

Titel

Overvægt, fedme og fertilitetsbehandling

Forfattere:

Birgit Alsbjerg
Michala Bluhm
Anne Lis Mikkelsen Englund
Gry Johansen
Lillian Kempf
Ulrik Schiøler Kesmodel (tovholder)
Dorrit Elscher Pedersen
Kathrine Birch Petersen
Anja Pinborg

Korrespondance:

Ulrik Schiøler Kesmodel, ulrikesm@rm.dk

Status

Første udkast: 28/2 2013
Diskuteret på DFS dato: 17/3 2013
Korrigeret udkast dato: 10/5 2013
Endelig guideline dato: 30/6-2013
Guideline skal revideres seneste dato: Juni 2016

Indholdsfortegnelse:

Indledning	side 1
Litteratursøgningsmetode	side 3
Resumé af kliniske rekommandationer	side 3
Ovulationsinduktion	side 3
IUI- og IVF-behandling	side 5
Graviditetskomplikationer	side 7
Fødselskomplikationer	side 9
Opfølgning på børn	side 11
Andre relevante aspekter	side 13
Konklusion	side 15
Referencer	side 15

Indledning:

Overvægt og svær overvægt er ifølge WHO's definition en tilstand med abnorm eller excessiv fedtophobning i kroppen i en sådan grad, at det har helbredsmæssige konsekvenser.

Den globale fedmeepidemi er en af årsagerne til øget morbiditet og muligvis også faldende fertilitetsrate i den vestlige verden. Data fra 2007-2008 viser, at 64 % af amerikanske kvinder var overvægtige med et BMI > 25 kg/m², og 36 % var svært overvægtige med et BMI > 30 kg/m² [1]. I flere europæiske lande er mere end halvdelen af kvinderne enten overvægtige eller svært overvægtige [2,3]. I Danmark er 20 % af de 16-24-årige kvinder overvægtige, stigende til 33 %

blandt de 25-34-årige og 40 % blandt de 35-44-årige. Seks procent er svært overvægtige blandt de 16-24-årige kvinder, 11 % blandt de 25-34-årige stigende til 15% blandt de 35-44-årige [4]. Overvægt og svært overvægtig er associeret med en øget risiko for hjerte-kar sygdomme, herunder hypertension, type 2 diabetes, galdeblæresygdomme, osteoarthritis og flere cancertyper, bl.a. endometrie-, bryst- og coloncancer. Herudover er prækonceptionel overvægt associeret med en øget risiko for graviditets- og fødselskomplikationer [5,6]. Overvægt og svær overvægt er relateret til nedsat graviditetschance pga. påvirket produktion af hypothalamiske gonadotropiner og steroider, nedsat ovulationshyppighed eller manglende ovulation og øget time-to-pregnancy (TTP).

Definitioner og forkortelser:

Body mass index (BMI) er ifølge WHO det mest anvendelige mål for overvægt og fedme på populationsniveau. WHO klassificerer vægt på følgende måde (inddelingen refererer til helbredsrisikoen ved forskellige grader af overvægt og gælder kun for voksne):

Klassifikation	Alternativ benævnelse	BMI (kg/m ²)	Helbredsrisiko
Undervægt		<18,5	Afhænger af årsagen til undervægten
Normalvægt		18,5-24,9	Middel
Overvægt		≥25	
Moderat overvægt		25-29,9	Let øget
Svær overvægt	Fedme	≥30	
Klasse I	Fedme	30-34,9	Middel øget
Klasse II	Svær fedme	35-39,9	Kraftigt øget
Klasse III	Ekstrem svær fedme	≥40	Ekstrem øget

Nedenfor er BMI af hensyn til læsbarheden anført uden enheder (kg/m²). Referencer er anført i kantede parenteser [], mens evidensniveauer er anført i almindelige parenteser ().

ART	Assisted reproductive technology ~ assisteret befrugtning (IVF og ICSI)
BMI	Body mass index (kg/m ²)
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
GWG	Gestational weight gain
ICSI	Intracytoplasmatisk sperm injektion ~ mikroinsemination
IVF	In vitro-fertilisation
IUI	Intrauterine insemination
PG BMI	Pre-gestational body mass index
WHR	Waist-hip ratio

Afgrænsning af emnet:

Denne guideline handler om sammenhængen mellem forhøjet BMI og behandlingsresultater med ovulationsinduktion, intrauterin insemination (IUI) og assisteret befrugtning (ART) dvs. in-vitro fertilisation (IVF) og mikroinsemination (ICSI). Guidelinen handler desuden om sammenhængen mellem forhøjet BMI og graviditets- og fødselskomplikationer samt langtidskomplikationer hos børn af overvægtige mødre.

Denne guideline omhandler kun anovulation og polycystisk ovariesyndrom, der direkte relaterer sig til forhøjet BMI. Guideline omhandler ikke overvægt hos mænd.

Litteratursøgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato: Februar 2013

Vi har søgt i PubMed og EMBASE fra 1980 og frem til december 2012. Søgeord/MESH terms:

“BMI”, “Body Mass Index”, “Overweight”, “Obesity”, “Maternal obesity”, “Infertility”, “ART”, “IVF”, “IUI”, “Assisted Reproduction Technology”, “Complications, “pregnancy-complications”, “pre-eclampsia”, “GDM”, “VTE”, “OHSS”, “spontaneous abortion”, “birth complications”, “postpartum hemorrhage”, “stillbirth”, “macrosomia”, “shoulder dystosi”, “pregnancy”, “infant”, “asthma”, “neuropsychological disorder”, “death”, “malformation”.

Limits (langtidskomplikationer): Human, 10 years.

Der er ligeledes søgt direkte på artikler, som der er henvist til i de læste artikler.

Resumé af kliniske rekommandationer

Det tilstræbes, at

1	ved BMI over 25 informeres om potentielle graviditets- og fødselskomplikationer forud for behandlingsstart
2	ved anovulation og BMI over 25 informeres om at vægttab anbefales som primær behandling
3	ved BMI over 30 anbefales vægttab og der informeres om mulighederne for vejledning i forhold til dette
4	ved BMI >30 og alder < 35, såfremt AFC/AMH er aldersvarende, udsættes fertilitetsbehandling 3-12 måneder med henblik på at skabe tid til vægttabet
5	ved alder > 35 år og BMI < 35 påbegyndes behandling umiddelbart, men vægttab anbefales
6	ved et BMI over 35 anbefales særlig opmærksomhed med henblik på at undgå flerfoldsgraviditet, under hensyntagen til kvindens alder
7	ved et BMI > 40 frarådes behandling
8	ved hver behandlingsstart foretages objektiv vægtmåling i klinikken

*AFC: Antral Follicle Count

**AMH: Anti Müllersk Hormon

Ovulationsinduktion

Problemstilling

Overvægt kan påvirke hypothalamus-hypofyse-ovarie-aksen og give menstruationsforstyrrelser og anovulation, men mekanismen bag er ukendt [1].

I et amerikansk helbredsstudie med deltagelse af 116.678 sygeplejersker indgik en kohorte på 2.527 gifte kvinder, som havde forsøgt at blive gravide i et år eller mere. I dette studie blev vægt i 18-års alderen sat i relation til ovulatorisk infertilitet. Kvinder med BMI over 23,9 havde en signifikant øget risiko for infertilitet [2] (2b).

I en senere spørgeskemaundersøgelse blev data indsamlet prospektivt for 830 kvinder med ovulatorisk infertilitet og en referencegruppe på 26.125 graviditeter i en periode fra 1989 til 1995. Der blev her påvist en U-formet association mellem BMI og ovulatorisk infertilitet. Undersøgelsen pegede på, at 25 % af ovulatorisk infertilitet skyldes overvægt [3] (2b).

Det abdominale fedt betyder mere end kropsvægten i forhold til reduktion af fekunditeten [4].

Polycystisk ovariesyndrom, PCOS

Polycystisk ovariesyndrom (PCOS) findes hos 90-95 % af de kvinder, som søger fertilitetsklinikker med anovulation [5]. Mindst 40 % af kvinderne med PCOS er svært overvægtige og mere insulinresistente end vægt-matched kvinder med normale ovarier [6] (2b).

Ovulationsinduktion hos overvægtige

Målet for ovulationsinduktion er mono-ovulatoriske cykli, og ved overvægt er vægttab førstebehandling [7].

Effekten af vægttab ved kalorierestriktion og/eller motion har været undersøgt i relativt få studier med få patienter, men med enslydende resultater.

Det første studie fra 1992 [8] beskrev 11 anovulatoriske, svært overvægtige kvinder, der gennemførte diæt med kalorierestriktion til 1000 kcal i 6 måneder, og som tabte > 5 % af deres legemsvægt før behandling. Hos 9 af disse kvinder fandt man forbedret reproduktiv funktion, idet 5 blev gravide, og 4 fik regelmæssig menstruation (4).

