

Polycystisk ovariesyndrom:
svangerskapsomsorg og tidlig livsstilssamtale



Marianne Lønnebotn

Masteroppgave

Master i helsefag, Sykepleievitenskap

Institutt for global helse og samfunnsmedisin,

Det medisinsk-odontologiske fakultet

Universitetet i Bergen

Høst 2015

Forord

En del av mitt arbeid som jordmor er i forbindelse med et prosjekt som omhandler gravide kvinner med polycystisk ovariesyndrom (PCOS). Dette arbeidet har vakt min nysgjerrighet i forhold til ulike aspekter knyttet til PCOS, svangerskap og kvinnehelse. Hensikten med denne studien var å undersøke om kvinner med PCOS har økt risiko for hypertensive komplikasjoner i svangerskapet sammenliknet med kvinner uten PCOS og om denne risikoen avhenger av kroppsmasseindeks (KMI). I tillegg skal innledningsdelen utdype denne problematikken for å si noe om hvordan jordmor kan utøve en god svangerskapsomsorg med livsstilsveiledning til kvinner med PCOS.

Arbeidet med denne studien har vært en svært lærerik og givende prosess. Det har vært mye arbeid, men også fine opplevelser i møte med inspirerende mennesker. Jeg vil gi en stor takk til hovedveileder professor Gerd Karin Natvig, og biveileder post doktor Francisco Gomez Real, for uvurderlig hjelp og støtte underveis. Takk til Cecilie Svanes og Eszter Vanky for konstruktive innspill. Jeg vil også takke forskningsgruppene Livsfenomener og livskvalitet, og RHINE/RHINESSA for gode diskusjoner og tilbakemeldinger.

Takk til Den norske jordmorforening for økonomisk bidrag til mastergradsarbeidet.

Takk til Alicia for en lyttende holdning og gode samtaler. Jeg vil også takke min kjæreste familie, Nora, Lars og Tom for fantastisk støtte og tålmodighet med meg i denne tiden.

November 2015,

Marianne Lønnebotn

INNHALDSFORTEGNELSE

1.0 Introduksjon	7
1.1 Bakgrunn og hensikt	7
1.2 Kvinnehelse og reproduktiv helse	7
2.0 Begrepsmessig rammeverk	8
2.1 Polycystisk ovariesyndrom (PCOS)	8
2.2 KMI, overvekt og fedme	9
2.2.1 PCOS, overvekt og fedme	10
2.3 Hypertensive svangerskapskomplikasjoner	11
2.4 Helsefremmende -og forebyggende arbeid, svangerskapsomsorgen og livstilsamtale	12
3.0 Tidligere forskning	15
4.0 Metode	17
4.1 Studiedesign	17
4.2 Uavhengig variabel	17
4.3 Avhengig variabel	18
4.4 Uavhengige justeringsvariabler	18
4.5 Statistisk metode	19
4.5.1 Kontinuerlige og kategoriske variabler	19
4.5.2 Logistisk regresjonsanalyse	19
4.5.3 Stratifisering og interaksjonsanalyse	19
4.5.4 Marginsplot og contrast plot	20
4.6 Ethiske betraktninger	20
5.0 Resultat	20
5.1 Kjennetegn ved studiepopulasjonen	20
5.2 Assosiasjoner av PCOS og KMI i forhold til hypertensive svangerskapskomplikasjoner	21
5.3 Assosiasjoner av PCOS og hypertensive svangerskapskomplikasjoner, stratifisert etter KMI	21
5.4 Predikert risiko for hypertensive svangerskapskomplikasjoner i noe svangerskap relatert til KMI hos kvinner med og uten PCOS	21
5.5 Predikert risiko for hypertensive svangerskapskomplikasjoner i noe svangerskap relatert til KMI hos kvinner med PCOS, sammenliknet med kvinner uten PCOS	22
6.0 Diskusjon	22
6.1 Studiens styrke og begrensninger - Metodekritikk	24
6.1.1 Studiedesign	24
6.1.2 Definisjon av studie-populasjon og referansegruppe	25
6.1.4 Vurdering av den avhengige variabelen	26
6.1.5 Bias og konfundering	26
6.1.6 KMI og tracking	27
7.0 Avslutning og konklusjon	27
Referanser	29

ARTIKKEL

VEDLEGG

Artikkel

Tabeller

Tabell 1	Kjennetegn ved studiepopulasjonen
Tabell 2	Kjennetegn ved studiepopulasjonen, PCOS/ikke PCOS
Tabell 3	Assosiasjoner av PCOS og KMI i forhold til hypertensive komplikasjoner i svangerskapet, ujusterte og justerte modeller
Tabell 4	Assosiasjoner av PCOS og hypertensive komplikasjoner i svangerskapet
Tabell 5	Assosiasjoner av PCOS og hypertensive komplikasjoner i svangerskapet, stratifisert etter KMI

Figurer

Figur 1	Flytskjema
Figur 2a	Predikert risiko for hypertensive svangerskapskomplikasjoner i noe svangerskap relatert til KMI hos kvinner med og uten PCOS
Figur 2b	Predikert risiko for hypertensive svangerskapskomplikasjoner i noe svangerskap relatert til KMI hos kvinner med PCOS, sammenliknet med kvinner uten PCOS

Vedlegg

Vedlegg 1	Women's health questionnaire RHINE III
Vedlegg 2	Part of main questionnaire RHINE II
Vedlegg 3	Retningslinje til forfattere BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology

Sammendrag

Formål Hensikten med denne studien var å undersøke om kvinner med polycystisk ovariesyndrom (PCOS) har en økt risiko for å utvikle hypertensive svangerskapskomplikasjoner, og om denne risikoen avhenger av kroppsmasseindeks (KMI). I tillegg skal innledningsdelen utdype denne problematikken for å si noe om hvordan jordmor kan utøve en god svangerskapsomsorg med livsstilsveiledning til kvinner med PCOS.

Studiedesign Et spørreskjema ble sendt til den generelle befolkningen ved syv ulike studiesentre som deltok i “the Respiratory Health in Northern Europe study” (RHINE).

Setting Kvinner fra Danmark, Estland, Island, Norge og Sverige, født fra 1945-72.

Populasjon Et utvalg av 3732 kvinner som deltok i RHINE II og III.

Metode Rapportert hirsutisme, oligomenoré og/eller PCOS diagnostisert av en lege ble definert som PCOS. Rapportering av høyt blodtrykk i svangerskap ble definert som hypertensive svangerskapskomplikasjoner. Logistisk regresjon ble utført, justert for røyking, alder, infertilitets-behandling og studiesenter. Effekt-modifikasjon av KMI ble undersøkt.

Utfallsmål Hypertensive komplikasjoner i noe svangerskap, i det første svangerskap og i det andre svangerskap.

Resultat Kvinner med PCOS hadde en økt risiko for hypertensive svangerskapskomplikasjoner noen gang [OR 1.80, 95% CI (1.08-2.99)] og i sitt første svangerskap [1.89(1.09-3.29)]. KMI var assosiert med en økt risiko for hypertensive svangerskapskomplikasjoner i noe svangerskap [OR per kg/m² økning 1.07(1.05-1.09), i det første svangerskap [1.06(1.03-1.08)], og i det andre svangerskap [1.07(1.05-1.10)].

Assosiasjonen mellom PCOS og hypertensive svangerskapskomplikasjoner ble funnet hos kvinner med undervekt [9.63 (1.48-62.8)] og kvinner med fedme [4.26 (1.14-15.9)]. Ikke blant kvinner klassifisert som normal-vektige [1.09 (0.49-2.47)] eller overvektige [1.30 (0.43-3.96)] (p-interaksjon= 0.044).

Konklusjon Polycystisk ovariesyndrom er forbundet med en økt risiko for hypertensive svangerskapskomplikasjoner, men bare hos kvinner med undervekt eller fedme. Kunnskap om polycystisk ovariesyndrom og mulige reproduktive utfordringer bør ligge til grunn for jordmors helsefremmende arbeid i svangerskapsomsorgen. Tidlig livsstilssamtale kan være et tiltak som kan gjøre den enkelte i stand til å bedre og bevare sin egen helse.

Nøkkelord KMI, hypertensive svangerskapskomplikasjoner, insulinresistens, fedme, PCOS, svangerskapsforgiftning, RHINE

Abstract

Objective To investigate whether women with polycystic ovary syndrome (PCOS) have higher risk for hypertensive disorders of pregnancy, and whether this risk is dependent on body mass index (BMI). Additionally, the introduction part will deepen midwives role in lifestyle guidance as part of antenatal care for women with PCOS.

Design A postal questionnaire was sent to general population samples in seven centres participating in the Respiratory Health in Northern Europe study (RHINE).

Setting Women from Denmark, Estonia, Iceland, Norway and Sweden, born 1945-72.

Population A sample of 3732 women who participated in RHINE II and III.

Methods PCOS was defined by hirsutism and oligomenorrhea and/or PCOS diagnosed by a doctor. Hypertensive disorders of pregnancy, was defined as reporting hypertension in pregnancy. Logistic regressions adjusted for smoking, age, infertility treatment, and study centre were performed. Effect modification by BMI was assessed.

Main outcome measures Hypertensive disorders of pregnancy ever, with first child and with second child.

Results Women with PCOS had an increased risk for hypertensive disorders of pregnancy ever [OR 1.80, 95% CI (1.08-2.99)] and with first child [1.89(1.09-3.29)]. BMI was associated with hypertensive disorders of pregnancy ever [OR per kg/m² increase 1.07(1.05-1.09), with first child [1.06(1.03-1.08)], and with second child [1.07(1.05-1.10)]. An association of PCOS with hypertensive disorders of pregnancy was only found among underweight [9.63 (1.48-62.8)] and obese [4.26 (1.14-15.9)] women and not among normal weight [1.09 (0.49-2.47)] and overweight [1.30 (0.43-3.96)] women (p-interaction= 0.044).

Conclusions Polycystic ovary syndrome is associated with increased risk of hypertensive disorders of pregnancy. This was only found among underweight and obese women. Knowledge about polycystic ovary syndrome and possible reproductive challenges should underlie midwife health promotion in antenatal care. A lifestyle conversation in early pregnancy can be an intervention to make women able to improve and maintain their health.

Keywords BMI, hypertensive disorders of pregnancy, insulin resistance, obesity, PCOS, preeclampsia, RHINE

1.0 Introduksjon

1.1 Bakgrunn og hensikt

I mitt virke som jordmor har jeg blitt særlig oppmerksom på og interessert i temaet kvinnehelse. Svangerskap-fødsel og barselomsorgen er en del av den reproduktive kvinnehelsen. I møte med kvinner med Polycystisk ovariesyndrom (PCOS), har jeg fått forståelsen av at de opplever et varierende kunnskapsnivå om PCOS i primærhelsetjenesten, i deres møte med jordmødre og fastleger. Kvinner jeg har samtalt med forteller at det er vanskelig å få god informasjon og veiledning i forhold til sin problematikk. PCOS er den vanligste årsaken til hormonforstyrrelser hos kvinner i fertil alder (1, 2). Noen kvinner opplever få plager, mens andre kan ha uttalte forstyrrelser i reproduktive, endokrine og metabolske funksjoner (3). Jeg vil innledningsvis kort si noe om kvinnehelse og reproduktiv helse. Som en del av den reproduktive helse vil jeg fokusere på PCOS, relatert til svangerskap, kroppsmasseindeks (KMI) og hypertensive tilstander. Videre vil jeg si noe om svangerskapsomsorgen og jordmors rolle i møte med disse kvinnene.

Denne studiens hensikt var å undersøke om kvinner med PCOS har en økt risiko for å få hypertensive komplikasjoner i svangerskapet sammenliknet med kvinner uten PCOS og hvilken rolle KMI har i forhold til en eventuell økt risiko. Dette temaet blir belyst i artikkelen som er vedlagt masteroppgaven. I tillegg skal innledningsdelen utdype denne problematikken for å kunne si noe om hvordan en best mulig kan utøve en god og tilpasset svangerskapsomsorg med livsstilsveiledning til kvinner med PCOS.

1.2 Kvinnehelse og reproduktiv helse

I Norge vokste kvinnehelse fram som et akademisk fag i 1980-årene og i 1991 lanserte Norges forskningsråd et femårig program for grunnleggende medisinsk kvinneforskning (4, 5). Videre var NOU 1999:13, "Kvinnens helse i Norge"(6), med å sette kvinnehelse spørsmål på dagsorden. Utredningen dannet grunnlaget for regjeringens Kvinnehelsestrategi (2004-2013) som ble fremmet som et eget kapittel i St.melding nr 16 (2002-2003), "Resept for et sunnere Norge"(7, 8). I 2005 utarbeidet forskningsrådet rapporten "Kvinnens helse- hvor står vi i dag"(9), som viste et fortsatt stort behov for forskning på kvinners helse. Nasjonal kompetansetjeneste for kvinnehelse ble opprettet i 2006, en kvinnehelsesatsning med fokus på

både reproduktiv helse og kjønnsforskjeller (10). Representanter på stortinget påpeker i 2014 at det er gått 15 år siden forrige NOU om kvinnehelse og at det er behov for en ny offentlig utredning da mye av forskningen det vises til når kvinnehelse drøftes er utdatert og mangelfull (11). Reproduktiv helse er alt som omhandler seksualitet, fødsel, graviditet, abort, prevensjon, seksuelt overførbare sykdommer, kreft og infertilitet. Norske kvinners reproduktive helse er god, sammenliknet med internasjonale forhold (8). Problemer knyttet til svangerskap og fødsel er et av de mest sentrale helseproblemene som rammer kvinner i Norge i dag. En økende forekomst av overvekt og fedme i graviditet står sentralt her (8).

2.0 Begrepsmessig rammeverk

2.1 Polycystisk ovariesyndrom (PCOS)

PCOS er den vanligste årsaken til hormonforstyrrelser hos kvinner i fertil alder (1, 2). Forekomsten varierer fra 6-17%, avhengig av hvilke diagnostiske kriterier som er brukt og hvilken befolkning som er studert (12-15). De vanligste symptomene på PCOS er uregelmessig menstruasjon (oligomenoré), eller at menstruasjonen uteblir (amenoré). Dermed kan det være vanskelig for disse kvinnene å bli gravid. I tillegg til reproduktive utfordringer har kvinner med PCOS ofte metabolske utfordringer som inkluderer økt risiko for overvekt og fedme, insulinresistens, type 2-diabetes og hjerte-og karsykdommer (16, 17).

Det har lenge vært uenighet rundt kriteriene for diagnostisering av PCOS. Dette har vanskeliggjort klinisk forskning, epidemiologiske studier og behandling. I 2003 møttes amerikanske og europeiske forskere i Rotterdam, Nederland. De utarbeidet et sett med kriterier for diagnostisering av PCOS (18) og slo fast at syndromet skyldes en dysfunksjon i eggstokkene. I følge Rotterdam kriteriene (18) er PCOS karakterisert ved minst 2 eller alle 3 av de følgende: uregelmessig menstruasjon (oligo- eller anovulasjon) og/eller hyperandrogenisme (kliniske og/eller biokjemiske tegn), og/eller polycystiske eggstokker. Andre endokrine sykdommer må utelukkes. Rotterdam kriteriene er de diagnostiske kriteriene som har høyest aksept og blir hyppigst brukt i Europa, Asia og Australia (19).

Klinisk hyperandrogenisme kan gi seg utslag i økt, typisk mannlig, kroppsbehaaring (hirsutisme), akne eller typisk mannlig hårtap (androgen alopeci). Bio-kjemisk hyperandrogenisme kan påvises ved hjelp av hormonprøver. Polycystiske eggstokker diagnostiseres ved bruk av ultralyd. Eggstokkene har et klassisk utseende, med mange små

væskefylte hulrom, derav betegnelsen polycystiske eggstokker (19). Dette må ikke være til stede for å få diagnosen PCOS, men polycystiske eggstokker alene, gir heller ikke diagnosen. Det er også en del kvinner med PCOS som har regelmessige menstruasjons-sykluser (20). Det er store variasjoner i den kliniske presentasjonen av PCOS, og det endrer seg gjennom en kvinnes livsløp (21). Ulike kombinasjoner av kriteriene for PCOS gir ulike biokjemiske og kliniske fenotyper. En kjenner ikke den eksakte årsaken til PCOS, men det er allment antatt at insulin resistens, hyperandrogenisme og fedme spiller en sentral rolle i utviklingen av syndromet (1).

Det er estimert at 70% av Australiske kvinner med PCOS er udiagnostisert (12). Dette kan ha sammenheng med ulikheter i klinisk praksis. Teede m.fl.(2011), (22) påpeker at det i Australia er et problem med manglende kjennskap til og kunnskap om PCOS blant befolkningen og blant helsepersonell. Dette gjelder antakelig også andre steder i verden. Det er viktig å være klar over hvilken effekt PCOS har på helsen gjennom livet og ha forståelse for viktigheten av å fange dette opp tidlig, slik at en kan forebygge uønskede komplikasjoner (22). Det eksisterer få kliniske retningslinjer for PCOS og de som finnes er ikke nødvendigvis kunnskapsbaserte. I Norge har vi ikke slike retningslinjer. I Australia kom en klinisk kunnskapsbasert retningslinje for diagnostisering og håndtering av PCOS i 2011 (23). I Danmark kom en kunnskapsbasert retningslinje for diagnostikk og risikovurdering i 2014 (24). Ingen av disse omhandler problematikk spesielt tilknyttet svangerskap og fødsel.

