



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

## **Polycystisk ovarie syndrom og skjelettpåvirkning**

En litteraturstudie

Hilde Paulsen Berger

Masteroppgave i profesjonsstudiet i medisin MED-3950 juni 2021

# Innholdsfortegnelse

1	Sammendrag .....	1
1.1	Bakgrunn og formål .....	1
1.2	Metode .....	1
1.3	Resultater .....	1
1.4	Konklusjon.....	1
	Forkortelser.....	2
2	Innledning.....	3
2.1	Bakgrunn og problemstilling .....	3
2.2	Polycystisk ovarie syndrom.....	3
2.3	Benhelse og osteoporose .....	4
2.4	Fysiologiske endringer hos kvinner med PCOS og mulig betydning for benhelse....	5
2.4.1	LH/FSH, østrogen, androgen.....	5
2.4.2	Insulin .....	5
2.4.3	Vitamin D .....	5
2.4.4	Inflamasjon .....	5
2.4.5	Overvekt .....	5
3	Materiale og metode .....	6
3.1	Litteratursøk og selektering av artikler.....	6
4	Resultater .....	8
4.1	Kazemi et al. ....	12
4.2	Lingaiah et al. ....	13
4.3	Kalyan et al. ....	13
4.4	Karadag et al. ....	14
4.5	Ganie et al. ....	15
4.6	Pereira-Eshraghi et al.....	15
4.7	Yang et al.....	15

4.8	Katulski et al. ....	16
4.9	To et al. ....	16
4.10	Schmidt et al. ....	16
5	Diskusjon .....	17
6	Konklusjon.....	19
	Referanseliste.....	20
	Vedlegg.....	22

# Forord

Jeg vil rette en takk til veileder Guri Grimnes for faglig bistand og hjelp med strukturering av oppgaven og for ideen til oppgavens tema og problemstilling.

Takk til Eirik og Grete ved UB for hjelp med litteratursøk.

Takk til Håkon Kristensen Moe for hjelp med språk og inspirasjon, og ikke minst for at du alltid har trodd på meg og for at du har vært den beste støtten jeg kunne hatt.

Og, til UiT - dette er et faglig forsøk.

Hilde

Tromsø, mai 2021

# **1 Sammendrag**

## **1.1 Bakgrunn og formål**

Polycystisk ovarie syndrom (PCOS) er en av de mest prevalente hormonelle sykdommene hos kvinner. Allikevel er det mye som er ukjent når det kommer til denne tilstanden, blant annet om syndromet og de sekundære fysiologiske og hormonelle endringene påvirker benhelsen og risiko for utvikling av osteoporose. Formålet med denne litteraturstudien er å gjennomgå relevant litteratur for å belyse temaet og mulige sammenhenger.

## **1.2 Metode**

Det ble utført systematisk litteratursøk i databasen Ovid MEDLINE med på forhånd definerte søkeord. Treffene i søket ble screenet og vurdert mot gitte inklusjons- og eksklusjonskriterier. De inkluderte artiklene ble lest i fulltekst og er presentert i en oversiktstabell og i tekstform.

## **1.3 Resultater**

Litteratursøket ga 87 treff. Etter selektering ble ti artikler inkludert. Samtlige er observasjonsstudier og de fleste har få deltakere. Studiene har ulike design, studiepopulasjoner og endepunkt. Syv av studiene konkluderer med at PCOS har negative følger for benhelsen, der fem rapporterer om lavere bentetthet hos caser, én om reduserte serummarkører for ben-nydannelse og én om økt risiko for osteoporotiske brudd.

## **1.4 Konklusjon**

Denne litteraturstudien gir indikasjoner om at PCOS kan ha negative følger for benhelsen, spesielt hos yngre og de med BMI i normalområdet. Litteraturgjennomgangen viser også at det er et kunnskapshull om temaet og at det trengs større studier for å kunne trekke konklusjoner om eventuelle årsakssammenhenger.

# Forkortelser

BMD – bentetthet

BMI - kroppsmasseindex

CRP – C-reaktivt protein

DXA – dual-energi røntgen absorptiometri

FSH – follikkelstimulerende hormon

HA – hyperandrogenisme

HOMA-IR – homeostatic model assessment for insulin resistance - mål på insulinresistens

HR – hazard risk – mål på risiko

IR – insulinresistens

LH – luteiniserende hormon

OM – oligomenoré

PCOS – polycystisk ovarie syndrom

pQCT – perifer kvantitativ computertomografi

SSI – benstyrke index

SMI% - skjelettmuskel-index

25-OHD – 25-hydroxyvitamin D

## 2 Innledning

### 2.1 Bakgrunn og problemstilling

Hensikten med denne oppgaven er å undersøke hvordan de hormonelle endringene forbundet med polycystisk ovarie syndrom (PCOS) påvirker benhelsen og risiko for utvikling av osteoporose, og om det er en sammenheng mellom disse to kvinnesykdommene. Metoden jeg anvender for å besvare forskningsspørsmålet er en systematisk litteraturstudie, der jeg gjennomgår tilgjengelig og relevant litteratur i databasen Ovid MEDLINE.

Kvinner med PCOS har økt risiko for å utvikle en rekke sykdommer (1). Om det også gjelder utvikling av osteoporose, er i dag uvisst. Det er ikke urimelig å anta at de fysiologiske og hormonelle endringene som forekommer av PCOS medfører endret benmiljø, og således kan ha en innvirkning på risikoen for å utvikle osteoporose. Det finnes lite forskning på dette teamet, og det er p.t. ingen konsensus om at PCOS øker risikoen for utviklingen av osteoporose. Imidlertid finnes det noen studier som samlet sett kan gi indikasjoner på hvorvidt det er en sammenheng mellom PCOS og økt risiko for osteoporose.

Dersom denne oppgaven konkluderer med at det er en sammenheng mellom PCOS og osteoporose, vil det kunne medføre en klinisk relevans av betydning for forebyggende tiltak rettet mot utvikling av osteoporose hos kvinner med PCOS. Det vil også kunne si noe om behovet for videre forskning på temaet. Dersom oppgaven ikke finner noen sammenhenger, vil dette uansett ha en verdi i seg selv, og også inneha forskningsrelevans.

### 2.2 Polycystisk ovarie syndrom

Polycystisk ovarie syndrom (PCOS) er en tilstand som rammer 10–18 prosent av kvinner i fertil alder (2). Tilstanden er karakterisert av androgenoverskudd, anovulasjon og polycystiske ovarier (1). Syndromet innebærer en rekke hormonelle, metabolske og psykiske endringer og symptomer. De hormonelle endringene inkluderer økt LH/FSH-ratio som fører til økt androgenproduksjon og nedsatte østrogennivåer. Syndromet er også forbundet med insulinresistens. De sammensatte endringene medfører at kvinner med PCOS har økt risiko for utvikling av blant annet diabetes mellitus type 2, dyslipidemi, aterosklerose og hypertensjon, i tillegg til angst og depresjon (1).

Diagnosen stilles ved hjelp av Rotterdamkriteriene, der minst to av følgende kriterier må være oppfylt (1):

- Anovulasjon
- Biokjemisk eller klinisk hyperandrogenisme
- Polycystisk ovarium

Etiologien til PCOS er ukjent, men det finnes en rekke disponerende faktorer som arv og epigenetikk, intrauterint miljø og livsstil. Blant sistnevnte er overvekt og mangel på fysisk aktivitet sterk forbundet med risiko for å utvikle syndromet samt forverring symptomene forbundet med syndromet (1).

## 2.3 Benhelse og osteoporose

Osteoporose er en systemisk skjelettsykdom karakterisert av redusert bentetthet og endringer i mikroarkitekturen i benvevet, som fører til økt risiko for brudd . Spesielt gjelder dette brudd i håndledd, hofte og rygg. Dette er en vanlig tilstand som rammer kvinner hyppigere enn menn. Risikoen for tilstanden øker betraktelig med alderen. Dette gjelder spesielt for kvinner etter overgangsalderen, grunnet reduserte østrogennivåer. (3)

Osteoporose diagnostiseres klinisk med bentetthetsmåling. Osteoporose defineres som å ha en benmasse som er 2,5 standardavvik unna gjennomsnittet for unge, friske kvinner, også definert som T-score. Hvis en pasient har en redusert T-score og et osteoporotisk brudd, så vil pasienten bli diagnostisert med såkalt «manifest osteoporose». Osteopeni er definert som T-score mellom -1,0 og -2,5. (3)

Osteoporose medfører ingen symptomer i seg selv. Samtidig fører osteoporose til en betydelig økt risiko for brudd (3). Brudd fører videre til økt sykkelighet og dødelighet for individet, i tillegg til at det har en meget høy samfunnsøkonomisk kostnad. Riktig og tidlig diagnostikk av osteoporose er svært viktig for å forebygge brudd. Det er også essensielt å identifisere hvilke faktorer som påvirker utviklingen av osteoporose, selv om den største risikogruppen i utgangspunktet er relativt kjent. Det å sette inn forebyggende tiltak for de gruppene som er utsatt for å utvikle osteoporose, er særlig viktig. Derfor trengs det mer kunnskap om de bakenforliggende årsakene til utviklingen av osteoporose.