Hollman *et al.* [9] beskrev 35 kvinder som gennemførte et vægtreduktionsprogram over 32 uger. BMI blev reduceret fra 35 (31,2-37,6) til 31,6 (28,2-35,7). Ti af disse kvinder (29 %) blev spontant gravide, og af disse havde 3 amenorrhoea og 5 oligomenorrhoea før vægttabet (4).

Atten infertile kvinder med anovulation og PCOS med BMI mellem 27 og 45 gennemgik et 6 måneders program med diæt og motion [10]. Ni af disse kvinder responderede på behandlingen og fik regelmæssig menstruation. To blev spontant gravide. De patienter, som responderede med regelmæssig menstruation, havde tabt i gennemsnit 2-5 % af deres startvægt og havde tabt 11 % af deres centrale fedt (4).

I alt 87 kvinder med BMI \geq 30 og infertilitet > 2 år indgik i et 6 måneders program, som inkluderede kostomlægning og motion [11]. De 67, som gennemførte studiet, tabte i gennemsnit 10,2 kg \pm 4,3 kg. Af de 81 %, som var anovulatoriske ved studiestart, opnåede 90 % regelmæssig menstruation. Spontan ovulation blev opnået efter selv et lille vægttab, og samtlige kvinder havde BMI > 30 ved opnåelse af regelmæssig menstruation [11] (4).

Anovulatoriske PCOS-kvinder som begyndte at ovulere efter vægttab havde tabt mere i vægt og abdominal fedt (vurderet ved DEXA) end de anovulatoriske PCOS-kvinder, som ikke opnåede ovulation [12].

Medikamentel behandling med metformin.

En mulig effekt af metformin er undersøgt i 14 RCT [13]. Alle studier er små og heterogene, og i de fleste studier er ikke foretaget intention-to-treat-analyser. Der er derfor ingen sikker konklusion (1a).

Bariatrisk kirurgi

Bariatrisk operation er i dag ikke en anerkendt behandling til ovulationsinduktion [14].

Resumé af evidens

		Evidensgrad
1	Fedme har negativ virkning på ovariefunktionen hos kvinder med PCOS. Central fedme korrelerer negativt med den reproduktive funktion	2b
2	Hos overvægtige/svært overvægtige kvinder med oligo-amenorrhoea giver vægtreduktion mulighed for at opnå ovulation og spontan graviditet.	4
3	Metformin synes ikke at have sikker effekt på vægttab	1a
4	Bariatrisk operation er i dag ikke en anerkendt behandling til ovulationsinduktion.	5

IUI- og IVF-behandling

Problemstilling

Konsekvenser af maternel overvægt og svær overvægt for IUI- og ART-behandling.

IUI-behandling

Kun få eksisterende studier har undersøgt, om højt BMI influerer på resultatet af IUI-behandling. Det seneste kohortestudie, som beskriver 1.189 ovulationsinduktions (OI)/IUI- behandlinger med gonadotropin-stimulation stratificeret på BMI, finder at overvægtige kræver højere gonadotropin-dosis for at producere et tilstrækkeligt antal follikler [1] (2b). Men når gonadotropin-dosis er afstemt og optimeret, har overvægtige den samme chance for graviditet som normalvægtige kvinder. Undersøgelsen skelner ikke mellem patienter med anovulation og patienter med regelmæssig cyklus. I et tidligere studie indgik kun ovulatoriske kvinder, og her fandt man samme resultat. Ved superovulation og IUI kræver overvægtige kvinder højere gonadotropindosis, men de har samme cyklusfekunditet som normalvægtige kvinder.

I et australsk kohortestudie med 5.089 påbegyndte superovulation/IUI cykli fandt man, at overvægt havde en gunstig effekt på graviditetschance (2b). Forfatterne konkluderede, at en af årsagerne kunne være at patienter med anovulation indgik, og dermed havde de overvægtige en mere gavnlige effekt af gonadotropinstimulation, da flere overvægtige er anovulatoriske [2]. Andre studier beskriver, at Waist-Hip-Ratio (WHR) kan være en bedre prædikator for fekunditet end BMI [3-5] (2b). Wass *et al.* fandt ingen sammenhæng mellem BMI og graviditetschance, men kvinder med en WHR mellem 0,7 og 0,79 havde en graviditetschance på 29,9 %, hvorimod kvinder med WHR > 0,80 havde en graviditetschance på 15,5 % (OR=0,4 95 % CI 0,2-0,9) [4].

På baggrund af den sparsomme litteratur er det ikke entydigt, hvordan overvægt influerer på resultaterne af superovulation og IUI-behandling (2b). Specielt er flere undersøgelser med opdeling på hhv. anovulatoriske og normalt ovulerende kvinder ønskværdige.

ART-behandling

Tre meta-analyser omhandler betydningen af kvindens BMI og chancen for graviditet og fødsel af et levende barn efter IVF/ICSI-behandling [6-8]. Rittenberg *et al.* inkluderede 33 studier med i alt 47.967 behandlingscykli. Resultaterne viser, at overvægtige og svært overvægtige kvinder havde

signifikant lavere graviditetschance (RR=0,89; 95% CI: 0,84 – 0,94) og lavere fødselsrate (RR=0,84; 95% CI: 0,76 – 0,92) ved fertilitetsbehandling sammenlignet med normalvægtige kvinder (BMI < 25 kg/m²) [7] (2a). Tilsvarende finder Maheshwari *et al.* med 37 inkluderede studier en lavere graviditetsrate (OR=0,71; 95% CI 0,62-0,81) og behov for øget dosis af gonadotropiner for kvinder med BMI > 25 kg/m² ved IVF/ICSI behandling. Data var ikke sufficente til at vurdere sammenhængen mellem fødselsrater og forhøjet BMI [6]. Rittenberg *et al.* fandt, at chancen for fødsel af et levende barn efter fertilitetsbehandling var nedsat med 9 % (95% CI 2-15%) hos overvægtige kvinder og 20 % (95% CI 12-29 %) nedsat for kvinder med BMI > 30 [7] (2a).

Koning *et al.* samlede 27 studier omhandlende succesraten for fertilitetsbehandling og betydningen af BMI. Her fandt man en samlet OR på 0,90 (95% CI 0,82-1,0) for fødsel af et levende barn hos overvægtige kontra normalvægtige kvinder. Samme gruppe fandt en samlet OR på 1,01 (95% CI 0,75-1,4) vedr. chancen for ongoing graviditet og en OR på 0,94 (95% CI 0,69-1,3) for en positiv graviditetstest [8] (2a).

Flere studier berører hypotesen om en dosis-respons sammenhæng mellem stigende BMI og faldende succesrate ved fertilitetsbehandling [7, 9]. Et kohortestudie på 4.609 primære behandlingscykli viste, at kvinder med $30 \leq \text{BMI} < 35 \text{ kg/m}^2$ havde 37 % lavere chance for at føde et levende barn sammenlignet med normalvægtige kvinder. Kvinder med et BMI på 35-39 og >40 havde 61-68% lavere chance for fødsel af et levende barn [10] (2b).

I alle tre meta-analyser er der betydelig metodologisk og klinisk heterogenitet mellem de inkluderede studier. Rittenberg *et al.* samt Maheshwari *et al.* finder signifikant lavere graviditetsrate hos overvægtige og svært overvægtige kvinder, hvor Rittenberg *et al.* og Koning *et al.* fandt signifikant lavere fødselsrate hos samme gruppe sammenlignet med normalvægtige kvinder. Generelt indikerer de 3 meta-analyser, at overvægt og svær overvægt resulterer i dårligere chance for graviditet og fødsel efter fertilitetsbehandling (2a).

Der er foreslået flere mulige forklaringer på sammenhængen mellem BMI og succesrate ved fertilitetsbehandling. Luke *et al.* fandt, at maternel overvægt gav lavere fødselsrate ved fertilitetsbehandling med både autologe og donorocytter. Den negative effekt var mest udtalt ved anvendelse af autologe oocytter [11]. Dette tyder på en skadelig virkning af overvægt direkte på oocytten, der ikke udelukkende kan tilskrives kvaliteten af embryoet, som beskrevet i et tidligere studie [12].

Der foreligger ingen tilstrækkeligt store interventionsundersøgelser på vægttabsbehandling før ART og den efterfølgende chance for graviditet og fødsel. To store multicenter-undersøgelser med intervention i form af ændret livsstil eller vægttab pågår aktuelt i hhv. Holland og Sverige [14] Et nyt prospektivt kohortestudie med i alt 170 kvinder som gennemgik 233 ART behandlinger samlede antropometriske mål før hver behandling [15] (2b). Resultaterne viste, at overvægt og svær overvægt medførte lavere chance for fødsel af levendefødt barn, og at vægttab medførte højere andel af metafase II-oocytter, men at vægttab ikke var relateret til andre kliniske udfald. Studiet har en begrænset størrelse, så resultatet bidrager ikke væsentligt til vores viden om, hvorvidt vægttab før ART behandling bedrer behandlingsprognosen. Mindre ikke-randomiserede studier har vist, at vægttabsbehandling kan forbedre chancen for graviditet ved alle typer af fertilitetsbehandling [16].

