

Kan ett ökat intag av omega-3 fettsyror ha en påverkan på testosteron, insulin och insulinresistens hos kvinnor med PCOS?

En systematisk översiktsartikel

Alicia Hedlund och Victoria Westrin

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp
Dietistprogrammet 180/240 hp
Handledare: Frode Slinde
Examinator: Anna Winkvist
2015-04-08

Sahlgrenska akademien



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Sammanfattning

Titel:	Kan ett ökat intag av omega-3 fettsyror ha en påverkan på testosteron, insulin och insulinkänslighet hos kvinnor med PCOS?
Författare:	Alicia Hedlund och Victoria Westrin
Handledare:	Frode Slinde
Examinator:	Anna Winkvist
Linje:	Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete:	Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp
Datum:	2015-04-08

Bakgrund: Polycystiskt ovariesyndrom (PCOS) beräknas vara en av de vanligaste hormonella rubbningarna hos fertila kvinnor och cirka 234 000 kvinnor uppskattas vara drabbade i Sverige. Höga nivåer av androgener, oregelbunden eller utebliven menstruation och eventuellt utebliven ägglossning är vanliga kännetecken för PCOS. Ett vanligt problem är infertilitet. Idag finns inga riktlinjer för att en specifik kost- eller nutritionsbehandling kan minska infertiliteten hos kvinnor med syndromet.

Syfte: Att utvärdera det vetenskapliga underlaget för nutritionsbehandling med omega-3 hos kvinnor med PCOS och om omega-3 fettsyror kan påverka nivåerna av fritt testosteron, totaltestosteron, insulin och insulinkänslighet.

Sökväg: Vid litteratursökningen användes databaserna PubMed, Scopus och Cochrane Library. Sökorden var omega-3, pcos, polycystic ovary syndrome, gonadal hormones, polyunsaturated dietary fats, eikosapentanoic acids, fatty acids, gonadal steroid hormones, DHA, EPA och ALA. Olika kombinationer och MeSH-termer användes i sökningen.

Urvalskriterier: Humanstudier av typen RCT eller Clinical Trial författade på svenska eller engelska. Kvinnliga studiedeltagare i fertil ålder med PCOS, diagnostiserade med Rotterdamkriteriet eller NIH och som fått supplementering med omega-3 i form av olja eller kapslar. Supplementering i form av livsmedel och studier om andra androgener än testosteron, androstendion och DHEAS exkluderades.

Datainsamling och analys: Två RCT-studier och en interventionsstudie inkluderades för granskning och kvalitetsgranskades med hjälp av "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier" från SBU. För den sammanvägda evidensgraderingen för respektive effektmått användes "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE".

Resultat: Sammantaget visade resultaten en minskning av fritt testosteron, totaltestosteron, insulinnivåer och minskad insulinresistens. För fritt testosteron visade två av två studier signifikant effekt medan resultatet för totaltestosteron visade signifikant effekt i en av två studier. För insulinnivåer och insulinresistens visade två av tre studier signifikant förändring.

Slutsats: Det finns måttligt (+++) starkt vetenskapligt underlag för att omega-3 supplementering sänker nivåer av fritt testosteron, insulin samt minskar insulinresistens. Det finns lågt (++) vetenskapligt underlag för att omega-3 sänker totaltestosteron.

Abstract

Title: Can a higher intake of omega-3 fatty acids have an impact on testosterone, insulin and insulin resistance in women with PCOS?
Author: Alicia Hedlund and Victoria Westrin
Supervisor: Frode Slinde
Examiner: Anna Winkvist
Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS
Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 hp
Date: 8th of April 2015

Background: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorder among fertile women and circa 234 000 Swedish women suffer from the syndrome. High levels of androgens, oligoamenorrhea or amenorrhea and anovulation are common characteristics of PCOS. A common problem is infertility. Today there are no guidelines for any specific nutrition therapy that could reduce infertility among women with the syndrome.

Objective: To evaluate the scientific evidence available in order to investigate whether omega-3 fatty acids have an impact on the levels of free testosterone, total-testosterone, insulin and insulin resistance in women with PCOS.

Search strategy: The databases PubMed, Scopus and Cochrane Library were used in the literary search. Keywords were used and combined in different ways: omega-3, pcos, polycystic ovary syndrome, gonadal hormones, polyunsaturated dietary fats, eicosapentanoic acids, fatty acids, gonadal steroid hormones, DHA, EPA, ALA. MeSH-terms were also used.

Selection criteria: Human studies of RCT or Clinical Trial, written in Swedish or English, were selected as inclusion criterias. Participants were females with PCOS in reproductive age, diagnosed with the Rotterdam criteria or NIH criteria. Studies with omega-3 supplementation as capsules or oil were included. Studies using food as supplement or including other androgen hormones except testosterone, androstenedione and DHEAS were excluded.

Data collection and analysis: Two RCT and one intervention study were selected for review. The template "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier" from SBU was used to evaluate the quality of the papers. The template "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE" from SBU was used to evaluate the total evidence for every outcome measures.

Main results: Altogether the results from this literature review show a reduction in the levels of free testosterone, total-testosterone, insulin and reduced insulin resistance. Two of two studies showed significant effect in free testosterone while one of two studies showed significant effect in total-testosterone. Two of three studies reported significant effect in insulin levels and insulin resistance.

Conclusions: There is moderate (+++) evidence for recommending omega-3 as nutrition therapy in order to reduce levels of free testosterone, insulin and to reduce insulin resistance. There is limited (++) evidence that omega-3 can reduce levels of total-testosterone.

Förkortningar

		<u>Svenska översättningar</u>
ALA:	Alpha-linolenic Acid	Alfa-linolensyra
BMI:	Body Mass Index	Kroppsmasseindex
DHA:	Docosahexaenoic Acid	Dokosahexaensyra
DHEAS:	Dehydroepiandrosterone Sulfate	Dehydroepiandrosteron-sulfat
EPA:	Eicosapentaenoic Acid	Eikosapentaensyra
FSH:	Follikelstimulerande Hormon	
HOMA:	The Homeostatic Model Assessment	Den homeostatiska modellen
GRADE:	Grading of Recommendations Assesment, Development and Evaluations	Modell för att gradera evidensstyrkan i vetenskapligt underlag
LC FA:	Long Chained Fatty Acids	Långkedjiga fettsyror
LH:	Luteiniserande Hormon	
MeSH:	Medical Subject Headings	Medicinska ämnesrubriker
NIH:	National Institute of Health	
PCOS:	Polycystic Ovary Syndrome	Polycystiskt ovariesyndrom
PUFA:	Polyunsaturated Fatty Acids	Fleromättade fettsyror
RCT:	Randomized Controlled Trial	Randomiserad kontrollerad studie
SBU:	Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering	
SHBG:	Sex Hormone-Binding Globulin	Könshormonbindande protein

Ordförklaringar

Adenohypofysen	Framloben av hypofysen. Adenohypofysen frisätter olika hormoner, bland annat FSH och LH, till blodbanan.
Androgener	En grupp steroider av könshormoner med manliga karakteristiska.
F-G-score	Ferriman-Gallwey är en metod för att utvärdera hirsutism. Behåring på olika kroppsareor studeras och summeras, vilket leder fram till ett rankingvärde som senare används i diagnostiken för hirsutism (1).
Hirsutism	Ökad behåring av manlig typ på ansikte, bröst, mage, rygg, tummar och tår (2).
HOMA	Den homeostatiska modellen kan användas för att värdera insulinresistens. Vid beräkning av HOMA-index för insulinresistens används formeln: $\text{faste-insulin } (\mu\text{U/l}) \times \text{faste-glukos } (\text{nmol/l}) / 22.5$ (3).
Hyperandrogenism	Överskott av androgener, vilket mäts kliniskt och/eller biokemiskt. Den främsta kliniska indikatorn är hirsutism. Biokemiska observationer innefattar bland annat cirkulerande androgener.
Plasma	En vätska i blodet som transporterar bland annat hormoner och näringsämnen. Även kallad blodplasma.
Serum	Blodplasma utan det protein som är viktigt för blodets koaguleringsförmåga.
Wash out	Ett uppehåll mellan interventioner för att minimera risken att effekten från föregående intervention ska påverka kommande intervention.