## **2.4 Fysiologiske endringer hos kvinner med PCOS og mulig betydning for benhelse**

### **2.4.1 LH/FSH, østrogener, androgener**

Som nevnt har kvinner med PCOS økt LH/FSH-ratio som fører til økt androgenproduksjon og reduserte østrogennivåer (1). Østrogener og androgener har begge anabol effekt på ben, og østrogener er spesielt viktig for benhelsen til kvinner (4). Man kan dermed tenke seg at hyperandrogenisme sekundært til PCOS har en beskyttende effekt på ben, samtidig som hypoøstrogenemi, som spesielt er knyttet til oligomenoré, vil ha en negativ effekt.

### **2.4.2 Insulin**

Kvinner med PCOS har hyperinsulinemi. Hyperinsulinemi spiller trolig en rolle i utviklingen av syndromet og medvirker til økte androgennivåer (5). Det økte androgennivået vil forårsake insulinresistens og dermed øker risikoen for utvikling av diabetes, som skaper en «ond» sirkel. Fysiologiske nivåer av insulin har en anabol virkning på ben ved å ha en stimulerende effekt på osteoblaster (5). Man kan dermed tenke seg at hyperinsulinemi sekundært til PCOS kan ha en benbeskyttende effekt.

### **2.4.3 Vitamin D**

Lav vitamin D-status er svært prevalent hos kvinner med PCOS, og rammer opptil 85 prosent (6). Lav vitamin D-status hos kvinner med PCOS er assosiert med grad av insulinresistens, overvekt, hyperandrogenisme, anovulasjon og infertilitet (6). Vitamin D spiller således mulig en nøkkelrolle i patofysiologien til syndromet. Samtidig vet man at lav vitamin D-status er assosiert med risiko for utvikling av osteoporose og brudd (6).

### **2.4.4 Inflammasjon**

PCOS er en proinflammatorisk tilstand som er forbundet med kronisk subklinisk inflammasjon (7). Lavgradig systemisk inflammasjon er hos kvinner assosiert med økt risiko for utvikling av osteoporose (8). Inflamatoriske prosesser kan altså være en link mellom PCOS og osteoporose.

### **2.4.5 Overvekt**

Overvekt og økt BMI kan være gunstig for bentettheten grunnet økt mekanisk belastning på skjelettet, samtidig som systemisk inflammasjon forbundet med overvekt også kan ha en negativt effekt på bentettheten (9).

### 3 Materiale og metode

Denne oppgaven er en litteraturstudie med en relativt smal problemstilling. Temaet er avgrenset og problemstillingen er tydelig definert. Informasjonsinnhentingene gjøres ved bruk av systematisk søk i den medisinske databasen Ovid MEDLINE. Dette gjøres ved bruk av på forhånd definerte søkeord. Antallet treff og inkluderte artikler gjøres rede for i vedlagt flytskjema.

En litteraturstudie har som mål å gjennomgå eksisterende litteratur for å sammenfatte et kunnskapsgrunnlag for å besvare en gitt problemstilling. Metodens styrke, er at en lang rekke artikler med ulike kilder samlet sett vil kunne bidra til å belyse viktige sammenhenger, som igjen vil kunne ha klinisk relevans. Analyse av flere kilder vil derfor kunne bidra til at forskere finner nyttige og anvendelige sammenhenger. Litteraturstudier vil også kunne avdekke områder med lite eller manglete forskning, slik at det dannes utgangspunkt for igangsetting av nye observasjons- og intervensjonsstudier.

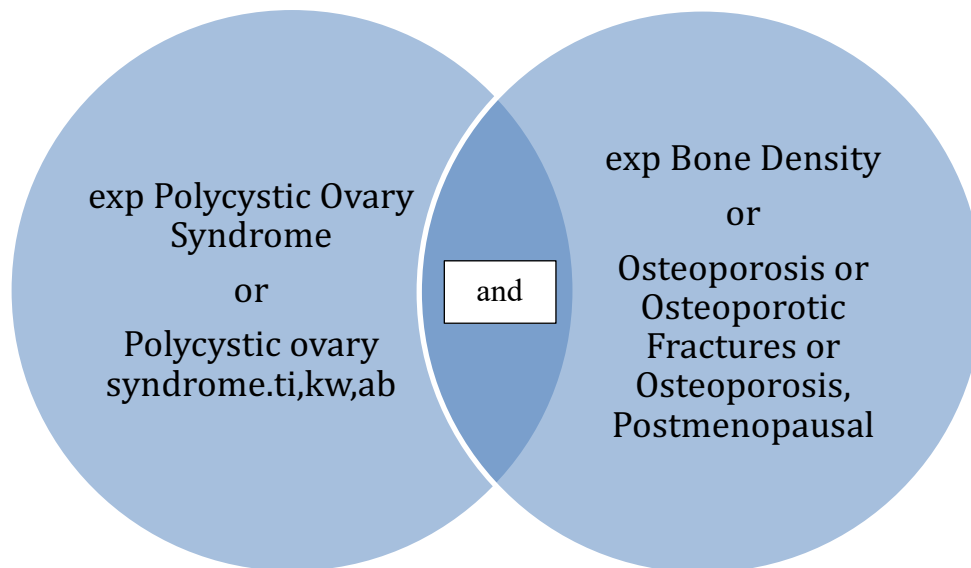
En svakhet med metoden, er det som er kjent som bekræftelsesbias. En forsker kan i prinsippet vektlegge de artikler som passer til, eller er konsistente med, personens hovedhypotese. Derfor er det viktig å vurdere alternative hypoteser, for på den måten forsøke å unngå å finne svar som passer til en hovedhypotese. På samme tid er det viktig for forskeren å være klar over publikasjonsskjevhet. Publikasjonsskjevhet er tendensen til å publisere data som viser et positivt resultat. Studier som ikke viser noen sammenheng vil i mindre grad bli publisert. Publikasjonsskjevhet vil derfor også kunne påvirke konklusjonene til en litteraturstudie som denne.

#### 3.1 Litteratursøk og selektering av artikler

For å innhente artikler er det utført systematisk litteratursøk i Ovid MEDLINE Advanced Search med følgende søkeord:

1. exp Polycystic Ovary Syndrome/
2. Polycystic ovary syndrome.ti,ab,kw
3. exp Bone Density/
4. Osteoporosis/ or Osteoporotic fractures/ or Osteoporosis Postmenopausal/
5. 1 or 2
6. 3 or 4
7. 5 and 6

