

Sahlgrenska akademien



GÖTEBORGS UNIVERSITET

**Effekt av D-vitaminsupplementering  
på insulinresistens hos kvinnor med  
PCOS och D-vitaminbrist  
- En systematisk översiktsartikel**

**Miranda Brander och Emma Hillring**

**Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp**

**Dietistprogrammet 180/240 hp**

**Handledare: Klara Sjögren**

**Examinator: Jenny Van Odiijk**

**2019-06-04**

## Sammanfattning

Titel: Effekt av D-vitaminsupplementering på insulinresistens hos kvinnor med PCOS och D-vitaminbrist - En systematisk översiktsartikel

Författare: Miranda Brander och Emma Hillring

Handledare: Klara Sjögren

Examinator: Jenny van Odijk

Program: Dietistprogrammet, 180/240 hp

Typ av arbete: Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp

Datum: 2019-06-04

**Bakgrund:** Polycystiskt ovariesyndrom, PCOS, är den vanligaste orsaken till reproduktiva problem hos kvinnor och prevalensen är ca 10-15% hos kvinnor i fertil ålder i Sverige. Större delen av kvinnorna med PCOS har insulinresistens och detta påverkas negativt av vitamin D-brist, vilket också är vanligt förekommande hos kvinnor med PCOS. Ett mått på insulinresistens är HOMA-IR.

**Syfte:** Undersöka om supplementering av vitamin D har någon effekt på insulinresistensen hos kvinnor mellan 18 och 45 år, med PCOS och D-vitaminbrist.

**Sökväg:** Litteratursökningar genomfördes i databaserna PubMed och Scopus. De sökord som användes var polycystic ovarian syndrome, PCOS, polycystic ovary syndrome, Vitamin D och supplementation.

**Urvalskriterier:** Inklusionskriterier var artiklar skrivna på engelska, humanstudier, RCT-studier med kvinnor 18-45 år, PCOS enligt Rotterdamkriterierna, vitamin D-brist (25(OH)D under 50 nmol/L eller 20ng/ml), vitamin D-supplementering (2500-3600 IU/dag vilket innebär 62,5-90 µg) samt att interventionen pågick under max tre månader.

**Datainsamling och analys:** Efter sökning i PubMed 26/4-19 och i Scopus 9/4-19 granskades de artiklar som sökningen resulterade i. Först granskades titel och abstract och artiklar som inte passade inklusionskriterierna exkluderades. De artiklar som återstod granskades först enligt SBU:s mall för kvalitetsgranskning för randomiserade studier och sedan med SBU:s mall för GRADE. Varje steg gjordes först enskilt av de två författarna och sedan diskuterades resultatet tillsammans.

**Resultat:** Fyra studier kvalitetsgranskades och en av dessa studier exkluderades på grund av medelhög risk för bias. Två av de återstående studierna visade att supplementering av vitamin D hade signifikant effekt på HOMA-IR men den tredje studien visade ingen signifikant skillnad mellan interventionsgruppen och kontrollgruppen. Vid GRADE-granskningen sänktes evidensstyrkan på grund av att en av studierna hade medelhög risk för bias, det fanns vissa problem med överförbarheten då alla tre studier var gjorda i Iran samt att en av studierna inte kunde påvisa signifikant effekt av behandlingen.

**Slutsats:** Det finns begränsad evidens för att supplementering av vitamin D har effekt på insulinresistens hos personer med PCOS och D-vitaminbrist (++)

**Nyckelord:** PCOS, insulinresistens, supplementering, vitamin D

## Abstract på engelska

Title: The effect of vitamin D supplementation on insulin resistance in women with PCOS and vitamin D deficiency - A systematic review

Authors: Miranda Brander och Emma Hillring

Advisor: Klara Sjögren

Examinator: Jenny van Odijk

Programme: Programme in Dietetics, 180/240 hp ECTS

Type of paper: Bachelor in Clinical Nutrition, 15 ECTS

Date: 2019-06-04

**Background:** Polycystic ovarian syndrome, PCOS, is the most common reason for reproductive problems for women and the prevalence is 10-15% for fertile women in Sweden. The majority of women with PCOS are insulin resistant and this is affected negatively by vitamin D deficiency, something that is also common for women with PCOS. A measurement for insulin resistance is HOMA-IR.

**Objectives:** The purpose of this study is to investigate if vitamin D supplementation has an effect on insulin resistance for women in the ages 18-45 with PCOS and vitamin D deficiency.

**Search strategy:** Searches were made in the data bases PubMed and Scopus. The terms that were used for the search were: polycystic ovarian syndrome, PCOS, polycystic ovary syndrome, Vitamin D and supplementation.

**Selection criteria:** Inclusion criteria were articles written in English, studies made on humans, RCT-studies made on women in the ages of 18-45 years, PCOS according to the Rotterdam criteria, vitamin D deficiency (25(OH)D below 50 nmol/L or 20ng/ml), vitamin D supplementation (2500-3600 IU/day or 62,5-90 µg/day) and a maximum of three months of intervention.

**Data collection and analysis:** After the searches in PubMed 26/4-19 and Scopus 9/4-19, the articles found in the search were reviewed. First the titles and abstracts were read and articles that did not fit the inclusion criteria were excluded. The remaining articles were first reviewed using an SBU template for reviewing the quality and then using an SBU template for GRADE. Each step was first made separately by the authors and then the result was discussed together.

**Main results:** Four studies were reviewed using the quality template and after this one of the articles was excluded due to a medium risk for bias. Two of the remaining studies showed that vitamin D supplementation had a significant effect on HOMA-IR while the third did not show any significant effect. While using the GRADE template the level of evidence was lowered due to differences in the result of the studies, one study had an increased risk of bias and a possible problem of transferability because all three studies were conducted in Iran.

**Conclusions:** There is limited evidence that vitamin D supplementation has an effect on insulin sensitivity for people with PCOS and vitamin D deficiency (++) .

**Keywords:** PCOS, insulin resistance, supplementation, vitamin D

## **Förkortningar**

***EHC*** Euglykemisk Hyperinsulinemisk Clamp

***FPG*** Fasteglukos i Plasma

***FPI*** Fasteinsulin i Plasma

***HOMA-IR*** Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance

***IR*** Insulin Resistance

***ITT*** Intention to Treat

***IU*** International Unit

***IVF*** In Vitro-Fertilisering

***NIH*** National Institutes of Health

***PCOS*** Polycystiskt Ovariesyndrom

***PICO*** Population Intervention Control Outcome

***PP*** Per Protocol

***PTH*** Paratyreoideahormon

***SBU*** Statens Beredning för Medicinsk och Social Utvärdering

***SHBG*** Sex Hormone Binding Globulin

***SLV*** Svenska Livsmedelsverket

***25(OH)D*** Hydroxyvitamin D

# Innehåll

1. Introduktion.....	1
1.1 PCOS - patofysiologi .....	1
1.2 Rotterdamkriterierna .....	1
1.3 Diagnostisering .....	1
1.4 Insulinresistens.....	1
1.5 Euglykemisk hyperinsulinemisk clamp .....	2
1.6 HOMA-IR.....	2
1.7 Behandling av PCOS .....	3
1.8 Kost och PCOS .....	3
1.9 Vitamin D.....	3
1.10 Vitamin D från kosten.....	4
1.11 Vitamin D i serum.....	5
1.12 Vitamin D-brist och PCOS .....	5
1.13 Problemformulering .....	5
1.14 Syfte .....	6
1.15 Frågeställning.....	6
2. Metod.....	6
2.1 Inklusions- och exklusionskriterier .....	6
2.2 Datainsamlingsmetod.....	7
2.3 Databearbetning .....	7
2.4 Granskning av relevans och kvalitet .....	9
3. Resultat .....	9
3.1 Inkluderade studier.....	9
3.1.1 Dastorani et al. 2018, Iran (23) .....	9
3.1.2 Kvalitetsbedömning av Dastorani et al. 2018, Iran.....	10
3.1.3 Maktabi et al. 2017, Iran (24) .....	10
3.1.4 Kvalitetsbedömning av Maktabi et al. 2017, Iran .....	11
3.1.5 Ardabili et al. 2012, Iran (25) .....	11
3.1.6 Kvalitetsbedömning av Ardabili et al. 2012, Iran .....	12
3.1.7 Kvalitetsbedömning av exkluderad studie .....	12
3.2 Sammanfattning av inkluderade studier.....	13
3.3 Beskrivning av resultat .....	14
3.4 Evidensstyrka.....	14
4. Diskussion.....	15
4.1 Inledning .....	15

4.2 Metoddiskussion .....	15
4.3 Resultatdiskussion.....	16
4.4 Globalt och nationellt perspektiv .....	19
4.5 Mänskliga rättigheter och rätten till jämlik vård.....	20
5. Slutsats .....	20
Referenser .....	21
Bilagor .....	24

# **1. Introduktion**

## **1.1 PCOS - patofysiologi**

Polycystiskt ovariesyndrom, PCOS, är den vanligaste orsaken till reproduktiva problem hos kvinnor i fertil ålder (1). Prevalensen för PCOS är ca 10-15% hos kvinnor i fertil ålder i Sverige (2). Vad som orsakar PCOS är inte helt fastställt men hereditet ökar risken för att få syndromet (1). Vanliga symtom kan vara oregelbundna menstruationer, ökad hårväxt i ansiktet och på övriga delar av kroppen, akne, utebliven ägglossning och svårigheter med att bli gravid.