Innehållsförteckning

Introduktion	6
Problemformulering	8
Syfte	8
Frågeställning	8
Metod	9
Datansamlingsmetod	9
Inklusions- och exklusionskriterier	9
Databearbetning	12
Granskning av relevans och kvalitet	12
Resultat	13
Enskilda studiers kvalitet	13
Evidenssummering	17
Diskussion	18
Metoddiskussion	18
Resultatdiskussion	18
Klinisk relevans	20
Jämställt och jämlikt perspektiv	21
Hållbar utveckling	21
Omega-3 fettsyror som framtida behandling	21
Konklusion	22
Referenser	23

Introduktion

Vad är polycystiskt ovariesyndrom (PCOS)?

Polycystiskt ovariesyndrom (PCOS) är ett syndrom som kan drabba kvinnor och visar sig som utebliven ägglossning, oregelbunden eller utebliven menstruation, hirsutism, akne, fet hy, mjäll, manligt associerat håravfall och smärta i bäcken (4). För kvinnor med utebliven ägglossning är infertilitet ett vanligt problem (4).

Syndromet beror på vätskefyllda blåsor, så kallade cystor, som sitter på äggstockarna och deltar i utvecklingen av hormonrubbingar med höga nivåer av androgener och menstruell påverkan. Många av patienterna har viktproblem och det har även påvisats ett samband mellan PCOS och det metabola syndromet och risk för bland annat diabetes och hjärtsjukdom (5). Infertiliteten vid PCOS kopplas ofta samman med övervikt och ju större övervikten är, desto sämre hormonbalans. De flesta studier har undersökt överviktiga eller feta kvinnor med PCOS, men Oner et al. (6) har visat att symtomen för PCOS även finns hos de som inte lider utav övervikt eller fetma.

Utebliven ägglossning

I friskt tillstånd producerar adenohipofysen luteiniserande hormon (LH) och follikelstimulerande hormon (FSH) för att stimulera tillväxt och mognad av äggblåsor, så kallade folliklar, samt utsöndring av könshormoner. Varje follikel innesluter en äggcell fram tills dess att ägglossning sker. Efter ägglossningen omvandlas den kvarvarande follikeln till en gulkropp som i sin tur kommer producera hormonerna östrogen och progesteron. Progesteron påverkar livmoderslemhinnan att varje månad släppa ifrån sig ett ägg och förbereda den att ta emot ett befruktat ägg.

Vid PCOS producerar inte äggstockarna alla de hormoner som krävs för mognaden av äggen (4). När äggen inte mognar helt, eller inte släpps, uppstår ingen ägglossning, istället ansamlas det vätska och äggen utvecklas till små cystor (4). Produktionen av progesteron uteblir när det inte sker någon ägglossning och utan progesteron kommer livmoderslemhinnan bli tjock och därigenom orsaka kraftiga, oregelbundna blödningar eller uteblir blödningarna helt (4). På grund av cystornas produktion och utsöndring av androgener, såsom testosteron, fortsätter ägglossningen att förhindras (4).

Androgenerna testosteron, androstendion och dehydroepiandrosteron-sulfat (DHEAS) transporteras av det könshormonbindande glykoproteinet SHBG. Detta protein stimuleras av faktorer såsom östrogen och kortisol samt inhiberas av bland annat androgener och insulin (7). Hos kvinnor med PCOS ses en signifikant lägre nivå av serum-SHBG jämfört med kvinnor utan PCOS (3). Detta innebär att en större mängd androgener cirkulerar fritt och bidrar till både hyperandrogenism och många av de övriga symtomen vid PCOS. En direkt minskning av SHBG-nivåer har kopplats samman med hyperinsulinemi och hyperandrogenism hos feta kvinnor med syndromet (8) (9).

Insulinresistens

Många kvinnor med PCOS har en ökad produktion av insulin och cirka 50-70% av kvinnorna uppvisar insulinresistens (3), vilket har visat sig förekomma hos både normalviktiga och feta (7). Insulinresistens mäts vanligtvis med den homeostatiska bedömningsmodellen, HOMA. Kvinnor med syndromet har visat sig ha signifikant högre nivåer av fritt testosteron, total-

testosteron, androstendion och DHEAS (10), varav kvinnor med PCOS och samtidig insulinresistens har uppvisat ännu högre nivåer av fritt testosteron (10).

En studie av González (11) visar att kvinnor med PCOS, oberoende kroppsvikt, uttrycker en större grad av oxidativ stress som svar på hyperglykemi, jämfört med kontrollgrupp. Den oxidativa stressen gynnar utvecklingen av ett pro-inflammatoriskt tillstånd, vilket kan orsaka både hyperandrogenism och insulinresistens hos kvinnor med PCOS (11).

Diagnoskriterier

PCOS kan diagnostiseras med olika kriterier. Rotterdam-kriteriet och National Institute of Health (NIH) är två vanliga. Enligt Rotterdam-kriteriet 2003 ska patienten uppfylla två av de tre följande symtomen: 1) utebliven eller sällan förekommande ägglossning 2) kliniska eller biokemiska tecken på hyperandrogenism, och/eller 3) cystor på äggstockarna, visade på ultraljud (12).

Enligt NIH 1991 ska patienten ha kroniskt färre än nio menscykler per år och kliniska eller biokemiska tecken på hyperandrogenism, vid frånvaro av andra sjukdomar som orsakas av samma fenotyp. Kliniska kriterier inkluderar hirsutism med en F-G-score >9, akne eller manligt associerat hårfall. Biokemiska kriterier inkluderar totala koncentrationer av testosteron, androstendion eller DHEAS större än referensvärdena (13).

Prevalens

Omkring 234 000 kvinnor i fertil ålder i Sverige beräknas vara drabbade av PCOS, vilket motsvarar 4,8 % (5) (14), beräknat enligt definitionerna för NIH. Denna siffra överensstämmer med andra studier om PCOS genomförda i Europa och USA, vilka har använt samma kriterium för diagnostik (5). Det finns inte mycket information om utbredningen globalt. Det används skilda diagnoskriterier i olika studier vilket ger olika siffror på utbredningen och därmed gör det svårt att dra en slutsats om hur stor utbredningen verkligen är.

Orsaken till PCOS är inte helt känd, men det tros finnas en genetisk faktor eftersom syndromet i vissa fall förekommer hos flera familjemedlemmar (15).

Behandling

Vid PCOS kan behandling endast lindra symtomen. Valet av behandling beror därför på det symptom som patienten upplever sig ha problem med. Behandlingen utgörs ofta av hormonterapi, metformin, viktkontroll och i vissa fall även kirurgi för att punktera cystorna på äggstockarna (2) (16). I de fall kvinnor lider av övervikt eller fetma är viktnedgång den prioriterade behandlingen. Oregelbunden eller utebliven menstruation, ägglossning samt hirsutism är problem som kvinnor med PCOS ofta söker för. I en studie från Nadjarzadeh et al. (17) sågs att ett ökat intag av omega-3 fettsyror påverkade menstruationscykeln till att bli mer regelbunden.

Omega-3 fettsyror påverkan i kroppen

Omega-3 är en grupp av fleromättade fettsyror som påverkar många viktiga funktioner i kroppen, såsom uppbyggnad och reparation utav kroppens celler. De kan även påverka njurarna, blodtrycket, immunförsvaret och genom att påverka blodets levringsförmåga även minska risken för blodpropp (18).

Gruppen omega-3 fettsyror utgörs av de essentiella fettsyrorerna alfa-linolensyra (ALA), eikosapentaensyra (EPA) och dokosaheksaensyra (DHA). ALA är en medellång fettsyra som

förekommer i vegetabilier såsom raps-, linfröolja och valnötter. EPA och DHA är långkedjiga fettsyror som kan bildas ur ALA men som också återfinns i animaliska livsmedel, i vilka framförallt fet fisk är en viktig källa (19). EPA och DHA har visat sig kunna verka anti-inflammatoriskt i kroppen (20) och ha positiva effekter på insulinresistens (21).