8. Limit 7 to (English language and humans)



Figur 1: Skjematisk framstilling av søkeord

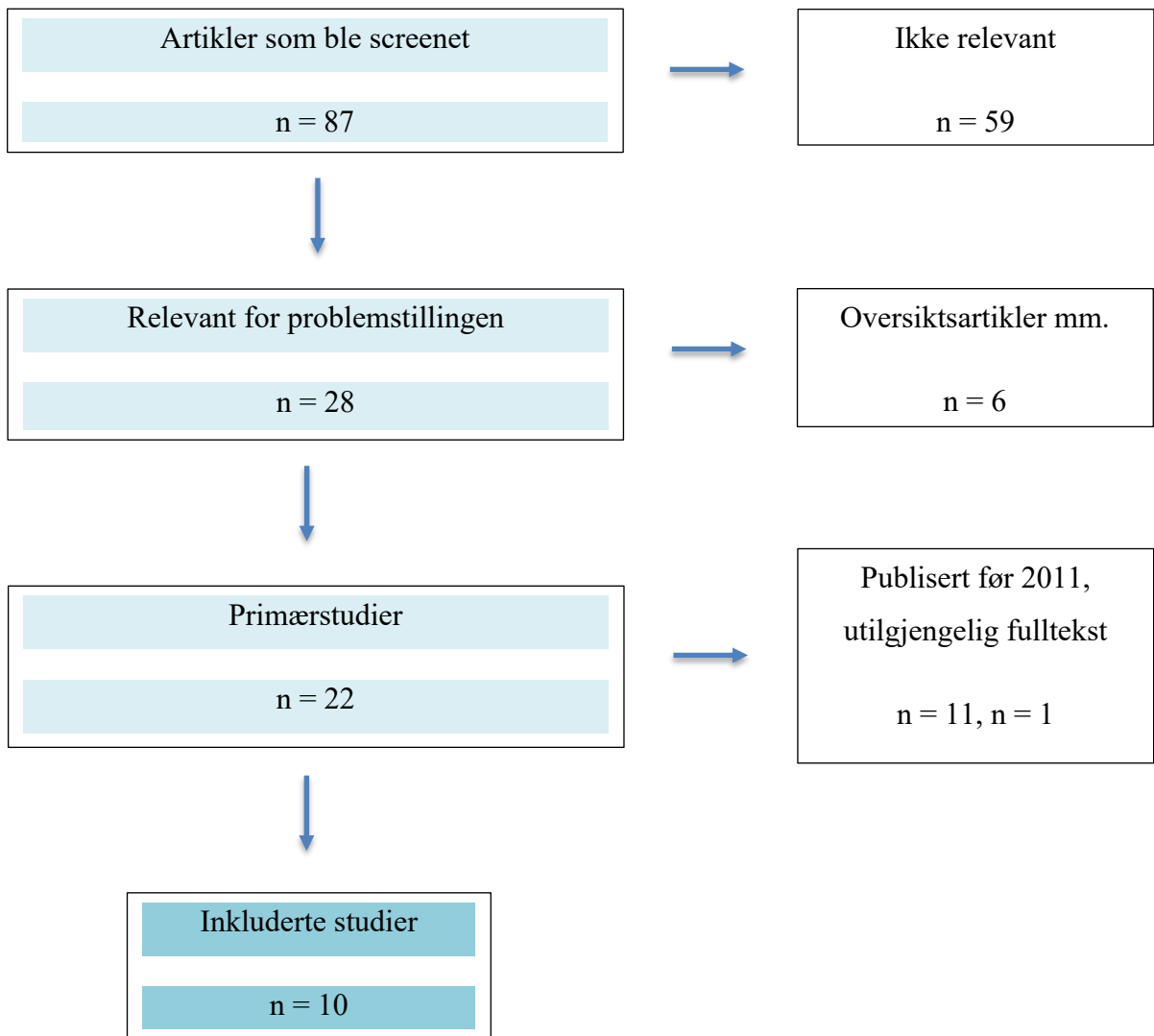
Inklusjonskriterier

- Primærstudier
- Engelsk språk
- Fulltekst tilgjengelig gjennom UiT sine lisenser

Eksklusjonskriterier

- Studier som ikke er relevant for problemstillingen
- Oversiktsartikler
- Artikler publisert før 2011

Litteratursøk ble gjennomført mars–mai 2021. Siste søk ble gjort 25. mai. Søket ga 87 treff. Artiklene ble eksportert til EndNote X9 der sammendragene ble screenet. 76 ble ekskludert jf. eksklusjonskriteriene. 59 var ikke relevant for problemstillingen. Av de resterende var seks oversiktsartikler eller brev og elleve ble ekskludert på bakgrunn av årstall for publisering. Én artikkel var ikke tilgjengelig i fulltekst. Til slutt ble ti artikler inkludert.



Figur 2: Flytskjema over litteraturseleksjon.

## 4 Resultater

I denne delen vil jeg presentere inkluderte artikler for å svare på oppgavens problemstilling.

Oversikt over artiklene følger i tabell 1.

Forfatter, land, år	Tittel	Design, ant. deltakere (c+k)	Hva ble målt?	Resultat/Konklusjon
Kazemi et al. USA	Osteosarcopenia in reproductive-aged women with polycystic	Case kontroll 203 (c+k)	BMD, SMI%, hormoner, BMI, IR	Kvinner med PCOS hadde redusert BMD og SMI sammenlignet med

2020	ovary syndrome: a multicenter case-control study (10)			kontroller. IR var negativt korrelert med muskelmasse.
Lingaiah et al. Sverige, Finland 2017	Bone markers in polycystic ovary syndrome: A multicentre study (11)	Case kontroll 298+194	Serumnivåer av markører for benremodellering	Unge kvinner med PCOS hadde reduserte serumnivåer av markører for bennydannelse sammenlignet med kontroller. Caser hadde mer alvorlig vitamin D-mangel.
Kalyan et al. Canada 2017	Competing factors link to bone health in polycystic ovary syndrome: chronic low-grade inflammation takes a toll (12)	Case kontroll 22+39	BMD, SSI, BMI Markører på inflammasjon, oksidativt stress	Kronisk subklinisk inflammasjon assosiert med PCOS kan påvirke benhelsen negativt.
Karadag et al. Tyrkia 2016	Determinants of low mineral density in premenopausal polycystic	Case kontroll 103+60	BMD, hormoner, BMI, IR	Kvinner med PCOS hadde lavere BMD sammenlignet med kontroller.

	ovary syndrome patients (13)			
Ganie et al. India 2018	Bone mineral density is unaltered in women with polycystic ovary syndrome (14)	Case kontroll 60+58	BMD, hormoner, BMI, IR	Det var ingen forskjell i BMD mellom caser og kontroller.
Pereira-Eshraghi et al. USA 2019	Obesity and Insulin Resistance, Not Polycystic Ovary Syndrome, Are Independent Predictors of Bone Mineral Density in Adolescents and Young Women (15)	Case kontroll 123+47	BMD, hormoner, BMI, IR	Overvekt og insulinresistens, og ikke PCOS, var uavhengig assosiert med BMD hos unge kvinner.
Yang et al. Taiwan 2018	Increased risk of fractures in patients with polycystic ovary syndrome: a nationwide population-based	Populasjonsbasert kohortstudie 11106+44424	Brudd	Kvinner med PCOS hadde økt risiko for alle brudd, osteoporotiske brudd, vertebrale brudd og forarmbrudd. Ingen økt risiko for brudd i femur, hofte,

	retrospective cohort study (16)			humerus, håndledd og ikke-osteoporotiske brudd.
Katulski et al. Polen 2014	Bone mineral density in women with polycystic ovary syndrome (17)	Case kontroll 69+30	BMD, hormoner, IR, BMI	Casegruppen hadde lavere BMD enn kontroller, men det gjaldt kun normalvektige kvinner med PCOS og ikke overvektige. BMD er positivt korrelert med insulin og HOMA-IR hos caser.
To et al. Hong Kong 2012	A comparison of bone mineral density in normal weight and obese adolescents with polycystic ovary syndrome (18)	Prospektiv kohort 37+40	BMD, hormoner, BMI	Normalvektige unge caser med oligomenoré hadde lavere BMD enn kontroller. Overvektige unge caser hadde lik BMD som kontroller.
Schmidt et al. Sverige 2012	Body composition, bone mineral density and fractures in late postmenopausal women with	Prospektiv kohort 25+68	BMD, brudd, hormoner, BMI	Postmenopausale kvinner med PCOS hadde høyere frie androgener enn kontroller, men det var ingen forskjell i BMD og lik brudd-

	polycystic ovary syndrome - a long-term follow-up study (19)			insidens hos caser og kontroller.
--	--	--	--	--------------------------------------

Tabell 1: Oversikt over inkluderte artikler.