Hos kvinnor med PCOS tillverkar inte äggstockarna tillräckligt med de hormoner som behövs för att äggen ska mogna (1). Äggen kan börja växa men blir inte tillräckligt stora för att ägglossning ska ske. Istället kan cystor bildas, det vill säga att äggen istället för att mogna samlar på sig vätska, vilket gör att progesteron inte bildas och därför uteblir kvinnans menscykel eller blir oregelbunden. Cystorna producerar manliga könshormoner, så kallade androgener, och detta motverkar ägglossning. Forskare tror att vid klimakteriet kan menscykeln normaliseras och produktionen av manliga könshormoner minskar.

## **1.2 Rotterdamkriterierna**

Rotterdamkriterierna har tagits fram för att kunna diagnostisera PCOS (3). PCOS är ett syndrom som måste uppfylla flera kriterier för att en diagnos ska kunna ställas. År 2003 hölls det en konferens sponsrad av National Institutes of Health, NIH, där de kom fram till detta samt reviderade kriterierna för diagnos. NIH är en del av the U.S Department of Health and Human Services och ägnar sig åt medicinsk forskning (4). Kriterierna för PCOS är följande; oregelbunden eller avsaknad av ägglossning, kliniska eller biokemiska tecken på hyperandrogenism som kan påvisas genom blodprov, ökad hårväxt eller fetma samt polycystiska ovarier (3). För att få diagnosen PCOS räcker det att två av dessa tre kriterier uppfylls.

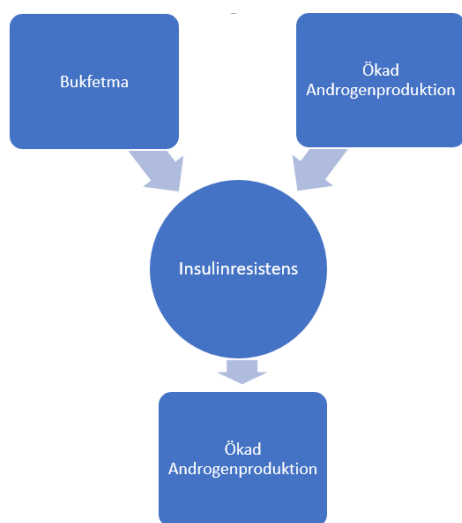
## **1.3 Diagnostisering**

Diagnostiseringen i Sverige går till på följande sätt; patienten blir undersökt av en gynekolog som både gör en kroppsundersökning och en gynekologisk undersökning (2). Patienten får då även berätta om sina symptom, lämna blodprov för att mäta hormonnivåerna samt göra ultraljud för att undersöka äggstockarna för att se om det finns flera små äggblåsor. För att ställa diagnosen PCOS tillämpas sedan Rotterdamkriterierna (5).

## **1.4 Insulinresistens**

Större delen av kvinnorna med PCOS har insulinresistens (2). Insulinresistens innebär att cellen svarar sämre på insulin vilket innebär att cellen har svårare för att ta upp glukos (6). Insulinresistensen leder till ökad mängd insulin i serum, så kallad hyperinsulinemi (7).

Hyperinsulinemi påverkar äggstockar och binjurar vilket gör att dessa organ kan öka produktionen av androgener. Hyperinsulinemi påverkar även levern och kan leda till en minskad produktion av SHBG som i sin tur leder till ökad biotillgänglighet av testosteron i serum (8). Den ökade androgenproduktionen kan också leda till insulinresistens, se figur 1 (7). Det är vanligt förekommande att kvinnor med PCOS har bukfetma vilket också kan påverka insulinkänsligheten. Bukfetma är en bidragande faktor till det metabola syndromet vilket innebär att det leder till metabola rubbningar, såsom exempelvis insulinresistens (9). Definitionen av bukfetma är ett midjemått på över 90 cm för män och 80 cm för kvinnor. Bukfetman är viktigt att ta hänsyn till på grund av det viscerala fett som är det fett som omger organen. Bukfetma är associerat med risk för diabetes typ 2, hypertoni, dyslipidemi och hjärt- och kärlsjukdom (1).



**Figur 1** Figur som visar de faktorer vid PCOS som påverkar insulinkänslighet och vad detta kan leda till.

## 1.5 Euglykemisk hyperinsulinemisk clamp

Euglykemisk hyperinsulinemisk clamp, EHC, är standardmetoden för att mäta insulinresistens (10). Metoden går ut på att höja plasmainsulin till en viss nivå och sedan bibehålla denna under två timmar. Detta sker genom att patienten i fastande tillstånd ges först insulin intravenöst. För att undvika hypoglykemi ges därefter glukos intravenöst. Mätningen sker under två timmar och under de första tio minuterna ökas insulindosen successivt för att sedan bibehållas resten av tiden. Glukosdoseringen justeras var femte minut beroende på blodsockernivån så att blodsockret hela tiden hålls på ca 5,0 mmol/l. Ju mer insulinkänslig en individ är desto högre glukosnivåer behövs för att bibehålla normalnivån. Ju mindre glukos som krävs för att bibehålla blodsockernivån desto mer insulinresistent är patienten.

## 1.6 HOMA-IR

HOMA-IR står för Homeostatic model assessment of insulin resistance (11). Det ger ett värde som visar betacellsfunktion och insulinresistens. HOMA-IR räknas ut från fastebloodglukos och



insulin- eller c-peptidkoncentration som fås fram från ett blodprov. Normalvärdet för IR är 1, vilket innebär att man har en betacellsfunktion på 100% och en normal insulinkänslighet. Mätmetoden används framförallt vid större studier av patienter med insulinresistens. Det finns två olika ekvationer, en äldre, HOMA1, och en nyare. Den nya versionen är lite mer precis och avancerad än den äldre, men de är jämförbara. Den andra modellen beräknas genom ett dataprogram och är därför mer exakt än HOMA1.

*Första modellen, HOMA1*

$HOMA1-IR = (FPI * FPG) / 22.5$

*FPI står för fasteinsulin i plasma medan FPG står för fasteglukos i plasma. Dessa två multipliceras och divideras sedan med 22,5 för att få fram HOMA-IR.*

## **1.7 Behandling av PCOS**

I Sverige anpassas behandlingen efter de symptom som patienten har och därför är behandlingen individuell från patient till patient (2). De flesta behandlingarna har en hormonell effekt för att minska mängden testosteron i kroppen. P-piller är en vanlig behandling då de kan behandla symptom som akne, ökad hårväxt och oregelbundna menstruationer eller avsaknad av menstruation. Det finns även läkemedel som kan stimulera ägglossning inför en eventuell graviditet. I vissa fall ges även metformin i samband med detta då det ger en ökad insulinkänslighet, vilket i sin tur kan stimulera ägglossning. I USA, till skillnad från Sverige, ges ofta metformin som behandling för PCOS även under längre perioder och även utan att syftet är att patienten ska bli gravid (7). Studier som har gjorts för att jämföra effekten av metformin respektive p-piller på symptomen vid PCOS visar att p-piller har bättre effekt på blödningskontroll och sänkning av testosteronnivåer jämfört med metformin (12). Metformin hade istället bättre effekt på att sänka insulinnivåer jämfört med p-piller.

## **1.8 Kost och PCOS**

Det saknas specifika kostråd för PCOS men på grund av ökad risk för diabetes typ 2 och hjärtinfarkt uppmuntras viktnedgång vid en eventuell övervikt eller fetma (2). Viktnedgång uppmuntras även för att det kan ha en positiv effekt på hormonbalansen och därmed lindra symptomen (5). PCOS försvårar dock viktnedgång vilket beror på att androgenerna har en anabol effekt (13). De höga insulinnivåerna som uppstår vid insulinresistens kan också försvåra viktnedgång då insulinet hämmar lipolys (14). En annan sak som kan försvåra viktnedgången är att testosteronet ger ökad aptit och kan även ge ett ökat sug efter snabba kolhydrater (2).

## **1.9 Vitamin D**

Vitamin D är fettlösligt och reglerar kroppens absorption av kalcium och fosfor (15). Kalciumnivån i blodet är viktig för många fysiologiska funktioner, bland annat för benomsättningen (9). Kalciumkoncentrationen regleras av PTH och PTH stimulerar bildningen av kalcitriol. Det är den verksamma formen av vitamin D som behövs för att absorbera kalcium i tarmen.

Vitamin D kan antingen intas via kosten eller syntetiseras i huden med hjälp av solljus (16). Det genomsnittliga behovet, average requirement, beräknas vara ca 7,5 µg per dag för personer under 75 år. För att se till att behovet täcks rekommenderar Livsmedelsverket 10 µg per dag till personer upp till 75 år och 20 µg till personer över 75 år. Livsmedelsverket, SLV, är Sveriges kontrollmyndighet för livsmedel (17). Rekommendationen höjdes med NNR 2012 för att säkerställa att personer som bor i Norden täcker behovet även under vintern (16). Brist på vitamin D kan orsaka rakit, uppmjukning av skelettet och benskörhet som också ger ökad risk för fallskador. Ett intag över upper intake level, UL, kan leda till höga nivåer av kalcium i blodet och inlagring av kalcium i njurarna som i sin tur kan leda till njursvikt. Att få i sig mängder över UL är svårt med endast kost, men med supplementering finns det risk för att få i sig för stora mängder.