Enligt de nordiska näringsrekommendationerna är nuvarande rekommendation för dagligt intag av omega-3 2,5-3,0 gram för friska, vilket motsvarar minst 1E% (18) (22).

Problemformulering

Polycystiskt ovariesyndrom (PCOS) beräknas vara en av de vanligaste hormonella rubbningarna hos fertila kvinnor (5) och cirka 234 000 kvinnor uppskattas vara drabbade i Sverige (5) (14). Höga nivåer av androgener, oregelbunden eller utebliven menstruation och eventuell utebliven ägglossning är vanliga kännetecken för syndromet. Ett vanligt problem är infertilitet, som kan vara svårbehandlat, och studier har visat att många kvinnor med PCOS har en nedsatt livskvalité (23). Idag saknas riktlinjer för att en specifik kost- eller nutritionsbehandling skulle kunna minska infertiliteten hos kvinnor med syndromet. Denna översiktsartikel vill därför undersöka om omega-3 fettsyror genom supplementering kan normalisera hormonbalansen och därigenom öka chanserna till graviditet hos kvinnor med PCOS. Då syftet är att undersöka enbart effekten av omega-3 anses det mer tillförlitligt att inte välja ett livsmedel som intervention, då omega-3 och omega-6 ofta återfinns tillsammans i livsmedel (19).

Syfte

Syftet med denna översiktsartikel är att utvärdera det vetenskapliga underlaget för nutritionsbehandling med omega-3 hos kvinnor med PCOS och om omega-3 fettsyror kan påverka nivåerna av fritt testosteron, total-testosteron, insulin och insulinkänslighet.

Frågeställning

Kan ökat intag av omega-3 fettsyror minska nivåerna av fritt testosteron, total-testosteron och insulin samt ha en gynnsam påverkan på insulinresistens hos kvinnor med PCOS?

Metod

Denna systematiska översiktsartikel baseras på studier om omega-3 supplementering hos kvinnor med PCOS. En litteratursökning gjordes i databaserna PubMed, Scopus och Cochrane Library för att få fram studier som svarar på översiktsartikelns frågeställning.

Datainsamlingsmetod

Vid sökning i PubMed specificerades sökningen till Randomiserade kontrollerade studier (RCT) och Clinical Trial, och Review valdes bort. I Scopus begränsades sökningen till Article och i Cochrane gjordes en begränsning till Trials. Samtliga sökord användes i de tre databaserna för att säkerställa att alla artiklar i ämnet hittades. MeSH-termer användes för att göra sökningen så bred som möjligt. Sökningen utav MeSH-termer gjordes dels i databasen för MeSH-termer i PubMed och dels med hjälp av Karolinska Institutets sökverktyg för MeSH-termer (24). Titel och abstract granskades för varje intressant artikel som kom upp. När ett abstract passade till frågeställningen hämtades artikeln i fulltext. Slutligen valdes fyra artiklar ut (6) (13) (17) (25). Artikelsökningen gjordes om ett antal gånger med nya kombinationer av sökorden för att försäkra om att alla artiklar som matchade översiktsartikelns frågeställning och inklusionskriterier hade nåtts.

Se tabell 1 för beskrivning av litteratursökningen.

Inklusions- och exklusionskriterier

Nedan följer översiktsartikelns inklusions- respektive exklusionskriterier.

Inklusionskriterier:

- Kvinnor med PCOS.
- Diagnostisering med Rotterdam-kriteriet eller NIH.
- Kvinnor med höga nivåer av insulin och/eller insulinresistens.
- Kvinnor i fertil ålder.
- Studier författade på svenska eller engelska.
- Randomiserade kontrollerade studier (RCT) eller Clinical Trial.
- Humanstudier.
- Supplementering med omega-3 fettsyror.
- Supplementering i form av olja eller kapslar.

Inga begränsningar för ålder på studierna.

Exklusionskriterier:

- Studier om andra androgener än testosteron, androstendion och DHEAS.
- Supplementering med omega-6 fettsyror som intervention.
- Supplementering i form av livsmedel som intervention.

Tabell 1. Beskrivning av den systematiska litteratursökningen.

Sökning	Databas	Datum	Sökord	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda artiklar (antal dubletter)	Referenser till utvalda artiklar
1	PubMed	23/1	omega 3 pcos	Valde RCT, Clinical Trial samt valde bort Review	13	4	(6) (13) (17) (25)
2	Scopus	25/1	polyunsaturated pcos	Valde Article	9	2 (2)	(13) (25)
3	Scopus	25/1	polyunsaturated dietary fats pcos	Valde Article	2	-	-
4	Scopus	25/1	eicosapentanoic acids pcos	Valde Article	-	-	-
5	Scopus	25/1	fatty acids gonadal steroid hormones pcos	Valde Article	3	-	-
6	PubMed	25/1	fatty acids gonadal steroid hormones pcos	Valde RCT, Clinical Trial samt valde bort Review	36	-	-
7	Scopus	25/1	gonadal hormones AND omega 3 AND polycystic ovary syndrome		-	-	-
8	Cochrane	25/1	gonadal hormones AND omega 3 AND polycystic ovary syndrome		-	-	-
9	Scopus	25/1	dha polycystic ovary syndrome	Valde Article	20	-	-
10	Cochrane	25/1	dha polycystic ovary syndrome		1	-	-
11	Scopus	25/1	epa polycystic ovary syndrome	Valde Article	2	-	-
12	Cochrane	25/1	epa polycystic ovary syndrome		1	-	-
13	Cochrane	25/1	ala polycystic ovary syndrome		-	-	-
14	Scopus	25/1	ala polycystic ovary syndrome	Valde Article	17	-	-
15	Scopus	25/1	omega 3 polycystic ovary syndrome	Valde Article	18	3 (3)	(6) (13) (25)

Sökning	Databas	Datum	Sökord	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda artiklar (antal dubletter)	Referenser till utvalda artiklar
16	Cochrane	25/1	omega 3 pcos	Valde Trials	9	3 (3)	(6) (13) (25)
17	Cochrane	25/1	omega 3 polycystic ovary syndrome	Valde Trials	12	3 (3)	(6) (13) (25)
18	PubMed	26/1	gonadal hormones AND omega 3 AND polycystic ovary syndrome	Valde RCT, Clinical Trial samt valde bort Review	2	-	-
19	Cochrane	26/1	polyunsaturated pcos	Valde Trials	5	2 (2)	(13) (25)
20	Cochrane	26/1	polyunsaturated dietary fats pcos	Valde Trials	2	-	-
21	Cochrane	26/1	eicosapentanoic acids pcos	Valde Trials	2	-	-
22	Scopus	26/1	omega 3 pcos	Valde Article	15	3 (3)	(6) (13) (25)
23	PubMed	26/1	dha polycystic ovary syndrome	Valde RCT, Clinical Trial samt valde bort Review	19	-	-
24	PubMed	26/1	epa polycystic ovary syndrome	Valde RCT, Clinical Trial samt valde bort Review	2	-	-
25	PubMed	26/1	ala polycystic ovary syndrome	Valde RCT, Clinical Trial samt valde bort Review	21	-	-
26	PubMed	26/1	polyunsaturated pcos	Valde RCT, Clinical Trial samt valde bort Review	6	2 (2)	(13) (25)
27	PubMed	26/1	polyunsaturated dietary fats pcos	Valde RCT, Clinical Trial samt valde bort Review	4	2 (2)	(13) (25)
28	PubMed	26/1	eicosapentanoic acids pcos	Valde RCT, Clinical Trial samt valde bort Review	1	-	-
29	PubMed	26/1	omega 3 polycystic ovary	Valde RCT, Clinical Trial samt valde bort Review	16	4 (4)	(6) (13) (17) (25)
30	Cochrane	27/1	fatty acids gonadal steroid hormones pcos	Valde Trials	2	-	-

Databearbetning

Av de 30 sökningar som genomfördes återkom de fyra valda artiklarna totalt tio gånger. Många av de artiklar som kom upp vid sökningen omfattade även intervention med omega-6 fettsyror, vilket var ett av översiktsartikelns exklusionskriterie och sållades därför bort. Efter noggrann läsning utav de fyra valda artiklarna sorterades ytterligare en bort (17). Detta på grund av att tabellvärden och text inte stämde överens, vilket gav en låg studiekvalité.

