



Center for Ernæring og Terapi, København

## Balancering af hormoner i patienter med PCOS og klimakterielle gener:

Effekt af ernæringsterapeutisk vejledning

Elena Kristensen, ET hold 21,

Eksamen: juni 2022, antal tegn: 49889

## Indholdsfortegnelse

Resume.....	2
Indledning .....	2
Afgrænsning.....	4
Formål og målgruppe.....	4
Problemformulering.....	5
Teoretiske overvejelser .....	5
Overordnede og underordnede hormoner .....	5
Insulinresistens og PCOS.....	6
Insulinresistens og klimakterielle gener.....	7
På tværs af aksene: stresshormoner, stofskifte, kønshormoner.....	9
Andre teoretiske overvejelser.....	10
Terapeutiske overvejelser .....	11
Kost: måltidsmodel .....	11
Mælk .....	15
Kaffe .....	16
Kosttilskud.....	16
C+A vitamin.....	16
B vitamin herunder inositol .....	17
D vitamin .....	18
Zink.....	19
Selen.....	20
Magnesium .....	20
Non-kost interventioner målrettet insulin og kortisol regulering.....	21
Søvn.....	21
Meditation, mindfulness.....	22
Motion.....	22
Menneskekundskabsovervejelser.....	23
Kvantitativ og kvalitativ analyse af terapiforløb.....	23
Diskussion.....	25
Konklusion.....	26
Referenceliste.....	27

## Resume

Polycystisk ovariesyndrom (PCOS) og overgangsalder gener rammer to forskellige aldersgrupper af kvinder. Mens PCOS er den mest udbredte årsag til kvindens infertilitet, lever moderne kvinder i gennemsnit 30-35 % af deres liv i overgangsalder, så en ret stor del af kvindens liv er påvirket af eventuelle gener. Derudover, begge lidelser er forbundne med højere risici for en række kroniske inflammatoriske sygdomme.

Ubalancer i kønshormoner ses ved begge sundhedstilstande, og den mest anvendelige behandling er i dag hormonterapi. Fra det etablerede sundhedsvæsen er der dog stigende fokus på livsstil- og kostændringer som en behandlingsstrategi frem for medicinsk eller hormonbehandling, især hvad angår kvinder med PCOS uden akut graviditetsønske <sup>1</sup>.

I denne opgave har jeg evalueret effekten af ernæringsterapeutisk vejledning af kvinder med PCOS og klimakterielle gener, som var henvist til mig af en speciallæge i gynækologi.

Effekten af vejledningen er målt ved hjælp af MSQ-skema (Metabolic Screening Questionnaire), som er et funktionelt medicinsk værktøj til at vurdere sværhedsgraden af individuelle symptomer og overvåge deres udvikling.

Min konklusion er, at på trods af en særdeles forkortet konsultationstid er der blevet opnået en væsentlig forbedring af symptomer hos patienter, der har implementeret de aftalte ernæringsterapeutiske tiltag.

Jeg håber, at denne opgave vil inspirere flere ernæringsterapeuter og læger til at samarbejde omkring patienter med PCOS og klimakterielle gener.

## Indledning

Når patienter har ønsket henvisning til en ernæringsterapeut, har deres primær motivation været et ønske om at blive gravid (unge kvinde med PCOS), eller et ønske om at mindske klimakterielle gener, herunder især hedeture og psykiske påvirkninger. I begge patientgrupper var der et ønske om at opnå vægttab. PCOS rammer 5-20 % af kvinder i den fødedygtige alder på verdensplan afhængigt af den undersøgte population og de anvendte metoder <sup>2</sup>. Ifølge Sundhedsstyrelsen er forekomsten af sygdommen hos kvinder i Danmark ca. 17 procent. Dermed er PCOS den hyppigst forekomne endokrine lidelse hos kvinder i den fertile alder, og en af de hyppigste årsager til infertilitet <sup>3</sup>. For at stille PCOS diagnose skal der opfyldes

følgende anerkendte ”Rotterdam kriterier”: uregelmæssige menstruationer (oligo- eller amenoré) som følge af udebleven ægløsning (anovulation), klinisk og/eller biokemisk hyperandrogenisme og mindst én polycystisk ovarium ved ultralyd mindst 20 follikler <10 mm. Overvægt og akne er ligeledes udbredte symptomer ved PCOS.

Kvinder tilbringer cirka 30 til 35% af deres liv i overgangsalderen, og omkring 85 % af alle kvinder udvikler klimakterielle symptomer af varierende sværhedsgrad, herunder har 75 % vasomotoriske symptomer (hedestigninger med svedeture), søvnløshed og blødningsforstyrrelser. Hedeture er hyppigst om natten og kan vare nogle minutter og være ledsaget af uro og hjertebanken. Nogle har kun en hedetur eller to, andre har 100 per døgn og bliver ved med at have det. Hver femte kvinde har stadig symptomer 5 år efter menopause, og hos enkelte kan generne vare i 10 år eller mere. Med mange natlige hedeture går det ud over søvnkvaliteten og ens formåen om dagen <sup>4,5</sup>. 25-50 % kvinder i overgangsalder har tørre slimhinder, herunder smerter ved samleje, kløe, urininkontinens og hyppigere blærebetændelser. Derudover oplever mange irritabilitet, depression, koncentrationsproblemer, træthed, hovedpine, nedsat lyst til sex samt ryg- og ledsmerter <sup>6</sup>.

Udover symptombilledet beskrevet ovenfor, er der desværre andre kedelige helbredsmæssige tilstande, som måske ikke får patienter til i første omgang at søge hjælp, men kan have livslange helbredsmæssige konsekvenser. PCOS er nemlig associeret med endotel dysfunktion, dyslipidæmi og systemisk inflammation. Unge med PCOS har en øget risiko for at udvikle diabetes, hjerte-kar-sygdomme (hypertension, åreforkalkning, koronar hjertesygdom) <sup>7,8,9,10</sup> og non alcoholic liver disease <sup>11, 12, 13, 14</sup>. Ligeledes medfører overgangsalder et stigende knogletab og knogleskørhed, samt forhøjede risici for hjertekarsygdom og diabetes mellitus <sup>15</sup>.

Det er min opfattelse, at der både i forskningen og blandt læger er en stigende interesse for betydningen af kost og livsstil for patienter med PCOS og klimakterielle gener. Samtidig findes der ingen praksisoverenskomst mellem sygesikringen og forening af danske ernæringsterapeuter. Den manglende mulighed for at henvise patienter betyder, at der almindeligvis kun er de ressourcestærke patienter, der kommer til en ernæringsterapeut, fordi at de har overskud og råd til selv at betale for forløbet. Der skabes dermed ulighed i samfundet. Også de resursestærke patienter finder oftest frem til en ernæringsterapeut først meget langt i sygdomsforløbet, hvor problemet som regel er blevet meget værre.

I denne opgave vil jeg teste en samarbejdsmodel mellem praktiserende læger og ernæringsterapeuter, hvor patienter tilbydes 2 konsultationer hos en ernæringsterapeut a 30

minutters varighed. Konsultationer er per henvisning fra læge og dækkes af sygesikringen, således er de gratis for patienterne.

## **Afgrænsning**

Den betydelige begrænsningsfaktor i mit ernæringsterapeutiske arbejde, når gennemført i lægepraksis regi, er den kortere konsultationstid, som er to gange 30 minutter. Således er konsultationstiden væsentlig kortere i forhold til den almindelige ernæringsterapeutiske praksis, hvor den indledende konsultation normalt varer 1,5 time og efterfølges af konsultationer af 1 times varighed efter behov. I løbet af den indledende konsultation indhentes der en grundig anamnese og livshistorie. Ernæringsterapeuten ser på symptomer, samt lytter til hvad klienten selv ved, med andre ord bruger ernæringsterapeuten klienten som en resurse. På baggrund af indhentede informationer og observationer sammensættes der en individualiseret handlingsplan. Ernæringsterapeuten behandler ikke sygdommen, men derimod klienten og de funktionsforstyrrelser, der må være til grund for klientens symptomer. To klienter er ikke ens, og derfor vil to klienter med samme diagnose typisk gå hjem med forskellige anbefalinger om kost- og livstilsændringer.

I løbet af de 30 minutters indledende konsultation er der derimod ikke tid til at indsamle en masse af information om klienten. Derfor har jeg sammensat en standard handlingsplan, som jeg vejleder klienter i. Dog justerer jeg vejledningen på basis af informationer om kost, fødevareintolerancer, allergier samt afprøvede kostretninger og kosttilskud, , samt på basis af oplysningen omkring sygdomshistorie og medicinering, indhentet fra deres læge.

## **Formål og målgruppe**

Formål med denne opgave er at undersøge effekten af ernæringsterapeutisk vejledning af PCOS-patienter og patienter med klimakterielle gener, når den er udført i samarbejde med en gynækologisk klinik. Effekt er defineret som forbedring af patientens symptombillede.

Målgruppe for opgaven er læger og ernæringsterapeuter med interesse for samarbejde omkring ernæringsterapeutisk vejledning af patienter. Jeg håber, at opgaven vil give læger en indsigt i, hvordan kost- og livsstilsfaktorer kan påvirke disse lidelser, og hvordan de kan afhjælpes med ernæringsterapeutiske interventioner. Ligeledes håber jeg, at min erfaring i samarbejde med lægepraksis og de opnåede resultater vil motivere både læger og ernæringsterapeuter til et samarbejde.

## Problemformulering

Hvilket effekt har en kortere ernæringsterapeutisk vejledning af patienter med PCOS og klimakterielle gener i en gynækologisk lægeklinik? Er det muligt at opnå konkrete livs- og kostændringer samt symptombedring hos patienter med blot to ernæringsterapeutiske konsultationer af 30 min varighed som dækkes af sygesikringen og hermed er de gratis for patienter.

## Teoretiske overvejelser

### Overordnede og underordnede hormoner

I min opgave anvender jeg en hierarkisk anskuevinkel på hormonsystemet, hvor hormoner inddeles i overordnede og underordnede hormoner, som er bl.a. grundlaget i Diana Schwazbeins bog ”The Scharzbein Principal II Transition”, 2002. Ifølge denne anskuevinkel anses den anabolske hormon insulin og de katabolske hormoner adrenalin og kortisol som de overordnede hormoner, hvor de underordnede hormoner er andre hormoner, inklusiv kønshormoner. Baseret på denne anskuevinkel vil interventioner målrettet mod de underordnede hormoner have kun en begrænset effekt, hvis de overordnede hormoner er i ubalance.

Mens både PCOS og klimakterielle problematikker er karakteriseret ved mangel og ubalance i kønshormoner, er jeg interesseret i sammenhængen mellem overordnede hormoner insulin og kortisol og disse lidelser. De overordnede hormoner insulin og kortisol er mere akut livsnødvendige, end de underordnede kønshormoner. Kun ganske kort tid kan et menneske leve uden disse. Balancen mellem anabolske og katabolske hormoner er central i hormonsystemet. Da denne balance er vigtig for kroppen at opretholde, vil en ubalance med overvægt til den ene side få kroppen til at kompensere for at genoprette balance. Således medfører et forhøjet kortisol en kompensatorisk forhøjelse af insulin samt udvikling af insulinresistens, og omvendt vil forhøjet insulin føre til kortisol stigning <sup>16, 17, 18</sup>.

I de næste kapitler vil jeg undersøge sammenhænge mellem kortisol og insulin og ubalancer i kønshormoner, herunder PCOS og klimakterielle gener.

## Insulinresistens og PCOS

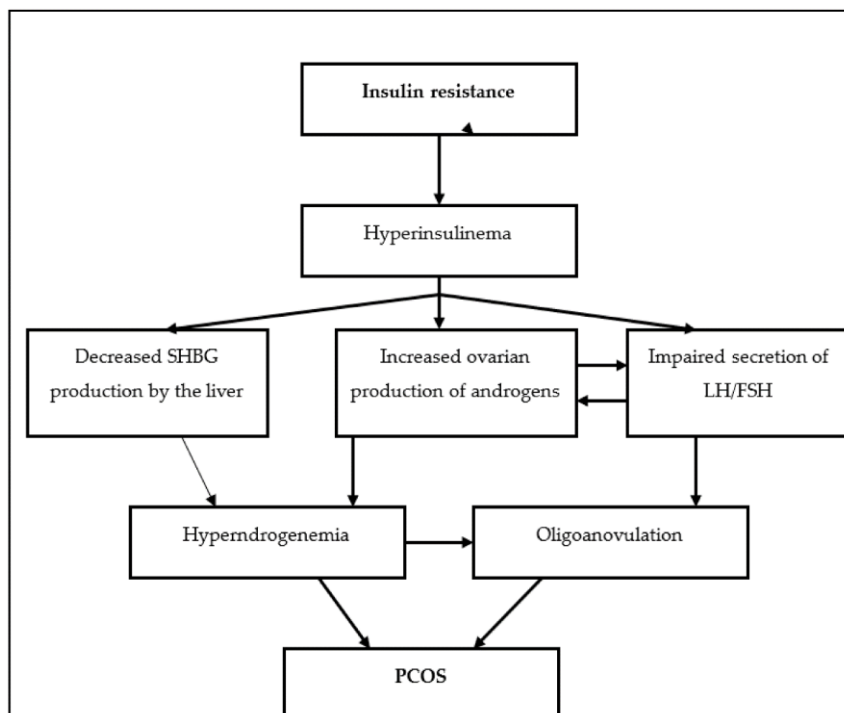
En systematisk litteratursøgning i Pubmed viser at metabolisk dysfunktion, som er karakteriseret ved insulinresistens og kompensatorisk hyperinsulinæmi er tydelig hos langt de fleste kvinder berørt af PCOS<sup>19, 20</sup>. PCOS øger risikoen for type 2 diabetes mellitus og svangerskabsdiabetes<sup>21</sup>. Således tilbydes præ-klimakterielle kvinder med PCOS en systematisk tidlig opsporing af type 2 diabetes mellitus i overensstemmelse med National klinisk retningslinje for polycystisk ovariesyndrom<sup>22</sup>.

PCOS er blevet karakteriseret som en direkte følge af insulinresistens og deraf følgende overproduktion af androgener (mandlige hormoner) samt lav grad af kronisk inflammation<sup>23,24,25,26</sup>. Overskud af androgener øger abdominal fedtaflejring, hvilket igen forværrer insulinresistens. På denne måde skabes der en ond cirkel, hvor insulinresistens og overskud af androgener indbyrdes forstærker hinanden<sup>27, 28</sup>.

Sammenfattende afslører undersøgelse af sammenhængen mellem insulinresistens og PCOS, at insulin er et reproduktivt såvel som et metabolisk hormon. Det fungerer som et co-gonadotropin gennem sin beslægtede receptor for at modulere steroidgenese i ovarier på niveau med theca-celler sammen med luteiniserende hormon lutropin (LH). Denne virkning bevares på trods af resistens over for insulins metaboliske virkninger i periferien såvel som i æggestokkene. Det er et eksempel på selektiv insulinresistens. Insulinsignalering i CNS ser også ud til at være kritisk for ægløsning<sup>29</sup>.