Vitamin D kan påverka insulinkänsligheten på två olika sätt, antingen direkt eller indirekt (18). Direkt påverkan sker genom att vitaminet stimulerar uttryck för insulinreceptorer vilket leder till en ökad insulinkänslighet. Indirekt påverkan sker genom att reglera extracellulärt kalcium i betaceller på pankreas och därmed tillgodoses en tillräcklig kalciummängd i cellen vilket är en förutsättning för insulinutsöndringen. Kalcium är även viktigt för intracellulära processer i vävnad där insulinrespons sker.

### Rekommenderat intag av vitamin D

Vitamin D µg/dag	Kvinnor	Män
Rekommenderat intag (RI)		
2-60 år	10	10
61-74 år	10	10
≥75 år	20	20
Average requirement (AR)	7,5	7,5
Lower intake level (LI)	2,5	2,5
Upper intake level (UL)	100	100

**Tabell 1** Rekommenderat intag av vitamin D (17). AR innebär genomsnittsbehovet. LI innebär lägsta intag för att undvika bristsymptom. UL är högsta intag för att undvika toxiska effekter.

### 1.10 Vitamin D från kosten

Enligt Riksmaten får svenska kvinnor i sig ca 6,4 µg vitamin D per dag (19). Riksmaten är resultat av matvaneundersökningar på vuxna individer i Sverige. Kvinnor i åldrarna 18-30 år var den grupp i studien som hade lägst intag, medelvärdet i den gruppen var 5,2 µg vitamin D per dag. SLV rekommenderar vissa grupper att ta tillskott, exempelvis personer som inte äter fisk, eller berikade livsmedel (16). Från och med maj 2018 har reglerna för berikning av D-vitamin ändrats för att inkludera fler livsmedel än tidigare men också för att öka berikningen i

livsmedel som berikats sedan tidigare (20). Mejeriprodukter och mjölkfria alternativ till mejeriprodukter berikas för att säkerställa att behovet av vitamin D täcks.

### **1.11 Vitamin D i serum**

25(OH)D är den markör som vanligen används för att mäta vitamin D i serum (9). Att denna markör används beror på att nivåerna stiger i relation till hur mycket vitamin D som intas via kosten samt hur mycket som syntetiseras genom solexponering. American Institute of Medicine anser att gränsen för vitamin D-brist är 50nmol/L (21). Detta beror på att PTH når låga nivåer vid denna koncentration och det har då konstaterats en negativ påverkan på skelettet. Gränsvärdet för vitamin D som rekommenderas är även i Sverige 50nmol/L vilket motsvarar 20ng/ml (9).

### **1.12 Vitamin D-brist och PCOS**

Vitamin D-brist är vanligt förekommande hos personer med PCOS (22). Vitamin D-bristen är främst kopplat till fetma, vilket är ett av de vanligaste symtomen hos de med PCOS. Detta beror på att vitamin D som är fettlösligt lagras i fettvävnaden vilket leder till mindre tillgänglighet av vitaminet (9). Vitamin D-bristen i sig minskar möjligheten för ägglossning även vid stimulering av äggstockarna för eventuell befruktning (22). Detta innebär att vitamin D-bristen förstärker PCOS-symptomen och att normaliserade nivåer av vitamin D skulle kunna ha en positiv effekt för personer med PCOS och insulinresistens.

### **1.13 Problemformulering**

10-15% av kvinnor i fertil ålder i Sverige lider av PCOS (2). En del av problematiken med PCOS är att många av behandlingarna riktas mot symptomen istället för själva orsaken. Det verkar som att supplementering av vitamin D skulle kunna ha en positiv effekt på insulinresistens samt att många kvinnor med PCOS har brist på just vitamin D. Att motverka insulinresistens skulle också kunna ha en positiv effekt på de höga nivåerna av androgener och den problematik som det medför. Därför krävs det forskning på D-vitaminsupplementering, framförallt supplementering på en nivå som understiger UL så att det kan tillämpas som behandling, för att se om det har någon effekt.

Unga kvinnor i Sverige får i sig för lite vitamin D från kosten. Dessutom är kostinterventioner svårare att genomföra jämfört med supplementering. Därför blir fokus i denna studie att titta på vitamin D i form av supplementering och inte i form av kost.

Under artikelsökningen framgick det att det gjorts en del studier på vitamin D-supplementering i kombination med andra interventioner, dock ej interventioner som är relevanta för denna studie. Vid kombinerade interventioner är det svårt att veta vad det är i interventionen som ger en effekt, därför kommer detta arbete enbart fokusera på vitamin D-supplementering.

## 1.14 Syfte

Syftet är att undersöka om supplementering av vitamin D har någon effekt på insulinresistensen hos kvinnor mellan 18 och 45 år, med PCOS och D-vitaminbrist.

## 1.15 Frågeställning

Vilken effekt har vitamin D-supplementering på insulinresistens hos kvinnor mellan 18 och 45 år med PCOS och vitamin D-brist?

PICO:t för den här studien är följande:

- P: Kvinnor mellan 18 och 45 år, med PCOS och vitamin D-brist (under 50 nmol/L eller 20ng/ml)
- I: Vitamin D-supplementering (ca 2500-3600 IU/dag, vilket innebär 62,5-90 µg)
- C: Placebo
- O: Insulinkänslighet

### Effektmått

HOMA-IR

## 2. Metod

### 2.1 Inklusions- och exklusionskriterier

Följande kriterier valdes som inklusion för artiklarna: artiklar skrivna på engelska, humanstudier, RCT-studier med kvinnor 18-45 år, PCOS diagnostiserat enligt Rotterdamkriterierna, vitamin D-brist (under 50 nmol/L eller 20ng/ml), vitamin D-supplementering med en genomsnittlig dos på 2500-3600 IU/dag vilket innebär 62,5-90 µg samt att interventionen pågick under max tre månader. Valet av inklusionskriterier gjordes för att få studier med så lika interventioner som möjligt.

Följande kriterier valdes som exklusion för artiklarna: kvinnor yngre än 18 år och äldre än 45 år, normala vitamin D-nivåer (över 50 nmol/L eller 20ng/ml), supplementering i en högre eller lägre dos än den som är angiven ovan, vitamin D-supplementering kombinerad med en annan intervention, vitamin D enbart från kosten, metforminbehandling, bristande compliance, en kontrollgrupp där personerna saknar PCOS, diabetes samt att interventionen pågick längre än tre månader.

## 2.2 Datainsamlingsmetod

Sökning	Databas	Datum	Sökord, fri sökning	Antal träffar	Antal utvalda artiklar	Referenser till utvalda artiklar
1	PubMed	26/4-19	(((((("polycystic ovary syndrome"[MeSH Terms] OR "polycystic ovary syndrome"[MeSH Terms]) OR polycystic ovary syndrome[Title/Abstract] ) OR polycystic ovarian syndrome[Title/Abstract] ) OR PCOS[Title/Abstract]) AND supplementation[Title/Abstract]) AND (("vitamin d"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms]) OR vitamin d[Title/Abstract]))	76	10	(23-32)
2	Scopus	9/4-19	"polycystic ovarian syndrome" OR "PCOS" OR "Polycystic Ovary Syndrome" AND "Vitamin D" AND "Supplementation"	115	10 (10)*	(23-32)
<b>Totalt antal</b>				<b>191</b>	<b>10</b>	

Tabell 2 Datainsamling

\*Fanns med bland sökresultaten i PubMed.

## 2.3 Databearbetning

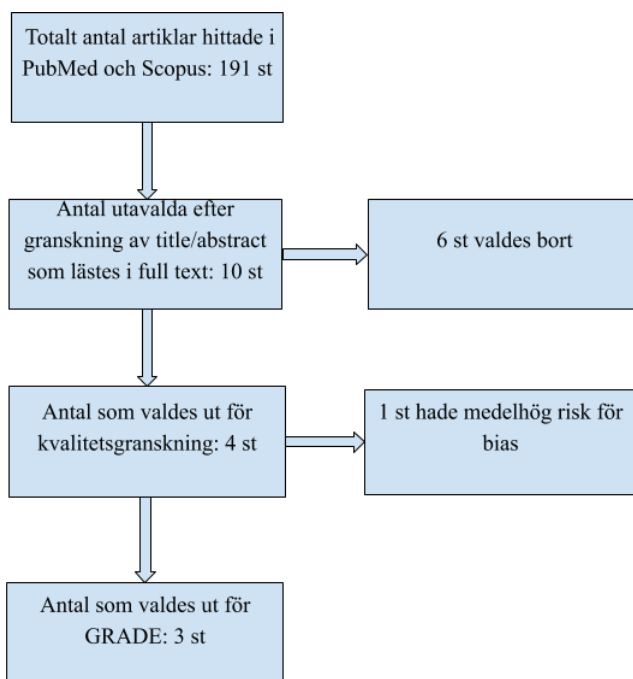
För vissa av sökorden användes MeSH-termer vilket står för Medical Subject Headings (33). Artiklar i olika databaser länkas med dessa termer för att underlätta vid sökning.

En sökning gjordes i PubMed. Därefter lästes titel och abstract från den sökningen av två oberoende granskare där abstract lästes på de artiklar som hade en titel som skulle kunna vara relevant. De artiklar som exkluderades vid läsning av titel och abstract var studier som hade genomförts på råttor, på personer som ej hade vitamin D-brist, en kontrollgrupp som inte hade PCOS, var skrivna på ett annat språk än engelska eller hade fler interventioner än enbart vitamin D-supplementering. En sökning gjordes i Scopus där titel och abstract lästes och exklusionen av artiklar skedde på samma sätt som vid sökningen i PubMed. Mycket av

materialet var samma som funnits vid sökningen i PubMed, 52 dubletter fanns vid sökningen i Scopus.

