



GÖTEBORGS
UNIVERSITET

INSTITUTIONEN FÖR MEDICIN

Bör kolhydratintag begränsas vid polycystiskt ovariesyndrom?

Effekten av en kalori restriktiv lågkolhydratskost på vikt, midjeomfång och testosteron hos kvinnor med polycystiskt ovariesyndrom och övervikt.

-En systematisk översiktsartikel

Julia Arnborger & Amanda Järnvall

| | |
|-------------------------|---|
| Examensarbete: | 15 hp |
| Program och/eller kurs: | Dietistprogrammet, Självständigt arbete i klinisk nutrition |
| Nivå: | Grundnivå |
| Termin/år: | VT 2023 |
| Handledare: | Sofia Klingberg |
| Examinator: | Jenny Van Odijk |
| Examinationsdatum | 2023-03-28 |

Sammanfattning

| | |
|-------------------|---|
| Titel | Bör kolhydratintag begränsas vid Polycystiskt ovariesyndrom? <i>Effekten av en kalorirestriktiv lågkolhydratskost på vikt, midjeomfång och testosteron hos kvinnor med Polycystiskt ovariesyndrom och övervikt - En systematisk översikt</i> |
| Författare | Julia Arnborger & Amanda Järnvall |
| Handledare: | Sofia Klingberg |
| Examinator: | Jenny Van Odijk |
| Typ av arbete | Självständigt arbete i klinisk nutrition (15 hp) |
| Examinationsdatum | 2023-03-28 |
| Nyckelord: | PCOS. Lågkolhydratskost. RCT. |

- Syfte:** Syftet med den här översiktsartikeln är att studera litteraturen som finns kring effekten av en energirestriktiv lågkolhydratskost på vikt, midjeomfång och testosteronnivåer hos kvinnor med polycystiskt ovariesyndrom (PCOS) och övervikt jämfört med en energirestriktiv kontrollkost.
- Metod:** Studier inkluderade i denna översikt skulle undersöka kvinnor mellan 16-45 år diagnostiserade med PCOS enligt Rotterdam-kriterierna. Interventionen i de inkluderade studierna skulle enbart vara en lågkalorikost innehållande <40 E% kolhydrater. Kontrollkosten behövde ha jämlig energirestriktion med annan makronutrientfördelning. Studier med annan samtidig intervention exempelvis träning eller läkemedel exkluderades. Litteratursökningen genomfördes i PubMed och Scopus. De inkluderade studierna bedömdes för risk för bias samt grad av tillförlitlighet med hjälp av GRADE.
- Resultat:** Sökningen resulterade i 123 artiklar som screenades med titel och abstract, varav 19 lästes i fulltext och två uppfyllde inklusionskriterierna. En av studierna hade hög risk för bias i samtliga utfallsmått och den andra studien hade måttlig risk för bias i samtliga utfallsmått. För utfallsmåttet midjeomfång visade resultaten på samstämmighet, i båda studier observerades en minskning. För utfallsmåtten vikt och testosteron var resultaten inte samstämmiga. Följsamheten till interventionskosten var bristande i båda studierna, i ena studien åt deltagarna 52.5 E% istället för <40 E% och i den andra studien åt deltagarna 27 E% istället för <20 E% kolhydrater.
- Slutsats:** Det går inte utifrån studierna som analyserats i denna översiktsartikel att bedöma om en lågkolhydratskost är fördelaktig vid PCOS. Tillförlitligheten för utfallsmåttet midjeomfång är låg (++) och tillförlitlighet saknas (0) för utfallsmåtten vikt och testosteron.

Abstract

Title: Should a low carbohydrate diet be considered for women with Polycystic ovary syndrome?
The effect of a hypocaloric and low carbohydrate diet on weight, waist and testosterone in women who are overweight and have Polycystic ovary syndrome. A systematic review.

Author: Amanda Järnvall and Julia Arnborger

Supervisor: Sofia Klingberg

Examiner: Jenny Van Odijk

Type of thesis: Bachelor's Thesis in Clinical Nutrition (15 hp)

Date: 2023-03-28

Key words: PCOS. Low carbohydrate diet. RCT.

Aim: This review aimed to determine the effects of eating a low carbohydrate hypocaloric diet on weight, waist circumference, and testosterone levels in women with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) who are overweight.

Methods: Studies included in this review had to meet the following criteria: age 16-45, diagnosed with overweight and PCOS according to Rotterdam Criteria. The intervention diet had to be hypocaloric with a maximum of 40 E% carbohydrates. The control diet needed to contain equal energy restriction to the intervention diet and have a different macronutrient content. Studies were excluded if additional interventions such as exercise or pharmaceuticals were used. The included studies were judged for Risk of Bias and the reliability of the results was evaluated using GRADE.

Results: The literature search in PubMed and Scopus resulted in 123 unique articles where titles and abstracts were read. Of these 19 were read in full text and two met the inclusion criteria. One of these studies had a high risk of bias in all outcome measures and the other had a moderate risk of bias in all outcome measures. Waist circumference decreased on a low carbohydrate diet in both studies and the results, therefore, showed consensus. Weight and testosterone results did not have consensus. Participants in both studies failed to comply with the intervention diet. In one of the studies, 52.50 E% were consumed instead of the intended <40 E%, in the other participants ate 27 E% instead of <20 E%.

Conclusion: Results from these studies cannot determine whether a low carbohydrate hypocaloric diet is beneficial for women with PCOS. Waist circumference had low reliability (++) while the reliability for weight and testosterone was inadequate.

Förkortningar och ordförklaringar

Androgener - Androgener är steroidhormoner som reglerar tillväxt och utveckling av könsorgan. Den vanligaste androgenen är testosteron.

FSH - Follikelstimulerande hormon, som är viktigt för fortplantning och bildning av könsceller exempelvis folliklar hos kvinnor.

ITT - Intention To Treat/intention att behandla. Detta är en analysmetod som används för att utvärdera studieresultat. Den innebär att alla randomiserade deltagare, även avhoppare, räknas med i den slutgiltiga statistiska analysen.

Ketos - Vid det metabola tillståndet ketos använder kroppen fett som sin främsta energikälla. Tillståndet ökar förbränningen av kroppens eget fett och leder till ökad energiförbrukning.

LH - Luteiniserande hormon stimulerar ägglossning och underhåller funktion hos gulkropparna.

Medelhavskost - Kosthållningen baseras på livsmedel som återfinns i medelhavsländerna och innehåller stor andel grönsaker, frukt, baljväxter, cerealier, nötter, fisk och vegetabiliska fetter. Ofta består kosten av låg andel mejeriprodukter och rött kött.

Menorrhagia - Menstruell blödning med ovanligt kraftiga och/eller långa blödningar till den grad att blodförlusten påverkar det dagliga livet.

Metabola syndromet - En beskrivning av när kroppen har utvecklat tre av följande tillstånd: insulinresistens, höga blodfetter, förhöjt blodtryck och övervikt/bukfetma.

PCOS - Polycystic Ovary Syndrome/polycystiskt ovariesyndrom

Per-protokollanalys - En statistisk analysmetod som enbart analyserar deltagare som slutfört interventionen.

Recall - Ett verktyg för kostregistrering utformat som ett strukturerat intervjuformulär. En recall syftar till att personen i fråga ska återberätta sitt kost- och dryckesintag de senaste 24 timmarna. Formuläret fylls i individuellt eller med hjälp av exempelvis en dietist.

RCT - Randomiserad kontrollerad studie

SBU - Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Myndighet som oberoende gör utvärderingar av hälso- och sjukvårdens arbete och metoder.

SHBG - Sex-hormone binding globulin/könshormonbindande globulin

Syndrom - Inom medicin används ordet för att beskriva ett flertal symtom eller avvikelser som tyder på en specifik diagnos.

Innehållsförteckning

| | |
|--|-----------|
| Layout och utskriftsanvisningar | 3 |
| Sammanfattning | 4 |
| Abstract | 5 |
| Förkortningar och ordförklaringar | 7 |
| Innehållsförteckning | 8 |
| Introduktion | 1 |
| Vad är PCOS? | 1 |
| Riktlinjer för behandling av PCOS | 2 |
| Energirestriktiv lågkolhydratkost | 3 |
| Syfte och frågeställning | 3 |
| Metod | 4 |
| Inklusions och exklusionskriterier för inkluderade artiklar | 4 |
| Databearbetning | 5 |
| Granskning av studiekvalitet | 5 |
| Granskning av evidens | 6 |
| Resultat | 7 |
| Resultat från sökningar och identifiering av artiklar | 7 |
| Inkluderade studier | 8 |
| Mei m. fl., 2022, Kina | 8 |
| Nadjarzadeh m. fl., 2020, Iran | 10 |
| Tillförlitlighet för det sammanvägda resultatet | 15 |
| Diskussion | 17 |
| Resultatdiskussion | 17 |
| Metoddiskussion | 19 |
| Ekonomisk hållbarhet, jämlik hälsa och mänskliga rättigheter | 20 |
| Slutsats | 20 |
| Referenser | 22 |
| Bilaga 1. Sökstrategi | 26 |

Introduktion

Vad är PCOS?

Symtom och diagnos

Polycystiskt ovariesyndrom (PCOS) är en endokrin och metabol sjukdom som påverkar 5-15% av kvinnor i barnafödande ålder (1). Symtom vid PCOS kan vara utebliven eller oregelbunden menstruation, hirsutism (manligt hårväxtmönster), infertilitet, obesitas, insulinresistens, avvikande blodfetter och högt blodtryck (2). Några av de långsiktiga effekterna av PCOS är en ökad risk för utveckling av diabetes typ 2, hjärt- och kärlsjukdomar, infertilitet och vissa endokrina cancerformer(3). För diagnostisering av PCOS används Rotterdam-kriterierna som fastställdes 2003. Diagnosen PCOS ges om patienten uppfyller två av tre av följande kriterier (4).

1. Oregelbunden menscykel

Oregelbunden menscykel definieras som menscyklar som är ovanligt långa och/eller oregelbundna. Ofta används en cykellängd på 35 dagar som riktmärke (5).

2. Kliniska och/eller biologiska symtom för hyperandrogenism

Klinisk presentation av hyperandrogenism kan visas genom hirsutism, acne, androgen alopeci (ärflikt håravfall) och virilization (utveckling av drag som associeras med manliga karaktärsdrag) (6). Ett biologiskt symtom för hyperandrogenism är höga testosteronnivåer (7).

3. Polycystiska äggstockar

Polycystiska äggstockar är när minst en äggstock har en volym på mer än 10 milliliter och har flera folliklar som är mellan 2-9 mm i diameter (8).

Exklusionskriterier för diagnos av PCOS är om diagnoskriterierna orsakats av en annan sjukdom (4).