Granskning av relevans och kvalitet

För att granska artiklarnas studiekvalité, det vill säga risk för systematiska fel, användes mallen "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier" från Statens Beredning för medicinsk Utvärdering (SBU) (26). Mallen omfattar bedömning av en artikels studiekvalité och utvärderar risken för att intressekonflikter och systematiska fel föreligger. De olika delarna behandlar frågor som randomiseringsmetod, sammansättning av grupper, blindning, valet av mätmetoder, bortfall, statistisk hantering, finansiering av studierna och eventuella bindningar och jäv. Mallen användes på samtliga tre artiklar som inkluderades i denna översiktsartikel. Studiekvalitén för varje artikel värderades till låg, medelhög eller hög. Artiklar som bedömdes falla emellan de tre betygen fick antingen omdömet låg-medelhög eller medelhög-hög. Granskningen av de tre artiklarna utfördes först individuellt, varpå författarna sedan sammanstrålade, presenterade sina resultat från granskningen och därefter gemensamt kom fram till en lämplig gradering utav artiklarna.

Slutligen gjordes en sammanvägd bedömning för respektive effektmått utefter Grading of Recommendations of Assessment, Development and Evaluations (GRADE). För denna sammanvägning användes en modifierad version av "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE" från SBU (26). Denna mall omfattar studiernas överensstämmelse, överförbarhet, precision, publikationsbias, effektstorlek, dos-respons samband och hantering av eventuella confounders. Resultatet från "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier" tas också med i bedömningen. Även denna granskning utfördes först individuellt av författarna, varpå resultaten presenterades och ett slutligt omdöme gemensamt gavs. För varje effektmått gavs en evidensstyrka som antingen mycket låg (+), vilket innebär att det saknas vetenskapligt underlag, låg (++) , måttlig (+++) eller hög (++++). Beroende på studiedesign utgår bedömningen från olika antal plustecken, där en RCT från början innehar fyra plustecken och en observationsstudie två plustecken. Eventuella brister kan sedan leda till att studierna nedgraderas och därmed förlorar plustecken. En observationsstudie kan även uppgraderas till fler plustecken, om den är väl gjord.

Resultat

Resultatet i den här översiktsartikeln visar att omega-3 fettsyror kan minska testosteron- och insulinnivåer, samt minska insulinresistens. De två studier som undersökte nivåer av fritt testosteron visade båda signifikanta skillnader. För total-testosteron visades enbart signifikant skillnad i en av två studier. Samtliga studier i den här översiktsartikeln studerade insulinnivåer och insulinresistens. Dock visade enbart två av tre studier signifikanta skillnader på dessa två effektmått.

Nedan presenteras de ingående studierna och deras givna kvalitetsbedömning. Se tabell 2 för beskrivning av respektive studie.

Enskilda studiers kvalitet

G. Oner, I.I Muderris, 2013 “Efficacy of omega 3 in the treatment of polycystic ovary syndrome”

Syftet med denna studie var att utvärdera effekten av omega-3 fettsyror som behandling vid polycystiskt ovariesyndrom samt att jämföra studiedeltagarnas kliniska och hormonella data, TNF- α och resistin-nivåer. Studien är en prospektiv interventionsstudie utan kontroll och placebogrupp, där 45 kvinnor med PCOS deltog. Inget studieprotokoll har publicerats för studien, inte heller vilka mått som var primära respektive sekundära.

Studiedeltagarna var i åldern $22,6 \pm 4,75$ år och hade BMI $22,4 \pm 3,1$ kg/m². Som intervention fick deltagarna 1,5 g långkedjiga (LC) omega-3 i form av tre kapslar dagligen under sex månader. Blodprov togs vid studiens start samt efter sex månader. Ingen kostundersökning gjordes före eller efter interventionen, deltagarna uppmuntrades enbart att följa sin vanliga kosthållning. I studien redovisas ingen kontroll av följsamheten.

Total-testosteron och fritt testosteron minskade signifikant efter interventionen ($p=0,032$ respektive, $p=0,020$). Även insulinnivåer och insulinresistens minskade signifikant ($p=0,009$ respektive, $p=0,017$). En signifikant skillnad sågs också i deltagarnas BMI-värden $21,8 \pm 3,0$ kg/m².

Kvalitetsbedömning: Låg-medelhög

Studien bedöms ha en låg-medelhög kvalitet. Bedömningen utgår från medelhög då det är en interventionsstudie men får ett sänkt omdöme då den saknar en placebo- eller kontrollgrupp. Studien anses vara värdefull för denna översiktsartikel då den är utförd på kvinnor utan övervikt eller fetma, vilket är relativt ovanligt, samt att det är en långtidsstudie. Deltagarna ombads att inte ändra på sin nuvarande kosthållning under interventionen och det genomfördes inte heller någon kostundersökning, vilket kan ses positivt då det inte lades något fokus på deltagarnas kosthållning. Att ingen kontroll av följsamheten redovisas ses dock negativt och sänker omdömet av studien. Skillnaden på deltagarnas BMI-värden påverkade inte kvalitetsbedömningen.

N. Phelan, et al, 2011 “Hormonal and metabolic effects of polyunsaturated fatty acids in young women with polycystic ovary syndrome: results from a cross-sectional analysis and a randomized placebocontrolled crossover trial”

Denna artikel omfattar tre mindre studier, varav studien som inkluderades i denna översiktsartikel hade som syfte att fastställa påverkan av LC omega-3 hos unga kvinnor med PCOS och om en sådan intervention skulle kunna ha gynnsamma effekter på de metabola och hormonella aspekterna vid syndromet. Studieprotokoll finns registrerat på webbsidan för Clinical Trials. I studieprotokollet uppges de primära måtten vara fastande lipidmetabolism och de sekundära måtten vara hormonell profil i plasma samt postprandiell lipidmetabolism.

Denna studie var en randomiserad kontrollerad cross-over studie, dubbelblindad och placebokontrollerad. I studien ingick 22 överviktiga eller feta kvinnor med PCOS. Studiedeltagarnas ålder var < 18 eller > 40 år och de hade BMI $35,07 \pm 6,10 \text{ kg/m}^2$. Kvinnor som regelbundet behandlats med metformin dagligen under mer än sex veckor inkluderades i prövningen. Deltagare som avslutat behandling med p-piller sedan minst tre månader tillbaka accepterades också för deltagande i studien. Randomisering utfördes för att dela in deltagarna i de olika perioderna, med antingen omega-3 supplementering vid start eller placebo i form av olivolja. Kvinnorna i studien var sina egna kontroller. Interventionsgruppen fick 4x1 gram kapslar per dag, motsvarande ett totalt dagligt intag på 2,4 gram LC omega-3. Placebogruppen fick 4x1 gram kapsel med olivolja dagligen. Den mängd olivolja som gavs som placebo bedömdes i studien inte ha någon biokemisk effekt. De kapslar som alla deltagare fick hade likadan storlek och färg och förpackades i likadana paket, vilka märktes som ”diet A” eller ”diet B”. Emellan interventionsperioderna hade varje deltagare sex veckors wash out, med syfte att minimera risken att effekten från förra interventionsperioden skulle påverka den kommande interventionsperioden. Enbart en person, som uppgavs vara oberoende interventionen, hade svaret till blindningen fram till att studien var avslutad. Studiedeltagarna ombads att behålla sin vanliga kosthållning och livsstil. Ett frågeformulär för hälso- och livsstilsvanor genomfördes för att undersöka rökning, alkoholkonsumtion och deltagarnas menstruationscykel. Ett validerat frågeformulär för fysisk aktivitet och en matdagbok fylldes i och utvärderades av legitimerad dietist. Blodprov togs vid studiens start samt efter varje interventionsperiod. Sammansättningen av fettsyror i serum fastställdes före och efter varje supplementeringsperiod och uppföljning kontrollerades genom att eventuellt överblivna kapslar returnerades och räknades.

