

Voedingsinterventies voor de behandeling van Lean PCOS

Sanne van Dijke

ABSTRACT

Polycysteus ovarium syndroom (PCOS) is een complexe hormonale en metabole aandoening die wereldwijd 10-15% van de vrouwen in hun reproductieve jaren treft. Overgewicht en PCOS worden in de literatuur veelvuldig met elkaar in verband gebracht en gewichtsverlies wordt daarom ook beschouwd als een van de eerste en belangrijkste behandelingsstrategieën bij PCOS. De focus op gewichtsverlies en overgewicht bij PCOS maakt de diagnose en behandeling van dit syndroom ingewikkelder vrouwen met lean PCOS, een subgroep van PCOS patiënten met een normaal lichaamsgewicht. Hoewel vrouwen met lean PCOS en obese PCOS bepaalde overeenkomsten vertonen in hun metabole profielen, verschillen ze ook aanzienlijk op verschillende vlakken, zoals lichaamssamenstelling, hormonale balans en andere metabole parameters. Om tot succesvolle behandelingen te komen voor lean PCOS, moeten deze behandelingen worden afgestemd op de specifieke afwijkingen van deze subgroep. Het is bekend dat voeding van groot belang is bij de behandeling van PCOS. Deze wetenschappelijke review is daarom gericht op het identificeren van geschikte voedingsinterventies voor de behandeling van lean PCOS. Deze review gaat in op de lichamelijke, hormonale en metabole afwijkingen van vrouwen met lean PCOS en evalueert het effect van verschillende voedingsinterventies – zoals het mediterrane en ketogene dieet en verschillende natuurlijke supplementen - bij vrouwen met lean PCOS, om zo tot concrete voedingsstrategieën te komen die geschikt zijn voor deze specifieke doelgroep.

Introductie

Polycysteus ovarium syndroom (PCOS) is een veel voorkomende endocriene en metabole aandoening die naar schatting wereldwijd tussen de 10 en 15% van de vrouwen in hun reproductieve jaren treft (Orio et al., 2016). PCOS is een complex en er wordt verondersteld dat het syndroom het resultaat is van onder andere interacties tussen genetica, epigenetica, disfunctie van de eierstokken, endocriene, neuro-endocriene en metabolische veranderingen (Ibáñez et al., 2017). Het is een van de belangrijkste oorzaken van onvruchtbaarheid en wordt daarnaast geassocieerd met een verhoogd risico op onder andere het metabool syndroom, diabetes mellitus type 2 en cardiovasculaire aandoeningen (Goyal & Dawood, 2017).

Volgens de Rotterdam-criteria uit 2003 wordt PCOS vastgesteld indien ten minste twee van de volgende drie symptomen aanwezig zijn: oligo- of anovulatie, klinische of biochemische tekenen van hyperandrogenisme en

polycysteuze eierstokken (Barrea et al., 2021). De diagnose kan complex zijn vanwege de variabele klinische kenmerken, wat vaak leidt tot een vertraagde of zelfs gemiste diagnose, vooral bij vrouwen met een normaal lichaamsgewicht (lean PCOS) (Toosy et al., 2018).

Er is veel onderzoek gedaan naar de symptomen en risico's die gepaard gaan met PCOS. Typische PCOS symptomen zijn polycysteuze eierstokken, menstratiestoornissen en hyperandrogenisme (Toosy et al., 2018) en verschijnselen zoals overgewicht, acné, hirsutisme, alopecia en problemen met de vruchtbaarheid zijn veelvoorkomend (Goyal & Dawood, 2017). Naast deze typische symptomen hebben vrouwen met PCOS ook een hoger risico op metabole afwijkingen, zoals dyslipidemieën, insuline resistentie, hyperinsulinemie en glucose intolerantie (Vryonidou et al., 2015) en op hart- en vaatziekten, diabetes type 2 en chronische laaggradige ontstekingen (Orio et al., 2016).

De conventionele medicatieve behandeling van PCOS richt zich vaak op het onderdrukken van de hormonale en metabolische symptomen en het verbeteren van de vruchtbaarheid. Veelgebruikte medicaties zijn onder andere metformine, dat insulineresistentie aanpakt, en clomifeen en letrozol, die worden gebruikt om ovulatie te induceren. Andere behandelingen zijn de anticonceptiepil om menstruele onregelmatigheden te reguleren en anti-androgenen om symptomen zoals hirsutisme te verminderen (Romanski & Stanic, 2017).

Het is ook duidelijk dat voedingsinterventies een cruciale rol spelen bij de behandeling van PCOS (Barrea et al., 2021). Zo hebben voedingsinterventies – naast andere gunstige effecten op PCOS symptomen – geleid tot verbeteringen in insuline resistentie en hyperandrogenisme (Toosy et al., 2018).

In de literatuur ligt een sterke nadruk op het effect van gewichtsverlies in de behandeling van PCOS. Ongeveer 80% van de vrouwen met PCOS hebben BMI waarden die bovengemiddeld of hoog zijn (Toosy et al., 2018). Er is inmiddels overtuigend bewijs dat gewichtsverlies, zelfs bescheiden gewichtsreducties van 5-10%, een positief effect kan hebben op insulineresistentie, androgeenniveaus en de menstruatiecyclus (Wang et al., 2024). Gewichtsverlies wordt daarom beschouwd als een van de eerste en belangrijkste behandelingsstrategieën bij PCOS (Teede et al., 2018).

Er is echter ook een kleinere maar nog steeds aanzienlijke groep vrouwen met PCOS en een normaal of laag BMI. Voor deze vrouwen met “lean PCOS” is de diagnose en therapeutische behandeling ingewikkelder (Toosy et al., 2018). Hoewel vrouwen met lean PCOS en obese PCOS bepaalde overeenkomsten vertonen in hun metabole profielen, verschillen ze ook aanzienlijk op verschillende vlakken, zoals lichaamssamenstelling, hormonale balans, biochemische waarden en andere metabole parameters (Orio et al., 2016, Goyal & Dawood, 2017). Vele soorten behandelingen zijn daardoor niet geschikt gebleken voor vrouwen met lean PCOS (Goyal & Dawood, 2017). Om tot succesvolle behandelingen te komen voor lean PCOS, moeten deze behandelingen worden afgestemd op deze verschillen (Orio et al., 2016). Zo is gewichtsverlies niet nodig bij vrouwen met lean PCOS en is het juist van belang dat zij hun gewicht behouden en zich richten op het consumeren van gezondere

voeding in de juiste verhoudingen (Toosy et al., 2018).

PCOS is een groeiend probleem onder vrouwen in de reproductieve leeftijd (Barrea et al., 2021), en de aandoening treft ook een grote groep vrouwen met een normaal lichaamsgewicht. Aangezien het meeste onderzoek zich richt op de behandeling van PCOS bij vrouwen met overgewicht, is deze wetenschappelijke review gericht op het identificeren van geschikte voedingsinterventies voor vrouwen met lean PCOS. De onderzoeksvraag van deze review luidt daarom:

“Wat is het effect van voedingsinterventies op de behandeling van lean PCOS?”