Insulin er derudover en vigtig regulator af sex hormone binding globulin (SHBG) produktion. Den største del af kønshormoner (69% af østradiol og testosteron) cirkulerer i blodet bundet til SHBG. Når et hormon er bundet, udløser det ikke signal i kroppen. På den måde er SHBG, udover at facilitere transport af kønshormoner er kroppens extra reguleringsmekanisme: jo lavere SHBG jo mere af de fri kønshormoner vil cirkulere i kroppen og udløse hormoneffekt.

Lave serum-SHBG-niveauer betragtes som en biomarkør for unormal metabolisme og er relateret til insulinresistens, kompensatorisk hyperinsulinemi og abnormiteter i glukose- og lipidmetabolisme hos PCOS-patienter. Selv med normale testosteron serumværdier hos PCOS-patienter kan et lavt SHBG induceret af insulinresistens betyde, at bio-tilgængeligt testosteron er i overkanten. Studier viser at SHBG spiller en afgørende rolle i forekomsten, udviklingen og langtidsprognose af PCOS<sup>30,31,32</sup>. Figur 1 Insulinreistens rolle i PCOS-udvikling .nedenfor illustrerer insulinresistens rolle i udvikling af PCOS.



Figur 1 Insulinreistens rolle i PCOS-udvikling <sup>33</sup>.

De insulinsensibiliserende lægemidler som Metformin har i de fleste undersøgelser resulteret i forbedring af de endokrine og reproduktive parametre, blandt andet forbedring af ægløsningshastigheden samtidig med forbedringen af insulinresistensen og hyperinsulinemi, hvilket tyder på, at dette er den vigtigste underliggende mekanisme ved PCOS <sup>34</sup>. Metformin anvendes til vægttabsbehandling og med hensyn på at øge graviditetschancen hos kvinder med PCOS, dog anbefales seponering af Metformin ved graviditet og senest ved 12. gestationsuge <sup>35</sup>.

Til sammenligning, som ernæringsterapeuter kan vi hjælpe klienter med at adressere årsager til insulinresistens, opnå abdominal og visceral vægttab og genetablere et normalt insulinsignal ved hjælp af kost og livstilsinterventioner, fremfor at genetablere insulinsensitivitet farmakologisk.

## Insulinresistens og klimakterielle gener

Kønshormoner hos kvinder produceres primære i ovarierne (æggestokkerne). Derudover sker en vis produktion i fedtvævet. Generne i overgangsalderen, som hedeture, vægtproblemer, kraftige blødningsforstyrrelser og humørsvingninger kan i en høj grad forklares med østrogenmangel, svingende produktion af progesteron, forkert indbyrdes forhold mellem disse to hormoner, samt hjernens overproduktion af styrende hormoner <sup>36</sup>.



Da østrogen spiller en vigtig rolle i både opbygning og vedligeholdelse af knoglemassen, samt har beskyttende virkning på blodkarrene, fører et fald i østrogen til en stigende tab af knoglemasse. Der tabes 10-15 % af den eksisterende knoglemasse i de første 10 år efter overgangsalderen. Derudover, risiko for hjertekarsygdomme stiger, og i 65-årsalderen er den lige så høj som mændenes <sup>37, 38</sup>.

Jo bedre balance der er i kønshormoner indbyrdes og jo langsommere et fald i hormonniveau, jo færre gener må der forventes for kvinden, og risiko for disse gener falder hvis menopause indtræder senere <sup>15</sup>.

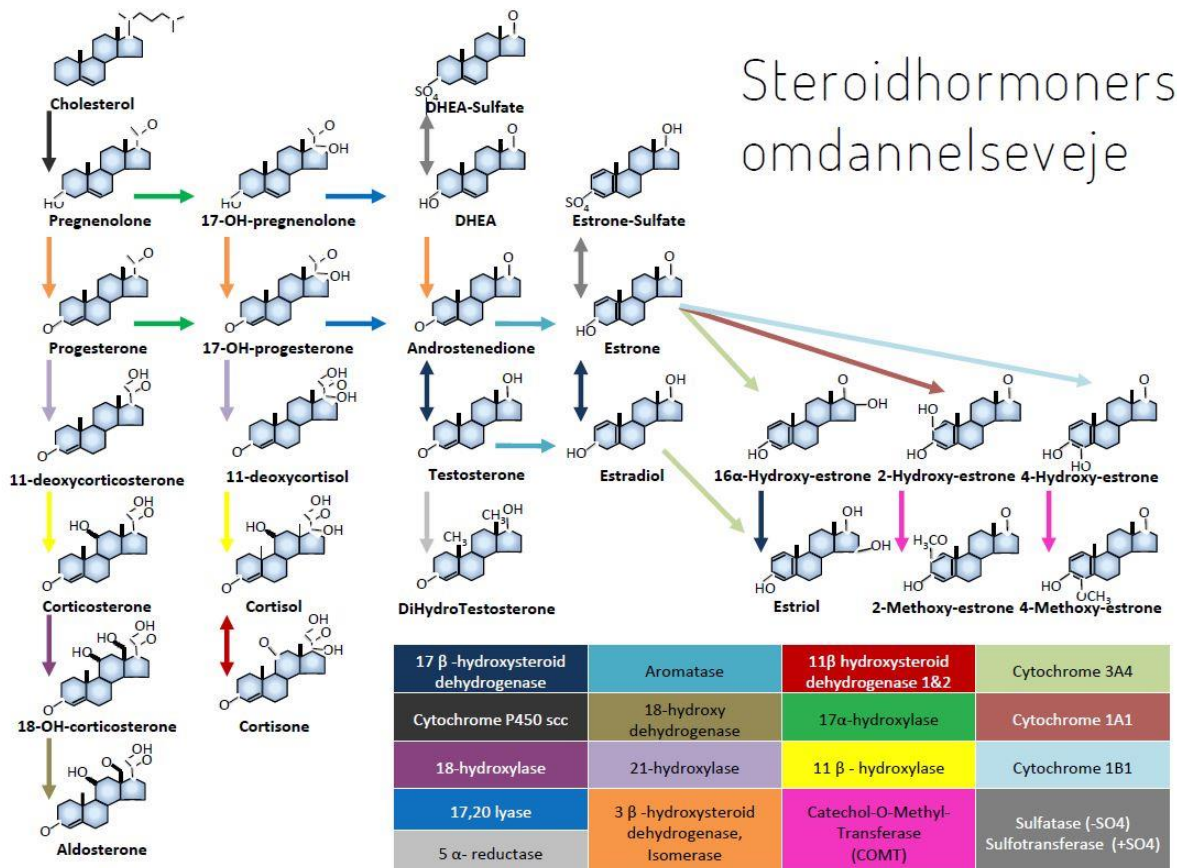
Hos insulinresistente patienter forstærkes problemerne af flere årsager. For det første, har de lavere niveauer af kvindelige hormoner til at starte med. Det betyder, at et fald i et hormonniveau hurtigere mærkes som et problem. For det andet, nedsætter insulin produktion af Dehydroepiandrosterone (DHEA) fra binyrerne. DHEA er et forstadie-hormon til både østrogen og testosteron. Når produktionen af kønshormoner med alderen falder, bliver binyrens produktion af DHEA stadig mere vigtig som et supplement. Hos de insulinresistente patienter vil hormonproblemer blive værre, da den kompensation der ellers opnås ved produktion af DHEA fra binyrerne udebliver <sup>39</sup>.

Undersøgelser viser signifikant sammenhæng mellem DHEA og øget knoglemineralitet, sandsynligvis på grund af DHEAs evne til at øge osteoblastaktivitet og insulinlignende vækstfaktor <sup>40</sup>.

### **Teoretisk begrundelse for fokus på insulinresistens som behandlingsmål**

Da insulinresistens ser ud til at spille en vigtig rolle i udviklingen af PCOS og klimakterielle gener, forventer jeg, at interventioner på kønshormoner niveauer vil have en begrænset effekt. Da steroidhormoner omdannelsesveje er meget komplekse, kan en påvirkning af kønshormoner endda udløse en uønsket effekt, hvis kroppen er i ubalance som ved insulinresistens <sup>41</sup>. For eksempel, som det fremgår af Figur 2 Steroidhormoners omdannelsesveje, kilde CET., kan progesteron og DHEA bruges i kroppen til dannelse af både østrogen og androgener af forskellige veje, og det er ukendt hvordan kroppen vælger at håndtere tilførsel af disse.

Det er ligeledes velkendt, at systemisk hormonbehandling øger risiko for brystkræft, blodprop, hjerte- og karsygdom, galdevejssygdomme og vækst af muskelknuder i livmoderen <sup>37</sup>.



Figur 2 Steroidhormoners omdannelsesveje, kilde CET.

Hvis vi i stedet for kan hjælpe patienten med at genskabe insulinfølsomhed, er der gode chancer for, at kroppen vil bringe de underordnede kønshormoner i balance. Den anden fordel ved at få styr på insulinresistens er at adressere den langvarige kronisk inflammationstilstand oxidativ stress, som er en direkte følge af insulinresistens og som, udover ubalance i kønshormoner, er associeret med hjertekarsygdomme, diabetes, øget risiko for demenslidelser, nedsat stofskifte, hormonrelaterede cancerformer, såsom ovarier- og brystkræft <sup>26, 42, 43, 44</sup>.

## På tværs af aksene: stresshormoner, stofskifte, kønshormoner

Som beskrevet i afsnittet ”Overordnede og underordnede hormoner”, vil de anabolske hormoner, allervigtigst insulin, og de katabolske hormoner, herunder stresshormoner adrenalin og kortisol, til enhver tid opregulere hinanden i kroppens forsøg på at opretholde livets balance. Når ubalance starter på den katabolske side, for eksempel ved stress, foregår der en regulering i en signalkaskade via en hypothalamus- pituitary- adrenal akse (HPA-aksen)<sup>45</sup>. Stofskifteregulering sker via en tilsvarende reguleringsmekanisme, som kaldes for

hypothalamus- pituitary-thyroidea akse (HPT-aksen) <sup>46</sup>, og kønshormoner er ligeledes påvirkede af kortisol-insulin balance via hypothalamus- pituitary-gonads akse (HPG-akse) <sup>45</sup>.

Hormonsystemerne og HPA- HPT- og HPG-akser påvirker hinanden på kryds og tværs. Nedenfor skal vi kigge på et par eksempler.

Stigning i adrenalin og kortisol ved stress hæmmer insulinafhængig glukoseoptagelse i væv og øger nydannelsen af glukose, nedsætter insulinfølsomhed og øger dermed insulinbehovet <sup>47,48</sup>. <sup>49</sup>. Ved et stort behov for kortisol forbruges progesteron <sup>50</sup>, så der i en periode kan blive et relativt østrogenoverskud. Som det fremgår af skematiske fremstilling af steroidhormoners omdannelsesveje, se Figur 2 Steroidhormoners omdannelsesveje, kilde CET., kan det på langt sigt føre til mangel på alle kønshormoner. Nedsat produktion af kønshormoner ved stress kan forventes at forværre manifestation af PCOS og klimakterielle symptomer <sup>51</sup>.

Menopausen er forbundet med nedsat jodoptagelse i thyroidea (skjoldbruskkjæden), fald i stofskiftehormoner triiodthyronin (T3) og thyroxin (T4), øget nedbrydning af frit T3 og øget dannelse af revers T3 <sup>52</sup>. Der er også en veldokumenteret sammenhæng mellem hypothyroisme og infertilitet <sup>53</sup>.

Sammenfattet, vil stress, udover at hæve insulin, påvirke alle hormonsystemer, og hormonsystemerne vil påvirke hinanden indbyrdes. Derfor skal stressregulering indgå som en vigtig behandlingsmål.

## Andre teoretiske overvejelser

Der foreligger en stærk evidens for sammenhæng mellem insulinresistens og PCOS og klimakterielle gener, så jeg forventer at genetablering af insulinfølsomhed vil gavne de fleste patienter i disse grupper.

Der er dog andre relevante indsatsområder såsom, fordøjelse og tarmens mikrobiom. Begge områder er centrale i ernæringsterapeutisk arbejde, og i videnskabelig litteratur er de blevet linket til PCOS og underliggende hormonelle ubalancer. Således kan tarmens dysbiose i sig selv føre til insulinresistens, som vil bidrage til udvikling af PCOS <sup>54</sup>.

Derudover, kan tarmens mikrobiom producere potentielle metabolitter som interagerer direkte med det menneskelige reproduktionssystem. Tilsvarende, har flere undersøgelser vist, at PCOS-patienter har dysbioser i tarmen og unormal sammensætning af metabolitter, såsom

galdehyder (BA'er), kortkædede fedtsyrer (SCFA'er), forgrenede aminosyrer (BCAA'er), keramider, trimethylamin N-oxid (TMAO) <sup>55, 56, 57, 58, 59</sup>.

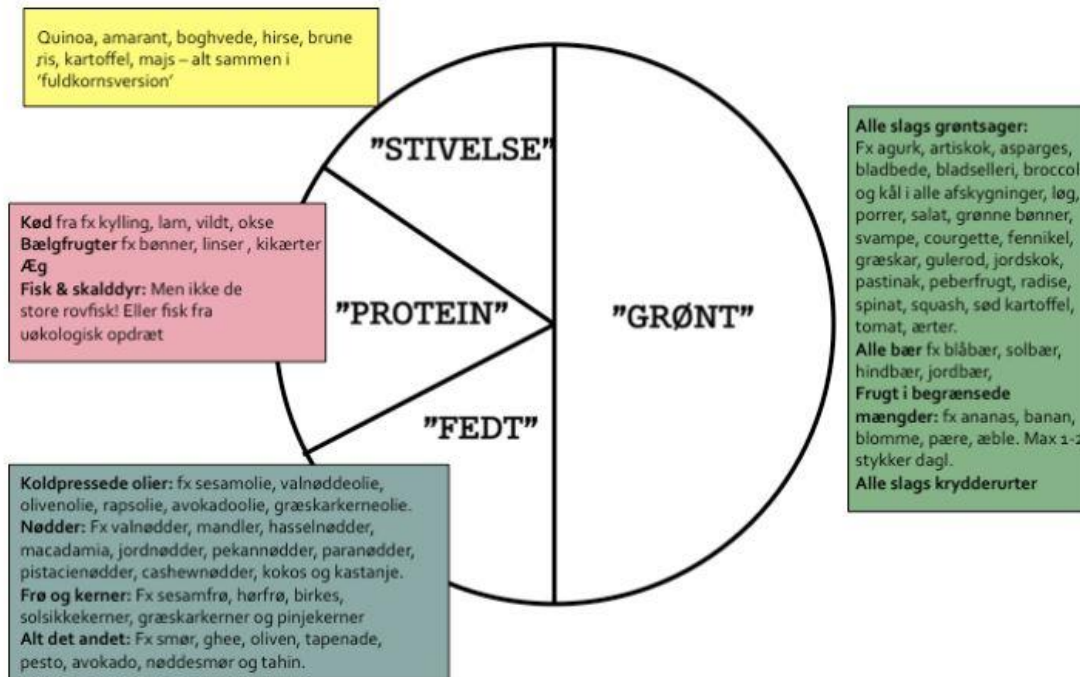
Tarmene er vores vigtigste afgiftningssystem. Hvis ikke det fungerer, kan afgiftningsprocesser i leveren komme under belastning, således at kønshormoner ikke nedbrydes optimalt. Tarmens mikrobiom kan også have en betydning for regulering af kønshormoner, deres nedbrydning i lever og udskillelse i tarmen <sup>60</sup>.