Insulinresistens

Hos 35-80% av kvinnor som lider av PCOS finns en insulinresistens (9). Högt fasteinsulin förekommer hos några kvinnor med PCOS. För en del blir insulinnivåerna onormalt höga vid glukosbelastning och betacellerna i pankreas överarbetas. Kvinnorna har även en minskad glukostransport och lipolys vilket kan observeras i fettcellernas funktion, detta indikerar en felaktighet i insulinsignalering. Enzymet tyrosinkinasa inhiberar insulinreceptorer och det är en teori till varför kvinnor med PCOS har en högre insulinresistens vilket förvärrar de kliniska symtomen vid PCOS (10). Detta beror möjligtvis på insulinets stora påverkan på androgennivåerna i kroppen, då insulin stimulerar produktion och utsöndringen av androgen både från binjurarna och äggstockarna (11).

Androgener

Hos personer med PCOS fungerar inte signaleringen av androgenreceptorer som de ska, vilket gör PCOS till ett svårt syndrom att reglera (12). Vid PCOS har äggstockar och binjurar en ökad produktion och utsöndring av androgener (13). För kvinnor med PCOS överproduceras LH som ökar androgenproduktionen i folliklarna medan FSH underproduceras. Båda hormonerna är viktiga för kroppens androgenbalans (14).

Obesitas

Prevalensen av övervikt och obesitas hos kvinnor med PCOS är 50% (10). Det finns en teori som beskriver hur kvinnor med PCOS har en lägre termogenes än kvinnor utan PCOS, dock är orsaken till den höga prevalensen ännu inte klarlagd. För kvinnor med PCOS är vikttnedgång och viktstabilitet speciellt svårt. Androgen obesitas är den vanligaste typen av fettfördelning vid PCOS. Fettet samlas kring höfter och midja och det leder till en högre midje-höftkvot för kvinnorna. Obesitas kan förvärra PCOS-symtom såsom insulinresistens, insulinmängd i serum, SHBG-koncentration och hyperandrogenism (10). En livsstilsförändring och viktminskning kan ge en förbättring i det metabola syndromet, hyperandrogenism, fertilitet och ovulation (15).

Fertilitet

Oregelbunden eller utebliven menstruation är vanligt hos kvinnor med PCOS och beror ofta på en obalans mellan androgener och östrogen. PCOS förekommer hos 90-95 % hos kvinnor som söker fertilitetsbehandling till följd av anovulation (16). Kvinnor med PCOS har även en ökad risk för missfall. I en studie beräknades risken för missfall till 33.8 % för kvinnor med PCOS och till 4,09% för kvinnor utan PCOS (17). En annan studie visade att höga insulinnivåer ökade risken för missfall och med en metforminbehandling minskade missfallsrisken från 36 % till 8.9 % hos kvinnor med PCOS (18).

Riktlinjer för behandling av PCOS

Sverige saknar idag tydliga riktlinjer för behandling av PCOS. Behandlingen bör formas efter kvinnans primära symtom av syndromet. I region Stockholm är de främsta behandlingsformerna viktminskning eller preventivmedel (19). Under 2018 publicerades internationella evidensbaserade riktlinjer från forskare i Australien, vilka beskriver rutiner för utredning, bedömning och behandling av PCOS (20). Rutinerna beskriver hur diagnostiseringen bör göras enligt Rotterdam-kriterierna (21). Enligt de internationella riktlinjerna bör vårdgivare fokusera specifikt på hur reproduktiva och metabola faktorer drabbar kvinnan. Stor vikt bör även läggas vid de psykiska påfrestningar som kan uppstå till följd av ökad hårtillväxt eller förvärrad acne. Prioriterade behandlingar är följande: livsstilsförändring, vikttnedgång, utbildning om syndromet, psykoterapi, läkemedel eller preventivmedel. Beroende på symtom prioriteras och kombineras de föreslagna behandlingsmetoderna (20).

Riktlinjerna belyser dessutom vikten av regelbunden kontroll av vikt och midjeomfång för att uppmärksamma viktförändringar och minska risken för att bukfetma, övervikt och obesitas utvecklas. Samtliga kvinnor med tillståndet bör uppmuntras till hälsosamt kostintag och fysisk aktivitet för korrigerande av övervikt eller bibehållande av en hälsosam vikt. Planen för viktnedgång utformas mellan vårdgivare och den berörda patienten. Förebyggande arbete med normalviktiga patienter bör ske för att undvika potentiell övervikt (22).

Vårdgivare uppmanas mäta biotillgängligt och fritt testosteron vid PCOS-diagnos för utvärdering av graden hyperandrogenism relaterat till syndromet. Hyperandrogenism bör behandlas med kombinerade orala preventivmedel. Livsstilsinterventioner som viktnedgång anses vara ytterligare en behandlingsform eftersom det kan minska fritt androgen i kroppen (23).

Energirestriktiv lågkolhydratkost

I de Nordiska näringsrekommendationerna rekommenderas ett intag på 45-60 E% från kolhydrater (24). Vad som anses vara en lågkolhydratkost varierar. En form av lågkolhydratkost kan bestå av 40 E% (ca 250 gram kolhydrater per dag) medan en annan form av lågkolhydratkost kan efterlikna en ketogen där kolhydratintaget inte bör överskrida 20 g per dag.

Viktnedgång är den primära behandlingen för kvinnor med PCOS i samband med övervikt eller obesitas (25). Vid detta tillstånd kan det dessutom vara intressant att minska andelen kolhydratmängd. Syndromet ger besvär med förhöjda testosteronnivåer och försämrad insulinkänslighet. En studie visade att kvinnor med PCOS och obesitas men utan diabetes fick förbättrad insulinkänslighet efter att ha följt en lågkolhydratkost (26). Ett lägre intag av kolhydrater gör att bukspottskörteln inte behöver utsöndra lika stor mängd insulin, vilket kan påverka testosteronnivåerna. Därför kan lägre intag av kolhydrater resultera i lägre nivåer av cirkulerande insulin vilket kan ha god effekt på testosteronnivåer och på så sätt minska hyperandrogenism. Utifrån denna teori genomfördes en studie på kvinnor med PCOS och övervikt år 2012 (27). Studien resulterade i att deltagarna som åt högprotein/lågkolhydratkost gick ner mer i vikt än kontrollgruppen och fick dessutom förbättrad glukosmetabolism. Studien visade dock inte att interventionsgruppen fick minskade testosteronnivåer vilket var en av forskarnas hypoteser innan studiens start (27). Vid lågkolhydratkost bör intaget av fett och protein öka. Dessa makronutrienten ger ökad mättnad vilket kan underlätta att begränsa det dagliga energiintaget (28,29). På grund av ovanstående faktorer är en energirestriktiv lågkolhydratkost högst aktuell att undersöka vid PCOS.

Problemformulering

Det är klarlagt att kvinnor med PCOS lider av svårigheter med fertilitet, övervikt och hormonella rubbningar. Syndromet verkar skapa en ond cirkel mellan insulinnivåer, produktion av androgener och viktuppgång. Det nuvarande kunskapsläget inom behandling av PCOS visar hur en viktnedgång vid övervikt lindrar symtomen. Det råder dock tvivelaktigheter om en viss makronutrientfördelning kan ge ytterligare positiva effekter vid viktnedgång.

Syfte och frågeställning

Syfte - Undersöka effekten av en energirestriktiv lågkolhydratkost på vikt, midjeomfång och testosteronnivåer hos kvinnor med PCOS och övervikt/obesitas jämfört med en energirestriktiv kontrollkost.

Frågeställning - Ger lågkolhydratskost en effekt på vikt, midjeomfång och testosteron hos kvinnor med PCOS och övervikt vid samtidig energirestriktion?

Metod

Inklusions- och exklusionskriterier för inkluderade artiklar

Artiklarna som användes i översikten var randomiserade, kontrollerade studier (RCT), som var skrivna på engelska eller svenska och pågick i 3-5 månader. Studier inkluderades endast om PCOS blivit diagnostiserat med Rotterdam-kriterierna samt om deltagarna hade en övervikt i samband med PCOS-diagnosen. Övervikten definierades med den nationella gränsen relevant för studiepopulationen och åldern för deltagarna definierades som fertil ålder, specifikt 16 - 45 år. Interventionskosten skulle bestå av en lågkolhydratkost med en maxgräns för kolhydrater på 40 E%. För samtliga deltagare i interventions- och kontrollgrupp skulle kosten vara energirestriktiv. Djurstudier och studier med annan samtidig intervention såsom läkemedel, ökad grad av fysisk aktivitet eller naturläkemedel exkluderades. I tabell 1 presenteras PICOTS (population, intervention, kontroll, utfall, timing och studiedesign) vilket utgjorde grunden till översiktsartikelns frågeställning. Tabell 2 förtydligar inklusions- och exklusionskriterierna.

Tabell 1. PICOTS

| Population | Intervention | Kontroll | Utfall | Timing | Studiedesign |
|--|---|---|--|----------------------------------|--|
| Kvinnor med PCOS-diagnos, och övervikt, 16-45 år | Lågkolhydratkost med ett kolhydratinnehåll ≤ 40 E% i kombination med energirestriktion | Kostbehandling med jämlik energirestriktion | Förändring i vikt, midjeomfång och testosteronnivåer | Tid för intervention 3-5 månader | Randomiserad kontrollerad studie (RCT) |

Tabell 2. Inklusions- och exklusionskriterier

| | |
|----------------------------|---|
| Inklusionskriterier | <ul style="list-style-type: none"> - RCT-studie - Studielängd 3-5 månader - PCOS-diagnos enligt Rotterdam-kriterierna - Övervikt enligt nationell standard för landet studien är genomförd i - Deltagarnas ålder 16-45 - Intervention: låg kolhydratskost ($\leq 40\%$) med energirestriktion - Språk: svenska eller engelska |
| Exklusionskriterier | <ul style="list-style-type: none"> - Djurstudie - Ytterligare intervention exempelvis, läkemedel, fysisk aktivitet, kosttillskott eller naturläkemedel |

Datainsamling

Sökningen genomfördes i två databaser, PubMed och Scopus vid samma tillfälle 24/1 2023. I sökningen användes MeSH-termer samt övriga relevanta ord för ämnesområdet. Exempelvis användes MeSH-terminen "Diet, Carbohydrate-restricted" och det fria sökordet "Low carbohydrate diet". Slutsökningen formades efter en rad provsökningar och alla sökningar genomfördes med tre

sökblock: 1) syndrom, 2) interventionskost och 3) studiedesign. Med hjälp av sökblocken avgränsades sökningen efter översiktsartikelns syfte och frågeställning. I databasen PubMed användes ytterligare en avgränsning som exkluderade *Reviews*. Begränsningen till RCT-studier uppnåddes med hjälp av sökblocket studiedesign. Bilaga 1 redovisar en detaljerad tabell över sökningen med dess sökord och sökblock samt vilka träffar den genererade.

Databearbetning

Dataextraktion utfördes för respektive utfallsmått (vikt, midjeomfång och testosteronnivåer) i båda studierna. Studiernas resultat från baslinjemätning och slutmätning extraherades och sammanställdes i tabell 6 a, b och c. I en av de inkluderade studierna angavs enheten för testosteron i ng/ml. Enheten beräknades till nmol/L med hjälp av en digital enhetsomvandlare för att ange samma enhet för testosteronnivåer i samtliga inkluderade studier. Dataextraktion utfördes dessutom för följsamhet till interventionen i båda studier och resultaten sammanställdes i tabell 5.