Deze review zal bestaande literatuur evalueren over de specifieke endocriene en metabole kenmerken van lean PCOS en de verschillende voedingsinterventies die kunnen worden ingezet om de symptomen te verlichten en de algehele metabole gezondheid te verbeteren. Het doel is om meer duidelijkheid te bieden over hoe voedingsinterventies kunnen bijdragen aan een betere behandeling van vrouwen met lean PCOS.

Lichamelijke, hormonale en metabolische afwijkingen bij lean PCOS

Vrouwen met lean PCOS en obese PCOS vertonen een aantal belangrijke metabole en hormonale afwijkingen ten opzichte vrouwen zonder PCOS. Deze gemeenschappelijke kenmerken suggereren dat bepaalde voedingsinterventies, die vaak gericht zijn op vrouwen met obese PCOS, ook effectief kunnen zijn voor vrouwen met lean PCOS. Toch zijn er ook duidelijke verschillen in hun klinische, hormonale en metabole profielen. Deze verschillen benadrukken het belang van een aangepaste behandeling voor vrouwen met lean PCOS. De belangrijkste lichamelijke, hormonale en metabolische afwijkingen van vrouwen met lean PCOS worden in dit gedeelte toegelicht.

Lichaamssamenstelling bij vrouwen met lean PCOS

Vrouwen met lean PCOS hebben een lager lichaamsgewicht en BMI dan vrouwen met obese PCOS (Toosy et al., 2018). Dit verschil is van belang, aangezien overgewicht een significant effect heeft op de ontwikkeling van PCOS. Zo wordt overgewicht geassocieerd met het vaker voorkomen van onregelmatige menstruaties, hirsutisme en hyperandrogenisme.

Een kenmerk van vrouwen met lean PCOS is ook dat ze vaak minder gevoelig zijn voor catecholamine-gemedieerde lipolyse in subcutaan vetweefsel. Dit kan leiden tot het behoud van dit vetweefsel (Leung et al., 2020) en dat draagt weer aan de verhoogde leptinespiegels die vaak voorkomen bij vrouwen met lean PCOS. Hyperleptinemie bij lean PCOS-patiënten is mogelijk een gevolg van deze vetdistributie en kan bijdragen aan insulineresistentie en verminderde vetafbraak (Yildizhan et al., 2011).

Onderzoek door Satyaraddi et al. (2019) toont aan dat zowel obese als slanke vrouwen met PCOS een verhoogde hoeveelheid visceraal vetweefsel hebben, ten opzichte van de controle groep. Dit werd vastgesteld door een evaluatie van vetweefsel bij 42 obese en 39 slanke vrouwen met PCOS op basis van DEXA (Dual-energi-X-ray absorptiometry). Vrouwen met lean PCOS bleken ondanks hun lagere lichaamsgewicht een vergelijkbare hoeveelheid visceraal vetweefsel (gecorrigeerd voor lichaamsgewicht) hebben als vrouwen met obese PCOS en dus te maken hebben met vergelijkbare metabole risico's (Barrea et al., 2021). Dit suggereert dat viscerale vetweefsel een belangrijke factor kan zijn in het metabole profiel van PCOS, onafhankelijk van het lichaamsgewicht.

Yildirim et al. (2003) vonden soortgelijke resultaten in hun onderzoek met 60 vrouwen met een BMI lager dan 25, waarvan de helft PCOS had. Ze toonden door middel van echoscopie aan dat een hoger percentage visceraal vet aanwezig was bij vrouwen met PCOS, in vergelijking met controlepersonen met hetzelfde gewicht. De onderzoekers concludeerden de verhoogde hoeveelheid visceraal vet zou kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van verstoringen in de stofwisseling van glucose en lipiden bij vrouwen met lean PCOS.

Bovenstaande resultaten suggereren dat vrouwen met lean PCOS een hogere kans hebben op insuline resistentie en daarmee op reproductieve en metabolische afwijkingen aangezien visceraal vet bij PCOS geassocieerd wordt met verhoogde insuline resistentie (Orio et al., 2016).

Metabole afwijkingen bij vrouwen met lean PCOS

Insuline resistentie

Hoewel er wordt aangenomen dat insuline

resistentie een onderliggende oorzaak is van PCOS, bestaat er onenigheid binnen de medische gemeenschap over de vraag of slanke vrouwen met PCOS in dezelfde mate aan IR lijden als vrouwen met PCOS en overgewicht (Goyal & Dawood, 2017). Waar sommige studies aantonen dat vrouwen met lean PCOS minder vaak te maken hebben met insuline resistentie, suggereren andere studies dat insuline resistentie evenveel voorkomt bij vrouwen met lean PCOS en vrouwen met PCOS en overgewicht.

In een studie van Yildizhan et al. (2016) werden honderd vrouwen met lean PCOS (BMI <25kg/m²) onderzocht. Op basis van een HOMA-IR index score van 2,5 of hoger werd insulineresistentie vastgesteld. 47% van de vrouwen met lean PCOS bleek insuline resistent. Andere studies tonen aan dat het percentage van vrouwen met lean PCOS en insulineresistentie tussen de 6 en 22% ligt (Goyal & Dawood, 2017).

Saxena et al. (2012) onderzochten honderd Indiase vrouwen met PCOS. Insuline resistentie werd bij 83,3% van de slanke vrouwen (BMI tussen 18,5 en 23) gevonden en bij 93,1% van de zwaardere vrouwen (BMI > 23). Insuline resistentie was dus bij beide groepen hoog, maar het hoogst bij de vrouwen met PCOS en overgewicht.

In een studie van Shi et al. (2010) werd aangetoond dat de prevalentie van verstoorde glucosetolerantie (IGT) significant hoger was bij obese PCOS-vrouwen (24,2%) vergeleken met lean PCOS-vrouwen (13,05%). Cascella et al. (2008) stellen dat insuline resistentie voorkomt bij 60-80% van de vrouwen met lean PCOS en bij 95% van de vrouwen met obsese PCOS.

Ook onderzoek van Dunaif et al. (1992) laat zien dat vrouwen met PCOS te maken hebben met verhoogde insuline levels en insuline resistentie, ongeacht de concentratie van androgenen en de hoeveelheid vetweefsel.

Hoewel de verschillen in resultaten tussen de onderzoeken groot zijn, insuline resistentie minder vaak voorkomt en in mindere mate voorkomt bij vrouwen met lean PCOS dan vrouwen met obese PCOS (unluer et al. 2013, Saxena et al., 2012), is het duidelijk dat insuline resistentie inherent verbonden is aan PCOS, ongeacht overgewicht (Toosy et al., 2018).

Metabool syndroom

PCOS wordt in verband gebracht met veel metabole afwijkingen die overeenkomen met de metabole kenmerken van het metabool syndroom (Sharma et al., 2015). PCOS zelf is ook een factor die bijdraagt aan de ontwikkeling van het metabool syndroom (Lobo & Carmina, 2000). Het syndroom komt vaker voor bij vrouwen met PCOS dan zonder PCOS en wordt geassocieerd met met atherosclerose, hypertensie, dyslipidemie, coronaire hartziekte en diabetes (Sharma et al., 2015). In een onderzoek van Sharma et al. (2015) werd geëvalueerd hoe vaak patiënten met PCOS ook het metabool syndroom werd vastgesteld. Er waren 200 deelnemende vrouwen, waarvan 120 met PCOS en een controlegroep van 80 vrouwen. Het metabool syndroom kwam significant vaker voor bij de vrouwen met PCOS. Wel belangrijk om te benoemen is dat in dit onderzoek de deelnemers ook werden verdeeld op basis van overgewicht ($>23\text{kg/m}^3$) of geen overgewicht ($\text{BMI} < 23\text{kg/m}^3$). De onderzoekers ontdekten dat hoewel het metabool syndroom vaker voorkomt bij vrouwen met PCOS, overgewicht op zichzelf een sterkere risicofactor is voor het metabool syndroom dan PCOS.