#### 4.1 Kazemi et al.

I studien *Osteosarcopenia in Reproductive-Aged Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Multicenter Case-Control Study*, fant forskerne en positiv sammenheng mellom PCOS og redusert bentetthet og muskelmasse. Resultatene fra denne studien er derfor konsistente med hypotesen om at det er en sammenheng mellom PCOS og utvikling av osteoporose. (10)

Studien er en case-kontroll-studie der 203 kvinner ble delt i fire grupper der blant annet bentetthet (BMD) og skjelettmuskel-index (SMI %) ble målt og sammenlignet. Kvinnene i case-gruppen PCOS, hadde hyperandrogenisme og oligomenoré. De tre andre gruppene hadde ulike reproduktive fenotyper, (i) HA (hyperandrogenisme og eumenoré), (ii) OM (normoandrogen og oligomenoré), (iii) kontroller (normoandrogen og eumenoré). (10)

Det var hovedsakelig yngre kvinner inkludert i studien med medianalder på 27,4 år. Gjennomsnittlig BMI var 29,5, og 40 prosent av kvinnene var overvektige med BMI over 30. BMI og midjemål var høyere i PCOS-gruppen enn i de andre gruppene. (10)

Resultatene fra studien viste at PCOS-gruppen hadde lavere SMI % sammenlignet med kontroller. De hadde også redusert BMD sammenlignet med HA og kontroller. OM hadde også redusert BMD sammenlignet med kontroller. Dette kan tyde på at reduserte østrogennivåer forbundet med oligomenoré kan være avgjørende for utvikling av redusert bentetthet hos kvinner med PCOS. (10)

Studien konkluderer videre med at insulin kan spille en nøkkelrolle for negativ påvirkning av muskel- og skjelettmasse hos kvinner med PCOS. Det ble observert hyperinsulinemi og nedsatt insulinsensitivitet i PCOS-gruppa. Det ble observert negativ korrelasjon mellom fastende insulin og muskelmasse hos både kvinner med PCOS og hos kontroller, i tillegg til positiv korrelasjon mellom insulinsensitivitet og muskelmasse hos alle fire grupper. (10)



Studiens resultater medfører indikasjoner om at PCOS er forbundet med risiko for å utvikle osteoporose ettersom PCOS-gruppen som besto av yngre kvinner, viste tidlige tegn på osteosarkopeni.

## **4.2 Lingaiah et al.**

I studien *Bone markers in polycystic ovary syndrome: A multicentre study*, hadde unge kvinner med PCOS reduserte serumnivåer av markører for ben-nydannelse sammenlignet med friske kontroller. Funnene fra studien tyder på at kvinner med PCOS kan få lavere bentetthet grunnet redusert ben-nydannelse i ung alder. (11)

Studien er en case kontroll-studie der casegruppen besto av 298 kvinner med PCOS, diagnostisert etter Rotterdam-kriteriene. Deltakerne var rekruttert fra seks nordiske PCOS-studier, gjennomført i Sverige og Finland. Kontrollgruppen besto av 194 friske kvinner. (11)

Serumnivåer av markører for ben-nydannelse og ben-nedbrytning samt 25-hydroxyvitamin D ble målt og sammenlignet. Ved analyse ble gruppene delt i tre aldersgrupper:  $\leq 30$  år, 30–40 år og 40 år til menopause. I tillegg ble det justert for BMI. (11)

Resultatene fra studien viste at blant de under 30 år hadde kvinnene med PCOS betydelig reduserte serumnivåer av markører for ben-nydannelse sammenlignet med kontroller. I de øvrige aldersgruppene var det ingen signifikante forskjeller. Det var ingen forskjell i nivåene for markører for ben-nedbrytning mellom gruppene. Hos begge grupper var serumnivåene for ben-nydannelse og ben-nedbrytning høyest hos de yngre og redusert med økende alder. Kvinnene i PCOS-gruppen hadde høyere BMI enn kontroller. (11)

40 prosent av kvinnene med PCOS hadde alvorlig vitamin D-mangel ( $25\text{-OHD} < 20 \mu\text{g/L}$ ) og 42 prosent hadde vitamin D-mangel ( $25\text{-OHD } 20\text{-}29 \mu\text{g/L}$ ). Blant kontrollene hadde 29 prosent og 53 prosent hhv. alvorlig mangel og mangel på vitamin D. (11)

## **4.3 Kalyan et al.**

I studien *Competing Factors Link to Bone Health in Polycystic Ovary Syndrome: Chronic Low-Grade Inflammation Takes a Toll* så forskerne på innvirkningen PCOS og inflammasjon sekundært til tilstanden, har på benhelsen. De konkluderte med at kronisk subklinisk inflammasjon assosiert med PCOS kan ha en negativ virkning på benhelsen. (12)

I studien undersøkte forskerne sammenhengen mellom parametere på bentetthet, inflammasjon, oksidativt stress og kroppssammensetning hos 22 kvinner med PCOS og 39 friske kontrollere. De målte BMD i hofte med DXA, benstyrke index (SSI) i radius med pQCT samt CRP og CRP/albumin ratio, HbA1c, leukocyt telomer-lengde som mål på inflammasjon og oksidativt stress, i tillegg til BMI og midje-høyde ratio. (12)

Resultatene fra studien viste at inflammasjon var signifikant mer prevalent i case-gruppa enn hos kontrollene. Det var ingen forskjell mellom gruppene for målene på oksidativt stress. Ujusterte verdier for bentetthet og benstyrke var ikke større hos noen av gruppene. Det var korrelasjon mellom økt vekt og midjemål, og BMD i hofte. Hos kontrollene var høyde og benstyrke sterkt korrelert med økt BMD. Denne sammenhengen ble ikke sett i casegruppa. Gjennom multivariabel lineær regresjon for BMD i hofte for hele studiepopulasjonen fant man at PCOS var negativt relatert med BMD, når det var justert for vekt. (12)

Inflammasjon, målt med CRP og CRP/albumin ratio, var negativt relatert til benstyrke i radius hos casegruppa, men ikke hos kontrollene. Denne sterke sammenhengen fikk forskerne til å se videre på andre variabler som er assosiert med inflammasjon. Abdominal fedme er en kjent medvirkende faktor for kronisk subklinisk inflammasjon. I tillegg er orale prevensjonsmidler med østrogen knyttet til høyere CRP-nivåer. Multivariabel regresjon for  $\log(\text{CRP}/\text{albumin})$  inkludert midje-høyde ratio, bruk av orale prevensjonsmidler og PCOS, viste at  $\log(\text{CRP}/\text{albumin})$  var uavhengig predikert av midje-høyde ratio og bruk av p-piller, men ikke av PCOS-diagnose. (12)

#### **4.4 Karadag et al.**

I studien *Determinants of low mineral density in premenopausal polycystic ovary syndrome patients* ønsket forskerne å undersøke faktorer som påvirker BMD hos kvinner med PCOS. Casegruppa bestod av 103 kvinner, mellom 18 og 38 år, diagnostisert etter Rotterdamkriteriene. Kontrollgruppa bestod av 60 friske kvinner. (13)

Resultatene fra studien viste at lumbal og femoral BMD var signifikant lavere hos casegruppa sammenlignet med kontrollere. I casegruppa hadde hyperandrogene kvinner høyere BMD enn normoandrogene. I casegruppa var BMD korrelert med insulinresistens, østradiol- og testosteron-nivåer. (13)

Forskerne konkluderte med at insulinresistens, BMI, østrogen- og androgennivåer er faktorer som påvirker BMD hos kvinner med PCOS. Resultatene viste at hyperinsulinemi og

hyperandrogenemi har en positivt effekt på ben, mens hypoøstrogenemi påvirker negativt. Totalt var det en netto negativ effekt, forklart av lave østrogennivåer. (13)

#### **4.5 Ganie et al.**

Hensikten med studien *Bone mineral density is unaltered in women with polycystic ovary syndrome* var å sammenligne BMD hos unge kvinner med PCOS med alders- og BMI-justerte kontroller. Casegruppa bestod av 60 kvinner mellom 14 og 24 år, diagnostisert etter Rotterdamkriteriene. Kontrollgruppa bestod av 58 friske kvinner. (14)

Resultatene fra studien viste at det var ingen forskjell i BMD mellom gruppene. Det var heller ingen forskjell i BMD mellom de med oligomenoré og eumenoré i casegruppa. BMD var positivt korrelert med BMI, hoft- og midjemål i casegruppa. (14)

#### **4.6 Pereira-Eshraghi et al.**

Hensikten med studien *Obesity and insulin resistance, not polycystic ovary syndrome, are independent predictors of bone mineral density in adolescents and young women* var å undersøke innvirkningen PCOS har på bentettheten i de kritiske ungdomsårene når «peak bone mass» oppnås. Dataene ble hentet fra fire tverrsnittstudier og studien inkluderte 123 caser og 47 kontroller mellom tolv og 25 år. (15)

Resultatene fra studien viste at HOMA-IR og fritt testosteron var signifikant høyere i casegruppa. Det var ingen forskjell i BMD mellom gruppene. Overvekt og insulinresistens, og ikke PCOS, var begge uavhengig assosiert med BMD. (15)