Sedan sållades tio artiklar ut som passade PICO samt inklusions- och exklusionskriterier. Fyra av dessa exkluderades vilket berodde på kombinerad behandling med metformin, annan studietyp än RCT samt en behandling som pågick längre än tre månader. Efter detta gjordes PICO:t något snävare som att sätta en övre gräns för D-vitaminsupplementeringen. Det bestämdes att UL av vitamin D skulle vara övre gränsen för intag. Beslutet togs för att kunna hitta artiklar med ungefär samma supplementering och för att interventionen skulle kunna tillämpas av dietister i praktiken. Efter att dosen i interventionen bestämts kvarstod fyra artiklar. Dessa fyra artiklar var sedan de som kvalitetsgranskades. Ett exklusionskriterie var att metformin inte kunde vara en del av interventionen eftersom det i sig kan påverka insulinkänsligheten. Det visade sig dock att en av de fyra artiklar som valdes ut hade vissa deltagare som åt metformin men de hade även gjort en sammanställning av resultaten utan dessa personer och därför inkluderades ändå den artikeln.

Vid sökningen i PubMed hittades en metaanalys gällande PCOS och vitamin D-supplementering från 2018 (34). Det fanns två RCT-studier som genomförts efter publiceringen av metaanalysen vilket gör denna studie relevant (23, 26). En av dessa RCT-studier inkluderades i översiktsartikeln (23). Två av de studier som ingår i denna översiktsartikel ingick i metaanalysen (24, 25).



**Figur 2** Flödesschema över databearbetning. 4 exkluderades pga kombinerad behandling med metformin, annan typ av studie än RCT samt interventionsperiod längre än tre månader. 2 st valdes bort för vitamin D-supplementering över UL. 1 st hade medelhög risk för bias och föll därför bort. Anledningarna till detta förtydligas i resultatdelen nedan.

## 2.4 Granskning av relevans och kvalitet

När fyra artiklar valts ut gjordes en kvalitetsgranskning med användning av SBUs "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier" (35). SBU är en myndighet som utför utvärderingar av olika metoder och insatser inom exempelvis hälso- och sjukvård (36).

Först kvalitetsgranskades artiklarna en och en med hjälp av mallen från SBU av de oberoende granskarna. Sedan diskuterades artiklarna för att komma fram till ett gemensamt resultat. Vid diskussionen exkluderades ytterligare en artikel på grund av medelhög risk för bias. Orsakerna till varför den blev exkluderad beskrivs i resultatdelen. De återstående tre artiklarna evidensgraderades enligt GRADE med hjälp av "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE" som givits ut av SBU (35). Bedömningen gjordes på samma sätt som vid tidigare granskning, först var för sig och sedan gemensamt.

Artiklarnas kvalitet bedöms utifrån evidensstyrkan och risken för bias. I SBUs mall tittar man på risken för selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias, rapporteringsbias samt intressekonfliktsbias. Artikeln som granskas kan då antingen få låg, medelhög eller hög risk för bias som resultat beroende på vilken risk det finns för bias i de olika kategorierna. En sammanvägning görs sedan enligt GRADE där artiklarnas sammanlagda evidensstyrka bedöms. Det som granskas är risk för bias, överensstämmelse mellan studierna, överförbarhet, precision samt publikationsbias. Evidensstyrkan uttrycks sedan som stark (++++), måttligt stark (+++), begränsad (++) eller otillräcklig (+).

## 3. Resultat

### 3.1 Inkluderade studier

#### 3.1.1 Dastorani et al. 2018, Iran (23)

*The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic Profiles and Gene Expression of Insulin and Lipid Metabolism in Infertile Polycystic Ovary Syndrome Candidates for In Vitro Fertilization*

Denna studie var en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad studie som genomfördes i Iran. Syftet med studien var att undersöka effekten av vitamin D-supplementering på glykemisk kontroll, kardiometaboliska abnormaliteter och genuttryck för insulin- och lipidmetabolism hos infertila kvinnor diagnostiserade med PCOS och som är kandidater för IVF. Insulinmetabolism var det primära effektmåttet. 40 kvinnor i åldrarna 18-40 år med PCOS, diagnostiserade enligt Rotterdamkriterierna, med serumnivåer av 25(OH)D under 20 nmol/L rekryterades till studien. Kvinnorna som rekryterades var patienter från Research and Clinical Center for Infertility och Naghavi Clinic, Kashan i Iran. Studien följde ett publicerat studieprotokoll.

Patienter med metabola sjukdomar såsom sköldkörtelsjukdom, diabetes eller nedsatt glukostolerans exkluderades från studien.

Gruppen randomiserades till antingen en interventionsgrupp eller en kontrollgrupp med 20 kvinnor i vardera. Randomiseringen gjordes av en forskare som ej var inblandad i studien i övrigt. Randomisering och fördelning var blindad för både forskare och studiedeltagare under hela studieperioden. Interventionsgruppen fick 50 000 IU av vitamin D varannan vecka under 8 veckor och supplementeringen togs dagligen, vilket motsvarar 3571 IU per dag. Kontrollgruppen fick placebo i form av piller med liknande utseende, men utan aktiv substans. Under hela studien fick studiedeltagarna SMS varje dag för påminnelse om att ta sina tillskott. Compliance mättes genom att mäta serumnivåerna av 25(OH)D efter studiens slut samt att deltagarna fick lämna in askarna som de fått tillskotten i efter studien. Compliance var mellan 90-100% i vardera grupperna. Analysen som gjordes var ITT. ITT innebär att alla personer som blev randomiserade till interventions- eller placebogrupp blev analyserade oavsett om de fullföljde studien eller ej (37).

Tre deltagare föll bort under studien i vardera grupp vilket betyder att 34 deltagare fullföljde studien. Orsakerna till bortfallet var av personliga skäl. Effektmåtten, varav ett var HOMA-IR, mättes innan samt efter studieperioden. Det blev en signifikant ökning i interventionsgruppen med ett p-värde på 0,008.

Slutsatsen av studien var att vitamin D-supplementering på 50 000 IU varannan vecka i 8 veckor har en positiv effekt på insulinmetabolism samt lipidprofilen hos infertila kvinnor med PCOS.

### **3.1.2 Kvalitetsbedömning av Dastorani et al. 2018, Iran**

Artikeln av Dastorani et al. som publicerades år 2018 kvalitetsgranskades och den sammanvägda risken för bias ansågs vara låg (23). Compliance var 90-100% i både interventions- och kontrollgruppen men ingen exakt siffra nämndes. Detta var dock inget som sänkte kvaliteten. Det som sänkte kvaliteten var bortfallet som var balanserat mellan grupperna men det var 15% vilket gör att det hade varit relevant att förklara orsakerna till bortfallet. Bortfallet var enligt artikeln på grund av personliga skäl. Det nämns inte heller i artikeln om baslinjevariablerna är balanserade mellan grupperna efter bortfallen, men de som har gjort studien har analyserat alla deltagare enligt ITT. Studien följde det i förväg publicerade protokollet och det förelåg ingen intressekonflikt. Trots dessa faktorer som sänkte kvaliteten inkluderades artikeln i studien.

### **3.1.3 Maktabi et al. 2017, Iran (24)**

*The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic Status of Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial*

Maktabi et al. var en prospektiv, randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad klinisk studie. Syftet var att undersöka den metabola effekten av supplementering av vitamin D på



personer med PCOS. Vid urvalsprocessen exkluderades gravida kvinnor, kvinnor med endokrina sjukdomar eller nedsatt glukostolerans. Studien bestod av 70 kvinnor som hade diagnostiserats med PCOS enligt Rotterdamkriterierna och hade serumnivåer av 25(OH)D under 20ng/ml vilket innebär D-vitaminbrist. Kvinnorna var mellan 20 och 40 år gamla. Deltagarna delades in efter ålder och BMI och randomiserades sedan in i två grupper med hjälp av ett dataprogram.

Interventionsgruppen fick kosttillskott som skulle tas dagligen. Dosen var 3571 IU per dag vilket motsvarar 50 000 IU över två veckors tid. Deltagarna fick supplement som skulle räcka i ca fyra veckor och vid denna tidpunkt kom de på ett återbesök för att få ytterligare supplement. Kontrollgruppen fick placebo i form av tabletter utan aktiv substans. Interventionen pågick i 12 veckor och effektmåttet mättes vid baseline samt efter avslutad studie. Under interventionen uppmanades deltagarna att bibehålla sin vanliga nivå av fysisk aktivitet samt att inte ta några typer av kosttillskott. De fick påminnelser per SMS varannan vecka att ta tillskotten för att öka compliance. Compliance mättes sedan genom att räkna tabletter som deltagarna lämnade tillbaka och var över 90% i båda grupperna. Deltagare och forskare var blindade tills dess att de slutgiltiga analyserna var gjorda. Alla deltagare fullföljde studien och analysen som gjordes var alltså ITT. Efter interventionen kunde man se en signifikant sänkning i HOMA-IR hos interventionsgruppen jämfört med placebogruppen. P-värdet för differensen mellan grupperna var 0,003. Insulinresistens var primärt effektmått. Studieprotokoll saknas.