Dat overgewicht een belangrijke factor is in het risico op het metabool syndroom, bevestigt ook onderzoek van Faloia et al. (2004). Zij onderzochten de metabolische kenmerken in slanke vrouwen en vrouwen met overgewicht en PCOS, ten opzichte van controlegroepen zonder PCOS. In tegenstelling tot de obese PCOS patiënten kon bij geen van de 23 vrouwen met lean PCOS het metabool syndroom worden vastgesteld volgens de NCEP-ATPIII criteria. 37% van de obese PCOS vrouwen en 33,3% van de controlegroep met vrouwen zonder PCOS maar met overgewicht kwalificeerden wel voor het metabool syndroom.

Hoewel PCOS het risico op het metabool syndroom vergroot, blijkt overgewicht dus een belangrijkere risicofactor voor het metabool syndroom. Verschillende onderzoeken suggereren dat verhoogde betatrofinespiegels bij vrouwen met lean PCOS als een compensatiemechanisme zou kunnen werken tegen risicofactoren gerelateerd aan het metabool syndroom (Erol et al., 2017, Li et al., 2017). Zo onderzochten Erol et al. (2017) 50 slanke ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$) vrouwen met de diagnose PCOS volgens de Rotterdamse criteria en een controlegroep van 60 vrouwen die op leeftijd en BMI gematcht waren. Ze ontdekten dat de betatrofinespiegels significant hoger

waren bij slanke vrouwen die glucosetolerant waren en PCOS hadden dan bij gezonde controles die qua leeftijd en BMI overeenkwamen.

Lipiden en ontstekingsmarkers

Studies laten zien dat hoewel vrouwen met lean PCOS vaak een minder uitgesproken lipidenafwijking vertonen dan obese PCOS-patiënten, ze nog steeds een verhoogd risico hebben op hart- en vaatziekten (Unluer et al., 2013). Bij 70% van de patiënten met PCOS wordt dyslipidemie vastgesteld volgens de richtlijnen van het National Cholesterol Education Program (NCEP), waarmee dyslipidemie waarschijnlijk de meest voorkomende metabole stoornis is bij PCOS (Jacewicz-Swiecka & Kowalska, 2020). De meeste studies laten een verlaagde HDL cholesterol en verhoogde triglyceride niveaus zijn bij vrouwen met PCOS, ongeacht overgewicht (Barrea et al., 2021). Uit een studie van Han et al. (2015) bleek ook dat LDL cholesterol en totaal cholesterol significant hoger zijn bij vrouwen met lean PCOS ten opzichte van vrouwen zonder PCOS.

Bij zowel lean als obese PCOS patiënten worden verhoogde plasma gamma glutamil transferase (GGT) en hemoglobine levels gevonden (Toosy et al., 2018). Verhoogde levels van GGT vergroten het risico op hart- en vaatziekten, aangezien GGT een rol speelt bij oxidatieve stress, bij het ontstaan van LDL bevattende plaques en vanwege de ontstekingsbevorderende werking (Ndrepepa & Kastrati, 2016).

Ontstekingsmarkers uiten zich ook op andere vlakken, verschillende studies constateerden verhoogde oxidatieve stress, chronische laaggradige ontstekingen en een verlaagde anti-oxidatieve capaciteit bij vrouwen met lean PCOS. Zo concludeerden Frias et al. (2021) dat oxidatieve stress en laaggradige ontsteking twee kenmerken zijn van zowel lean als obese PCOS patiënten. Blair et al. (2013) deden onderzoek naar de anti-oxidatieve capaciteit van vrouwen met PCOS. Het onderzoek bestond uit 30 vrouwen met PCOS en 30 vrouwen zonder PCOS (controlegroep), die werden gematcht op leeftijd, BMI en insuline resistentie. Ze vonden een verhoogde status van oxidatieve stress en een verlaagd niveau van de anti-oxidatieve capaciteit bij vrouwen met PCOS. Het gewicht van de vrouwen had geen significante invloed.

Uit de systematische review en meta-analyse van Toulis et al. (2009) blijkt dat adiponectine, een hormoon met een insulinesensibiliserende en ontstekingsremmende werking (Barrea et al., 2021), significant lager was bij vrouwen met PCOS in vergelijking met gezonde controlepersonen. Hoewel bekend is at adiponectine expressie daalt door overgewicht (Stefan & Stumvoll, 2002), bleef dit effect significant zonder de factor overgewicht (Toulis et al., 2009). Dit suggereert dat vrouwen met lean PCOS ook gevoeliger zijn voor chronische ontstekingen.

Hormonale afwijkingen bij lean PCOS

Hormoonprofiel

Hormonale profielen van vrouwen met PCOS lijken op elkaar, ongeacht overgewicht. Er waren geen significante verschillen in LH:FSH ratio, serum LH, progesteron en testosteron niveaus tussen 42 vrouwen met lean PCOS en 58 vrouwen met PCOS en overgewicht in het onderzoek van Saxena et al. (2012).

Hyperandrogenisme

Op het gebied van hormonale verstoringen vertonen vrouwen met lean PCOS vaak minder uitgesproken hyperandrogenisme en menstruatiestoornissen dan hun obese tegenhangers. Een studie van Majumdar & Singh (2009) toonde aan dat hyperandrogenisme vaker voorkwam bij obese PCOS-vrouwen (74,2%) in vergelijking met lean PCOS-vrouwen (50,6%). Daarnaast was menstruatiestoornis ook vaker aanwezig bij obese PCOS-patiënten (79,2%) dan bij lean PCOS-patiënten (44%). Hyperandrogenisme wordt geassocieerd met hirsutisme, hormoonverstoringen, en in mindere mate acne (Toosy et al., 2018). Het is ook bekend dat overgewicht van invloed is op hormoonverstoringen en hirsutisme en dat hyperandrogenisme bijdraagt aan insuline resistentie en overgewicht (Barrea et al., 2021). Deze bevindingen laten de wederkerige invloed zien van factoren als hormoonverstoringen, hirsutisme en hyperandrogenisme. En hoewel deze afwijkingen aanwezig zijn bij beide groepen, wijzen deze resultaten op een minder ernstige klinische manifestatie van PCOS bij lean PCOS patiënten ten opzichte van obese PCOS patiënten (Ganie et al., 2019).