Granskning av studiekvalitet

De två inkluderade artiklarna granskades för risk för bias individuellt av författarna för utfallsmåtten vikt, midjeomfång och testosteron. Kvalitetsgranskningen baserades på granskningsmallen “Bedömning av randomiserade studier (effekt av att tilldelas en intervention (ITT)” (30). Till hjälp användes “Manual till mallarna för randomiserade och icke randomiserad interventionsstudier” samt kapitel sex i “Statens beredning för medicinsk och social utvärdering” (SBU) metodbok (31,32).

Risk för bias bedöms utifrån 5 domäner samt en bedömning av jäv/intressekonflikter. Varje domän kan få bedömningen låg, måttlig eller hög risk för bias. Den första domänen granskar studiens randomiseringsprocess. Domän 2 undersöker avvikelser från planerade interventioner och om det i sin tur eventuellt har påverkat studiens resultat. Domän 3 bedömer huruvida bortfallet redovisas eller inte. Domänen berör dessutom om bortfallet skapar ojämnheter som kan påverka studieresultatet. I domän 4 bedöms hur mätningen av utfallen utfördes. Den sista domänen, nummer 5, avgör om forskarna har rapporterat resultatet efter studieprotokollet och om forskarna annars motiverar detta. Jäv/intressekonflikt undersöker eventuella interna intressen hos forskarna som kan ha påverkat studiens resultat.

Författarna bedömde först risk för bias individuellt därefter diskuterades de olika bedömningarna för att nå konsensus för respektive domän vilket resulterade i en sammanvägd bedömning. Till hjälp för den slutliga bedömningen användes Cochranes beskrivande figurer för risk för bias bedömning (33). De sammanvägda bedömningarna redovisas i tabellerna 4a, b och c.

Granskning av evidens

Granskningen av evidens har gjorts enligt systemet GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Till bedömningen användes mallen “Underlag för sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet” skapad av Göteborgs Universitet och som ytterligare hjälpmedel användes kapitel nio i SBU:s metodbok (31). Författarna bedömde först

GRADE individuellt, därefter diskuterades bedömningarna för att nå konsensus för respektive kategori vilket resulterade i en slutgiltig bedömning. Bedömningen av GRADE redovisas i tabell 7.

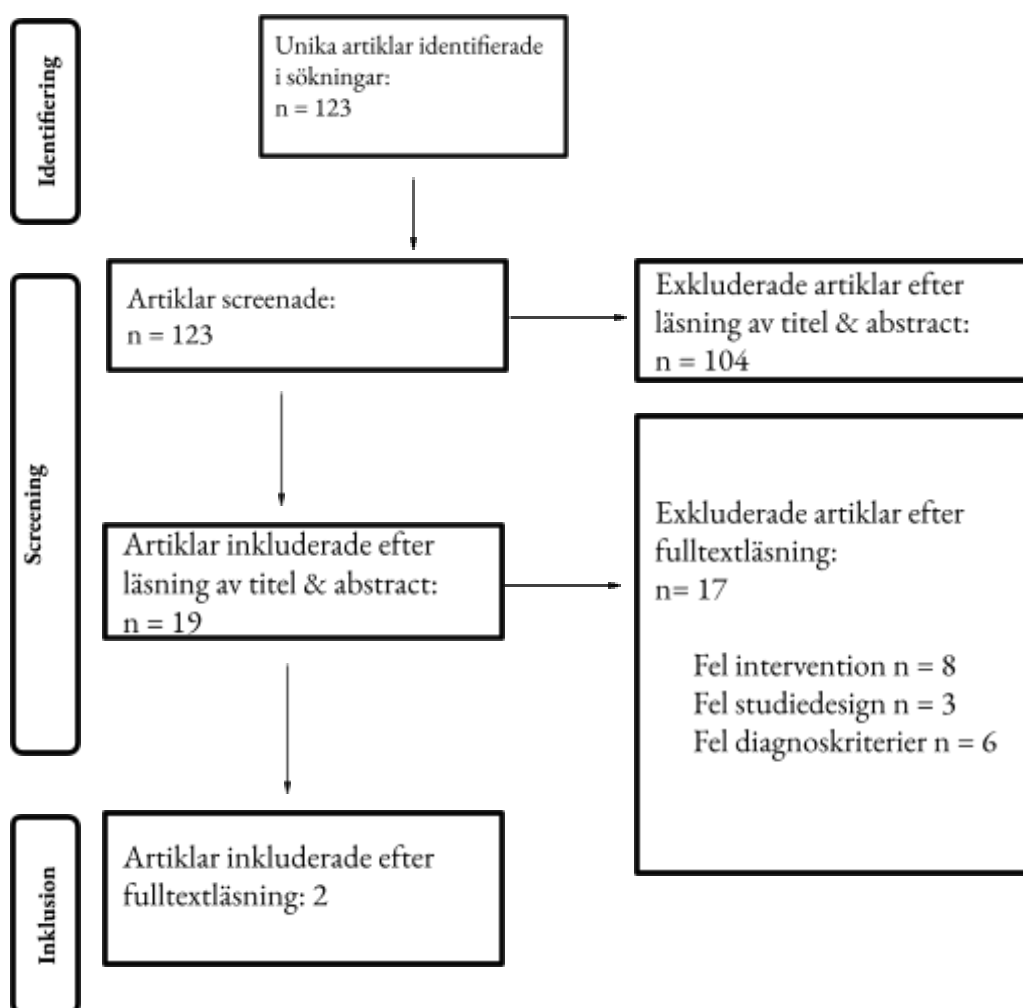
GRADE utgår från fem kategorier: *Risk för Bias* bedömer studiens kvalitet. *Samstämmighet* undersöker om resultaten från studierna har liknande riktning. *Precision* bedömer osäkerhet kring den sammanlagda effekten i de inkluderade studierna. Variansen mellan de olika resultaten bör vara låg för hög precision. *Överförbarhet* bedömer om studiernas behandling är möjlig att tillämpa i det kliniska arbetet. *Publikationsbias* syftar till att avgöra om äldre studier med negativa studieresultat inte publicerats eller flertalet studier har genomförts av samma forskare i försök att validera deras eget arbete.

GRADE utgår från ett poängsystem där studierna börjar med fyra poäng (++++) och kan få avdrag efter bedömning av varje kategori. En kategori kan bedömas med *inga problem* eller *frågetecken*, ingen av dessa ger poängavdrag men vid *frågetecken* finns viss osäkerhet. Om studierna har stora brister kan ett eller två poängavdrag ges beroende på hur allvarliga de anses vara. Alla avdrag sammanställs för en slutgiltig bedömning. Beroende på hur många avdrag studierna fått i respektive kategori klassas underlaget med *Hög tillförlitlighet* (++++), *Måttlig tillförlitlighet* (+++) eller *låg tillförlitlighet* (++) . Om underlaget fått tre avdrag har det *mycket låg tillförlitlighet* (+) och resultat anses då vara omöjligt att bedöma. Bedömningar med *frågetecken* utvärderas för att avgöra om bristerna är stora nog för ytterligare poängavdrag (31).

Resultat

Resultat från sökningar och identifiering av artiklar

Litteratursökningen genererade 169 artiklar, varav 109 var från Scopus och 60 från PubMed. Av dessa 169 var 46 dubletter. Efter att dubletterna exkluderades identifierades 123 unika artiklar som screenades i titel och abstract. Av dessa exkluderades 104 artiklar eftersom de inte uppfyllde översiktens inklusions- och exklusionskriterier. Det återstod 19 artiklar som lästes i fulltext. Åtta artiklar exkluderades till följd av fel intervention (34–41), tre artiklar på grund av studiedesignen (42–44) och sex artiklar eftersom de använde andra diagnoskriterier än Rotterdam (45–50). Totalt två artiklar uppfyllde kraven för denna systematiska översiktsartikel (51,52). Se figur 1 för flödesschema av arbetsprocessen.



Figur 1. PRISMA flödesschema över resultatet från sökningarna och urvalet av artiklar.

Inkluderade studier

Mei m. fl., 2022, Kina (51)

Mediterranean Diet Combined With a Low-Carbohydrate Dietary Pattern in the Treatment of Overweight Polycystic Ovary Syndrome Patients.

Studiedesign

Studien var en öppen, parallell grupp RCT. Syftet var att undersöka effekten av en lågkolhydratinnehållande medelhavskost på hormonnivåer och metabolt syndrom hos kvinnor diagnostiserade med övervikt (BMI >24) och PCOS enligt Rotterdam-kriterierna. Utfallsmåtten för studien var *antropometriska mått* t.ex. vikt och midjeomfång, *hormonnivåer* såsom testosteron och follikelstimulerande hormon och *blodfetter* t.ex. totalt kolesterol.

Kvinnorna randomiserades in i två grupper där interventionsgruppen fick följa en energirestriktiv medelhavskost med lågt kolhydratinnehåll (MED/LC) och kontrollgruppen fick följa en energirestriktiv lågfettkost (LF). Båda kosterna hade likvärdigt energiinnehåll, men fördelningen av makronutrientier skilde sig åt. Studiedeltagarna i gruppen MED/LC fick äta en kost bestående av max 100 gram kolhydrater per dag, <20 E% kolhydrat per dag samt öka sitt intag av fett och protein. Studiedeltagarna i LF fick äta en kost bestående av max 40 gram fett per dag, <30 E% fett per dag samt öka intag av frukt, grönsaker och cerealier. Samtliga deltagare blev uppmanade att undvika transfett och livsmedel med högt sockernehåll. Inför varje ny vecka skickade en dietist ut förslag på måltider för kommande dagar till respektive studiedeltagare via appen (WeChat). Vid varje veckoslut kontaktades samtliga deltagare via WeChat som stöd för att underlätta följandet av tilldelad intervention.

Studien pågick i tolv veckor med en uppföljning fyra veckor efter studiens slut. Bristande följsamhet till kosten var ett av studiens exklusionskriterier. Följsamhet till studien kontrollerades genom appen Bohee där studiedeltagarna dagligen registrerade sitt kostintag.

Resultat

Totalt randomiserades 72 deltagare till grupperna, 36 till MED/LC -kosten och 36 till LF-kosten. Totalt exkluderades 13 kvinnor och i resultatet analyserades 59 kvinnor varav 30 genomförde MED/LC- och 29 genomförde LF-kosten. Resultaten visade en större minskning i *vikt* för interventionskosten än för kontrollkosten och skillnaden mellan grupperna var signifikant med ett p-värde på 0,0002. För *midjeomfång* minskade interventionsgruppen mer än kontrollgruppen och skillnaden var signifikant $p=0,0004$. För testosteron var effekten i interventionsgruppen signifikant större ($p=0,0003$). I tabell 6 a, b och c utläses en detaljerad resultatredovisning för studien.