Resultatet visade en signifikant skillnad i fritt testosteron. Även en sänkning av totaltestosteron observerades, men detta resultat var inte signifikant. Ingen signifikant skillnad sågs för insulin och insulinresistens.

Kvalitetsbedömning: Hög

Studien bedöms till hög kvalitet, delvis på grund av studiens design som är en cross-over, dubbelblindad randomiserad och placebokontrollerad intervention. Alla deltagare behandlades på samma sätt utöver interventionen, och följsamheten i studien bedöms vara bra. Metoden för blindningen beskrivs väl och det är en fördel att enbart en person hade svaret till blindningen. Studien är välgjord med bra uppföljning och väl redovisade resultat. Deltagarna var sina egna kontroller, vilket ökar trovärdigheten av resultaten.

M. Rafraf, et al, 2012 “Omega 3 fatty acids improve glucose metabolism without effect on obesity values and serum visfatin levels in women with polycystic ovary syndrome”

Syftet med den här studien var att undersöka omega-3 fettsyrorers effekt på insulinresistens, visfatin-nivåer i serum och hälsotillståndet hos kvinnor med PCOS och fetma. Studien är en dubbelblindad och randomiserad kontrollerad klinisk studie utförd på 61 överviktiga och feta kvinnor med PCOS. På Clinical Trials från Iran har ett studieprotokoll för studien registrerats. Primärt mått för studien var faste-glukos. De sekundära måtten var faste-insulin i serum, insulinresistens, lipidprofil, total-kolesterol, hs-CRP, adiponectin samt visfatin-nivåer.

Deltagarnas ålder var i interventionsgruppen 27.33 ± 4.27 år och i placebogrupperna 27.73 ± 4.53 år. Interventionsgruppens BMI vid start var 28.67 ± 3.21 kg/m² och placebogruppernas BMI vid start var 28.77 ± 2.92 kg/m². Genom blockrandomisering fördelades studiedeltagarna mellan en interventionsgrupp och en placebogrupp, där deltagarna matchades med BMI och ålder. Åtta av 61 deltagare tog p-piller, vilket författarna tog hänsyn till vid randomiseringen. Interventionsgruppen fick dagligen 1,2 g LC omega-3 i form av fyra kapslar. Placebogrupperna gavs paraffinolja i kapslar, vilka hade likadan färg och storlek som kapslarna med omega-3. Interventionen pågick under åtta veckor och blodprov samlades in vid studiens start samt vid slutet av studien. Deltagarna ombads att behålla sina vanliga rutiner kring kost och fysisk aktivitet. En 24h recall utfördes under tre dagar, varav två veckodagar och en helgdag. Följsamheten kontrollerades via telefonintervju en gång per vecka samt räknande av kapslar som returnerades varannan vecka.

Interventionsgruppen uppvisade en signifikant minskning av insulin-nivåer ($p < 0,05$) och insulinresistens ($p < 0,001$) jämfört med placebogrupperna.

Kvalitetsbedömning: Medelhög

Detta är en randomiserad kontrollerad klinisk studie som bedöms till medelhög kvalitet. Studiedeltagarna var blindade, men vem i forskarteamet som var blindad framgår inte, vilket är en nackdel. Deltagarna behandlades på samma sätt och kostintaget hos deltagarna undersöktes både vid studiens start och efter avslutad studie. Av deltagarna åt åtta av 61 deltagare p-piller, vilket forskarteamet tog hänsyn till vid randomisering. Detta bedöms därför inte påverka utfallsmåtten i resultatet då värdena undersöktes vid start för samtliga deltagare.

Tabell 2. Beskrivning av de ingående studierna i den systematiska översiktsartikeln.

Författare, år	Studiedesign	Studie-population	Intervention	Testosteron	Insulin	HOMA	Studie-kvalité
G. Oner, 2013	Interventionsstudie – Ej kontroll- eller placebogrupp	45 studiedeltagare BMI (Δ) efter intervention: -0,6 kg/m ² <i>p=0,007</i>	I (n=45): 1,5 g omega-3/dag Duration: 6 månader	<u>Total-testosteron</u> Före: 74,7 ng/dl (2,59 nmol/l) Efter: 56,2 ng/dl (1,95 nmol/l) <i>p= 0,032</i> <u>Fritt testosteron</u> Före: 2,3 pg/ml (0,014 nmol/l) Efter: 2,1 pg/ml (0,012 nmol/l) <i>p=0,020</i>	Före: 13,4 mIU/ml (13,4 IU/l) Efter: 8,6 mIU/ml (8,6 IU/l) <i>p=0,009</i>	Före: 2,8 Efter: 1,8 <i>p=0,017</i>	Låg- medelhög
N. Phelan, 2011	RCT – Crossover design	22 studiedeltagare BMI (\bar{x}) efter intervention: I: 34,96 kg/m ² K: 35,13 kg/m ² <i>Ej signifikant (p-värde saknas)</i>	I (n=11): 2,4 g omega-3/dag K (n=11): olivolja (placebo) Duration: 6 veckor	(Δ) efter intervention: <u>Total-testosteron</u> I: ca -0,3 nmol/l <i>Ej signifikant (p-värde saknas)</i> K: ca +0,05 nmol/l <i>Ej signifikant (p-värde saknas)</i> (Δ) efter intervention: <u>Fritt testosteron</u> I: ca -0,6 ng/dl (-0,021 nmol/l) <i>Signifikant (p-värde saknas)</i> K: ca +0,1 ng/dl (+0,003 nmol/l) <i>Ej signifikant (p-värde saknas)</i>	(Δ) efter intervention: I: ca+2,7 IU/l K: ca -2,68 IU/l <i>Ej signifikant (p-värde saknas)</i>	(Δ) efter intervention: I: ca -0,35 K: ca -0,8 <i>Ej signifikant (p-värde saknas)</i>	Hög
M. Raftaf, 2012	RCT – Kontrollgrupp	61 studiedeltagare BMI (\bar{x}) efter intervention: I: 28,58 kg/m ² K: 28,83 kg/m ² <i>Ej signifikant (p-värde saknas)</i>	I (n=30): 1,2 g omega-3/dag K (n=31): paraffinolja (placebo) Duration: 8 veckor	-	(Δ) efter intervention: I: -1,42 μ IU/ml (-1,42 x 10 ⁻³ IU/l) K: +0,03 μ IU/ml (+3,0 x 10 ⁻⁴ IU/l) <i>p=0,05</i>	(Δ) efter intervention: I: 0,71 K: +0,01 <i>p=0,05</i>	Medelhög

I = interventionsgrupp

n = antal

Δ = förändring

K = kontrollgrupp

\bar{x} = medelvärde

Evidenssummering

Vid evidensgraderingen utvärderades evidensstyrkan för fritt testosteron, total-testosteron insulin och insulinresistens, mätt i HOMA. Vid bedömning av effektmåttens evidensstyrka vägdes överensstämmelse, överförbarhet, precision samt publikationsbias samman. Utgångsläget för randomiserade kontrollstudier är +++++, varpå eventuella begränsningar inom de ovannämnda punkterna drar ner betygen. Resultaten redovisas i tabell 3.

För fritt testosteron visade två av två studier signifikant förändring och överensstämmelsen var därmed inga problem. Inte fanns det heller några problem för överförbarhet, precision eller risken för publikationsbias. Viss osäkerhet i överförbarheten föreligger då studien av Oner et al. (6) inte hade någon placebo- eller kontrollgrupp och inte redovisade någon kontroll av följsamhet bland deltagarna. På grund av detta drogs evidensstyrkan ner till måttlig (+++) för fritt testosteron. För total-testosteron visade en av två studier signifikant förändring, varför ”viss heterogenicitet” sattes. Då den signifikanta skillnaden sågs i studien av Oner et al (6), föreligger även här viss osäkerhet i överförbarheten. Med detta i åtanke och det faktum att det vetenskapliga underlaget enbart vilar på en studie, nedgraderas evidensstyrkan till låg (++) för total-testosteron.