Conclusies afwijkingen lean PCOS

Bovenstaande resultaten belichten de verschillende afwijkingen die een rol spelen bij lean PCOS. De studies laten zien dat hoewel

vrouwen met PCOS en overgewicht doorgaans ernstigere klinische vormen van PCOS vertonen dan vrouwen met lean PCOS, beide groepen veel pathofysiologische kenmerken delen, zoals hyperandrogenemie, insulineresistentie, oxidatieve stress en chronische ontstekingen (Ganie et al., 2019). Toch verschillen deze twee groepen op verschillende vlakken, zoals lichaamssamenstelling, hormonale balans, biochemische waarden en andere metabole parameters (Orio et al., 2016, Goyal & Dawood, 2017). Om tot succesvolle behandelingen te komen voor lean PCOS, moeten deze behandelingen worden afgestemd op deze verschillen (Orio et al., 2016). Zo is gewichtsverlies niet nodig bij vrouwen met lean PCOS en is het juist van belang dat zij hun gewicht behouden en zich richten op het consumeren van gezondere voeding in de juiste verhoudingen (Toosy et al., 2018). In het volgende hoofdstuk gaan we in op voedingsinterventies die succesvol zijn gebleken bij de behandeling van lean PCOS, door invloed uit te oefenen op onder andere insuline resistentie, chronische ontstekingen, hyperandrogenisme, oxidatieve stress en hormonale disbalans.

Voedingsinterventies voor vrouwen met Lean PCOS

Hoewel er nog geen consensus bestaat over de beste voedingsinterventies voor vrouwen met PCOS (Barrea et al. 2021), zijn er in verschillende onderzoeken voedingsinterventies en natuurlijke supplementen bestudeerd die specifiek voordelen kunnen bieden voor vrouwen met lean PCOS. Onderzoek toont aan dat voedingsinterventies positieve effecten heeft op PCOS symptomen, waaronder een verbetering van insuline resistentie en hyperandrogenisme (Toosy et al., 2018). In dit gedeelte gaan we dieper in op verschillende onderzoeken die deze effecten hebben aangetoond.

Samenstelling macro- en micronutriënten

Gewichtsverlies is meestal een van de belangrijkste interventies bij vrouwen met PCOS en overgewicht. Voor vrouwen met lean PCOS is afvallen echter niet noodzakelijk en zij hoeven hun calorie inname niet te beperken (Goyal & Dawood, 2017). In plaats daarvan ligt de focus voor hen op het behouden van een gezond gewicht (Barrea et al., 2021). Aangezien PCOS het resultaat kan zijn van een door lipiden veroorzaakte hoge ontstekingsbereidheid, moeten slanke mensen met PCOS worden aangemoedigd om een gezonder dieet te volgen

met de juiste samenstelling van macro- en micronutriënten, bijvoorbeeld met een dieet dat rijk is aan groenten en fruit (González et al., 2021, Barrea et al., 2021, Goyal & Dawood, 2017). Dit helpt ervoor te zorgen dat ze voldoende variatie aan vitamines, mineralen en andere essentiële voedingsstoffen binnenkrijgen (Toosy et al., 2018). Zo is bekend dat een verhoogde inname van groente en fruit beschermt tegen diabetes en hart- en vaatziekten (Food N. 2007).

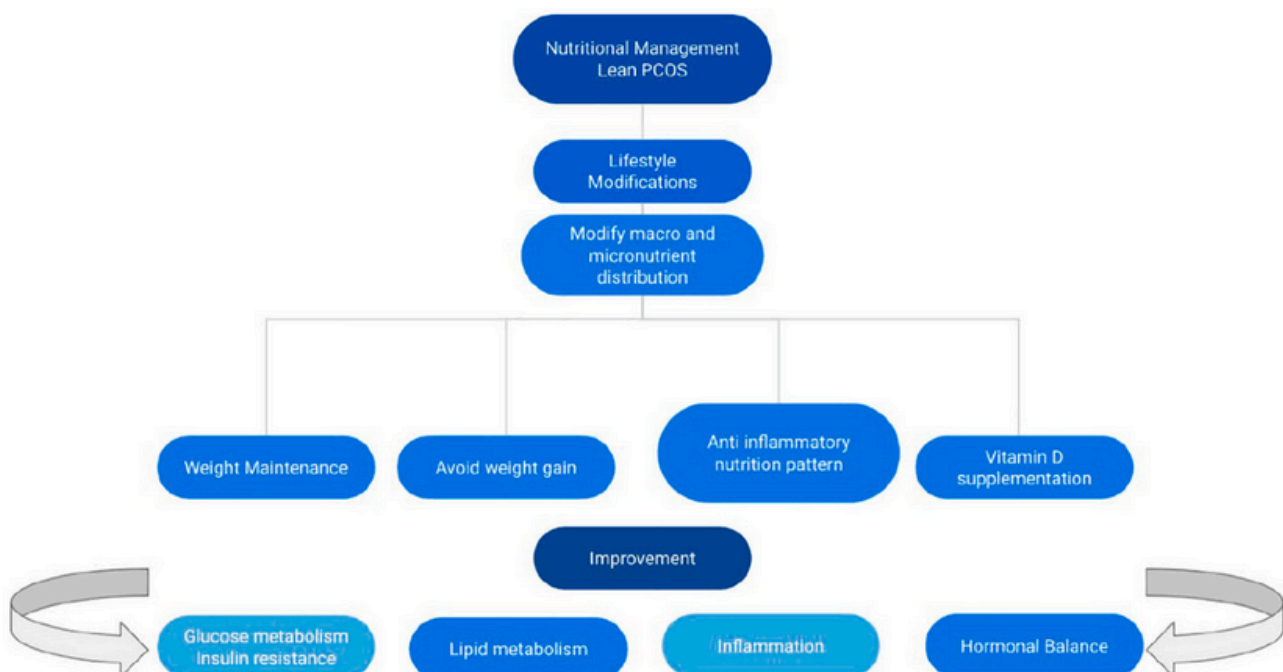
De juiste samenstelling van macro- en micronutriënten in de voeding heeft een positief effect op de glucosetofwisseling, het lipidenprofiel, ontstekingsremming en de hormonale balans (figuur 1), al is er nog geen onderzoek dat bewijst welke specifieke verdeling van macro- en micronutriënten effectief is bij lean PCOS (Barrea et al., 2021).

Een dieet rijk aan eiwitten is populair, maar er is nog weinig bewijs van de gunstige effecten hiervan op bijvoorbeeld insuline resistentie (Faghoori et al., 2017). Een studie van Stamets et al. (2004) kon bijvoorbeeld niet aantonen dat een dieet rijk aan eiwitten effectiever is dan een dieet rijk aan koolhydraten als het gaat om androgenen nivaus, glucosemetabolisme, en leptine.

Douglas et al. (2006) hebben in een onderzoek het effect van een koolhydraatarm dieet (laag in

koolhydraten, hoog in onverzadigde vetten) ten opzichte van een standaard dieet (laag in vet, hoog in koolhydraten) geëvalueerd bij vrouwen met PCOS. De resultaten toonden een verlaging van het insuline niveau, maar geen significante verschillen in insulinegevoeligheid en geslachtshormonen. Vergelijkbare resultaten werden gezien in andere studies (Stamets et al., 2004, Moran et al., 2003).