### **3.1.4 Kvalitetsbedömning av Maktabi et al. 2017, Iran**

Den artikel som publicerades 2017 av Maktabi et al. fick medelhög risk för bias efter kvalitetsgranskningen (24). Det berodde på att det nämns inget om att studien ska ha följt ett i förväg publicerat studieprotokoll vilket medförde att risken för rapporteringsbias blev hög. Däremot hade artikeln låg risk för bias i de övriga punkterna och därför blev den totala risken för bias medelhög. Eftersom det endast var rapporteringsbias som utgjorde en hög risk gjordes bedömningen att artikeln skulle inkluderas till den här översiktsartikeln.

### **3.1.5 Ardabili et al. 2012, Iran (25)**

*Vitamin D supplementation has no effect on insulin resistance assessment in women with polycystic ovary syndrome and vitamin D deficiency*

Ardabili et al. var en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblindad studie med syftet att undersöka effekten av vitamin D-supplementering på insulinresistens hos kvinnor med PCOS och vitamin D-brist. I studien deltog 60 kvinnor mellan 20 och 40 år med PCOS enligt Rotterdamkriterierna och vitamin D-brist. Detta definierades som 25(OH)D <20ng/ml. Patienter med en tumör som utsöndrade androgener, Cushings syndrom, kongenital binjurebarkshyperplasi, hyperprolaktinemi och/eller virilism exkluderades. Blockrandomisering skedde genom att kvinnorna delades in i sex grupper baserade på ålder och BMI och utifrån dessa grupper delades de in i antingen interventionsgruppen eller kontrollgruppen med hjälp av ett dataprogram.

Under interventionen uppmanades deltagarna att inte göra några förändringar gällande kost och andra faktorer som skulle kunna ha påverkan på resultatet såsom solexponering, fysisk aktivitet och annan supplementering. Interventionen bestod av att deltagarna fick tre kapslar som togs oralt med 20 dagars mellanrum och studien pågick i 60 dagar. En kapsel innehöll 50 000 IU vitamin D vilket motsvarar ett genomsnitt på 2500 IU per dag. Kontrollgruppen fick placebo i form av kapslar som ska ha haft liknande utseende som de kapslar som förekom i interventionen. Compliance mättes genom att deltagarna intervjuades och att de kapslar som inte användes gavs tillbaka till forskarna. Deltagarna som inte använde alla kapslar ansågs inte ha tillräcklig compliance för att fortsätta deltagandet i studien. Av 60 deltagare föll totalt tio bort från studien, fyra i placebogrupper och sex i interventionsgruppen. Orsakerna som angavs var att deltagarna ej önskade fortsätta delta, att de ej kom till uppföljning, bristande compliance och flytt. De femtio deltagare som återstod analyserades för resultatet, det vill säga per protocol tillämpades. PP innebär att endast de deltagare som fullföljer studien analyseras (38). Både deltagarna och forskarna var blindade fram till dess att huvudanalysen hade genomförts (25). Effektmåtten mättes vid baseline och när studien var avslutad. Interventionen gav ingen signifikant effekt på HOMA-IR jämfört med placebo. P-värdet för differensen mellan grupperna var 0,81.

Studien följde ett i förväg publicerat studieprotokoll. I studieprotokollet anges glykemiska parametrar, lipidprofil och hs-CRP samt serumnivåer av fosfat, kalcium och fosfor som primära effektmått. Mätmetoden för de glykemiska parametrarna var serumnivåer av blodsocker samt fasteinsulin och effektmåttet var HOMA-IR.

### **3.1.6 Kvalitetsbedömning av Ardabili et al. 2012, Iran**

Artikeln av Ardabili et al. som publicerades 2012 fick låg sammanvägd risk för bias (25). Studien fick efter kvalitetsgranskningen medelhög risk för bortfallsbias. Samtidigt var orsakerna till bortfallet analyserade och tydligt förklarade i artikeln. Bortfallet var relativt balanserat mellan grupperna, fyra stycken i kontrollgruppen och sex stycken i interventionsgruppen. Trots att bortfallet var relativt balanserat påverkade det till viss del powern. Det var inte helt klart om komplikationer hade mätts på ett systematiskt sätt men i övrigt fick artikeln låg risk för bias och inkluderades.

### **3.1.7 Kvalitetsbedömning av exkluderad studie**

Den fjärde artikeln av Javed et al. som publicerades 2019 valdes bort efter kvalitetsgranskningen (26). Exklusionen berodde på att den fick medelhög risk för bias. Den ansågs ha medelhög risk för bias då baslinjevariablerna skiljde sig mellan grupperna och de var inte sammansatta på ett tillräckligt likartat sätt. De hade inte heller specificerat vilka baslinjevariabler som skiljde sig åt mellan grupperna vilket gjorde att det blev svårt att analysera. Det fanns inte heller någon tabell för baslinjevariablerna där de jämfördes. Det var också oklart om baslinjevariablerna var balanserade vid bortfallen. Eftersom det var en signifikant skillnad i baslinjevariablerna har Javed et al. valt att titta på förändringen i procent, vilket är något som försvårar jämförelsen med de andra artiklarnas resultat. Då det var tre i

interventionsgruppen och åtta i kontrollgruppen som tog metformin när de inte upp i sin tilltänkta power om dessa exkluderas. Studien nämnde inte heller något om eventuella komplikationer vilket antyder att det inte har mätts. Studien var också sponsrad av ett supplementeringsföretag vilket gjorde att även om de som gjort studien uppgett att det inte förelåg någon intressekonflikt kunde inte detta helt uteslutas vid bedömningen.

### 3.2 Sammanfattning av inkluderade studier

<b>Författare, år, referens, land</b>	Majid Dastorani, 2018, Reproductive Biology and Endocrinology, Iran.	Maryam Maktabi, 2017, Hormone and Metabolic Research, Iran	Hania R. Ardabili, 2012, Nutrition Research, Iran
<b>Studiedesign</b>	RCT	RCT	RCT
<b>Studiepopulation</b>	18-40 år, kvinnor med PCOS enligt Rotterdamkriterierna, 25(OH)D ≤ 20 nmol/L	18-40 år, kvinnor med PCOS enligt Rotterdamkriterierna, 25(OH)D ≤ 20 ng/ml	20-40 år, kvinnor med PCOS enligt Rotterdamkriterierna, 25(OH)D ≤ 20 nmol/L
<b>Antal deltagare</b>	n=40	n=70	n=60
<b>Antal som fullföljde</b>	n=34	n=70	n=50
<b>ITT<sup>1</sup> eller PP<sup>2</sup></b>	ITT	ITT	PP
<b>Interventioner</b>	Interventionsgrupp: totalt 50 000 IU vitamin D varannan vecka under 8 veckor. Oral supplementering dagligen av 3571 IU.	Interventionsgrupp: 50 000 IU vitamin D varannan vecka i 12 veckor. Oral supplementering dagligen 3571 IU.	Interventionsgrupp: 50 000 IU vitamin D var 20e dag i två månader. Oral supplementering var 20e dag, vilket motsvarar 2500 IU om dagen.
<b>Kontrollgrupp</b>	Placebo	Placebo	Placebo
<b>Studiekvalitet</b>	Låg risk för bias	Medelhög risk för bias	Låg risk för bias
<b>HOMA-IR vid baslinjen, intervention</b>	2,5 ± 0,7	2,2 ± 1,1	3,2 ± 4,1
<b>HOMA-IR vid baslinjen, kontroll</b>	2,6 ± 0,5	2,1 ± 1,7	2,5 ± 1,4

**Tabell 3** Beskrivning av studier. 1. Intention to treat vilket innebär att alla deltagare som var med vid baseline har analyserats. Vid avhopp har saknade värden lagts till enligt en på förhand bestämd strategi. 2. Per protocol vilket innebär att endast de som fullföljde studien och tog sina tabletter har analyserats.

### 3.3 Beskrivning av resultat

Effektmått: HOMA-IR

	Effekt i interventionsgrupp, I	Effekt i kontrollgrupp, K	Interventions-effekt	P-värde för differens
Majid Dastorani, 2018, Reproductive Biology and Endocrinology, Iran	-0,3 ± 0,3	-0,1 ± 0,2	-0,2	0,008
Maryam Maktabi, 2017, Hormone and Metabolic Research, Iran	- 0,3 ± 0,8	0,6 ± 1,6	-0,9	0,003
Hania R. Ardabili, 2012, Nutrition Research, Iran	0,53 ± 2,2	-0,061 ± 1,06	0,469	0,81

Tabell 4 Beskrivning av studiernas resultat

### 3.4 Evidensstyrka

Utgår ifrån	(++++) Stark
Antal studier	3
Risk för bias	Vissa begränsningar (?) <sup>1</sup>
Överrensstämmelse	Bekymmersam heterogenitet (-1) <sup>2</sup>
Överförbarhet	Viss osäkerhet (?) <sup>3</sup>
Precision	Inga problem (0)
Publikationsbias	Inga problem (0)
Antal frågetecken	2 (-1) <sup>4</sup>
Evidensstyrka	(++) Begränsad

Tabell 5 Evidensstyrka. Bedömningen utgår från en stark evidensstyrka (++++) men degraderades till begränsad (++) . 1. Vissa begränsningar då en av de inkluderade studierna hade medelhög risk för bias. 2. Bekymmersam heterogenitet då två av studierna visade signifikant skillnad och den tredje gjorde inte det. 3. Viss osäkerhet då alla tre studier var genomförda i Iran. 4. Då två frågetecken förekom degraderas evidensstyrkan ytterligare ett steg.

