



2025-01-25

Metforminbehandling hos kvinnor med polycystiskt ovarialsyndrom och dess påverkan på ovulationen - en scoping review

Författare:

Anita Acevska Ziljkic
ST-läkare, Närhälsan Backa VC

Rapport: 283573 (rapportnr FoU i VGR), 2024

Litteraturstudie 2024

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/283573>

Utförd under ST i allmänmedicin
inom Grundläggande kurs i forskningsmetodik
Kursort: Göteborg

Handledare:

Susanne Bernhardsson, Docent
FoU primär och nära vård Västra Götalandsregionen

Studierektor:

Erik Åberg, Specialist i allmänmedicin/ST-studierektor
Primärvårdens utbildningsenhet Göteborg

Sammanfattning

Bakgrund

Polycystiskt ovariesyndrom (PCOS) är ett vanligt hormonellt syndrom som påverkar kvinnor i fertil ålder samt kan leda till anovulation och infertilitet. Detta syndrom kännetecknas av hormonella obalanser och insulinresistens som kan påverka menstruationscykler och ägglossning. Metformin är ett läkemedel som har effekt på insulinkänsligheten hos patienter med typ 2 diabetes och det är av intresse att undersöka om det även kan ha en positiv effekt på menstruationscykler och ovulation hos kvinnor med PCOS.

Syfte/frågeställning

Att kartlägga vad aktuell forskning visar om metforminbehandling hos kvinnor i fertil ålder med PCOS och deras ovulation.

Metod

Denna studie är en kartläggande litteraturöversikt (scoping review) enligt Arksey & O'Malley, där litteratursökning genomförts i databaserna PubMed, Embase samt Cochrane.

Resultat

Totalt inkluderades fem studier i denna litteraturöversikt, varav tre var systematiska översikter och två narrativa översikter. Alla studier inkluderade kvinnor i fertil ålder, mellan 15 och 45 år, som lider av PCOS. Fyra av de inkluderade studierna visade att metformin, särskilt i kombination med klomifencitrat, har en positiv effekt på ovulationen hos dessa kvinnor genom att minska insulinresistensen. Effektstorleken varierade mellan 37 och 54 %. En av studierna visade dessutom att metformin hade en god effekt på kvinnor som genomgick assisterad reproduktionsteknik. En av studierna visade dock att exenatid hade bättre effekt än metformin på ovulationsfrekvens.

Konklusion

Huvuddelen av studierna som ingår i denna litteraturöversikt tyder på att metformin kan öka ovulationen och förbättra chanserna för graviditet, särskilt

hos kvinnor med insulinresistens. Effekten varierade, och alla studier visade inte en förbättring av ovulationen. Behandlingen kan vara mer effektiv när den kombineras med andra terapier, såsom klomifencitrat, och exenatid kan även vara en lovande behandling. Ytterligare forskning behövs dock för att förstå dess mekanismer och optimera behandlingen.

Nyckelord

Metformin, PCOS, polycystic ovary syndrome, ovulation.

Bakgrund

Polycystiskt ovarialsyndrom (PCOS) är en hormonell störning som drabbar många kvinnor i fertil ålder. Prevalensen varierar stort, mellan 0,3 % och 20 %, i olika källor och utifrån vilka diagnoskriterier som används (1, 2, 3). Syndromet kännetecknas av oregelbundna eller uteblivna menstruationer på grund av anovulation (brist på ägglossning), insulinresistens, hyperandrogenism (överskott av manliga hormoner, vilket kan leda till symptom som hirsutism, akne och håravfall) och polycystiska äggstockar (de diagnostiska kriterierna för ultraljudsundersökning är 20 eller fler folliklar per ovarium när man använder transvaginalt ultraljud) (4, 5, 6). Cirka 70–80 % av kvinnor som lider av PCOS har förändrad menstruation i form av oligomenorré och amenorré, vilket kan leda till infertilitet sekundärt till anovulation (6). Anovulation är det mest frekventa symptomet och drabbar en majoritet av kvinnor med PCOS, vilket i sin tur leder till svårigheter att bli gravid.