Onderzoek van González et al. (2021) suggereert daarnaast dat het beperken van verzadigde vetten een goed idee kan zijn. Op basis van 20 vrouwen met PCOS en 20 controlepersonen (waarvan in beide groepen de helft slank was en de helft overgewicht had) concludeerden zij dat de inname van verzadigde vetten ontstekingen zou kunnen stimuleren die het risico op hart- en vaatziekten vergroten. Dit effect was aanwezig onafhankelijk van de factor overgewicht en is dus ook relevant voor lean PCOS patiënten. Barrea et al. (2021) stellen dat een door lipiden gestimuleerde pro-inflammatoire status is gekoppeld aan verzadigd vet en de kenmerkende symptomen zoals insuline resistentie, hyperandrogenisme en dyslipidemie kan veroorzaken die vaak voorkomen bij PCOS-vrouwen. Een dieet met een betere verdeling van de macronutriënten kan de ontstekingsbereidheid verlagen. Dit sluit ook aan bij de figuur van Barrea et al. (2021), waarin staat dat een ontstekingsremmend voedingspatroon een positief effect kan hebben op ontstekingen.



Figuur 1: Voedingsinterventies voor lean PCOS (Barrea et al., 2021).

Hoewel het belang van aangepaste macro- en micronutriënten voor de behandeling van lean PCOS duidelijk blijkt uit verschillende onderzoeken, is er nog geen consensus over hoe de verdeling van macro- en micronutriënten er dan precies uit moet zien.

Lage glycemische index (GI) dieet

Onderzoek laat zien dat dieet met een lage glycemische index veel voordelen heeft (Faghooi et al. 2017). Dit dieet verbetert insuline resistentie (Rizkalla et al. 2004) en wordt geassocieerd met een daling in het risico op hart- en vaatziekten, diabetes type 2, en het metabool syndroom (Krishnan et al., 2007, Liu et al., 2000, McKeown et al., 2004). Deze resultaten suggereren dat het type koolhydraten van groter belang is dan de hoeveelheid koolhydraten die iemand binnenkrijgt.

Specifiek onderzoek naar het effect van een laag glycemisch index dieet op klinische en biochemische kenmerken van PCOS laat zien dat het dieet een significante rol speelt in het verbeteren van de symptomen (Saadati et al., 2021). Uit een systematische review van 8 onderzoeken bleek dat het dieet resulteerde in een significante verlaging van 2-uur insuline en HOMA-IR, een significante verlaging in totale testosteron, lipiden niveaus en een verbetering van FSH en LH waarden (Sadaati et al., 2021).

Mediterrane en ketogene dieet

Het mediterrane dieet staat bekend om zijn ontstekingsremmende en anti oxidatieve werking en positieve effecten op insuline resistentie en zou daarom geschikt zijn voor de behandeling van PCOS (Barrea et al., 2021).

Ook Muscogiuri et al. (2016) stellen dat het mediterrane dieet geschikt is voor de behandeling van PCOS, aangezien het een positief effect heeft op overgewicht en diabetes type 2.

In een grote studie van Barrea et al. (2019) werd bij 112 vrouwen met PCOS en 112 controlepersonen onderzoek gedaan naar het effect van het mediterrane dieet op de klinische manifestatie van PCOS. Vrouwen met PCOS hadden hogere testosteron, insuline en glucose vergeleken met de controle groep. Na correctie voor het BMI van de deelnemers, zagen de onderzoekers een significante daling in testosteron bij deelnemers die zich streng aan het dieet hielden. Ook werd een lagere HoMA-IR gemeten (index die de verhouding tussen glucose en insuline in de bloedbaan meet) en

lagere CRP niveaus (die stijgt als er meer ontstekingen in het lichaam zijn) bij deelnemers die zich strenger aan het dieet hielden.

Het mediterrane dieet is ook rijk aan omega 3 vetten, in het bijzonder aan EPA en DHA. Deze vetten helpen de productie van ontstekingsfactoren te verminderen (Calcaterra et al., 2024) en ze spelen een belangrijke rol bij oxidatieve stress (Aziz et al., 2023).

Voor vrouwen met lean PCOS kan het mediterrane dieet effectief zijn dankzij de ontstekingsremmende werking, positieve invloed op insuline resistentie en hyperandrogenisme (Barrea et al., 2019). Calcaterra et al. (2024) stellen dat het mediterrane dieet een van de meest optimale voedingsstrategieën zou kunnen zijn in de behandeling van PCOS, aangezien het laaggradige ontstekingen, insuline resistentie en andere metabole afwijkingen kan verbeteren (Mirabelli et al., 2020, Barrea et al., 2019).

Paoli et al. (2020) onderzochten het effect van het ketogeen dieet in combinatie met het mediterrane dieet bij vrouwen met PCOS. 14 vrouwen met PCOS en een gemiddeld BMI van 28.84 namen deel aan het onderzoek. 12 weken volgden zij een ketogeen mediterrane dieet met phytoextracten (KEMEPHY). De resultaten toonden een significante daling in glucose en insuline in de bloedbaan, een significante daling in triglyceriden, totaal cholesterol en LDL cholesterol en een stijging in het HDL cholesterol niveau. Ook zagen ze een significante daling in de LH/FSH ratio en androgenen.

Belangrijk om te benoemen is dat alle vrouwen overgewicht hadden en er een eucalorisch protocol werd ingezet (1600-1700 kcal). Dit protocol leidde ook tot gewichtsverlies (gem 9,43 kg) en een daling van het BMI naar 25,49 kg/m².

Calcaterra et al. (2024) suggereren dat een dieet met een hoog vetgehalte – zoals het ketogeen dieet – in combinatie met een dieet rijk aan nutriënten – zoals het mediterrane dieet – de positieve effecten voor vrouwen met PCOS kan vergroten.

Onderzoek toont aan dat het mediterrane dieet positieve effecten heeft op ontstekingen, oxidatieve stress, en insuline resistentie en dat het mediterrane-ketogeen dieet daarnaast een positieve werking heeft op lipiden en de hormoonbalans. Aangezien vrouwen met lean PCOS te maken hebben met verstoringen op

deze gebieden, suggereren deze resultaten dat deze diëten of een combinatie ervan succesvol kunnen worden ingezet bij vrouwen met lean PCOS. Er zijn echter geen studies die het effect van het mediterrane en ketogeen dieet specifiek op slanke vrouwen met PCOS specifiek hebben geëvalueerd. Gezien de wisselwerking tussen overgewicht, insuline resistentie en laaggradige ontstekingen (Barea et al., 2021) zouden dergelijke studies wel nodig zijn om concrete conclusies te trekken over de effectiviteit van diëten zoals het mediterrane dieet en het ketogeen dieet bij lean PCOS.

Natuurlijke supplementen

Er is veelbelovend onderzoek naar de effecten van natuurlijke suppletie op de behandeling van PCOS.

Vitamine D is in het bijzonder interessant voor de behandeling van lean PCOS. Verschillende onderzoeken tonen namelijk aan dat lage vitamine D waarden onafhankelijk van lichaamsgewicht voorkomen bij PCOS (Barrea et al., 2021). Onderzoek wijst ook uit dat vitamine D een rol speelt bij de ontwikkeling van insuline resistentie bij PCOS en dat insulinerceptoren gevoeliger worden door suppletie van vitamine D. Dit verbetert de synthese en afscheiding van insuline en het houdt ook ontstekingsbevorderende cytokinen tegen die in verband worden gebracht met de ontwikkeling van insuline resistentie (Barrea et al., 2021).