Resumé af evidens

		Evidensgrad
1	Baseret på de eksisterende meta-analyser er det ikke muligt at fastsætte en specifik øvre cut-off grænse for BMI og ART behandling.	2a

2	Overvægt og svær overvægt medfører lavere graviditetschance ved IVF og ICSI	2b
3	Overvægt og svær overvægt kræver højere doser af gonadotropiner til kontrolleret ovariel stimulation	2b
4	Der findes ingen evidens for at vægttab før IVF/ICSI behandling bedrer prognosen	2b
5	Det er ikke entydigt, hvordan overvægt influerer på behandlingsresultat efter IUI. De forelæggende studier skelner sjældent mellem kvinder, der ovulerer regelmæssigt og kvinder med anovulation.	2b

Graviditetskomplikationer

Problemstilling: Graviditet har diabetogen effekt på kvinden og medfører hyperkoagulabilitet samt påvirket kredsløb med for eksempel venøs stase. Svær overvægt er kendt for at øge risikoen for såvel type 2 diabetes, hypertension, hjerte-kar-sygdomme, inflammation og meget andet. Overvægt og svær overvægt er associeret med graviditets- og fødselskomplikationer, som medfører øget morbiditet og mortalitet hos såvel mor som barn og deraf afledte øgede udgifter for samfundet. Risikoen er relateret til graden af overvægt/ svær overvægt. Det er velkendt at graviditetskomplikationer i sig selv er øget ved IVF singleton graviditeter. I en meta-analyse af Pandey *et al.*, hvor man sammenlignede graviditetskomplikationer hos IVF/ICSI-gravide med spontant gravide, fandt man en øget risiko for hypertensive sygdomme såsom hypertension, præeklamsi, eklamsi (inkluderer 15 studier) og GDM (inkluderer 6 studier) med OR på henholdsvis 1,49 (95 % CI:1,39-1,59) og 1,48 (CI:1,33-1,66), men dette studie så ikke specifikt på effekten af højt BMI [1]. Om den øgede risiko ved ART graviditeter specifikt er relateret til overvægt er uvis. Eksisterende data på graviditetskomplikationer hos overvægtige IVF-gravide er meget begrænsede, og vi har derfor anvendt resultater fra spontane graviditeter og medtaget følgende graviditetskomplikationer: Præeklamsi, GDM, venøse trombeembolier og spontan abort.

Præeklamsi: Præeklamsi er hypertension, BT => 140/90 efter 20 gestationsuger, ledsaget af proteinuri. Præeklamsi ses i ca. 3 % af alle graviditeter og er hyppigere hos førstegangsfødende. Risikoen for præeklamsi øges med stigende BMI ved såvel spontane som IVF graviditeter [3] (2b). Ved overvægt (BMI > 25) ses en signifikant øget risiko for præeklamsi (OR 1,4-1,9), risikoen øges yderligere (OR 2,1-5,6) ved BMI > 30 og endnu mere ved stigende BMI med op til 4 gange øget risiko ved BMI > 40 [2,3,4,5,6,7,8]. Denne øgede risiko er vist at persistere efter kontrol for insulinresistens/GDM [5,8], og der er en lineær sammenhæng med BMI. Præeklamsi medfører øget morbiditet hos kvinden og fostret og er en af hovedårsagerne til maternel død. Præeklamsi kan føre til to livstruende tilstande: Eklamsi og HELLP-syndrom, som i nogle tilfælde medføre dødelig udgang for mor og barn. Præeklamsi kan også medføre neonatale komplikationer som præterm fødsel, væksthæmning og i værste fald perinatal død.

Gestationel diabetes: GDM opstår i 2-3 % af alle graviditeter. Der er en lineær sammenhæng mellem stigende BMI og risikoen for GDM. Risikoen er øget allerede fra overvægt (BMI > 25) og stiger proportionelt med stigende BMI [2,3,6-8] (2b). Dette er også påvist ved IVF graviditeter [3]. I et stor dansk populationsbaseret kohortestudie fandt man en OR på 3,5 for GDM hos overvægtige, spontant gravide. OR steg til 7,8 ved svær overvægt grad I og til 10,8 ved svær overvægt grad II [8].

Lignende tal er vist i andre studier inklusive studier med IVF gravide [2,3,7]. ESHRE angiver, at risikoen for GDM er fordoblet hos overvægtige og stiger til 8 gange ved BMI>40 ved IVF graviditeter [2]. Gestationel diabetes medfører øget risiko for bl.a. præeklamsi, præterm fødsel, sectio, makrosomi og diabetes senere i livet [9].

Tromboembolier: VTE (venøse tromboembolier) er en mindre hyppig men alvorlig komplikation i graviditeten, som optræder med en rate på ca. 11/10.000 år blandt alle gravide. Det er vist, at IVF-gravide formentlig har større risiko for venøs thromboemboli sammenlignet med spontant gravide [10,11] (3b), og der synes at være en multiplikativ sammenhæng med BMI [10]. Både svær overvægt og graviditet er kendte risikofaktorer for tromboemboliske episoder, og det er forventeligt at risikoen vil være synergistisk. I et dansk, populationsbaseret case-kontrol-studie fandt man en øget risiko for VTE hos gravide med BMI >30, OR 5,3 (95% CI: 2,1-13,5) [12] (3b). Risikoen var øget både under graviditet og i puerperiet med højest risiko under graviditeten. Svær overvægt var også associeret med øget risiko for lungeembolier, OR 14,9 (95% CI: 3,0-74,8) [12]. I et andet stort dansk populationsbaseret kohortestudie fandt man en øget risiko for trombose hos overvægtige, men ikke hos svært overvægtige (2b). Forfatterne forklarer dette med udbredt brug af profylaktisk antikoagulationsbehandling til svært overvægtige og immobile gravide i Danmark. [8] Dyb venøs trombose kan kompliceres af lungeemboli eller posttrombotisk syndrom, og lungeemboli kan kompliceres af store lungeinfarkter og føre til død.

Spontan abort: Overvægt og svær overvægt medfører øget risiko for spontan abort ved IVF-graviditeter (2a). Den øget risiko ses allerede ved BMI > 25 og stiger med graden af overvægt/svær overvægt [13,14,15,16]. ESHRE skriver at risikoen for spontan abort ved IVF er øget med 30 % hos overvægtige og svært overvægtige. I en metaanalyse af Masheshwari *et al.* fandt man at IVF-gravide med BMI > 25 har en OR på 1,33 (95% CI: 1,06-1,68) for spontan abort sammenlignet med normal vægtige, OR steg til 1,53 (95% CI: 1,27-1,84) ved BMI > 30 [13]. I en metaanalyse af Metwally *et al.* [17] fandt man lignende resultater, med en OR på 1,67 (95% CI: 1,25-2,25) ved BMI > 25. Dette var uafhængigt af konceptionsmetoden. Tilsvarende sås i en metaanalyse af Rittenberg *et al.* en signifikant øget risiko for spontan abort hos IVF gravide ved BMI > 25, RR 1,31 (95% CI: 1,18-1,45). Ved subgruppeanalyse for overvægt (BMI 25-29.9) fandt man en RR på 1,24 (95% CI: 1,13-1,35) [14]. I et kohortestudie af Wang *et al.* fandt man øget risiko for spontan abort hos overvægtige IVF gravide med stigende BMI, OR 1,29 (95% CI: 1,00-1,66), 1,71 (95% CI: 1,20-2,43), 2,19 (95% CI: 1,27-3,78) hos overvægtige, svært overvægtige grad I respektive grad II [16]. I et dansk studie blandt 487 IVF/ICSI-patienter fandt man lavere igangværende graviditet hos svært overvægtige kvinder [18].

Resumé af evidens

		Evidensgrad
1	Risikoen for spontan abort øger proportionelt med graden af overvægt og ses allerede ved BMI over 25	2a
2	Risikoen for præeklamsi øges med stigende BMI. Den er fordoblet ved BMI over 25, tredoblet ved BMI over 30 og 4 gange øget ved BMI over 40	2b
3	Risikoen for gestationel diabetes er over tredoblet allerede fra BMI over 25 og stiger proportionelt med stigende BMI	2b
4	Risikoen for både tromboembolier og lungembolier er øget ved BMI over 30	2b

Fødselskomplikationer

Problemstilling

Fødselskomplikationer ved overvægt/svær overvægt hos IVF gravide.