Metabola syndromet som en del av PCOS indikerar en grupp av många kardiovaskulära riskfaktorer, inklusive hyperinsulinemi, insulinresistens, hypertoni, atherogen dyslipidemi och abdominal fetma, som återkommande metabola kännetecken (5, 6). Det metabola syndromet blir alltmer relevant för risken för kardiovaskulär sjukdom och typ 2-diabetes. En av de vanligaste metabola avvikelserna hos patienter med PCOS är insulinresistens, följt av fetma och dyslipidemi med en incidens på 34-46 % för det metabola syndromet (7, 8). Abdominal fetma är det främsta kliniska kännetecknet för det metabola syndromet eller kardiovaskulärt dysmetabolt syndrom, medan fysisk inaktivitet och fettrik kost är de största riskfaktorerna (6, 7, 8). Under de senaste 20 åren har evidensen stärkts för att ökad insulinresistens och kompenserande höga insulinnivåer (hyperinsulinemi) spelar en nyckelroll i patogenesen av PCOS (1, 4). Insulinresistensen hos kvinnor med PCOS kännetecknas av hög basal insulinutsöndring och minskat insulinsvar på glukosbelastning. Ett av de viktigaste målen med behandling för PCOS är att förbättra

insulinresistensen, vilket kan hjälpa till att reglera menstruationen och ägglossningen (7).

Metformin, som används vid behandling av typ 2-diabetes, har blivit ett centralt behandlingsalternativ för kvinnor med PCOS tack vare dess positiva effekt på insulinresistensen (7,8). Metformin verkar genom att förbättra insulinresistensen, vilket många kvinnor med PCOS lider av. Insulinresistens innebär att kroppens celler inte effektivt reagerar på insulin, vilket kan leda till förhöjda insulinnivåer som stimulerar ovarierna att producera mer androgener. Genom att öka cellernas känslighet för insulin kan metformin sänka insulinnivåerna och därigenom dämpa överproduktionen av androgener. Detta kan bidra till mer regelbundna menstruationscykler och ökad ägglossning, samt minska androgennivåer och reglera ovariefunktionen, vilket i sin tur kan förbättra fertiliteten hos kvinnor med PCOS (7, 8). Dessutom kan metformin främja viktminskning eller förhindra viktökning hos kvinnor med PCOS, vilket ytterligare kan förbättra insulinresistensen och hormonbalansen (8). Genom att hantera insulinresistens och kroppsvikt kan metformin även bidra till att minska risken för metabola komplikationer, såsom typ 2-diabetes och hjärt-kärlsjukdomar.

Flera studier har gjorts om metforminbehandling hos kvinnor med PCOS och påverkan på deras ovulation och menstruation, och det är viktigt att sammanställa aktuell forskning för att öka kunskapen om ämnet hos allmänläkare som ofta träffar denna patientgrupp, så att de ska kunna ge adekvat hjälp och effektiv behandling.

Syfte/frågeställning

Syftet med denna scoping review är att kartlägga vad aktuell forskning visar om metforminbehandling hos kvinnor i fertil ålder med PCOS och påverkan på deras ovulation.

Metod

Studiedesign

Studien är gjord som en kartläggande litteraturöversikt (scoping review) enligt Arksey & O'Malley (9). Detta innebar en genomgång av befintlig litteratur inom forskningsfrågans område för att få överblick av aktuellt kunskapsläge inom detta forskningsfält. PRISMA guidelines har använts vid sammanställning av resultatet (10).

Identifiering av forskningsfrågan

Forskningsfrågan identifierades med hjälp av en anpassad PICO-modell enligt nedan.

P (population): kvinnor med PCOS i fertil ålder (25-45 år)

I (intervention): metformin, som enda behandling eller i kombination med annat läkemedel

O (outcome): ovulation

Studieurval

Inklusionskriterier:

- Kvinnor i fertil ålder (25-45 år) med PCOS-symptom
- Behandling med Metformin, som enda behandling eller i kombination med annat läkemedel
- Effekt på ovulation
- Publikationsår: 2019–2024 (avgränsning för att få en rimlig mängd träffar samt få med den senaste forskningen inom området).
- Studietyp: Systematisk översikt, översikt

Exklusionskriterier:

- Studier som inte är tillgängliga i fulltext via E-biblioteket i VGR.

En söksträng etablerades genom flera pilotsökningar med stöd av en vetenskaplig bibliotekarie. De slutgiltiga sökningarna genomfördes i databaserna PubMed, Embase och Cochrane Library.