Grundet begrænset konsultationstid har jeg ikke mulighed for at danne mig et fuldent billede af patientens mave-tarm problematikker, leverafgiftning og mulige toksiske belastninger. Baseret på evidens spiller insulinresistens en altafgørende rolle i patogenese af PCOS og klimakterielle gener. Genetablering af et normalt insulinrespons vil derfor være mit primære behandlingsmål. Men selv om insulinresistens forventes at være til stede hos de fleste patienter, kan der være nogle patienter, hvor symptomerne ikke skyldes insulinresistens, men derimod toksiske belastning eller tarmdysbiose <sup>61, 62</sup>. I så fald ville det være ønskeligt at have mere konsultationstid med patienten for at afdække disse problematikker og udarbejde en individuel handlingsplan.

## Terapeutiske overvejelser

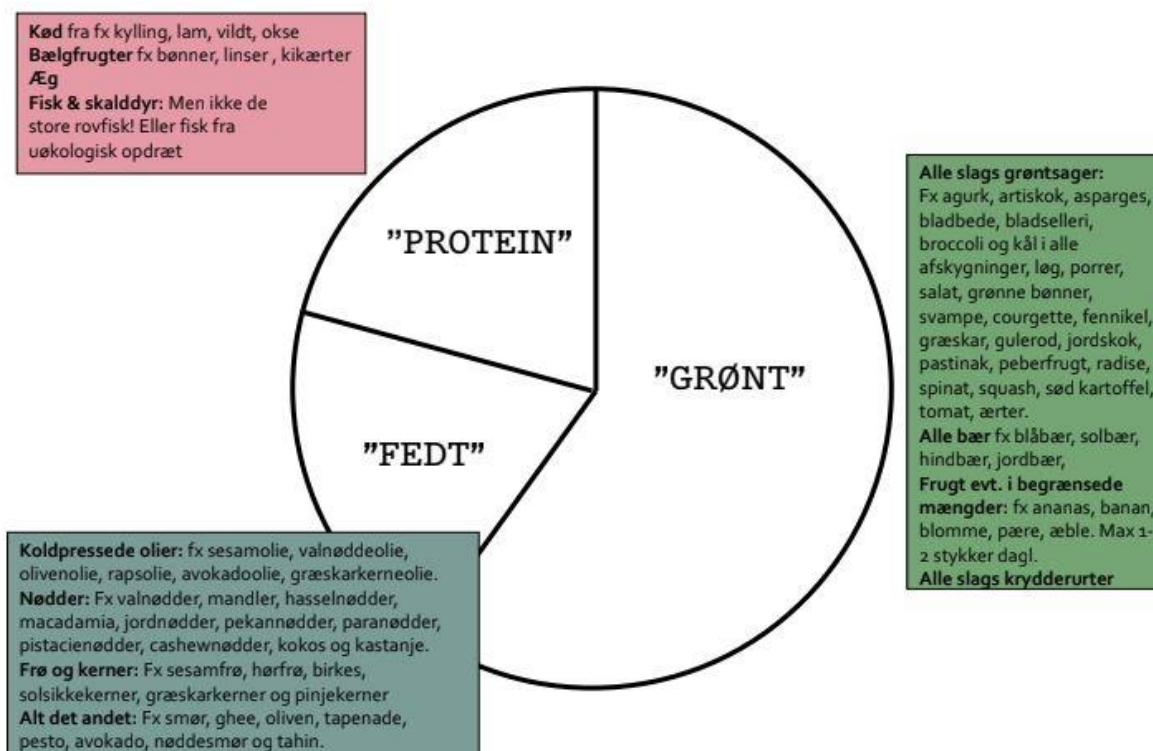
### Kost: måltidsmodel

Kostinterventioner er et af de vigtigste instrumenter, når der kommer til genetablering af insulinfølsomhed hos patienter. I min kostvejledning har jeg valgt K-tallerkenmodel som en basismodel for patientens kost, se Figur 3 K-tallerkenfordeling. Jeg har vejledt patienter i at spise regelmæssigt og efter sæson, hvor dagens kost fordeles mellem tre hovedmåltider og eventuelt et mellemmåltid, og **hvert** måltid sammensættes efter K-tallerken, også et mellemmåltid. Veganer blev opfordret til at spise efter en vegansk variant af K-tallerkenmodel.



Figur 3 K-tallerkenfordeling

Med patienter som er vant til at spise kost lav på stivelsesrige kulhydrater, samt med de svære overvægtige patienter har jeg talt om en mulighed for at droppe fuldkorn/"stivelse" del af tallerken til nogle af dagens måltider og spise efter "Tallerken uden stivelse", se Figur 4 Tallerkenmodel uden stivelse. Dog har jeg anbefalet de stress-ramte patienter at spise alle måltider efter K-tallerkenmodel, idet fuldkorn er en god kilde til den essentielle aminosyre tryptofan, som øger nervecellernes indhold af beroligende transmitterstoffer serotonin og melatonin <sup>63</sup>.



Figur 4 Tallerkenmodel uden stivelse

Med tallerkenmodellen behøves patienten ikke veje maden eller tælle kalorier. Madvarefordelingen i kostgrupper: "stivelse", "grønt", "protein" og "fedt" er defineret i modellen, og måltider sammensættes visuel efter tallerkenmodel.

Når der spises "fedt" efter tallerkenmodel, opnås der en god fordeling af fedtsyre og et højt indtag af omega-3. Omega 3 er en flerumættet fedtsyre, som er kendt for sine antioxidant, anti-inflammatoriske, anti-fedme egenskaber. Forsøg med omega-3 kosttilskud har forbedret insulinfølsomheden hos PCOS-patienter ved at reducere produktionen af anti-inflammatoriske cytokiner, herunder tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) og Interleukin 6 (IL-6), og ved at øge udskillelsen af anti-inflammatorisk adiponectin<sup>64</sup>. Derudover, er der phytoestrogen i frø, såsom sesamfrø, hørfrø, som kan stimulere østrogenreceptorer og kan have en beskyttende effekt i forhold til klimakterielle gener<sup>65, 66</sup>.

Måltidsmodel K- tallerken er fuldstændig fri for lettilgængelige kulhydrater, som hvid ris, korn, hvid pasta eller hvidt brød; alle stivelsesrige kulhydrater /"stivelse" skal komme fra fuldkorn. Indtagelse af lettilgængelige kulhydrater er en velkendt årsag til insulinresistens<sup>67</sup>, og der foreligger evidens for at undgåelse af disse forbedrer insulinfølsomhed<sup>68</sup>. Derudover, viser nyere forskning, at kost med begrænsning af lettilgængelige kulhydrater kan forbedre SHBG, Lutropin (LH), Follikel Stimulerende Hormon (FSH) og forhold mellem de to hos patienter

med PCOS. I samme forsøg blev insulinfølsomhed reetableret hos PCOS-kvinder fulgt af reduktion i androgen produktion, reduktion af fedtmasse og acykliske produktion af østrogener, som stammer fra aromatiseringen af androgen-overskud i fedtvævet <sup>69</sup>.

Raffineret sukker og sødemidler i alle form, såsom slik, kager, sodavand m.m. er ikke en del af K- tallerkenmodel. Fruktose tilsat madvare er en veletableret årsag til insulinresistens, som demonstreret i dyreforsøg <sup>70</sup>. Der foreligger en stigende evidens for forbindelse mellem raffinerede sukker /sødemidler og inflammation, "leaky gut" syndrom, ændringer i tarmmikrobiom, dysbioser, visceral fedme og kroniske inflammatoriske sygdomme <sup>71,72,73,74,75</sup>, så der er en god grund til at gå "all in" og ekskludere disse fra kost.

"Grønt" bestående af bær, grønsager og frugter fylder halvdelen i K-tallerkenmodellen. Alle de patienter som jeg havde mødt i klinikken spiste mindre eller meget mindre grønsager, end angivet i modellen. Dette er nok i overensstemmelse med et gennemsnitligt grøntsagsindtag i Danmark.

"Grønt" er, på samme måde som fuldkorn i "stivelse", en rigtig god kilde til kostfibre - de ufordøjelige kulhydrater. Fibre bidrager til en velfungerende fordøjelse via at supportere tarmperistaltik og fungere som føde til gavnlige tarmbakterier. Som vi har set i afsnittet "Andre teoretiske overvejelser" spiller tarmmikrobiom en vigtig rolle i PCOS-udvikling og kønshormonbalance. Det er især tale om de grove grønsager, såsom rodfrugter, løg- og kålfamilien, som indeholder mange fibre. Løg- og kålfamilien er derudover svovlholdige grønsager, som er særlig vigtige i patientens kost. Disse grønsager leverer cystein, som er nødvendig for velfungerende afgiftning og hormon udskillelse.

Dernæst er "grønt" del af tallerkenmodel fyldt med naturlige antioxidanter og vitaminer, som er nødvendige for at reducere oxidativ stress. Oxidativ stress er en velkendt central patologisk faktor i PCOS og klimakterielle gener, der hæmmer ekspresion og sekretion af SHBG ved at nedregulere Hepatocyt-nukleær faktor 4 alfa (HNF-4 $\alpha$ ) in vitro og fremmer forekomsten af hyperandrogenæmi <sup>76,77</sup>. Flavanoner, flavonoider og resveratol fra "grønt" har antiinflammatoriske og cellebeskyttende virkninger. Denne effekt er bekræftet ved en række forsøg. For eksempel naringenin, som er naturligt flavanon fra grapefrugt og pomelo, har vist at reducere testosteron- og østradiol niveau hos PCOS-kvinder, samt øge koncentration af enzymer, der er involveret i opfangning af reaktive oxygenarter <sup>78</sup>. Nogle andre eksempler på fytokemikaler med insulin-stabiliserende og antiinflammatorisk effekt er quercetin <sup>79</sup>, som

findes især i løg, grønkål, broccoli og andre kål, røde æbler, citrus, persille, kapers samt resrevatol<sup>80</sup>, som findes i vindruer og hindbær.

Et bredt udsnit af krydderier er en del af ”grønt” i tallerkenmodel. Krydderier har mange heldbredmæssig gunstige effekter. Blot for at nævne nogle, har kanel en insulinsignalmodulerende effekt<sup>81</sup>, gurkemeje har en anti-inflammatorisk, antioxidant, østrogen og androgen regulerende og sund tarmmikrobiom fremmende effekter<sup>82,83</sup>, rosmarin har en anti-inflammatorisk, anti-mikrobiel og sund tarmmikrobiom-fremmende effekter<sup>84</sup>.

## Mælk

Antal af videnskabelige forsøg, der undersøger en sammenhæng mellem PCOS og mejeriprodukter, er ekstremt begrænset. Jeg har kun fundet 2 studier, og ingen af dem er hverken randomiserede kontrollerede undersøgelser, eller involverer et tilstrækkeligt stort antal kvinder.

I et tværnsnitsdesignstudie, der involverede 400 iranske kvinder med PCOS, fandt forskere et højere forbrug af mælk med lavt fedtindhold blandt kvinder med PCOS, som selv rapporterede deres indtag<sup>85</sup>.

Fuldfede mejeriprodukter har vist sig at være mere gunstige for fertilitet og PCOS end fedtfattige og fedtfri mejeriprodukter, grundet den positive effekt, som det højere fedtindhold har på blodglukose regulering<sup>86</sup>. Fuldfedtemejeriprodukter i denne undersøgelse blev testet på raske kvinder. Samtidig er der bevis for at disse mejeriprodukter kan have pro-inflammatoriske virkninger for dem, der har mælkeallergi eller intolerance<sup>87</sup>.

Imedens blev der fundet en sammenhæng mellem fedtfattig mælk og en stigning i insulinlignende vækstfaktor 1 (IGF-1), androgen produktion, acne og nedsat insulinfølsomhed<sup>88</sup>.

En 8-ugers diætinterventionsundersøgelse kiggede på virkningen af en diæt med lav stivelse/lavt mælkeindhold på overvægtige kvinder med PCOS<sup>89</sup>. Kvinderne i undersøgelsen oplevede vægttab, forbedret insulinfølsomhed og reduceret testosteron. Disse resultater er signifikante og viser, at begrænsning af fødevarer, der hæver insulin, såsom fedtfattige mejeriprodukter og stivelsesholdige kulhydrater, kan have positive effekter på PCOS-symptomer.

Baseret på eksisterende evidens for mejeriprodukters betydning for PCOS, vil jeg anbefale klienter med PCOS at fjerne drikkemælk i en periode. Med hensyn til patienter med



klimakterielle gener uden allergi og intolerance for mejeriprodukter, vil jeg anbefale at begrænse indtag af drømmælk.

## Kaffe

En dansk systematisk gennemgang og dosis-respons metaanalyse fra 2017 konkluderer, at der sammenhæng mellem kaffe/koffeinindtag og risikoen for spontan abort. Da kaffe er hovedkilden til koffeinforbrug, er det stadig uklart, om sammenhængen mellem kaffe/koffeinforbrug og spontan abort er relateret til de potentielle skadelige virkninger af koffein eller til nogle af de andre bioaktive komponenter i kaffe<sup>90</sup>. Min anbefaling til patienter med PCOS er at eliminere kaffe fra kosten. For patienter med klimakterielle gener er min anbefaling begrænsning af kaffe til to til tre kopper om dagen, hvilket er i overbestemmelse med European Food Safety Authority's (EFSA) anbefalinger<sup>91</sup>.

Når det kommer til koffeinholdige drikkevarer, vil jeg fraråde disse til begge patientgrupper. Koffein forringer insulinfølsomheden, og mens polyfenoliske molekyler i te, kaffe og kakao forstærker virkningerne af insulin, er der ikke samme beskyttende virkning, når man indtager koffeinholdige drikkevarer<sup>92</sup>.