Overvægt og svær overvægt øger risikoen for forskellige antenatale, intrapartum, postpartum og neonatale komplikationer så som overbåren graviditet, igangsættelse, macrosomia, skulderdystoci, forlænget varighed af fødsel, øget blodtab, sectio og neonatal indlæggelse [1].

Overbåren graviditet og igangsættelse: Overbårne graviditeter er associeret med øget risiko for intrapartum og postpartum obstetriske komplikationer og øget perinatal sygelighed og dødelighed. I forsøg på at undgå risiko for mor og barn bliver overbårne graviditeter ofte igangsat. Prisen for igangsættelse inkluderer imidlertid øget risiko for intervention såsom sectio og instrumentiel vaginal fødsel. Mens nogen mener at igangsættelse per se er ansvarlig for øget intervention, er der stigende evidens for at kvinder, der går over terminen, er i øget risiko for intervention uanset om fødslen er igangsat eller ej [2]. Denison et al fandt i et kohortestudie med 143.519 primipara at median BMI målt i første trimester var højere hos de kvinder der fødte efter terminen sammenlignet med dem, der fødte til terminen. De fandt yderligere, at jo højere maternel BMI des lavere var chancen for spontan fødsel til terminen (OR=1,21 95% CI 1,15-1,27); 1,0; 0,71(95% CI 0,69-0,74); 0,57 (95% CI 0,54-0,60) og 0,43 (95% CI 0,40-0,47) for BMI på hhv. <20; 20 til<25.; 25 til<30; 30 til<35 og > 35) [3] (2b). Usha Kiran et al. fandt i et populationsbaseret kohortestudie også flere overbårne graviditeter (OR=1,4 (95% CI 1,2-1,7)) og igangsættelser (OR=1,6 (95% CI 1,3-1,9)) ved BMI over 30 [1] (2b).

Wolfe *et al.* fandt øget risiko for mislykket igangsættelse ved stigende BMI defineret ved sectio efter forsøgt igangsættelse, OR=1,69 (1,60-1,79); 2,13 (95% CI 2,0-2,29) og 2,73 (95% CI 2,53-2,69) for BMI på henholdsvis 30-34,9; 35-35,9 og >40 [4] (2c).

Sectio og instrumentel fødsel: Flere studier har vist, at overvægtige kvinder, der får lavet sectio, oplever flere komplikationer som øget blodtab, længere operationstid, dyb venetrombose og sårinfektion samt potentielt problemer med anlæggelse af regional anæstesi [5,6]. I et review inkluderende 11 artikler var komplikationsraten ved sectio øget med 50% hos overvægtige og mere end fordoblet hos svært overvægtige sammenlignet med normalvægtige[5].

Ovesen et al. fandt i et dansk populationsbaseret studie stigende antal af planlagte og specielt akutte sectioer ved stigende BMI: OR=1,16 (95% CI 1,12-1,19); 1,29 (95% CI 1,24-1,34); og 1,44 (95% CI 1,37-1,52) for BMI på hhv. 25-29; 30-34 og >35 (planlagte), og OR=1,41 (95% CI 1,37-1,44); 1,73 (95% CI 1,67-1,80); 2,11 (95% CI 2,01-2,21) (akutte) [5]. Et andet dansk historisk kohortestudie viste en stigning i sectio-hyppighed fra 14,7 % hos normalvægtige til 22 % hos svært overvægtige (OR 1,6; 95% CI 1,3-2,1) [7], mens Yu et al fandt en betydelig større stigning i sectiofrekvens på hhv. 20,7 % i kontrolgruppen, 33,8% i overvægtsgruppen og 47,4 % i den svært overvægtige gruppe. Antallet af både elektive (8,5 vs. 4 %) og akutte sectio (13,4 vs. 7,8 %) var næsten dobbelt så høj hos de svært overvægtige sammenlignet med de normalvægtige [8]. Usha Kiran et al. fandt ligeledes, at blandt dem der fik lavet sectio, var akut sectio mere hyppig end planlagt sectio hos kvinderne med et BMI over 30 [1]. Cedergren fandt i et svensk populationsbaseret kohortestudie med 805.275 graviditeter en højere risiko for sectio hos overvægtige klasse III sammenlignet med normalvægtige (OR 1,76 (95% CI 1,72-1,80); 2,32 (95% CI 2,22-2,24); 2,69 (95% CI 2,49-2,90) for BMI på hhv. 29-35, 35,1-40 og >40. Studiet viste desuden en øget risiko for instrumentel forløsning (OR 1,16 (95% CI 1,12-1,21); 1,18 (95% CI

1,09-1,28) og 1,34 (95% CI 1,16-1,56) for BMI på hhv. 29-35, 35,1-40 og >40) [9]. Denne sammenhæng forsvandt dog ved restriktion til første fødsel i studieperioden. Det er et konsistent fund, at sectiofrekvensen stiger ved stigende BMI, og at det specielt er antallet af de akutte sectioer, der stiger (2b).

Macrosomi og skulderdystosi: Flere studier viser en stigende tendens til macrosomi ved stigende BMI. Macrosomi kan vanskeliggøre vaginal fødsel og medføre øget risiko for fødselsskader hos både mor og det nyfødte barn. Derudover ses øget risiko for skulderdystosi [10]. Der findes i litteraturen forskellige definitioner af macrosomi skiftende mellem fødselsvægt over 4000g hhv. 4500g. Flere studier viser stigende risiko for macrosomi med stigende BMI. I et amerikansk kohortestudie med 64.272 fødsler fandt man en fordobling af tilfældene af macrosomi ved BMI mellem 30 og 40, OR 1,9 (P < ,0001) og en mere end tredobling ved BMI over 50 sammenlignet med normalvægtige [6]. Cedergren fandt ligeledes stigende hyppighed af macrosomi med stigende BMI, med en næsten 4 gange øget risiko for macrosomi ved BMI over 40 sammenlignet med normalvægtige (OR 2,20 (95% CI 2,14-2,26); 3,11 (95% CI 2,96-3,27); 3,82 (95% CI 3,50-4,16) ved BMI 29.1-35, 35.1-40 og >40) [9] (2b).

Flere studier har vist en 3 til 4 gange øget risiko for skulderdystosi ved svær overvægt. Risikoen er imidlertid allerede fordoblet ved BMI over 30 [7, 10] Ovesen et al. fandt i et dansk poulations-baseret studie en ca. 3-fold stigning i macrosomi (vægt > 4500g) ved BMI > 35 sammenlignet med normal vægtige (OR 1,62 (95% CI 1,55-1,69); 2,15 (95% CI 2,03-2,29); 2,74 (95% CI 2,55-2,95) ved BMI hhv. 25-29, 30-34 og >35). Studiet viste desuden signifikant øget risiko for skulderdystosi svarende til alle grader af overvægt (2b). Denne association forsvandt imidlertid, når der blev korrigeret for maternel alder, paritet, rygning under graviditet, gestationsalder, fødselsvægt, GDM, køn og kalenderår. Man fandt imidlertid ikke én faktor, der var årsag til den ændrede signifikans, men konkluderede at det måtte dreje sig om en interaktion mellem flere faktorer [5].

Post partum blødning: Forhøjet BMI er en risikofaktor for post partum blødning. Heslehurst *et al.* fandt i en metaanalyse af 49 artikler en signifikant øget risiko for post partum blødning for både overvægtige og svært overvægtige med en samlet OR på 1,24 (95% CI 1,20-1,28) [11]. Cedergren fandt en proportionelt stigende risiko ved stigende BMI (OR 1,19 (95% CI 1,15-1,23); 1,36 (95% CI 1,25-1,48) og 1,70 (95% CI 1,45-1,98) for BMI på hhv. 29,2-35, 35,2-40 og >40 [9]. Ovesen et al fandt derimod ingen øget risiko i nogen af overvægtsgrupperne. Dette forklares ved manglende definition af post partum blødning i mange studier samt problemerne med korrekt estimering af blodtab i klinikken [5] (2a).

