

Barbro Edén, med dr, överläkare, enheten för reproduktionsmedicin, kvinnokliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg (*barbro.eden@vgregion.se*)

Övervikt och fetma minskar kvinnors fertilitet

Viktnedgång och fysisk aktivitet ökar den barnlösa chanser att bli gravid

II Förekomsten av övervikt ökar över hela världen. Att detta medför risker för individens hälsa är sedan länge känt. På senare år har övervikt, och framför allt fetma, också beskrivits ha betydande konsekvenser för reproduktion, varierande med kroppsfettets mängd och distribution. Många studier av infertilitetsbehandling har också visat sämre behandlingsresultat bland överviktiga jämfört med normalviktiga.

Fetmas inverkan på fertilitet

Fler kvinnor är överviktiga eller feta idag i Sverige jämfört med för 20 år sedan [1] (för definition se Fakta 1). Andelen överviktiga och feta i åldern 16–84 år är 31 respektive 13 procent. Prevalensen hos kvinnor mellan 16 och 44 år har fördubblats under perioden 1981–1997 [2]. I USA uppskattades 1988–1994 andelen överviktiga kvinnor i åldern 18–49 år till 22 procent och andelen feta till lika stor [3].

När det gäller inverkan på reproduktiv hälsa framkommer betydande effekter i stora epidemiologiska undersökningar. The Institute of Child Health i London [4] rapporterade från ett material på 5 799 33-åriga kvinnor att övervikt och fetma i tidiga vuxenår tycks öka risken för förekomst av menstruationsstörningar och nedsatt fertilitet samt högt blodtryck under graviditet. Fetma redan vid 7 års ålder ökade risken för att menstruationsstörningar skulle uppstå senare i livet (oddskvot 1,78; $P < 0,05$). Den som var fet vid 23 års ålder hade också kraftigt ökad risk för menstruationsstörningar (oddskvot 1,75; $P < 0,005$), även om hänsyn togs till andra möjliga inverkanseffekter som socialgrupp och rökning. Dessa kvinnor hade också mindre chans att bli gravida vid oskyddade samlag under en 1-årsperiod (relativ risk 0,69; 95 procents konfidensintervall 0,52–0,87) [5].

Ytterligare belegg för risk för infertilitet presenteras från Harvard School of Public Health i Boston. I en stor fall-kontroll-studie på ett urval av 116 678 kvinnliga sjuksköterskor i USA jämfördes 2 527 gifta med 1 års primär infertilitet med 46 718 gifta utan infertilitet och som fött barn. Redan vid BMI > 24 vid 18 års ålder framkom en signifikant ökad relativ risk för framtida infertilitet. Vid BMI > 30 var risken 2,7 trots att den justerats för andra möjliga inverkanseffekter som ålder, rökning, tidigare p-pilleranvändning, fysisk aktivitet och utvecklad diabetes. Fetma framstod här som en stor



SAMMANFATTAT

Risken för nedsatt fertilitet och infertilitet är större bland överviktiga, men framför allt bland feta kvinnor.

Sämre behandlingsresultat och graviditetsutfall efter in vitro-fertilisering rapporteras relativt entydigt.

Fekunditeten (chansen att få minst ett barn efter in vitro-fertilisering) sjunker med ökande BMI.

Vid ovulationsstimulerande behandling med gonadotropiner är graviditetsfrekvensen inte bevisat sämre, men missfallsfrekvensen är hög. Däremot krävs ofta en högre total dos och längre behandlingstid.

Samlad kunskap talar inte för att förvägra en fet patient behandling.

Feta patienter bör informeras om risken för sämre behandlingsresultat och helst erbjudas ett program med kalorirestriktion och ökad fysisk aktivitet.

Även en måttlig viktminskning kan ha stor betydelse. En liten livsstilsförändring kan göra stor skillnad i livet.

Tema: Övervikt och kvinnlig reproduktion

Se även artikel på sidan 4091.