### **Risk för bias**

Gällande risk för bias fanns det vissa begränsningar då en av de inkluderade studierna hade medelhög risk för bias. De två andra studierna hade låg risk för bias vilket bidrog till att det inte degraderades ett steg.

### **Överensstämmelse**

Två av studierna visade att supplementering av vitamin D kunde ha effekt medan den tredje studien visade motsatsen, vilket gjorde att överensstämmelsen hade bekymmersam heterogenitet.

### **Överförbarhet**

Överförbarheten fick viss osäkerhet vilket berodde på att alla tre studier gjordes i Iran men behandlingen i sig i form av supplementering borde kunna tillämpas på samma sätt i Sverige.

### **Precision**

Gällande precision fanns inga problem.

### **Publikationsbias**

Gällande publikationsbias fanns inga problem.

### **Antal frågetecken**

Då två frågetecken förekom degraderades evidensstyrkan ett steg.

### **Sammanfattning av evidensstyrka**

Den sammanlagda evidensstyrkan degraderades från stark (+++++) till begränsad (++) . Degraderingen skedde på grund av viss risk för bias, bekymmersam heterogenitet och viss osäkerhet gällande överförbarhet.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Inledning**

Urval och kvalitetsgranskning resulterade i att tre studier togs med i denna översiktsartikel. Interventionen i de tre studierna var supplementering av vitamin D, kontrollgrupperna fick placebo. I två av studierna hade supplementeringen signifikant effekt på HOMA-IR men i en av studierna sågs däremot ingen signifikant effekt på HOMA-IR (23-25). Den fakta som samlades in i bakgrunden tyder på att ett ökat intag av vitamin D skulle kunna ha en sänkande effekt på insulinresistens hos personer med PCOS.

### **4.2 Metoddiskussion**

En styrka i studien är att artikelgranskning alltid har skett var för sig innan gemensam diskussion. Den enskilda granskningen medför fler infallsvinklar och båda författarna får en egen uppfattning vilket i sin tur leder till en mer oberoende och rättvis granskning av artiklarna.

Samma sak gäller för litteratursökning då titel och abstract lästes och artiklar valdes ut var för sig av författarna.

Ytterligare en styrka är att inklusions- och exklusionskriterierna var tydliga redan från början. Tydliga kriterier underlättade vid genomgången av litteratursökningen och många artiklar kunde exkluderas tidigt i processen. Under arbetets gång skedde vissa mindre justeringar av kriterierna men inga större förändringar gjordes. En sak som justerades var dosen av supplementeringen vilket var för att behandlingen skulle kunna tillämpas i dietistyrket. Det hade alltså inte varit relevant med doser över UL eftersom det då inte blir enligt de Nordiska Näringsrekommendationerna 2012 (39). Att det från början var tydliga inklusions- och exklusionskriterier kan också ses som en svaghet då det ger ett lite mer snävt urval. Samtidigt var ämnet relativt begränsat och hade ytterligare ett block använts i sökningen hade sökresultatet blivit ännu snävare.

Ytterligare en svaghet är att PCOS är ett relativt outforskat ämne vilket innebär att antalet artiklar är begränsat. Därför uteslöts det att ha för många sökblock i litteratursökningen för att inte få ett för lågt artikelantal. Detta medförde att sökningen resulterade i vissa studier som inte var relevanta, exempelvis studier på möss och råttor.

En begränsning med studien är att det endast gjordes sökningar i två databaser. Det finns risk för att relevanta artiklar har missats då de inte varit publicerade i varken PubMed eller Scopus utan istället exempelvis Cochrane Library.

Javed et al. exkluderades efter kvalitetsgranskningen då den hade bedömts att ha medelhög risk för bias (26). Maktabi et al. fick medelhög risk för bias men inkluderades ändå (24). Att Maktabi et al. fick medelhög risk för bias berodde på att den studien saknade studieprotokoll och fick därför hög risk för rapporteringsbias, men i övrigt var risken för bias låg. Javed et al. hade flera brister och sammanvägd bedömning blev medelhög risk för bias och den exkluderades. Valet att exkludera Javed et al. är en subjektiv bedömning och med andra granskare hade bedömningen eventuellt blivit annorlunda. Även bedömningen enligt GRADE blir på samma sätt som kvalitetsgranskningen subjektiv. Samtidigt har författarna försökt att bedöma artiklarna så objektivt som möjligt men den mänskliga faktorn i det hela är svår att ta bort och även här skulle andra granskare kunnat ge ett annat resultat.

### **4.3 Resultatdiskussion**

I en metaanalys som publicerades oktober 2018 studerades effekten av vitamin D-supplementering på insulinresistens (34). Studierna i metaanalysen hade interventioner med supplementering med D-vitaminsdoserna både över och under UL. Vissa av studierna hade även D-vitaminsupplementering i kombination med ytterligare intervention. Slutsatsen var att vitamin D i en dos under UL hade en signifikant sänkning på HOMA-IR. Metaanalysen kom också fram till att frekvensen av supplementering hade inverkan och effekten blev som störst när det togs dagligen.

Metaanalysen och den här översiktsartikeln hade liknande inklusionskriterier; RCT-studier, studier på engelska, PCOS enligt Rotterdamkriterierna samt oral supplementering av vitamin D (34). Exklusionskriterier i metaanalysen var vitamin D i samband med metformin, sjukdomstillstånd som kan påverka samt artiklar som inte är RCT-studier. Det som skiljde dem åt var att metaanalysen även inkluderade doser över UL samt interventioner med vitamin D kombinerat med andra substanser, men resultaten överensstämmer med varandra till stor del. Dastorani et al. och Maktabi et al. hade interventioner där D-vitaminsupplementering togs dagligen i en dos under UL (23, 24). Båda dessa studier kunde påvisa en signifikant sänkning i HOMA-IR. Även Javed et al. som exkluderades i denna översiktsartikel hade en intervention som bestod av supplementering med en dos under UL och kunde påvisa en lättare förbättring men ingen signifikant sänkning i HOMA-IR ( $p=0,055$ ) (26). Däremot hade Ardabili et al. en dos under UL men frekvensen på intaget skiljde sig från de andra då kapslarna togs var 20:e dag istället för dagligen (25). I denna studie sågs ingen signifikant skillnad i HOMA-IR. I metaanalysens slutsats nämns att vitamin D-supplementering har störst effekt vid dagligt intag (34).

Maktabi et al. nämner i sin bakgrund att det inte finns evidens för lämplig dosering av vitamin D för patienter med PCOS och D-vitaminbrist (24). Det är inte fastställt men metaanalysen och denna studie pekar på att en dos under UL skulle kunna vara lämplig.

För att undvika överdosering av vitaminer och mineraler har det tagits fram tagit UL-värden (39). Att överskrida gränsvärdet kan ge toxiska effekter. UL är inget rekommenderat intag men det är ett maxvärde för regelbundet intag och en dos under UL anses inte medföra någon risk (40). Värdena är framtagna för friska vuxna (39). Studierna som ingår i denna översiktsartikel har inte rapporterat in några biverkningar, men utifrån dessa studier går det inte att dra slutsatser om biverkningar under längre tid. Ingen av studierna har tittat på kalciumnivåer och eftersom kalciuminlagringar är en biverkning som höga vitamin D-nivåer kan ge på sikt går det ej att uttala sig om vad det har för effekt.

Dastorani et al. hade en intervention som pågick i åtta veckor medan interventionen i studierna av Maktabi et al. och Ardabili et al. pågick i tolv veckor respektive 60 dagar (23-25). Detta blir en skillnad på fyra veckor vilket kan ge en viss inverkan på resultatet. Dastorani et al. hade en sänkning i HOMA-IR på 0,2 medan Maktabi et al. hade en sänkning på 0,9 vilket indikerar att durationen skulle kunna påverka (23, 24). Ardabili et al. hade en intervention som pågick i 60 dagar (25). I denna studie mättes ingen signifikant skillnad i HOMA-IR men som nämnt ovan skulle detta kunna vara relaterat till doseringen som inte hade samma frekvens.

Dastorani et al. påstår att de har använt ITT vid analys av resultat (23). Det har dock inte specificerats hur tillämpandet har gått till, exempelvis om de har använt värdet vid första mätningen istället för det saknade värdet eller om de har gått till väga på ett annat sätt. Detta skulle kunna ge en påverkan på resultatet. Dastorani et al. hade en sänkning i HOMA-IR på 0,2 vilket var lägre än Maktabi et al. och skulle kunna vara relaterat till hur de har använt ITT (24).

Alla tre studier har räknat på en power på 80% på HOMA-IR. De tre studierna har olika storlek på grupperna då de har räknat på olika standardavvikelser. Dastorani et al. samt Maktabi et al. har haft tillräckligt många som fullföljt studien för att uppnå den tilltänkta power (23, 24). Ardabili et al. hade beräknat att 25 personer krävdes i vardera grupp för att få tillräcklig power men dessvärre fullföljde endast 26 respektive 24 personer (25). Den otillräckliga powern är något som Ardabili et al. inte tar upp vidare i sin diskussion. Nollhypotesen antas ha varit att det inte skulle bli någon signifikant skillnad på HOMA-IR och eftersom powern är otillräcklig för att förkasta nollhypotesen hade resultatet kunnat bli annorlunda om fler hade fullföljt studien. P-värdet för HOMA-IR var 0,81 och att ytterligare en deltagare hade fullföljt studien hade troligtvis inte gjort någon skillnad. Det vill säga att hade ytterligare en person fullföljt studien hade P-värdet med stor sannolikhet inte blivit under 0,05.