Dødfødsel: Dødfødsel er heldigvis sjælden, men en yderst alvorlig komplikation. Der ses i Danmark 2-5 dødfødsler per 1000 fødsler [12]. I en meta-analyse af Flenady *et al.*, der omfattede 96 artikler, fandt man at prægravid overvægt og svær overvægt tilsammen var den største modificerbare risikofaktor for dødsfødsel sammenholdt med maternel rygning, maternel alder, primiparitet, abruptio placentae, prægravid maternel diabetes eller hypertension og lav fødselsvægt (2a). I 5 studier der undersøgte risikoen for dødsfødsel hos overvægtige var den samlede OR 1,23 (95% CI 1,09-1,38) sammenholdt med normalvægtige. Fire studier undersøgte den stigende risiko for dødsfødsel ved svært overvægtige og fandt en samlet OR på 1,63 (95% CI 1,35-1,95) sammenholdt med normalvægtige (13). Nøhr *et al.* fandt i et stort dansk studie ligeledes en stigende risiko for dødfødsel med stigende BMI (OR 2,0 (95% CI 1,4-3,0) ved BMI 25-29,9 og 3,4 (95% CI 2,1-5,5) ved BMI > 30, korrigeret for præeklamsi, hypertension og diabetes mellitus (2b). Risikoen for fosterdød steg gennem graviditeten fra uge 14 med størst risiko efter uge 40 [12]. Cedergren fandt lignende resultater med en næsten 3 gange så stor risiko for dødsfødsel hos svært overvægtige

klasse III (BMI >40) sammenlignet med normalvægtige (OR 2,79 (95% CI 1,94-4,02)). Ved BMI 29.2-35 og 35.1-40 viste studiet en OR på hhv. 1,79 (95% CI 1,59-2,01) og 1,99 (95% CI 1,57-2,51) [9]. Der er således konsistent fundet øget risiko for dødfødsel ved stigende BMI med størst risiko efter uge 40 (2a).

Resumé af evidens

		Evidensgrad
1	Stigende risiko for overbåren graviditet ved stigende BMI	2b
2	Øget risiko for igangsættelse ved BMI over 30	2c
3	Stigende risiko for planlagte og specielt akutte sectio ved stigende BMI	2b
4	Stigende risiko for macrosomi og skulder dystosi ved stigende BMI	2b
5	Proportionelt stigende risiko for post partum blødning ved stigende BMI	2a
6	Øget risiko for fosterdød ved BMI over 30 med størst risiko efter uge 40	2a

Opfølgning på børn

Problemstilling:

Der er kun begrænset litteratur angående komplikationer for børn født af kvinder med højt BMI efter ART. I de følgende afsnit er der brugt litteratur, som omhandler børn født af mødre med højt BMI, hvor der ikke foreligger oplysninger om graviditeten er opstået ved ART behandling. Desuden mangler der store interventionsstudier, som kan belyse, om et eventuelt væggtab nedsætter risikoen for komplikationer hos børnene.

Ved belysning af langtidskomplikationer er der særligt stor risiko for, at resultatet er påvirket af confoundere som relaterer sig til hele opvæksten. Dette er baggrunden for, at der i dette afsnit medtages oplysninger om hvilke potentielle confoundere, der er korrigeret for i de forskellige studier.

Overvægt hos børn og risiko for overvægt resten af livet

Der er øget risiko for fedme hos børn født af kvinder med højt BMI. Flere kohortestudier viser, at der er en sammenhæng mellem højt maternelt BMI og fedme hos børnene også senere, når de bliver unge og voksne. Det er svært at eliminere confoundere, og det forbliver uvist om denne association repræsenterer en intrauterin påvirkning eller mere en simpel refleksion af fælles genetik eller livsstil [1] (3a). To studier viser, at hvis man sammenligner søskende født af kvinder, som har haft et stort væggtab efter en bariatrisk operation (BMI >40), så har børnene født før væggtabet et større BMI end de søskende, som er født efter bariatrisk kirurgi[2,3] (2b).

Tal fra Den danske nationale fødselskohorte viser en justeret OR* på henholdsvis 1,7 (95 % CI 1,1-2,7); 1,6 (95 % CI 1,0-2,6) og 2,2 (95 % CI 1,5-3,4) for fedme hos 1-årige børn (def: BMI >95 percentilen) født af mødre med BMI på henholdsvis 32,6 - <35; 35 - 37,5 og ≥37,5 [4] (2b).

Dyreforsøg tyder på at fedme ikke kun medfører større afkom men også ændret fedt fordeling med øget antal fedtceller, øget intramuskulær fedtophobning og en nedsat muskelfiberudvikling [5] (2a).

*: justeret for alder, paritet, højde, rygning, alkohol forbrug, motion, social gruppe og faderens BMI.

Misdannelser

Kvinder med et højt pre-gestationel (PG) BMI har øget risiko for at føde et barn med misdannelser. Risikoen for misdannelser er generelt lav, og oftest er der tale om database- eller case-kontrol-studier. Studier viser størst association mellem højt PG BMI og neuralrørsdefekter, hjertemisdannelser og læbe/gane-spalte men også en øget risiko for andre misdannelser [6].

En metaanalyse viste, at der var dobbelt så stor risiko for neuralrørsdefekt (inkl. spina bifida og anencephali) ved PG BMI >29 og 3-gange så stor risiko ved BMI >38 sammenlignet med normalvægtige [7] (2a). Dette stemmer overens med et databasestudie med godt 1 mio. børn født i Sverige, hvor man fandt en OR på 4,08 (95 % CI 1,87-7,75) for neuralrørsdefekt ved PG BMI >40 kg/m². OR for hjertemisdannelse var 1,49 (95 % CI 1,24-1,8) og læbe/ganespalte 2,90 (95 % CI 1,27-2,86) ved PG BMI >40. Ved BMI ≥30 var der signifikant øget risiko for hydrocephalus, anal atresi, hypospadi, cyste nyre, klumpfod, omphalocele og diaphragma hernie. [8] (2c).

Den eneste misdannelse, som børn af kvinder med højt PG BMI ser ud til at være beskyttet mod, er gastroschisis. To studier viser en OR på henholdsvis 0,19 (95 % CI 0,10-0,34) og 0,42 (95 % CI 0,18-1,00) og en højere OR hos kvinder med PG BMI <18,5 [8,9] (2c).

Øget risiko for respirations sygdomme.

Flere studier kæder et højt PG BMI sammen med øget risiko for respirations sygdomme hos børn, herunder astma. Den direkte sammenhæng er ikke afklaret, men ved adipositas er der konstateret en højere koncentration af forskellige cytokiner herunder leptin, adiponectin, C-reaktivt protein, IL-6 og TNF-alpha, som har pro-inflammatoriske egenskaber. Ændringen af de inflammatoriske faktorer er under mistanke for at nedsætte den immunologiske tolerance for antigener og dermed øge risikoen for allergi.

I den danske nationale fødselskohorte var den justerede OR* for svær astma 1,87 (95 % CI 0,87-3,68) ved PG BMI >35 og 1,97 (95 % CI 1,38-2,83) ved gestationel vægtøgning (GWG) >25 kg. Desuden finder man stigende odds ratio for andre respirationskomplikationer så som astmatisk bronkitis ved stigende PG BMI [10] (2b).

Ovenstående data er sammenlignelige med resultater fra et norsk kohortestudie, hvor man finder en lineær sammenhæng mellem respirationskomplikationer (RS Virus, bronkitis og lungebetændelse) hos børn (6-18 mdr.) og højt PG BMI. Risikoen er 3,3 % højere (CI 1,2-5,3) for børn født af mødre med PG BMI >30 sammenlignet med normalvægtiges børns risiko [11].

*Justeret for køn, alder, rygning, antal ældre søskende, maternel allergi anamnese og enten PG BMI eller GWG.

Øget risiko for ændret neuro-psykologisk udvikling.

Den neuro-psykologiske udvikling dækker i dette tilfælde over en bred vifte af udviklingsproblemer, og i litteraturen er der brugt adskillige test til at beskrive disse, hvilket gør det vanskeligt at sammenligne studier.

Højt BMI under graviditet bliver kædet sammen med øget risiko for skizofreni, ADHD [12], nedsat indlæring, nedsat IQ [13] og følelsesmæssige problemer [14].

I et review, der fokuserede på skizofreni baseret på 4 case-kontrol studier, konkludere man, at der er over 3 gange øget risiko for skizofreni ved højt PG BMI >30 sammenlignet med BMI <24 [15] (3a). Van Lieshout *et al.* beskriver i deres review sammenhængen mellem højt PG BMI og kognitiv udvikling, adfærd og følelsesmæssige problemer hos børn. Baseret på 12 studier konkluderer de, at

der ikke synes at være en sammenhæng, men at der på baggrund af den nuværende, sparsomme litteratur ikke er klar evidens for dette [16] (3a).

Øget spædbarnsdødelighed

Flere studier finder sammenhæng mellem øget neonatal / spædbarnsdødelighed og højt PG BMI. Et dansk studie baseret på den århusianske fødselskohorte viser en justeret OR*¹ 2,7 (95 % CI 1,2-6,1) for neonatal dødsfald (0-28 dage) for gruppen med et PG BMI ≥ 30 . Dette svarer til 7,4 dødsfald per 1000 levendefødte mod 2,8 i gruppen af normalvægtige [17] (2b).

Et lignende men større Amerikansk studie viser en justeret OR*² ved PG BMI ≥ 30 <40 på 1,23 (95 % CI 1,03-1,46) for spædbarnsdødelighed (1-12 mdr.) svarende til 7,25 døde per 1000 og ved PG BMI ≥ 40 10,72 døde per 1000. Der er stor forskel mellem afro-amerikanere og ikke-afro-amerikanere, men denne forskel forsvinder ved PG BMI >40 [18] (2b).