#### **4.7 Yang et al.**

I studien *Increased risk of fractures in patients with polycystic ovary syndrome: a nationwide population-based retrospective cohort study* brukte forskerne data fra en helseforsikringsdatabase for å gjennomføre en større retrospektiv kohortstudie med brudd som endepunkt. Studien inkluderte 11 106 caser diagnostisert med PCOS og 44 424 aldersjusterte kontroller. Forskerne sammenlignet forekomsten av brudd i de to gruppene. Det primære endepunktet var alle typer brudd. Det sekundære endepunktet var osteoporotiske brudd, som inkluderte brudd i ryggen, hoft, humerus, forarm eller håndledd, og ikke-osteoporotiske brudd. (16)

Resultatene fra studien viste at kvinner med PCOS har økt risiko for alle typer brudd (HR=1,23) og osteoporotiske brudd (HR=1,33), inkludert brudd i rygg (HR=1,36) og forarm

(HR=1,39). Det var ingen signifikant forskjell i risiko for osteoporotiske brudd i humerus, femur, hofte, håndledd og ikke-osteoporotiske brudd. (16)

#### **4.8 Katulski et al.**

Hensikten med studien *Bone mineral density in women with polycystic ovary syndrome* var å undersøke forholdet mellom hormonelle endringer og benhelse hos unge kvinner med PCOS. Casegruppa bestod av 69 kvinner med PCOS, diagnostisert etter Rotterdam kriteriene, mellom 17 og 34 år. Kontrollgruppa bestod av 30 friske kvinner. (17)

Resultatene fra studien viste at casegruppa hadde lavere BMD enn kontroller. Når det delt opp i subgrupper etter BMI, var det kun normalvektige caser som hadde signifikant lavere BMD enn kontroller. BMD var positivt korrelert med insulin og HOMA-IR hos begge gruppene. Studien konkluderer med at den negative effekten hypoøstrogenemi har på ben, ikke blir kompensert av hyperandrogenemi og hyperinsulinemi hos normalvektige kvinner med PCOS. (17)

#### **4.9 To et al.**

Målet med studien *A comparison of bone mineral density in normal weight and obese adolescents with polycystic ovary syndrome* var å undersøke om det er forskjell i BMD mellom normalvektige og overvektige unge kvinner med PCOS og oligomenoré. (18)

Studien er en prospektiv kohort som inkluderer 37 caser og 40 kontroller. Resultatene fra studien viste at normalvektige unge kvinner med PCOS og oligo/amenoré hadde lavere BMD sammenlignet med kontroller. Overvektige unge kvinner med PCOS hadde lik BMD sammenlignet med kontroller med eumenoré. (18)

#### **4.10 Schmidt et al.**

Hensikten med studien *Body composition, bone mineral density and fractures in late postmenopausal women with polycystic ovary syndrome – a long-term follow-up study* var å undersøke om postmenopausale kvinner med PCOS har ulik BMD og forekomst av brudd sammenlignet med kontroller. Studien er en prospektiv oppfølgingsstudie på 21 år, og inkluderte 25 kvinner med PCOS, diagnostisert etter Rotterdamkriteriene, og 68 friske kontroller. (19)

Resultatene viste at postmenopausale kvinner med PCOS har høyere androgennivåer, men samme kroppssammensetning som kontroller med lik BMD, kroppsfett og muskelmasse. Det var ingen signifikant forskjell i forekomst av brudd mellom gruppene. (19)

## 5 Diskusjon

De inkluderte studiene i denne litteraturgjennomgangen er hovedsakelig case kontroll- og tverrsnittsstudier, to er prospektive kohorter og én er en større retrospektiv kohortstudie. Alle er publisert i løpet av de siste ti årene. Studiepopulasjonen er hovedsakelig premenopausale kvinner med PCOS diagnostisert etter enten Rotterdam- eller NIH-kriteriene. Noen oppgir ikke diagnosekriterier. Én studie ser på postmenopausale kvinner. Kontrollene er friske, aldersjusterte kvinner. Endepunktene i studiene er ulike direkte og indirekte mål og parameter på helse, der mange måler bentetthet. Kun to av studiene har brudd som endepunkt. Studiene har altså ulike design, studiepopulasjoner og endepunkter, og det er derfor vanskelig å sammenligne resultatene.

De inkluderte studiene er hovedsakelig små studier, med relativt få deltakere. Det er få studier tilgjengelig om temaet, og litteratursøket ga ikke mange relevante treff. Søket ble kun utført i én database, og det kan potensielt være studier som ikke ble fanget opp i søket. Siden det kun er snakk om observasjonsstudier medfører det at studiene ikke har høy evidens. Studiene kan kun si noe om assosiasjoner, og ikke noe om sikre årsakssammenhenger.

De inkluderte studiene viste en rekke forventede funn hos casegruppene, som høyere BMI og økt midjemål, økte insulinnivåer, høyere androgenivåer, lavere østrogennivåer, hyppigere vitamin D-mangel og økte inflammasjonsmarkører, sammenlignet med kontrollene.

4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.7, 4.8 og 4.9 konkluderte med at PCOS har negative konsekvenser for helsen. 4.1, 4.3, 4.4, 4.8 og 4.9 rapporterer om lavere BMD hos case, mens 4.5 og 4.10 ikke finner signifikante forskjeller. Som de eneste studiene med brudd som endepunkt konkluderer 4.7 med at kvinner PCOS har økt risiko for brudd og osteoporotiske brudd, men 4.10 fant ingen forskjeller i bruddinsidens. Studiene er riktig nok ganske ulike, der 4.7 er en stor registerstudie og 4.10 er liten kohort med få deltakere, og deltakerne de to studiene har ulik alder og etnisitet.

Studiene konkluderer ulikt når de diskuterer resultatene sine. I 4.1 knytter forskerne den negative virkningen på ben til insulinresistens. I 4.3 blir det knyttet til inflammasjon og

studien er også den eneste som faktisk måler inflammasjonsmarkører. De fleste peker på hypoøstrogenemi som årsaken til negativ innvirkning på ben. Få diskuterer vitamin D-mangel. Det er altså ikke entydige indikasjoner om årsakssammenheng, noe som kan tyde på en multifaktoriell patogenese, som er forenelig med våre antakelser.

Når det kommer til kjønnshormoner knytter som nevnt flere av studiene sine resultater til hypoøstrogenemi. Oligoovulasjon og påfølgende hypoøstrogenemi har trolig negative følger for benhelsen. I 4.4 og 4.1 fant forskerne redusert BMD hos de med oligomenoré, mens 4.5 fant ingen forskjell i BMD mellom de med oligo- og eumenoré i casegruppa. 4.4 og 4.1 fant også at hyperandrogene caser hadde høyere BMD enn normoandrogene, som forenelig med antakelsene om at androgener har benbeskyttende effekt hos kvinner med PCOS.

Når det kommer til insulin viser flere av studiene at hyperinsulinemi og insulinresistens er positivt for bentettheten. 4.6 konkluderer med at insulinresistens er uavhengig assosiert med BMD hos unge kvinner. 4.4 og 4.8 konkluderer med også med at BMD er korrelert med IR.

Når det kommer til overvekt konkluderte flere av studiene med at det er positivt for bentettheten. 4.6 og 4.5 viser at BMI er positivt assosiert med BMD hos unge kvinner. 4.8 og 4.9 viser at overvektige unge caser har lik BMD som kontroller, mens de normalvektige casene hadde lavere BMD sammenlignet med kontrollene. Funnene kan tyde på at overvekt hos kvinner med PCOS kan ha en benbeskyttende effekt, mulig på grunn av økt mekanisk belastning og økt insulinresistens.

Når det kommer til vitamin D viser 4.2 i likhet med flere andre studier at kvinner med PCOS har økt forekomst av alvorlig vitamin D-mangel. Det viser viktigheten av kartlegging av vitamin D-status hos pasientgruppen – spesielt med tanke på benhelse. Vitamin D-tilskudd er altså aktuelt som forebyggende tiltak for pasientgruppen.