2.2 KMI, overvekt og fedme

KMI (Kg/m^2) er en formel som viser balansen mellom høyde og vekt. Verdens helseorganisasjon (WHO) har fastsatt KMI-grupper relatert til helse og risiko for å utvikle sykdom. KMI uttrykker vekt i forhold til høyde og er lik vekten delt på kvadratet av høyden. WHO har delt KMI inn i grupper for undervekt (KMI <18.5), normalvekt (KMI 18.5-24.9), overvekt (KMI 25.0-29.9) og fedme, grad 1 (KMI 30.0-34.9) (25). En svakhet ved KMI generelt, er at den ikke skiller mellom fett- og muskelmasse. Det er særlig økt magefett som gir risiko for sykdom (25). Dette er ofte tilstedeværende hos kvinner med PCOS (17). KMI kan benyttes for å estimere prevalens av fedme i en populasjon og risiko forbundet med det. Men, KMI korresponderer ikke nødvendigvis til samme grad av fedme eller helserisiko i ulike individ og populasjoner (25). En manglende eller upresis bruk av KMI i forskningen om PCOS har gjort at funn preges av inkonsekvens og statistisk heterogenitet (1, 26).

Svangerskapsomsorgen har fram til nå hatt tradisjon for å notere kvinners vekt og høyde ved første kontroll, for deretter å følge vekt for hver kontroll. Kvinnens vekt er utgangspunkt for veiledning om kosthold og fysisk aktivitet i svangerskapet (27). Når det gjelder generelt forebyggende og helsefremmende arbeid for over- og undervekt hos kvinner i fertil alder, omtales ikke dette i Retningslinjer for svangerskapsomsorgen (27). Det henvises til en kunnskapsoppsummering utført av Sosial- og likestillingsdirektoratet som omhandler behandling av overvekt, men denne rapporten omhandler ikke gravide. Rapporten påpeker at det er et behov for å styrke tilbudet for behandling av overvekt generelt (28).

2.2.1 PCOS, overvekt og fedme

Fedme er mer enn doblet, globalt, siden 1980. De fleste mennesker bor i land der overvekt og fedme dreper mer folk enn undervekt gjør. Ca. 13% av verdens befolkning har fedme, og 39 % voksne over 18 år, var overvektige i 2014 (29). Det er kvinner som har den høyeste prosentandelen når det gjelder både overvekt og fedme, globalt. I Norge var det 51.1% overvekt blant kvinner og 20.1% fedme blant kvinner i 2008 (30). Fedme i seg selv, sees ikke som den utløsende faktor for utvikling av PCOS. Men, fedme forverrer forekomst, utbredelse og alvorlighetsgrad av PCOS (21). Symptomene på syndromet starter vanligvis rundt den første menstruasjonen (menarche). Men kan også gjøre seg gjeldende etter puberteten, som et resultat av for eksempel vektøkning (20).

Fedme er tilstedeværende hos minst 30% av kvinner med PCOS, og i noen utvalg så mye som 75%. I USA er dette et enda større problem enn i Europa og man mener å se en sammenheng mellom økt fedme og en økning i PCOS-forekomst (20). Kvinner med PCOS har også en høy forekomst av metabolsk syndrom som er kjennetegnet av insulin resistens, økt midjemål og hypertensjon (17). Kvinner med fedme og PCOS klager oftere over hirsutisme og menstruelle forstyrrelser sammenliknet med normal-vektige kvinner med PCOS (18). Insulin resistens opptrer uavhengig av fedme, men forverres også av fedme (21).

Den økende forekomsten av fedme hos kvinner i fruktbar alder er bekymringsfull. Det er økt sannsynlighet for at kvinner som går inn i svangerskapet med en høy KMI vil legge på seg mer i senere svangerskap (31). Det diskuteres i litteraturen både hvor mye en skal anbefale

kvinner med overvekt og fedme å legge på seg i svangerskapet, og om det er å anbefale å gå ned i vekt i svangerskapet, og hvilke innvirkninger dette kan ha på fosteret (32, 33).

Fosterlivet ses på som en kritisk periode for utvikling av fedme (25, 32), og det sies at å være utsatt for et ugunstig miljø under utviklingen, enten i mors liv eller de første ukene etter fødsel, programmerer endringer i fosteret eller hos den nyfødte som kan ha innvirkning på helsen i voksen alder. Både høy fødselsvekt og lav fødselsvekt ser ut til å kunne være skadelig for framtidig helse (32).

Hos kvinner med PCOS og overvekt eller fedme bør livsstilsendring være førstevalg som behandling (31). Selv et lite vekttap, forbedrer tilstanden betraktelig. Trening og atferdsendring, enten i sammenheng med et lavere energiinntak, eller ikke, har vist effekt (31). Det å oppnå og vedlikeholde vekttap er en bekymring for befolkningen generelt og for kvinner med PCOS, spesielt. Kvinner med fedme og PCOS rapporterer ofte at det er fryktelig vanskelig å gå ned i vekt og bli der (34).

2.3 Hypertensive svangerskapskomplikasjoner

Hypertensive svangerskapskomplikasjoner kompliserer 5-7% av alle svangerskap.

Forekomsten er høyere hos førstegangsgravide sammenliknet med kvinner som har vært gravid før. Hypertensive svangerskapskomplikasjoner henger ofte sammen med andre komplikasjoner, som for eksempel for tidlig fødsel og begrenset fostervekst. En vet ikke sikkert hvilke årsaker som ligger til grunn for utvikling av disse komplikasjonene, men fedme og faktorer fra metabolsk syndrom er noe av det en tenker kan ha innvirkning (35, 36).

Hypertensive svangerskapskomplikasjoner kan være: svangerskapshypertensjon, lett-eller alvorlig grad av svangerskapsforgiftning (preeklampsi), eklampsi og kronisk hypertensjon (37). Svangerskapsindusert hypertensjon blir diagnostisert i 2-5% av friske gravide kvinner og forekomsten har økt rundt om i verden de siste tiårene (9). En tredjedel av disse kvinnene utvikler svangerskapsforgiftning (10). I en rapport om maternelle dødsfall i Norge fra 1996-2011 (38) viser de at vanligste dødsårsak var hypertensive svangerskapskomplikasjoner (15 av 67 mødre-dødsfall), der 11 av disse var førstegangsfødende.

Noen studier finner at kvinner med PCOS har en økt forekomst av hypertensive tilstander i svangerskapet (11-13), mens andre ikke finner det samme (14,15). Flere av disse studiene

hadde ikke vurdert effekt av fedme på utfallet, selv om fedme er en kjent risikofaktor for å kunne utvikle svangerskapsindusert hypertensjon (16). Altså, er virkningen av KMI, i forhold til risiko for hypertensjon hos PCOS-kvinner uklar. Joham et al (39) fant økt forekomst av hypertensjon og høyere KMI hos unge kvinner med PCOS. Mens assosiasjonen mellom KMI og hypertensjon var tydelig hos kvinner uten PCOS, fant de ikke den samme assosiasjonen hos dem med PCOS. De påpeker at det i deres studie kan se ut til at metabolske avvik hos kvinner med PCOS opptrer uavhengig av KMI (39).

2.4 Helsefremmende –og forebyggende arbeid, svangerskapsomsorgen og livstilsamtale

Definisjonen av helsefremmende arbeid utarbeidet av Verdens helseorganisasjon (WHO) i 1986, som står nedfelt i Ottawa-charteret for helsefremmende arbeid, er slik:

”Helsefremmende arbeid er den prosessen som gjør den enkelte og samfunnet i stand til å bedre og bevare sin helse.”(40). Charteret var med på å utvikle forebyggingsperspektivet fra passiv helseopplysning til helsefremmende arbeid. Mens sykdomsforebyggende arbeid tar sitt utgangspunkt i sykdom og fokuserer på å fjerne eller redusere risikofaktorer, dreier det helsefremmende arbeidet seg primært om å styrke ressursene for god helse. Helsefremmende- og forebyggende arbeid er mer et psykososialt begrep enn et biologisk fenomen. En tenker her at helse er en sosial verdi som krever at folk selv engasjerer seg i de sosiale prosesser som kan gi dem mestring og kontroll i egne liv. I arbeidet med helsefremming er det viktig å ha respekt for at det er ulike veier til god helse og ulike oppfatninger om hva god helse er (41).

Svangerskapsomsorgen er det mest omfattende organiserte programmet for helseforebyggende arbeid i Norge (42). Den har en oppslutning på nær 100% og er derfor en viktig arena for helsefremmende og forebyggende arbeid generelt (27). Kommunal jordmortjeneste ble lovfestet i 1995 og da kom Veileder for svangerskapsomsorg. Fokus i svangerskapsomsorgen flyttes her fra kontroll til informasjon, råd og veiledning av den gravide og hennes familie. Det forventes også at kvinner og deres familier skal ta mer ansvar for egen helse (6). Dette er i tråd med ideologien i helsefremmende- og forebyggende arbeid. Retningslinjer for svangerskapsomsorgen 2005 (27) anbefaler at kvinner skal kunne velge om de vil ha svangerskapsoppfølging hos jordmor, lege eller hos begge. Dette er ikke et reelt tilbud til alle gravide kvinner i dag, da mange kommuner i Norge har for få jordmorstillinger (43). Jordmor har ansvar for å overvåke det normale svangerskap og å kunne diagnostisere

risikosvangerskap. Ved behov, skal den gravide henvises til andre med rett fagkompetanse (27). Gravide med avvik fra det normale svangerskap kan følges videre av jordmor, men dette skjer da i samarbeid med lege eller spesialisthelsetjeneste.

På oppdrag fra helsedirektoratet i forbindelse med den forestående revisjon av Retningslinjer for svangerskapsomsorgen 2005, arbeider Kunnskapssenteret med en kunnskapsoversikt som vurderer effekt av tidlig samtale om sunne levevaner hos gravide (44). Den er planlagt ferdigstilt 1.halvår 2016. En samtale om levevaner, livsstilssamtale, er tenkt å gi den gravide en mulighet til å treffe et informert valg og det er foreslått at dette tilbudet skal gis før svangerskapsuke 9 (45). Begrepet livsstil henviser til de vanemessige handlinger som individet stort sett følger i hverdagen (41). Kosthold, helse og fysisk aktivitet er noen av temaene for denne samtalen. Dette krever at jordmødrene har nok tid til å utføre oppgavene på forsvarlig vis (45). En tenker at en tidlig livsstilssamtale kan være et viktig helsefremmende – og forebyggende tiltak for å fremme gode oppvekst-vilkår for barn og at dette vil gi helsegevinst både på kort og lang sikt. Forskning tyder på at en del kvinner er spesielt motivert for endring i forbindelse med svangerskapet, men mange endrer vaner igjen etter fødselen (46, 47). Dokumentasjonen for hvilke tiltak som er effektive for å øke fysisk aktivitet, endre kostvaner og stimulere til en gunstig vektendring i svangerskapet, og om tiltakene kan redusere risiko for overvekt og metabolske forstyrrelser, er usikker (45, 48).

Motiverende samtale eller motiverende intervju (MI) er en etablert metode for å hjelpe mennesker til å endre levevaner. Den skal være klientbasert, målfokusert og evidensbasert med mål om å styrke en persons motivasjon til å endre atferd. MI er anbefalt brukt som metode i livsstilssamtalen (45). En meta-analyse fra 2011, (49) konkluderer med at MI er en nyttig intervensjon for vektkontroll hos voksne med overvekt eller fedme og at effekten kan styrkes ved å bruke den i tillegg til andre atferdsendringsprogram. Når det gjelder intervensjonsstudier ment for å redusere vektøkning i svangerskapet hos kvinner med fedme, så har forskningen inkonsistente og motstridende funn. Men, de studiene som fokuserer på både fysisk aktivitet og kost sammen med personlig veiledning virker mest effektiv (50).

I en intervensjonsstudie fra Sverige (2015), (51) fikk jordmødre ekstra opplæring om fedme, kosthold og fysisk aktivitet i svangerskapet og de lærte metode for MI. Studien viste at det var mulig å veilede kvinner i svangerskapsomsorgen til livsstilsendring som minsket vektoppgang i svangerskapet. Intervensjonen bestod blant annet av to ekstra konsultasjoner om livsstil

tidlig i svangerskapet og videre var 5 minutter av hver konsultasjon dedikert til livsstilsoppfølging. Det var fokus på individuelt tilpasset kostråd og trening. Svangerskapsomsorgen i Sverige har i tillegg til oppfølging i svangerskapet en konsultasjon hos jordmor 2-3 måneder etter fødsel. De har fokus på at kvinners totale helse tas i betraktning (51).

Det som går igjen i litteratur om livsstilsendring i svangerskapet, er viktigheten av tidlig informasjon, individuell tilpasning og at jordmødre etterlyser økt kunnskap om og gode verktøy for å kunne hjelpe gravide med kost og livsstilsendring i tidlig svangerskap (51, 52). Catalano m.fl. (2015) mener at kvinner bør få livsstilshjelp med fokus på kost og trening etter fødsel og før et nytt svangerskap. Forskning har vist at vekttap mellom svangerskap minsker risiko for uønskede utfall i neste svangerskap (33). Det påpekes også hos andre at en bør nå kvinner med fedmeproblematikk før de blir gravide og ha fokus på vektkontroll både før, under og etter svangerskap (48, 53).

Anbefalingen i den Australske kliniske retningslinjen for PCOS er at behandling må fokusere på både kort- og langtids reproduktive, metabolske og psykologiske fenomener. De mener det psykologiske aspektet ved å ha PCOS er undervurdert og at det er lite fokus på livsstil og forebygging. Hovedfokus har typisk vært på problematikk knyttet til infertilitet og bruk av assistert befruktning. Retningslinjen påpeker at førstelinjehandling av kvinner med PCOS som er overvektige, bør være å ha oppmerksomhet på dette med vektkontroll og dermed kunne bedre metabolske faktorer. Men, optimale metoder for å oppnå tap av vekt og forhindre videre vektøkning er uklar (23). Det er vanskelig å konkludere om hvor effektiv livsstilsintervensjoner er hos kvinner med PCOS basert på forskningen som finnes, da den består av små, ukontrollerte studier med ulike utfallsmål i ulike grupper av kvinner med PCOS (23).

3.0 Tidligere forskning

Jeg har primært søkt etter litteratur i databaser som pubmed, SveMed og Google scholar. Jeg har også brukt bibliotek for medisinske og odontologiske fag, Universitetsbibliotekets søketjeneste. Jeg har søkt etter passende litteratur i forhold til min problemstilling med søkeordene: KMI, hypertensive svangerskapskomplikasjoner, insulinresistens, fedme, PCOS, svangerskapsforgiftning, RHINE

Det er publisert en rekke relevante studier som undersøker forekomst av komplikasjoner i svangerskapet og i nyfødtp perioden hos kvinner med PCOS. Men, resultatene fra disse studiene er inkonsekvente. I en meta-analyse fra 2006, fant Boomsma et al (54) at kvinner med PCOS hadde en signifikant økt risiko for svangerskapsdiabetes, svangerskapsindusert hypertensjon, svangerskapsforgiftning og for tidlig fødsel. Kjerulff et al (55) bekreftet i sin meta-analyse i 2011 at PCOS kan assosieres med svangerskapskomplikasjoner, sammenliknet med kvinner uten PCOS. De påpeker at det kan foreligge en sterkere assosiasjon mellom PCOS og hypertensive komplikasjoner enn tidligere påvist. Men, det stilles spørsmål ved den statistiske heterogeniteten og kvaliteten på de inkluderte studiene i disse to nevnte meta-analysene (1, 36).

Kjerulff et al (2011),(55) kommenterer at en hyppig brukt klassifikasjon av kvinner med PCOS er ”lean” versus ”obese”. De diskuterer om forskjellen i KMI, mellom disse to ulike fenotypene, kan være en medvirkende årsak til den uttalte heterogeniteten en ser i studier som omhandler svangerskapsdiabetes hos kvinner med PCOS. De testet om det kunne være ulikheter i studiepopulasjoners språk, tidsaspekt eller nasjonalitet som førte til denne heterogeniteten, men det var det ikke. De ønsket videre å se nærmere på om KMI kunne være en forklaring, men få studier hadde med data om populasjonens vekt, og enda færre hadde med KMI. Dette ser også ut til å gjelde for studier om PCOS som ser på utfall som for eksempel hypertensive komplikasjoner.

Altieri et al (36) fant ikke en høyere forekomst av hypertensive komplikasjoner hos kvinner med PCOS i sin retrospektive studie fra Italia i 2009. Dette kan være forårsaket av et lavt antall kvinner med PCOS i studien. En studie av Mikola et al (56) i Helsinki i 2001, viste ikke økt forekomst av hypertensjon eller preeklampsi hos PCOS-kvinner. De evaluerte 99 PCOS-svangerskap og sammenliknet med en uselektert kontrollgruppe, retrospektivt. 72% av

svangerskapene som ble studert var et resultat av assistert befruktning. I en systematisk gjennomgang og meta-analyse fra 2013 som så på obstetriske komplikasjoner hos kvinner med PCOS, fant Qin et al (1) at kvinner med PCOS har en økt risiko for uønskede komplikasjoner i svangerskap og fødsel, slik som svangerskapsdiabetes, svangerskapsindusert hypertensjon, preeklampsi, for tidlig fødsel og keisersnitt sammenlignet med kontrollgruppen.