Tidigare artiklar publicerade i nr 48/2003.

enskild riskfaktor för utvecklande av infertilitet. Fetma i kombination med rökning har kraftig negativ effekt på fertiliteten. I en stor spansk multicenterstudie [6] bedömdes risken för en fördröjd konception på 9 månader eller mer öka 10-faldigt hos feta rökare.

Också risken för missfall är ökad hos överviktiga och feta kvinnor. Bland 13 128 förstföderskor i England [7] rapporte-

II Fakta 1

Definition på övervikt och fetma enligt WHO

Indelning baserad på förhållandet mellan längd och vikt i kg/m², s k kroppsmasseindex (body mass index), BMI:

BMI >25–30 = övervikt

BMI >30–35 = fetma

BMI >35 = grav fetma

rades risken för minst ett missfall före första levande födseln vara 25–37 procent högre än för normalviktiga.

Övervikt/fetma, metabolt syndrom och PCO

Kvinnor med polycystiska ovarier och anovulation (PCO) har välkänt ökad risk för bukfetma och metabolt syndrom. Dock har inte alla med metabolt syndrom polycystiska ovarier. Betydelsen av PCO och samtidig fetma för fertiliteten är inte heller helt klarlagd trots att många studier gjorts.

Att bukfetma innebär högre risk för infertilitet får stöd i en klinikbaserad studie från Mexico City på 56 överviktiga eller feta 20–35 år gamla kvinnor. Anovulatoriska cykler förekom signifikant oftare hos dem med central/manlig fetma än hos dem med perifer/kvinnlig fetma ($P < 0,05$) [8].

I en finsk populationsbaserad studie på något äldre kvinnor, mellan 35 och 54 år, förekom metabolt syndrom hos 19,5 procent [9]. Metabolt syndrom definierades genom att 3 av 8 kriterier gällande BMI ≥ 30 uppfylldes: midje–höft-kvot $\geq 0,88$, hypertoni, onormala värden för glukosmetabolism, fasteinsulin och blodfetter. Gruppen med metabolt syndrom (106 patienter) jämfördes med två kontrollgrupper: Den ena inkluderade patienter med fetma utan koncentring på buken (62 patienter), den andra omfattade friska patienter med normal vikt eller lätt övervikt (BMI=19–27) (53 patienter). Amenorré förekom ungefär dubbelt så ofta (46 procent) vid övervikt med metabolt syndrom som vid kvinnlig övervikt utan metabolt syndrom (25,4 procent). Hos dem med normal vikt eller lätt övervikt förekom amenorré i 15 procent. PCO diagnostiserat med vaginall ultraljud förekom lika ofta i de tre grupperna, 13–15 procent.

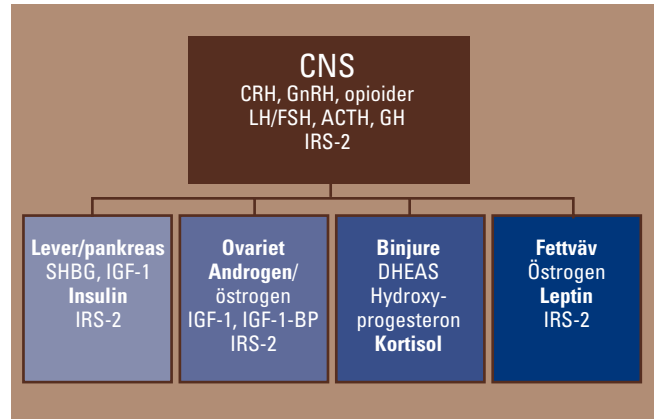
Att förekomst av PCO i sig inte påverkar fekunditeten (chansen att få minst ett barn efter avslutad in vitro-fertiliseringsbehandling) rapporteras från ett australiskt IVF-centrum [10]. Man redovisar sämre behandlingsresultat hos feta patienter (BMI >30) än hos normalviktiga, oberoende av förekomst av PCO enligt ultraljudskriterier (dvs förekomst av ≥ 10 randställda folliklar och ökad mängd stroma centralt i ovariet). Detta gällde både förmågan att bli gravid och risken att få missfall.