Insulin och HOMA undersöktes i samtliga tre studier, men endast två av dem visade signifikant skillnad, varför ”viss heterogenicitet” sattes. Vid bedömning av överförbarheten nedgraderas betyget på grund av att studien av Oner et al. (6) inte hade någon placebo- eller kontrollgrupp och inte redovisade någon kontroll av följsamhet bland deltagarna. Precisionen i studien ansågs vara bra och det bedömdes inte heller föreligga några risker för publikationsbias. Därmed gavs insulin och HOMA måttlig (+++) evidensstyrka.

Tabell 3. Evidensstyrka för de valda effektmåtten.

	Fritt testosteron	Total-testosteron	Insulin	HOMA
Antal studier:	2	2	3	3
Överensstämmelse:	Inga problem	Viss heterogenicitet	Viss heterogenicitet	Viss heterogenicitet
Överförbarhet:	Inga problem	Viss osäkerhet	Viss osäkerhet	Viss osäkerhet
Precision:	Inga problem	Inga problem	Inga problem	Inga problem
Publikationsbias:	Inga problem	Inga problem	Inga problem	Inga problem
Evidensstyrka:	Måttlig (+++)	Låg (++)	Måttlig (+++)	Måttlig (+++)

Diskussion

Metoddiskussion

Efter att resultat och sammanvägning hade färdigställts kändes valet av effektmått fritt testosteron, total-testosteron, insulin och insulinresistens (mätt i HOMA) bra, då dessa är fyra markörer som tydligt är i obalans vid PCOS. Då denna obalans har visat sig påverka ägglossning och fertilitet, bör dessa effektmått vara indirekta markörer på fertilitetsstatusen hos kvinnor med syndromet.

Innan sökningen startades var inte listan med alla inklusions- och exklusionskriterier fullständig, vilket hade varit önskvärt då urvalet av artiklar hade varit enklare. Ett exklusionskriterie som fastställdes efter första litteratursökningen var att inte använda livsmedel som intervention. Detta eftersom omega-3 och omega-6 ofta återfinns tillsammans i livsmedel (19), vilket kan göra det svårt att dra en slutsats om vilken fettsyra som ger effekt.

Många artiklar behövdes med tiden väljas bort när listan för inklusions- och exklusionskriterier uppdaterades allteftersom. Till en början användes inte MeSH-termer för att specificera sökningarna och när dessa väl användes ökade antalet träffar. Litteratursökningen omfattar 30 olika sökningar där de olika sökorden användes i olika kombinationer. Alla sökningar utfördes med samma kombinationer av sökord i samtliga databaser. Denna grundliga och omfattande sökning anses vara en av arbetets styrkor och vid utförandet hittades troligen alla publicerade studier inom området.

Sammanvägningen enligt GRADE var den tyngsta och mest tidskrävande delen i arbetet med översiktsartikeln. Att tolka mallarna var en process i sig och något som föll på plats efter hand. Det var till en början svårt att veta vad som var det mest kritiska i artiklarna och var fokuseringen bör ligga. Då det är första gången för båda författarna att genomföra en litteraturstudie finns risken att resultaten inte är helt tillförlitliga. En svårighet var att veta vad som drar ner betyget respektive vad som höjer betyget för en studie. Särskilt då rankingskalan från början är begränsad och enbart innefattar tre olika betyg: låg, medelhög och hög. Därför lades låg-medelhög och medelhög-hög till i bedömningskalan.

En svaghet i denna systematiska litteraturstudie är att författarna sedan innan inte har så mycket erfarenhet kring denna metod. Dock är andra exempel på styrkor i arbetet att litteraturstudien är systematisk, är författad av två författare som på varsitt håll granskat de ingående studierna och att författarna har utgått från beprövade granskningsmallar från SBU. Ytterligare styrka i arbetsprocessen är samarbetet mellan de två författarna, där författarnas egenskaper och kunskaper har kompletterat varandra.

Resultatdiskussion

I studien av Phelan et al. (13) deltog kvinnor som dagligen behandlats med metformin sedan sex veckor tillbaka. Studien visade inga signifikanta skillnader för insulin-nivåer eller insulinresistens vilket skulle kunna förklaras av att vissa deltagarna behandlades med metformin. Då det finns ett samband mellan insulinresistens och hyperandrogenism (6) skulle även resultaten för testosteron ha kunnat påverkas. Ett av studiens inklusionskriterie var att kvinnor behandlade med metformin skulle ha behandlats med läkemedlet dagligen under

minst sex veckor och därför bedöms inte detta ha någon inverkan på resultatet. Studiens resultat bedömdes ha hög trovärdighet.

I studien av Oner et al. (6) undersöktes inte kost- eller näringsintaget varken före eller efter interventionen. Detta skulle kunna vara en nackdel då ingen kontroll kan göras ifall deltagarna förändrat sin kosthållning, särskilt då en signifikant skillnad i BMI observerats efter interventionen. Efter en beräkning av förändringen i BMI ses en minskning i nedre spannet med -700 g respektive -800 g i det övre spannet (spannet från början var 19,3-25,5 kg/m² och vid studiens slut 18,8-24,8 kg/m²). Detta motsvarar en minskning med 1,2-2,6% och anses inte påverka resultaten i studien.

Att inte kosthållningen undersöktes vid en början kan dock ses positivt då deltagarna annars kunde ha börjat reflektera över sin kosthållning och därmed förändrat sitt kostintag. Dessutom skriver studiens författare att deltagarna ombads äta efter sin vanliga kost. Fördelen med denna studie är att den är en långtidsstudie över sex månader, vilket stärker de andra studiernas resultat och hypotesen om ett problem som kan behandlas med omega-3.

Det var åtta av 64 deltagare i studien av Rafrat et al. (25) som behandlades med p-piller, vilket författarna uppger sig ha tagit hänsyn till vid randomiseringen. Hur detta gjordes redovisas inte, vilket hade varit intressant att veta. I slutet av studien kvarstod 61 deltagare varav ett okänt antal av dem behandlades med p-piller, vilket också hade varit önskvärt att få veta. Då tidigare studier har påvisat ett samband mellan höga androgennivåer och insulinresistens kan behandlingen med p-piller möjligtvis ha påverkat utfallsmåtten på grund av att p-piller påverkar hormonnivåer i kroppen. Utgångsläget blir därför inte densamma för alla deltagare och resultaten kan bli missvisande av den här faktorn. Dock togs det hänsyn till detta vid randomiseringen, vilket kan minska risken för att resultaten har snedvridits.

Rafrat et al. (25) undersökte enbart insulin och insulinresistens och det är därför oklart om även testosteron-nivåerna förändrades hos deltagarna. I studien av Oner et al (6) undersöktes, till skillnad från de andra studierna, ej överviktiga eller feta vilket stärker problemets utbredning och att måttet på BMI inte spelar någon roll för kvinnor med PCOS. Sammanfattningsvis var studierna i denna översiktsartikel av bra kvalitet och resultaten från studierna kompletterar varandra och förstärker problemet och problemets utbredning.

I Phelan et al. (13) visas resultaten för fritt testosteron och total-testosteron i enbart figurer och inte i tabell. En egen uppskattning utifrån figuren gjordes därför, vilket kan innebära att siffrorna inte är helt överensstämmande med verkligheten. En möjlig förklaring till varför ingen signifikant effekt sågs i den relativt korta studien av Phelan et al. (13) är att total-testosteron skulle kunna vara ett trögare mått än fritt testosteron. Denna teori stärks då en skillnad i total-testosteron sågs i långtidsstudien av Oner et al. (6). Fritt testosteron är möjligen ett snabbare mått och skulle kunna förklara tydlig effekt sågs i båda studierna.

Önskvärt vore att ha även SHBG som ett effektmått. Detta på grund av att SHBG är bärarproteinet för testosteron och därför borde även en skillnad i SHBG-nivåer ses om testosteron-nivåerna förändras. I långtidsstudien av Oner et al. (6) sågs en ökning av SHBG-nivåerna, medan Phelan et al. (13) inte visade någon förändring för bärarproteinet. Möjligen kan detta förklaras av att SHBG också är ett trögt mått och därför endast sågs öka i långtidsstudien. Det faktum att det observerats en ökning i SHBG och en minskning av fritt testosteron styrker att en förändring i testosteron-nivåerna har skett. Då den här

översiktsartikeln redan har fyra stycken effektmått fanns inte utrymme för ett femte. Om en ny översiktsartikel görs i ämnet vore det intressant att inkludera SHBG som effektmått.