Roos et al (57) fant i sin kohort-studie i 2011 at kvinner i Sverige med PCOS oftere hadde fedme, og oftere hadde brukt assistert befruktning. PCOS var sterkt assosiert med preeklampsi og veldig tidlig fødsel, samt svangerskapsdiabetes. Disse assosiasjonene kunne ikke forklares med bruken av assistert befruktning. De fant også at høy maternell alder korrelerte sterkt med flere uønskete svangerskapskomplikasjoner. Naver et al (58) fant i sin kohort-studie at den generelle risikoen for å utvikle preeklampsi hos kvinner med PCOS, ikke var forhøyet sammenliknet med bakgrunns-populasjonen. Men, hos hyperandrogene PCOS-kvinner fant de en signifikant høyere risiko for preeklampsi. Kohorten bestod av 459 kvinner som hadde fått behandling ved en privat fertilitetsklinikk i Danmark.

Til tross for høy forekomst av fedme hos kvinner med PCOS og en klar hormonell og klinisk interaksjon mellom fedme og PCOS, er det lite litteratur som ser på forholdet mellom PCOS-forekomst og KMI. Teede m fl. (2013) finner at det er stor variasjon av PCOS-forekomst når en ser det i forhold til KMI og størst andel finner de hos unge kvinner med fedme. I deres studie har unge kvinner i fertil alder størst vektøkning, dårligst kosthold, et lavt nivå av fysisk aktivitet og de er vanskelig å motivere til fedmeforebyggende adferd, sammenliknet med kvinner i andre faser av livet. Det finnes lite tilgjengelig forskning som ser på assosiasjonen mellom PCOS og hypertensive svangerskapskomplikasjoner, som også tar den potensielle modifierende effekten av KMI med i betraktningen.

4.0 Metode

4.1 Studiedesign

”Respiratory Health In Northern Europe” (RHINE) III var den andre oppfølgingsstudien av en populasjons-basert kohort fra syv nord-europeiske studiesentre (Bergen i Norge; Umeå, Gøteborg og Uppsala i Sverige; Århus i Danmark; Reykjavik på Island og Tartu i Estland). (www.rhine.no). Denne kohorten var innledningsvis rekruttert fra ”the European Community Respiratory Health Survey” (ECRHS) I, stage I (www.ecrhs.org). Et tilfeldig utvalg av menn og kvinner født år 1945-73 ble tilsendt et spørreskjema i posten i 1991-93 (RHINE I), 1999-2001 (RHINE II) og i 2010-12 (RHINE III). I RHINE III hadde 62% av de opprinnelige deltakerne i ECHRHS I besvart spørreskjemaet (59). Et omfattende spørreskjema med særlig fokus på kvinnehelse ble ettersendt til alle kvinnelige respondenter i RHINE III (N=7195). Spørreskjemaet samlet inn detaljert informasjon om menstruasjon, PCOS, infertilitet, menopause, pre-menstruelt syndrom, bruk av hormonelle preparater, gynekologiske tilstander og inngrep, samt informasjon om svangerskap og fødsel. Kvinnene ble bedt om å besvare spørsmål om hypertensjon, protein i urinen eller diabetes for hvert svangerskap. Det var 5300 deltakere (74% svarprosent) som besvarte kvinnehelse-spørreskjemaet. Studiepopulasjonen for denne studien inkluderte 3732 kvinner som hadde født minst ett barn, hadde besvart spørsmål om hypertensive svangerskapskomplikasjoner, menstruasjonsmønster, høyde og vekt (**Figur 1**).

4.2 Uavhengig variabel

Kvinnehelse-spørreskjemaet i RHINE III hadde flere spørsmål om menstruasjonssyklus samt spørsmål relatert til ulike aspekter ved kvinners hormonelle status og ulike gynekologiske tilstander diagnostisert av lege eller annet helsepersonell (**Vedlegg 1**).

Definisjon av polycystisk ovariesyndrom (PCOS)

PCOS ble definert av svar på spørsmål om:

- 1) Menstruelt mønster (”Do you have regular periods? Alternatives: Yes; No, they have never been regular; No, they have been regular for a few months; No, my periods have stopped”).
- 2) Menstruasjonsintervall (”What is the usual interval between your periods or what was the usual interval between your periods before they became irregular or stopped? From the first

day of one period to the first day of the next? Alternatives: <24 days, 24-26 days, 27-29 days, 30-32 days, 33-35 days, >35 days”).

3) Hirsutisme (“Have you ever had excessive growth of body hair?- No/Yes”).

4) “having had PCOS diagnosed by a doctor, or having had oral contraception prescribed by a doctor because of PCOS”.

Totalt 111 kvinner (3.0%) ble karakterisert til å ha PCOS hvis de oppga å ha uregelmessige menstruasjoner og hirsutisme, *eller* syklus lenger enn 35 dager og hirsutisme, *eller* ha fått PCOS diagnostisert av lege, *eller* fått utskrevet p-piller av lege på grunn av PCOS. Denne definisjonen av PCOS var basert på ”the 2003 Rotterdam criteria”(18).

4.3 Avhengig variabel

Kvinnehelse-spørreskjemaet hadde et sett med spørsmål til kvinner som hadde født barn. Her kunne en svare på spørsmål relatert til svangerskap og fødsel for hvert enkelt barn (fra første til sjetten barn). (Vedlegg 1).

Definisjon av hypertensive svangerskapskomplikasjoner

Hypertensive svangerskapskomplikasjoner ble definert ved hjelp av spørsmålet: ”During this pregnancy, did you have high blood pressure and/or protein in your urine?” en kunne besvare for hvert enkelt svangerskap, fra første svangerskap og opp til sjetten svangerskap.

4.4 Uavhengige justeringsvariabler

KMI ble regnet ut fra selv-rapporterte data om høyde og vekt, kalkulert som kg/m^2 . KMI-data var hentet fra rapportert høyde og vekt i RHINE II, da dette var KMI nærmest fruktbar alder. Der var ikke fullstendige data om høyde og vekt i RHINE I.

KMI er brukt som kontinuerlig variabel og som kategorisk variabel. Som kategorisk variabel er KMI inndelt i grupper etter verdens helse organisasjons (WHO) klassifisering, som undervekt ($<18.5\text{kg/m}^2$), normalvekt ($18.5\text{-}24.9\text{kg/m}^2$), overvekt ($25\text{-}29.9\text{kg/m}^2$) og fedme ($\geq 30\text{kg/m}^2$) (25).

Røykevaner ble kategorisert etter om deltakerne aldri hadde røykt, var aktive røykere eller hadde røykt tidligere. Data om røyking var hentet fra RHINE II, da det var nærmest fruktbar

alder. (Vedlegg 2). Rapportert *alder* ble brukt som justeringsvariabel. *Infertilitets behandling* ble definert ved svar på spørsmål: "What statement best describes your current situation regarding pregnancy?" med "I have only been pregnant following fertility treatment". Dette spørsmålet er fra kvinnehelse-spørreskjemaet i RHINE III. (Vedlegg 1).

4.5 Statistisk metode

Analysene ble utført ved bruk av STATA versjon 13.1

4.5.1 Kontinuerlige og kategoriske variabler

Kontinuerlige forklarings-variabler ble oppgitt i gjennomsnitt (mean), for hvert studie-senter og for hele studiepopulasjonen. Kategoriske forklarings-variabler ble rapportert i prosenter, for hvert studie-senter og for hele studiepopulasjonen. For å se på forholdet mellom de kontinuerlige og de kategoriske forklaringsvariablene og PCOS/ikke PCOS, ble kryss-tabulering utført og oppgitt i p-verdier. P-verdier <0.05 ble regnet som statistisk signifikante.

4.5.2 Logistisk regresjonsanalyse

Assosiasjoner av PCOS og KMI i forhold til hypertensive svangerskapskomplikasjoner ble analysert ved bruk av logistisk regresjonsanalyse, i ujusterte og justerte modeller. Det ble justert for potensielle konfunderende kovariater som: røyking, alder, graviditet etter infertilitets behandling og studie-senter.

4.5.3 Stratifisering og interaksjonsanalyse

For å se på assosiasjoner mellom PCOS og hypertensive svangerskapskomplikasjoner i forhold til KMI, ble studiepopulasjonen stratifisert i fire ulike KMI-grupper, basert på WHO sin klassifikasjon av KMI (25). For å se om det var ulike assosiasjoner mellom PCOS og hypertensive svangerskapskomplikasjoner i forhold til KMI, i noe svangerskap, i det første svangerskapet eller i det andre svangerskapet, ble et interaksjons-ledd av KMI og PCOS inkludert i en regresjonsanalyse.

4.5.4 Marginsplot og contrast plot

For å illustrere predikert risiko for at kvinner med eller uten PCOS, kategorisert i forhold til KMI-gruppe (WHO), skulle få hypertensive svangerskapskomplikasjoner, ble det laget et ”arginsplot” (**Figur 2a**). For å illustrere risiko-forskjellen mellom kvinner med og uten PCOS ble det laget et ”contrastplot”(**Figur 2b**).

4.6 Etiske betraktninger

Hvert studiesenter som deltar i RHINE har innhentet etisk samtykke hos relevant institusjon eller regional etisk komité, og hver deltaker har levert informert skriftlig samtykke ved hver fase av studien.

RHINE-studien er en kohort der det har blitt samlet inn data ved flere anledninger, RHINE I som utgikk fra ECRHS I, RHINE II og RHINE III. Det er etter hvert en stor database. Det er per i dag publisert en rekke artikler som baserer seg på data fra RHINE-studien. Et etisk aspekt ved å ha opparbeidet en database, er at dataene faktisk blir brukt i forskning og publiseres.

5.0 Resultat

5.1 Kjennetegn ved studiepopulasjonen

Av 3732 kvinner hadde 3,0% (n=111) PCOS. Det var en variasjon i antall kvinner med PCOS ved de ulike studie-sentrene fra 0.9% forekomst i Gøteborg, til 8.5% forekomst i Tartu. Det var 13% av kvinnene som rapporterte at de hadde hatt hypertensive svangerskapskomplikasjoner i minst ett av sine svangerskap. Gjennomsnittlig alder i studiepopulasjonen var 40 år (RHINE II). Gjennomsnittlig KMI for studiepopulasjonen var 23.9 kg/m². Kjennetegn ved studie-populasjonen ved de ulike sentre, er vist i **Tabell 1**.

Kvinner med PCOS var yngre, hadde flere graviditeter etter bruk av infertilitets-behandling og en høyere forekomst av hypertensive svangerskapskomplikasjoner i noe svangerskap og i første svangerskap, enn kvinner uten PCOS. Dette var ikke tilfelle når det gjaldt det andre svangerskapet. Der var ikke signifikante forskjeller i forhold til KMI, røyking, hypertensjon (diagnostisert noen sinne), paritet eller alder ved første barn, mellom kvinner med eller uten

PCOS (**Tabell 2**).

5.2 Assosiasjoner av PCOS og KMI i forhold til hypertensive svangerskapskomplikasjoner

Kvinner med PCOS hadde en signifikant høyere risiko for å få hypertensive svangerskapskomplikasjoner i noe svangerskap og i sitt første svangerskap, enn kvinner uten PCOS. Det fant man ikke for det andre svangerskapet. Risikoen for å få hypertensive svangerskapskomplikasjoner i noe svangerskap, i sitt første svangerskap og i sitt andre svangerskap økte i takt med økende KMI (**Tabell 3**). Det var en signifikant assosiasjon mellom PCOS og hypertensive svangerskapskomplikasjoner i noe svangerskap og i første svangerskap, også etter justering for alder, røyking, infertilitets-behandling og de ulike studie-sentre (**Tabell 4, modell 1**). I modell 2, justeres det også for KMI, men assosiasjonen mellom PCOS og hypertensive svangerskapskomplikasjoner i noe svangerskap og i første svangerskap, var for det meste uforandret og signifikant (**Tabell 4, modell 2**).

5.3 Assosiasjoner av PCOS og hypertensive svangerskapskomplikasjoner, stratifisert etter KMI

Kvinner med PCOS som var undervektige ($KMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$) hadde en signifikant økt risiko for å få hypertensive svangerskapskomplikasjoner i noe svangerskap og i sitt første svangerskap. Der var ingen signifikant sammenheng mellom PCOS og hypertensive svangerskapskomplikasjoner hos normalvektige ($KMI \geq 18.5-24.9$) eller hos overvektige ($KMI \geq 25-29.9 \text{ kg/m}^2$) kvinner. Hos kvinner med fedme ($KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), var der en signifikant sammenheng mellom PCOS og hypertensive svangerskapskomplikasjoner i noe svangerskap, i første svangerskap og i det andre svangerskap. Interaksjonsanalysen så på effekten av PCOS og KMI på hypertensive svangerskapskomplikasjoner. Hypertensive svangerskapskomplikasjoner i første svangerskap viste en signifikant p-verdi ($p_{\text{interaksjon}}=0.044$). Hypertensive komplikasjoner i noe svangerskap viste ikke signifikans ($p_{\text{interaksjon}}=0.068$) (**Tabell 5**).

5.4 Predikert risiko for hypertensive svangerskapskomplikasjoner i noe svangerskap relatert til KMI hos kvinner med og uten PCOS

Hos kvinner uten PCOS økte risikoen for hypertensive svangerskapskomplikasjoner lineært

med økende KMI. Kvinner med PCOS som var undervektige, hadde en predikert risiko på 42% for å få hypertensive svangerskapskomplikasjoner i noe svangerskap, mens kvinner uten PCOS hadde en predikert risiko på 9% for å få hypertensive svangerskapskomplikasjoner i noe svangerskap. Kvinner med PCOS og fedme hadde en predikert risiko på 59% for å få hypertensive svangerskapskomplikasjoner i noe svangerskap, mens kvinner med fedme, uten PCOS, hadde en predikert risiko for hypertensive svangerskapskomplikasjoner på 24% (**Figur 2a**).

5.5 Predikert risiko for hypertensive svangerskapskomplikasjoner i noe svangerskap relatert til KMI hos kvinner med PCOS, sammenliknet med kvinner uten PCOS

Undervektige kvinner med PCOS hadde en 33% økt sannsynlighet for å få hypertensive svangerskapskomplikasjoner i noe svangerskap, sammenliknet med undervektige kvinner uten PCOS. Kvinner med fedme og PCOS hadde 35% økt sannsynlighet for å få hypertensive svangerskapskomplikasjoner i noe svangerskap, sammenliknet med kvinner med fedme, uten PCOS (**Figur 2b**).

Det ble utført sensitivitets-analyser med justeringer for alder ved fødsel av første barn, og for faktorer relatert til deltakernes mødre; som utdanningsnivå, røyking og kroppsfasong ved 50 års alder. Dette hadde ikke innvirkning på resultatene. Heller ikke justeringer for svangerskapsdiabetes, maternell diabetes eller spiseforstyrrelser hadde relevant innvirkning på resultatene. Resultatene er ikke vist her.

6.0 Diskusjon

Polycystisk ovariesyndrom (PCOS) var relatert til en økt risiko for hypertensive komplikasjoner i svangerskapet, men kun hos kvinner med undervekt eller fedme. Der var ingen slik assosiasjon hos kvinner med normal vekt eller overvekt. Interaksjonen mellom PCOS og KMI i forhold til hypertensive komplikasjoner i svangerskapet, var signifikant. Det var en signifikant høyere risiko for hypertensive komplikasjoner i svangerskapet hos kvinner med PCOS, i deres første svangerskap, men ikke i deres andre svangerskap. Risikoen for hypertensive komplikasjoner i noe svangerskap, økte i takt med økende KMI, uavhengig av

PCOS. Det at PCOS bare førte til økt risiko for hypertensive tilstander hos kvinner med undervekt eller fedme, er et nytt og overraskende funn.

Fedme påvirker både forekomst og klinisk presentasjon av PCOS, som igjen forverrer reproduktive og metabolske faktorer (39). Det er fremdeles uklart om fedme i seg selv forårsaker PCOS. Den Gjennomsnittlige KMI har økt gradvis i den generelle befolkningen og hos kvinner med PCOS. Nyere data foreslår at fedme ikke er så hyppig tilstedeværende hos kvinner med PCOS som en tidligere har trodd (60). Det har til og med vært foreslått at metabolske avvik hos kvinner med PCOS kan opptre uavhengig av KMI, og at undervektige kvinner med PCOS har metabolske profiler som er lik til kvinner med fedme, uten PCOS (39). Dette harmonerer med funn i denne studien av en u-formet assosiasjon mellom PCOS og hypertensive tilstander i svangerskapet, blant kvinner med undervekt eller fedme.