Når det kommer til alder hadde både 4.1 og 4.2 hadde de tydeligste resultatene hos de yngste deltakerne i studiepopulasjonen. Kanskje kan det forklares av at oligo- og anovulasjon er hyppigere hos de yngste casene. Bentetthet er hos kvinner på sitt høyeste i ung alder, i 20-årene. Resultatene fra 4.1 og 4.2 tyder på at kvinner med PCOS har redusert bentetthet og ben-nydannelse nettopp i 20-årene sammenlignet med jevnaldrende, friske kontroller. Man kan tenke seg at kvinner med PCOS kanskje ikke når det genetiske potensialet for «peak bone mass» når de skulle. Kanskje kan det føre til økt risiko for utvikling av osteoporose og brudd

senere i livet. Funnene fra studiene viser viktigheten av tidlig forebyggende tiltak for å sikre et fundament for god helse videre i livet.

Unge kvinner med PCOS kan altså ha nytte av livsstilsråd med fokus på god helse. Livsstilsråd med fokus på økt fysisk aktivitet er sentralt i oppfølgingen av pasienter med PCOS da dette er med på å motvirke de negative følgene og symptomene forbundet med syndromet. Indikasjonene denne litteraturstudien gir om at syndromet kan ha en negativ innvirkning på helsen er nok en grunn til å understreke viktigheten av økt fysisk aktivitet og riktig kosthold hos pasientgruppen – spesielt i ung alder.

Oppsummert gir denne litteraturstudien indikasjoner om at hormonelle og fysiologiske endringer sekundært til PCOS, kanskje spesielt hypoøstrogeneri, kan påvirke helsen negativt. Normalvektige kvinner med PCOS ser ut til å være mer sårbare enn overvektige – som kan være mer beskyttet av insulinresistens. Funnene til denne oppgaven er også i tråd med en metaanalyse som er gjort om temaet, der det konkluderes med at caser med BMI under 27 har lavere benteitet enn kontroller (20).

Denne litteraturgjennomgangen viser også at det er et kunnskapshull om temaet og at det med fordel kan forskes videre på. Et forslag til framtidig studie er å undersøke om østrogenbehandling har en benbeskyttende effekt hos kvinner med PCOS. Man kan da gjennomføre en randomisert kontrollert studie med østrogenbehandling vs. placebo for pasienter med PCOS med mål på benteitet og/eller benmarkører som endepunkt. En annen studie som kunne vært interessant å gjennomføre er en prospektiv studie med tanke på brudd senere i livet, der man følger kvinner med PCOS og kontroller fra ung alder med osteoporotiske brudd som endepunkt.

## **6 Konklusjon**

Hypoøstrogeneri, økt inflammasjon og redusert vitamin D-status er faktorer som kan forklare sammenhengen mellom PCOS og redusert benteitet som er sett i enkelte observasjonsstudier. Sammenhengen er imidlertid ikke sterk eller konsistent og det trengs større studier for å ytterligere belyse temaet og mulige årsakssammenhenger.

Ytterligere forskning på temaet kan føre til endringer i klinisk praksis og oppfølgingen av kvinner med PCOS, der tidlige forebyggende tiltak for å redusere risikoen for utvikling av osteoporose i fremtiden kan vektlegges i større grad enn det gjøres i dag.

## Referanseliste

1. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14(5):270-84.
2. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010;25(2):544-51.
3. Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *New England Journal of Medicine* 2016;374(3):254-62.
4. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2012;23(11):576-81.
5. Krishnan A, Muthusami S. Hormonal alterations in PCOS and its influence on bone metabolism. *Journal of Endocrinology* 2017;232(2):R99-R113.
6. Di Bari F, Catalano A, Bellone F, Martino G, Benvenega S. Vitamin D, Bone Metabolism, and Fracture Risk in Polycystic Ovary Syndrome. *Metabolites* 2021;11(2):18.
7. Ojeda-Ojeda M, Murri M, Insenser M, Escobar-Morreale HF. Mediators of low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Current Pharmaceutical Design* 2013;19(32):5775-91.
8. Koh JM, Khang YH, Jung CH, Bae S, Kim DJ, Chung YE, et al. Higher circulating hsCRP levels are associated with lower bone mineral density in healthy pre- and postmenopausal women: evidence for a link between systemic inflammation and osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005;16(10):1263-71.
9. Palermo A, Tuccinardi D, Defeudis G, Watanabe M, D'Onofrio L, Lauria Pantano A, et al. BMI and BMD: The Potential Interplay between Obesity and Bone Fragility. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13(6):28.
10. Kazemi M, Jarrett BY, Parry SA, Thalacker-Mercer AE, Hoeger KM, Spandorfer SD, et al. Osteosarcopenia in Reproductive-Aged Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Multicenter Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(9):01.
11. Lingaiah S, Morin-Papunen L, Piltonen T, Puurunen J, Sundstrom-Poromaa I, Stener-Victorin E, et al. Bone markers in polycystic ovary syndrome: A multicentre study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;87(6):673-9.
12. Kalyan S, Patel MS, Kingwell E, Cote HCF, Liu D, Prior JC. Competing Factors Link to Bone Health in Polycystic Ovary Syndrome: Chronic Low-Grade Inflammation Takes a Toll. *Sci* 2017;7(1):3432.
13. Karadag C, Yoldemir T, Gogas Yavuz D. Determinants of low bone mineral density in premenopausal polycystic ovary syndrome patients. *Gynecol Endocrinol* 2017;33(3):234-7.
14. Ganie MA, Chakraborty S, Sehgal A, Sreejith M, Kandasamy D, Jana M, et al. Bone Mineral Density is Unaltered in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Horm Metab Res* 2018;50(10):754-60.
15. Pereira-Eshraghi CF, Chiuzan C, Zhang Y, Tao RH, McCann M, Neugut YD, et al. Obesity and Insulin Resistance, Not Polycystic Ovary Syndrome, Are Independent Predictors of Bone Mineral Density in Adolescents and Young Women. *Horm Res Paediatr* 2019;92(6):365-71.
16. Yang HY, Lee HS, Huang WT, Chen MJ, Chen SC, Hsu YH. Increased risk of fractures in patients with polycystic ovary syndrome: a nationwide population-based retrospective cohort study. *J Bone Miner Metab* 2018;36(6):741-8.



17. Katulski K, Slawek S, Czyzyk A, Podfigurna-Stopa A, Paczkowska K, Ignaszak N, et al. Bone mineral density in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2014;37(12):1219-24.
18. To WW, Wong MW. A comparison of bone mineral density in normal weight and obese adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2012;25(4):248-53.
19. Schmidt J, Dahlgren E, Brannstrom M, Landin-Wilhelmsen K. Body composition, bone mineral density and fractures in late postmenopausal women with polycystic ovary syndrome - a long-term follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77(2):207-14.
20. Piovezan JM, Premaor MO, Comim FV. Negative impact of polycystic ovary syndrome on bone health: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019;25(5):633-45.