Nuvarande rekommendation för intag av omega-3 för friska individer är 2,5-3,0 gram per dag, vilket motsvarar en portion lax eller 1-2 matskedar rapsolja (18). Riksmaten för 2010-2011 visade att svenskarna täcker det rekommenderade intaget av omega-3 (27). De studier som är med i denna översiktsartikel undersökte inte studiedeltagarnas intag av omega-3 innan studiestart. Det hade varit intressant att få information om deltagarna sedan tidigare åt enligt rekommendation för att utvärdera om denna rekommendation är tillräcklig för kvinnor med PCOS, eller om det krävs en större mängd vid syndromet. Eftersom det saknas information om hur stort det totala intaget av omega-3 per dag var, kan inte heller några slutsatser dras om hur stor mängd som är tillräcklig och om effekten hade kunnat bli större med en högre dos. Förutsatt att studiedeltagarna inte följde rekommendationen innan studiestart hade supplementeringen eventuellt kunnat resultera i större effekt om de, utöver supplementet, hade blivit upplysta om att följa rekommendationen för omega-3 intag.

Kvinnor med polycystiskt ovariesyndrom har en större tendens till oxidativ stress (11), vilket gynnar utvecklingen av ett pro-inflammatoriskt tillstånd och i sin tur ger upphov till både hyperandrogenism och insulinresistens (11). Att helt eller delvis ersätta hormon- och metforminterapi med omega-3 skulle, enligt forskning, kunna ge såväl anti-inflammatoriska effekter (20) som sänkta testosteronnivåer och minskad insulinresistens (6) (13) (25). Dessutom skulle ett ökat omega-3 intag kunna bidra till en mer regelbunden menstruationscykel (17). Om androgennivåerna sänks, insulinresistensen minskar och menstruationscykeln blir mer regelbunden skulle omega-3 supplementering i slutändan troligen kunna ha positiv inverkan på både ägglossning och fertilitetsstatus.

Klinisk relevans

I studien av Oner et al. (6) minskade total-testosteron med 24,8% medan fritt testosteron minskade med 8,7%. Insulinnivåerna sjönk med 35,8% och insulinresistensen med 35,7%. I studien av Rafrat et al. (25) minskade insulinnivåerna med 8,5% i interventionsgruppen och insulinresistensen sjönk med 18,2%. I studien av Phelan et al. (13) redovisades en minskning med 28,6% i fritt testosteron. Sammantaget säger dessa resultat att omega-3 supplementering har en effekt på testosteronnivåerna. Skillnad i både fritt testosteron och total-testosteron sågs dock endast i långtidsstudien av Oner et al. (6).

I långtidsstudien av Oner et al. (6) förändrades medelvärdet i HOMA (insulinresistens) från 2,8 till 1,8, vilket är mycket bra värden och inom det rekommenderade referensspannet på < 2 (28). Även i studien av Rafrat et al. (25), som pågick under åtta veckor, skedde inom interventionsgruppen en bra minskning i HOMA på -0,71. För insulinnivåer observerades också tydliga sänkningar efter omega-3 supplementeringen.

Vid PCOS beror infertiliteten på utebliven ägglossning på grund av höga androgennivåer. Att minska nivåerna av androgener gynnar alltså ägglossningen. Enligt denna översiktsartikel kan omega-3 minska androgennivåerna, vilket därmed borde gynna både menstruation, ägglossning och fertilitetsstatus.

Jämställt och jämlikt perspektiv

Många av de kvinnor som har PCOS är överviktiga eller feta. Dagens behandling är därför främst viktkontroll, men även östrogen- och metforminbehandling. Viktnedgång prioriteras då det förbättrar exempelvis insulinkänsligheten och nivåerna av androgener. Detta kan medföra att behandlingen för under- och normalviktiga kvinnor inte får lika stor uppmärksamhet, trots att deras problem är lika betungande. En kost- eller nutritionsrekommendation skulle eventuellt kunna hjälpa alla kvinnor, oavsett BMI. Ytterligare forskning behövs för att utreda den mest effektiva kost- eller nutritionsbehandlingen vid PCOS.

En fråga som kan ställas är om PCOS skulle få mer uppmärksamhet och prioritet om syndromet även drabbade män? Svaret på frågan tros vara att det handlar mer om att det är ett syndrom och inte en sjukdom – vilket i första hand prioriteras inom vården, än om en genusproblematik.

Hållbar utveckling

I översiktsartikelns tre studier har olika doser av omega-3 använts, varav den lägsta dosen har varit 1,5 g per dag, vilket motsvarar cirka en halv portion lax om dagen (18). Naturskyddsföreningen (29), Havsmiljöinstitutet (30) och Havs- och vattenmyndigheten (31) upplyser om risken för utfiskning och hotet mot den biologiska mångfalden som idag föreligger och uppmanar till att välja fisk med hänsyn till miljöhoten. Det bästa alternativet för konsumtion av lax är kravodlad och vildfångad lax från Stilla havet med MSC-märkning (32). Gällande makrill, som också innehåller en stor del omega-3 fettsyror, är fisk från norra Atlanten med MSC-märkning samt lokalt fiskad makrill bra alternativ (32).

Ett alternativ till intag av omega-3 via kosten, är omega-3 i kapselform eller som fiskolja. I dessa fall bör företag som tar hänsyn till miljöhoten i sin produktion av omega-3 kapslar och fiskolja väljas. Ytterligare ett alternativ är kapslar med omega-3 utvunnet från odlade alger (33).

Mer forskning behövs för att undersöka vilken eller vilka omega-3 fettsyror som kan minska nivåer av testosteron, insulin och minska insulinresistens hos kvinnor med PCOS. Om endast långkedjiga omega-3, EPA och DHA, har effekt kan alger användas som alternativ till fisk då alger innehåller dessa fettsyror. Om den medellånga fettsyran ALA också har effekt kan vegetabilier användas som källa till omega-3, exempelvis valnötter eller rapsolja.

Omega-3 fettsyror som framtida behandling

Med denna översiktsartikels resultat skulle nutritionsbehandling med omega-3 som alternativ terapi till hormon- och metforminbehandling vid PCOS kunna innebära många fördelar. Förutom att minskat användande av hormoner och metformin skulle innebära minskade kostnader för sjukvården, skulle omega-3 även vara en mer skonsam och mindre riskfylld form av terapi för kroppen jämfört med läkemedelsbehandling. Dessutom skulle omega-3s anti-inflammatoriska effekt och förmåga att minska risken för blodpropp vara av värde för att minska risken för framtida hjärt-kärlsjukdom och diabetes vid PCOS. Omega-3 som behandling skulle i sig även vara smidig för både den enskilda kvinnan och för sjukvården. Trots dessa resultat bör viktkontroll fortfarande beaktas och vara en viktig åtgärd för kvinnor med övervikt eller fetma.

Praktiska råd för omega-3 behandling är att inledningsvis utreda aktuellt intag av omega-3 för att se om patienten eller klienten får i sig den rekommenderade mängden på 2,5-3,0 g/dag (22). Sedan är det viktigt att upplysa om att omega-3 källor från kosten inte bör prioriteras bort, istället bör det vara ett komplement till supplementering. Genom en varierad kosthållning intas en blandning av de olika omega-3 fettsyror, vilket är värdefullt vid PCOS eftersom det ännu saknas underlag för vilken fettsyra som ger störst effekt. Med resultaten från denna systematiska översiktsartikel kan en rekommendation, utöver den allmänna rekommendationen, för ett dagligt intag av omega-3 på 1,2-2,4 g ges.

Konklusion

Polycystiskt ovariesyndrom är ett syndrom som inte kan botas utan endast lindras. Omkring 234 000 kvinnor i fertil ålder i Sverige beräknas vara drabbade och de konsekvenser som PCOS medför har visat sig sänka livskvalitén hos dessa kvinnor (17). I den här översiktsartikeln redovisas att omega-3 fettsyror kan minska testosteron- och insulinnivåer samt minska insulinresistens, vilket sammantaget skulle kunna lindra många av kvinnornas symtom. Enligt sambandet mellan testosteron, insulin, insulinresistens och ägglossning bör omega-3 supplementering kunna minska dessa kvinnors infertilitet.