Hirsutisme er et klinisk tegn på hyperandrogenisme (61). Det er foreslått at hyperandrogenisme hos kvinner med PCOS muligens kan assosieres med hypertensjon (39). En nylig publisert studie (58) indikerte at hyperandrogenemi er en bedre markør for preeklampsi enn PCOS. Studiepopulasjonen var en selektert gruppe kvinner fra en infertilitetsklinikk. Det er foreslått at insulinresistans hos kvinner med PCOS opptrer uavhengig av fedme, mens det er kjent at insulin resistans forverres av fedme (39). Vi kjenner ikke den metabolske statusen hos kvinnene karakterisert til å ha PCOS i vår studiepopulasjon. Vi fant ikke en signifikant assosiasjon mellom svangerskapsdiabetes og PCOS hos disse kvinnene (resultat ikke vist). De fleste kvinnene karakterisert til å ha PCOS i denne studien, hadde ikke blitt diagnostisert med PCOS forut, og det er meget mulig at de ikke har utført en sukkerbelastningstest i relasjon til svangerskapet. Prevalensen av PCOS varierer stort avhengig av hvilke kriterier som er brukt for diagnostisering og kjennskap til PCOS i de ulike populasjoner (15). Populasjoner av kvinner med PCOS er heterogene og risikoen for uønskede utfall av svangerskapet vil antakelig variere i henhold til ulike fenotyper (58). Vår definisjon av PCOS, som består av kriterier om hirsutisme og oligoamenorrhea, gir en spesiell fenotype som muligens kan assosieres med preeklampsi (58). I vår kohort var det stor variasjon i forekomsten av PCOS, fra 0.9% i Gøteborg til 8.5% i Tartu (Tabell 1). Gjennomsnittsalder i Tartu (35 år) var lavere enn i Gøteborg (40 år). Videre var PCOS diagnostisert av en lege, høyere i Tartu (6.9%) enn i Gøteborg (0.7%). Dette kan ha sammenheng med ulik oppmerksomhet rundt- og kjennskap til PCOS, og det kan kanskje

også vise at en er blitt mer oppmerksom på dette i løpet av det siste tiåret, siden de yngste kvinnene har den høyeste forekomsten av PCOS diagnostisert av lege.

En svensk populasjonsbasert kohort-studie fra 2011, (57) fant at kvinner med PCOS oftere hadde fedme, brukte mer assistert befruktning og at PCOS var sterkt assosiert med preeklampsi og svangerskapsdiabetes. Disse assosiasjonene kunne ikke forklares med bruk av infertilitets behandling. Kvinner med PCOS i vår kohort hadde signifikant høyere antall svangerskap kun etter infertilitets behandling, enn kvinner uten PCOS. Kvinner med PCOS hadde en gjennomsnittlig høyere KMI enn kvinner uten PCOS, men her var ikke signifikante forskjeller (**Tabell 1**).

6.1 Studiens styrke og begrensninger - Metodekritikk

6.1.1 Studiedesign

Analysene i denne studien var basert på tverrsnitt eller retrospektive data. Et problem med tverrsnitt-studier kan være rekkefølgen på eksponisjon og utfall. Tverrsnittundersøkelser gir prevalenser av eksponeringer og utfall. Disse kan være følsomme for seleksjonsfeil. En fordel ved tverrsnittstudier kan være å sikre høy oppslutning (62). En standard tverrsnittundersøkelse kan ikke si noe sikkert om årsaksforhold. Det forhindrer ikke at man kan beregne grad av assosiasjon mellom eksponering og utfall, men fortolkning av funnene må gjøres med forsiktighet og et kritisk blikk (63).

I denne analysen er opplysninger om menstruasjonsintervall retrospektive. Retrospektive data kan øke sjansen for ”biased” informasjon. Gjennomsnittlig alder på kvinnene som svarer på spørsmål om menstruasjonsmønster i RHINE III, er 51 år. Men, studier har vist at kvinner husker menstruasjons-data godt (64).

Opplysninger om hirsutisme og hypertensive komplikasjoner i svangerskapet er også svart på i retrospekt. Om hirsutisme var tilstede i ung voksen alder eller om det kom senere, vet vi ikke. Men i og med at hirsutisme er ett av kriteriene som må opptre sammen med uregelmessig menstruasjon, så utgjør antakelig ikke dette noen reell fare for seleksjonsfeil. RHINE er en multisenterstudie og det kan dermed forekomme metodologiske forskjeller mellom de ulike sentrene, som igjen kan påvirke assosiasjonene. Dette på tross av at prosedyrer er standardisert og under streng kvalitetskontroll. I alle analysene justeres det for studie-senter som en mulig konfunderende faktor.

6.1.2 Definisjon av studie-populasjon og referansegruppe

I en studie er det alltid viktig å definere referansegruppe og eksposisjonsgruppe nøyaktig. Når det gjelder analyser av reproduktive faktorer hos kvinner, er definisjonen av referansegruppen særlig viktig. Kvinners hormonelle tilstand varierer gjennom livsløpet. Alder, menstruasjonsintervall, svangerskap, amming, menopause og bruk av hormonelle midler er alle faktorer som er i forandring gjennom livet. Dersom en kvinne oppgir at hun har sjeldne menstruasjoner, så kan det for eksempel være knyttet til menopause eller prevensjonsbruk, og ikke ha noe relasjon til PCOS. I denne analysen er det retrospektive data knyttet til hendelser i fertil alder som danner grunnlag for eksposisjon og utfall, slik minimerer man risikoen for at disse ulike faktorene vil virke inn på utfallet.

6.1.3 Selv-rapportert kvinnehelse og validasjon av spørreskjema-data

Det er grunn til å tro at kvinnene som deltok i studien rapporterer nøyaktig, i og med at de rapporterer i henhold til gjenkjennelige mønster. Vi ser i våre analyser at kvinner med PCOS har et signifikant høyere antall graviditeter etter bruk av infertilitetsbehandling enn de uten PCOS. Dette gir kredibilitet til vår definisjon. En annen grunn, er at selv-rapporterte data om menstruasjons-mønster har blitt validert i den samme kohorten ved bruk av intervju. Her var ”agreement” 86%, og Kappa for ”agreement” var 0.41 (65).

Reliabiliteten til en test er dens evne til å gi det samme resultatet (negativt eller positivt) ved gjentatte undersøkelser hos en person med et gitt nivå av sykdom. Reliabilitet refererer også til konsistente målinger. Validitet refererer til manglende systematiske feil. En studies validitet reflekterer de slutninger som er trukket angående en deltaker (intern) eller til mennesker utenfor studien (ekstern). Intern validitet innebærer nøyaktig måling, sett bort fra tilfeldige feil. Ekstern validitet er også beskrevet som generaliserbarhet (66). Våre analyser er basert på kvinners rapportering av menstruell status, hirsutisme og hypertensive komplikasjoner i svangerskapet. I “Northern Finland birth cohort 1966 study” har de vist i flere studier (67, 68) at selv-rapporterte data om uregelmessig menstruasjon og hirsutisme kunne identifisere de fleste kvinner med den typiske endokrine og metabolske profil som kjennetegner PCOS. Videre, viser litteraturen at kvinner rapporterer reproduktive data med høy reliabilitet (69, 70). Forekomsten av PCOS (3%) i vårt utvalg korresponderer med hva West et al (2014), (71) fant i sin studie, hvor 3.4% av kvinnene med PCOS rapporterte både hirsutisme og oligoamenorrhea.

6.1.4 Vurdering av den avhengige variabelen

Spørsmålet som definerer om en kvinne har hatt hypertensive svangerskapskomplikasjoner er : ”Did you have high blood pressure and/or protein in your urine?”. Spørsmålet i spørreskjemaet er lett å forstå med tanke på om du hadde høyt blodtrykk, eller om du hadde protein i urinen. Høyt blodtrykk og samtidig proteinutskillelse i urinen, peker mot preeklampsi. Det er dette en ønsker å fange opp. Utfallsvariabelen er hypertensive svangerskapskomplikasjoner, dette er et vidt begrep, for å fange opp svar på et vidt spørsmål. Er det svart ja på spørsmålet, så vet vi ikke om det var bare høyt blodtrykk, eller om det var preeklampsi, eller annen hypertensiv komplikasjon.

Spørsmålet kan også forstås som det å kun ha proteinuri uten hypertensjon, og dermed indikere nyresykdom. Denne siste muligheten kan svekke de observerte assosiasjonene.

6.1.5 Bias og konfundering

Systematiske feil (biases) som kan forvrengte estimatet av epidemiologiske målinger er for eksempel seleksjons bias, informasjons bias og konfundering. ”Recall bias” i forhold til data om menstruasjonssyklus er lite trolig. Som nevnt tidligere, litteraturen viser at kvinner husker menstruasjons-data godt (64). Selv-rapportering av hirsutisme, kan påvirkes av overrapportering, alt etter hva den enkelte kvinne definerer som normal kroppsbehåring. Dette kan svekke de observerte assosiasjonene. Noen kvinner har gjerne ikke kjennskap til sin ”normale” menstruasjonssyklus grunnet bruk av hormonell prevensjon. Slik kan vi ha gått glipp av noen kvinner som faller utenfor vår definisjon av PCOS. Dessuten, kvinner med PCOS kan også ha regelmessig menstruasjon. Slik kan seleksjonsbias være aktuelt med tanke på eksposisjonsgruppen. Studien er basert på et tilfeldig utvalg av den generelle befolkningen fra ulike land. Dette tillater en generalisering av resultater til å gjelde den generelle befolkningen. Data er innhentet fra en studie som har primært fokus på lungehelse, ikke en studie eksklusivt om PCOS. Dette kan gi styrke i forhold til lavere grad av klassifiserings-bias, siden de fleste kvinnene i denne studien ikke hadde en PCOS diagnose fra før. Mye av PCOS-forskningen er gjort i selekterte grupper, ofte i tilknytning til infertilitetsklinikker. Da kan det fort bli en skjevhet med tanke på en større sannsynlighet for at disse kvinnene får en PCOS-diagnose og andre diagnoser som kan forbindes med PCOS. KMI kan potensielt være en konfunder, men i våre analyser ser det ikke slik ut. KMI og PCOS ser begge ut til å være uavhengige variabler i forhold til assosiasjonen med hypertensive komplikasjoner i svangerskapet.

6.1.6 KMI og tracking

En annen begrensning kan være at KMI brukt i analysen for interaksjon, er rapportert ved slutten av den fertile alder (gjennomsnittlig alder 40 år) og korresponderer kanskje ikke med KMI ved slutten av svangerskapet. KMI brukt i våre analyser, representerer stort sett KMI etter svangerskap. Men, det er grunn til å tro at både risiko for fedme (72, 73) og PCOS (74, 75) er tilstede allerede tidlig i barndommen og dermed vil forventes å være tilstede både ved begynnelse og slutt av den fertile perioden, på grunn av tracking. Med tracking menes en stabilitet i risikofaktorer (76). Men tracking kan være ulik hos ulike deltakere med PCOS. Men, dette vil ikke ha innvirkning på de observerte assosiasjonene mellom PCOS og hypertensive komplikasjoner i svangerskapet, siden KMI ikke var en justeringsvariabel. Analysene viste en interaksjon, ikke en konfundering av KMI. Det er lite sannsynlig at det observerte mønsteret av interaksjon er påvirket av misklassifikasjon.

7.0 Avslutning og konklusjon

For å kunne ivareta en god kvinnehelse må en ha et livsløpsperspektiv der en har forståelse for at biologiske og sosiale faktorer opptrer ulikt og endrer seg gjennom hele livsløpet. Det danner også grunnlag for helsen senere i livet. Mødre helse er antakelig det viktigste i verden. Har en kontroll over helsen i svangerskap- og nyfødtp perioden har et samfunn gode utviklingsmuligheter. Det å forbedre kvinners helse i den reproduktive perioden har positive konsekvenser for barnas helse og også for de kommende generasjoners helse.

Svangerskapsomsorgen er en viktig arena for forebyggende- og helsefremmende arbeid og en tidlig livsstilssamtale er i tråd med Ottawa-charteret for helsefremmende arbeid når det gjelder å gjøre den enkelte i stand til å bedre og bevare sin egen helse. Gode verktøy for jordmor i svangerskapsomsorgen, som motiverende intervju, kan være hensiktsmessig.

Omsorgen gjelder for alle gravide med overvekt og fedme. Men, kunnskap om at kvinner med PCOS har økt risiko for uønskede komplikasjoner i svangerskap og fødsel bør ligge til grunn for jordmors livstilsoppfølging og forebyggende arbeid i primærhelsetjenesten. Tiden vil vise om Kunnskapssenterets rapport om effekt av tidlig samtale om sunne levevaner med gravide (44), som er tenkt ferdigstilt 1.halvår 2016, konkluderer med at tidlig samtale er å anbefale for å fremme et sunt svangerskap og forebygge uheldige helseutfall hos mor og barn. Tiltaket vil kreve at en må øke opp antall jordmorstillinger i kommunene.

Både PCOS og KMI er uavhengig relatert til hypertensive komplikasjoner i svangerskapet.

Kvinner med PCOS som har undervekt eller fedme deler en høyere risiko for å få hypertensive komplikasjoner i svangerskapet enn kvinner med normal- eller overvekt.

Vi fant at kvinner med PCOS og undervekt har en økt risiko for hypertensive komplikasjoner i svangerskapet, som er et noe overraskende funn som trenger videre undersøkelser. Det faktum at ulike studier har ulike resultat når det gjelder assosiasjonen mellom PCOS og hypertensive komplikasjoner i svangerskapet, kan kanskje forklares av våre funn:

assosiasjoner mellom PCOS og hypertensive komplikasjoner i svangerskapet kan ikke fullt ut forklares uten å ta effekten av KMI med i betraktningen. Ved å bruke KMI som en effekt-modifikator kan vi kanskje bedre forstå effekten av PCOS på hypertensive komplikasjoner i svangerskapet.

I en populasjonsbasert multi-senter studie fra Nord- Europa, fant vi at polycystisk ovariesyndrom var assosiert med hypertensive komplikasjoner i svangerskapet, men kun hos kvinner med undervekt og fedme. Det var et noe overraskende funn at PCOS ikke var tydelig relatert til en økt risiko for hypertensive komplikasjoner i svangerskapet hos kvinner med overvekt. Våre funn foreslår vekt-kontroll som intervensjon, med fokus på både de veldig tynne og de med fedme.

Referanser

1. Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E.* 2013;11:56.
2. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and sterility.* 2012;97(1):28-38 e25.
3. Balen A. Overview and definitions of polycystic ovary syndrome and the polycystic ovary in *Current management of Polycystic Ovary Syndrome.* RCOG Press, The Royal College of Obstetricians and Gynecologists. 2010.
4. Schei B, Rostad B. Womens's health and gender perspectives in the history of modern Norwegian epidemiology. *Norsk Epidemiologi.* 2015;25(1-2):63-9.
5. Sundar T. Kvinnehelse i faglig klemme? *Tidsskr Nor Lægeforen.* 2000;120:866-7.
6. NOU1999:13. Kvinners helse i Norge. Sosial-og helsedepartementet. 1999.
7. St.meld. nr. 16 (2002-2003) Resept for et sunnere Norge. Regjeringen.no: 2003.
8. Meld.St.7 (2015-2016) Likestilling i praksis - Like muligheter for kvinner og menn. Regjeringen.no: 2015.
9. Kvinners helse hvor står vi i dag? <http://www.forskningsradet.no>; 2005.
10. Kvinnehelse - 10 år etter kvinnehelsestrategien. Høringsuttalelse fra Norske Kvinners Sanitetsforening (NKS): <http://www.sanitetskvinnene.no>; 2014.
11. Toppe K, Bollestad OV. Representantforslag 101 S (2013-2014) fra stortingsrepresentantene Kjersti Toppe og Olaug V. Bollestad. Dokument 8:101 S (2013-2014). <http://www.stortinget.no2014>.
12. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Human reproduction.* 2010;25(2):544-51.
13. Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M, Hosseinpanah F, Azizi F. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample of Iranian population: Iranian PCOS prevalence study. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E.* 2011;9:39.
14. Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam concensus criteria: change in prevalence among WHO-II

- anovulation and association with metabolic factors. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2006;113:1210-7.
15. Eilertsen TB, Vanky E, Carlsen SM. Anti-Mullerian hormone in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: can morphologic description be replaced? *Human reproduction*. 2012;27(8):2494-502.
 16. Moran L, Teede H. Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Human reproduction update*. 2009;15(4):477-88.
 17. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2007;370(9588):685-97.
 18. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2004(81):19-25.
 19. Garad R, Teede H, Moran L. An evidence-based guideline for polycystic ovary syndrome. *Aust Nurs J*. 2011;19(4):30-3.
 20. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1223-36.
 21. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC medicine*. 2010;8:41.
 22. Teede HJ, Misso ML, Deeks AA, Moran LJ, Stuckey BG, Wong JL, et al. Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline. *Med J Aust*. 2011;195(6):S65-112.
 23. Alliance PA. Evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. . Melbourne 2011: 2011.
 24. Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje for POLYCYSTISK OVARIESYNDROM - diagnostik og risikovurdering. In: Sundhedsstyrelsen, editor. 2014.
 25. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253.
 26. Altieri P, Gambineri A, Prontera O, Cionci G, Franchina M, Pasquali R. Maternal polycystic ovary syndrome may be associated with adverse pregnancy outcomes. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2010;149(1):31-6.
 27. Retningslinjer for svangerskapsomsorgen. Sosial-og helsedepartementet, 2005.
 28. Forebygging og behandling av overvekt/fedme i helsetjenesten. In: helsedirektoratet S-o, editor. 2004.

29. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81.
30. WHO. Country profiles on nutrition, physical activity and obesity in the 53 WHO European Region Member States. Methodology and summary (2013). 2013.
31. Moran LJ, Lombard CB, Lim S, Noakes M, Teede HJ. Polycystic ovary syndrome and weight management. *Women's health*. 2010;6(2):271-83.
32. Poston L, Bell R, Croker H, Flynn AC, Godfrey KM, Goff L, et al. Effect of a behavioural intervention in obese pregnant women (the UPBEAT study): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(10):767-77.
33. Catalano PM, Mele L, Landon MB, Ramin SM, Reddy UM, Casey B, et al. Inadequate weight gain in overweight and obese pregnant women: what is the effect on fetal growth? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014;211(2):137 e1-7.
34. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2006;113(10):1148-59.
35. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension*. 2009;53(6):944-51.
36. Altieri P, Gambineri A, Prontera O, Cionci G, Franchina M, Pasquali R. Maternal polycystic ovary syndrome may be associated with adverse pregnancy outcomes. *European journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2010;149:31-6.
37. Moussa HN, Arian SE, Sibai BM. Management of hypertensive disorders in pregnancy. Review-CME. *Women's Health*. 2014;10(4):385-404.
38. Ellingsen L, Vangen S, Nyfløt LT. Hvorfor dør kvinner av graviditet i dag? Rapport maternelle dødsfall i Norge 1996-2011. Oslo: Nasjonal kompetansetjeneste for kvinner og Norsk gynekologisk forening, 2014.
39. Joham AE, Boyle JA, Zoungas S, Teede HJ. Hypertension in Reproductive-Aged Women With Polycystic Ovary Syndrome and Association With Obesity. *Am J Hypertens*. 2014;28(7):847-51.

40. WHO. The Ottawa Charter for Health Promotion Geneva, Switzerland 1986.
Available from:
<http://www.who.int/healthpromotion/conferences/previous/ottawa/en/index.html>.
41. Mæland JG. Forebyggende helsearbeid i teori og praksis. Oslo: Universitetsforlaget; 2005.
42. Backe B. Svangerskapsomsorgen i Norge - mange unødvendige kontroller. Tidsskr Nor Lægeforen 2002. 2002;122:1989-92.
43. Toppe K, Klinge J. Representantforslag 112 S (2014-2015), Dokument 8:112 S, Representantforslag fra stortingsrepresentantene Kjersti Toppe og Jenny Klinge om å styrke jordmortjenesten i norske kommuner. 2015.
44. Effekt av tidlig samtale om sunne levevaner med gravide. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten: 2015.
45. Tidlig samtale om alkohol og levevaner. Veiviser for helsepersonell i svangerskapsomsorgen. Oslo: 2013.
46. Holme L, Terragni L, Pettersen K, Mosdøl A. Attitudes and Motivations for Healthy Eating Among Pregnant Women of Different Ethnic Backgrounds Following Antenatal Care in Oslo, Norway. Women's Health Care. 2014;03(02):146.
47. Devine CM, Bove CF, Olson CM. Continuity and change in women's weight orientations and lifestyle practices through pregnancy and the postpartum period: the influence of life course trajectories and transitional events. Soc Sci Med. 2000;50(4):567-82.
48. Gilmore AL, Klempel-Donchenko M, Redman LM. Pregnancy as a window to future health: Excessive gestational weight gain and obesity. Seminars in perinatology. 2015;39(2015):296-303.
49. Armstrong MJ, Mottershead TA, Ronksley PE, Sigal RJ, Campbell TS, Hemmelgarn BR. Motivational interviewing to improve weight loss in overweight and/or obese patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Obes Rev. 2011;12(9):709-23.
50. Bogaerts AF, Devlieger R, Nuyts E, Witters I, Gyselaers W, Van den Bergh BR. Effects of lifestyle intervention in obese pregnant women on gestational weight gain and mental health: a randomized controlled trial. Int J Obes (Lond). 2013;37(6):814-21.

51. Haby K, Glantz A, Hanas R, Premberg A. Mighty Mums - An antenatal health care intervention can reduce gestational weight gain in women with obesity. *Midwifery*. 2015;31(7):685-92.
52. Wennberg AL, Lundqvist A, Hogberg U, Sandstrom H, Hamberg K. Women's experiences of dietary advice and dietary changes during pregnancy. *Midwifery*. 2013;29(9):1027-34.
53. Bogaerts A, Devlieger R, Van den Bergh BR, Witters I. Obesity and pregnancy, an epidemiological and intervention study from a psychosocial perspective. *Facts Views Vis Obgyn*. 2014;6(2):81-95.
54. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Human reproduction update*. 2006;12(6):673-83.
55. Kjerulff LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;204(6):558 e1-6.
56. Mikola M, Hiilesmaa V, Halttunen M, Suhonen L, Tiitinen A. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Human reproduction*. 2001;16(2):226-9.
57. Roos N, Kieler H, Sahlin L, Ekman-Ordeberg G, Falconer H, Stephansson O. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: population based cohort study. *Bmj*. 2011;343:d6309.
58. Naver KV, Grinsted J, Larsen SO, Hedley PL, Jorgensen FS, Christiansen M, et al. Increased risk of preterm delivery and pre-eclampsia in women with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenaemia. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2014;121(5):575-81.
59. Johannessen A, Verlato G, Benediktsdottir B, Forsberg B, Franklin K, Gislason T, et al. Longterm follow-up in European respiratory health studies - patterns and implications. *BMC Pulm Med*. 2014;14:63.
60. Azziz R. Epidemiology and pathogenesis of the polycystic ovary syndrome in adults [Available from: <http://www.uptodate.com>]. UpToDate, helsebiblioteket.no2013 [updated topic last updated May 01.2013, Literature review current through Apr 2015.].
61. Mumm H, Jensen DM, Sorensen JA, Andersen LL, Ravn P, Andersen M, et al. Hyperandrogenism and phenotypes of polycystic ovary syndrome are not associated with differences in obstetric outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(2):204-11.

62. Magnus P BL. Epidemiologi. 3. utgave o, editor. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS; 2003.
63. Rothman K GS. Modern epidemiology. ed. n, editor. Philadelphia:: Lippincott Williams & Wilkins; 1998.
64. Must A, Phillips SM, Naumova EN, Blum M, Harris S, Dawson-Hughes B, et al. Recall of early menstrual history and menarcheal body size: after 30 years, how well do women remember? *Am J Epidemiol.* 2002;155(7):672-9.
65. Real FG, Svanes C, Omenaas ER, Anto JM, Plana E, Janson C, et al. Menstrual irregularity and asthma and lung function. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):557-64.
66. Aalen OO FA, Moger TA, Scheel I, Skovlund E, Veierød MB. Statistiske metoder i medisin og helsefag. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS; 2006.
67. Taponen S, Martikainen H, Jarvelin MR, Laitinen J, Pouta A, Hartikainen AL, et al. Hormonal profile of women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland birth cohort 1966 study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):141-7.
68. Taponen S, Martikainen H, Jarvelin MR, Sovio U, Laitinen J, Pouta A, et al. Metabolic cardiovascular disease risk factors in women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5):2114-8.
69. Garamszegi C, Dennerstein L, Dudley E, Guthrie JR, Ryan M, Burger H. Menopausal status: subjectively and objectively defined. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology.* 1998;19(3):165-73.
70. Taylor SM, Kinney AM, Kline JK. Menopausal transition: predicting time to menopause for women 44 years or older from simple questions on menstrual variability. *Menopause.* 2004;11(1):40-8.
71. West S, Vahasarja M, Bloigu A, Pouta A, Franks S, Hartikainen AL, et al. The impact of self-reported oligo-amenorrhea and hirsutism on fertility and lifetime reproductive success: results from the Northern Finland Birth Cohort 1966. *Human reproduction.* 2014;29(3):628-33.
72. Barker M, Robinson S, Osmond C, Barker DJ. Birth weight and body fat distribution in adolescent girls. *Arch Dis Child.* 1997;77(5):381-3.
73. Gluckman PH, MA. Morton, SM. Pinal, CS. . Life-long echoes-a critical analysis of the developmental origins of adult disease model. *Biol Neonate.* 2005;87(2):127-39.

74. Legro RS, Spielman R, Urbanek M, Driscoll D, Strauss JF, 3rd, Dunaif A. Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome. *Recent Prog Horm Res.* 1998;53:217-56.
75. Carmina E. Genetic and environmental aspect of polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(11):1151-9.
76. Forebygging, utredning og behandling av overvekt og fedme hos barn og unge. Helsedirektoratet, 2010.

Article

Polycystic ovary syndrome and body mass index as related to hypertensive disorders of pregnancy: results from a Northern-European population based multi-centre study

Journal

BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology

Author: Marianne Lønnebotn^a

^a Department of Global Public Health and Primary Care, University of Bergen, Bergen, Norway

Contact information

Marianne Lønnebotn, e-mail: marianne.lonnebotn@stud.uib.no, Phone +47 95968484

Abstract

Objective To investigate whether women with polycystic ovary syndrome (PCOS) have higher risk for hypertensive disorders of pregnancy, and whether this risk is dependent on body mass index (BMI).

Design A postal questionnaire was sent to general population samples in seven centres participating in the Respiratory Health in Northern Europe study (RHINE).

Setting Women from Denmark, Estonia, Iceland, Norway and Sweden, born 1945-72.

Population A sample of 3732 women who participated in RHINE II and III.

Methods PCOS was defined by hirsutism and oligomenorrhea and/or PCOS diagnosed by a doctor. Hypertensive disorders of pregnancy, was defined as reporting hypertension in pregnancy. Logistic regressions adjusted for smoking, age, infertility treatment, and study centre were performed. Effect modification by BMI was assessed.

Main outcome measures Hypertensive disorders of pregnancy ever, with first child and with second child.

Results Women with PCOS had an increased risk for hypertensive disorders of pregnancy ever [OR 1.80, 95% CI (1.08-2.99)] and with first child [1.89(1.09-3.29)]. BMI was associated with hypertensive disorders of pregnancy ever [OR per kg/m² increase 1.07(1.05-1.09), with first child [1.06(1.03-1.08)], and with second child [1.07(1.05-1.10)]. An association of PCOS with hypertensive disorders of pregnancy was only found among underweight [9.63 (1.48-62.8)] and obese [4.26 (1.14-15.9)] women and not among normal weight [1.09 (0.49-2.47)] and overweight [1.30 (0.43-3.96)] women (p-interaction= 0.044).

Conclusions Polycystic ovary syndrome is associated with increased risk of hypertensive disorders of pregnancy. This was only found among underweight and obese women.

Keywords BMI, hypertensive disorders of pregnancy, insulin resistance, obesity, PCOS, preeclampsia, RHINE

Introduction

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common cause of hormonal disorder in young women (1, 2). The estimated prevalence varies from 6-17%, depending on the diagnostic criteria used and the population studied (3-6). According to the 2003 Rotterdam criteria (7), PCOS is characterized by a combination of any two or all three of the following: irregular menstruation, hyperandrogenism, and polycystic ovaries. The disorder is ranging from a mild form in some women, to severe disturbances of reproductive, endocrine and metabolic functions, in others (8).

Pregnancy-induced hypertension is diagnosed in 2-5% of healthy pregnant women and has increased world-wide during the last decades (9). One-third of these women develop preeclampsia (10). Some studies report that women with PCOS have an increased prevalence of hypertensive disorders of pregnancy (11-13), while others do not (14, 15). Many of these studies however did not control for obesity, a common risk factor for pregnancy induced hypertension (16). Women with PCOS have a high prevalence of metabolic syndrome, with insulin resistance, central obesity and hypertension (17). Further, obese women with PCOS more often complain of hirsutism and menstrual disorders compared to normal weight PCOS women (18).

The etiology of hypertensive disorders in pregnancy is not well understood (19). Obesity, features of the metabolic syndrome, and the use of assisted reproductive techniques are potential risk factors (19, 20). Hypertensive disorders of pregnancy are a major public health concern for women and their infants, giving an increased risk for preterm delivery and fetal growth restriction (9, 19). The increasing epidemic of obesity and related disorders is a worldwide public health challenge. Obesity is strongly associated with PCOS, but the cause of this association is not fully known (18).

There is little available data regarding the association of PCOS with hypertensive disorders of pregnancy that take into consideration potential modifying effects of BMI. The aims of the present study were firstly to investigate whether women with PCOS have an increased risk for hypertensive disorders of pregnancy; second, to investigate the role of BMI for the association between PCOS and hypertensive disorders of pregnancy

Methods

Study design and population

Respiratory Health In Northern Europe (RHINE) III is the second follow-up of a population-based cohort from seven Northern European centres (Bergen in Norway; Umeå, Gothenburg and Uppsala in Sweden; Aarhus in Denmark; Reykjavik in Iceland and Tartu in Estonia). (www.rhine.no) The cohort was initially recruited as part of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) I stage I (www.ecrhs.org). Random population samples of men and women born 1945-73 completed postal questionnaires in 1991-93 (RHINE I), 1999-2001 (RHINE II) and 2010-12 (RHINE III). Sixty-two percent of the original sample responded to the questionnaire in RHINE III (21). In addition, an extensive questionnaire with particular focus on women's health was sent several months later to all female responders to the last follow-up. This questionnaire provided detailed information about menstruation, PCOS, infertility, menopause, premenstrual syndrome, use of exogenous sex hormones, gynaecological conditions and operations, as well as pregnancy history and childbirth. For each childbirth, women were asked to state whether they developed hypertension, proteinuria or diabetes in pregnancy. 5300 participants (74% response rate) responded to the women's questionnaire. The study population for this analysis included 3732 women who had ever given birth with complete information on hypertensive disorders in pregnancy, menstrual regularity, height and weight (**Figure1**).

Hypertensive disorders of pregnancy were defined by the question "During this pregnancy, did you have high blood pressure and/or protein in your urine?" with first child and up to sixth children.

Polycystic ovary syndrome (PCOS)

The definition of *PCOS* was based on answers to questions on

- 1) Menstrual regularity (Do you have regular periods? Alternatives: Yes; *No, they have never been regular*; No, they have been irregular for a few months; No, my periods have stopped).
- 2) Interval between periods (What is the usual interval between your periods or what was the usual interval between your periods before they became irregular or stopped? From the first day of one period to the first day of the next? Alternatives: <24 days, 24-26 days, 27-29 days,

30-32 days, 33-35 days, >35 days).

3) Hirsutism (Have you ever had excessive growth of body hair? – No/Yes),

4) Having had *PCOS diagnosed by a doctor*, or having had *oral contraception prescribed by a doctor because of PCOS*.

A total of 111 women (3.0%) were characterized as having PCOS defined by: having irregular menstruation ever and hirsutism, or cycles longer than 35 days and hirsutism, or having had PCOS diagnosed by a doctor, or having had oral contraception prescribed by a doctor because of PCOS. This definition of PCOS was based on the 2003 Rotterdam criteria (7).

Body mass index (BMI)

BMI was calculated from self-reported height and weight, and calculated as weight in kilos per square of height in meters. We used BMI from RHINE II, which was closest to childbearing age. BMI was analysed as either a continuous variable, or as a categorical variable according to the World Health Organization (WHO) classification in underweight (<18.5kg/m²), normal weight (18.5-24.9 kg/m²), overweight (25-29.9 kg/m²) and obese (≥30 kg/m²) (22).

Covariates

Smoking behavior was categorized according to whether participants were never, current or former smokers. Reported *age* was used as adjusting covariate.

Infertility treatment was defined as answering the question, “What statement best describes your current situation regarding pregnancy?” with “I have only been pregnant following fertility treatment”.

Statistics

Continuous explanatory variables were summarized as means. Categorical explanatory variables were reported as percentages. Cross tabulation was used to examine the relation between continuous and categorical explanatory variables and PCOS. P-values <0.05 were considered statistically significant for main analyses and for analyses of interaction.

Associations of PCOS and BMI with hypertensive disorders of pregnancy were analysed by logistic regressions in unadjusted and adjusted models. Potential confounding covariates in the adjusted model included smoking, age, infertility treatment and study centre. The

association of PCOS and hypertensive disorders of pregnancy was stratified by BMI categorized according to WHO- classification. The differences in associations of PCOS with hypertensive disorders of pregnancy ever, with first child and with second child, according to BMI, were analysed by including interaction terms between BMI and PCOS in a regression model. We performed a margins plot to assess the predicted risks of hypertensive disorders of pregnancy among women with and without PCOS categorized according to BMI (WHO categories), and a contrast plot to demonstrate the difference in risk between women with and without PCOS.

All statistical analyses were performed with STATA version 13.1.

Results

Of 3732 women, 111 (3.0%) were characterized as having PCOS, with a variation between study-centres from 0.9% (Gothenburg) to 8.5% (Tartu). Hypertensive disorders ever in pregnancy were reported by 13%. Mean age for the population was 40 years. Mean BMI for all centres was 23.9 kg/m². Characteristics of the study population with respect to included centres are given in **Table 1**.

Women with PCOS were younger, had a higher number of pregnancy only after infertility treatment and a higher occurrence of hypertension in pregnancy ever and with first child. There were no significant differences according to BMI, smoking, hypertension ever told by a doctor, parity or age at first child, between the women with or without PCOS (**Table 2**).

Associations of PCOS and BMI with hypertensive disorders in pregnancy

Women with PCOS had significantly higher risk of hypertensive disorders of pregnancy ever and with the first child than women without PCOS. The risk of hypertensive disorders of pregnancy ever, with first child, as well as with second child increased with increasing BMI (**Table 3**). The associations of PCOS with hypertensive disorders of pregnancy ever and with first child were significant after adjustments for age, smoking, infertility treatment and study centre (**Table 4**, model 1) After further adjustment for BMI, the associations of PCOS with hypertensive disorders of pregnancy ever and with first child were mostly unchanged and significant (**Table 4**).