Den söksträng som användes var: Metformin AND (PCOS OR "Polycystic ovary syndrome") AND ovulation. Sökträffarna granskades sedan och selekterades utifrån de på förhand definierade inklusions- och exklusionskriterierna.

Sammanställning och rapportering av resultat

Den insamlade datan har sammanställts i text och beskrivs i detalj i Tabell 1 under Resultat.

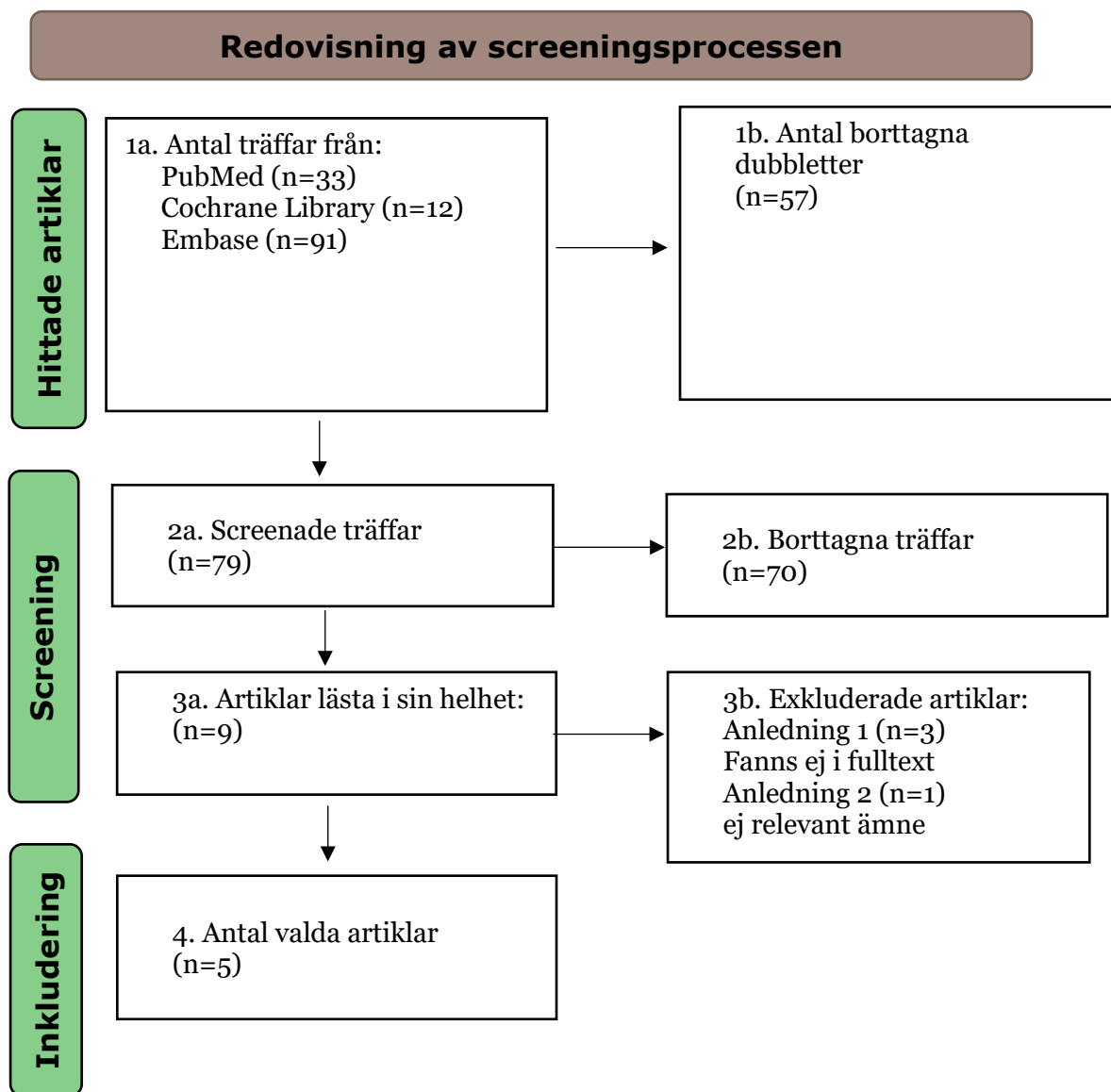
Etiska överväganden

Då detta är en litteraturöversikt över redan genomförda studier var det inte aktuellt med en etisk prövning. Forskning om behandling av kvinnor med PCOS kräver noggranna etiska överväganden för att skydda deltagarnas integritet och rättigheter, säkerställa rättvis behandling och undvika potentiella skador. Det är också viktigt att forskning genomförs med transparens, för att ge tillförlitliga och användbara resultat för hela samhället.