Det finns måttligt (+++) starkt vetenskapligt underlag för att omega-3 supplementering leder till sänkt fritt testosteron, sänkta insulinnivåer samt minskad insulinresistens. Det finns lågt (++) vetenskapligt underlag för att omega-3 supplementering sänker total-testosteron. Ytterligare forskning är önskvärd gällande studier med bättre studiedesign, vilken omega-3 fettsyra som är mest effektiv och vilken dos som är tillräcklig för att lindra symtomen. Även fler långtidsstudier med placebo- eller kontrollgrupp samt studier på kostbehandling med ökat intag av omega-3-rika livsmedel, vore önskvärda.

Referenser

1. Gabrielli L, Aquino EM. A simplified questionnaire for self-assessment of hirsutism in population-based studies. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2015.
2. Farzadi L, Nouri M, Ghojazadeh M, Mohiti M, Aghadavod E. Evaluation of ovarian reserve after laparoscopic surgery in patients with polycystic ovary syndrome. *BioImpacts : BI*. 2012;2(3):167-70.
3. Tsai YH, Wang TW, Wei HJ, Hsu CY, Ho HJ, Chen WH, et al. Dietary intake, glucose metabolism and sex hormones in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) compared with women with non-PCOS-related infertility. *The British journal of nutrition*. 2013;109(12):2190-8.
4. Nelms MN. *Nutrition therapy and pathophysiology*. Pacific Grove, Calif. :: Brooks/Cole ;; 2011.
5. Lindholm A, Andersson L, Eliasson M, Bixo M, Sundstrom-Poromaa I. Prevalence of symptoms associated with polycystic ovary syndrome. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2008;102(1):39-43.
6. Oner G, Muderris, II. Efficacy of omega-3 in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2013;33(3):289-91.
7. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2002;26(7):883-96.
8. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*. 2004;60(1):1-17.
9. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1991;72(1):83-9.
10. Munzker J, Hofer D, Trummer C, Ulbing M, Harger A, Pieber T, et al. Testosterone to dihydrotestosterone ratio as a new biomarker for an adverse metabolic phenotype in the polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(2):653-60.
11. Gonzalez F. Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. *Steroids*. 2012;77(4):300-5.
12. Stabile G, Borrielli I, Artenisio AC, Bruno LM, Benvenga S, Giunta L, et al. Effects of the insulin sensitizer pioglitazone on menstrual irregularity, insulin resistance and hyperandrogenism in young women with polycystic ovary syndrome. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2014;27(3):177-82.
13. Phelan N, O'Connor A, Kyaw Tun T, Correia N, Boran G, Roche HM, et al. Hormonal and metabolic effects of polyunsaturated fatty acids in young women with polycystic ovary syndrome: results from a cross-sectional analysis and a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;93(3):652-62.
14. Centralbyrån S. Största folkökningen någonsin 2015. Available from: <http://www.scb.se/sv /Hitta-statistik/Statistik-efter-amne/Befolkning/Befolkningens-sammansattning/Befolkningsstatistik/25788/25795/Behallare-for-Press/385509/>

15. Prapas N, Karkanaki A, Prapas I, Kalogiannidis I, Katsikis I, Panidis D. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Hippokratia*. 2009;13(4):216-23.
16. Setji TL, Brown AJ. Polycystic ovary syndrome: update on diagnosis and treatment. *The American journal of medicine*. 2014;127(10):912-9.
17. Nadjarzadeh A, Dehghani Firouzabadi R, Vaziri N, Daneshbodi H, Lotfi MH, Mozaffari-Khosravi H. The effect of omega-3 supplementation on androgen profile and menstrual status in women with polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. *Iranian journal of reproductive medicine*. 2013;11(8):665-72.
18. Livsmedelsverket. Fleromättat fett, omega-3 och omega-6 <http://www.slv.se/sv/grupp1/Mat-och-naring/Vad-innehaller-maten/Fett/Fleromattat-fett-omega-3-och-omega-6/>; Livsmedelsverket; 2014.
19. Livsmedelsverket. Fleromättat fett, omega-3, omega-6 2015. Available from: http://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/naringsamne/fett/fleromattat-fett-omega-3-och-omega-6/?_t_id=1B2M2Y8AsgTpgAmY7PhCfg%3d%3d&_t_q=omega-3&_t_tags=language%3asv%2csiteid%3a67f9c486-281d-4765-ba72-ba3914739e3b&_t_ip=46.239.101.43&_t_hit.id=Livs Common Model PageTypes ArticlePage/e522077d-e183-4f3a-9fc2-0d6c6c19a772_sv&_t_hit.pos=1.
20. Mullen A, Loscher CE, Roche HM. Anti-inflammatory effects of EPA and DHA are dependent upon time and dose-response elements associated with LPS stimulation in THP-1-derived macrophages. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2010;21(5):444-50.
21. Lombardo YB, Chicco AG. Effects of dietary polyunsaturated n-3 fatty acids on dyslipidemia and insulin resistance in rodents and humans. A review. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2006;17(1):1-13.
22. Nordic Nutrition Recommendations 2012 [Elektronisk resurs] : integrating nutrition and physical activity. Copenhagen: Nordic Council of Ministers; 2014.
23. Turner-McGrievy G, Davidson CR, Billings DL. Dietary intake, eating behaviors, and quality of life in women with polycystic ovary syndrome who are trying to conceive. *Human fertility (Cambridge, England)*. 2014:1-6.
24. Universitetsbibliotek KI. Svensk MeSH-MeSH sökverktyg 2015. Available from: http://mesh.kib.ki.se/swemesh/swemesh_se.cfm
25. Rafrat M, Mohammadi E, Asghari-Jafarabadi M, Farzadi L. Omega-3 fatty acids improve glucose metabolism without effects on obesity values and serum visfatin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of the American College of Nutrition*. 2012;31(5):361-8.
26. Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering S. Bilaga 2. Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier. 2014. Available from: http://www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/Mall_randomiserade_studier.pdf.
27. Livsmedelsverket. Riksmaten 2010-2011 2014. Available from: http://www.livsmedelsverket.se/globalassets/matvanor-halsa-miljo/kostrad-matvanor/matvaneundersokningar/riksmaten_2010_20111.pdf?_t_id=1B2M2Y8AsgTpgAmY7PhCfg%3d%3d&_t_q=riksmaten&_t_tags=language%3asv%2csiteid%3a67f9c486-281d-4765-ba72-ba3914739e3b&_t_ip=46.239.101.43&_t_hit.id=Livs Common Model MediaTypes DocumentFile/6565d345-43e2-4fca-b471-5e702ef8aac4&_t_hit.pos=4.
28. Esteghamati AH, Khalilzadeh O, Zandieh A, Nakhjavani M, Rashidi A, Haghazali M, Asgari F. Optimal cut-off of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) for the diagnosis of metabolic syndrome: third national surveillance of risk factors of non-communicable diseases in Iran 2010. Available from: <http://www.nutritionandmetabolism.com/content/7/1/26>.

29. Naturskyddsföreningen. Laxen - allt för populär 2013. Available from: <http://www.naturskyddsforeningen.se/nyheter/laxen-allt-popular>
30. Havsmiljöinstitutet. Utfiskning och syrebrist hotar havets biologiska mångfald 2011. Available from: <http://www.havsmiljoinstitutet.se/Aktuellt/Nyheter/nyheterdetalj/havet-2011-pessmeddelande.cid1049916>
31. Havs-ochvattenmyndigheten. Miljöhot 2013. Available from: <https://www.havochvatten.se/hav/fiske--fritid/miljohot.html>.
32. Världsnaturfonden WWF. Fiskguide 2011. Available from: http://www.wwf.se/source.php/1447823/WWF_FISKGUIDE_STOR_2012.pdf.
33. Simris Alg AB. Available from: <http://simrisalg.se/vad-vi-gor/>.