## Alkohol og rygning

Kliniske undersøgelser tyder på, at rygning er forbundet med nedsat fertilitet, oxidativ stress og inflammation<sup>93</sup>. Undersøgelser af ealkoholforbrug - effekt på kvindelig fertilitet giver modstridende resultater<sup>94, 95, 96</sup>, men der er en bred enighed om at alkoholforbrug under graviditet kan være skadelig for fosteret eller den nyfødte, når det indtages på et hvilket som helst tidspunkt under graviditeten, og her er der ingen "sikker grænse"<sup>97</sup>.

Baseret på evidens, vil mine anbefalinger til patienter med PCOS være ryge - og alkohol stop. På basis af evidens for helbredsmæssige konsekvenser vil generelle anbefalinger til patienter med klimakterielle gener være rygestop og moderat alkoholforbrug<sup>98</sup>.

## Kosttilskud

### C+A vitamin

Vitamin C har en stærk antioxidantvirkning da den fjerner peroxy-radikaler og genopretter blandt andet antioxidant-egenskaberne af fedtopløselig vitamin E. I en eksperimental studie på

Wistar-rotter med PCOS har forskerne undersøgt ovariemetaboliske ændringer ved C vitamin administration <sup>99</sup>. De har fundet, at C vitamin spiller en vigtig rolle i regulering af menstruationscyklussen og æggestokkens funktion. C vitamin falder umiddelbart før ægløsning og stiger igen efter temperaturstigning efter ægløsning. Denne observation er i overensstemmelse med optagelsen af askorbinsyre i den præ-ægløsningsfase, hvilket sandsynligvis fremmer korrekt ægløsning. Askorbinsyre stimulerer progesteron og oxytocin produktion, og høje koncentrationer er til stede i corpus luteum <sup>100</sup>. Desuden kan askorbinsyre i æggestokkene være ansvarlig for kollagen-syntese, nødvendig for follikel- og gule legeme vækst, såvel som for post-ovulation reparation af ovarievæv. Svækkelse af disse funktioner kan derimod bidrage til udviklingen af ovariecyster <sup>101</sup>.

### B vitamin herunder inositol

Inositol, herunder myoinositol (MI) og D-chiro inositol (DCI), er vandopløselige B vitaminer, som er involveret i en række biokemiske processer i oocytter, der spiller en rolle i oocytmodning, befrugtning, implantation og post-implantation-udvikling. Derudover, begge inositoler har en rolle i insulinsignalering og hormonsyntese i æggestokkene. De tilgængelige kliniske data tyder på, at MI, DCI kan være gavnlige for at forbedre metaboliske, hormonelle og reproduktive aspekter af PCOS <sup>102,103</sup>.

Inositoler fungerer dog sammen med flere andre B-vitaminer, såsom pyridoxin – B6 vitamin, folsyre – B9 vitamin og pantothen-syre – B5 vitamin)<sup>104</sup>.

B- vitaminer kan nedregulere østrogen overskud i menopause og af den vej lette symptomer. Samtidig kan mangel på vitaminer B12, B6 og B9 være relateret til abnormiteter i homocystein metaboliske processer og kan bidrage til stigninger i homocystein og cysteinkoncentrationer, hvilket kan være skadelig for det vaskulære endotel og hermed fører til hjertekarsygdomme hos kvinder i overgangsalder <sup>105</sup>.

I en sekundær analyse af en perspektivkohorte på 259 kvinder i præ-menopause i USA var et højere indtag af vitamin B2 forbundet med et lavere østradiol niveau, og indtag af B2 og B12 var positivt korreleret med fald i homocystein <sup>106</sup>.

Der er anerkendt sammenhæng mellem forhøjet homocystein og risiko for fosterskader og andre graviditetskomplikationer, <sup>107</sup>. Et review af videnskabelige studier identificerer en statistisk signifikant stigning i homocystein-niveau hos PCOS-kvinder med insulinresistens,

androgen overskud, forhøjede markører for kardiovaskulær risici, og tilbagevendende graviditetstab <sup>108</sup>.

## D vitamin

D-vitamin er et steroidhormon med progesteronlignende aktivitet. Der foreligger evidens for at D-vitamin understøtter graviditet startet fra lutealfase. Calcitriol (den aktive form af D-vitamin) bidrager til forberedelse af endometriet og gør den mere modtageligt. Desuden, understøtter calcitriol implantationsprocess og graviditetsforløb gennem forskellige processer, som ligner dem, der anvendes af progesteron <sup>109</sup>. D vitaminmangel ses som en almindelig komplikation ved PCOS <sup>110</sup>.

En stigende mængde videnskabelige artikler tyder på, at D vitamin-mangel spiller en rolle i insulinresistens, inflammation, dyslipidæmi, nedsat fertilitet og dårlig mental sundhed, som er jo netop kliniske og metaboliske fænomener ved PCOS. I en række videnskabelige studier var D vitamin niveau negativt korreleret med serum androgen niveau, insulin resistens og kropsfedtmasse, og positiv korreleret med mental sundhed af PCOS-patienter <sup>110, 111, 112, 113, 114, 115</sup>.

En metaanalyse foretaget i 2020 vedrørende 11 undersøgelser havde til formål at evaluere effekten af D-vitamintilskud på 483 kvinder med PCOS. Resultaterne viste ikke positiv effekt på BMI, triglycerider niveauer eller high densitet lipoprotein (HDLP).. Samtidig data fra tilgængelige randomiserede kontrollerede forsøg på D vitamin konkluderer, at tilskud kan reducere insulinresistens og hyperandrogenisme hos patienter med PCOS <sup>116</sup>.

Kvinder i overgangsalder har også været af særlig interesse for forskerne, da de har en høj forekomst af sygdomme relateret til D vitamin, blandt andet muskulær-skeletale sygdomme, ændringer i D vitamin metabolisme, såsom nedsat hudsyntese af D vitamin, samt ændringer i kropssammensætning relateret til D vitamin status og fysiologi. Studier har vist, at D vitamin tilskud kan normalisere parathyreoidea hormoner og knoglemarkører, og for kvinder med serum 25(OH)D niveau under 10 ng/ml kan tilskud forbedre knoglemineraltætheden. Sammenlignet med placebo kan tilskud af D vitamin reducere risiko for metabolisk syndrom, hypertriglyceridæmi og hypoglykæmi hos kvinder i overgangsalder <sup>117, 118</sup>.

## Zink

Zink er et essentielt spormineral, der spiller en afgørende rolle i mere end 100 enzymatiske reaktioner og en del af omkring 3000 proteiner.

Zink er særdeles vigtig for opretholdelse af insulinfølsomhed, den aktiverer nøglemolekyler, der er involveret i celledatering og blodglukosestabilisering. Zink regulerer også insulinreceptorer, forlænger insulinets virkning og fremmer sunde lipidprofiler. Zink og kobber er antagonist, og overskud af kobber kan skabe oxidativ stress, som er en faktor i opståen og progressionen af insulinresistens <sup>119</sup>.

Østrogen virker via to grupper receptorer - Alpha (ER $\alpha$ ) and Beta (ER $\beta$ ) som sidder på cellekernens membran, hvor zink er nødvendig for aktivering af begge typer østrogenreceptorer <sup>120</sup>. Zinkens roller for oogenesis og befrugtning er ligeledes velkendt <sup>121</sup>.

I en case-kontrolstudie med 60 kvinder med PCOS mellem 20-40 år undersøgte forskere serumzinkkoncentrationerne. De rapporterede en signifikant lav koncentration af serumzink (og serumselen) hos kvinder med PCOS sammenlignet med kontroller (81,3  $\mu\text{g/dL}$  vs. 108,3  $\mu\text{g/dL}$ ;  $p = 0,022$ )<sup>122</sup>.

Adskillige undersøgelser rapporterede en positiv indvirkning af zinktilskud på de metaboliske og endokrine manifestationer af PCOS via dets antiinflammatoriske og antioxidanter egenskaber <sup>123, 124, 125</sup>.

I en randomiseret placebokontrolleret dobbeltblind studie af zinktilskud effekt var kvinder med PCOS (n=52, 18-40 år) blevet opdelt i to grupper. Behandlingsgruppe modtog et tilskud på 220 mg zinksulfat (indeholdende 50 mg elementært zink) dagligt i 8 uger. Sammenlignet med placebo resulterede zinktilskud hos kvinder med PCOS i en reduktion i fastende plasmaglukose, seruminsulin, serumtriglycerider, især Very Low Density Lipoproteiner (VLDL), og i en stigning i insulinfølsomhed <sup>123</sup>.

En anden randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindt studie med kvinder med PCOS (n=48; 18-40 år) konkluderer at zinksulfattilskud (50 mg elementært zink) reducerede histisme og alopeci signifikant, samt reducerede koncentrationer af malondialdehyd (MDA), hvilket er en velkendt markør for oxidativ stress <sup>124</sup>.

## Selen

Selen er et essentielt spormineral, som er nødvendig for mange biologiske metaboliske funktioner, herunder kulhydrat- og fedtmetabolisme <sup>126</sup>, og er kendt for sine mærkværdige antiinflammatoriske og antioxidant egenskaber <sup>127</sup>.

Et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie blev udført blandt 66 kvinder med PCOS i alderen 18-45 år, som blev tilfældigt behandlet med enten 200 µg/d selen eller placebo i 12 uger. Resultaterne viste, at selentilskud reducerede cirkulerende asymmetrisk dimethylarginin (ADMA), som er forbundet med kardiovaskulær, metabolisk og hormonel status, samt reducerede totale testosteronkoncentrationer hos kvinder med PCOS <sup>128</sup>.

Dette fund blev bekræftet af en anden undersøgelse udført på 64 kvinder med PCOS i alderen 18-40 år, som fik 200 µg/d selen i 8 uger. I denne undersøgelse blev der rapporteret signifikante fald i hirsutisme, serum dehydroepiandrosteron (DHEA), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) og MDA <sup>126</sup>.

## Magnesium

Magnesium (Mg) er den næst hyppigste intracellulære mineral hos mennesker, og den spiller en kritisk rolle i insulinmetabolisme og blodglukoseregulering. En systematisk review og metaanalyse konkluderer, at Mg koncentrationer ser ud til at være faldet hos overvægtige kvinder med PCOS <sup>129</sup>. En anden review af videnskabelige artikler og epidemiologiske analytiske undersøgelser konkluderer, at en større sandsynlighed for lavere Mg koncentrationer i serum forklares med nedsat indtag af Mg-rige fødevarer hos PCOS-kvinder<sup>130</sup>.

Resultater af et randomiseret kontrolleret forsøg og en tværsnitanalyse fra 2021 tyder på, at lavere serummagnesium er forbundet med forværret insulinresistens og højere testosteronniveauer blandt kvinder med PCOS <sup>131</sup>.

En nylig undersøgelse rapporterer en signifikant hormonel effekt af magnesiumtilskud hos kvinder med PCOS <sup>132</sup>. Farsinejad-Marj et al. gennemførte en undersøgelse af 60 kvinder med PCOS i 20-45-årsalderen. Efter indtagelse af 250 mg magnesiumtilskud i 8 uger blev der rapporteret om adskillige kliniske og metaboliske forbedringer i patologier af PCOS. Der var fald i Body Mass Index (BMI) og serumtestosteronkoncentrationer, samt en stigning i koncentrationerne af serum DHEA og LH. Imidlertid fandt disse efterforskere ingen effekt af magnesiumtilskud på glykæmisk kontrol eller serumlipider hos kvinder med PCOS.

Effekten af samtidig administration af magnesium (250 mg magnesiumoxid) og zink (220 mg zinksulfat) i 12 uger på de metaboliske egenskaber ved PCOS blev evalueret i en randomiseret, dobbeltblind, placebokontrolleret undersøgelse<sup>133</sup>. Denne undersøgelse blev udført på 60 kvinder med PCOS i alderen 18-40 år og viste et signifikant fald i hs-CRP-koncentrationer, en signifikant stigning i plasma total antioxidant kapacitet (plasma- TAC), samt nedregulering af genekspressionen af interleukin-1 og tumornekrosefaktor- $\alpha$ .

Sammenfattet, er der veldokumenteret sammenhæng mellem lave Mg serumkoncentrationer og insulinresistens, samt evidens for at højere koncentrationer af serum Mg afhjælper PCOS symptomer.

Adskillige ændringer af Mg metabolisme er blevet rapporteret med aldring, herunder nedsat Mg indtag, nedsat Mg absorption i tarmen, samt nyre-Mg-svind. Samtidig er selv milde underskud af Mg associeret med søvnforstyrrelser, hyperemotionalitet og kognitive lidelse<sup>134</sup>.

#### Medicin:

Jeg har fået informationer om patientens medicinering fra lægen. Denne information har jeg brugt til eventuel justering af mine standardbehandlingsprotokoller. Jeg har især været interesseret i medicinens mulige påvirkning af vitamin- og mineralstatus, for eksempel hos patienter behandlet med Metformin (diabetes 2 medicin) har jeg været opmærksom på øget risici for B-12 og B-6 vitaminmangel. Ved medicinering i forbindelse med nyresygdomme, udviste jeg forsigtighed med magnesium i højere doser. Derudover, var jeg opmærksom på patientens aktuelle antibiotika forbrug, som kan ændre tarmens mikrobiom og af den vej påvirke insulinfølsomhed, herunder PCOS og klimakterielle gener. Ved aktuel antibiotika indtag blev patienter anbefalet probiotika kosttilskud. Jeg har været opmærksom på anden medicin der kan fremme insulinresistens, såsom anabole steroider, psykofarmaka, statiner, glukokortikoider, tamoxifen (selektiv østrogenreceptormodulator) og østrogener. Så her måtte patienter være indstillet på, at genetablering af insulinfølsomhed kunne tage længere tid.

### Non-kost interventioner målrettet insulin og kortisol regulering

#### Søvn

Søvnmangel kan udløse insulinresistens, og det er ikke kun tale om ekstrem søvnmangel. Allerede ved under 7 timers søvn i døgnet har kvinder en signifikant forekomst af insulinresistens<sup>135</sup>. Sammenhæng mellem utilstrækkelig søvn-varighed / kvalitet og risici for

udvikling insulinresistens og fedme er veldokumenteret <sup>136, 137</sup>. Der er også en stigende mængde bevis for, at søvnforstyrrelser nedsætter kvindelig reproduktion <sup>138</sup>.

En gennemgang af evidens for krydsslink mellem søvn og sundhed fra 2019 konkluderer, at kort søvnvarighed og søvnforstyrrelser kan føre til kronisk systemisk lavgradsinflammation. Association mellem søvnmangel og systemisk inflammation ser ud til at være stærkere hos kvinder i forhold til mænd <sup>139</sup>.

Samtidig viser en række undersøgelser, at søvnforstyrrelses forekomst er højere hos kvinder med PCOS og klimakterielle gener.