Resultat

Sökningarna i databaserna Pubmed, Embase och Cochrane resulterade i totalt 136 artiklar. 79 artiklar kvarstod efter att dubletter tagits bort. Efter genomgång av titel och abstrakt utifrån aktuella inklusionskriterier kvarstod nio artiklar att läsa i sin helhet, varav tre inte var tillgängliga i

fulltext via E-biblioteket i VGR samt en hade ej relevant ämne för denna studie. Fem artiklar inkluderades (Figur 1).



Figur 1. PRISMA flödesschema över inklusionsprocessen.

De inkluderade studierna publicerades mellan 2019 och 2024, deltagare var kvinnor i fertila åldrar mellan 15-45 år som led av PCOS. Tre av de fem studierna var systematiska översikter och två var narrativa översikter. Alla studier baserades på observationsdata och inkluderade kvinnor med PCOS

enligt Rotterdam-kriterier (11). De ingående översiktsartiklarna redovisade inte tydligt vilka studier de hade inkluderat, varför det inte gick att fastställa om det fanns något överlapp mellan primärstudierna.

De inkluderade studierna och dess resultat presenteras i Tabell 1 och sammanfattas nedan.

Studierna visade att metforminbehandling används för ovulationsinduktion hos kvinnor med PCOS och att det kan vara effektivt ensamt, men ger störst nytta när det kombineras med andra ägglossningsinducerande läkemedel, såsom klomifencitrat (CC) och gonadotropiner (12, 13 ,14). En av översikterna (15) visade att metformin kan öka ovulationsfrekvensen jämfört med placebo och att graviditetsfrekvensen ökar samtidigt, både när metformin används ensamt eller i kombination med klomifen. En av studierna (16) visade däremot att exenatid var mer effektivt än metformin avseende ovulationsfrekvensen, som var signifikant högre hos patienter som behandlades med exenatid jämfört med metformin.

Tabell 1. Inkluderade studier

| Författare, år, titel | Studie-design | Population | Intervention | Huvudresultat |
|---|--|--|--|---|
| Notaro och Neto, 2022. The use of metformin in women with polycystic ovary syndrome: an updated review (12). | Narrativ review av metaanalyser, RCT-studier och väl utformade prospektiva studier | Kvinnor med PCOS i fertil ålder (18–40 år) (n=2332) | Metforminbehandling enbart eller kombinerat med andra behandlingar, jämfört med placebo eller standardbehandling. Använda doser av metformin i studierna varierade från 850 till 2000 mg/dag. | Metforminbehandling var mer effektivt än placebo för att inducera ägglossning (13 RCT:er, 684 kvinnor; OR 2,64, 95% KI 1,85 till 3,75; I ² = 61%; låg evidens). Kombination av metformin och klomifencitrat (CC) var resulterade i högre ovulationsfrekvens (21 RCT:er, 1568 kvinnor; OR 1.65, 95% KI 1.35 till 2.03; I ² = 63%; låg evidens). |
| Sharpe et al, 2019. Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome (13). | Systematisk review | Kvinnor med oligo- och anovulatoriskt PCOS i fertil ålder (18–40 år), (n=1600) | -Metformin jämfört med placebo eller ingen behandling -Metformin och CC jämfört med CC -Metformin jämfört med CC -Metformin och letrozol jämfört med letrozol -Metformin jämfört med letrozol -Metformin och laparoskopisk ovarialdrilling (LOD) samt Metformin jämfört med LOD Använd daglig mediandos av metformin i studierna var på 1500 mg per dag. | Ovulationsfrekvensen var högre med metformin (OR 2,64, 95% KI 1,85–3,75; 13 studier, 684 kvinnor). Kombinationsbehandling med metformin och CC eller letrozol visade högre ovulationsfrekvenser (OR 1,65, 95% KI 1,35–2,03; 21 studier, 1568 kvinnor). |
| Attia et al, 2023. Role of Metformin in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)-Related Infertility (14). | Narrativ review av oklart antal studier, varav en redovisar resultat av metforminbehandling på ovulationsfrekvens. | Kvinnor med PCOS i fertil ålder (ålder inte specificerad) (n=228) | Metformin + CC jämfört med CC+placebo. Den använda dosen av metformin i studien var 1500 mg per dygn som uppdelades i 2 till 3 gånger per dygn. | Tidigare mindre studier visade att metformin hade effekt på ovulationsinduktion, både som ensam behandling eller i kombination med CC. Större RCT-studier visade blandade resultat gällande ovulationsinduktion, särskilt hos kvinnor med BMI > 35 kg/m ² . Studien som redovisar resultat på ovulationsfrekvens visade en frekvens på 64 % i metformingruppen vs 72 % i placebogruppen. |
| Unanyan et al, 2022. Effectiveness of inositol, metformin and their combination in women with PCOS under-going assisted reproduction: systematic review and meta-analysis (15). | Systematisk översikt och metaanalys av 35 RCT-studier | Kvinnor i reproduktiv ålder (18–45 år) (n=4668) diagnostiserade med PCOS enligt Rotterdamkriterierna och som genomgått assisterad reproduktionsteknik (ägglossningsinduktion/IVF/ICSI/IUI) | Behandling med metformin, inositol eller metformin + inositol jämfört med placebo eller ingen behandling Använd dos av Metformin i studierna varierade mellan 1000 och 2000 mg per dygn. | I metforminbehandlingsgruppen visade förbättrad fertilitetsbehandling vid ART, särskilt genom att minska insulinresistens och förbättra ovarial funktion 5 metaanalyser visade att ovulationsfrekvensen förbättrades av kombinationsbehandling jämfört med användning av enbart metformin eller inositol. |