Associations of PCOS with hypertensive disorders in pregnancy, stratified by BMI

Among underweight women (BMI <18.5 kg/m²) with PCOS, we found a significantly increased risk of hypertensive disorders of pregnancy ever and with the first child. There were no significant associations between PCOS and hypertensive disorders of pregnancy in women who were normal-weight (BMI ≥18.5-24.9) or overweight (BMI ≥25-29.9 kg/m²). Among obese women (BMI ≥30 kg/m²), there were significant associations between PCOS and hypertensive disorders of pregnancy, both overall, with the first child and with the second child. The interactions between PCOS and BMI in effects on hypertensive disorders of pregnancy with the first child ($p_{\text{interaction}}=0.044$) were significant, but no significant finding for hypertensive disorders of pregnancy ever ($p_{\text{interaction}}=0.068$) (**Table 5**).

The risk of hypertensive disorders of pregnancy increased with increasing BMI in women without PCOS. Underweight women with PCOS had a 42% predicted risk of hypertensive disorders of pregnancy ever, while women with no PCOS had a 9% predicted risk for hypertensive disorders of pregnancy ever. Obese women with PCOS had a predicted risk of hypertensive disorders of pregnancy ever of 59%, while obese women with no PCOS had a predicted risk of hypertensive disorders of pregnancy of 24 % (**Figure 2a**).

Underweight women with PCOS had a 33% greater probability of hypertensive disorders of pregnancy ever, as compared to underweight women with no PCOS. Obese women with PCOS had a 35% greater probability of hypertensive disorders of pregnancy ever, as compared to obese women with no PCOS (**Figure 2b**).

Sensitivity analyses with further adjustments for age at delivery of the first child, and for factors related to the mothers of participants such as education level, smoking and body shape at age 50, did not change results. Neither did adjustments for gestational diabetes, maternal diabetes or eating disorders. (Results not shown)

Discussion

Polycystic ovary syndrome was related to an increased risk for hypertensive disorders in pregnancy, but only among underweight and obese women. No such association was observed among normal weight and overweight women. This interaction between PCOS and body mass index in effect on hypertensive disorders in pregnancy was significant. The risk of hypertensive disorders among women with PCOS was significantly increased for the first child, but not for the second child. The risk of hypertensive disorders increased with increasing BMI for any pregnancy and independently of PCOS. The finding that PCOS only conferred increased risk for hypertensive disorders in pregnancy among underweight and obese women is novel.

Obesity influences both the prevalence and clinical expression of PCOS, which in turn worsens reproductive and metabolic features (23). It is, however, still unclear whether obesity itself is causative to PCOS. The average BMI has been increasing gradually in both the general population and among women with PCOS. Current data suggest that obesity is not as frequent in PCOS as previously thought (24). It has even been suggested that metabolic abnormalities in PCOS may be independent of BMI, and that underweight women with PCOS have metabolic profiles similar to obese women without PCOS (23). This fits with the findings in the present study of a U-shaped association of PCOS with hypertensive disorders of pregnancy among underweight and obese women.

Hirsutism is a clinical sign of hyperandrogenism (25). It is hypothesized that hyperandrogenism occurring in women with PCOS may be associated with hypertension (23). In a recent study, Naver et al (20) indicated that hyperandrogenemia rather than PCOS is a marker of preeclampsia, based on selected women from a private fertility clinic. It is suggested that insulin resistance in PCOS occurs independently of obesity, while it is known that insulin resistance is worsened by obesity (23). We do not fully know the metabolic status of the women characterized as having PCOS in our study-population. We found no significant association of diabetes in pregnancy with PCOS among the present women (results not shown). Most of women characterized as having PCOS in our study had not been diagnosed with PCOS previously, and it is quite possible that they did not have a glucose-tolerance test in relation to pregnancy.

The prevalence of PCOS varies greatly depending on different criteria and how well it is known and diagnosed in the society studied (6). Populations of women with PCOS are heterogeneous and the risk of adverse pregnancy outcome will probably differ according to

different phenotypes (20). Our definition of PCOS, using the criteria of hirsutism and oligo-amenorrhoea, provides a certain phenotype that might be associated with preeclampsia (20). In our cohort the occurrence of PCOS varied greatly between study-centres from 0.9% in Gothenburg to 8.5% in Tartu (Table 1). Mean age in Tartu (35 years) was lower than in Gothenburg (40 years). Further, PCOS diagnosed by a doctor was higher in Tartu (6.9%) than in Gothenburg (0.7%). This might be due to the different knowledge about PCOS, and it might also show that the awareness of PCOS has increased during the last decades, since the youngest women have the highest incidence of PCOS diagnosed by a doctor.

Roos et al (13) found that women with PCOS more often were obese, more commonly used assisted reproductive technology, and that PCOS was strongly associated with preeclampsia and with gestational diabetes. These associations could not be explained by use of assisted reproductive technology. Women with PCOS in our cohort had a significantly higher number of pregnancies only after infertility treatment than women with no PCOS. There was, however, no significant difference in BMI among women with and without PCOS in our study population, although women with PCOS did have a higher mean BMI than women with no PCOS (Table 1).

Strengths and limitations

Our study is based on random samples of the general population from different countries. This allows generalization of the results to the general population. Our data is collected from a study primarily focused on respiratory health, not a study exclusively on PCOS. This might represent strength due to lower referral bias, as most of the women in our study were not diagnosed with PCOS.

Our definition of PCOS is partly based on self-reported hirsutism and data on irregular menstrual cycles. Taponen et al (26, 27) demonstrated that self-reported menstrual irregularity and hirsutism could identify most women with the typical endocrine and metabolic profile of PCOS. The prevalence of PCOS (3%) in our cohort correspond to what West et al (28) found in their study, where 3.4% of the PCOS-women reported both hirsutism and oligo-amenorrhea.

There are reasons to believe that women participating in our study report accurately, as they report according to recognizable patterns. We find that women classified as having PCOS have a significantly higher number of pregnancies only after infertility treatment, which gives credibility to our definition. Another reason is that self-reported data on menstrual patterns

has been validated in the same cohort by interview: a subsample reporting menstrual irregularity in 1989-1992 participated in a similar study (ECRHS) one to two years apart, where they were interviewed about menstrual irregularity, and the agreement was 86% (29)

One limitation of our study could be that the documentation of hirsutism might be over-reported by self-estimation. This might eventually dilute the observed associations. Another limitation is that BMI used for analyses of interaction was collected at the end of the fertile age (mean 40 years) and may not correspond to the BMI at the end of pregnancy. The BMI used in our analyses thus roughly represents BMI after pregnancies. However, there are reasons to believe that both the risk for obesity (30, 31) and PCOS (32, 33) are already present early in childhood and therefore would be present both at the beginning and end of the fertile period due to tracking. However, tracking might well be different among participants with PCOS. However, it would not affect the observed associations of PCOS with hypertensive disorders of pregnancy, as BMI was not an adjusting variable. Analyses showed an interaction, not confounding by BMI. Misclassification could hardly create the observed pattern of interaction.

The question on hypertension in pregnancy (“Did you have high blood pressure and/or protein in your urine?”) could be interpreted as hypertension in pregnancy or as preeclampsia with the presence of protein in urine. It could also be interpreted as proteinuria only without hypertension, and indicate kidney disease. This last possibility might lead to a dilution of the observed associations.

Interpretation

Both PCOS and BMI are independently related to hypertensive disorders in pregnancy. Women with PCOS who are underweight or obese share a higher risk of hypertensive disorders in pregnancy than women who are normal- or overweight.

We found that underweight women with PCOS have a higher risk of hypertensive disorders in pregnancy, which is a somewhat surprising finding that needs further investigations. Moreover, the fact that different studies have found different results concerning the association of PCOS with hypertensive disorders of pregnancy may be explained by our

findings: associations of PCOS with hypertensive disorders of pregnancy cannot be fully explained without taking into account the role of BMI. By using BMI as an effect-modifier we might better understand the effect of PCOS on hypertensive disorders of pregnancy.

Conclusion

In a population-based multi-centre study from Northern Europe, we found that polycystic ovary syndrome was associated with hypertensive disorders in pregnancy only among underweight and obese women. Surprisingly, PCOS was not clearly related to an increased risk of hypertensive disorders in pregnancy among overweight women. Our findings suggest a role for intervention with regard to weight control, with focus on both the very lean and the obese women.

Acknowledgements

Thanks to participants and field workers in RHINE.

Disclosure of interests

No conflict of interests.

Details of ethics approval

Written consent was obtained from all the participants at each stage of the study. The Regional Committees for Medical and Health Research Ethics West in Norway, the National Bioethics Committee in Iceland, the Research Ethics Committee of the University of Tartu in Estonia, The Ethics Committee of the Medical Faculty at Uppsala University, Sweden and the Scientific Committees for Central Jutland in Denmark approved each stage of the study.

Funding

RHINE was supported financially by the Norwegian Research Council (Grant No. 214123), the Bergen Medical Research Foundation, the Western Norwegian Regional Health Authorities (Grant No. 911 892 and 911 631), the Norwegian Labour Inspection, the Norwegian Asthma and Allergy Association, The Faculty of Health of Aarhus University, (Project No. 240008), The Wood Dust Foundation (Project No. 444508795), The Danish Lung Association, the Swedish Heart and Lung Foundation, the Vårdal Foundation for Health Care Science and Allergy Research, the Swedish Council for Working Life and Social Research, the Bror Hjerpstedt Foundation, the Swedish Asthma and Allergy Association, the Icelandic Research Council, and the Estonian Science Foundation (Grant No. 4350).

REFERENCES

1. Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 2013;11:56.
2. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and sterility*. 2012;97(1):28-38 e25.
3. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Human reproduction*. 2010;25(2):544-51.
4. Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M, Hosseinpanah F, Azizi F. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample of Iranian population: Iranian PCOS prevalence study. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 2011;9:39.
5. Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam concensus criteria: change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2006;113:1210-7.
6. Eilertsen TB, Vanky E, Carlsen SM. Anti-Mullerian hormone in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: can morphologic description be replaced? *Human reproduction*. 2012;27(8):2494-502.
7. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2004(81):19-25.
8. Balen A, editor. Overview and definitions of polycystic ovary syndrome and the polycystic ovary in *Current management of Polycystic Ovary Syndrome* 2010.
9. Moussa H, Arian S, Sibai B. Management of hypertensive disorders in pregnancy. Review-CME. *Women's Health*. 2014;10(4):385-404.
10. Katulski K, Czyzyk A, Podfigurna-Stopa A, Genazzani AR, Meczekalski B. Pregnancy complications in polycystic ovary syndrome patients. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2015;31(2):87-91.
11. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Human reproduction update*. 2006;12(6):673-83.
12. Kjerulff LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;204(6):558 e1-6.
13. Roos N, Kieler H, Sahlin L, Ekman-Ordeberg G, Falconer H, Stephansson O. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: population based cohort study. *Bmj*. 2011;343:d6309.
14. Altieri P, Gambineri A, Prontera O, Cionci G, Franchina M, Pasquali R. Maternal polycystic ovary syndrome may be associated with adverse pregnancy outcomes. *European journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2010;149:31-6.
15. Mikola M, Hiilesmaa V, Halttunen M, Suhonen L, Tiitinen A. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Human reproduction*. 2001;16(2):226-9.
16. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical epidemiology*. 2014;6:1-13.

17. Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism: clinical and experimental*. 2003;52(7):908-15.
18. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2006;113(10):1148-59.
19. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension*. 2009;53(6):944-51.
20. Naver KV, Grinsted J, Larsen SO, Hedley PL, Jorgensen FS, Christiansen M, et al. Increased risk of preterm delivery and pre-eclampsia in women with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenaemia. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2014;121(5):575-81.
21. Johannessen A, Verlato G, Benediktsdottir B, Forsberg B, Franklin K, Gislason T, et al. Longterm follow-up in European respiratory health studies - patterns and implications. *BMC Pulm Med*. 2014;14:63.
22. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253.
23. Joham AE, Boyle JA, Zoungas S, Teede HJ. Hypertension in Reproductive-Aged Women With Polycystic Ovary Syndrome and Association With Obesity. *Am J Hypertens*. 2014.
24. Azziz R. Epidemiology and pathogenesis of the polycystic ovary syndrome in adults UpToDate, helsebiblioteket.no2013 [updated topic last updated May 01. 2013, Literature review current through Apr 2015.]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
25. Mumm H, Jensen DM, Sørensen JA, Andersen LLT, Ravn P, Andersen M, et al. Hyperandrogenism and phenotypes of polycystic ovary syndrome are not associated with differences in obstetric outcomes. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2015(94(2015)):204-11.
26. Taponen S, Martikainen H, Jarvelin MR, Laitinen J, Pouta A, Hartikainen AL, et al. Hormonal profile of women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland birth cohort 1966 study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(1):141-7.
27. Taponen S, Martikainen H, Jarvelin MR, Sovio U, Laitinen J, Pouta A, et al. Metabolic cardiovascular disease risk factors in women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2114-8.
28. West S, Vahasarja M, Bloigu A, Pouta A, Franks S, Hartikainen AL, et al. The impact of self-reported oligo-amenorrhea and hirsutism on fertility and lifetime reproductive success: results from the Northern Finland Birth Cohort 1966. *Human reproduction*. 2014;29(3):628-33.
29. Real FG, Svanes C, Omenaas ER, Anto JM, Plana E, Janson C, et al. Menstrual irregularity and asthma and lung function. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):557-64.
30. Barker M, Robinson S, Osmond C, Barker DJ. Birth weight and body fat distribution in adolescent girls. *Arch Dis Child*. 1997;77(5):381-3.
31. Gluckman PD, Hanson MA, Morton SM, Pinal CS. Life-long echoes--a critical analysis of the developmental origins of adult disease model. *Biol Neonate*. 2005;87(2):127-39.
32. Legro RS, Spielman R, Urbanek M, Driscoll D, Strauss JF, 3rd, Dunaif A. Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome. *Recent Prog Horm Res*. 1998;53:217-56.
33. Carmina E. Genetic and environmental aspect of polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(11):1151-9.

Table 1. Characteristics of the study population including 3732 women with complete data on PCOS status*, BMI and hypertensive disorders in pregnancy (HDP).

Study centre	N	Age RHINE II/III (mean)	BMI RHINE II (mean, kg/m²)	PCOS diagnosed by a doctor (%)	PCOS* (%)	Pregnant only after infertility treatment (%)	HDP ever (%)	HDP 1st child (%)	HDP 2nd child (%)
Aarhus	716	39/50	23.4	2.1	2.2	3.6	10	7.6	4.3
Reykjavik	502	41/53	24.3	5.6	5.4	2.5	16	12	7.4
Bergen	626	41/51	24.0	1.9	2.4	2.2	12	9.4	6.6
Gothenburg	469	40/52	24.1	0.7	0.9	1.2	12	8.3	4.5
Umeå	525	41/53	24.7	0.8	1.3	1.2	16	12	5.5
Uppsala	575	40/52	24.0	1.7	2.6	2.2	11	8.2	5.2
Tartu	319	35/49	22.8	6.3	8.5	1.3	13	10	4.4
All	3732	40/51	23.9	2.4	3.0	2.1	13	9.4	5.4

*PCOS defined as having irregular menstruation ever and hirsutism, cycles longer than 35 days and hirsutism, having had PCOS diagnosed by a doctor, or having had OC prescribed by a doctor because of PCOS

Table 2. Characteristics of study population by PCOS*

	All (n= 3732)	No PCOS* (n=3621)	PCOS* (n=111)	p-value
Age , mean (years)	40	40	36	0.001
BMI , mean (kg/m ²)	23.9	23.9	24.3	0.4
Never smokers (%)	63	63	64	0.8
Current smokers (%)	24	24	28	0.3
Hypertension ever told by doctor (%)	19	19	20	0.9
Parity , mean (n)	2.3	2.3	2.3	0.4
Age at first child , mean (years)	26	26	26	0.8
Pregnancy only after infertility treatment , (%)	2.1	1.9	12	0.001
HDP**				
- ever (%)	13	13	20	0.02
- with 1 st child (%)	9.4	9.2	16	0.013
- with 2 nd child (%)	5.4	5.4	7.2	0.4

*PCOS defined as having irregular menstruation ever and hirsutism, cycles longer than 35 days and hirsutism, having had PCOS diagnosed by a doctor or having had OC prescribed by a doctor because of PCOS

**Hypertensive disorder in pregnancy

Table 3. Associations of PCOS* and BMI with hypertensive disorders in pregnancy in unadjusted and adjusted models

	HDP** ever			HDP** 1 st child			HDP** 2 nd child		
	Crude OR (95%CI)	Adjusted*** OR (95%CI)	p- value	Crude OR (95%CI)	Adjusted*** OR (95%CI)	p- value	Crude OR (95%CI)	Adjusted*** OR (95%CI)	p- value
PCOS*	1.72 (1.07-2.78)	1.80 (1.08-2.99)	0.024	1.90 (1.14-3.19)	1.89 (1.09-3.29)	0.024	1.36 (0.66-2.84)	1.53 (0.72-3.26)	0.3
BMI	1.07§ (1.05-1.09)	1.07§ (1.05-1.09)	0.001	1.06§ (1.03-1.08)	1.06§ (1.03-1.08)	0.001	1.07§ (1.05-1.10)	1.07§ (1.05-1.10)	0.001

* PCOS defined as having irregular menstruation ever and hirsutism, cycles longer than 35 days and hirsutism, having had PCOS diagnosed by a doctor or having had OC prescribed by a doctor because of PCOS

** Hypertensive disorder in pregnancy

***From logistic regression models. For PCOS, adjustment for age in RHINE II, smoking in RHINE II, pregnant ever only after infertility treatment and study centre; for BMI, adjustments for age in RHINE II, smoking in RHINE II and study centre

§ OR per BMI unit increase,

Table 4. Associations of PCOS* with hypertensive disorders of pregnancy

All (n= 3732)	No PCOS (n=3666) (%)	PCOS* (n=111) (%)	Unadjusted	Model 1**	Model 2***
			OR (95%CI)	OR (95%CI) / p-value	OR (95%CI) / p-value
HDP ever	12.5	19.8	1.72 (1.07-2.78)	1.80 (1.08-2.99) / 0.02	1.69 (1.02-2.83) / 0.04
HDP with 1st child	9.22	16.2	1.90 (1.14-3.19)	1.89 (1.09-3.29) / 0.02	1.79 (1.02-3.13) / 0.04
HDP with 2nd child	5.39	7.21	1.36 (0.66-2.84)	1.53 (0.72-3.26) / 0.27	1.43 (0.67-3.06) / 0.36

* PCOS defined as having irregular menstruation ever and hirsutism, cycles longer than 35 days and hirsutism, having had PCOS diagnosed by a doctor or having had OC prescribed by a doctor because of PCOS.