Kost

Skillnader i kostintag beräknades på tre slumpmässigt utvalda dagar från studietiden och baserades på studiedeltagarnas inrapporterade kostregistreringar i appen Bohee. Ingen signifikant skillnad påvisades mellan grupperna i totalt dagligt energiintag. MED/LC hade ett signifikant lägre intag av

kolhydrater ($p < 0,001$) jämfört med LF. I snitt åt deltagarna i MED/LC ca 91 gram kolhydrater/dag medan deltagarna i LF åt ca 150 gram kolhydrater/dag. MED/LC hade ett signifikant högre intag av fett och protein än LF ($p < 0,001$). Deltagarna i MED/LC åt i snitt ca 115 gram protein/dag medan deltagarna i LF åt ca 80 gram protein/dag. Detaljerad redovisning av följsamhet redovisas i tabell 5.

Biverkningar

Inga bieffekter rapporterades från respektive kostintervention.

Risk för bias

Risk för bias bedömningarna redovisas tydligt för varje utfallsmått i tabell 4 a, b och c. I följande text motiveras bedömningarna.

Domän 1, *randomisering*: studien bedömdes ha måttlig risk för bias för samtliga utfallsmått. Anledningen är att en person i forskarteamet hade gjort randomiseringsprocessen med hjälp av data randomisering. Det gick inte att avgöra om slumpen avgjorde studiedeltagarnas gruppstillhörighet eftersom information saknades huruvida randomiseringen var blindad. I baslinjemätningen var datan för samtliga utfallsmått mellan grupperna väldigt lika vilket väckte ytterligare tveksamhet gällande randomiseringsprocessen. Exempelvis var medelvärdet för BMI i MED/LC $29,57 \pm 2,48$ och i LF $29,37 \pm 2,22$. BMI-värdena indikerar även på att längd och vikt mellan grupperna varit lika.

Domän 2, *avvikelse från planerade interventioner*: studien bedömdes ha måttlig risk för bias för samtliga utfallsmått. Studiedeltagare och bedömare visste om vilken kost deltagarna tilldelats eftersom studien var öppen, troligen berodde det på att det är svårt att dölja en kostintervention.

Domän 3, *bortfall*: studien bedömdes ha hög risk för bias för samtliga utfallsmått. Bortfallet i studien var 18%, 11 av 13 bortfall exkluderades på grund av bristande följsamhet och 2 av 13 på grund av personliga skäl. Bortfallen var jämnt fördelade mellan grupperna där sex bortfall registrerades i kontrollgruppen och sju i interventionsgruppen. Eftersom en per-protokollanalys användes analyserades inte bortfall och information saknades om en känslighetsanalys hade utförts.

Domän 4, *mätning av utfall*: studien bedömdes ha måttlig risk för bias för samtliga utfallsmått. I studien analyserades blodprov och antropometriska mätningar genomfördes på standardiserat sätt. Det saknas information om bedömarna var medvetna om deltagarens gruppstillhörighet vid mätningarna. Sannolikheten är dock låg för att det ska ha påverkat resultatet. Den högsta risken finns i mätningen av midjeomfång då bedömare själv kan välja vart på magen mätningen tas.

Domän 5, *rapportering*: studien bedömdes ha hög risk för bias för samtliga utfallsmått. Studien hänvisar till en registrerad studieplan som inte hittats. I studien beskriver författarna att de planerat baslinjemätning, mätning efter studiens slut vid tolv veckor och en uppföljning fyra veckor efter studiens slut. Resultatet från uppföljningen redovisas inte i artikeln vilket indikerar att resultatredovisningen varit selektiv. Eftersom inte studieplanen är tillgänglig saknas motivering för selektiviteten.

Jäv/intressekonflikter uppmärksammar om forskarna haft personliga eller företagsmässiga intressen som kan påverka resultatet. Det deklarerades inte av författarna och därför går intressekonflikter inte att utesluta.

Nadjarzadeh m. fl., 2020, Iran (52)

Effect of hypocaloric high-protein, low-carbohydrate diet supplemented with fennel on androgenic and anthropometric indices in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: A randomized placebo-controlled trial.

Studiedesign

Syftet med studien var att undersöka effekten av fänkålsupplement i kombination med en energirestriktiv högprotein- lågkolhydratkost jämfört med en kontrollkost. Kvinnorna i skulle vara 18-45 år, vara diagnostiserade med PCOS enligt Rotterdam-kriterierna och ha ett BMI över 25. Studiedeltagare exkluderades om de blev gravida under studiens gång eller hade annan sjukdom som påverkade androgenproduktionen. Studien var randomiserad placebokontrollerad med faktoriell design, detta beskrivs även i tabell 3. Deltagarna placerades dubbelblindat i en av fyra grupper med hjälp av datorrandomisering som genomfördes av en utomstående forskare. Därefter öppnade studiens forskare tillsammans med deltagaren kuvertet med deras grupptillhörighet.

Studien hade två koster som grupperna skulle följa. Två grupper fick följa en hypokalori-,standardkost med energifördelningen 55 E% kolhydrater, 15 E% protein och 30 E% fett med antingen placebo- eller fänkålskapsel. De två andra grupperna fick en hypokalori-högproteinkost med energifördelningen 40 E% kolhydrater, 30 E% protein och 30 E% fett med antingen placebo- eller fänkålskapsel. De deltagare som blivit tilldelade fänkålskapslar och ätit färre än 90% exkluderades från studien. Energiförbehovet för samtliga deltagare beräknades genom att använda idealvikt vid BMI 22-23 och sedan subtraheras ytterligare 500 kilokalorier från det beräknade energiförbehovet. En sammanfattning av interventionen återfinns i tabell 3. Utfallsmått för studien var *antropometriska mått* t.ex. vikt och midjeomfång och *hormonnivåer* såsom testosteron och SHBG.

Alla grupper fick samma stöd under studiens gång. De fick en sjudagars meny, en ersättningslista för vanliga livsmedel samt utbildning i hur de kan justera sin normala kosthållning efter sin tilldelade kostintervention. En dietist kontaktade deltagarna under studietiden för stöd kring potentiella problem. Under tre dagar i vecka noll och tolv fick de registrera sitt kostintag och under vecka fyra och åtta utfördes en *recall*. En utbildad nutritionist analyserade sedan datan. Dessutom fick deltagarna en månadsvis leverans av kapslar, antingen fänkålskapslar eller placebokapslar. Kapslarna var tillverkade för att framstå identiska, de var märkta A & B vilket gjorde att både deltagare och forskare var blindade för kapseldelen av studiebehandlingen. Alla andra deltagare inkluderades i resultaten då studien använde sig av analysmetoden ITT.

Resultat

I den här översiktsartikeln analyseras enbart placebogrupperna från studien. Totalt randomiserades 64 deltagare varav 16 genomförde hypokalori-, högproteinkosten med placebo och 16 genomförde hypokalori-, standardkosten med placebo. Inga jämförelser genomfördes mellan de två studiegrupper utan p-värdena anges för jämförelser mellan alla fyra studiegrupperna. Resultaten visade att totalt testosteron minskade för studiedeltagarna som åt standardkost med placebo medan totalt testosteron ökade i gruppen som åt högproteinkost. Samtliga deltagare i placebogrupperna gick både ned i vikt och minskade sitt midjeomfång. I tabell 6 a, b och c framgår detaljerad resultatredovisning för studien.

Kost

Ingen signifikant skillnad påvisades i energi-, fett- eller och kolhydratintag mellan grupperna. Kolhydratintaget i båda placebogrupperna före interventionen var ungefär 50 E%. Vid slutmätningen konsumerade hypokalori-, standardkost med placebo 53 E% kolhydrater och hypokalori-, högproteinkost med placebo konsumerade 53 E%. Proteinintaget skiljde sig mellan de två grupperna. Medelintaget av protein i hypokalori-, högproteinkost med placebo låg på 23% av det totala dagliga intaget vilket dock var lägre än det rekommenderade totala dagliga intaget för interventionen (30 E%). En sammanfattning av resultaten från studien återfinns i tabell 5.

Biverkningar

Inga allvarliga eller oväntade bieffekter rapporterades dock avslutade en deltagare med hypokalori-, standardkost med placebostudien på grund av menorrhagia. Några deltagare i hypokalori-, högproteinkost med fänkål uppgav att de fått acne och utslag.

Risk för bias

Risk för bias bedömningarna redovisas tydligt för varje utfallsmått i tabell 4 a, b och c. I följande text motiveras bedömningarna.

Domän 1, *randomisering*: studien bedömdes ha låg risk för bias för samtliga utfallsmått eftersom datorrandomiseringen översågs av en utomstående forskare. Varken studiens forskare eller deltagare kunde förutse gruppindelningen då kuverten med deltagarens gruppstillhörighet öppnades av forskaren framför deltagaren. Det finns inte heller något i baslinjemätningarna som tyder på brister under randomiseringen.

Domän 2, *avvikelser från planerade interventioner*: studien bedömdes som måttlig risk för bias för samtliga utfallsmått. Detta då deltagarna och behandlarna kände till vilken kostintervention de tilldelats. Risken för att det påverkat utfallet bedömdes som liten. Alla deltagare fick likvärdigt stöd från dietist och avhoppet beskrivs inte bero på detta. Interventionen med fänkåls- och placebokapslar i studien var blindad, men den delen av studien inte tagits med i denna översiktsartikel ingick den inte i risk för bias bedömningen.

Domän 3, *bortfall*: studien bedöms ha en låg risk för bias för samtliga utfallsmått, eftersom vald analysmetod var en ITT.

Domän 4, *mätning av utfall*: bedömdes ha måttligt risk för bias för samtliga utfallsmått eftersom det inte framgår om gruppstillhörigheten var känd av personen som mätte utfallsmåtten. Sannolikheten att kännedomen skulle påverka resultaten anses vara liten. Midjeomfånget är det utfallsmått som lättast kan ha påverkats då bedömaren kan välja vart på midjan mätningen ska ske.

Domän 5, *rapportering*: bedöms som låg risk för bias för samtliga utfallsmått eftersom studieplanen har följts.

Jäv/intressekonflikt deklarerade författarna att de inte hade. Därför uteslöts det att forskarna haft personliga eller företagsmässiga intressen som kan påverka studien.