| | | | | |
|--|---|--|--|--|
| Ye ZR, et al. The effectiveness and safety of exenatide versus metformin in patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials (16). | Systematisk översikt med meta-analysis av 9 RCT-studier | I studien som genomfördes inkluderades kvinnor som är i åldersgrupp där det är biologiskt möjligt att föda barn, vilket vanligtvis definieras som mellan ungefär 15 och 49 års ålder (n=785) | Metformin (en insulin-sensitiserare) jämfört med exenatide (en GLP-1 receptoragonist) som behandling av patienter med polycystiskt ovariesyndrom (PCOS). 400 patienter fick metformin och 385 fick exenatide. Dosering 1500-2000 g per dygn. | Resultaten visade att ägglossningsfrekvensen hos patienter som behandlades med exenatide var signifikant högre än hos patienter som behandlades med metformin (RR = 1,41, 95% CI 1,11 till 1,80; P = 0,004). |
|--|---|--|--|--|

ART (Assisterad reproduktionsteknik), CC (Klomifencitrat), GDM (Graviditetsdiabetes), ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection), IR (Insulinresistans), IUI (Intrauterin insemination), IVF (In Vitro Fertilization), KI (Konfidensintervall), LOD (Laparoskopisk ovarialdrilling), OI (Ovulationsinduktion), OR (Oddsratio), PCOS (Polycystiskt ovarialsyndrom), RCT (Randomiserad kontrollerad studie, RR (Relativ risk)

Diskussion

I denna litteraturoversikt har fem studier granskats avseende metforminbehandling hos kvinnor i fertil ålder med PCOS och dess påverkan på ovulationen. De huvudsakliga resultaten från de ingående studier är att metformin är en effektiv behandling för ovulationsinduktion och förbättrad fertilitet hos kvinnor med PCOS, särskilt när det kombineras med andra läkemedel såsom klomifencitrat eller gonadotropiner (12, 13, 14, 15). En av studierna visade även att metformin kan minska insulinresistens och androgenproduktion, vilket är centrala faktorer i patofysiologin av PCOS och kan påverka ovulationen (12). Dock visade en av studierna att exenotid gav bättre effekt än metformin på ovulationsfrekvensen (16).

