduktion efter ti ugers progressiv styrketræning på grund af en øget koncentration af faste-S-SHBG (Tabel 1). Det ser ud til, at der er en mere direkte effekt på selve androgenproduktionen efter ti ugers højintens intervaltræning i samme studie [13], hvor træningen medførte signifikant nedsat koncentration af androgenforstadiet dihydroepiandrostenedionsulfat (DHEAS). Hos kvinder, der havde PCOS og et noget højere gennemsnits-BMI (27,7 ± 6,4) reduceredes S-testosteronniveauet og 17β-diol-17-glukuronid-niveauet, der



TABEL 2

Diagnostiske kriterier for polycystisk ovariesyndrom, Rotterdam [9].

2 ud af 3 opfyldt	
1	Oligomenoré: cyklusinterval > 35 dage, og/eller anovulation
2	<i>Kliniske og/eller biokemiske tegn på hyperandrogenisme</i> Klinisk: Hirsutisme med Ferriman-Gallwey-score > 8, akne eller alopeci Biokemisk: Øget totaltestosteronkoncentration, øget frit testosteronkoncentration, nedsat SHBG-koncentration Cut-off-værdier: Testosteronkoncentration > 3,0 nmol/l Calculated free testosterone-koncentration > 32 nmol/l SHBG-koncentration < 30 nmol/l eller FAI > 5% ^a
3	PCO: ≥ 12 follikler målede 2-9 mm i hvert ovarie og/eller forøget ovarievolumen > 10 ml visualiseret ved transvaginal ultralyd

Anden ætiologi udelukket: kongenit adrenal hyperplasi, androgensecenerende tumor og Cushings syndrom

FAI = frit androgen-indeks; PCO = polycystiske ovarier; SHBG = kønshormonbindende globulin.

a) FAI: $100 \times \text{testosteronkoncentration} / \text{SHBG-koncentration}$.

ligesom DHEAS er en markør for hirsutisme, efter 32 ugers aerob træning med moderat intensitet [14]. Det er usikkert, om disse markører har betydning i klinisk praksis, og der blev heller ikke påvist nogen forbedring i hirsutisme målt ved Ferriman Gallwey-score efter træningsperioderne, hvilket nok også kræver længere varighed af interventionen.

PERSPEKTIVER

Der er en omvendt U-formet sammenhæng mellem BMI og fertilitet, hvor netop anovulation på grund af overvægt udgør den øvre ekstrem, mens hypotalamisk anovulation på grund af energimangel udgør den nedre. Begge situationer er vigtige differentialdiagnoser til PCOS, ligesom PCOS kan koeksistere. Dette gør også træning med potentielt vægttab hos i forvejen normalvægtige til et kontroversielt emne. Det interessante er, at årsagen til menstruationsforstyrrelser hos en gruppe slanke atleter i et større studie [28] faktisk var PCOS og ikke hypogonadotrop hypogonadisme på grund af overtræning. Kvinder med PCOS har større maksimal muskelstyrke end raske kontrolpersoner [29], hvilket stemmer overens med, at et højt androgenniveau forbedrer den fysiske performance og øger muskelstyrken i en dosis-respons-sammenhæng [30]. Dette er nok årsagen til, at kvinder med PCOS lettere kvalificerer sig til eliteniveau, og man kan da argumentere for, at PCOS ikke ændres efter træning, fordi de kvindelige topatleter jo netop har trænet længe.

Behovet for træning hos normalvægtige med PCOS er heller ikke lige intuitivt, fordi træning ofte er forbundet med vægttab. Resultater fra de nævnte studier viser

en række positive effekter af træning, der generelt ikke skyldes samtidigt vægttab. Blandt andet er der efter selv en ganske kort periode med struktureret træning hos normalvægtige med PCOS forbedret insulinsensitivitet og, måske som konsekvens heraf, kortere menstruationsintervaller med potentielt bedre mulighed for at opnå graviditet. Der er derfor gode grunde til også at rådgive slanke kvinder med PCOS til at følge Sundhedsstyrelsens generelle anbefalinger om træning af moderat til høj intensitet mindst 30 min om dagen, naturligtvis akkompagneret af en fornuftig kost, der hverken medfører vægttab eller -forøgelse.