# Vedlegg

Referanse: Osteosarcopenia in Reproductive-Aged Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Multicenter Case-Control Study			Studiedesign: Kase-kontroll
			Grade - kvalitet <span style="float: right;">middels</span>
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Evaluerer skjelettmuskel index (SMI%) og bentetthet (BMD) hos en gruppe kvinner med PCOS og sammenligne disse markørene med kvinner i tre grupper av reproduktive fenotyper.</p>	<p><b>Populasjon</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Case</b> PCOS: hyperandrogen og oligomenoré</li> <li>Diagnostisert etter NIH-kriterier</li> <li>• <b>Kontroller</b></li> <li>I. HA: hyperandrogen og eumenoré</li> <li>II. OM: normoandrogen og oligomenoré</li> <li>III. Kontroller: normoandrogen og eumenoré</li> </ul> <p><b>Inklusjonskriterier</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 18-48 år</li> </ul> <p><b>Ekklusjonskriterier</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tegn på menopause</li> <li>• Sykdomshistorikk som påvirker reproduktive og metabolske funksjoner</li> <li>• Medisiner som påvirker benmetabolisme</li> <li>• OM grunnet spiseforstyrrelser</li> </ul> <p><b>Mål</b></p> <p>BMI, serumhormoner, oral glukosetoleransetest, HOMA-IR, BMD med DXA, SMI%</p> <p><b>Statistiske metoder</b></p> <p>Chi-kvadrat test, lineær regresjon, Bonferroni korreksjon</p>	<p>Gjennomsnittsalder = 27,4 år. Caser hadde høyere BMI.</p> <p>Kvinner med PCOS har tidlige tegn på osteosarkopeni, i form av redusert SMI% og BMD sammenlignet med kontroller og HA.</p> <p>OM hadde også redusert BMD sammenlignet med kontroller. Østrogen var positivt assosiert med BMD kun hos OM.</p> <p>IR var negativt korrelert med muskelmasse.</p>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Er formålet klart formulert? ja</li> <li>• Er kase-kontroll design egnet for formålet? ja</li> <li>• Er kase rekruttert på en «god» måte? (Alle i en tidsperiode/grader av sykdom.) (seleksjonsbias)* ja</li> <li>• Diangosen validert? (Classific. bias) (prev/insi kase?) ja</li> <li>• Er kontrollene rekrutterte på en «god» måte? ja</li> <li>• Kan det utelukkes at kontrollgr. fri for aktuelle sykdom? (classific. Bias) nei, overlapping mellom gruppene</li> <li>• Var kase-kontrollgruppene hentet fra sammenlignbare befolkningsgrupper?* ja</li> <li>• Non-responders/nekter å delta – frafalls analyser? ja</li> <li>• Forskjeller kase/kontroll-gruppe?* ja</li> <li>• Er gruppene sammenlignbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?* usikker</li> <li>• Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? ja</li> <li>• Er eksponering for fare, skade, tiltak målt og gradert likt i begge gruppene? (Classific bias)</li> <li>• Var den som målte eksponering/samlet inn data blinda mht hvem som var kase/kontroll? (Classific bias)</li> <li>• Tror du på resultatene? ja</li> <li>• Kan resultatene overføres til praksis? ja</li> <li>• Støtter litteraturen resultatene? ja</li> </ul> <p><b>Hva diskuterer forfatterne som:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Styrke</b></li> <li>• <b>Svakhet</b></li> </ul> <p>Kan ikke si noe om kausalitet. Måler ikke relevante faktorer som inflammasjon, vitamin D-status og livsstilsfaktorer, som røyking, kosthold og fysisk aktivitet. Måler ikke markører på bturnover som osteocalcin. Har ikke justert og gruppert etter BMI og IR. Etnisitet. Har resultatene plausible biologiske forklaringer? ja</p>
<b>Konklusjon</b>			
Kvinner med PCOS har tidlige tegn på osteosarkopeni sammenlignet med kontrollgrupper.			
<b>Land</b>			
<b>USA</b>			
<b>År data innsamling</b>			
Januar 2013 – Juli 2018			

Referanse: Bone markers in polycystic ovary syndrome: A multicenter study			Studiedesign: Kasus-kontroll
			Grade - kvalitet <span style="float: right;">middels</span>
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Sammenligne biokjemiske markører for benremodellering hos kvinner med PCOS og friske kontroller.</p>	<p><b>Populasjon</b> Casegruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kvinner med PCOS, diagnostisert etter Rotterdamkriteriene der: <ul style="list-style-type: none"> <li>Biokjemisk hyperandrogenisme definert som serum-testosteron &gt; 2,3 nmol/L</li> <li>Klinisk hyperandrogenisme definert som Ferriman-Gallway score &gt; 7</li> </ul> </li> <li>298 stykker</li> <li>Rekruttert fra seks nordiske PCOS-studier, gjennomført i Sverige og Finland</li> </ul> <p>Kontroller:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Friske kvinner med eumenore, normoandrogenemi og normale ovarier på ultralyd</li> <li>194 stykker</li> </ul> <p>Ekklusjonskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bruk av medisiner som har innvirkning på metabolisme og steroidsyntesen</li> <li>Minst 2 måneder uten hormonell prevensjon</li> </ul>	<p>Blant de under 30 år hadde kvinnene med PCOS betydelig reduserte serumnivåer av markører for ben-nydannelse sammenlignet med kontroller. I de øvrige aldersgruppene var det ingen signifikante forskjeller. Det var ingen forskjell i nivåene for markører for ben-nedbrytning mellom gruppene. Hos begge grupper var serumnivåene for ben-nydannelse og ben-nedbrytning høyest hos de yngre og redusert med økende alder. Kvinnene i PCOS-gruppen hadde høyere BMI enn kontroller. 40 prosent av kvinnene med PCOS hadde alvorlig vitamin D-mangel (25-OHD &lt; 20 µg/L) og 42 prosent hadde vitamin D-mangel (25-OHD 20-29 µg/L). Blant kontrollene hadde 29 prosent og 53 prosent hhv. alvorlig mangel og mangel på vitamin D.</p>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Er formålet klart formulert? ja</li> <li>Er kasus-kontroll design egnet for formålet? ja</li> <li>Er kasus rekruttert på en «god» måte? (Alle i en tidspriode/grader av sykd.) Ja</li> <li>Diagnosen validert? Ja</li> <li>Er kontrollene rekrutterte på en «god» måte? Ja</li> <li>Kan det utelukkes at kontrollgr. fri for aktuelle sykdom? Ja</li> <li>Var kasus-kontrollgruppene hentet fra sammenlignbare befolkningsgrupper?* Uvisst</li> <li>Non-responders/nekter å delta – frafalls analyser? Nei</li> <li>Forskjeller kasus/kontroll-gruppe?* Er gruppene sammenlignbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?* Uvisst</li> <li>Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? usikkert</li> <li>Er eksponering for fare, skade, tiltak målt og gradert likt i begge gruppene? (Classific bias)</li> <li>Var den som målte eksponering/samlet inn data blinda mht hvem som var kasus/kontroll? (Classific bias) usikkert</li> <li>Tror du på resultatene? Ja</li> <li>Kan resultatene overføres til praksis? Ja</li> <li>Støtter litteratruen resultatene? Ja</li> </ul> <p><b>Hva diskuterer forfatterne som:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Styrke</b></li> <li><b>Svakhet</b></li> </ul> <p>I. Timing av blodprøvetaking – det ble ikke tatt hensyn til hvor kvinnene var i menstruasjonssyklusen hos 29 % av kontrollene og 46 % av kasusene. Hos øvrige deltakere ble det tatt i follikulærfasen.</p> <p>II. Bruk av lagrede blodprøver.</p> <p>Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja</p>
<b>Konklusjon</b>			
Markører for ben-nydannelse var redusert hos yngre kvinner med PCOS sammenlignet med kontroller.			
<b>Land</b>			
Sverige, Finland			
<b>År data innsamling</b>			
2017	<p><b>Statistiske metoder</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gruppene ble delt i tre aldersgrupper: &lt; 30 år, 30-40 år, 41 år til menopause.</li> <li>ANOVA ble benyttet for å kontrollere effekt av alder og BMI i hele studiepopulasjonen.</li> <li>Spearman's korrelasjonskoeffisient ble brukt for å vurdere korrelasjon mellom variablene</li> <li>Grense for signifikans var P &lt; 0,5</li> </ul>		