Euglykemisk hyperinsulinemisk clamp är standardmetoden för att mäta insulinresistens (10). Resultatet när HOMA-IR tillämpas blir troligen inte lika exakt som vid användandet av standardmetoden. HOMA-IR kräver endast ett blodprov (11). Mätning med EHC är en mätmetod som tar minst två timmar (10). Detta innebär att EHC är något som är mer personalkrävande, kräver mer resurser och som dessutom är mer krävande för patienten jämfört med att ta ett blodprov. Därför kan det vara en förklaring till val av mätmetod i studierna. I bakgrunden presenterades två varianter av HOMA-IR, dock är det endast Javed et al. som har beskrivit att de använt HOMA1 (26). Ardabili et al. har förklarat vilken metod de använt men ekvationen är inte någon av de ovanstående. Då studierna har beräknat med olika ekvationer skulle det kunna ha inverkan på resultatet (25).

Ett av kriterierna för att diagnostiseras med PCOS är att patienten ska ha oregelbunden eller utebliven menstruation (3). Dastorani et al. har inte specificerat vad som räknas som oregelbunden menstruation utan har bara angett att det är enligt Rotterdamkriterierna (23). Likaså i studien av Ardabili et al. har det inte heller nämnts (25). Maktabi et al. har däremot definitionen en cykel på över 35 dagar eller färre än åtta menstruationer per år (24). De olika inklusionskriterierna innebär att Maktabi et al. kan ha exkluderat patienter som hade kunnat ingå i någon av de andra studierna. Rotterdamkriterierna har inte någon exakt definition för vad som är en oregelbunden menstruation (3). Detta gör definitionen något otydlig och kan ha inverkan på resultatet.

Rotterdamkriterierna har kritiserats då de innebär att diagnosen PCOS kan ställas utan att en patient har hyperandrogenism (7). Maktabi et al. har som inklusionskriterie PCOS enligt Rotterdamkriterierna med hyperandrogenism som ett av diagnoskriterierna (24). Dastorani et al. samt Ardabili et al. har inte specificerat vilka kriterier som ska uppfyllas för PCOS-diagnos (23, 25). Inklusionskriterierna gör att de som är inkluderade i studierna har PCOS som kan se väldigt olika ut med olika symptom. Studien av Maktabi et al. var den som hade störst effekt på HOMA-IR vilket skulle kunna vara relaterat till hyperandrogenismen.



#### 4.4 Globalt och nationellt perspektiv

Alla tre studier som inkluderades i denna översiktsartikel var utförda i Iran. En studie som publicerades 2005 visar att unga kvinnor som bär täckande kläder har en högre prevalens av bristande nivåer av 25(OH)D (41). Enligt Iransk lagstiftning bör kvinnor bära kläder som täcker håret samt inte avslöjar kroppens figur (42). Täckande kläder kan exempelvis innebära slöja, hellånga byxor eller hellång kjol. Denna klädkod innebär mindre solexponering och kan därmed påverka syntetiseringen av vitamin D från solen negativt. En metaanalys som publicerades 2018 visar att kvinnor i Iran har en högre prevalens av vitamin D-brist än män (43). Enligt metaanalysen har detta bland annat kopplats till att kvinnor i Iran bär täckande kläder.

Definitionen av D-vitaminbrist är olika i olika delar av världen men låga nivåer av vitamin D är något som förekommer i alla delar av världen (44). Faktorer som påverkar är solexponering, täckande klädsel, funktionsvariation, ålder, kön och hudpigmentering. Även i de delar av världen där det är starkare solexponering råder det ändå mycket vitamin D-brist då fler undviker att vara i solen, till skillnad från i Norden där solen är svagare men befolkningen är mer "solsökande". Kvinnor har oftare brist jämfört med män och det är även vanligare hos äldre. Vitamin D-bristen hos kvinnor är vanlig i alla delar av världen. Även PCOS är något som förekommer över hela världen (45). Det finns en koppling mellan PCOS och D-vitaminbrist, vilket kan relateras till att många med PCOS också har fetma (22).

Vad det gäller resultatet och interventionens överförbarhet är det troligtvis inga svårigheter att tillämpa supplementering här i Sverige på samma sätt som i Iran. I båda länderna förekommer vitamin D-brist men av olika anledningar. I Iran kan det kopplas till den täckande klädseln för kvinnor och i Sverige de färre soltimmarna och ett lågt intag från kosten. Gällande Sverige saknas dock större studier på D-vitaminnivåer hos svenska folket (16). De studier som finns tyder på att intaget är lägre än behovet (19). Oavsett om vitamin D kommer från kosten eller solen har otillräckliga nivåer negativ påverkan för kvinnor med PCOS.

Det går inte att utesluta att resultatet kan påverkas av det geografiska läget men eftersom Javed et al. som gjordes i Storbritannien fick liknande resultat, dock ej signifikant, som Dastorani et al. och Maktabi et al. borde det inte påverka allt för mycket (23, 24, 26). Det hade dock varit intressant att jämföra med en studie gjord i Sverige för att se om resultatet hade varit liknande och kunna dra en slutsats om årstidernas påverkan på solexponering.

Dastorani et al. nämner att personer med normala vitamin D-nivåer troligtvis inte hade fått samma resultat (23). För att kunna uttala sig mer om detta krävs det att det görs fler studier för att jämföra skillnaden mellan de som har normala nivåer i serum av 25(OH)D jämfört med de som har brist.

## **4.5 Mänskliga rättigheter och rätten till jämlik vård**

Som patient har man rätt till ett jämlikt bemötande och exempelvis kön ska inte påverka vilken typ av vård man får (46). Detta är i enlighet med de mänskliga rättigheterna och den lagstiftning som finns i Sverige.

Kvinnor med PCOS upplever att rådgivningen kring sjukdomen är bristfällig (47). I en studie uppger många kvinnor att det är väldigt svårt att få tag i lättillgänglig information och att de sällan får någon djupare fakta om sin diagnos från läkare eller barnmorskor (48). I studien står det dessutom att de flesta kvinnor väljer att själva söka information kring diagnosen och behandling på internet. Att kvinnor inte är nöjda med den vård de får samt att de till stor del får ta fram information själva indikerar att vården inte är jämlik.

Vid begränsat vetenskapligt underlag (++) skulle en behandling ändå kunna tillämpas om andra krav uppfylls som exempelvis kostnadseffektivitet (35). Att supplementera med vitamin D skulle alltså kunna vara en del av behandlingen vid PCOS och vitamin D-brist. Supplementering är en enkel åtgärd som går att utföra utan att det är för krävande för patienten. En fördel är att vitamin D-tillskott går att köpa receptfritt på apoteket men dock krävs det att man tar ett blodprov för att verifiera att personen har brist på vitamin D. Supplementering skulle kunna medföra att patienterna blir mer nöjda med den vård de får eftersom det är en konkret åtgärd. För att kunna ge kvinnor med PCOS bästa möjliga vård krävs mer forskning. Gällande supplementering av vitamin D krävs forskning kring dos och frekvens av intaget. Ytterligare forskning på området behövs gällande exempelvis om hyperandrogenism påverkar effekten av supplementering. Mer forskning för att öka kunskapen och mer lättillgänglig information för kvinnor med PCOS hade kunnat leda till ökad förståelse och bättre behandling.

## **5. Slutsats**

Det finns begränsad evidens för att supplementering av vitamin D har effekt på insulinkänslighet hos personer med PCOS och D-vitaminbrist (++).

## Referenser

1. Nelms MN. Nutrition therapy and pathophysiology 2016.
2. Vårdguiden. Polycystiskt ovarialsyndrom – PCOS 2018 [updated 2018-05-17. Available from: <https://www.1177.se/sjukdomar--besvar/konsorgan/livmoder-och-aggstockar/polycystiskt-ovariansyndrom--pcos/>.
3. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility. 2004;81(1):19-25.
4. Health NIo. WHO WE ARE National Institutes of Health [Available from: <https://www.nih.gov/about-nih/who-we-are>.
5. Stockholm JR. Riktlinjer för utredning och behandling av hirsutism och polycystiskt ovariesyndrom (PCOS) 2018 [Available from: <https://www.janusinfo.se/behandling/expertutlatanden/obstetrikochgynekologi/obstetrikochgynekologi/riktlinjerforutredningochbehandlingavhirsutismochpolycystisktovariesyndrompcos.5.6081a39c160e9b387319a3.html#h-BehandlingvidPCOSochhirsutism>
6. Sjöholm Å. Insulinresistens Internetmedicin 2018 [Available from: <https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=438>.
7. Strandberg Y, Schmidt J, Dahlgren E. ABC om Polycystiskt ovariesyndrom. Läkartidningen 2011;108.
8. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. The Lancet. 2007;370(9588):685-97.
9. Abrahamsson L. Näringslära för högskolan : från grundläggande till avancerad nutrition. Stockholm: Liber; 2013.
10. Gronowitz E, Karlsson A-K. Klampeteknik glukos 2012 [Available from: <https://gpgrc.gu.se/forskning/forskningsresurser/klampeteknik-glukos>.
11. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and Abuse of HOMA Modeling. Diabetes Care. 2004;27.
12. Costello MF, Shrestha B, Eden J, Johnson NP, Sjoblom P. Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochrane review. Human reproduction (Oxford, England). 2007;22(5):1200-9.
13. Bixo M. PCOS - Polycystiskt ovarialsyndrom Internetmedicin 2019 [Available from: <https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=3373>.
14. ENDOKRIN SFFOOGA-ORF. Polycystiskt ovarialsyndrom (PCOS). 2008 2008.
15. Osmancevic A. D-vitaminbrist Internetmedicin 2019 [Available from: <https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=4004>.
16. Livsmedelsverket. D-vitamin 2019 [updated 2019-03-08. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/naringsamne/vitaminer-och-antioxidanter/d-vitamin>.
17. Livsmedelsverket. Om oss Livsmedelsverket 2018 [Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/om-oss>.
18. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2007;92(6):2017-29.
19. Amcoff E. Riksmaten - vuxna 2010-11 [Elektronisk resurs] : Livsmedels- och näringsintag bland vuxna i Sverige. Uppsala: Livsmedelsverket; 2012.
20. Livsmedelsverket. Nu blir det lättare att få i sig D-vitamin – fler livsmedel berikas 2018 [updated 2018-04-16 Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/om-oss/press/nyheter/pressmeddelanden/nu-blir-det-lattare-att-fa-i-sig-d-vitamin-fler-livsmedel-berikas>.
21. Åkeson PK, Casswall T, Kull I. Risk för D-vitaminbrist bland vissa grupper i Sverige Nya rekommendationer kan övervägas – optimalt D-vitaminstatus ännu okänt. Läkartidningen. 2012;109.
22. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child H, Human Development Reproductive Medicine N, Koelper N, Senapati S, Butts SF, Diamond MP, et al. Vitamin D Deficiency Is Associated With Poor Ovarian Stimulation Outcome in PCOS but Not Unexplained Infertility. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2018;104(2):369-78.