Fetma som orsak till minskad fertilitet

Mekanismerna bakom reproduktionsstörningen är ännu inte helt kända. Förutom ovulationsstörning, som lätt kan diagnostiseras som självklar orsak till nedsatt fertilitet, föreslås också en störd endometriefunktion vara av betydelse.

Koppling födointag, energimetabolism, reproduktion. Förändrad pulsaktivitet av gonadotropinfrisättande hormon (GnRH), minskad sekretion av sexualhormonbindande globulin (SHBG) samt ökad sekretion av androgener och luteiniseringshormon (LH) har uppmärts hos överviktiga och feta kvinnor.

Det är känt att överviktiga och feta har störd insulinreglering. Insulin och IGF-1 kan i sin tur modulera ovarieell funk-



Figur 1. Ett komplicerat regleringssystem styr sambandet mellan fetma och reproduktion. (CRH = kortikotropinfrisättande hormon; GnRH = gonadotropinfrisättande hormon; LH = luteiniseringshormon; FSH = follikelstimulerande hormon, ACTH = kortikotropin; GH = somatotropin; IRS-2 = insulinreceptorsubstratprotein; SHBG = sexualhormonbindande globulin; IGF-1 = insulin growth factor 1; IGF-1-BP = insulin growth factor binding protein; DHEAS = dehydroepiandrosteronsulfat.)

tion, och utveckling av insulinresistens är troligen av stor underliggande betydelse för ovan nämnda störningar.

En del av sambandet mellan fetma och infertilitet har kartlagts i djurexperimentella studier. Hos ob/ob-möss (homozygota feta möss) som saknar genen för leptin har man visat att leptin är nödvändigt för bibehållande av normal kroppsvikt men också för könsmognad och därmed fertilitet [11]. Enbart kalori restriktion och vikt nedgång kan hos dessa mushonor inte återställa fertiliteten. För detta krävs tillförsel av både hypotalamus- och hypofyseextrakt samt gonadotropiner, progesteron och relaxin. Man konstaterar också i studier på samma möss att leptin behövs för att normal preimplantation/implantation av embryot skall ske [12].

Vid s k knockout-experiment på möss som saknar specifika viktregulerande gener, t ex uttrycket för ett insulinreceptorsubstratprotein (IRS-2), ses defekter på flera nivåer i den hypotalamiska–hypofysära–ovariella axeln kopplade till ökat födointag och fettupplagring. Hos dessa möss med insulinresistens får man också höga leptinnivåer som tecken på leptinresistens i hypotalamus [13]. Att neuroendokrin reglering av reproduktionen är kopplad till en passande energimetabolism (Figur 1) föreslås vara en evolutionär skyddsmekanism.

Vikt och behandlingsresultat vid IVF och ovalutionstimulering

Rapporterna skiljer sig åt när det gäller resultatet efter ovulationsstimulering och IVF-behandling. Andelen överviktiga/feta bland patienter i fertil ålder som genomgår någon av behandlingarna är genomgående något stor, mellan 30 och 50 procent. (Jämför 31 procent överviktiga respektive 13 procent feta totalt bland kvinnor upp till 84 års ålder i Sverige.)

Vid ovulationsstimulerande behandling av totalt 100 kvinnor, 75 med BMI 19–24,9 och 25 med BMI 25–29,9, framkom ingen skillnad i kumulativ graviditetsfrekvens: 39 respektive 48 procent efter 4 behandlingar. Missfallsfrekvensen skiljde sig däremot signifikant åt mellan grupperna med 27 respektive 47 procent [7]. Här tycks den måttligt ökade risken för missfall man sett vid övervikt i normalpopulationen ha mångdubblats.

McClure och medarbetare [14] rapporterar inte heller någon skillnad i kumulativ graviditetsfrekvens mellan kvinnor med BMI över respektive under 30 (totalt 71 kvinnor som genomgick 224 cykler). Såväl gruppen med BMI >30 som hela

Tabell 1. Risk för ett eller flera missfall före första partus i relation till BMI respektive ålder [15].