Den exakta mekanismen hur metformin påverkar ovulationen hos kvinnor med PCOS är fortfarande inte helt förstådd. En möjlig förklaring är att metformin genom att minska insulinresistens minskar nivåerna av insulin, vilket i sin tur kan påverka androgennivåerna och återställa normal follikelutveckling. Det finns också indikationer på att metformin kan förbättra äggcellens kvalitet och follikeltillväxt (13). Enligt den ingående review-artikeln av Notaro och Neto (12) rapporterade kvinnor som behandlades med metformin en ökning av ovulationer med upp till 60 %. Detta tyder på att metformin kan vara ett effektivt alternativ för kvinnor som inte svarar på traditionella fertilitetsbehandlingar, som klomifencitrat. Däremot visade en av studierna att exenatid gav bättre resultat än metformin på ovulationsfrekvensen. Studien drog slutsatsen att exenatid kan vara ett lovande alternativ för behandling av PCOS, särskilt för patienter med övervikt och insulinresistens (16).

Metformin kan vara ett användbart terapeutiskt alternativ och kvinnor med PCOS och ett BMI mellan 27–35 verkar ha större nytta av metformin än de som ligger inom ett mer normalt viktintervall (17). Metformin skulle kunna förbättra insulinkänsligheten hos dessa kvinnor och normalisera den hormonella miljön och därigenom leda till återgång till regelbunden ägglossning och menstruation (17). En färsk studie framhåller också

betydelsen av klomifencitrat eller letrozol för ovulationsinduktion, särskilt för patienter med PCOS och hög risk för ovariellt hyperstimulationssyndrom (18). En aktuell systematisk översikt har studerat effekten av D-vitamin och inositol, och föreslår att detta kan användas i kombination med metformin i och med att D-vitamin påverkar både äggstockarnas follikulära utveckling, glukosreglering och insulinkänslighet och inositol påverkar cellernas signalering samt energiomsättning, glukosreglering och fertilitet (19). I klinisk praxis kan metformin övervägas som ett förstahandsval vid behandling av kvinnor som har både PCOS och insulinresistens, men det är viktigt att noggrant övervaka behandlingssvar och eventuella biverkningar.

De flesta studier som har gjorts, inklusive de som nämnts, har undersökt kvinnor i reproduktiv ålder med PCOS, ofta mellan 15 och 45 år. Åldersintervallet för PCOS-diagnos är liknande i Sverige och andra länder, men prevalens och diagnosålder kan variera (20). I Sverige är metformin en standardbehandling för att återställa menstruation och ovulation, men tillgången kan vara olika i andra länder beroende på resurser och alternativ som finns, till exempel klomifencitrat eller letrozol (7, 21, 22).

Flera av de inkluderade studierna (t ex 12, 14) påpekar att livsstilsförändringar, såsom kost och motion, spelar en viktig roll för att förbättra resultat vid ovulationsinduktion och assisterad reproduktionsteknik. Detta stöds av en färsk systematisk översikt där författarna konkluderar att kost, fysisk aktivitet och beteendeförändringar förbättrar reproduktiva, metaboliska och psykologiska resultat hos kvinnor med PCOS (23). Kostförändringar, såsom lågglykemiska livsmedel, kalori restriktion, fiberrik kost och antiinflammatoriska dieter, förbättrar insulinkänslighet och hormonbalans. Fysisk aktivitet, såsom aerob och styrketräning, förbättrar insulinkänslighet, hjälper vid vikt nedgång och förbättrar de metaboliska och reproduktiva resultaten (23).

Eftersom PCOS har en genetisk komponent och etniska skillnader kan påverka behandlingssvar, kan resultaten från dessa studier behöva justeras för att passa den etniska mångfalden i Sverige. Generaliserbarhet och

överföring av forskningsresultat till kvinnor i Sverige och andra länder kräver hänsyn till både individuella faktorer och lokala sjukvårdssystem (20). Behandlingsprotokoll som metformin, särskilt i kombination med andra läkemedel eller livsstilsförändringar, verkar lovande för att hantera PCOS-relaterad infertilitet, men anpassning till individuella behov är avgörande för att uppnå bästa resultat (17).

En begränsning i många av de studier som ingick i de systematiska översikterna är den varierande kvaliteten samt små urvalsstorlekar. Flera av de inkluderade studierna, såsom Notaro och Neto (12), Sharpe et al (13) och Attia et al (14), hade relativt små och heterogena deltagargrupper, vilket kan påverka generaliserbarheten och tillförlitligheten av resultaten och gör det svårt att dra definitiva slutsatser om metformins effektivitet på en bredare population av kvinnor med PCOS. Då det var otydligt beskrivet vilka studier de hade inkluderat och baserade sina resultat på, gick det inte att avgöra om primärstudierna ingick i flera av översikterna och om det fanns ett överlapp och i så fall hur stort det var. Dessutom varierade de metodologiska tillvägagångssätten i de ingående studierna, vilket kan ha bidragit till en ökad risk för bias i resultaten.