Chen *et al.* beskrev i et amerikansk case-kontrol-studie både neonatal- og spædbarnsdødelighed (0-12 mdr.) blandt 4.265 døde og 7.293 kontroller. Den justerede OR*³ var 1,46 (95 % CI 1,23-1,73) for gruppen med PG BMI ≥ 30 , men OR*³ steg til 2,87 (95 % CI 1,98-4,16) hvis kvinden samtidigt tog mere end 0,45 kg på om ugen [19].

*¹Justeret for alder, højde, paritet, rygning, uddannelse, arbejdsstatus, alkohol, rygning, samboende og køn.

*² Justeret for race, alder, civil status, uddannelse, tobak og svanger kontrol.

*³ Justeret for race, alder, uddannelse, rygning, køn, levende fødte and paritet.

Sen etablering af amning og øget risiko for at amning ikke etableres.

Kvinder med et højt BMI ammer i en kortere periode og har ofte problemer med at etablere amning. Amning er vigtig for barnet både for den emotionelle udvikling og forebyggelse af en række tilstande. Der er flere forhold, der kan forklare sammenhængen mellem højt BMI og amme problemer. Det være sig både rent mekaniske problemer men også et lavere prolactinniveau i den tidlige amme periode [20] (2b).

Nommsen-Rivers *et al.* fandt i et kohortestudie med 431 kvinder, at årsagen til forsinket ammeetablering (>72 timer) er multifaktuel. En af faktorerne var BMI ≥ 30 med en OR på 2,55 (CI 1,52-4,30) sammenlignet med normalvægtige [21] (2b).

Resumé af evidens

		Evidensgrad
1	Børn og unge født af mødre med højt BMI har øget risiko for selv at få et højt BMI	2b
2	Kvinder med højt BMI har øget risiko for at føde et barn med misdannelser	2a
3	Der er øget risiko for respirationsproblemer for børn født af mødre med højt BMI	2b
4	Der er øget risiko for neonatal / spædbarnsdød hos børn født af mødre med højt BMI	2b
5	Kvinder med højt BMI har øget risiko for mislykket amme etablering	2b

Andre relevante aspekter

Problemstilling

Økonomiske aspekter

I nogle studier har man forsøgt at beregne de potentielle økonomiske konsekvenser af overvægt i forhold til fertilitetsbehandling. Forsøger man at beregne omkostningerne ved fertilitetsbehandling pga. overvægt, synes det rimeligt at medtage omkostningerne forbundet med graviditets- og fødselskomplikationer [1]. Sådanne beregninger er altid baseret på en række antagelser og forudsætninger, f.eks. type af behandling, medicinvalg, antal dages behandling, og betydningen af en række andre faktorer, der kan påvirke graviditetschancen og komplikationsrisikoen. Uanset hvilke antagelser der gøres, ser det imidlertid ud til, at omkostningerne ved at opnå en graviditet er højere for overvægtige end for normalvægtige, anovulatoriske kvinder [1] (2b). For overvægtige kvinder er omkostningerne ca. 50% højere, for svært overvægtige op til 100% højere [1] (2b). Ikke desto mindre er omkostningerne forbundet med fertilitetsbehandlingen små sammenlignet med omkostningerne relateret til graviditets- og fødselskomplikationer [1, 2] (2b). Sidstnævnte omkostninger er uden sammenhæng med konceptionsmåden.

Omtrentlige omkostninger til fertilitetsbehandling og behandling af overvægtsrelaterede graviditetskomplikationer per graviditet. Baseret på (Koning <i>et al.</i>, 2010).	
ART-behandling eller graviditetskomplikation	Estimerede omkostninger per opnået graviditet (Euro)
Ovulationsinduktion	250
IUI	450
IVF	1700
Spontan abort	683
Gestational diabetes mellitus	345
Hypertensionssygdomme i graviditeten	8250
Kejsersnit	3350

Stigmatisering og diskrimination

Den Europæiske Unions charter om grundlæggende rettigheder [3] beskriver i artikel 9: ”Retten til at indgå ægteskab og retten til at stifte familie sikres i overensstemmelse med de nationale love om udøvelsen af denne ret.” Der er i Danmark ikke lovgivning der beskriver muligheden for at begrænse adgangen til at stifte familie på baggrund af vægt.

Der er begrænset viden om betydningen af vægttab i forbindelse med ART-behandling. Hvis vægttab ikke sikkert øger graviditetschancen, kan det diskuteres, om det er rimeligt at kræve vægttab af overvægtige og svært overvægtige forud for ART-behandling (5).

Begrænsning af adgangen til fertilitetsbehandling pga. af vægt kan føre til stigmatisering [4], som igen kan forværre anden vægtrelateret sygdom [5] og medføre depression, lavt selvværd og negativ kropsofattelse [6, 7] (2b).

Sundhedsstyrelsens anbefalinger for svangreomsorgen

Sundhedsstyrelsens anbefalinger for svangreomsorgen lægger blandt andet op til en indsats mod overvægt hos gravide. Det anbefales, at overvægtige gravide ikke tager lige så meget på i vægt under graviditeten som kvinder med en normal vægt. Desuden lægger anbefalingerne op til, at overvægtige vejes hyppigere under graviditeten, og at de får rådgivning om blandt andet kost og sund livsstil [8].

Resumé af evidens

		Evidensgrad
1	Omkostningerne ved at opnå en graviditet er højere for overvægtige end for normalvægtige, anovulatoriske kvinder	2b
2	Omkostningerne forbundet med fertilitetsbehandlingen er små sammenlignet med omkostningerne relateret til graviditets- og fødselskomplikationer	2b
3	Der er i Danmark ikke lovgivning der beskriver muligheden for at begrænse adgangen til at stifte familie på baggrund af vægt	5
4	Begrænsning af adgangen til fertilitetsbehandling pga. af vægt kan føre til stigmatisering, anden vægtrelateret sygdom, depression, lavt selvværd og negativ kropsoptagelse	2b
5	Sundhedsstyrelsen anbefaler særlige kontrolprogrammer for overvægtige gravide	5

Konklusion

Baseret på den eksisterende litteratur, er det ikke muligt at fastsætte en specifik cut-off grænse for BMI og fertilitetsbehandling. Det vurderes ikke desto mindre, at det er fornuftigt at have en BMI-grænse for fertilitetsbehandling pga.:

- Kraftigt øget risiko for kronisk sygdom ved BMI over 35
- Behov for højere doser FSH, og behov for flere behandlinger jo højere BMI
- Mindre graviditetschance ved IVF/ICSI-behandling
- Større risiko for alvorlige graviditets- og fødselskomplikationer jo højere BMI er
- Øgede omkostninger i forbindelse med svangreomsorg, fødsel og mulige senfølger for mor og barn

Referencer:

Indledning

1. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR: **Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008.** *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2010, **303**(3):235-241.
2. Balen AH, Anderson RA: **Impact of obesity on female reproductive health: British Fertility Society, Policy and Practice Guidelines.** *Human fertility (Cambridge, England)* 2007, **10**(4):195-206.
3. Koning AM, Kuchenbecker WK, Groen H, Hoek A, Land JA, Khan KS, Mol BW: **Economic consequences of overweight and obesity in infertility: a framework for evaluating the costs and outcomes of fertility care.** *Human reproduction update* 2010, **16**(3):246-254.

4. www.Sundhedsprofil2010.dk/Pages/Home.aspx (accessed 14 February 2013).
5. Aly H, Hammad T, Nada A, Mohamed M, Bathgate S, El-Mohandes A: **Maternal obesity, associated complications and risk of prematurity.** *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 2010, **30**(7):447-451.
6. Bhattacharya S, Campbell DM, Liston WA, Bhattacharya S: **Effect of Body Mass Index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies.** *BMC public health* 2007, **7**:168.