Naast de invloed van vitamine D op insuline resistentie zijn er ook onderzoeken die aantonen dat vitamine D een rol speelt bij andere kenmerken van PCOS, zoals onvruchtbaarheid, hirsutisme en risico op hart- en vaatziekten (Barrea et al., 2021). In een onderzoek van Menichini & Facchinetti (2019) kwam naar voren dat vitamine D een positief effect had op lipiden, androgenen en insuline resistentie. Vitamine D verbetert daarmee insuline gevoeligheid, hyperlipidemie, en de hormonale balans bij vrouwen met PCOS en kan bijdragen aan het herstellen van regelmatige ovulatie (Barrea et al., 2021). Therani et al. (2014) ontdekten een dat vitamine D en calcium op de regelmatige cyclus verbeterde van vrouwen met PCOS die ook metformine toegediend kregen.

Aanvullend onderzoek in zorgvuldig bepaalde doelgroepen is nog nodig om de rol van vitamine D bij PCOS verder te definiëren (Barrea et al., 2021).

Andere supplementen die een positief effect hebben op PCOS symptomen zijn myo-inositol (Genazzani et al., 2014) en L-carnitine (Celik et al., 2021).

Uit het onderzoek van Celik et al. (2021) bleek dat L-carnitine waarden van vrouwen met lean PCOS (BMI < 30kg/m²) veel lager waren (27,5 umol/l.) dan bij de controle groep van vrouwen met hetzelfde gewicht zonder PCOS (43 umol/l.). Het onderzoek suggereert dat L-carnitine als aanvullende therapie gebruikt zou kunnen worden bij de behandeling van insuline resistentie bij vrouwen met PCOS. Verder onderzoek moet uitwijzen wat de klinische effecten van L-carnitine suppletie zijn bij vrouwen met lean PCOS en insuline resistentie (Goyal & Dawood, 2017).

Er wordt aangenomen dat myo-inositol insulineresistentie kan verbeteren door als boodschapper te functioneren voor insulinesignalering, waardoor de opname van glucose in het lichaam verbetert (Toosy et al., 2018). In dat kader is myo-inositol in verschillende studies onderzocht, maar onderzoekers zijn het nog niet eens over de effectiviteit van myo-inositol bij de behandeling van lean PCOS. In een studie van Genazzani et al. (2014) werd de invloed van myo-inositol op de hormoonwaarden van vrouwen met lean PCOS geëvalueerd. 24 vrouwen kregen 3 gram myo-inositol per dag (gemengd met lactoferrine en bromeline) toegediend. LH, LH/FSH en androgenen waarden daalden allemaal significant. Ook een verbeterde insulinegevoeligheid en verlaagde ontstekingsmarkers volgde uit de resultaten. Andere studies laten dezelfde verbeteringen zien in hormonale profielen (Toosy et al., 2018).

Ondanks deze resultaten is er ook twijfel over de effectiviteit van myo-inositol bij vrouwen met lean PCOS. Hoge doseringen zouden de kwaliteit van de eicellen negatief beïnvloeden (Vitagliano & Quaranta, 2015, Isabella & Raffone, 2012, Galetta et al., 2011) en het supplement zou ongeschikt zijn voor vrouwen met lean PCOS die niet te maken hebben met insuline resistentie (Toosy et al., 2018). De resultaten van sommige studies moedigen daarom niet aan om myo-inositol te gebruiken bij vrouwen met lean PCOS, met name als ze niet te maken hebben met insuline resistentie (Goyal et al., 2017).

Beperkingen onderzoek

Hoewel deze review belangrijke inzichten biedt in de voedingsinterventies voor vrouwen met Lean PCOS, zijn er belangrijke beperkingen waar rekening mee gehouden moet worden. Zo zijn veel van de studies die zijn besproken, uitgevoerd op gemengde groepen van vrouwen met PCOS, zonder specifieke scheiding tussen lean en obese subgroepen. Daardoor is het bewijs vaak niet sterk genoeg om concrete conclusies te trekken die exclusief van toepassing zijn op vrouwen met lean PCOS. Bovendien zijn er weinig studies die lange termijn effecten van voedingsinterventies bij Lean PCOS onderzoeken, verdere klinische trials zijn hiervoor noodzakelijk.

Een andere beperking is de methodologische aanpak van veel studies. Vaak wordt er onderscheid gemaakt tussen 'lean' en 'obese' groepen op basis van BMI, wat een suboptimale weergave is van lichaamssamenstelling. Meer geavanceerde technieken, zoals bijvoorbeeld dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), bieden een beter inzicht in de verdeling van vet- en spiermassa (Barrea et al., 2021). Het gebruik van BMI in plaats van deze technieken kan leiden tot misclassificatie van patiënten en daardoor minder representatieve resultaten.

Tot slot is de huidige literatuur niet eenduidig over de effecten van bepaalde voedingssupplementen, zoals myo-inositol, bij vrouwen met Lean PCOS. De resultaten van beschikbare studies spreken elkaar tegen, wat het opstellen van specifieke voedingsrichtlijnen voor vrouwen met lean PCOS bemoeilijkt. Er is daarom behoefte aan meer grootschalige, gerandomiseerde klinische studies om deze bevindingen te bevestigen (Goyal, 2017).

Conclusie

Deze review onderzocht het effect van voedingsinterventies op de behandeling van vrouwen met Lean PCOS. De studies die voor deze review geraadpleegd zijn tonen aan dat vrouwen met lean PCOS te maken hebben met verschillende lichamelijke, metabole en hormonale afwijkingen, zoals insuline resistentie, hyperandrogenisme, verhoogde ontstekingsmarkers en verstoringen in de geslachtshormonen. Op basis hiervan wijken vrouwen met lean PCOS af van vrouwen van gelijk gewicht zonder PCOS en vertonen ze overeenkomsten met obese PCOS patiënten. De gemeenschappelijke kenmerken tussen lean PCOS en obese PCOS patiënten suggereren dat bepaalde voedingsinterventies, die vaak

gericht zijn op vrouwen met obese PCOS, ook effectief kunnen zijn voor vrouwen met lean PCOS.

Toch laat de literatuur ook duidelijke verschillen zien. Vrouwen met Lean PCOS hebben niet alleen een andere lichaamssamenstelling, maar vaak ook minder uitgesproken hormonale en metabole symptomen, zoals een lagere mate van insulineresistentie en een minder hoog risico op zoals diabetes type 2. De voedingsinterventies die het meest geschikt lijken voor vrouwen met Lean PCOS verschillen daarom in sommige opzichten van die voor vrouwen met overgewicht en PCOS. Gewichtsverlies en calorierestrictie is een primaire factor in de behandeling van PCOS voor vrouwen met overgewicht die in veel studies terugkomt. Voor vrouwen met lean PCOS is dit niet aan de orde. Onderzoek suggereert dat de nadruk bij deze subgroep moet liggen op gewichtsbehoud, het verbeteren van insulinegevoeligheid, het verminderen van ontstekingen, en het ondersteunen van de hormonale balans, zonder gewicht te verliezen.

Er is nog geen universeel erkende voedingsaanpak voor vrouwen met lean PCOS, maar verschillende interventies lijken effectief. Het optimaliseren van de verhouding macro- en micronutriënten zou een positief effect hebben op ontstekingen, lipiden, insulineresistentie en de hormonale balans, maar er is nog geen duidelijkheid over de optimale verhouding van macro- en micronutriënten. Uit de resultaten blijkt dat een dieet met een lage glycemische index kan helpen bij het verbeteren van insulineresistentie en een positief effect zou kunnen hebben op hyperandrogenisme, de hormonale balans en het lipiden metabolisme.