Tabell 3. Studiebeskrivning

| Studie | Studie-design | Studie-längd | Population | Antal deltagare N= randomiserade | Intervention | Kontroll |
|--------------------------------------|--|--------------|---|--|--|--|
| Mei m. fl., 2022, Kina (51). | RCT. Parallell studie med oblindade prövningar | 16 veckor | 16 - 45 år PCOS diagnos enligt Rotterdam | N=72 18% bortfall | MED/LC <20 E% kolhydrater | LF <30 E% fett <10 E% mättat fett |
| Nadjarzadeh m. fl., 2020, Iran (52). | RCT/ faktoriell design | 12 veckor | 18-45 år PCOS diagnos enligt Rotterdam | N= 64 12% bortfall N = 32 placebo 6% bortfall | 40 E% kolhydrater 30 E% protein 30 E% fett + placebo kapsel | 55 E% kolhydrater 15 E% protein 30 E% fett + placebo kapsel |

Tabell 4. Risk för bias

Tabell 4 a: Risk för bias utfallsmått vikt

| Vikt | Domän 1 <i>Randomisering</i> | Domän 2 <i>Avvikelser från planerade interventioner</i> | Domän 3 <i>Bortfall</i> | Domän 4 <i>Mätning av utfall</i> | Domän 5 <i>Rapportering</i> | Jäv | Överlag |
|--------------------------------|---------------------------------|--|----------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-----|---------|
| Mei m. fl., 2022 (51). | Måttlig | Måttlig | Hög | Måttlig | Hög | Nej | Hög |
| Nadjarzadeh m. fl., 2020 (52). | Låg | Måttlig | Låg | Måttlig | Låg | Ja | Måttlig |

Tabell 4 b: Risk för bias utfallsmått midjeomfång

| Midjeomfång | Domän 1 <i>Randomisering</i> | Domän 2 <i>Avvikelse från planerade interventioner</i> | Domän 3 <i>Bortfall</i> | Domän 4 <i>Mätning av utfall</i> | Domän 5 <i>Rapportering</i> | Jäv | Överlag |
|--------------------------------|---------------------------------|---|----------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-----|---------|
| Mei m. fl., 2022 (51). | Måttlig | Måttlig | Hög | Måttlig | Hög | Nej | Hög |
| Nadjarzadeh m. fl., 2020 (52). | Låg | Måttlig | Låg | Måttlig | Låg | Ja | Måttlig |

Tabell 4 c: Risk för bias utfallsmått testosteron

| Testosteron | Domän 1 <i>Randomisering</i> | Domän 2 <i>Avvikelse från planerade interventioner</i> | Domän 3 <i>Bortfall</i> | Domän 4 <i>Mätning av utfall</i> | Domän 5 <i>Rapportering</i> | Jäv | Överlag |
|--------------------------------|---------------------------------|---|----------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-----|---------|
| Mei m. fl., 2021 (51) | Måttlig | Måttlig | Hög | Måttlig | Hög | Nej | Hög |
| Nadjarzadeh m. fl., 2020 (52). | Låg | Måttlig | Låg | Måttlig | Låg | Ja | Måttlig |

Tabell 5. Redogörelse över följsamhet till kostintervention gällande kolhydratmängd.

| Studie | Tilldelad kolhydratmängd i interventionskosten | Kolhydratkonsumtion slumätning interventionsgruppen | Tilldelad kolhydratmängd i kontrollkosten | Kolhydratkonsumtion i slutmätning i kontrollgruppen |
|--------------------------------------|--|---|---|---|
| Mei m. fl., 2022, Kina (51). | <20 E% | 27 E% | x* | 44 E% |
| Nadjarzadeh m. fl., 2020, Iran (52). | < 40 E% | 52.5 E% | 55 E% | 53 E% |

*Odefinierad

Tabell 6. Studieresultat

I studien av Mei m. fl. (51) angavs p-värden för jämförelser mellan interventions- och kontrollgrupp. För studien av Nadjarzadeh m. fl. (52) hade p-värden beräknats på skillnader mellan samtliga studiegrupper. I denna översiktsartikel analyseras enbart två av de fyra studiegrupperna (Hypokalori-, högprotein kost m. placebo & Hypokalori-, standardkost m. placebo). Därför kan inte ett specifikt p-värde mellan dessa två grupper anges i tabellerna 6 a, b och c.

Tabell 6 a: Studieresultat vikt (kg). Värden visar medelvärde \pm SD.

| Studie | Effekt i interventionsgrupp (ange Δ) | Effekt i kontrollgrupp (ange Δ) | Interventionseffekt (Δ intervention - Δ kontroll) | P-värde för differens |
|--------------------------------|--|---|--|-----------------------|
| Mei m. fl., 2022 (51). | -6,1 \pm 1,52 | -4,79 \pm 0,97 | -6,1 - (-4,79) = -1,31 | 0,0002 |
| Nadjarzadeh m. fl., 2020 (52). | -2,28 \pm 2,13 | -3,36 \pm 2,92 | -2,28 - (-3,36) = 1,08 | 0.154* |

*I studien anges endast p-värde efter jämförelse mellan samtliga studiegrupper

Tabell 6 b: Studieresultat midjeomfång (cm). Värden visar medelvärde \pm SD.

| Studie | Effekt i interventionsgrupp (ange Δ) | Effekt i kontrollgrupp (ange Δ) | Interventionseffekt (Δ intervention - Δ kontroll) | P-värde för differens |
|--------------------------------|--|---|--|-----------------------|
| Mei m. fl., 2022 (51). | -6.12 \pm 5,95 | -3.91 \pm 1,58 | (-6.12) - (-3.91) = -2.21 | 0,0004 |
| Nadjarzadeh m. fl., 2020 (52). | -5.78 \pm 5,38 | -4.99 \pm 8,72 | (-5.78) - (-4.99) = -0.79 | 0.674 |

*I studien anges endast p-värde efter jämförelse mellan samtliga studiegrupper

Tabell 6 c: Studieresultat testosteron (nmol/L). Värden visar medelvärde \pm SD.

| Studie | Effekt i interventionsgrupp (ange Δ) | Effekt i kontrollgrupp (ange Δ) | Interventionseffekt (Δ intervention - Δ kontroll) | P-värde för differens |
|--------------------------------|--|---|--|-----------------------|
| Mei m. fl., 2022 (51). | -0,64 \pm 0,76 | -0,25 \pm 0,35 | (-0,64) - (-0,25) = -0,39 | 0,0003 |
| Nadjarzadeh m. fl., 2020 (52). | 0,01 \pm 0.19 | -0,12 \pm 0.23 | 0,01 - (0,12) = | 0.111* |

*I studien anges endast p-värde efter jämförelse mellan samtliga studiegrupper

Tillförlitlighet för det sammanvägda resultatet

Tabell 7. Sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet

| | Effektmått 1 Vikt | Effektmått 2 Midjeomfång | Effektmått 3 Testosteron |
|-------------------|----------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Antal studier: 2 | | | |
| Risk för bias: | -1 | -1 | -1 |
| Samstämmighet: | -1 | 0 | -1 |
| Precision: | -1 | 0 | -1 |
| Överförbarhet: | -1 | -1 | -1 |
| Publikationsbias: | 0 | 0 | 0 |

| | | | |
|--------------------------------------|---|----|---|
| Resultatens tillförlitlighet: | 0 | ++ | 0 |
|--------------------------------------|---|----|---|

Risk för bias: Det bedömdes att en nedgradering krävdes på samtliga utfallsmått för risk för bias. Endast två studier ingår i denna översiktsartikel och en av de två bedömdes ha hög risk för bias och det ansågs medföra en stor risk eftersom betydande stor del av underlaget var av låg kvalitet.

Samstämmighet: *Midjeomfång* var det enda utfallsmåttet med samstämmighet. Interventionsgrupperna i båda studierna minskade mer i midjeomfång än respektive kontrollgrupp och effektstorleken var snarlik. För utfallsmåtten *vikt* och *testosteron* var effekterna inte samstämmiga. I studien av Nadjarzadeh m. fl. viktminskningen större i kontrollgruppen än interventionsgruppen. För deltagarna i Mei m. fl. (51) var viktminskningen större i interventionsgruppen.

Precision: Poweranalys saknas i båda studierna och det anges inte heller konfidensintervall utan istället redovisas standardavvikelser. Det var hög precision för utfallsmåttet *midjeomfång*. Medeleffekten med standardavvikelser överlappar varandra och spridningsmått var relativt snäva. För utfallsmåtten *vikt* och *testosteron* förekom låg precision eftersom effekterna för utfallsmåtten visade motsatta resultat och detta är anledningen för avdrag.

Överförbarhet: Effektmåtten är direkt mätta och i båda studier är populationen relevant. Lågkolhydratkost går att tillämpa i kliniskt arbete och utfallsmåtten är enkla att mäta. Avdrag ges då båda studierna erbjudits tät uppföljning, stöd från dietist och förslag på måltider för att lättare kunna följa den tilldelade interventionen. Överförbarheten försvåras på grund av det höga stödet vilket bedöms vara orealistiskt i en klinisk miljö. Båda studierna har relativt stora avhopp och bristande följsamhet trots stödet och det talar för en sämre följsamhet i verkligheten.

Publikationsbias: Inga brister bedöms finnas för publikationsbias gällande samtliga utfallsmått. Endast en studie med okänd status som undersökt den aktuella frågan med liknande utfallsmått återfanns på Clinicaltrials.gov. Inget indikerar att forskarna till studien har velat dölja möjliga resultat som i sin tur skulle påverka resultaten i denna översiktsartikel, därför gjordes inga avdrag.

Diskussion

I denna översiktsartikel undersöktes det vetenskapliga underlaget för en energirestriktiv lågkolhydratkost jämfört med energirestriktiv kontrollkosts effekt på vikt, midjeomfång och testosteronnivåer hos kvinnor diagnostiserade med PCOS och övervikt. Två randomiserade kontrollerade kostinterventionsstudier inkluderades varav en hade övergripande hög risk för bias i samtliga utfallsmått och den andra hade övergripande måttlig risk för bias i samtliga utfallsmått. Resultaten visade att lågkolhydratkosterna genererade en större effekt på midjeomfång än kontrollkosterna. Dock brister följsamheten till interventionskosten i båda studierna och deltagarna i Nadjarzadeh m. fl. (52) åt inte en lågkolhydratkost vid slutmätningen. Det vetenskapliga underlaget inom det specifika ämnesområdet är begränsat och lågkolhydratkost har för närvarande flera definitioner.

Resultatdiskussion

Fördelar och nackdelar med studierna

Analysmetod

Mei m. fl. (51) använde sig av analysmetoden per-protokoll vilket innebär att själva effekten av en lågkolhydratkost analyseras. I studien av Mei m. fl. (51) exkluderades en relativt stor del av studiedeltagarna på grund av bristande följsamhet vilket tyder på att kostinterventionen var svår att följa. Bortfallet kan förklara varför större effekt observerades för samtliga utfallsmått i studien av Mei m. fl. (51) än i studien av Nadjarzadeh m. fl. (52). Fördelen med en per-protokoll-analys är att resultatet speglar den faktiska interventionens effekt snarare än deltagarnas förmåga att följa kosten.