Ovulationsinduktion

1. Brewer CJ, Balen AH: **The adverse effects of obesity on conception and implantation.** *Reproduction* 2010, **140**: 347-64.
2. Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willet WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE: **Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder.** *American Journal Obstetrics and Gynecology* 1994, **171** (1): 171-7.
3. Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Garland M, Hertzmark E, Hunter DJ, Colditz GA, Willet WC, Wand H, Manson JE: **Physical activity, Body Mass Index and ovulatory disorder infertility.** *Epidemiology* 2002, **13** (2); 184-90.
4. Zaadstra BM, Seidell JC, Van Noord PA, Velde ER, Habbena VJD, Vrieswijk B, Karbaal J: **Fat and female fecundity: prospective study of effect of body fat distribution on conception rates.** *British Medical Journal* 1993, **306** (6876): 484-7.
5. Broekmans F, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC: **PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in the prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors.** *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2006; **113** (10): 2010-7.
6. Balen AH, Anderson RA: **Impact of obesity on female reproductive health: British Fertility Society, Policy and Practice Guidelines.** *Human fertility (Cambridge, England)* 2007; **10** (4) 195-206.
7. ESHRE Capri workshop Group: **Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women.** *Human Reproduction Update* 2012, **18** (5):586-99.
8. Kiddy DS, Hamilton-Fairly D, BUSH A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, Franks S: **Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome** *Clinical Endocrinology* 1992, **36** (1):105-11.
9. Hollmann M, Runnebaum B, Gerhard I. **Effects of weight loss on the hormonal profile in obese, infertile women.** *Human Reproduction* 1996, **11** (9): 1884-91.
10. Huber-Buchholz MM, Carey DGP, Normann RJ: **Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999, **84** (4):1470-4
11. Clark AM, Ledger W, Galletly C , Tomlinson L, Blaney F, Wang X, Norman RJ: **Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women.** *Human Reproduction* 1995, **10** (10): 2705-12
12. Kuchenbecker WKH, Groen H, van Asselt SJ, Bolster JHT, Zwerver J, Slart RHJ, vdJagt EJ, Kobold ACM, Hoek A: **In women with polycystic ovary syndrome and obesity, loss of intra-abdominal fat is associated with resumption of ovulation.** *Human Reproduction* 2011, **26** (9):2505-12.
13. Niewenhuis AE, Kuchenbecker WKH, Hoek A, Middleton P, Norman RJ: **Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: Systematic review and meta-analysis.** *Human Reproduction Update* 2009, **15** (1):57-68.
14. Malik SM and Traub ML: **Defining the role of bariatric surgery in polycystic ovarian syndrome patients.** *World Journal of diabetes* 2012, **15** (4):71-9.

IUI & IVF

1. Souter I, Baltagi LM, Kuleta D, Meeker JD, Petrozza JC: **Women, weight, and fertility: the effect of body mass index on the outcome of superovulation/intrauterine insemination cycles.** *Fertility and sterility* 2011, **95**(3):1042-1047.
2. Wang JX, Warnes GW, Davies MJ, Norman RJ: **Overweight infertile patients have a higher fecundity than normal-weight women undergoing controlled ovarian hyperstimulation with intrauterine insemination.** *Fertility and sterility* 2004, **81**(6):1710-1712.
3. Zaadstra BM, Seidell JC, Van Noord PA, te Velde ER, Habbema JD, Vrieswijk B, Karbaal J: **Fat and female fecundity: prospective study of effect of body fat distribution on conception rates.** *BMJ (Clinical research ed)* 1993, **306**(6876):484-487.
4. Wass P, Waldenstrom U, Rossner S, Hellberg D: **An android body fat distribution in females impairs the pregnancy rate of in-vitro fertilization-embryo transfer.** *Human reproduction (Oxford, England)* 1997, **12**(9):2057-2060.
5. Dodson WC, Kunselman AR, Legro RS: **Association of obesity with treatment outcomes in ovulatory infertile women undergoing superovulation and intrauterine insemination.** *Fertility and sterility* 2006, **86**(3):642-646.
6. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S: **Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology--a systematic review.** *Human reproduction update* 2007, **13**(5):433-444.
7. Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, Sobaleva S, Oteng-Ntim E, El-Toukhy T: **Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis.** *Reproductive biomedicine online* 2011, **23**(4):421-439.
8. Koning AM, Mutsaerts MA, Kuchenbecker WK, Broekmans FJ, Land JA, Mol BW, Hoek A: **Complications and outcome of assisted reproduction technologies in overweight and obese women.** *Human reproduction (Oxford, England)* 2012, **27**(2):457-467.

- Pinborg A, Gaarslev C, Hougaard CO, Nyboe Andersen A, Andersen PK, Boivin J, Schmidt L: **Influence of female bodyweight on IVF outcome: a longitudinal multicentre cohort study of 487 infertile couples.** *Reproductive biomedicine online* 2011, **23**(4):490-499.
- Moragianni VA, Jones SM, Ryley DA: **The effect of body mass index on the outcomes of first assisted reproductive technology cycles.** *Fertility and sterility* 2012, **98**(1):102-108.
- Luke B, Brown MB, Stern JE, Missmer SA, Fujimoto VY, Leach R: **Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates.** *Human reproduction (Oxford, England)* 2011, **26**(1):245-252.
- Bellver J, Melo MA, Bosch E, Serra V, Remohi J, Pellicer A: **Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium.** *Fertility and sterility* 2007, **88**(2):446-451.
- Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC: **Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence.** *Fertility and sterility* 2008, **90**(3):714-726.
- Mutsaerts MA, Groen H, ter Bogt NC, Bolster JH, Land JA, Bemelmans WJ, Kuchenbecker WK, Hompes PG, Macklon NS, Stolk RP *et al*: **THE LIFESTYLE study: costs and effects of a structured lifestyle program in overweight and obese subfertile women to reduce the need for fertility treatment and improve reproductive outcome. A randomised controlled trial.** *BMC women's health* 2010, **10**:22.
- Chavarro JE, Ehrlich S, Colaci DS, Wright DL, Toth TL, Petrozza JC, Hauser R: **Body mass index and short-term weight change in relation to treatment outcomes in women undergoing assisted reproduction.** *Fertility and sterility* 2012, **98**(1):109-116.
- Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ: **Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment.** *Human reproduction (Oxford, England)* 1998, **13**(6):1502-1505.

Graviditetskomplikationer

- Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A: **Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis.** *Hum Reprod Update* 2012, **18**(5):485-503.
- ESHRE Task Force on Ethics and Law, including, Dondorp W, de Wert G, Pennings G, Shenfield F, Devroey P, Tarlatzis B, Barri P: **Lifestyle-related factors and access to medically assisted reproduction.** *Hum Reprod* 2010, **25**(3):578-83.
- Dokras A, Baredziak L, Blaine J, Syrop C, VanVoorhis BJ, Sparks A: **Obstetric outcomes after in vitro fertilization in obese and morbidly obese women.** *Obstet Gynecol* 2006, **108**(1):61-9.
- Walsh SW.: **Obesity: a risk factor for preeclampsia.** *Trends Endocrinol Metab* 2007, **18**(10):365-70.
- Jensen DM, Damm P, Sørensen B, Mølsted-Pedersen L, Westergaard JG, Ovesen P, Beck-Nielsen H: **Pregnancy outcome and prepregnancy body mass index in 2459 glucose-tolerant Danish women.** *Am J Obstet Gynecol* 2003, **189**(1):239-44.
- Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, Regan L, Robinson S: **Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London.** *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001, **25**(8):1175-82.
- Rode L, Nilas L, Wøjdemann K, Tabor A: **Obesity-related complications in Danish single cephalic term pregnancies.** *Obstet Gynecol* 2005, **105**(3):537-42.
- Ovesen P, Rasmussen S, Kesmodel U: **Effect of prepregnancy maternal overweight and obesity on pregnancy outcome.** *Obstet Gynecol* 2011, **118**(2 Pt 1):305-12.
- Koning AM, Mutsaerts MA, Kuchenbecker WK, Broekmans FJ, Land JA, Mol BW, Hoek A: **Complications and outcome of assisted reproduction technologies in overweight and obese women.** *Hum Reprod* 2012, **27**(2):457-67.
- Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM: **Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study.** *J Thromb Haemost* 2008; **6**: 905-12.
- Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM: **Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium--a register-based case-control study.** *Am J Obstet Gynecol* 2008; **198**: 233.
- Larsen TB, Sørensen HT, Gislum M, Johnsen SP: **Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a population-based nested case-control study.** *Thromb Res* 2007, **120**(4):505-9.
- Maheshwari A, Stoffberg L, Bhattacharya S: **Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology--a systematic review.** *Hum Reprod Update* 2007, **13**(5):433-44.
- Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, Sobaleva S, Oteng-Ntim E, El-Toukhy T: **Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis.** *Reprod Biomed Online* 2011, **23**(4):421-39.
- Fedorcsák P, Dale PO, Storeng R, Ertzeid G, Bjercke S, Oldereid N, Omland AK, Abyholm T, Tanbo T: **Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment.** *Hum Reprod* 2004, **19**(11):2523-8.
- Wang JX, Davies MJ, Norman RJ: **Obesity increases the risk of spontaneous abortion during infertility treatment.** *Obes Res* 2002, **10**(6):551-4.
- Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC: **Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence.** *Fertil Steril* 2008, **90**(3):714-26.
- Pinborg A, Gaarslev C, Hougaard CO, Nyboe Andersen A, Andersen PK, Boivin J, Schmidt L: **Influence of female bodyweight on IVF outcome: a longitudinal multicentre cohort study of 487 infertile couples.** *Reprod Biomed Online.* 2011, **23**(4):490-9.