Het Mediterrane dieet biedt ook voordelen dankzij de ontstekingsremmende en anti oxidatieve eigenschappen. Studies hebben aangetoond dat dit dieet effectief is bij het verminderen van ontstekingswaarden, het reguleren van hormonale disbalans en het verminderen van insuline resistentie, zaken die duidelijk van belang zijn voor vrouwen met lean PCOS. Een combinatie van het mediterrane en ketogene dieet werd ook succesvol getest bij PCOS patiënten en zou het positieve effect op de behandeling van lean PCOS kunnen vergroten. Toch is voorzichtigheid met betrekking tot deze conclusies geboden, aangezien er geen onderzoeken zijn met lean PCOS patiënten als specifieke doelgroep.

Er is ook bewijs dat natuurlijke supplementen effectief zouden kunnen zijn in de behandeling van lean PCOS. De rol van vitamine D in insuline resistentie, hirsutisme, onvruchtbaarheid en risico op hart- en vaatziekten bij lean PCOS blijkt duidelijk uit onderzoek. De inzet van vitamine D suppletie heeft een positief effect op insulinegevoeligheid, lipiden, en androgenen en onderzoekers stellen dat het zou kunnen bijdragen aan het herstellen van een regelmatige ovulatie. Suppletie met myo-inositol lijkt ook een positief effect te hebben op insuline resistentie en de hormoonbalans, hoewel de effectiviteit ervan controversieel is bij Lean PCOS zonder significante insulineresistentie. L-carnitine zou als aanvullende therapie een positief effect hebben op insulineresistentie, maar het bewijs hiervoor is nog beperkt. Aanvullend onderzoek zou deze resultaten verder moeten bevestigen.

Hoewel onderzoek aantoont dat voedingsinterventies effectief kunnen zijn bij de behandeling van lean PCOS, blijft er veel onduidelijkheid over welke voedingsaanpassingen specifiek geschikt zijn voor deze subgroep.

Referenties

- Aziz, T., Khan, A. A., Tzora, A., Voidarou, C. C., & Skoufos, I. (2023). Dietary Implications of the Bidirectional Relationship between the Gut Microflora and Inflammatory Diseases with Special Emphasis on Irritable Bowel Disease: Current and Future Perspective. *Nutrients*, 15(13), 2956. <https://doi.org/10.3390/nu15132956>
- Barrea, L., Arnone, A., Annunziata, G., Muscogiuri, G., Laudisio, D., Salzano, C., Pugliese, G., Colao, A., & Savastano, S. (2019). Adherence to the Mediterranean Diet, Dietary Patterns and Body Composition in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Nutrients*, 11(10), 2278. <https://doi.org/10.3390/nu11102278>
- Barrea, L., Frias-Toral, E., Pugliese, G., Garcia-Velasquez, E., DE Los Angeles Carignano, M., Savastano, S., Colao, A., & Muscogiuri, G. (2021). Vitamin D in obesity and obesity-related diseases: an overview. *Minerva endocrinology*, 46(2), 177–192. <https://doi.org/10.23736/S2724-6507.20.03299-X>
- Barrea, L., Frias-Toral, E., Verde, L., Ceriani, F., Cucalón, G., Garcia-Velasquez, E., Moretti, D., Savastano, S., Colao, A., & Muscogiuri, G. (2021). PCOS and nutritional approaches: Differences between lean and obese phenotype. *Metabolism open*, 12, 100123. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2021.100123>
- Blair, S. A., Kyaw-Tun, T., Young, I. S., Phelan, N. A., Gibney, J., & McEneny, J. (2013). Oxidative stress and inflammation in lean and obese subjects with polycystic ovary syndrome. *The Journal of reproductive medicine*, 58(3-4), 107–114.
- Calcaterra, V., Magenes, V. C., Massini, G., De Sanctis, L., Fabiano, V., & Zuccotti, G. (2024). High-fat diet and polycystic ovary syndrome (PCOS) in adolescence: An overview of nutritional strategies. *Nutrients*, 16(7), 938. <https://doi.org/10.3390/nu16070938>
- Cascella, T., Palomba, S., De Sio, I., Manguso, F., Giallauria, F., De Simone, B., Tafuri, D., Lombardi, G., Colao, A., & Orio, F. (2008). Visceral fat is associated with cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Human reproduction (Oxford, England)*, 23(1), 153–159. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem356>
- Dunaif, A., Segal, K. R., Shelley, D. R., Green, G., Dobrjansky, A., & Licholai, T. (1992). Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*, 41(10), 1257–1266. <https://doi.org/10.2337/diab.41.10.1257>
- Erol, O., Özel, M. K., Ellidağ, H. Y., Toptaş, T., Derbent, A. U., & Yılmaz, N. (2017). Assessment of circulating betatrophin concentrations in lean glucose-tolerant women with polycystic ovary syndrome. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 37(5), 633–638. <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1286464>
- Faghfoori, Z., Fazelian, S., Shadnough, M., & Goodarzi, R. (2017). Nutritional management in women with polycystic ovary syndrome: A review study. *Diabetes & metabolic syndrome*, 11 Suppl 1, S429–S432. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.03.030>
- Faloia, E., Canibus, P., Gatti, C., Frezza, F., Santangelo, M., Garrapa, G. G., & Boscaro, M. (2004). Body composition, fat distribution and metabolic characteristics in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Journal of endocrinological investigation*, 27(5), 424–429. <https://doi.org/10.1007/BF03345285>

Frias-Toral, E., Garcia-Velasquez, E., de Los Angeles Carignano, M., Rodriguez-Veintimilla, D., Alvarado-Aguilera, I., & Bautista-Litardo, N. (2022). Polycystic ovary syndrome and obesity: clinical aspects and nutritional management. *Minerva endocrinology*, 47(2), 215–241. <https://doi.org/10.23736/S2724-6507.21.03349-6>

Ganie, M. A., Vasudevan, V., Wani, I. A., Baba, M. S., Arif, T., & Rashid, A. (2019). Epidemiology, pathogenesis, genetics & management of polycystic ovary syndrome in India. *The Indian journal of medical research*, 150(4), 333–344. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1937_17

Genazzani, A. D., Santagni, S., Ricchieri, F., Campedelli, A., Rattighieri, E., Chierchia, E., Marini, G., Despini, G., Prati, A., & Simoncini, T. (2014). Myo-inositol modulates insulin and luteinizing hormone secretion in normal weight patients with polycystic ovary syndrome. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 40(5), 1353–1360. <https://doi.org/10.1111/jog.12319>

González, F., Considine, R. V., Abdelhadi, O. A., Xue, J., & Acton, A. J. (2021). Saturated fat ingestion stimulates proatherogenic inflammation in polycystic ovary syndrome. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 321(5), E689–E701. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00213.2021>

Goyal, M., & Dawood, A. S. (2017). Debates Regarding Lean Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Narrative Review. *Journal of human reproductive sciences*, 10(3), 154–161. https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_77_17

Han, Y., Kim, H. S., Lee, H. J., Oh, J. Y., & Sung, Y. A. (2015). Metabolic effects of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*, 20(3), 136–142. <https://doi.org/10.6065/apem.2015.20.3.136>

Ibáñez, L., Oberfield, S. E., Witchel, S., Auchus, R. J., Chang, R. J., Codner, E., Dabadghao, P., Darendeliler, F., Elbarbary, N. S., Gambineri, A., Garcia Rudaz, C., Hoeger, K. M., López-Bermejo, A., Ong, K., Peña, A. S., Reinehr, T., Santoro, N., Tena-Sempere, M., Tao, R., Yildiz, B. O., ... Lee, P. A. (2017). An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Hormone research in paediatrics*, 88(6), 371–395.