23. Dastorani M, Aghadavod E, Mirhosseini N, Foroozanfard F, Zadeh Modarres S, Amiri Siavashani M, et al. The effects of vitamin D supplementation on metabolic profiles and gene expression of insulin and lipid metabolism in infertile polycystic ovary syndrome candidates for in vitro fertilization. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018;16(1):94.
24. Maktabi M, Chamani M, Asemi Z. The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic Status of Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*. 2017;49(7):493-8.
25. Ardabili HR, Gargari BP, Farzadi L. Vitamin D supplementation has no effect on insulin resistance assessment in women with polycystic ovary syndrome and vitamin D deficiency. *Nutrition Research*. 2012;32(3):195-201.
26. Javed Z, Papageorgiou M, Deshmukh H, Kilpatrick ES, Mann V, Corless L, et al. A Randomized, Controlled Trial of Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Risk Factors, Hormones, and Liver Markers in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Nutrients*. 2019;11(1).
27. Trummer C, Schwetz V, Kollmann M, Wolfler M, Munzker J, Pieber TR, et al. Effects of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in PCOS: a randomized-controlled trial. *European journal of nutrition*. 2018.
28. Seyyed Abootorabi M, Ayremlou P, Behroozi-Lak T, Nourisaeidlou S. The effect of vitamin D supplementation on insulin resistance, visceral fat and adiponectin in vitamin D deficient women with polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2018;34(6):489-94.
29. Foroozanfard F, Talebi M, Samimi M, Mehrabi S, Badehnoosh B, Jamilian M, et al. Effect of Two Different Doses of Vitamin D Supplementation on Metabolic Profiles of Insulin-Resistant Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*. 2017;49(8):612-7.
30. Pergialiotis V, Karampetsou N, Panagopoulos P, Trakakis E, Papantoniou N. The effect of Vitamin D supplementation on hormonal and glycaemic profile of patients with PCOS: A meta-analysis of randomised trials. *International journal of clinical practice*. 2017;71(6).
31. Irani M, Seifer DB, Grazi RV, Julka N, Bhatt D, Kalgi B, et al. Vitamin D Supplementation Decreases TGF-beta1 Bioavailability in PCOS: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4307-14.
32. Raja-Khan N, Shah J, Stetter CM, Lott ME, Kunselman AR, Dodson WC, et al. High-dose vitamin D supplementation and measures of insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled pilot trial. *Fertil Steril*. 2014;101(6):1740-6.
33. Institutet K. Vad är nyttan med MeSH-termer Karolinska Institutet [Available from: <https://mesh.kib.ki.se/info/vad-ar-nyttan-med-mesh-termer>].
34. Lagowska K, Bajerska J, Jamka M. The Role of Vitamin D Oral Supplementation in Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2018;10(11).
35. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården : en handbok. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU; 2013.
36. UTVÄRDERING SBFMOS. Om SBU SBU2019 [Available from: <https://www.sbu.se/sv/om-sbu/>].
37. Gupta SK. Intention-to-treat concept: A review. *Perspect Clin Res*. 2011;2(3):109-12.
38. Shah PB. Intention-to-treat and per-protocol analysis. *CMAJ*. 2011;183(6):696-.
39. Nordic Nutrition Recommendations 2012 [Elektronisk resurs]: Nordiska ministerrådet; 2014.
40. Authority EFS. TOLERABLE UPPER INTAKE LEVELS FOR VITAMINS AND MINERALS Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2006.
41. Hatun S, Islam Om, Cizmecioglu F, Kara B, Babaoglu K, Berk F, et al. Subclinical Vitamin D Deficiency Is Increased in Adolescent Girls Who Wear Concealing Clothing. *The Journal of Nutrition*. 2005;135(2):218-22.
42. Sweden Eo. Iran 2019 [Available from: <https://www.swedenabroad.se/sv/om-utlandet-f%C3%B6r-svenska-medborgare/iran/reseinformation/ambassadens->

[reseinformation/?fbclid=IwAR3bwJxy58r9vMoQ8MjTSZkEGSHzHoluc0ztYOXwmI3raddqHR\\_VDSehNC4](https://www.researchinformation.se/?fbclid=IwAR3bwJxy58r9vMoQ8MjTSZkEGSHzHoluc0ztYOXwmI3raddqHR_VDSehNC4).

43. Tabrizi R, Moosazadeh M, Akbari M, Dabbaghmanesh MH, Mohamadkhani M, Asemi Z, et al. High Prevalence of Vitamin D Deficiency among Iranian Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iranian journal of medical sciences*. 2018;43(2):125-39.
44. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2009;20(11):1807-20.
45. Bozdag G MS, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The worldwide prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome. *Atlas of Science*. 2016.
46. Vårdguiden. Rättigheter i mötet med vården 1177 Vårdguiden2016 [Available from: <https://www.1177.se/Vastra-Gotaland/sa-fungerar-varden/lagar-och-bestammelser/rattigheter-i-motet-med-varden/>].
47. Gibson-Helm M, Teede H, Dunaif A, Dokras A. Delayed Diagnosis and a Lack of Information Associated With Dissatisfaction in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;102(2):604-12.
48. Avery JC, Braunack-Mayer AJ. The information needs of women diagnosed with Polycystic Ovarian Syndrome--implications for treatment and health outcomes. *BMC women's health*. 2007;7:9.

## Bilagor

### Exkluderade studier

#### **Javed et al. 2019, Storbritannien (26)**

*A Randomized, Controlled Trial of Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Risk Factors, Hormones and Liver Markers in Women with Polycystic Ovary Syndrome*

Denna studie var dubbeblindad, randomiserad, placebokontrollerad och genomfördes på Academic Diabetes, Endocrinology and Metabolism Unit, Hull University Teaching Hospitals NHS Trust, Hull, Storbritannien. Syftet med studien var att undersöka och jämföra vitamin D-supplementering och placebo effekt på kardiovaskulära riskfaktorer, hormoner, markörer för leverskada och fibros hos överviktiga kvinnor med PCOS och vitamin D-brist. 54 kvinnor i fertil ålder (18-45 år), diagnostiserade med PCOS enligt Rotterdamkriterierna rekryterades och screenades för vitamin D-brist. Gränsen för vitamin D-brist var 25(OH)D lägre än 20 ng/mL (< 50 nmol/L).

Patienter med diabetes typ 2 eller sköldkörtersjukdomar, som gått på mediciner som kan störa kalciotrofa hormoner de senaste sex månaderna, planerat att bli gravid eller gick på någon annan form av preventivmedelbehandling som påverkar ovariefunktionen, insulinkänsligheten eller lipider de senaste tre månaderna, (en stabil dos metformin var tillåten), tillstånd som ger hyperkalcemi samt känd känslighet för vitamin D exkluderades från studien.

Utefter exklusionskriterierna var det 40 patienter som sedan genom datorgenererad randomisering hamnade antingen hamnade i interventionsgrupp eller kontrollgrupp. Interventionsgruppen fick 3200 IU dagligen, kontrollgruppen fick placebo. Studieperioden varade i tre månader och mätningar av värden skedde vid tre tillfällen (baslinje, inledande av intervention samt vid uppföljningen efter tre månader). Compliance mättes genom att beräkna mängden tillskott som lämnades in vid studiens slut och var 99% i båda grupperna. Analysen som gjordes var PP.

37 patienter fullföljde studien varav det var 18 i interventionsgruppen och 19 i placebogruppen. Av de som inte tog metformin fullföljde 15 personer i interventionsgruppen och elva personer i placebogruppen. Det blev en sänkning i HOMA-IR i interventionsgruppen ( $p=0,055$ ). När de som åt metformin hade exkluderats nådde studien inte upp till sin tilltänkta power.

Slutsatsen av denna studie var att vitamin D har en måttlig positiv effekt på insulinresistensen hos överviktiga kvinnor med PCOS och vitamin D-brist.