Hypigheden af søvnapnø ser ud til at være øget hos kvinder med PCOS, dog har de fleste undersøgelser indtil videre kun inkluderet svær overvægtige kvinder med PCOS <sup>140</sup>.

Hos kvinder i overgangsalder er mulige årsager til søvnforstyrrelser, at de vasomotoriske symptomer (hedeture og svedeture), ovariehormonforandringer, rastløse ben syndrom, søvnapnø <sup>141</sup>.

Sammenfattet, insulinresistens kan føre til søvnforstyrrelser som søvnapnø og vasomotoriske symptomer, samtidig med at forstyrret søvn kan føre til forværring af insulinresistens, oxidativ stress og aktivering af sympatisk nervesystem <sup>142,143</sup>.

Der kan derfor forventes en forbedring af søvnkvalitet ved genetablering af et normalt insulinrespons, men der skal samtidig vejledes omkring opretholdelse af god søvn, herunder skal der eventuelt vejledes i stress-håndtering, da disse er tæt forbudne.

### Meditation, mindfulness

En systematisk gennemgang og metaanalyse af randomiserede kontrollerede studier fra 2018 konkluderer, at der er evidens for, at mindfulness-meditation interventioner signifikant forbedrer søvnkvalitet <sup>144</sup>. I en kritisk gennemgang af videnskabelige artikler fra 2021 har efterforskerne samlet aktuel viden om effekt af mindfulness og meditation på stress og har konkluderet, at der er signifikant bevis for, at mindfulness og meditation er effektive til at mindske stress <sup>145</sup>.

### Motion

Samlet set udfører motion mange beskyttende og forebyggende effekter på helbred, såsom forbedringer i hukommelse, kognition, søvn og humør, reduktion af stress, angst og neuro-

inflammation, samt reduktion af insulinresistens via aktivering er GLUT 4 insulinfølsomme receptorer<sup>146, 68</sup>.

## **Menneskekundskabsovervejelser**

Forkortet konsultationstid og brug af standard behandlingsprotokol begrænsede mine muligheder for at behandle mennesket og ikke sygdom. Dog lykkedes det mig i løbet af inddelende konsultationer at lægge mærke til klientens vejtrækning. Her har jeg bedt klienten om at trække vejret dybt og mærke forskel. Derudover, fik jeg tilbudt alle klienter at sende mig ugentlige opdateringer på sms. Den klient, som benyttede sig af dette tilbud, overholdt den aftalte handlingsplan 100 % og opnåede langt den største symptomforbedring. Jeg har fået spurgt klienterne om, hvad der får dem til at stresses af og brugt deres svar til at inkludere denne afslappende aktivitet i klientens handlingsplan. For mange klienter førte det til, at de huskede denne aktivitet i hverdagen.

## **Kvantitativ og kvalitativ analyse af terapiforløb**

Ud af de 24 patienter som blevet henvist af en speciallæge i gynækologi, har 16 patienter booket tid til ernæringsterapeutisk konsultation hos mig. Inden konsultationerne har patienterne udfyldt kostskema og informationer omkring eventuelt brug af kosttilskud, samt informationer om afprøvede kostretninger. I løbet af den indledende konsultation har jeg vejledt patienter i en standard behandlingsprotokol, som jeg har udarbejdet på basis af afsnittet ”Teoretiske overvejelser”. Behandlingsprotokol blev justeret ganske lidt på basis af informationer indhentet hos patienter i løbet af den indledende samtale. Hver patient fik udleveret handout med K-tallerken model, en handout om insulinresistens samt en handlingsplan. Derudover fik nogle patienter handouts med vejledning omkring skift til sukkerfri og mælkefri kost, samt inspiration til måltider efter K-tallerkenmodel.

10 patienter gennemførte både den indledende og den opfølgende konsultation og havde udfyldt MSQ-skemaet to gange, første gang inden den indledende konsultation og anden gang inden den opfølgende konsultation. Dette har givet mulighed for at trække symptomforbedring, defineret som forskel mellem MSQ score 1 (MSQ score inden indledende konsultation) og MSQ score 2 (MSQ score inden opfølgende konsultation). Disse 10 patienter er medtaget i en kvantitativ analyse af symptomforbedring. Resultaterne er præsenteret i Figur 5 Kvantitativ analyse af terapiforløb baseret på MSQ skemaer.



Nr	Klient ID	Patientgruppe	Ændring IMSQ symptomscore																		
			MSQ score 1	MSQ score 2	Symptomforbedring, %	Hovedet	Øjne	Ører	Næse	Mund og svælg	Hud	Hjerte	Lunger	Fordøjelse	Muskler og led	Vægt	Energi	Tanketsindsomhed	Følelse	Øvrigt	Kun for kvinder
1	S5	Menopause	98	63	36%	-3	-1	-4	0	-1	-3	0	-6	-1	-6	-1	-2	-4	-1	0	-1
2	S16	Menopause	77	62	19%	-1	0	0	-2	0	-2	-1	-1	-6	0	0	-1	0	0	0	-1
3	S22	Menopause	72	51	29%	-1	0	-2	0	0	-2	-1	0	-5	-2	0	-2	-2	-2	0	-2
4	S21	Menopause	77	70	9%	-1	0	0	0	0	0	0	0	-4	0	0	-1	-1	0	0	0
5	S3	PCOS	95	29	69%	-1	0	1	-2	-1	-4	-4	-4	-8	-6	-3	-7	-6	-7	0	-3
6	S11	PCOS	12	4	67%	-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	S13	PCOS	16	11	31%	-2	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	-2	0	0	0	0	0
8	S18	PCOS	35	15	57%	-1	-1	-1	-1	0	-1	-1	-1	-3	-3	0	-4	0	0	0	-2
9	S7	PCOS	60	30	50%	-1	0	-1	0	0	-1	0	0	-1	-1	-4	-5	0	0	0	-4
10	S8	PCOS, overvægt	72	17	76%	0	-1	-1	-3	-4	0	-3	-9	-6	-1	-4	-2	-4	-6	-8	-8
<b>Gennemsnit for patientgruppe "Menopause"</b>			<b>81</b>	<b>62</b>	<b>23%</b>	<b>-2</b>	<b>-0</b>	<b>-2</b>	<b>-1</b>	<b>-0</b>	<b>-2</b>	<b>-1</b>	<b>-2</b>	<b>-4</b>	<b>-2</b>	<b>-0</b>	<b>-2</b>	<b>-2</b>	<b>-1</b>	<b>0</b>	<b>-1</b>
<b>Gennemsnit for patientgruppe "PCOS"</b>			<b>48</b>	<b>18</b>	<b>58%</b>	<b>-2</b>	<b>-0</b>	<b>-0</b>	<b>-1</b>	<b>-1</b>	<b>-2</b>	<b>-1</b>	<b>-1</b>	<b>-4</b>	<b>-3</b>	<b>-1</b>	<b>-3</b>	<b>-2</b>	<b>-2</b>	<b>-1</b>	<b>-3</b>
<b>Total Gennemsnit</b>			<b>61</b>	<b>35</b>	<b>44%</b>	<b>-2</b>	<b>0</b>	<b>-1</b>	<b>-1</b>	<b>-1</b>	<b>-2</b>	<b>-1</b>	<b>-2</b>	<b>-4</b>	<b>-2</b>	<b>-1</b>	<b>-3</b>	<b>-2</b>	<b>-1</b>	<b>-1</b>	<b>-1</b>

Figur 5 Kvantitativ analyse af terapiforløb baseret på MSQ skemaer

Figur 5 illustrerer ændringer i MSQ symptomscore, fordelt på de forskellige symptomgrupper. Jeg har defineret ændring i symptomscore på ”- 2” som ”moderat” forbedring, og ændringer i symptomscore på ”- 3” og ”- 4” eller højere som ”væsentlig” forbedring.

Som det kan ses i tabellen, er en gennemsnitlig symptomforbedring hos patienter 44%, hvor symptomforbedring for PCOS-patienter er højest og er på hele 58% hvorimod 23% symptomforbedring i patientgruppe ”Menopause”. Patienter med klimakterielle gener ser ud til at opleve egne symptomer som sværere / mere generende i forhold til kvinder med PCOS, da gennemsnit ”MSQ score 1” for patientgruppe ”Menopause” er 81 i forhold til 48 for patientgruppe ”PCOS”.

Når vi kigger på de forskellige symptomgrupper, ser vi, at den største symptomlindring sker i symptomgruppe ”Fordøjelse”. Her er gennemsnitlig ændring i symptomscore ”- 4”/væsentlig for begge patientgrupper. Dernæst er symptomgruppe ”Energi” med gennemsnitlig ændring i symptomscore på ”- 3”/væsentlig for kvinder med PCOS og ”- 2”/moderat for patienter med klimakterielle gener. Forbedringer i symptomgruppe ”Kun for kvinder”, som inkluderer symptomer relaterede direkte til PCOS og klimakteriet, såsom præmenstruelle gener, menstruationskramper, svære og uregelmæssige menstruationer, hedeture, klimakterielle gener er væsentlige for ”PCOS”- gruppen (gennemsnitlig symptomscore ændring er ”- 3”). Symptomforbedring for kvinder i overgangsalder i samme symptomgruppe er moderat med symptomscoreændring på ”- 2”. Derudover, har patientgruppe ”PCOS” oplevet en væsentlig symptomforbedring i kategori ”Muskler og led”. Denne symptomgruppe indeholder symptomer som ømhed og smerter i led og muskler, stivhed eller begrænset bevægelighed og følelse af svaghed og træthed i muskler.

Der er en stor forskel i effekt af vejledningen hos de forskellige patienter. Således i patientgruppe ”Menopause” er den største symptomforbedring på 36%, og den laveste er på 9%. Ligeledes, varierer resultater for kvinder med PCOS. Her er det bedste resultat 76 % symptomforbedring og det laveste er på 31 %. I Figur 6 Kvalitativ analyse af terapiforløb. nedenfor har jeg opsummeret patienternes individuelle opnåede resultater.

Klient ID	Patientgruppe	MSQ score 1	MSQ score 2	Symptomforbedring, %	Opnået effekt, som registreret i MSQ skemaer og oplyst af klienten til opfølgende konsultation	Klientens overholdelse af behandlingsprotokol og andre henrettninger
S5	Menopause	98	63	36%	Bedre søvn, væsentlig forbedring af stress.	Klient er sygmeldt med stress, er i stress behandling. Nedtrapning af kaffe, sukker, mælk, alkohol. Positiv ændring: større lyst til grønsager, mindre sukkertrang.
S16	Menopause	77	62	19%	<u>Mindre:</u> hovedpine, stoppet næse, forstoppelse.	Mistet smagsans efter traume på hjernestammen. Nedtrappet i sukker, overholdt mælkefri.
S22	Menopause	72	51	29%	<u>Mindre:</u> migræne, kløen i ørene, acne og rødme i ansigt, følelse af oppustethed, hedeture, angst. <u>Bedre:</u> koncentration.	Overholdt mælkefri, nedtrappet i sukker. Efter klientens egen udsagn: interesse for madlavning er seiget; blevet bedre til at mærke hvad forskellig mad gør ved kroppen.
S21	Menopause	77	70	9%	Følelse af oppustethed efter måltid forsvandt, bedre hukommelse, mindre svimmelhed.	Overholdt mælkefri. Klient fik en modificeret handlingsplan med elimination af rugbrød og ost, dette blev overholdt.
S3	PCOS	95	29	69%	<u>Mindre:</u> hovedpine, unormal stærk sved, forstoppelse, behov for mad og drikke, apati og hyperaktivitet, humørsvingninger og depression. <u>Meget mindre:</u> følelse af svaghed og træthed i led, træthed og rastløshed, angst og irritation. <u>Forsvundne symptomer:</u> ildebefindende, diarrea, følelse af oppustet mave, luft, mavepine, søvnbesvær, uregelmæssige og hamrende hjerteslag, ømhed og smerte i muskler og led, tvangspisning. <u>Bedre:</u> hukommelse, koncentration og fysisk koordination.	Overholdt ryger- kaffe- og mælkefri.
S11	PCOS	12	4	67%	<u>Forsvundne symptomer:</u> forstoppelse, tarmpine, hovedpine. Nyt symptom: <u>uregelmæssig afføring</u>	Overholdt kaffe-, mælke- og alkoholfri.
S13	PCOS	16	11	31%	<u>Mindre:</u> svimmelhed, hovedpine, ildebefindende, angst. <u>Vægttab</u> 4 kg på 3 uger.	Nedtrappet kaffe og sukker.
S18	PCOS	35	15	57%	<u>Meget mere:</u> energi. <u>Mindre:</u> menstruationskramper, træt om morgenen, hovedpine, søvnbesvær. <u>Meget mindre:</u> smerte i muskler. <u>Forsvundne symptomer:</u> tågesyn, ringen i ører, forstoppelse, følelse af oppustethed, mavepine.	Nedtrappet kaffe, sukker og alkohol.
S7	PCOS, graviditetssønske lav stofskifte	60	30	50%	<u>Menstruation:</u> fik menstruation for første gang siden 18 år gammel (klient er 30 år gammel nu). Meget bedre: humør, energi, hukommelse, koncentration. Meget mindre: angst.	Klient har i forvejen spist ret fornuftigt og afprøvede forskellige eliminationsdiæter. Klient vurderer selv at brug af K-tallerkenmodel gjorde en stor forskel da madlavning blevet mere overskueligt, og klient fik energi og tid til at genoptage meditation.
S8	PCOS, overvægt	72	17	76%	<u>Menstruationer:</u> kom i rytme, blevet væsentlig mindre kraftige, menstrationsvarighed er forkortet fra 12 til 6 dage. <u>Vægttab:</u> 12 kg på 3 måneder. <u>Forsvundne symptomer:</u> væske i fødder og øjner, ringen i ørerne, stoppet næse, svær slim i halsen, svær rødmen i ansigt, stakåndethed, alle symptomer for fordøjelse (hyppige forstoppelser, svær halsbrand, mavepine), svær ømhed og smerter i led, hyperaktivitet og rastløshed, dårlig hukommelse, angst, irritation, tissetrang. <u>Mindre eller meget mindre:</u> ømhed i muskler, svingende humør, hyppige forkølelser.	Meget motiverede klient, behandlingsprotokol er overholdt 100%. Den eneste klient som tog imod "sms- tilbud". Overholdt kaffe-, mælke- og sukkerfri, implementeret "puls-snacks" .

Figur 6 Kvalitativ analyse af terapiforløb.

## Diskussion

Alle klienter, som gennemførte 2 ernæringsterapeutiske konsultationer havde oplevet symptomforbedring. Motivation og overholdelse af den aftalte handlingsplan har været stærkt varierende blandt patienter, og effekt af konsultationer er tilsvarende. Dog var der ikke altid korrelation mellem højere motivation og opnåede resultater. Hos nogle klienter kunne mindre effekt forklares med et mere kompliceret symptombillede. Disse patienter kunne formentlig opnå en større effekt ved et længere terapiforløb.