	Missfall, procent	Justerad oddskvot
<i>BMI</i>		
19–24,9	11	1,00
25–27,9	14	1,26
≥28	15	1,37
<i>Ålder, år</i>		
20–29	11	1,00
30–34	15	1,42
≥35	20	2,06

materialet hade en graviditetsfrekvens på 57 procent efter 4 cykler. För dem med BMI <30 var frekvensen 50 procent. Här förelåg dock ingen ökad missfallsfrekvens hos de överviktiga.

Vid genomgång av graviditetsutfallet efter gonadotropinstimulering av långvarigt infertila kvinnor med PCO vid reproduktionsmedicinska enheten vid kvinnokliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg mellan 1992 och 2000 sågs ingen signifikant skillnad med avseende på BMI (fördelat på grupperna normalviktiga, överviktiga och feta enligt WHO [Fakta 1]). Missfallsfrekvensen låg i nivå med tidigare rapporter för infertila kvinnor med PCO. Man kunde dock notera att de överviktiga krävde högre medeldos av gonadotropiner och fler behandlingsdagar [opubl data].

I ett australiskt IVF-material omfattande 3 586 kvinnor hade 29 procent BMI >25. Fekunditeten halverades för kvinnor med BMI >35 jämfört med normalviktiga. Vid BMI >30 var oddskvoten 0,73. Norman och medarbetare beskriver också en ökad relativ risk (1,8) för missfall vid BMI 30–34,9 hos kvinnor som genomgår IVF-behandling på grund av infertilitet av olika orsaker [15]. Med hänsyn tagen även till ålder fördelar sig missfallen enligt Tabell 1.

Kalorirestriktion och fysisk aktivitet förbättrar fertiliteten

Det finns ett fåtal studier publicerade som beskriver viktreduktions inverkan på fertilitet. Vid ett centrum för fertilitetsbehandling erbjöds 30 obesa, anovulatoriska kvinnor att delta i ett behandlingsprogram med kalorirestriktion och fysisk aktivitet, endast 18 accepterade. Kvinnorna hade mer än 2 års infertilitet och hade tidigare genomgått olika former av infertilitetsbehandling. Av de 13 som minskade i vikt ovulerade 12 spontant inom 6 månader, och 5 blev gravida. Bland de 12 som avböjde programmet men fortsatte infertilitetsbehandling blev, under en 18-månaders period, 1 kvinna gravid. Av de 9 kvinnor som krävde assisterad befruktning trots att de fullföljt programmet blev 7 gravida [16] (Fakta 2).

I en annan studie med 24 kvinnor med PCO hade 19 menstruationsstörning, 12 infertilitet och 19 hirsutism. Totalt 13 kvinnor minskade >5 procent i vikt. Sammanlagt 9 av 11 kvinnor som hade menstruationsrubbnings före viktneidgång- en fick regelbunden mens och/eller blev gravida efter viktneidgång. I övrigt sågs signifikant stegring av SHBG och sänkning av serumtestosteron jämfört med dem som minskat <5 procent i vikt. Av dessa blev bara 1 gravid av de 8 som ville bli gravida [17].

Endast drygt hälften av patienterna i den första studien antog erbjudandet om viktreducerande behandling. I den andra var det bara hälften som lyckades gå ner i vikt. Detta illustrerar svårigheterna med behandling av fetma. Uppmuntrande är dock att en relativt ringa viktneidgång tycks ge goda resultat på fertilitet och fekunditet.

I ytterligare en annan studie deltog de överviktiga och feta kvinnorna i diskussionsgrupper med syfte att lära sig hands-

II Fakta 2

Effekt av viktneidgång och ökad fysisk aktivitet

Minskat totalt och centralt kroppsfett	Insulin ↓ Insulinkänsligheten ↑ Leptin ↓
Bättre kontroll av menstruationscykeln	Androgen ↓ Luteiniseringshormon (LH) ↓
Förbättrad fertilitet	Sexualhormonbindande globulin (SHBG) ↑
Minskad hirsutism	Sexualhormonbindande globulin (SHBG) ↑

Uppgifter hämtade från [16].

kas med psykologin kring barnlöshet samtidigt som de lärde sig ett hälsosammare ätbeteende. Kvinnorna uppvisade förutom förbättrad graviditetsfrekvens också förbättrad allmänhälsa med färre ångest- och depressionssymtom samt ökad självkänsla [18].