Referanse: Competing Factors Link to Bone Health in Polycystic Ovary Syndrome: Chronic Low-Grade Inflammation Takes a Toll			Studiedesign: Kase-kontroll
			Grade - kvalitet <span style="color: green;">Middels</span>
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Undersøke sammenheng mellom parametere på benhelse, inflammasjon, oksidativt stress og kroppsbygning hos premenopausale kvinner med og uten PCOS</p> <p><b>Konklusjon</b></p> <p>Kronisk inflammasjon sekundært til PCOS kan ha en negativ virkning på benhelse</p>	<p><b>Populasjon</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>35 – 47 år gamle premenopausale kvinner fra Vancouver-regionen i Canada</li> </ul> <p><b>Case:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>22 stk</li> <li>PCOS diagnostisert etter NIH-kriterier</li> </ul> <p><b>Kontroll:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>39 stk</li> <li>Ingen tidligere oligomenore eller hyperandrogenisme</li> </ul> <p><b>Eksklusjonskriterier:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Røykere</li> </ul> <p><b>Parametere som ble målt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hofte BMD med DXA</li> <li>Radius SSI</li> <li>CRP/albumin ratio</li> <li>Leukocyt teltom lengerde</li> <li>HbA1c</li> <li>BMI</li> <li>Midjemål-høyde ratio</li> </ul> <p><b>Statistiske metoder</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>D'Agostino-Pearson omnibus test</li> <li>To side t-test</li> <li>Spearman's korrelasjon</li> <li>Lineær regresjon</li> <li>Multipel lineær regresjon</li> </ul>	<p>Inflammasjon var signifikant mer prevalent hos case-gruppen. Inflammasjon var negativt korrelert med benstyrke hos case, men ikke hos kontroller.</p> <p>Det var ingen signifikant forskjell i målene på oksidativt stress.</p> <p>BMI var høyere i case-gruppen. Korrelasjon mellom BMI og BMD.</p> <p>Ujusterte verdier for bentetthet og benstyrke var ikke større hos noen av gruppene. Gjennom multivariabel lineær regresjon for BMD i hofte for hele studiepopulasjonen fant man at PCOS var negativt relatert med BMD, når det var justert for vekt</p>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Er formålet klart formulert? Ja</li> <li>Er kase-kontroll design egnet for formålet? Ja</li> <li>Er kase rekruttert på en «god» måte? (Alle i en tidsperiode/grader av syk.) (seleksjonsbias)* Ja</li> <li>Diagnosen validert? (Classific. bias) (prev/insi kase?) ja</li> <li>Er kontrollene rekrutterte på en «god» måte? Ja</li> <li>Kan det utelukkes at kontrollgr. fri for aktuelle sykdom? (classific. Bias) usikkert</li> <li>Var kase-kontrollgruppene hentet fra sammenlignbare befolkningsgrupper?* Ja</li> <li>Non-responders/nekter å delta – frafalls analyser? nei</li> <li>Forskjeller kase/kontroll-gruppe?*</li> <li>Er gruppene sammenlignbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?* Ja</li> <li>Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? usikker</li> <li>Er eksponering for fare, skade, tiltak målt og gradert likt i begge gruppene? (Classific bias)</li> <li>Var den som målte eksponering/samlet inn data blinda mht hvem som var kase/kontroll? (Classific bias)</li> <li>Tror du på resultatene? ja</li> <li>Kan resultatene overføres til praksis? ja</li> <li>Støtter litteraturen resultatene? ja</li> </ul> <p><b>Hva diskuterer forfatterne som:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Styrke</li> <li>Svakhet</li> </ul> <p>Har resultatene plausible biologiske forklaringer? ja</p>
<b>Land</b>			
<b>Canada</b>			
<b>Ar data innsamling</b>			
2016			

Referanse: Obesity and Insulin Resistance, Not Polycystic Ovary Syndrome, Are Independent Predictors of Bone Mineral Density in Adolescents and Young Women			Studiedesign: Kasus-kontroll
			Grade - kvalitet <span style="float: right;">middels</span>
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Å undersøke om BMD er ulik mellom unge kvinner med PCOS og kontroller, og indentifisere faktorer som påvirker BMD i populasjonen.</p>	<p><b>Populasjon</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 123 caser, diagnostisert etter NIH-kriterier</li> <li>• 47 kontroller</li> <li>• 12–25 år</li> <li>• Hentet fra fire tverrsnittsstudier.</li> </ul>	<p>Caser var yngre enn kontroller og hadde høyere BMI, IR og androgener.</p> <p>Den var ingen forskjell i BMD mellom caser og kontroller.</p>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Er formålet klart formulert? ja</li> <li>• Er kasus-kontroll design egnet for formålet?ja</li> <li>• Er kasus rekruttert på en «god» måte? (Alle i en tidsperiode/grader av sykd.) (seleksjonsbias)* ja</li> <li>• Diangosen validert? (Classific. bias) (prev/insi kasus?)ja</li> <li>• Er kontrollene rekrutterte på en «god» måte? ja</li> <li>• Kan det utelukkes at kontrollgr. fri for aktuelle sykdom? (classific. Bias) usikker</li> <li>• Var kasus-kontrollgruppene hentet fra sammenlignbare befolkningsgrupper?* ja</li> <li>• Non-responders/nekter å delta – frafalls analyser? Forskjeller kasus/kontroll-gruppe?*</li> <li>• Er gruppene sammenlignbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?* ja</li> <li>• Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse?ja</li> <li>• Er eksponering for fare, skade, tiltak målt og gradert likt i begge gruppene? (Classific bias)ja</li> <li>• Var den som målte eksponering/samlet inn data blinda mht hvem som var kasus/kontroll? (Classific bias)</li> <li>• Tror du på resultatene? ja</li> <li>• Kan resultatene overføres til praksis? ja</li> <li>• Støtter litteratruen resultatene?ja</li> </ul> <p><b>Hva diskuterer forfatterne som:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Styrke</li> <li>• Svakheter</li> </ul> <p>Retrospektivt design med sekundære analyser. Har ikke mål på blant annet vitamin D. Bruk av helkropps-BMD og ikke mer presis lumbal- eller vertebral-BMD</p> <p>Har resultatene plausible biologiske forklaringer?ja</p>
<b>Konklusjon</b>	<p><b>Eksklusjonskriterier:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sykdommer som påvirker hormoner</li> <li>• Graviditet</li> <li>• Bruk av glukokortikoider, metformin og hormonell prevensjon</li> </ul>	<p>Overvekt og insulinresistens, og ikke PCOS, var uavhengig assosiert med BMD hos deltakerne.</p>	
<b>Land</b>			
<b>USA</b>			
<b>År data innsamling</b>	<p><b>Mål:</b></p> <p>BMD med DXA, hormonstatus, BMI, IR</p> <p><b>Statistiske metoder</b></p> <p>Gjennomsnitt, standardavvik og medianer. 2-side t-test, Chi-kvadrat og Fishers test</p>		
2006-2019			

Referanse: Bone mineral density in women with polycystic ovary syndrome			Studiedesign: Kasus-kontroll			
			Grade - kvalitet <span style="float: right;">middels</span>			
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste			
Undersøke undersøke forholdet mellom hormonelle endringer og benhelse hos unge kvinner med PCOS	<p><b>Populasjon</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 69 caser, diagnostisert etter Rotterdamkriterier, 17–34 år</li> <li>• 30 friske kontroller, 20–30 år</li> </ul> <p><b>Eksklusjonskriterier:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andre hormonelle sykdommer</li> <li>• Bruk av hormonell prevensjon og antidiabetika</li> </ul> <p><b>Mål:</b> BMI, HOMA-iR, hormonstatus, BMD med DXA</p> <p><b>Statistiske metoder</b> Shapiro-Wilk test, students t-test, Mann-Whitney u-test, ANOVA, Duncan test, Pearson lineær korrelasjon analyse</p>	<p>Casegruppen hadde lavere BMD enn kontroller.</p> <p>Når det delte opp i subgrupper etter BMI, var det kun normalvektige caser som hadde signifikant lavere BMD enn kontroller.</p> <p>BMD var positivt korrelert med insulin og HOMA-IR hos begge gruppene.</p> <p>Studien konkluderer med at den negative effekten hypoøstrogenemi har på ben, ikke blir kompensert av hyperandrogenemi og hyperinsulinemi hos normalvektige kvinner med PCOS.</p>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Er formålet klart formulert?ja</li> <li>• Er kasus-kontroll design egnet for formålet?ja</li> <li>• Er kasus rekruttert på en «god» måte? (Alle i en tidsperiode/grader av sykdom.) (seleksjonsbias)* ja</li> <li>• Diangosen validert? (Classific. bias) (prev/insi kasus?)ja</li> <li>• Er kontrollene rekrutterte på en «god» måte? ja</li> <li>• Kan det utelukkes at kontrollgr. fri for aktuelle sykdom? (classific. Bias) usikker</li> <li>• Var kasus-kontrollgruppene hentet fra sammenlignbare befolkningsgrupper?*ja</li> <li>• Non-responders/nekter å delta – frafalls analyser? Forskjeller kasus/kontroll-gruppe?*</li> <li>• Er gruppene sammenlignbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?*ja</li> <li>• Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse?ja</li> <li>• Er eksponering for fare, skade, tiltak målt og gradert likt i begge gruppene? (Classific bias)ja</li> <li>• Var den som målte eksponering/samlet inn data blinda mht hvem som var kasus/kontroll? (Classific bias)</li> <li>• Tror du på resultatene?ja</li> <li>• Kan resultatene overføres til praksis? ja</li> <li>• Støtter litteratruen resultatene?ja</li> </ul> <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Styrke</li> <li>• Svakheter</li> </ul> <p>Ikke diskutert</p> <p>Har resultatene plausible biologiske forklaringer?ja</p>			
<b>Konklusjon</b>				Unge kvinner med PCOS har lavere BMD enn kontroller. De negative følgene av østrogenmangel er ikke kompensert av økte androgener og insulin.		
<b>Land</b>						
<b>Polen</b>						
<b>Ar data innsamling</b>				ukjent		