## Konklusion

Epidemiologiske undersøgelser og store kliniske forsøg har identificeret en række potentielle kost- og livsstil afledte inflammatoriske komponenter involveret i patogenesen af PCOS og klimakterielle problematikker. Blandt dem er hyperinsulinæmi, insulinresistens, hyperandrogenisme og andre hormonelle ubalancer samt et lavt inflammationsniveau. Disse inflammatoriske faktorer er derudover forbundet med højere risici for en række forskellige kroniske inflammatoriske sygdomme hos de to patientgrupper, blandt andet diabetes mellitus, hjertekarsygdomme, gigt, NAFLD samt nedsat livskvalitet hos patienter.

Anerkendelsen af en robust sammenhæng mellem kost, livsstil og sundhedsmæssige risici hos disse patientgrupper taler for etablering af et samarbejde mellem læger og ernæringsterapeuter med et formål om at forebygge og forbedre symptomer hos patienter.

Et forsøg med ernæringsterapeutisk vejledning af patienter henvist af en speciallæge i gynækologi, har demonstreret, at symptombilledet kan i en moderat grad forbedres hos de fleste patienter, og i væsentlig grad forbedres hos nogle patienter, herunder især hos patienter med PCOS. Jeg håber på, at disse resultater vil inspirere flere læger til at samarbejde med ernæringsterapeuter omkring behandling af patienter med PCOS og klimakterielle gener og ikke udelukkende anvende farmakologiske behandlinger af disse patientgrupper.

## Referenceliste

- 1 <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/gynaekologi/tilstande-og-sygdomme/ovrigt-sygdomme/pcos/>
- 2 Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, Lizneva D, Natterson-Horowitz B, Teede HJ, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Aug 11;2:16057. doi: 10.1038/nrdp.2016.57. PMID: 27510637.
- 3 National klinisk retningslinje om polycystisk ovariesyndrom (PCOS), <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2014/nkr-polycystisk-ovariesyndrom---diagnostik-og-risikovurdering>
- 4 <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/kvindesygdomme/sygdomme/hormonbehandling/overgangsalderen/>
- 5 Santoro N. Symptoms of menopause: hot flushes. *Clin Obstet Gynecol*. 2008 Sep;51(3):539-48. doi: 10.1097/GRF.0b013e31818093f6. PMID: 18677148.
- 6 [https://netdoktor.dk/sunderaad/fakta/overgangsalder/symptomer\\_i\\_overgangsalder.htm](https://netdoktor.dk/sunderaad/fakta/overgangsalder/symptomer_i_overgangsalder.htm)
- 7 Otto-Buczowska E, Grzyb K, Jainta N. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the accompanying disorders of glucose homeostasis among girls at the time of puberty. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2018;24(1):40-44. doi: 10.18544/PEDM-24.01.0101. PMID: 30083660.
- 8 Talbot EO, Zborowski JV, Rager JR, Boudreaux MY, Edmundowicz DA, Guzik DS. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Nov;89(11):5454-61. doi: 10.1210/jc.2003-032237. PMID: 15531497.
- 9 Sprung VS, Atkinson G, Cuthbertson DJ, Pugh CJ, Aziz N, Green DJ, Cable NT, Jones H. Endothelial function measured using flow-mediated dilation in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of the observational studies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Mar;78(3):438-46. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04490.x. PMID: 22775449.
- 10 Meyer ML, Malek AM, Wild RA, Korytkowski MT, Talbot EO. Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012 Mar-Apr;18(2):112-26. doi: 10.1093/humupd/dmr046. Epub 2011 Nov 22. PMID: 22108382; PMCID: PMC3383099.
- 11 Chen MJ, Ho HN. Hepatic manifestations of women with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016 Nov;37:119-128. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.03.003. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27107966.
- 12 Jones H, Sprung VS, Pugh CJ, Daousi C, Irwin A, Aziz N, Adams VL, Thomas EL, Bell JD, Kemp GJ, Cuthbertson DJ. Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism is characterized by an increased risk of hepatic steatosis compared to nonhyperandrogenic PCOS phenotypes and healthy controls, independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Oct;97(10):3709-16. doi: 10.1210/jc.2012-1382. Epub 2012 Jul 26. PMID: 22837189.
- 13 Zhang J, Bao Y, Zhou X, Zheng L. Polycystic ovary syndrome and mitochondrial dysfunction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019 Aug 16;17(1):67. doi: 10.1186/s12958-019-0509-4. PMID: 31420039; PMCID: PMC6698037.
- 14 Zeng X, Huang Q, Long SL, Zhong Q, Mo Z. Mitochondrial Dysfunction in Polycystic Ovary Syndrome. *DNA Cell Biol*. 2020 Aug;39(8):1401-1409. doi: 10.1089/dna.2019.5172. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32077751.
- 15 <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/gynaekologi/tilstande-og-sygdomme/diverse/klimakteriet/>

---

16 Adam TC, Hasson RE, Ventura EE, Toledo-Corral C, Le KA, Mahurkar S, Lane CJ, Weigensberg MJ, Goran MI. Cortisol is negatively associated with insulin sensitivity in overweight Latino youth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Oct;95(10):4729-35. doi: 10.1210/jc.2010-0322. Epub 2010 Jul 21. PMID: 20660036; PMCID: PMC3050109.

17 Morais JBS, Severo JS, Beserra JB, de Oiveira ARS, Cruz KJC, de Sousa Melo SR, do Nascimento GVR, de Macedo GFS, do Nascimento Marreiro D. Association Between Cortisol, Insulin Resistance and Zinc in Obesity: a Mini-Review. *Biol Trace Elem Res.* 2019 Oct;191(2):323-330. doi: 10.1007/s12011-018-1629-y. Epub 2019 Jan 7. PMID: 30617901.

18 Weigensberg MJ, Toledo-Corral CM, Goran MI. Association between the metabolic syndrome and serum cortisol in overweight Latino youth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Apr;93(4):1372-8. doi: 10.1210/jc.2007-2309. Epub 2008 Feb 5. PMID: 18252788; PMCID: PMC2291493.

19 Ezech U, Ezech C, Pisarska MD, Azziz R. Menstrual dysfunction in polycystic ovary syndrome: association with dynamic state insulin resistance rather than hyperandrogenism. *Fertil Steril.* 2021 Jun;115(6):1557-1568. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.015. Epub 2021 Feb 15. PMID: 33602559.

20 Baptiste CG, Battista MC, Trottier A, Baillargeon JP. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010 Oct;122(1-3):42-52. doi: 10.1016/j.jsbmb.2009.12.010. Epub 2009 Dec 28. PMID: 20036327; PMCID: PMC3846536.

21 Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 2007 Aug 25;370(9588):685-97. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61345-2. PMID: 17720020.

22 National klinisk retningslinje for polycystisk ovariesyndrom – diagnostik og risikovurdering: Quick guide [https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2014/NKR-PCOS/Quick-Guide-polycystisk-ovariesyndrom.ashx?sc\\_lang=da&hash=C87B8B22D229C84C862088F5BFC71BF8](https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2014/NKR-PCOS/Quick-Guide-polycystisk-ovariesyndrom.ashx?sc_lang=da&hash=C87B8B22D229C84C862088F5BFC71BF8)

23 Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1996 Aug 29;335(9):617-23. doi: 10.1056/NEJM199608293350902. PMID: 8687515.

24 Ding H, Zhang J, Zhang F, Zhang S, Chen X, Liang W, Xie Q. Resistance to the Insulin and Elevated Level of Androgen: A Major Cause of Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Oct 20;12:741764. doi: 10.3389/fendo.2021.741764. PMID: 34745009; PMCID: PMC8564180.

25 Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev.* 2016 Oct;37(5):467-520. doi: 10.1210/er.2015-1104. Epub 2016 Jul 26. PMID: 27459230; PMCID: PMC5045492.

26 Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, Calik-Ksepka A, Smolarczyk K, Duszewska AM, Smolarczyk R, Meczekalski B. Chronic Low Grade Inflammation in Pathogenesis of PCOS. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 6;22(7):3789. doi: 10.3390/ijms22073789. PMID: 33917519; PMCID: PMC8038770.

27 Mawet M, Potorac I, Beckers A, Kridelka F, Pintiaux A. Comment j'explore...une hyperandrogénie dans un contexte d'insulinorésistance. Un exemple basé sur le syndrome HAIR-AN [How to explore... hyperandrogenism associated with insulin resistance ? An example based on the HAIR-AN syndrome.]. *Rev Med Liege.* 2021 Dec;76(12):890-895. French. PMID: 34881834.

28 Hernández-Jiménez JL, Barrera D, Espinoza-Simón E, González J, Ortíz-Hernández R, Escobar L, Echeverría O, Torres-Ramírez N. Polycystic ovarian syndrome: signs and feedback effects of hyperandrogenism and insulin resistance. *Gynecol Endocrinol.* 2022 Jan;38(1):2-9. doi: 10.1080/09513590.2021.2003326. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34787028.

---

29 Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012 Dec;33(6):981-1030. doi: 10.1210/er.2011-1034. Epub 2012 Oct 12. PMID: 23065822; PMCID: PMC5393155.

30 Malini NA, Roy GK. Influence of Insulin on LH, Testosterone and SHBG in various PCOS Categories based on the Mode of Secretion of LH in relation to FSH Levels. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2021 Jul-Sep;17(3):313-318. doi: 10.4183/aeb.2021.313. PMID: 35342460; PMCID: PMC8919493.

31 Deswal R, Yadav A, Dang AS. Sex hormone binding globulin - an important biomarker for predicting PCOS risk: A systematic review and meta-analysis. *Syst Biol Reprod Med.* 2018 Feb;64(1):12-24. doi: 10.1080/19396368.2017.1410591. Epub 2017 Dec 11. PMID: 29227165.

32 Zhu JL, Chen Z, Feng WJ, Long SL, Mo ZC. Sex hormone-binding globulin and polycystic ovary syndrome. *Clin Chim Acta.* 2019 Dec;499:142-148. doi: 10.1016/j.cca.2019.09.010. Epub 2019 Sep 13. PMID: 31525346.

33 Kamenov Z, Gateva A. Inositols in PCOS. *Molecules.* 2020 Nov 27;25(23):5566. doi: 10.3390/molecules25235566. PMID: 33260918; PMCID: PMC7729761.

34 Fica S, Albu A, Constantin M, Dobri GA. Insulin resistance and fertility in polycystic ovary syndrome. *J Med Life.* 2008 Oct-Dec;1(4):415-22. PMID: 20108521; PMCID: PMC3018970.

35 <https://pri.m.dk/Sider/19284.aspx>

36 <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/kvindesygdomme/sygdomme/hormonbehandling/overgangsalderen-hormonbehandling/>

37 <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/kvindesygdomme/sygdomme/hormonbehandling/overgangsalderen/>

38 Ko SH, Kim HS. Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women. *Nutrients.* 2020 Jan 13;12(1):202. doi: 10.3390/nu12010202. PMID: 31941004; PMCID: PMC7019719.

39 Teixeira CJ, Veras K, de Oliveira Carvalho CR. Dehydroepiandrosterone on metabolism and the cardiovascular system in the postmenopausal period. *J Mol Med (Berl).* 2020 Jan;98(1):39-57. doi: 10.1007/s00109-019-01842-5. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31713639.

40 Kirby DJ, Buchalter DB, Anil U, Leucht P. DHEA in bone: the role in osteoporosis and fracture healing. *Arch Osteoporos.* 2020 Jun 5;15(1):84. doi: 10.1007/s11657-020-00755-y. PMID: 32504237.

41 Reisch N, Auchus RJ, Shackleton CHL, Hanley NA, Arlt W. Reply to Flück et al.: Alternative androgen pathway biosynthesis drives fetal female virilization in P450 oxidoreductase deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Jun 30;117(26):14634-14635. doi: 10.1073/pnas.2007695117. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32576683; PMCID: PMC7334537.

42 Chiefari E, Mirabelli M, La Vignera S, Tanyolac S, Foti DP, Aversa A, Brunetti A. Insulin Resistance and Cancer: In Search for a Causal Link. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 15;22(20):11137. doi: 10.3390/ijms222011137. PMID: 34681797; PMCID: PMC8540232.

43 Kellar D, Craft S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. *Lancet Neurol.* 2020 Sep;19(9):758-766. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30231-3. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32730766.

44 Watt MJ, Miotto PM, De Nardo W, Montgomery MK. The Liver as an Endocrine Organ-Linking NAFLD and Insulin Resistance. *Endocr Rev.* 2019 Oct 1;40(5):1367-1393. doi: 10.1210/er.2019-00034. PMID: 31098621.

---

45 Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress*. 2017 Sep;20(5):476-494. doi: 10.1080/10253890.2017.1369523. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28859530; PMCID: PMC5815295.

46 Fischer S, Ehlert U. Hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis functioning in anxiety disorders. A systematic review. *Depress Anxiety*. 2018 Jan;35(1):98-110. doi: 10.1002/da.22692. Epub 2017 Oct 24. PMID: 29064607.

47 Verberne AJ, Korim WS, Sabetghadam A, Llewellyn-Smith IJ. Adrenaline: insights into its metabolic roles in hypoglycaemia and diabetes. *Br J Pharmacol*. 2016 May;173(9):1425-37. doi: 10.1111/bph.13458. Epub 2016 Mar 8. PMID: 26896587; PMCID: PMC4831313.

48 Joseph JJ, Golden SH. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci*. 2017 Mar;1391(1):20-34. doi: 10.1111/nyas.13217. Epub 2016 Oct 17. PMID: 27750377; PMCID: PMC5334212.

49 Kuo T, McQueen A, Chen TC, Wang JC. Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. *Adv Exp Med Biol*. 2015;872:99-126. doi: 10.1007/978-1-4939-2895-8\_5. PMID: 26215992; PMCID: PMC6185996.

50 Herrera AY, Nielsen SE, Mather M. Stress-induced increases in progesterone and cortisol in naturally cycling women. *Neurobiol Stress*. 2016 Feb 11;3:96-104. doi: 10.1016/j.ynstr.2016.02.006. PMID: 27981182; PMCID: PMC5146195.

51 Huhmann K. Menses Requires Energy: A Review of How Disordered Eating, Excessive Exercise, and High Stress Lead to Menstrual Irregularities. *Clin Ther*. 2020 Mar;42(3):401-407. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.01.016. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32139174.

52 del Ghianda S, Tonacchera M, Vitti P. Thyroid and menopause. *Climacteric*. 2014 Jun;17(3):225-34. doi: 10.3109/13697137.2013.838554. Epub 2013 Nov 7. PMID: 23998691.

53 Koyyada A, Orsu P. Role of hypothyroidism and associated pathways in pregnancy and infertility: Clinical insights. *Tzu Chi Med J*. 2020 Apr 10;32(4):312-317. doi: 10.4103/tcmj.tcmj\_255\_19. PMID: 33163375; PMCID: PMC7605301.