Intervention

I Nadjarzadeh m. fl. (52) hade interventionsgruppen blivit tilldelad en lågkolhydratkost med <40 E% kolhydrater. Dock visade slutmätningen att studiedeltagarna i snitt åt 53 E% kolhydrater, 19 E% protein och 29 E% fett. Kontrollgruppen tilldelades en kost med 55 E% kolhydrater och slutmätningen visade att de åt 53 E%. På grund av bristande följsamhet i interventionsgruppen är det omöjligt att avgöra effekten av en lågkolhydratkost eftersom en sådan kost inte följdes. Även deltagarna i studien av Mei m. fl. (51) misslyckades med att följa interventionen och åt 27 E% kolhydrater istället för 20 E%. Intaget av fett bestod av 39 E% och intaget av protein 33 E%. Trots bristande följsamhet räknas ett intag på 27 E% kolhydrater som att deltagarna har följt en lågkolhydratkost. Därför är Mei m. fl. (51) den enda studien som faktiskt kan besvara frågeställningen. Studien av Mei m. fl. (51) är alltså den studie som haft lägst kolhydratinnehåll i interventionskosten och dessutom högst följsamhet vilket kan tänkas förklara de relativt stora effekterna på utfallsmåtten. Resultatet från två tidigare studier med lågkolhydratkost genomförda på kvinnor med PCOS indikerade att kosten minskade nivåerna av testosteron och insulin (46,53). Det verkar finnas en viktig relation och en ond cirkel mellan höga insulinivåer och höga nivåer av androgener. Relationen mellan dessa hormoner förvärrar symtomen av syndromet och därför har det varit av intresse att undersöka just lågkolhydratkost. Effekten på testosteron av att minska kolhydratmängden bekräftas i studien av Mei m. fl. (51). Hade översikten genomförts på nytt idag

hade det varit intressant att addera ytterligare utfallsmått, rimligen mått som kan redovisa hur cirkulerande insulin och insulinkänslighet har påverkats hos populationen. Huruvida insulin har påverkats eller inte av en lågkolhydratkost skulle förhoppningsvis ge en indikation på hur kolhydratmängden i kosten påverkar den onda cirkeln av testosteron och insulin. Det skulle kunna beskriva en potentiell förklaring för sambandet mellan dessa faktorer och betydelsen av kolhydratintag vid PCOS.

Risk för bias och tillförlitlighet

I studien av Mei m. fl. beskriver forskarna att en uppföljning ska genomföras fyra veckor efter studiens slut, dock redovisas ingen data från mätningen. Det är möjligt att detta motiveras i studieprotokollet men det finns inte tillgängligt trots flertalet sökningar och kontaktförsök till ansvarig forskare för studien. Med ett tillgängligt studieprotokoll hade bedömningen av risk för bias samt GRADE eventuellt kunnat omvärderas. Studien av Mei m. fl. bedömdes ha hög risk för bias främst på grund av avsaknad av studieprotokoll och användning av per-protokoll-analys. Eftersom enbart två artiklar uppfyllde inklusions- och exklusionskriterierna för översiktsartikeln kunde inte Mei m. fl. uteslutas (51).

Effektmåtten

Vikt

Mei m. fl. (51) rapporterade störst viktnedgång i interventionsgruppen medan Nadjarzadeh m. fl. (52) redovisade störst viktnedgång i kontrollgruppen. Resultaten visar på tvetydighet och gör det omöjligt att bedöma om en lågkolhydratkost är fördelaktig vid viktnedgång. Viktnedgången för deltagarna i Mei m. fl. (51) var även större än den för deltagarna i Nadjarzadeh m. fl. (52). Det beror möjligtvis på att per-protokoll-analys användes i Mei m. fl. (51) vilket riskerar att överskatta effekten av interventionen i jämförelse med ITT-analys. Det går inte att utesluta att resultaten beror på skillnaderna i makronutrientfördelningen mellan kosterna i studierna.

Övre BMI-gräns

Ett av inklusionskriterierna i båda studierna var ett BMI som motsvarade övervikt. Ingen av studierna hade en övre BMI-gräns som exklusionskriterie. Symtomen vid PCOS ökar vid större fettmassa och minskar vid en viktnedgång (15). Det finns tre obesitasgrader och BMI för graderna är: grad 1) 30-35, grad 2) 35-40 och grad 3) >40. Ett BMI på 25-30 räknas som övervikt (54). Skillnaden i kroppsstorlek och fettmassa mellan dessa grader är stor. När deltagare med stora variationer i BMI inkluderas till samma studie riskerar utfallet att se olika ut beroende på vilken grad av övervikt eller obesitas deltagaren har. En person med obesitasgrad 2 eller 3 kan förväntas få en annorlunda effekt av interventionen jämfört en person med övervikt som deltar i samma studie. En homogen population gällande BMI är väsentligt för en bra uppskattning av effekten av interventionen och främjar också en högre grad av överförbarhet och precision.

Deltagarna i Nadjarzadeh m. fl. (52) hade i genomsnitt ett högre BMI än de i Mei m. fl. i baslinjemätningen (51). För Mei m. fl. (51) var BMI i genomsnitt 29 medan Nadjarzadeh m. fl. (52)

låg på 33, vilket skapar en skillnad som resulterar i att Mei m. fl. (51) studerar personer med övervikt och Nadjarzadeh m. fl. (52) personer med obesitas. Det kan skapa olika förutsättningar för studiedeltagarna att få bättre eller sämre resultat. Risken finns att de bra resultaten från Mei m. fl. (51) även skulle kunna bero på att deras viktnedgång gör att de kommer närmare en normalvikt än vad deltagarna i Nadjarzadeh m. fl. (52) skulle gjort med samma viktnedgång vilket kan leda till bättre värden i testosteron då en minskad andel kroppsfett har ett samband med sänkta androgennivåer (15).

Midjeomfång

Resultaten i båda studierna var samstämmiga med relativt hög precision och visade på en minskning i midjemått. I studierna var minskningen i midjeomfång större för gruppen tilldelad en lågkolhydratkost än kontrollkost. Minskningarna i midjeomfång var lika mellan interventions- och kontrollgrupperna som redovisas i tabell 6 b. Därför är det osäkert om ansträngningen av att följa en lågkolhydratkost vid PCOS är försvarbar.

Resultatet från Nadjarzadeh m. fl. visade att studiedeltagarna inte följde lågkolhydratkosten och därmed kan inte slutsatsen dras att det just var makronutrientfördelningen som förklarade minskningen. Anledningen till att störst effekt av kostinterventionerna observerades i utfallsmåttet midjeomfång kan bero på att kvinnor med PCOS har en tendens till androgen obesitas (10).

Testosteron

Resultaten från testosteronmätningarna var inte samstämmiga. I studien av Nadjarzadeh m. fl. (52) visade interventionseffekten på en ökning medan i studien av Mei m. fl. (51) visade det på en minskning. I studien av Mei m. fl. (51) redovisades dock en större viktnedgång som möjligtvis förklarar den större minskningen i testosteronnivåer (15). Interventionen i studien av Mei m. fl. (51) hade hög följsamhet och innehöll dessutom lägre kolhydratmängd. Det väcker frågan om den låga kolhydratmängden ger effekt på testosteronnivåer. En högre glykemisk belastning kräver en större mängd insulin och kroppens insulinnivåer påverkar kroppens mängd testosteron (11). Insulinresistens tenderar att minska vid en viktnedgång, vilket ytterligare kan sänka insulinnivåerna och därmed testosteron (10).

Andra studier

Det finns flera andra studier som har undersökt vad den här översiktsartiklar utreder men många använde sig av andra diagnoskriterier och kunde därför inte användas. Dock visar de på intressanta resultat som kan jämföras med Mei m. fl. (51) och Nadjarzadeh m. fl. (52). Exempelvis har Stamets m. fl. och Orstein m. fl. (47,48) inte heller lyckats visa att en specifik makronutrientfördelning gör en stor skillnad, men det verkar vara så att energirestriktionen är det som ger en effekt till följd av viktnedgången. Stamets m. fl. beskriver även hur det behövs mer forskning på större populationer för att kunna avgöra en specifik makronutrientsfördelnings effekt (48). Det finns en cross-over studie Gower m. fl. där det visar att en låg kolhydratkost hade en större effekt på insulin och testosteron än vad en standradkost hade (46), detta är mer i linje med resultaten från Mei m. fl. (51).

Eftersom resultaten kring en lågkolhydratskosts effekt vid PCOS är motstridiga behövs därför mer forskning för att avgöra om det kan vara ett behandlingssätt i framtiden.

Metoddiskussion

Sökningsprocessen började med flertalet provsökningar som resulterade i återkommande relevanta artiklar och en slutsökning med lämpliga avgränsningar. Med stöd av bibliotekarie fastställdes en optimal slutsökning. Med detta sagt bedöms risken låg för att andra relevanta artiklar inte identifierats under sökningsprocessen och slutsökningen i Scopus och PubMed. Dock kan sökningens avgränsning till det svenska och engelska språket ha inneburit uteslutandet av relevanta artiklar som i sin tur påverkat resultatet.

Ett av inklusionskriterierna till denna översikt var PCOS-diagnos enligt Rotterdam-kriterierna. Detta medförde viss problematik eftersom kriterierna fastställdes först år 2003. Flera av studierna bland sökträffarna genomfördes vid just den tiden och använde sig av förklarliga skäl andra diagnoskriterier. Många studier utförda efter 2003 baserade också sin diagnostisering på andra kriterier än Rotterdam trots att de idag anses vara standard. I en studie från 2013 använde sig forskarna av äldre diagnoskriterier från 1990 fastställda av National Institutes of Health (NIH) som har andra krav än Rotterdam-kriterierna (46). Förutsättningarna för att jämföra effekter på syndromet blir därför annorlunda när olika diagnoskriterier har olika krav, därför uteslöts i övrigt relevanta studier.

Interventionskostens låga kolhydratmängd var ett annat inklusionskriterium. Lågkolhydratkost har för närvarande flera definitioner och det leder till svagheter i denna översiktsartikel. Svagheten ligger dels i att författarna tvingades uppskatta en gräns för vad som ansågs vara en lågkolhydratkost. Gränsen för lågkolhydratkost sattes därför utefter vilket dagligt rekommenderat kolhydratinnehåll de Nordiska Näringsrekommendationerna uppmanar till (24). Det är stor skillnad i svårighetsgrad för studiedeltagare att följa en lågkolhydratkost med 20 E% kontra 40 E% kolhydrater. Trots den stora skillnaden klassas båda mängderna som lågkolhydratkoster. Efter genomfört arbete är det önskvärt att framtida översikter inkluderar studier vars kolhydratmängd i interventionskost är homogena. Dock hade en sådan avgränsning i denna översikt resulterat i för få inkluderade studier på grund av det begränsade underlaget.

Vid bedömningen av risk för bias gjordes först en individuell bedömning av författarna, dessa diskuterades sedan och en sammanvägd bedömning togs fram. Metoden är optimal eftersom den fångar in flera forskares individuella bedömningar vilket minskar risken för en partisk slutbedömning. Gradering av tillförlitlighet enligt GRADE följde samma princip. Vid båda bedömningarna framkom svagheter i författarnas erfarenhet av metoderna och bristande expertis inom kunskapsområdet. Det kan ha resulterat i en oförtjänt hård risk för bias och GRADE-bedömning.

Ekonomisk hållbarhet och jämlik hälsa

Obesitas är ett växande problem och drabbar många människor världen över. Vid obesitas förekommer ofta en hög andel visceralt fett vilket indikerar ohälsosam fettvävnad. Obesitas och bukfetma ökar risken för insulinresistens och därmed typ 2 diabetes. Samt ogynnsam blodfetsprofil med höga triglycerider och lågt HDL-kolesterol vilket kan resultera i ökad risk för hjärt- och kärlsjukdomar (55). Förutom nämnda riskfaktorer ökar dessutom obesitas med bukfetma risken för vissa cancerformer, högt blodtryck, kronisk ryggsmärta och förtida död (56). Ungefär tre miljoner dödsfall beräknas orsakas av obesitas årligen (57).