En begränsning med denna litteraturöversikt är att endast en författare gjorde urvalet, vilket medför en risk att studier kan ha missats eller att studier felaktigt inkluderades. En annan begränsning är att de ingående studierna inte har kvalitetsgranskats, vilket man dock vanligtvis inte gör i denna typ av kartläggande litteraturstudie. Detta kan leda till att metodologiska brister i studierna inte upptäcks. Utan att bedöma kvaliteten på studierna riskerar vi att lita för mycket på studier som inte är så tillförlitliga, vilket kan påverka slutsatserna om metformins effekt på ovulation. För att få mer tillförlitliga resultat behövs en mer öppen och noggrann granskning, helst med flera författare som tillsammans gör urvalet och bedömer studiernas kvalitet. Söksträngen var kort vilket beror på att det inte finns andra termer eller synonymer än de som användes. Således torde den korta söksträngen inte ha medfört att artikel missades.

Framtida forskning bör fokusera på att identifiera vilka undergrupper av kvinnor med PCOS som kan ha störst nytta av metforminbehandling, eftersom effekten verkar vara heterogen. Studier med längre uppföljningstider behövs för att bedöma de långsiktiga effekterna av metformin på ovulationen och fertilitet. Dessutom behövs mer forskning för att förstå de biologiska mekanismerna bakom dess effekter på ovarierna och hormonella profiler för att bättre förstå mekanismen av metforminbehandlingen.

Konklusion

Denna litteraturoversikt visar att metforminbehandling kan ha en positiv inverkan på ovulationen hos kvinnor med PCOS, genom att återställa hormonell balans och förbättra insulinkänslighet. Flera av studierna pekar på att metformin kan bidra till en ökning av ägglossning och därigenom förbättra chanserna för graviditet, särskilt hos kvinnor med insulinresistens. Trots dessa lovande resultat är effekten av metformin varierande, och inte alla studier har visat på en signifikant förbättring av ovulationen. Det finns också indikationer på att behandlingen är mer effektiv när den kombineras med andra terapier, såsom klomifencitrat, och att exenotid kan vara ett lovande alternativ. Ytterligare forskning krävs för att fastställa de exakta mekanismerna bakom metformins effekter och för att identifiera de kvinnor som mest sannolikt skulle dra nytta av behandlingen.

Referenslista

1. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, Lizneva D, Natterson-Horowitz B, Teede HJ, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Aug 11;2:16057. doi: 10.1038/nrdp.2016.57. PMID: 27510637.
2. Atiomo W, Rizwan MNH, Bajwa MH, Furniturewala HJ, Hazari KS, Harab D, Abdelkareem W, Inuwa S, Khamis AH, Tahlak M, et al. Prevalence and diagnosis of PCOS using electronic health records: A scoping review and a database analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2024;21(3):354. doi: 10.3390/ijerph21030354.
3. Shrivastava S, Conigliaro RL. Polycystic ovarian syndrome. *Med Clin North Am*. 2023 Mar;107(2):227-234. doi: 10.1016/j.mcna.2022.10.004.
4. Region Stockholms läkemedelskommittés expertgrupp för kvinnosjukdomar och förlossning. Riktlinjer för utredning och behandling av hirsutism och polycystiskt ovariesyndrom (PCOS) [Internet]. Stockholm: Region Stockholm; 2023 [citerad 2025 Jan 14]. Hämtad från: <https://janusinfo.se/behandling/expertgruppsutlatanden/kvinnosjukdomarochforlossning/kvinnosjukdomarochforlossning/riktlinjerforutredningochbehandlingavhirsutismochpolycystisktovariesyndrompcos.5.6081a39c160e9b387319a3.html>
5. Bachanek M, Abdalla N, Cendrowski K, Sawicki W. Value of ultrasonography in the diagnosis of polycystic ovary syndrome - literature review. *J Ultrason*. 2015 Dec;15(63):410-22. doi: 10.15557/JoU.2015.0038. Epub 2015 Dec 28.
6. Bixo M, Fried G[†], Halldin Stenlid M, Hedberg P, Lindén Hirschberg A, Innala E, et al. Polycystiskt ovarialsyndrom (PCOS). SFOG Rapport Nr 58. [Internet]. Göteborg: Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi; 2008 [citerad 2025 Jan 14]. Hämtad från: <https://www.sfog.se/natupplaga/nr583ec963ad-d97d-45b7-a7fo-975614972f81.pdf>