54 Yang YL, Zhou WW, Wu S, Tang WL, Wang ZW, Zhou ZY, Li ZW, Huang QF, He Y, Zhou HW. Intestinal Flora is a Key Factor in Insulin Resistance and Contributes to the Development of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinology*. 2021 Oct 1;162(10):bqab118. doi: 10.1210/endocr/bqab118. PMID: 34145455; PMCID: PMC8375444.

55 Chen W, Pang Y. Metabolic Syndrome and PCOS: Pathogenesis and the Role of Metabolites. *Metabolites*. 2021 Dec 14;11(12):869. doi: 10.3390/metabo11120869. PMID: 34940628; PMCID: PMC8709086.

56 Guo Y, Qi Y, Yang X, Zhao L, Wen S, Liu Y, Tang L. Association between Polycystic Ovary Syndrome and Gut Microbiota. *PLoS One*. 2016 Apr 19;11(4):e0153196. doi: 10.1371/journal.pone.0153196. PMID: 27093642; PMCID: PMC4836746.

57 Martínez Leo EE, Segura Campos MR. Effect of ultra-processed diet on gut microbiota and thus its role in neurodegenerative diseases. *Nutrition*. 2020 Mar;71:110609. doi: 10.1016/j.nut.2019.110609. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31837645.

58 Rajska A, Buszewska-Forajta M, Rachoń D, Markuszewski MJ. Metabolomic Insight into Polycystic Ovary Syndrome-An Overview. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 9;21(14):4853. doi: 10.3390/ijms21144853. PMID: 32659951; PMCID: PMC7402307.

59 Qi X, Yun C, Sun L, Xia J, Wu Q, Wang Y, Wang L, Zhang Y, Liang X, Wang L, Gonzalez FJ, Patterson AD, Liu H, Mu L, Zhou Z, Zhao Y, Li R, Liu P, Zhong C, Pang Y, Jiang C, Qiao J. Gut microbiota-bile acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome. *Nat Med*. 2019 Aug;25(8):1225-1233. doi: 10.1038/s41591-019-0509-0. Epub 2019 Jul 22. Erratum in: *Nat Med*. 2019 Sep;25(9):1459. PMID: 31332392; PMCID: PMC7376369.

- 
- 60 He S, Li H, Yu Z, Zhang F, Liang S, Liu H, Chen H, Lü M. The Gut Microbiome and Sex Hormone-Related Diseases. *Front Microbiol.* 2021 Sep 28;12:711137. doi: 10.3389/fmicb.2021.711137. PMID: 34650525; PMCID: PMC8506209.
- 61 Giampaolino P, Foreste V, Di Filippo C, Gallo A, Mercurio A, Serafino P, Improda FP, Verrazzo P, Zara G, Buonfantino C, Borgo M, Riemma G, Angelis C, Zizolfi B, Bifulco G, Della Corte L. Microbiome and PCOS: State-of-Art and Future Aspects. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 19;22(4):2048. doi: 10.3390/ijms22042048. PMID: 33669557; PMCID: PMC7922491.
- 62 Manzoor A, Amir S, Gul F, Sidique MA, Kayani MUR, Zaidi SSA, Javed S, Abbas Shah ST, Nasir A. Characterization of the Gastrointestinal and Reproductive Tract Microbiota in Fertile and Infertile Pakistani Couples. *Biology (Basel).* 2021 Dec 28;11(1):40. doi: 10.3390/biology11010040. PMID: 35053038; PMCID: PMC8773429.
- 63 Binks H, E Vincent G, Gupta C, Irwin C, Khalesi S. Effects of Diet on Sleep: A Narrative Review. *Nutrients.* 2020 Mar 27;12(4):936. doi: 10.3390/nu12040936. PMID: 32230944; PMCID: PMC7230229.
- 64 Monk JM, Turk HF, Liddle DM, De Boer AA, Power KA, Ma DW, Robinson LE. n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanisms to mitigate inflammatory paracrine signaling in obesity-associated breast cancer. *Nutrients.* 2014 Oct 30;6(11):4760-93. doi: 10.3390/nu6114760. PMID: 25360510; PMCID: PMC4245562.
- 65 Calado A, Neves PM, Santos T, Ravasco P. The Effect of Flaxseed in Breast Cancer: A Literature Review. *Front Nutr.* 2018 Feb 7;5:4. doi: 10.3389/fnut.2018.00004. PMID: 29468163; PMCID: PMC5808339.
- 66 Landete JM, Arqués J, Medina M, Gaya P, de Las Rivas B, Muñoz R. Bioactivation of Phytoestrogens: Intestinal Bacteria and Health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016 Aug 17;56(11):1826-43. doi: 10.1080/10408398.2013.789823. PMID: 25848676.
- 67 Barrea L, Marzullo P, Muscogiuri G, Di Somma C, Scacchi M, Orio F, Aimaretti G, Colao A, Savastano S. Source and amount of carbohydrate in the diet and inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *Nutr Res Rev.* 2018 Dec;31(2):291-301. doi: 10.1017/S0954422418000136. Epub 2018 Jul 23. PMID: 30033891.
- 68 Freeman AM, Pennings N. Insulin Resistance. 2021 Jul 10. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29939616.*
- 69 Cincione RI, Losavio F, Ciolli F, Valenzano A, Cibelli G, Messina G, Polito R. Effects of Mixed of a Ketogenic Diet in Overweight and Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Nov 27;18(23):12490. doi: 10.3390/ijerph182312490. PMID: 34886216; PMCID: PMC8656706.
- 70 Seneff S, Wainwright G, Mascitelli L. Is the metabolic syndrome caused by a high fructose, and relatively low fat, low cholesterol diet? *Arch Med Sci.* 2011 Feb;7(1):8-20. doi: 10.5114/aoms.2011.20598. Epub 2011 Mar 8. PMID: 22291727; PMCID: PMC3258689.
- 71 DiNicolantonio JJ, Mehta V, Onkaramurthy N, O'Keefe JH. Fructose-induced inflammation and increased cortisol: A new mechanism for how sugar induces visceral adiposity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018 May-Jun;61(1):3-9. doi: 10.1016/j.pcad.2017.12.001. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29225114.
- 72 Redondo-Useros N, Nova E, González-Zancada N, Díaz LE, Gómez-Martínez S, Marcos A. Microbiota and Lifestyle: A Special Focus on Diet. *Nutrients.* 2020 Jun 15;12(6):1776. doi: 10.3390/nu12061776. PMID: 32549225; PMCID: PMC7353459.
- 73 Arnone D, Chabot C, Heba AC, Kökten T, Caron B, Hansmannel F, Dreumont N, Ananthakrishnan AN, Quilliot D, Peyrin-Biroulet L. Sugars and Gastrointestinal Health. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021 Dec 10:S1542-3565(21)01305-7. doi: 10.1016/j.cgh.2021.12.011. Epub ahead of print. PMID: 34902573.



---

74 Feingold KR. The Effect of Diet on Cardiovascular Disease and Lipid and Lipoprotein Levels. 2021 Apr 16. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencé DL, Wilson DP, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 33945244.

75 Lombardi R, Iuculano F, Pallini G, Fargion S, Fracanzani AL. Nutrients, Genetic Factors, and Their Interaction in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 19;21(22):8761. doi: 10.3390/ijms21228761. PMID: 33228237; PMCID: PMC7699550.

76 Sun Y, Li S, Liu H, Bai H, Hu K, Zhang R, Liu Q, Fan P. Oxidative stress promotes hyperandrogenism by reducing sex hormone-binding globulin in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2021 Dec;116(6):1641-1650. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.07.1203. Epub 2021 Aug 22. PMID: 34433519.

77 Victor VM, Rovira-Llopis S, Bañuls C, Diaz-Morales N, Martínez de Marañón A, Rios-Navarro C, Alvarez A, Gomez M, Rocha M, Hernández-Mijares A. Insulin Resistance in PCOS Patients Enhances Oxidative Stress and Leukocyte Adhesion: Role of Myeloperoxidase. *PLoS One*. 2016 Mar 23;11(3):e0151960. doi: 10.1371/journal.pone.0151960. PMID: 27007571; PMCID: PMC4805297.

78 Hong Y, Yin Y, Tan Y, Hong K, Zhou H. The Flavanone, Naringenin, Modifies Antioxidant and Steroidogenic Enzyme Activity in a Rat Model of Letrozole-Induced Polycystic Ovary Syndrome. *Med Sci Monit*. 2019 Jan 13;25:395-401. doi: 10.12659/MSM.912341. PMID: 30636259; PMCID: PMC6340314.

79 Sato S, Mukai Y. Modulation of Chronic Inflammation by Quercetin: The Beneficial Effects on Obesity. *J Inflamm Res*. 2020 Aug 4;13:421-431. doi: 10.2147/JIR.S228361. PMID: 32848440; PMCID: PMC7425105.

80 Moodi V, Abedi S, Esmailpour M, Asbaghi O, Izadi F, Shirinbakhshmasoleh M, Behrouzian M, Shahriari A, Ghaedi E, Miraghajani M. The effect of grapes/grape products on glycemic response: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother Res*. 2021 Sep;35(9):5053-5067. doi: 10.1002/ptr.7135. Epub 2021 Apr 24. PMID: 33893683.

81 Ashkar F, Rezaei S, Salahshoomezhad S, Vahid F, Gholamalizadeh M, Dahka SM, Doaei S. The Role of medicinal herbs in treatment of insulin resistance in patients with Polycystic Ovary Syndrome: A literature review. *Biomol Concepts*. 2020 Mar 26;11(1):57-75. doi: 10.1515/bmc-2020-0005. PMID: 32229652.

82 Mohajeri M, Bianconi V, Ávila-Rodríguez MF, Barreto GE, Jamialahmadi T, Pirro M, Sahebkar A. Curcumin: a phytochemical modulator of estrogens and androgens in tumors of the reproductive system. *Pharmacol Res*. 2020 Jun;156:104765. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104765. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32217147.

83 Di Meo F, Margarucci S, Galderisi U, Crispi S, Peluso G. Curcumin, Gut Microbiota, and Neuroprotection. *Nutrients*. 2019 Oct 11;11(10):2426. doi: 10.3390/nu11102426. PMID: 31614630; PMCID: PMC6835970.

84 Nieto G, Ros G, Castillo J. Antioxidant and Antimicrobial Properties of Rosemary (*Rosmarinus officinalis*, L.): A Review. *Medicines (Basel)*. 2018 Sep 4;5(3):98. doi: 10.3390/medicines5030098. PMID: 30181448; PMCID: PMC6165352.

85 Rajaeieh G, Marasi M, Shahshahan Z, Hassanbeigi F, Safavi SM. The Relationship between Intake of Dairy Products and Polycystic Ovary Syndrome in Women Who Referred to Isfahan University of Medical Science Clinics in 2013. *Int J Prev Med*. 2014 Jun;5(6):687-94. PMID: 25013687; PMCID: PMC4085920.

86 Janiszewska J, Ostrowska J, Szostak-Węgierek D. Milk and Dairy Products and Their Impact on Carbohydrate Metabolism and Fertility- A Potential Role in the Diet of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Nutrients*. 2020 Nov 13;12(11):3491. doi: 10.3390/nu12113491. PMID: 33202986; PMCID: PMC7696580.

---

87 Bordoni A, Danesi F, Dardevet D, Dupont D, Fernandez AS, Gille D, Nunes Dos Santos C, Pinto P, Re R, Rémond D, Shahar DR, Vergères G. Dairy products and inflammation: A review of the clinical evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017 Aug 13;57(12):2497-2525. doi: 10.1080/10408398.2014.967385. PMID: 26287637.

88 Cong TX, Hao D, Wen X, Li XH, He G, Jiang X. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Arch Dermatol Res*. 2019 Jul;311(5):337-349. doi: 10.1007/s00403-019-01908-x. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30859308.

89 Phy JL, Pohlmeier AM, Cooper JA, Watkins P, Spallholz J, Harris KS, Berenson AB, Boylan M. Low Starch/Low Dairy Diet Results in Successful Treatment of Obesity and Co-Morbidities Linked to Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *J Obes Weight Loss Ther*. 2015 Apr;5(2):259. doi: 10.4172/2165-7904.1000259. PMID: 26225266; PMCID: PMC4516387.

90 Lyngsø J, Ramlau-Hansen CH, Bay B, Ingerslev HJ, Hulman A, Kesmodel US. Association between coffee or caffeine consumption and fecundity and fertility: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Clin Epidemiol*. 2017 Dec 15;9:699-719. doi: 10.2147/CLEP.S146496. PMID: 29276412; PMCID: PMC5733907.

91 <https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/150527>

92 Cherniack EP, Buslach N, Lee HF. The Potential Effects of Caffeinated Beverages on Insulin Sensitivity. *J Am Coll Nutr*. 2018 Feb;37(2):161-167. doi: 10.1080/07315724.2017.1372822. Epub 2018 Jan 9. PMID: 29313749.

93 Caliri AW, Tommasi S, Besaratinia A. Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2021 Jan-Jun;787:108365. doi: 10.1016/j.mrrev.2021.108365. Epub 2021 Jan 11. PMID: 34083039; PMCID: PMC8287787.

94 de Angelis C, Nardone A, Garifalos F, Pivonello C, Sansone A, Conforti A, Di Dato C, Sirico F, Alviggi C, Isidori A, Colao A, Pivonello R. Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020 Mar 12;18(1):21. doi: 10.1186/s12958-020-0567-7. PMID: 32164734; PMCID: PMC7069005.

95 Singh N, Baby D, Rajguru JP, Patil PB, Thakkannavar SS, Pujari VB. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med*. 2019 Jul-Sep;18(3):121-126. doi: 10.4103/aam.aam\_56\_18. PMID: 31417011; PMCID: PMC6704802.

96 Dejong K, Olyaei A, Lo JO. Alcohol Use in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2019 Mar;62(1):142-155. doi: 10.1097/GRF.0000000000000414. PMID: 30575614; PMCID: PMC7061927.

97 Rabinerson D. [ALCOHOL DRINKING DURING PREGNANCY AND ITS EFFECTS ON THE FETUS AND THE NEWBORN]. *Harefuah*. 2021 May;160(5):311-315. Hebrew. PMID: 34028224.

98 Hendriks HFJ. Alcohol and Human Health: What Is the Evidence? *Annu Rev Food Sci Technol*. 2020 Mar 25;11:1-21. doi: 10.1146/annurev-food-032519-051827. PMID: 32209032.

99 Olaniyan OT, Femi A, Iliya G, Ayobami D, Godam E, Olugbenga E, Bamidele O, Chand Mali P. Vitamin C suppresses ovarian pathophysiology in experimental polycystic ovarian syndrome. *Pathophysiology*. 2019 Sep-Dec;26(3-4):331-341. doi: 10.1016/j.pathophys.2019.08.003. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31564389.