Många kvinnor med PCOS lider av övervikt eller obesitas. Det är inte bara de syndromspecifika symtomen vid viktuppgång som ökar utan även risken för samsjuklighet. Vården för obesitas i Sverige är idag ojämlig, vissa regioner har etablerade centrum för obesitasvård för barn och vuxna medan andra regioner inte erbjuder sådan vård. Innehållet i vårdbehandlingen kan också variera beroende på region (58). Patienter påverkas eftersom alla inte garanteras tillräcklig hjälp med sitt syndrom. Beroende på var i Sverige kvinnor med PCOS bor och söker vård kommer de sannolikt få olika förutsättningar för att gå ner i vikt och därmed lindra symtom.

Utöver en försämrad hälsa för individen bidrar obesitas till ökad ekonomisk samhälls-belastning. Till följd av vårdnadskostnader men också i form av hindrad produktivitet, ökad arbetsfrånvaro, ökad mortalitet och permanenta funktionshinder hos individen. Året 2014 beräknades den globala ekonomiska belastningen av obesitas ha motsvarat 2.0 trillioner amerikanska dollar (59).

Mänskliga rättigheter

Bristande nationella riktlinjer för behandling av PCOS ger otillräckligt stöd till patienterna. Oförmågan att ge jämlik och effektiv vårdbehandling strider mot det globala målet nummer tre vilket behandlar "tillgänglig vård för alla" samt "förebyggande vård för ickesmittsamma sjukdomar" (60).

Hållbarhet och miljö

Med det vetenskapliga underlag som idag finns rekommenderas inte en lågkolhydratkost till kvinnor med PCOS. Dock kvarstår möjligheten att framtida forskning kan bekräfta att en sådan kost vore fördelaktig. Om en sådan koståtgärd implementeras i det kliniska arbetet bör frågan om miljö och hållbarhet lyftas. Med en lågkolhydratkost förväntas nämligen andelen av makronutrienterna fett och protein öka, liksom den kost som följdes i studien av Mei m. fl. (51). Två av de globala målen, nummer 12 och 14, berör matkonsumtion och dess relation till miljö och hållbarhet (61,62). Båda målen bekräftar att människor behöver producera och konsumera mat på ett mer hållbart sätt exempelvis genom att minska köttkonsumtion, minska överfiske i haven eller odla på ett sätt som gynnar den biologiska mångfalden. Växtbaserad kost har lägst miljöpåverkan vilket bekräftas i bland annat en översiktsartikel från 2019 (63) samt en rapport från 2008 genomförd på Livsmedelsverkets uppdrag (64). Spannmål, ris, potatis, baljväxter, grova grönsaker och rotfrukter samt frukt och bär med lång hållbarhet uppmuntras alla människor att äta mer av. Samtliga nämnda livsmedel består främst av kolhydrater. Ett ökat intag av dem motiveras dels på grund av det näringsmässiga innehållet men framförallt eftersom de har låg miljöpåverkan jämfört med en kost bestående av hög

andel kött, fisk och mejeriprodukter. Vid en lågkolhydratkost går det att anta att intaget av kött, fisk, fågel, mejeri och vilt ökar. Låt säga att populationen med PCOS rekommenderas en lågkolhydratkost blir det miljömässiga perspektivet genast mer aktuellt. I dagens läge är kosten något som människan kan justera för att minska sin egen belastning på miljön. Men vid en sådan kostrekommendation kan ett dilemma uppstå, huruvida patienten vill äta en kost som bevisligen gynnar miljön eller en som kan ha större påverkan.

Slutsats

Det vetenskapliga underlaget för att en energirestriktiv lågkolhydratkost har effekt på vikt, midjeomfång och testosteron hos kvinnor med PCOS och övervikt är mycket begränsat. Det finns låg (++) vetenskaplig tillförlitlighet att kosthållningen minskar midjeomfång, dock är resultatet endast signifikant i en av studierna. För effektmåten vikt och testosteron saknas vetenskaplig tillförlitlighet.

Det vetenskapliga underlaget för om lågkolhydratkost har effekt på PCOS är mycket begränsat och resultaten från studierna till denna översiktsartikel har både bristande kvalitet och tillförlitlighet. Framtida forskning behöver därför säkerställa hög kvalitet i bland annat randomisering, blindning och uppföljning av tilldelad kost.

Referenser

1. Rasquin Leon LI, Anastasopoulou C, Mayrin JV. Polycystic Ovarian Disease. I: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citerad 28 februari 2023]. Tillgänglig vid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459251/>
2. Lentscher JA, Decherney AH. Clinical Presentation and Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome. *Clin Obstet Gynecol*. 01 mars 2021;64(1):3–11.
3. Wild RA. Long-term health consequences of PCOS. *Hum Reprod Update*. 2002;8(3):231–41.
4. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. januari 2004;81(1):19–25.
5. Harris HR, Titus LJ, Cramer DW, Terry KL. Long and irregular menstrual cycles, polycystic ovary syndrome, and ovarian cancer risk in a population-based case-control study. *Int J Cancer*. 15 januari 2017;140(2):285–91.
6. Yildiz BO. Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. juni 2006;20(2):167–76.
7. Defining Hyperandrogenism in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Challenging Perspective - PubMed [Internet]. [citerad 10 mars 2023]. Tillgänglig vid: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26964728/>
8. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol*. augusti 2018;132(2):321.
9. Amisi CA. Markers of insulin resistance in Polycystic ovary syndrome women: An update. *World J Diabetes*. 15 mars 2022;13(3):129–49.
10. Yen SSC. *Reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology and clinical management*. Philadelphia: Saunders; 1978. 579 s.
11. Roy AK, Chatterjee B. Androgen action. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 1995;5(2):157–76.
12. Gao XY, Liu Y, Lv Y, Huang T, Lu G, Liu HB, m.fl. Role of Androgen Receptor for Reconsidering the "True" Polycystic Ovarian Morphology in PCOS. *Sci Rep*. 02 juni 2020;10(1):8993.
13. Ashraf S, Nabi M, Rasool S ul A, Rashid F, Amin S. Hyperandrogenism in polycystic ovarian syndrome and role of CYP gene variants: a review. *Egypt J Med Hum Genet*. 20 november 2019;20(1):25.
14. Wang J, Wu D, Guo H, Li M. Hyperandrogenemia and insulin resistance: The chief culprit of polycystic ovary syndrome. *Life Sci*. 01 november 2019;236:116940.
15. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. Review article: The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2006;113(10):1148–59.
16. Dennett CC, Simon J. The Role of Polycystic Ovary Syndrome in Reproductive and Metabolic Health: Overview and Approaches for Treatment. *Diabetes Spectr Publ Am Diabetes Assoc*. maj 2015;28(2):116–20.
17. Pan ML, Chen LR, Chen KH. The Risk of Subsequent Miscarriage in Pregnant Women with Prior Polycystic Ovarian Syndrome: A Nationwide Population-Based Study. *Int J Environ Res Public Health*. 04 augusti 2021;18(16):8253.
18. Al-Biate MAS. Effect of metformin on early pregnancy loss in women with polycystic ovary syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol*. juni 2015;54(3):266–9.
19. Riktlinjer för utredning och behandling av hirsutism och polycystiskt ovariesyndrom, PCOS [Internet]. 2022 [citerad 28 februari 2023]. Tillgänglig vid: <https://janusinfo.se/behandling/expertgruppsutlatanden/kvinnosjukdomarochforlossning/kvinnosjukdomarochforlossning/riktlinjerforutredningochbehandlingavhirsutismochpolycystisktovariesyndrompcos.5.6081a39c160e9b387319a3.html>
20. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, m.fl. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic

- ovary syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl.* september 2018;33(9):1602–18.
21. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod Oxf Engl.* januari 2004;19(1):41–7.
 22. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, m.fl. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl.* september 2018;33(9):1602–18.
 23. Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ, Hoeger KM, Norman RJ. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil Steril.* 01 december 2009;92(6):1966–82.
 24. Nordic Nutrition Recommendations 2012 Integrating nutrition and physical activity [Internet]. Secretary of the Nordic Council of Ministers Nordic Council of Ministers; 2012 [citerad 15 mars 2023]. Tillgänglig vid: <http://norden.diva-portal.org/smash/get/diva2:704251/FULLTEXT01.pdf>
 25. Moran LJ, Ko H, Misso M, Marsh K, Noakes M, Talbot M, m.fl. Dietary Composition in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review to Inform Evidence-Based Guidelines. *J Acad Nutr Diet.* 01 april 2013;113(4):520–45.
 26. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, m.fl. A Low-Carbohydrate as Compared with a Low-Fat Diet in Severe Obesity. *N Engl J Med.* 22 maj 2003;348(21):2074–81.
 27. Sørensen LB, Søre M, Halkier KH, Stigsby B, Astrup A. Effects of increased dietary protein-to-carbohydrate ratios in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Clin Nutr.* 01 januari 2012;95(1):39–48.
 28. PII: 0031-9384(95)02113-2 | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [citerad 27 februari 2023]. Tillgänglig vid: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/0031938495021132?token=618CBB476E188A9255F0968611DE0462723A633419185DCEE85A45FCA64880AA7F83FD47B96067B2523FCC345BD6889A&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230227124902>
 29. A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 01 mars 2004;81(3):630–7.
 30. Bedömning av randomiserade studier (effekt av att tilldelas en intervention (ITT)) [Internet]. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2020. Tillgänglig vid: https://www.sbu.se/globalassets/ebm/bedomning_randomiserade_studier_tilldelas.pdf
 31. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten: en metodbok. [Internet]. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2020. Tillgänglig vid: <https://www.sbu.se/metodbok>
 32. Manual till mallarna för randomiserade och icke randomiserade interventionsstudier [Internet]. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2022. Tillgänglig vid: https://www.sbu.se/globalassets/ebm/manual_mallarna_randomiserade_icke-randomiserade_kontrollerade_studier.pdf
 33. PT. Higgins J, Savovic J, J Page M, AC Sterne J, redaktörer. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) [Internet]. RoB2 Development Group; 2019 [citerad 16 mars 2023]. Tillgänglig vid: https://drive.google.com/file/d/19R9savfPdCHC8XLz2iiMvL_711PJERWK/view
 34. Perelman D, Coghlan N, Lamendola C, Carter S, Abbasi F, McLaughlin T. Substituting poly- and mono-unsaturated fat for dietary carbohydrate reduces hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 03 april 2017;33(4):324–7.
 35. Hosseini Marnani E, Ghadiri-Anari A, Ramezani-Jolfaie N, Mohammadi M, abdollahi N, Namayandeh SM, m.fl. Effect of fennel supplementation along with high-protein, low-carbohydrate weight-loss diet on insulin resistance and percentage of fat and muscle mass in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome. *J Funct Foods.* 01 april 2020;67:103848.
 36. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Wittert GA, Williams G, Norman RJ. Short-term meal replacements followed by dietary macronutrient restriction enhance weight loss in polycystic ovary syndrome 1–32. *Am J Clin Nutr.* 01 juli 2006;84(1):77–87.