** Logistic regression models with adjustment for age in RHINE II, smoking in RHINE II, pregnant only after infertility treatment and study centre

*** Logistic regression models with adjustment for age in RHINE II, smoking in RHINE II, pregnant only after infertility treatment, study centre, and *BMI* in RHINE II

Table 5. Associations of PCOS* with hypertensive disorders in pregnancy, stratified by BMI*** according to WHO

	All (n=3732) (%)	No PCOS* (n=3621) (%)	PCOS* (n=111) (%)	Unadjusted OR (95% CI)	p-value	Adjusted** OR (95% CI)	p-value
<i>BMI <18.5 (n=82)</i>							
HDP ever	15	12	43	5.5 (1.06-28.7)	0.043	9.63 (1.48-62.8)	0.018
HDP with 1st child	12	9	43	7.29 (1.35-39.4)	0.021	20.6 (2.39-178.5)	0.006
HDP with 2nd child	4.9	4.0	14	4 (0.36-44.6)	0.3	8.38 (0.53-133.4)	0.13
<i>BMI ≥18.5 and <25 (n=2509)</i>							
HDP ever	10	10	10	1.01 (0.46-2.22)	1.0	1.09 (0.49-2.47)	0.8
HDP with 1st child	7.7	7.7	8.8	1.16 (0.50-2.72)	0.7	1.23 (0.51-2.95)	0.6
HDP with 2nd child	4.2	4.3	2.9	0.68 (0.16-2.82)	0.6	0.79 (0.19-3.30)	0.7
<i>BMI ≥25 and <30 (n=875)</i>							
HDP ever	16	15	17	1.15 (0.38-3.43)	0.8	1.30 (0.43-3.96)	0.6
HDP with 1st child	11	11	8.7	0.80 (0.18-3.45)	0.8	0.88(0.20-3.87)	0.9
HDP with 2nd child	6.3	6.5	-	-	-	-	-
<i>BMI ≥30 (n=266)</i>							
HDP ever	27	25	62	4.83 (1.52-15.3)	0.007	4.26 (1.14-15.9)	0.031
HDP with 1st child	21	19	54	4.98 (1.60-15.5)	0.006	3.81 (1.03-14.1)	0.045
HDP with 2nd child	14	13	38	4.17 (1.29-13.5)	0.017	5.23 (1.34-20.4)	0.017

*PCOS defined as having irregular menstruation ever and hirsutism, cycles longer than 35 days and hirsutism, having had PCOS diagnosed by a doctor or having OC prescribed by a doctor because of PCOS.

**Logistic regressions adjusted for age in RHINE II, smoking in RHINE II and pregnant ever only after infertility treatment

***P-interaction between PCOS and BMI on: hypertension in pregnancy ever (p-interaction=0.068), hypertension in pregnancy with first child (p-interaction=0.044), and hypertension in pregnancy with second child (p-interaction=0.2)

Figure 1. Flow chart showing study design and population

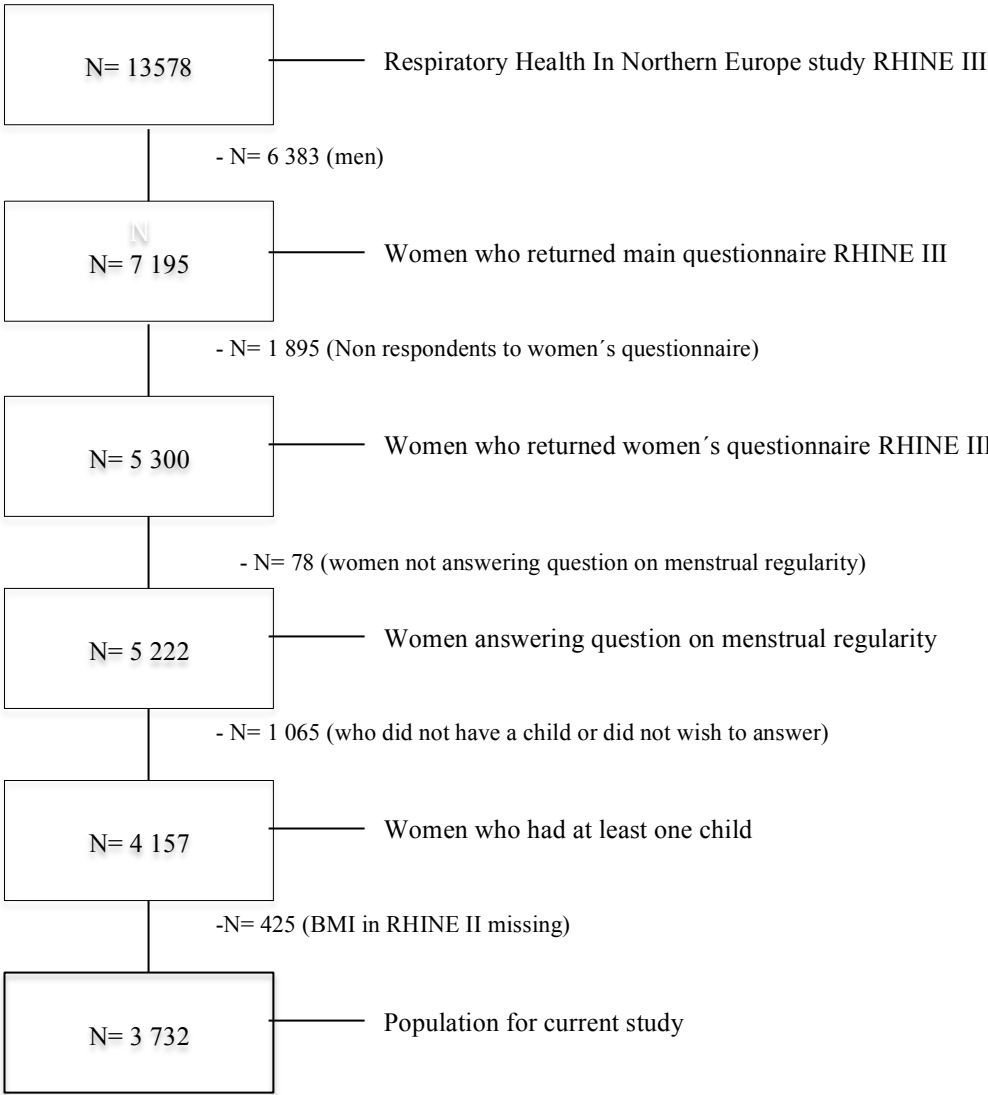


Figure 2a. Predicted risk of HDP ever as related to BMI (WHO) in women with and without PCOS

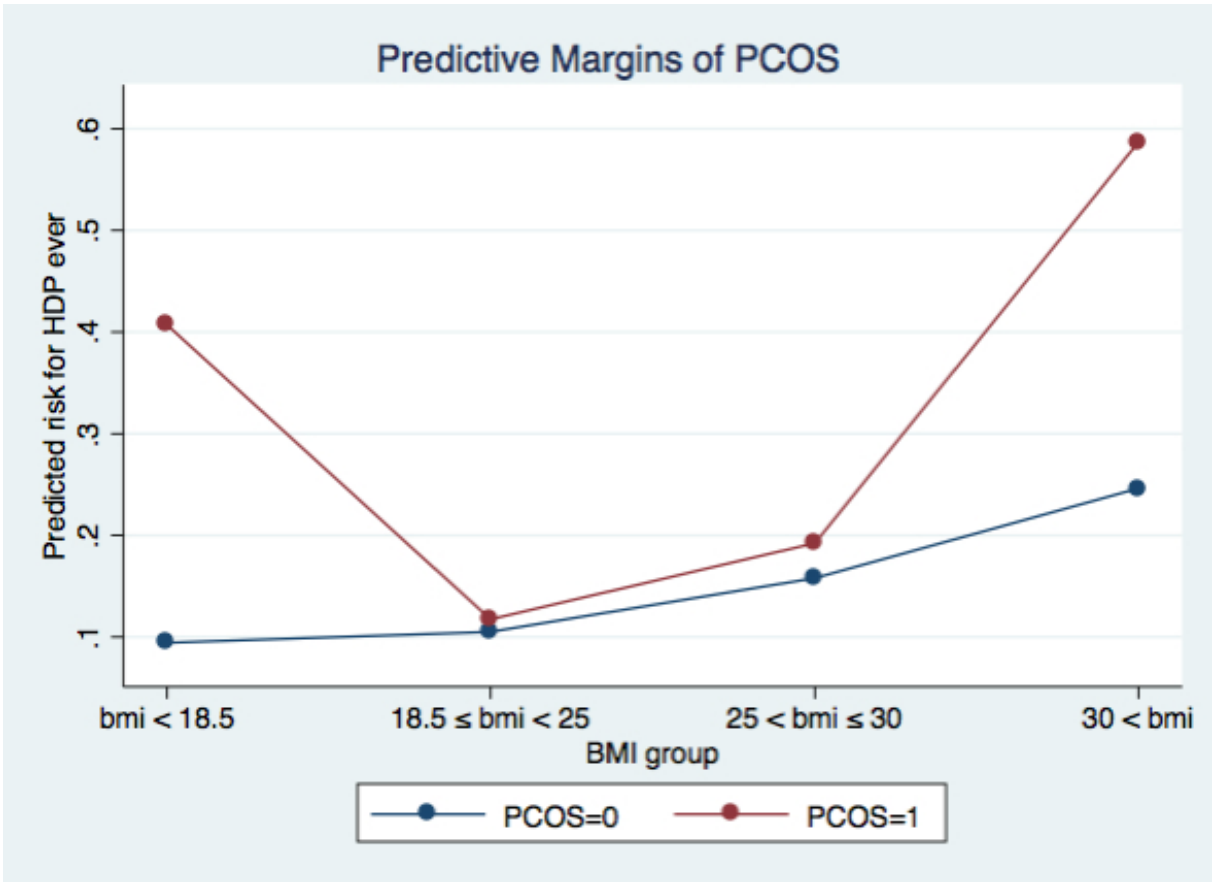
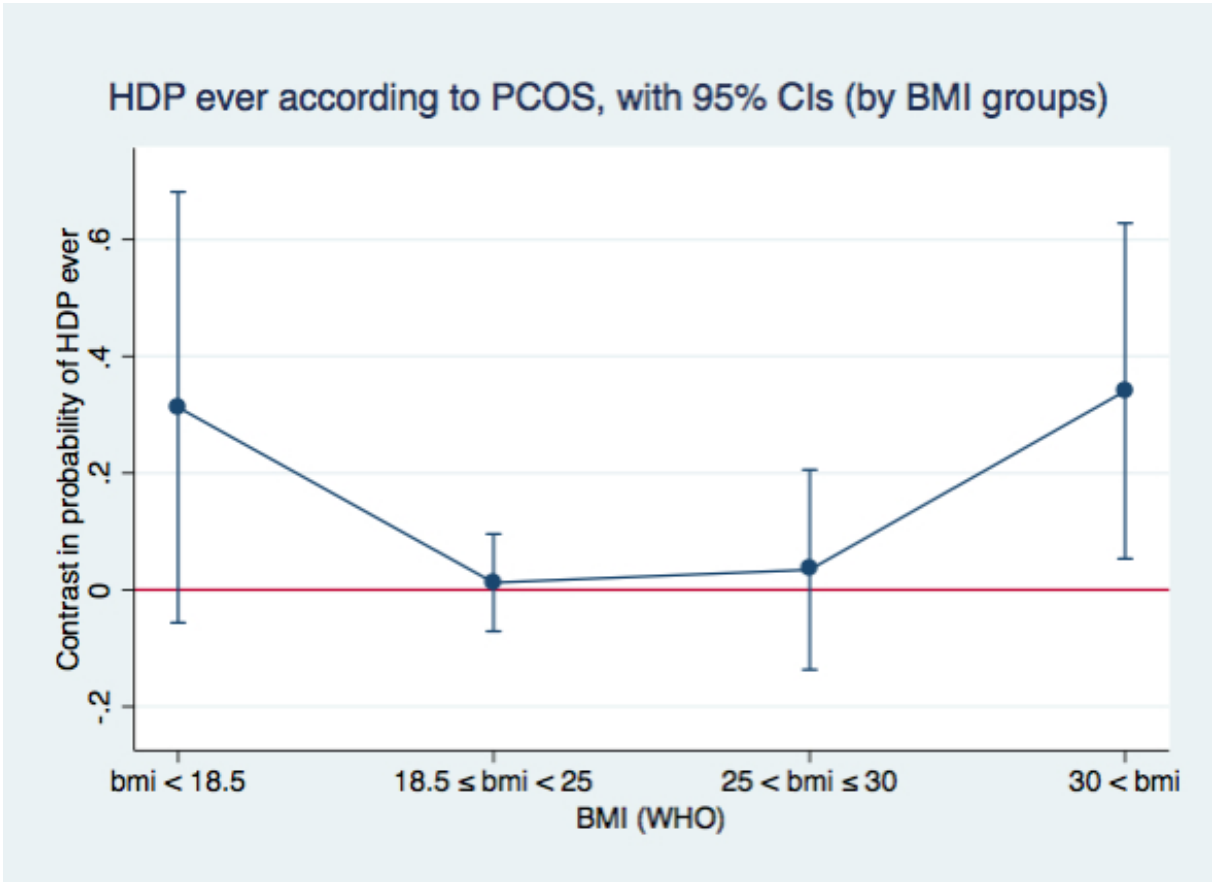


Figure 2b. Contrast plot showing predicted risk of HDP ever as related to BMI (WHO) among women with PCOS, as compared to women without PCOS



VEDLEGG 1

Women's health questionnaire RHINE III

1. What is today's date? (dd/mm/yy)/...../.....

2. How old were you when you had your first period?
(if you have never had a period please go to question 11) (years)

3. Do you have regular periods? (Tick one box only)

Yes	No, they have never been regular	No, they have been irregular for a few months	No, my periods have stopped
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. What is the usual interval between your periods or what was the usual interval between your periods before they became irregular or stopped?
(from the first day of one period to the first day of the next)? (Tick one box only)

Less than 24 days	24-26 days	27-29 days	30-32 days	33-35 days	More than 35 days
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Do you (or did you) usually experience from the following symptoms the days before or around your menstrual periods?

5.1 Anger or irritability?.....	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
5.2 Anxiety or tension?.....	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
5.3 Tearfulness or increased sensitivity to rejections?	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
5.4 Feeling depressed or hopeless?	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
5.5 Difficulty with sleeping?	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
5.6 Abdominal pain (so that you needed to take pain killers)?	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes

6. Have menstrual problems ever interfered with your work?..... No Yes

7. Have you ever been off sick due to menstrual problems?

8. Have menstrual problems ever interfered with your home responsibilities? . No Yes

9. When was your last period? Please fill in the date of the first day of your last period, (or the year, if you cannot remember the exact date), even if you are not longer menstruating) (dd/mm/yy)/...../.....

10. How many periods have you had in the last 12 months?periods

10.1 If you had periods in the last 12 months:

10.1.1 Is your menstrual cycle often (more than twice a year) more than 35 days? No Yes

10.1.2 Have your periods been irregular over the last 12 months? ... No Yes

If YES: For how long have your periods been irregular? months

10.1.3 Are you *currently* pregnant? No Yes

10.1.4 Are you *currently* breast feeding?..... No Yes

10.2 If you have had no periods in the last 12 months

10.2.1 What statement best describes the reason you have not had a period in the last 12 months? (*Tick one box only*)

Menopause.....

Hysterectomy (womb removed).....

Ovaries removed

Currently Pregnant

Currently Breast feeding

Because I have been taking treatments (*eg hormonal IUD, contraceptive implants, chemotherapy*)...

Other please describe:

10.2.2 Did your periods become irregular before they stopped?..... No Yes

If YES:

10.2.2.1 How old were you when they became irregular?years

11. Have you ever had a hysterectomy (your womb removed)? No Yes

If YES:

11.1 How old were you when you had a hysterectomy?years

11.2 What was the main reason for the hysterectomy? (*Tick one box only*)

Heavy or painful or irregular periods.....

Fibroids, (with or without heavy, painful or irregular periods).....

Cancer of the womb (endometrium).....

Cancer of the ovary

Cancer of the cervix.....