100 Bendich, A.; Machlin, L.J.; Scandurra, O.; Burton, G.W.; Wayner, D.D.M. The antioxidant role of vitamin C. *Adv. Free Radic. Biol. Med*. 1986, 2, 419-444

101 Chen Q, Espey MG, Krishna MC, Mitchell JB, Corpe CP, Buettner GR, Shacter E, Levine M. Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Sep 20;102(38):13604-9. doi: 10.1073/pnas.0506390102. Epub 2005 Sep 12. PMID: 16157892; PMCID: PMC1224653.

---

102 Benelli E, Del Ghianda S, Di Cosmo C, Tonacchera M. A Combined Therapy with Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol Improves Endocrine Parameters and Insulin Resistance in PCOS Young Overweight Women. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:3204083. doi: 10.1155/2016/3204083. Epub 2016 Jul 14. PMID: 27493664; PMCID: PMC4963579.

103 Regidor PA, Schindler AE, Lesoine B, Druckman R. Management of women with PCOS using myo-inositol and folic acid. New clinical data and review of the literature. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018 Mar 2;34(2):j/hmbci.2018.34.issue-2/hmbci-2017-0067/hmbci-2017-0067.xml. doi: 10.1515/hmbci-2017-0067. PMID: 29498933.

104 Plows JF, Budin F, Andersson RA, Mills VJ, Mace K, Davidge ST, Vickers MH, Baker PN, Silva-Zolezzi I, Stanley JL. The Effects of Myo-Inositol and B and D Vitamin Supplementation in the db/+ Mouse Model of Gestational Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2017 Feb 15;9(2):141. doi: 10.3390/nu9020141. PMID: 28212289; PMCID: PMC5331572.

105 Keller AC, Klawitter J, Hildreth KL, Christians U, Putnam K, Kohrt WM, Reusch JEB, Moreau KL. Elevated plasma homocysteine and cysteine are associated with endothelial dysfunction across menopausal stages in healthy women. *J Appl Physiol* (1985). 2019 Jun 1;126(6):1533-1540. doi: 10.1152/jappphysiol.00819.2018. Epub 2019 Mar 21. PMID: 30896357; PMCID: PMC6620665.

106 Kim K, Mills JL, Michels KA, Chaljub EN, Wactawski-Wende J, Plowden TC, Mumford SL. Dietary Intakes of Vitamin B-2 (Riboflavin), Vitamin B-6, and Vitamin B-12 and Ovarian Cycle Function among Premenopausal Women. *J Acad Nutr Diet*. 2020 May;120(5):885-892. doi: 10.1016/j.jand.2019.10.013. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31879178; PMCID: PMC7186155.

107 <https://www.rigshospitalet.dk/undersoegelse-og-behandling/find-undersoegelse-og-behandling/Sider/Homocystein---vaerd-at-vide-om-27563.aspx>

108 Kondapaneni V, Gutlapalli SD, Poudel S, Zeb M, Toulassi IA, Cancarevic I. Significance of Homocysteine Levels in the Management of Polycystic Ovarian Syndrome: A Literature Review. *Cureus*. 2020 Oct 23;12(10):e11110. doi: 10.7759/cureus.11110. PMID: 33240706; PMCID: PMC7682539.

109 Monastra G, De Grazia S, De Luca L, Vittorio S, Unfer V. Vitamin D: a steroid hormone with progesterone-like activity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018 Apr;22(8):2502-2512. doi: 10.26355/eurrev\_201804\_14845. PMID: 29762856.

110 Mu Y, Cheng D, Yin TL, Yang J. Vitamin D and Polycystic Ovary Syndrome: a Narrative Review. *Reprod Sci*. 2021 Aug;28(8):2110-2117. doi: 10.1007/s43032-020-00369-2. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33113105.

111 Iervolino M, Lepore E, Forte G, Laganà AS, Buzzaccarini G, Unfer V. Natural Molecules in the Management of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): An Analytical Review. *Nutrients*. 2021 May 15;13(5):1677. doi: 10.3390/nu13051677. PMID: 34063339; PMCID: PMC8156462.

112 Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review. *Eur J Endocrinol*. 2012 May;166(5):765-78. doi: 10.1530/EJE-11-0984. Epub 2012 Jan 24. PMID: 22275473.

113 Li HW, Breerton RE, Anderson RA, Wallace AM, Ho CK. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 2011 Oct;60(10):1475-81. doi: 10.1016/j.metabol.2011.03.002. Epub 2011 May 6. PMID: 21550088.

114 Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2009 Oct;161(4):575-82. doi: 10.1530/EJE-09-0432. Epub 2009 Jul 23. PMID: 19628650.

115 Krul-Poel YH, Snackey C, Louwers Y, Lips P, Lambalk CB, Laven JS, Simsek S. The role of vitamin D in metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Eur J Endocrinol*. 2013 Oct 23;169(6):853-65. doi: 10.1530/EJE-13-0617. PMID: 24044903.

---

116 Miao CY, Fang XJ, Chen Y, Zhang Q. Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2020 Apr;19(4):2641-2649. doi: 10.3892/etm.2020.8525. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32256745; PMCID: PMC7086222.

117 Pérez-López FR, Chedraui P, Pilz S. Vitamin D supplementation after the menopause. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020 Jun 5;11:2042018820931291. doi: 10.1177/2042018820931291. PMID: 32551035; PMCID: PMC7278294.

118 López-Baena MT, Pérez-Roncero GR, Pérez-López FR, Mezones-Holguín E, Chedraui P. Vitamin D, menopause, and aging: quo vadis? *Climacteric.* 2020 Apr;23(2):123-129. doi: 10.1080/13697137.2019.1682543. Epub 2019 Nov 18. PMID: 31736391.

119 Björklund G, Dadar M, Pivina L, Doşa MD, Semenova Y, Aaseth J. The Role of Zinc and Copper in Insulin Resistance and Diabetes Mellitus. *Curr Med Chem.* 2020;27(39):6643-6657. doi: 10.2174/0929867326666190902122155. PMID: 31475889.

120 Arao Y, Korach KS. The physiological role of estrogen receptor functional domains. *Essays Biochem.* 2021 Dec 17;65(6):867-875. doi: 10.1042/EBC20200167. PMID: 34028522; PMCID: PMC8611119.

121 Nasiadek M, Stragierowicz J, Klimczak M, Kilanowicz A. The Role of Zinc in Selected Female Reproductive System Disorders. *Nutrients.* 2020 Aug 16;12(8):2464. doi: 10.3390/nu12082464. PMID: 32824334; PMCID: PMC7468694.

122 Maryam Kanafchian, Soleiman Mahjoub, Sedigheh Esmaeilzadeh, Maryam Rahsepar, Abbas Mosapour, Status of serum selenium and zinc in patients with the polycystic ovary syndrome with and without insulin resistance, *Middle East Fertility Society Journal*, Volume 23, Issue 3, 2018, ISSN 1110-5690,

123 Foroozanfard F, Jamilian M, Jafari Z, Khassaf A, Hosseini A, Khorammian H, Asemi Z. Effects of zinc supplementation on markers of insulin resistance and lipid profiles in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2015 Apr;123(4):215-20. doi: 10.1055/s-0035-1548790. Epub 2015 Apr 13. PMID: 25868059.

124 Jamilian M, Foroozanfard F, Bahmani F, Talaei R, Monavari M, Asemi Z. Effects of Zinc Supplementation on Endocrine Outcomes in Women with Polycystic Ovary Syndrome: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biol Trace Elem Res.* 2016 Apr;170(2):271-8. doi: 10.1007/s12011-015-0480-7. Epub 2015 Aug 28. PMID: 26315303.

125 Mohammadi H, Talebi S, Ghavami A, Rafiei M, Sharifi S, Faghihimani Z, Ranjbar G, Miraghajani M, Askari G. Effects of zinc supplementation on inflammatory biomarkers and oxidative stress in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Trace Elem Med Biol.* 2021 Dec;68:126857. doi: 10.1016/j.jtemb.2021.126857. Epub 2021 Sep 20. PMID: 34560424.

126 Razavi M, Jamilian M, Kashan ZF, Heidar Z, Mohseni M, Ghandi Y, Bagherian T, Asemi Z. Selenium Supplementation and the Effects on Reproductive Outcomes, Biomarkers of Inflammation, and Oxidative Stress in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Horm Metab Res.* 2016 Mar;48(3):185-90. doi: 10.1055/s-0035-1559604. Epub 2015 Aug 12. PMID: 26267328.

127 Dubey P, Reddy S, Boyd S, Bracamontes C, Sanchez S, Chattopadhyay M, Dwivedi A. Effect of Nutritional Supplementation on Oxidative Stress and Hormonal and Lipid Profiles in PCOS-Affected Females. *Nutrients.* 2021 Aug 25;13(9):2938. doi: 10.3390/nu13092938. PMID: 34578816; PMCID: PMC8467908.

128 Rashidi BH, Mohammad Hosseinzadeh F, Alipoor E, Asghari S, Yekaninejad MS, Hosseinzadeh-Attar MJ. Effects of Selenium Supplementation on Asymmetric Dimethylarginine and Cardiometabolic Risk Factors in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Biol Trace Elem Res.* 2020 Aug;196(2):430-437. doi: 10.1007/s12011-019-01954-6. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31667685.

129 Babapour M, Mohammadi H, Kazemi M, Hadi A, Rezazadegan M, Askari G. Associations Between Serum Magnesium Concentrations and Polycystic Ovary Syndrome Status: a Systematic Review and Meta-analysis. *Biol Trace Elem Res.* 2021 Apr;199(4):1297-1305. doi: 10.1007/s12011-020-02275-9. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32812171.

- 
- 130 Hamilton KP, Zelig R, Parker AR, Haggag A. Insulin Resistance and Serum Magnesium Concentrations among Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Curr Dev Nutr*. 2019 Oct 3;3(11):nzz108. doi: 10.1093/cdn/nzz108. PMID: 31696157; PMCID: PMC6822014.
- 131 Luo X, Cai WY, Ma HL, Cong J, Chang H, Gao JS, Shen WJ, Wang Y, Yang XM, Wu XK. Associations of Serum Magnesium With Insulin Resistance and Testosterone in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jun 23;12:683040. doi: 10.3389/fendo.2021.683040. PMID: 34248844; PMCID: PMC8261149.
- 132 Farsinejad-Marj M, Azadbakht L, Mardanian F, Saneei P, Esmailzadeh A. Clinical and Metabolic Responses to Magnesium Supplementation in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Biol Trace Elem Res*. 2020 Aug;196(2):349-358. doi: 10.1007/s12011-019-01923-z. Epub 2020 Jan 20. PMID: 31960275.
- 133 Afshar Ebrahimi F, Foroozanfar F, Aghadavod E, Bahmani F, Asemi Z. The Effects of Magnesium and Zinc Co-Supplementation on Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress, and Gene Expression Related to Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: a Randomized Controlled Clinical Trial. *Biol Trace Elem Res*. 2018 Aug;184(2):300-307. doi: 10.1007/s12011-017-1198-5. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29127547.
- 134 Barbagallo M, Veronese N, Dominguez LJ. Magnesium in Aging, Health and Diseases. *Nutrients*. 2021 Jan 30;13(2):463. doi: 10.3390/nu13020463. PMID: 33573164; PMCID: PMC7912123.
- 135 Liu R, Zee PC, Chervin RD, Arguelles LM, Birne J, Zhang S, Christoffel KK, Brickman WJ, Zimmerman D, Wang B, Wang G, Xu X, Wang X. Short sleep duration is associated with insulin resistance independent of adiposity in Chinese adult twins. *Sleep Med*. 2011 Oct;12(9):914-9. doi: 10.1016/j.sleep.2011.04.006. Epub 2011 Sep 21. PMID: 21940204; PMCID: PMC3210935.
- 136 Reutrakul S, Van Cauter E. Sleep influences on obesity, insulin resistance, and risk of type 2 diabetes. *Metabolism*. 2018 Jul;84:56-66. doi: 10.1016/j.metabol.2018.02.010. Epub 2018 Mar 3. PMID: 29510179.
- 137 Koren D, Taveras EM. Association of sleep disturbances with obesity, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Metabolism*. 2018 Jul;84:67-75. doi: 10.1016/j.metabol.2018.04.001. Epub 2018 Apr 6. PMID: 29630921.
- 138 Willis SK, Hatch EE, Wise LA. Sleep and female reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2019 Aug;31(4):222-227. doi: 10.1097/GCO.0000000000000554. PMID: 31082843.
- 139 Dolsen MR, Crosswell AD, Prather AA. Links Between Stress, Sleep, and Inflammation: Are there Sex Differences? *Curr Psychiatry Rep*. 2019 Feb 7;21(2):8. doi: 10.1007/s11920-019-0993-4. PMID: 30729328; PMCID: PMC6426453.
- 140 Sam S, Ehrmann DA. Pathogenesis and Consequences of Disordered Sleep in PCOS. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019 Sep 3;13:1179558119871269. doi: 10.1177/1179558119871269. PMID: 31516314; PMCID: PMC6724486.
- 141 Lee J, Han Y, Cho HH, Kim MR. Sleep Disorders and Menopause. *J Menopausal Med*. 2019 Aug;25(2):83-87. doi: 10.6118/jmm.19192. Epub 2019 Aug 5. Erratum in: *J Menopausal Med*. 2019 Dec;25(3):172. PMID: 31497577; PMCID: PMC6718648.
- 142 McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018 Jan-Feb;36(1):14-20. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.004. Epub 2017 Sep 8. PMID: 29241747.
- 143 Lee J, Han Y, Cho HH, Kim MR. Sleep Disorders and Menopause. *J Menopausal Med*. 2019 Aug;25(2):83-87. doi: 10.6118/jmm.19192. Epub 2019 Aug 5. Erratum in: *J Menopausal Med*. 2019 Dec;25(3):172. PMID: 31497577; PMCID: PMC6718648.
- 144 Rusch HL, Rosario M, Levison LM, Olivera A, Livingston WS, Wu T, Gill JM. The effect of mindfulness meditation on sleep quality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann N Y Acad Sci*. 2019 Jun;1445(1):5-16. doi: 10.1111/nyas.13996. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30575050; PMCID: PMC6557693.

---

145 Green AA, Kinchen EV. The Effects of Mindfulness Meditation on Stress and Burnout in Nurses. *J Holist Nurs.* 2021 Dec;39(4):356-368. doi: 10.1177/08980101211015818. Epub 2021 May 17. PMID: 33998935.

146 Mahalakshmi B, Maurya N, Lee SD, Bharath Kumar V. Possible Neuroprotective Mechanisms of Physical Exercise in Neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 16;21(16):5895. doi: 10.3390/ijms21165895. PMID: 32824367; PMCID: PMC7460620.