37. Dietz de Loos A, Jiskoot G, Beerthuisen A, Busschbach J, Laven J. Metabolic health during a randomized controlled lifestyle intervention in women with PCOS. *Eur J Endocrinol*. 01 januari 2022;186(1):53–64.
38. Li J, Bai WP, Jiang B, Bai LR, Gu B, Yan SX, m.fl. Ketogenic diet in women with polycystic ovary syndrome and liver dysfunction who are obese: A randomized, open-label, parallel-group, controlled pilot trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(3):1145–52.
39. Shishehgar F, Mirmiran P, Rahmati M, Tohidi M, Ramezani Tehrani F. Does a restricted energy low glycemic index diet have a different effect on overweight women with or without polycystic ovary syndrome? *BMC Endocr Disord*. 02 september 2019;19(1):93.
40. Thomson RL, Buckley JD, Lim SS, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, m.fl. Lifestyle management improves quality of life and depression in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 01 oktober 2010;94(5):1812–6.
41. Thomson RL, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, Brinkworth GD. The effect of a hypocaloric diet with and without exercise training on body composition, cardiometabolic risk profile, and reproductive function in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. september 2008;93(9):3373–80.
42. Thomson RL, Brinkworth GD, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, Buckley JD. The effect of diet and exercise on markers of endothelial function in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2012;27(7):2169–76.
43. Gower BA, Goss AM. A Lower-Carbohydrate, Higher-Fat Diet Reduces Abdominal and Intermuscular Fat and Increases Insulin Sensitivity in Adults at Risk of Type 2 Diabetes^{1, 2, 3}. *J Nutr*. 01 januari 2015;145(1):S177–83.
44. Zhu H, Bi D, Zhang Y, Kong C, Du J, Wu X, m.fl. Ketogenic diet for human diseases: the underlying mechanisms and potential for clinical implementations. *Signal Transduct Target Ther*. 17 januari 2022;7(1):1–21.
45. Galletly C, Moran L, Noakes M, Clifton P, Tomlinson L, Norman R. Psychological benefits of a high-protein, low-carbohydrate diet in obese women with polycystic ovary syndrome—A pilot study. *Appetite*. 01 november 2007;49(3):590–3.
46. Gower BA, Chandler-Laney PC, Ovalle F, Goree LL, Azziz R, Desmond RA, m.fl. Favourable metabolic effects of a eucaloric lower-carbohydrate diet in women with PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(4):550–7.
47. Ornstein RM, Copperman NM, Jacobson MS. Effect of Weight Loss on Menstrual Function in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 01 juni 2011;24(3):161–5.
48. Stamets K, Taylor DS, Kunselman A, Demers LM, Pelkman CL, Legro RS. A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 01 mars 2004;81(3):630–7.
49. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Wittert GA, Tomlinson L, Galletly C, m.fl. Ghrelin and measures of satiety are altered in polycystic ovary syndrome but not differentially affected by diet composition. *J Clin Endocrinol Metab*. juli 2004;89(7):3337–44.
50. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Galletly C, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. februari 2003;88(2):812–9.
51. Mei S, Ding J, Wang K, Ni Z, Yu J. Mediterranean Diet Combined With a Low-Carbohydrate Dietary Pattern in the Treatment of Overweight Polycystic Ovary Syndrome Patients. *Front Nutr*. 04 april 2022;9:876620.
52. Nadjarzadeh A, Ghadiri-Anari A, Ramezani-Jolfaie N, Mohammadi M, Salehi-Abargouei A, Namayande SM, m.fl. Effect of hypocaloric high-protein, low-carbohydrate diet supplemented with fennel on androgenic and anthropometric indices in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: A randomized placebo-controlled trial. *Complement Ther Med*. 01 januari 2021;56:102633.
53. Douglas CC, Gower BA, Darnell BE, Ovalle F, Oster RA, Azziz R. Role of diet in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. mars 2006;85(3):679–88.

54. De Waele B, Vanmierlo B, Van Nieuwenhove Y, Delvaux G. Impact of body overweight and class I, II and III obesity on the outcome of acute biliary pancreatitis. *Pancreas*. maj 2006;32(4):343–5.
55. Pathophysiology of Human Visceral Obesity: An Update [Internet]. [citerad 14 mars 2023]. Tillgänglig vid: <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/physrev.00033.2011>
56. Hruby A, Manson JE, Qi L, Malik VS, Rimm EB, Sun Q, m.fl. Determinants and Consequences of Obesity. *Am J Public Health*. september 2016;106(9):1656–62.
57. Djalalinia S, Qorbani M, Peykari N, Kelishadi R. Health impacts of Obesity. *Pak J Med Sci*. 2015;31(1):239–42.
58. Nationella riktlinjer för vård vid obesitas. Stöd för styrning och ledning 2022 [Internet]. Socialstyrelsen; 2022 [citerad 14 mars 2023]. Tillgänglig vid: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2022-4-7822.pdf>
59. Tremmel M, Gerdtham UG, Nilsson PM, Saha S. Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review. *Int J Environ Res Public Health*. april 2017;14(4):435.
60. Mål 3: God hälsa och välbefinnande [Internet]. Globala målen. [citerad 14 mars 2023]. Tillgänglig vid: <https://www.globalamalen.se/om-globala-malen/mal-3-halsa-och-valbefinnande/>
61. Mål 12: Hållbar konsumtion och produktion [Internet]. Globala målen. [citerad 04 april 2023]. Tillgänglig vid: <https://www.globalamalen.se/om-globala-malen/mal-12-hallbar-konsumtion-och-produktion/>
62. Mål 14: Hav och marina resurser [Internet]. Globala målen. [citerad 04 april 2023]. Tillgänglig vid: <https://www.globalamalen.se/om-globala-malen/mal-14-hav-och-marina-resurser/>
63. Chai BC, van der Voort JR, Grofelnik K, Eliasdottir HG, Klöss I, Perez-Cueto FJA. Which Diet Has the Least Environmental Impact on Our Planet? A Systematic Review of Vegan, Vegetarian and Omnivorous Diets. *Sustainability*. januari 2019;11(15):4110.
64. Lagerberg Fogelberg C. På väg mot miljöanpassade kostråd Vetenskapligt underlag inför miljökonsekvensanalysen av Livsmedelsverkets kostråd [Internet]. Centrum för uthålligt lantbruk (CUL) vid Sveriges lantbruksuniversitet (SLU); 2008 [citerad 04 april 2023]. Report No.: 9. Tillgänglig vid: https://www.livsmedelsverket.se/globalassets/publikationsdatabas/rapporter/2008/2008_livsmedelsverket_9_miljoanpassade_kostrad.pdf

Bilaga 1. Sökstrategi

| Sökning | Databas | Sökord | Avgränsningar | Antal träffar |
|------------|---------|---|---------------|---------------|
| Datum 24/1 | PubMed | <p>(((((((((((polycystic ovarian syndrome[MeSH Terms]) OR (polycystic ovary syndrome[MeSH Terms])) OR (syndrome, polycystic ovary[MeSH Terms])) OR ("Polycystic Ovary Syndrome"[Title/Abstract])) OR (PCOS[Title/Abstract])) OR (hyperandrogenism[MeSH Terms])) OR ("Stein-Leventhal Syndrome"[Title/Abstract])) OR ("Stein Leventhal Syndrome"[Title/Abstract])) OR ("Sclerocystic Ovarian Degeneration"[Title/Abstract])) OR ("Sclerocystic Ovary Syndrome"[Title/Abstract])) OR ("Polycystic Ovarian Syndrome"[Title/Abstract]))</p> <p>AND</p> <p>(((((((((((diet, carbohydrate restricted[MeSH Terms]) OR (diet therapy[MeSH Terms])) OR (Diet, High-Protein Low-Carbohydrate[MeSH Terms])) OR (diet, ketogenic[MeSH Terms])) OR ("Low Carbohydrate Diet"[Title/Abstract])) OR ("Carbohydrate Restricted Diet"[Title/Abstract])) OR ("Dietary Restriction"[Title/Abstract])) OR ("Diet Modification"[Title/Abstract])) OR ("Ketogenic diet"[Title/Abstract])) OR (Diet, High-Protein[MeSH Terms])) OR ("carbohydrate restricted diets"[Title/Abstract])) OR (carbohydrate diet, low[MeSH Terms])) OR (carbohydrate diets, low[MeSH Terms])) OR (low carbohydrate diet[MeSH Terms])) OR (low carbohydrate diets[MeSH Terms])) OR (diet therapies[MeSH Terms]))</p> <p>AND</p> <p>(((((((randomized controlled trial[MeSH Terms]) OR (clinical trials, randomized[MeSH Terms])) OR (randomization[MeSH Terms])) OR</p> | Review | 60 |

| | | | | |
|------------|--------|--|--|-----|
| | | <p>("randomized controlled trial"[Title/Abstract])) OR ("randomised controlled trial"[Title/Abstract])) OR (random*[Title/Abstract])) OR (RCT[Title/Abstract]))</p> | | |
| Datum 24/1 | Scopus | <p>((((((((((((polycystic ovarian syndrome[MeSH Terms]) OR (polycystic ovary syndrome[MeSH Terms])) OR (syndrome, polycystic ovary[MeSH Terms])) OR ("Polycystic Ovary Syndrome"[Title/Abstract])) OR (PCOS[Title/Abstract])) OR (hyperandrogenism[MeSH Terms])) OR ("Stein-Leventhal Syndrome"[Title/Abstract])) OR ("Stein Leventhal Syndrome"[Title/Abstract])) OR ("Sclerocystic Ovarian Degeneration"[Title/Abstract])) OR ("Sclerocystic Ovary Syndrome"[Title/Abstract])) OR ("Polycystic Ovarian Syndrome"[Title/Abstract])) AND ((((((((((((((diet, carbohydrate restricted[MeSH Terms]) OR (diet therapy[MeSH Terms])) OR (Diet, High-Protein Low-Carbohydrate[MeSH Terms])) OR (diet, ketogenic[MeSH Terms])) OR ("Low Carbohydrate Diet"[Title/Abstract])) OR ("Carbohydrate Restricted Diet"[Title/Abstract])) OR ("Dietary Restriction"[Title/Abstract])) OR ("Diet Modification"[Title/Abstract])) OR ("Ketogenic diet"[Title/Abstract])) OR (Diet, High-Protein[MeSH Terms])) OR ("carbohydrate restricted diets"[Title/Abstract])) OR (carbohydrate diet, low[MeSH Terms])) OR (carbohydrate diets, low[MeSH Terms])) OR (low carbohydrate diet[MeSH Terms])) OR (low carbohydrate diets[MeSH Terms])) OR (diet therapies[MeSH Terms])) AND (((((((randomized controlled trial[MeSH Terms]) OR (clinical trials, randomized[MeSH Terms]))</p> | | 109 |

| | | | | |
|-------------------------------------|--|--|--|--|
| | | OR (randomization[MeSH Terms])) OR ("randomized controlled trial"[Title/Abstract])) OR ("randomised controlled trial"[Title/Abstract])) OR (random*[Title/Abstract])) OR (RCT[Title/Abstract])) | | |
| Totalt antal artiklar 169(46) | | | | |

(inklusive dubletter)