Råd om kost och motion självklart vid infertilitetsbehandling

Det tycks finnas en risk för nedsatt fertilitet och infertilitet vid övervikt men framför allt vid fetma. Andelen överviktiga och feta kvinnor är stor bland infertila. När det gäller resultat av infertilitetsbehandling går rapporterna isär.

Vid ovulationsstimulerande behandling framkommer inte något övertygande stöd för att graviditetsfrekvensen blir sämre vid övervikt och fetma. Möjligen existerar ökad missfallsfrekvens. När det gäller IVF-behandling tycks resultaten vara mer entydigt sämre för framför allt feta och mycket feta kvinnor. Dessbättre har kalorirestriktion och fysisk aktivitet befunnits ha positiv inverkan på hormonellt status och infertilitet.

Det är därför en självklarhet att före behandling informera om den negativa inverkan fetma kan ha på behandlingsresultatet. Man skall rekommendera, och helst också erbjuda, ett behandlingsprogram med en kombination av ökad fysisk aktivitet och minskat kaloriintag före eller i samband med behandling. Samlade data talar däremot inte för att förvägra en infertil kvinna med fetma, och kanske låg självkänsla, behandling.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Kuskowska-Wolk A, Rössner S. Prevalence of obesity in Sweden: cross sectional study of a representative adult population. *J Intern Med* 1990;227:241-6.
2. Lissner R, Johansson SE, Quist J, Rössner S, Wolk A. Social mapping of the obesity epidemic in Sweden. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:801-5.
3. Cogswell ME, Perry GS, Schieve LA, Dietz WH. Obesity in women of childbearing age: risks, prevention and treatment. *Prim Care Update Ob Gyns* 2001;8:89-105.
4. Lake JK, Power C, Cole TJ. Women's reproductive health: the role of body mass index in early and adult life. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:432-8.
5. Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer

- MJ, Colditz GA, et al. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:171-7.
6. Bolumar F, Olsen J, Rebagliato M, Saez Lloret I, Bisanti L. Body mass index and delayed conception: a European multicenter study on infertility and subfecundity. *Am J Epidemiol* 2000;151:1072-9.
 7. Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Watson H, Paterson C, Franks S. Association of moderate with a poor pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome treated with low dose gonadotrophin. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:128-31.
 8. Moran C, Hernandez E, Ruiz JE, Fonseca ME, Bermudez JA, Zarate A. Upperbody obesity and hyperinsulinemia are associated with anovulation. *Gynecol Obstet Invest* 1999;47:1-5.
 9. Korhonen S, Hippelainen M, Niskanen L, Vanhala M, Saarikoski S. Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome: a controlled population based study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:289-96.
 10. Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproduction technology treatment. *Hum Reprod* 2001;16:2606-9.
 11. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 1996;12:318-20.
 12. Malik NM, Carter ND, Murray JF, Searamuzzi RJ, Wilson CA, Stok MJ. Leptin requirement for conception, implantation and gestation in the mouse. *Endocrinology* 2001;142:5198-202.
 13. Burks DJ, Fontde Mora J, Schubert M, Withers DJ, Myers MG, Towery HH, et al. IRS-2 pathways integrate female reproduction and energy homeostasis. *Nature* 2000;407:377-82.
 14. McClure N, McQuinn B, McDonald J, Kovacs GT, Healy DL, Burger HG. Bodyweight, body mass index and age: predictors of menotropin dose and cycle outcome in polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1992;58:622-4.
 15. Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Body mass and probability of pregnancy during assisted reproductive treatment: retrospective study. *BMJ* 2000;321:1320-1.
 16. Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory women. *Hum Reprod* 1995;10:2705-12.
 17. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoko V, Reed MJ, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1992;36:105-11.
 18. Galletly C, Clark AM, Tomlinson L, Blaney F. Improved pregnancy rates for obese, infertile women following a group treatment program. An open pilot study. *Gen Hosp Psychiatry* 1996;18:192-5.



= artikeln är referentgranskad