Vaginal prolapse

Don't know/don't wish to say

Other.....

12. Have you ever had one or both ovaries removed? (*Tick one box only*)
- Never
- Yes, one ovary
- Yes, two ovaries
- Don't know.....

If you have had one or both ovaries removed –

- 12.1 How old were you when you had your ovary/ies removed?
 (Fill-in 2 lines if you had your 2 ovaries removed at a different age)years
years

13. Have you ever had excessive growth of body hair? No Yes

14. Has a doctor or health professional ever told you that you have:
 14.1 Ovarian cyst or cysts?..... No Yes

If YES: How old were you when a doctor told you that you had ovarian cyst/s?years

- 14.2 Polycystic ovaries or polycystic ovarian syndrome (PCOS)? No Yes

If YES: How old were you when a doctor told you that you had polycystic ovaries or polycystic ovarian syndrome (PCOS)?.....years

- 14.3 Fibroids? No Yes

If YES: How old were you when a doctor told you that you had fibroids?years

- 14.4 Endometriosis?..... No Yes

If YES: How old were you when a doctor told you that you had endometriosis?years

- 14.5 Osteoporosis? No Yes

If YES: How old were you when a doctor told you that you had osteoporosis?.....years

- 14.6 Psoriasis? No Yes

If YES: How old were you when a doctor told you that you had psoriasis?.....years

- 14.7 Bechterew's disease (ankylosing spondylitis)? No Yes

If YES: How old were you when a doctor told you that you had Bechterew's disease?.....years

- 14.8 Rheumatoid arthritis?..... No Yes

If YES: How old were you when a doctor told you that you had arthritis?.....years

15. Has a doctor or health professional ever treated you for:
- 15.1 Eating disorders (anorexia, bulimia)?..... No Yes
If YES: How old were you when you were first treated for eating disorder?years
- 15.2 Acne? No Yes
If YES: How old were you when you were first treated for acne?.....years
- 15.3 Infertility?..... No Yes
If YES: How old were you when you were first treated for infertility?years
- 15.4 Vaginal prolapse? No Yes
If YES: How old were you when you were first treated for vaginal prolapse?.....years
16. Some women experience hot flushes, flashes and/or night sweats around the time of the menopause, even when they are having menstrual cycles. Have you ever had either of these symptoms at a time which could be related to the menopause?..... No Yes
If YES:
- 16.1 How old were you when these symptoms started?years
- 16.2 How old were you when you last experienced these symptoms?
(If you currently have these symptoms please give your current age)years
- 16.3 How often have you had hot flushes/night sweats *in the past 6 months?*
(Tick one box only)
- Never
- Less than once a week
- More than once a week, but not every day
- Every day.....
17. Are you currently taking any hormonal treatments?
- 17.1 For contraception (eg 'the pill') No Yes
- 17.2 Treatment of menopausal symptoms (eg HRT) No Yes
- 17.3 Treatment to help you get pregnant No Yes
- 17.4 Treatment for gynaecological disorders No Yes
- 17.5 Other treatment..... No Yes

(If you are currently taking hormonal treatments – please describe below. Please write as clearly as possible).

(For treatment for menopause, or for infertility, fill in 2 lines if you are currently using two treatments).

Reason taken	Name of treatment you are currently taking	Type of medication eg eg: tablet patch, injection, implant, hormonal coil (IUD)	Number of months using this treatment
17.1.1 Contraception months
17.2.1 Menopause months
 months
17.3.1 Infertility months
 months
17.4.1 Other months

18. Have you ever taken hormonal contraceptives (eg the pill, patches, injections, implants, coil impregnated with hormone eg. Mirena)? No Yes

If YES:

18.1 How old were you when you first took hormonal contraceptives?years

18.2 Were your periods irregular before you started taking hormonal contraceptives? No Yes

18.3 Which of the following reasons were the main reasons for taking the hormonal contraceptives (eg: the pill, hormonal coil)? (Tick as many boxes as apply)

Contraception

Irregular periods

Painful periods

Heavy menstrual bleeding

Polycystic ovarian syndrome

Acne

Endometriosis.....

18.4 How old were you when you last took hormonal contraceptives? (If you currently take hormonal contraceptives please give your current age).....years

18.5 How long in total have you/did you take the following types of hormonal contraceptives?
(If you have taken them on and off for some time intervals please provide an estimate of the total number of years taken)

Tabletsyears
 Patchesyears
 Vaginal ringyears
 Injections/implantsyears
 Coil impregnated with hormonesyears

19. Have you ever taken hormonal treatment for the menopause (tablets, cream, patches, vaginal creams or vaginal pessaries)?..... No Yes

If YES:

19.1 How old were you when you first took hormonal treatments for the menopause?.....years

19.2 At the time you started taking hormonal treatment for the menopause, how often were your periods? *(Tick one box only)*

I had not had period in the previous 12 months
 I had at least one period in the previous 12 months, but my cycles had become irregular
 My periods were regular during the previous 12 months

19.3 At the time you started this medication, were you experiencing hot flushes/flushes/night sweats?..... No Yes

19.4 How old were you when you last took hormonal treatments for the the menopause *(If you currently take hormonal contraceptives please give your current age)*years

19.5 How long in total have you taken/did you take the following types of hormonal treatments for the menopause?
(If you have taken them on and off for some time intervals please provide an estimate of the total number of years taken)

Oral preparationsyears
 Patchesyears
 Vaginal preparationsyears

19.6 For each years of age between age 40 and now, please tick the years when you took the following types of hormonal treatments for the menopause.
(If you have taken them on and off, please tick the years when you used them, leave blanks for years when you did not use them, and tick again the years when you used them again. If you used several treatments at the same age, tick them all in the same age column).

Age	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65
Oral preparations	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patches	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vaginal preparations	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

20. DHEA (dehydroepiandrosterone) is a supplement.
 Have you ever used it?..... No Yes Dont know
If YES:

20.1 How old were you when you first took DHEA? years

20.2 How old were you when you last took DHEA? *(If you currently take DHEA please give your current age).* years

21. What statement best describes your current situation regarding pregnancy?
(Tick one box only)

- I have never tried to get pregnant
- I have been pregnant one or more times naturally
- I have only been pregnant following fertility treatment
- I have never been pregnant, and I have been told that I have a medical problems that prevents me from getting pregnant
- I have never been pregnant, and I have been advised that I have a medical problem that would make it dangerous for me to get pregnant...
- None of the above
- I do not wish to answer

22. Have you ever had a miscarriage? No Yes Not wish to answer
If YES: How many miscarriages have you had?

23. Have you ever had a baby (including still-born babies)? No Yes Not wish to answer
If NO go to question 24
If YES: How many children have you had? children

23.2 FOR ALL WOMEN WHO HAVE HAD A BABY

For each child you have, please answer the following questions? (if you have more than 6 children, please refer to the 6 first children).

	First child	Second child	Third child	Fourth child	Fifth child	Sixth child
Year of birth
Gender (enter boy or girl)
Birth weight in kg, to one decimal point
Was this child born (tick one box, for each child)						
Earlier than 32 weeks?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32 to 37 weeks?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37 to 42 weeks?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Later than 42 weeks?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Your weight gain in that pregnancy (kg) (approximately)
During this pregnancy (tick if yes)						
Were you hospitalised with nausea and vomiting (hyperemesis)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Did you have high blood pressure and/or protein in your urine?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Did you have sugar in your urine (glycosuria)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Did you develop diabetes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Did you smoke?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Was the labour induced? (tick if yes)						
Was the baby born						
Naturally?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
With forceps?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
With ventouse/vacuum?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caesarean section?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Did you breastfeed for three months or more? (tick if yes)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

24. Have you ever had involuntary leakage of urine?..... No Yes

If YES:

24.1 How often do you leak urine? *(Tick one box only)*

- Less than once a month
- Once or several times every month.....
- Once or several times every week.....
- Every day and/or every night.....

24.2 How much urine do you leak every time? *(Tick one box only)*

- A few drops
- Small amounts
- A lot

24.3 Do you leak when you cough, wheeze, laugh or lift?..... No Yes

24.4 Do you leak when you feel the need to urinate, but can not make it to the bathroom in time? No Yes

24.5 For how long have you had involuntary leakage of urine? years

24.6 Has a doctor or health professional ever treated you for urine leakage?..... No Yes

24.7 How do you experience your urine leakage? *(Tick one box only)*

- No problem at all
- A little bothering
- Quite bothering
- A big problem
- A very big problem

25. How often do you usually use the following personal products?
(Tick one box per product)

	Never	Less than 1 day/week	1-3 days/ week	4-7 days/ week	More than 1 time/day
Perfume spray	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Perfume (not spray)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Deodorant spray	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Deodorant stick	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hair spray	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Moisturising cream	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lotions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cleansing cream	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Make-up	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nail products	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Never	Less than once a year	1-6 times/year	6-12 times/year	More than once a month
Hair dye	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hair bleach	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

26. How often has the following occurred in the last months?
Ask someone else if you are uncertain.

	Never or almost never	Less than once a week	Once or twice a week	3-5 nights/ days a week	Almost every day or night
I snore in my sleep	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I grind my teeth in sleep	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I walk in sleep	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I talk in sleep	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I stop breathing at night	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I use sleeping pills	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

27. In contrast to just feeling tired, how likely are you *to doze off or fall asleep* in the following situations? This refers to your usual life in recent times. Even if you have not done some of these things recently, try to work out how they would have affected you.
(Tick one box for every lines).

Chance of dozing	Would never doze	Slight chance of dozing	Moderate chance of dozing	High chance of dozing
<i>Situation:</i>				
Sitting and reading	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Watching TV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sitting inactive in a public place (i.e. a theater or a meeting)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
As a passenger in a car for an hour without break.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lying down to rest in the afternoon when circumstances permit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sitting and talking to someone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sitting quietly after lunch without alcohol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
In a car, while stopping for a few minutes in traffic	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

THANK YOU FOR YOUR HELP!

VEDLEGG 2

Parts of main questionnaire RHINE II

1. Have you had wheezing or whistling in your chest at any time in the last 12 months?
NO YES

If No go to question 2 if Yes

1.1 Have you been at all breathless when the wheezing noise was present? NO YES

1.2 Have you had this wheezing or whistling when you did not have a cold? NO YES

2. Have you woken up with a feeling of tightness in your chest at any time in the last 12 months?
NO YES

3. Have you been woken by an attack of shortness of breath at any time in the last 12 months?
NO YES

4. Have you been woken by an attack of coughing at any time in the last 12 months?
NO YES

5. Have you had an attack of asthma in the last 12 months? NO YES

6. Are you currently taking any medicine (including inhalers, aerosols or tablets) for asthma?
NO YES

7. Do you have any nasal allergies including hay fever? NO YES

8. What is your date of birth?

9. What is today's date?

10. Are you male or female?

11. How tall are you? _____cm

12. How much do you weigh? ____kg

13.. In recent years, have you been troubled by a protracted cough? NO YES

14.. Do you usually cough up phlegm or do you have phlegm
in your lungs which you have difficulty coughing up? NO YES
If no go to question 18 if yes:

15.. Do you cough up phlegm in this way almost every day
for at least three months every year? NO YES
If no go to question 18 if yes:

- 16.. How old were you when these problems began?.....years
- 17.. Have you had periods of this kind for at least two years in a row? NO YES
18. Are you a smoker (this applies even if you only smoke the odd cigarette/cigar or pipe every week)? NO YES
19. Are you an ex-smoker? NO YES

If YES to any of the above:

Smoke/smoked
cigarettes/week
cigars/week
pkts pipe tobacco/week
 Smoked foryears (applies to both smokers and ex-smokers)
 Stopped smoking in.....(year)

20. Do you have or have you ever had asthma? NO YES
21. Have you ever had asthma diagnosed by a doctor? NO YES
22. How old were you when you first experienced asthma symptoms?
23. In which year did you last experience asthma symptoms?
24. Have you ever experienced nasal symptoms such as nasal congestion, rhinorrhoea (runny nose) and/or sneezing attacks without having a cold? NO YES

If YES, how old were you when you experienced them for the first time?

At which time of the year are your nasal symptoms worst? Put a circle round one of the following alternatives.

Spring Summer Autumn Winter Always Don't know

25. In which type of accommodation do you live?
 Detached house Semidetached or terraced house Apartment Other
26. When did you move to your current home? 19 __
27. About when was the building/house erected? Year _____
28. Does tobacco smoking take place in your present home?
 Yes Yes, frequently Yes, sometimes No
 every day 1-4 times/week 1-3 times/month never

VEDLEGG 3

Retningslinje til forfattere BJOG: An International Journal of
Obstetrics and Gynaecology

BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology

Compulsory requirements for all papers □

All manuscripts should be double-spaced in an A4-sized document, with each line and page numbered. The word count for an article only includes the main body of the text, and excludes all other sections including the abstract and references. The format and word count of the paper will depend upon the type of paper submitted; however the following requirements are compulsory for all manuscripts:

1. Title page

- Include the full title of the paper which should include the methodology after a colon (e.g. "Transcutaneous electrical nerve stimulation in labour pain: a systematic review")
- Names of all co-authors, with their addresses, please include the department/division (Maximum 2 affiliations per author)
- Name and contact details (address, telephone number and email address) of the corresponding author responsible for checking proofs and distributing offprints
- A shortened running title of no more than 60 characters for continuation pages

2. Abstract (if required)

- See individual [paper type](#) for specification
- Ensure your abstract details key numerical results with confidence intervals, including any negative findings.
- To optimize, see [how to improve your paper](#).
- If a full abstract is required, you should also provide a 'Tweetable abstract' of 110 characters that succinctly summarises your paper. This should be provided below the full abstract, in the main article file. This will be used in social media dissemination.

3. Main body of text

- See individual [paper type](#) for specification

4. Acknowledgements

- Include, for example, funding for Online Open publication, funding for writing or editorial assistance
- Include contributors who do not qualify as authors with their contribution described (for more information see the [Editorial policies](#).)

5. Disclosure of Interests

- These include relevant financial (for example patent ownership, stock ownership, consultancies, speaker's fees, shares), personal, political, intellectual (organizing education) or religious interests
- Please note that a competing interest should not prevent someone from being listed as an author if they qualify for authorship
- If there is doubt about whether interests are relevant or significant, it is prudent to disclose
- If a paper is accepted, all authors will need to upload a completed **ICMJE disclosure of interest form** as Supporting Information when submitting the first revision of a main research article, or at submission if submitting a mini commentary or BJOG Perspective. When published these forms will appear online only. (Please note, the form should be downloaded using the browser Internet Explorer. In the case of multiple authors the forms can be combined into a single PDF for easier submission.)
- For more information, see **ICMJE**.

6. Contribution to Authorship

- A paragraph explaining each author's contribution: their role in the conception, planning, carrying out, analysing and writing up of the work should be detailed
- Authors' initials should be used as appropriate.
- Please note: To qualify for authorship, an individual must meet all the criteria set out in the journal's **editorial policies**.
- All authors must accept responsibility for the paper as published.

7. Details of Ethics Approval

- Any reports of studies or trials involving human or animal subjects, or medical records, should contain a statement that the procedures of the study received ethics approval from the relevant regional or institutional ethics committee responsible for human experimentation or complied with regulations governing experimentation using animals
- The name of the ethics committee/IRB, date of approval and reference number must be included in this section
- If there was no ethics committee, institutional review board or similar available locally, please refer to the **BJOG Editorial Policies**
- For authors based in the UK, you might find this National Research Ethics Service **website** useful (please refer to the table for the differences between audit/service evaluation and research)

8. Funding

- Funding for any type of publication, for example by a commercial company, charity or government department, should be stated here.

9. References

- BJOG follows the conventions of the Vancouver reference list system in which references are numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text
- References should be identified as superscripts within the text, table headings and figure captions
- Information from submitted manuscripts, which have not yet been accepted, should be cited as unpublished observations
- As a guideline for the citation style of the varied types of sources, contributors should consult the Uniform Requirement for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals.
- An article with up to six authors should include all authors. If an article has more than six authors, only the first six need be given, followed by 'et al'.
- We recommend the use of a tool such as Endnote or Reference Manager for reference management and formatting
- The only exception for this style of referencing is for mini commentaries

10. Table/Figure Caption List

- Digital artwork files, for example images, for reproduction should preferably be high quality, low compression JPEG, TIFF or EPS
- We may be able to use other formats, so for more information see Electronic Artwork Guidelines
- We cannot accept .zip files
- Tables/figures should not be included within your text and should be submitted as a separate files
- Tables/ figures, including supporting information, should be submitted as editable files such as a Word document
- Figures are published in colour at no additional cost
- A maximum of 4 tables and figures can appear in print, and each should be no longer than 1 page. All other tables and figures can appear online only as Supporting Information.

Main research article

To present the outcome of a large trial, case control, observational or retrospective study

- The word limit is 4000 words.
- A full structured abstract of no more than 250 words is required subdivided into the following sequential sections:
 - Objective
 - Design
 - Setting
 - Population or Sample
 - Methods
 - Main Outcome Measures

- Results
- Conclusions
- Keywords
- The main text should be subdivided under the headings:
- Introduction (To include a statement of study objective and must not exceed 400 words)
- Methods
- Results
- Discussion (To include sub-headings: Main Findings, Strengths and Limitations, and Interpretation (in light of other evidence))
- Conclusion (To include practical and research recommendations, and both Discussion and Conclusion should not exceed 1200 words in total)
- Please see above for compulsory requirements for all papers.