Fødselskomplikationer

- Usha Kiran TS, Hemmadi S, Bethel J, Evans J: **Outcome of pregnancy in a woman with an increased body mass index.**

- BJOG*. 2005, **112**(6):768-72.
2. Cammu H, Martens G, Ruyssinck G, Amy JJ. **Outcome after elective labor induction in nulliparous women: a matched cohort study.** *Am J Obstet Gynecol* 2002; **186**: 240-4
 3. Denison FC, Price J, Graham C, Wild S, Liston WA. **Maternal obesity, length of gestation, risk of postdates pregnancy and spontaneous onset of labour at term.** *BJOG* 2008; **115**:720-125
 4. Wolfe KB, Rossi RA, Warshak CR. **The effect of maternal obesity on the rate of failed induction of labor.** *Am J Obstet Gynecol*. 2011, **205**(2):128.e1-7. Epub 2011 Apr 8.
 5. Ovesen P, Rasmussen S, Kesmodel U. **Effect of pregnancy maternal overweight and obesity on pregnancy outcome.** *Obstet Gynecol*. 2011, **118**(2 Pt 1):305-12.
 6. Marshall NE, Guild C, Cheng YW, Caughey AB, Halloran DR: **Maternal superobesity and perinatal outcomes.** *Am J Obstet Gynecol*. 2012, **206**(5):417.e1-6. Epub 2012 Mar 7.
 7. Jensen DM, Damm P, Sorensen B, Molsted-Pedersen L, Westergaard JG, Oversen P et al. **Pregnancy outcome and pre-pregnancy body mass index in 2459 glucose-tolerant Danish women.** *Am J Obstet Gynecol* 2003, **189**:239-44
 8. Yu CK, Teoh TG, Robinson S: **Obesity in pregnancy.** *BJOG*. 2006, **113**(10):1117-25. Epub 2006 Aug 10.
 9. Cedergren MI: **Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome.** *Obstet Gynecol*. 2004, **103**(2):219-24
 10. Ovesen PG, Jensen DM. **Maternal Obesity and pregnancy.** Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012. Kap 11
 11. Heslehurst N, Simpson H, Ells LJ, Rankin J, Wilkinson J, Lang R, Brown TJ, Summerbell CD. **The Impact of maternal BMI status on pregnancy outcomes with immediate short-term obstetric resource implications: a meta-analysis.** *Obesity Reviews* 2008, **9**:635-683
 12. Nohr EA, Bech BH, Davies MJ, Frydenberg M, Henriksen TB, Olsen J. **Prepregnancy obesity and fetal death: a study within the Danish National Birth Cohort.** *Obstet Gynecol*. 2005, **106**(2):250-9.
 13. Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Frøen JF, Smith GC, Gibbons K, et al. **Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis.** *The Lancet* 2011, **377**(9774):1331-1340.

Langtidskomplikationer

1. Poston L, Harthoorn LF, Van Der Beek EM. **Obesity in pregnancy: implications for the mother and lifelong health of the child. A consensus statement.** *Pediatr Res*. 2011; **69**(2):175-180
2. Kral JG, Biron S, Simard S, Hould FS, Lebel S, Marceau S et al. **Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years.** *Pediatrics*. 2006; **118**(6):e1644-e1649
3. Smith J, Cianflone K, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S et al. **Effects of maternal surgical weight loss in mothers on intergenerational transmission of obesity.** *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; **94**(11):4275-4283
4. Nohr EA, Timpson NJ, Andersen CS, Davey SG, Olsen J, Sorensen TI. **Severe obesity in young women and reproductive health: the Danish National Birth Cohort.** *PLoS One*. 2009; **4**(12):e8444
5. Sen S, Carpenter AH, Hochstadt J, Huddleston JY, Kustanovich V, Reynolds AA et al. **Nutrition, weight gain and eating behavior in pregnancy: a review of experimental evidence for long-term effects on the risk of obesity in offspring.** *Physiol Behav*. 2012; **107**(1):138-145
6. Carmichael SL, Rasmussen SA, Shaw GM. **Prepregnancy obesity: a complex risk factor for selected birth defects.** *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010; **88**(10):804-810
7. Rasmussen SA, Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Lau J. **Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis.** *Am J Obstet Gynecol*. 2008; **198**(6):611-619
8. Blomberg MI, Kallen B. **Maternal obesity and morbid obesity: the risk for birth defects in the offspring.** *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010; **88**(1):35-40
9. Waller DK, Shaw GM, Rasmussen SA, Hobbs CA, Canfield MA, Siega-Riz AM et al. **Prepregnancy obesity as a risk factor for structural birth defects.** *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007; **161**(8):745-750
10. Harpsøe MC, Basit S, Bager P, Wohlfahrt J, Benn CS, Nohr EA et al. **Maternal obesity, gestational weight gain, and risk of asthma and atopic disease in offspring: A study within the Danish National Birth Cohort.** *J Allergy Clin Immunol*. 2012
11. Haberg SE, Stigum H, London SJ, Nystad W, Nafstad P. **Maternal obesity in pregnancy and respiratory health in early childhood.** *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2009; **23**(4):352-362
12. Buss C, Entringer S, Davis EP, Hobel CJ, Swanson JM, Wadhwa PD et al. **Impaired executive function mediates the association between maternal pre-pregnancy body mass index and child ADHD symptoms.** *PLoS One* 2012, **7**(6):e37758.
13. Neggers YH, Goldenberg RL, Ramey SL, Cliver SP. **Maternal prepregnancy body mass index and psychomotor development in children.** *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003, **82**(3):235-240.
14. Rodriguez A. **Maternal pre-pregnancy obesity and risk for inattention and negative emotionality in children.** *J Child Psychol Psychiatry* 2010, **51**(2):134-143.
15. Khandaker GM, Dibben CR, Jones PB. **Does maternal body mass index during pregnancy influence risk of schizophrenia in the adult offspring?** *Obes Rev*. 2012; **13**(6):518-527
16. Van Lieshout RJ, Taylor VH, Boyle MH. **Pre-pregnancy and pregnancy obesity and neurodevelopmental outcomes in offspring: a systematic review.** *Obes Rev*. 2011; **12**(5):e548-e559
17. Kristensen J, Vestergaard M, Wisborg K, Kesmodel U, Secher NJ. **Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death.** *BJOG*. 2005; **112**(4):403-408
18. Thompson DR, Clark CL, Wood B, Zeni MB. **Maternal obesity and risk of infant death based on Florida birth records for 2004.** *Public Health Rep*. 2008; **123**(4):487-493

19. Chen A, Feresu SA, Fernandez C, Rogan WJ. **Maternal obesity and the risk of infant death in the United States.** Epidemiology. 2009; 20(1):74-81
20. Rasmussen KM, Kjolhede CL. **Prepregnant overweight and obesity diminish the prolactin response to suckling in the first week postpartum.** Pediatrics. 2004; 113(5):e465-e471
21. Nommsen-Rivers LA, Chantry CJ, Peerson JM, Cohen RJ, Dewey KG. **Delayed onset of lactogenesis among first-time mothers is related to maternal obesity and factors associated with ineffective breastfeeding.** Am J Clin Nutr. 2010; 92(3):574-584

Andre aspekter

1. Koning A M H, Kuchenbecker W K H, Groen H, Hoek A, Land J A, Khan K S, Mol B W J. **Economic consequences of overweight and obesity in infertility: a framework for evaluating the costs and outcomes of fertility care.** Hum Reprod Update 2010; 16(3): 246-254
2. Goverde A J, McDonnell J, Vermeiden J P M, Schats R, Rutten F F H, Schoemaker J. **Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis.** Lancet 2000; 355: 13-18.
3. http://www.europarl.europa.eu/charter/default_da.htm (accessed 12 December 2012)
4. Heitmann BL, Tang-Peronard J. **Psychosocial issues in female obesity.** Womens Health 2007;3:271–273.
5. Muennig P. **The body politic: the relationship between stigma and obesity-associated disease.** BMC Public Health 2008;8:128–138.
6. Pandey S, Maheshwari A, Bhattacharya S. **Should access to fertility treatment be determined by female body mass index?** Hum Reprod 2010; 25(4): 815-820.
7. Puhl RM, Moss-Racusin CA, Schwartz MB, Brownell KD. **Weight stigmatization and bias reduction: perspectives of overweight and obese adults.** Health Educ Res 2008;23:347–358.
8. Sundhedsstyrelsen. **Anbefalinger for svangreomsorgen.** København 2009. <http://www.sst.dk/publ/Publ2009/CFF/gravide/Svangreomsorgen.pdf> (accessed 18 February 2013)

Andre Guidelines

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) anbefaler et prægestationel BMI mellem 18,5 - 24,9. Kvinder anbefales ikke at tabe sig under graviditet men i tilfælde af BMI på 30 eller der over anbefales det at kvinden taber sig inden næste graviditet (Buschur and Kim 2012).