SUMMARY

Helene Bisgaard & Flemming Dela:

Physical exercise is a help for lean women with polycystic ovary syndrome

Ugeskr Læger 2017;179:V11160777

Polycystic ovary syndrome (PCOS) affects 12-21% of women in the childbearing age and is the most common cause of hyperandrogenaemia and anovulatory infertility. There is an increase in insulin resistance in both overweight and lean women with PCOS. Exercise treatment is mandatory among the overweight women due to sufficient evidence that it can improve the signs and symptoms of PCOS. This has not been fully investigated among the lean. However, new randomized controlled trials show that structured physical exercise can also improve insulin sensitivity, hyperandrogenaemia and menstrual frequency in lean women with PCOS.

KORRESPONDANCE: Helene Bisgaard.

E-mail: helenebisgaard@hotmail.com

ANTAGET: 6. april 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 5. juni 2017

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. March WA, Moore VM, Willson KJ et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010;25:544-51.
2. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G et al. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:219-31.
3. Giallauria F, Orio F, Palomba S et al. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008;9:987-92.
4. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
5. Stepto NK, Cassar S, Joham AE et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp. *Hum Reprod* 2013;28:777-84.
6. Moran LJ, Misso ML, Wild RA 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;16:347-63.
7. Hoeger K, Davidson K, Kochman L et al. The impact of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification on polycystic ovary syndrome in obese adolescent women in two randomized, placebo-controlled clinical trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4299-306.
8. Huber-Buchholz M-M, Carey DGP, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1470-4.
9. Teede HJ, Misso ML, Deeks AA et al. Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline. *Med J Aust* 2011;195:S65-S112.

10. www.DSOG.dk. 2015 (4. maj 2017).
11. Orio F, Muscogiuri G, Giallauria F et al. Oral contraceptives versus physical exercise on cardiovascular and metabolic risk factors in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;85:764-71.
12. Turan V, Mutlu EK, Solmaz U 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: 2293-7.
13. Alménning I, Rieber-Mohn A, Lundgren KM et al. Effects of high intensity interval training and strength training on metabolic, cardiovascular and hormonal outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *PLoS One* 2015;10:e0138793.
14. Jedel E, Labrie F, Oden A 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 Jan;300:E37-E45.
15. The 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.
16. Barnard L, Ferriday D, Guenther N et al. Quality of life and psychological well being in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2007;22:2279-86.
17. Shaikh N, Dadachanji R, Mukherjee S. Genetic markers of polycystic ovary syndrome: emphasis on insulin resistance. *Int J Med Genet* 2014;2014:10.
18. Ek I, Arner P, Ryden M et al. A unique defect in the regulation of visceral fat cell lipolysis in the polycystic ovary syndrome as an early link to insulin resistance. *Diabetes* 2002;51:484-92.
19. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17 activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4075-9.
20. Moghetti P, Castello R, Negri C et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:139-46.
21. 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. *Hum Reprod* 1998;13:1502-5.
22. Legro RS, Dodson WC, Kris-Etherton PM et al. Randomized controlled trial of preconception interventions in infertile women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4048-58.
23. Crosignani PG, Colombo M, Vegetti W 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;18:1928-32.
24. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Alexandraki K et al. Failure of mathematical indices to accurately assess insulin resistance in lean, overweight, or obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1273-6.
25. Bonora E, Targher G, Alberiche M et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:57-63.
26. Flegal KM, Kit BK, Orpana H et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013;309:71-82.
27. Garca-Estevez DA, Araujo-Vilar D, Saavedra-Gonzalez A et al. Analysis of the relationship between body mass index, insulin resistance, and beta-cell function: a cross-sectional study using the minimal model. *Metabolism* 2004;53:1462-6.
28. Hagmar M, Berglund B, Brismar K et al. Hyperandrogenism may explain reproductive dysfunction in olympic athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41:1241-8.
29. Kogure GS, Silva RC, Picchi Ramos FK et al. Women with polycystic ovary syndrome have greater muscle strength irrespective of body composition. *Gynecol Endocrinol* 2015;31:237-42.
30. Storer TW, Magliano L, Woodhouse L et al. Testosterone dose-dependently increases maximal voluntary strength and leg power, but does not affect fatigability or specific tension. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1478-85.