7. Strandberg Y, Schmidt J, Dahlgren E. Polycystiskt ovariesyndrom. *ABC om* [Internet]. Läkartidningen. 2011; 51–52 (108):2726-2729. [citerad 2025 Jan 14]; Hämtad från: <https://lakartidningen.se/klinik-och-vetenskap-1/2011/12/polycystiskt-ovariesyndom/>.
8. Barber TM, Dimitriadis GK, Andreou A, Franks S. Polycystic ovary syndrome: insight into pathogenesis and a common association with insulin resistance. *Clin Med (Lond)*. 2015 Dec;15 Suppl 6:s72-6. doi: 10.7861/clinmedicine.15-6-s72. PMID: 26634686.
9. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol*. 2005;8(1):19-32.
10. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-73.
11. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41-7. doi: 10.1093/humrep/deh098.
12. Notaro ALG, Neto FTL. The use of metformin in women with polycystic ovary syndrome: an updated review. *J Assist Reprod Genet*. 2022 Mar;39(3):573-9. doi: 10.1007/s10815-022-02429-9. Epub 2022 Feb 14.
13. Sharpe A, Morley LC, Tang T, Norman RJ, Balen AH. Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019, Issue 12. Art. No.: CD013505. doi: 10.1002/14651858.CD013505. Accessed 27 October 2024
14. Attia GM, Almouteri MM, Alnakhli FT. Role of Metformin in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)-Related Infertility. *Cureus*. 2023 Aug 31;15(8). doi: 10.7759/cureus.44493
15. Unanyan A, Pivazyan L, Krylova E, Eskin A, Zakaryan A, Sarkisova A, Ishchenko A. Effectiveness of inositol, metformin and their combination in women with PCOS undergoing assisted reproduction: systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2022 Dec;38(12):1035-1046. doi: 10.1080/09513590.2022.2136160. Epub 2022 Oct 26.

16. Ye ZR, Yan CQ, Liao N, Wen SH. The effectiveness and safety of exenatide versus metformin in patients with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Sci.* 2023 Aug;30(8):2349-2361. doi: 10.1007/s43032-023-01222-y. Epub 2023 Mar 31. PMID: 37002532; PMCID: PMC10354168
17. Mellott EN, Metcalfe SE, Hensley TL. Efficacy of metformin use to induce ovulation in women with polycystic ovarian syndrome. *Obstet Gynecol Int J.* 2018;9(6):465-469. doi: 10.15406/ogij.2018.09.00387.
18. Liu Z, Geng Y, Huang Y, Hu R, Li F, Song Y, Zhang M. Letrozole compared with clomiphene citrate for polycystic ovarian syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2023 Mar 1;141(3):523-534. doi: 10.1097/AOG.0000000000005070. Epub 2023 Feb 2. PMID: 36735392.
19. Katyal G, Kaur G, Ashraf H, Bodapati A, Hanif A, Okafor DK, Khan S. Systematic review of the roles of Inositol and Vitamin D in improving fertility among patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Clin Exp Reprod Med.* 2024 Sep;51(3):181-191. doi: 10.5653/cerm.2023.06485. Epub 2024 Apr 11.
20. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1602-1618. doi:10.1093/humrep/dey256.
21. Internetmedicin. Polycystiskt ovarialsyndrom (PCOS). *Internetmedicin* [Internet]. Internetmedicin; 2023 [citerad 2025 Jan 23]. Hämtad från: <https://www.internetmedicin.se/obstetrik-och-gynekologi/pcos-polycystiskt-ovariansyndrom>
22. Stańczak NA, Grywalska E, Dudzińska E. The latest reports and treatment methods on polycystic ovary syndrome. *Ann Med.* 2024 Dec; 56(1):2357737. doi: 10.1080/07853890.2024.2357737. Epub 2024 Jul 4.
23. Gautam R, Maan P, Jyoti A, Kumar A, Malhotra N, Arora T. The role of lifestyle interventions in PCOS management: A systematic review. *Nutrients.* 2025;17(2):310. doi: 10.3390/nu17020310.