<https://doi.org/10.1159/000479371>

Jacewicz-Świąćka, M., & Kowalska, I. (2020). Changes in Metabolic Profile in the Women with a History of PCOS-A Long-Term Follow-Up Study. *Journal of clinical medicine*, 9(10), 3367. <https://doi.org/10.3390/jcm9103367>

Krishnan, S., Rosenberg, L., Singer, M., Hu, F. B., Djoussé, L., Cupples, L. A., & Palmer, J. R. (2007). Glycemic index, glycemic load, and cereal fiber intake and risk of type 2 diabetes in US black women. *Archives of internal medicine*, 167(21), 2304–2309. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.21.2304>

Li, S., Chu, Q., Ma, J., Sun, Y., Tao, T., Huang, R., Liao, Y., Yue, J., Zheng, J., Wang, L., Xue, X., Zhu, M., Kang, X., Yin, H., & Liu, W. (2017). Discovery of Novel Lipid Profiles in PCOS: Do Insulin and Androgen Oppositely Regulate Bioactive Lipid Production?. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 102(3), 810–821. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2692>

Liu, S., Willett, W. C., Stampfer, M. J., Hu, F. B., Franz, M., Sampson, L., Hennekens, C. H., & Manson, J. E. (2000). A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. *The American journal of clinical nutrition*, 71(6), 1455–1461. <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.6.1455>

Lobo, R. A., & Carmina, E. (2000). The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Annals of internal medicine*, 132(12), 989–993. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-132-12-200006200-00010>

McKeown, N. M., Meigs, J. B., Liu, S., Saltzman, E., Wilson, P. W., & Jacques, P. F. (2004). Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes care*, 27(2), 538–546. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.2.538>

Mirabelli, M., Chiefari, E., Arcidiacono, B., Corigliano, D. M., Brunetti, F. S., Maggisano, V., Russo, D., Foti, D. P., & Brunetti, A. (2020). Mediterranean Diet Nutrients to Turn the Tide against Insulin Resistance and Related Diseases. *Nutrients*, 12(4), 1066. <https://doi.org/10.3390/nu12041066>

Moran, L. J., Noakes, M., Clifton, P. M., Tomlinson, L., Galletly, C., & Norman, R. J.

(2003). Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 88(2), 812–819. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020815>

Muscogiuri, G., Palomba, S., Laganà, A. S., & Orio, F. (2016). Current Insights Into Inositol Isoforms, Mediterranean and Ketogenic Diets for Polycystic Ovary Syndrome: From Bench to Bedside. *Current pharmaceutical design*, 22(36), 5554–5557. <https://doi.org/10.2174/1381612822666160720160634>

Ndrepepa, G., & Kastrati, A. (2016). Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular disease. *Annals of translational medicine*, 4(24), 481. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.12.27>

Orio, F., Muscogiuri, G., Nese, C., Palomba, S., Savastano, S., Tafuri, D., Colarieti, G., La Sala, G., Colao, A., & Yildiz, B. O. (2016). Obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease risk: an uptodate in the management of polycystic ovary syndrome. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 207, 214–219. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.08.026>

Paoli, A., Mancin, L., Giacona, M. C., Bianco, A., & Caprio, M. (2020). Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Journal of translational medicine*, 18(1), 104. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02277-0>

Rizkalla, S. W., Taghrid, L., Laromiguiere, M., Huet, D., Boillot, J., Rigoir, A., Elgrably, F., & Slama, G. (2004). Improved plasma glucose control, whole-body glucose utilization, and lipid profile on a low-glycemic index diet in type 2 diabetic men: a randomized controlled trial. *Diabetes care*, 27(8), 1866–1872. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.8.1866>

Romanski, P. & Stanic, A. K. (2017). Practical approach to the PCOS patient. *Current Obstetrics and Gynecology Reports*, 6(1), 11–20. <https://doi.org/10.1007/s13669-017-0190-6>

Saadati, N., Haidari, F., Barati, M., Nikbakht, R., Mirmomeni, G., & Rahim, F. (2021). The effect of low glycemic index diet on the reproductive and clinical profile in women with polycystic ovarian syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*, 7(11), e08338.

<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e08338>

Satyaraddi, A., Cherian, K. E., Kapoor, N., Kunjummen, A. T., Kamath, M. S., Thomas, N., & Paul, T. V. (2019). Body Composition, Metabolic Characteristics, and Insulin Resistance in Obese and Nonobese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of human reproductive sciences*, 12(2), 78–84. https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_2_19

Stamets, K., Taylor, D. S., Kunselman, A., Demers, L. M., Pelkman, C. L., & Legro, R. S. (2004). A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 81(3), 630–637. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.08.023>

Stefan, N. & Stumvoll, M. (2002). Adiponectin—its role in metabolism and beyond. *Hormone and Metabolic Research*, 34(9), 469–474. <https://doi.org/10.1055/s-2002-34785>

Teede, H. J., Misso, M. L., Costello, M. F., Dokras, A., Laven, J., Moran, L., Piltonen, T., Norman, R. J., & International PCOS Network (2018). Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 110(3), 364–379. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.004>

Tehrani, H. G., Mostajeran, F., & Shahsavari, S. (2014). The effect of calcium and vitamin D supplementation on menstrual cycle, body mass index and hyperandrogenism state of women with polycystic ovarian syndrome. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 19(9), 875–880.

Toosy, S., Sodi, R., & Pappachan, J. M. (2018). Lean polycystic ovary syndrome (PCOS): an evidence-based practical approach. *Journal of diabetes and metabolic disorders*, 17(2), 277–285. <https://doi.org/10.1007/s40200-018-0371-5>

Toulis, K. A., Goulis, D. G., Farmakiotis, D., Georgopoulos, N. A., Katsikis, I., Tarlatzis, B. C., Papadimas, I., & Panidis, D. (2009). Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Human reproduction update*, 15(3), 297–307. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp006>

Vryonidou, A., Paschou, S. A., Muscogiuri, G., Orio, F., & Goulis, D. G. (2015). MECHANISMS

IN ENDOCRINOLOGY: Metabolic syndrome through the female life cycle. *European journal of endocrinology*, 173(5), R153–R163. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0275>

Wang, Z., Van Faassen, M., Groen, H., Cantineau, A. E. P., Van Oers, A., Van der Veen, A., Hawley, J. M., Keevil, B. G., Kema, I. P., & Hoek, A. (2024). Resumption of ovulation in anovulatory women with PCOS and obesity is associated with reduction of 11 β -hydroxyandrostenedione concentrations. *Human reproduction* (Oxford, England), 39(5), 1078–1088. <https://doi.org/10.1093/humrep/deae058>