
Titel: Overvægt, fekunditet og fertilitetsbehandling

Forfattere:

Birgit Alsbjerg, Skive Fertilitetsklinik

Carita Skaugen, Odense Universitetshospital

Kathrine Birch Petersen, TFP Stork Fertility, København

Ulrik Schiøler Kesmodel, Aalborg Universitetshospital (Tovholder)

Korrespondance: Ulrik Schiøler Kesmodel (U.kesmodel@rn.dk)

Status:

Første udkast: 5/12 2022

Diskuteret på DFS dato: 10/3 2023

Korrigeret udkast dato: 11/3 2023

Endelig guideline dato: 11/3 2023

Indholdsfortegnelse

Evidensniveauer og styrkegraderinger af anbefalinger, baseret på Oxford 2009	2
Indledning	2
Definitioner og forkortelser	3
Litteratursøgningsmetode	4
Se appendiks	4
Resumé af kliniske rekommandationer	4
PICO-spørgsmål 1 – Kvinders overvægt og fekunditet	6
PICO-spørgsmål 2 – Kvinders overvægt, IUI og IVF/ICSI	10
PICO-spørgsmål 3 – Kvinders overvægt og graviditetskomplikationer	14
PICO-spørgsmål 4 – Kvindelig overvægt og fødselskomplikationer	22
PICO-spørgsmål 5 – Kvinders overvægt og børnenes senere helbred	26
PICO-spørgsmål 6 – Kvinders vægttab forud for fertilitetsbehandling	33
PICO-spørgsmål 7 – Mænds overvægt og sædkvalitet	37
PICO-spørgsmål 8 – Mænds overvægt og fekunditet	40
PICO-spørgsmål 9 – Mænds overvægt og fertilitetsbehandling	41
Appendix - søgestreng	44

Evidensniveauer og styrkegraderinger af anbefalinger, baseret på Oxford 2009

Anbefaling	Evidens-niveau	Behandling/forebyggelse/ skadevirkninger
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg (RCT) (med smalt konfidensinterval)
	1c	Absolut effekt ("Alt eller intet")
B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier
	2b	Kohortestudier
	2c	Databasestudier
	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser
	3b	Case-control undersøgelser
C	4	Opgørelser, kasuistikker, case-series
D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering

Indledning

Overvægt og svær overvægt er ifølge WHO's definition en tilstand med abnorm eller excessiv fedtphobning 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. I flere europæiske lande er mere end halvdelen af kvinderne enten overvægtige eller svært overvægtige. I Danmark er 23,9% af de 16-24-årige kvinder overvægtige (BMI >25), stigende til 39,8 % blandt de 25-34-årige og 48,1% blandt de 35-44-årige.¹ For mænd er de tilsvarende tal 26,8% blandt de 16-24-årige, 51,2 % blandt de 25-34-årige og 61,6% blandt de 35-44-årige.¹

Blandt de 16-24-årige kvinder er 8,5% svært overvægtige (BMI >30), 17,4% blandt de 25-34-årige stigende til 20,3% blandt de 35-44-årige.¹ For mænd er de tilsvarende tal for svær overvægt 7,4% af de 16-24-årige, 15,9% blandt de 25-34-årige og 19,5% blandt de 35-44-årige.¹

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.^{2,3}

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). Formålet med denne guideline er at hjælpe klinikerer til sammen med patienten at træffe et informeret valg angående faktorer, som potentielt kan være med til at påvirke patientens og parrets fertilitet.

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 ≥ 18 år). Inddelingen er ens for kvinder og mænd:

Klassifikation	Alternativ benævnelse	BMI (kg/m ²)	Helbredsrisiko
Undervægt		<18,5	Afhænger af årsagen til undervægten
Normalvægt		18,5-24,9	Middel
Overvægt		≥ 25	Let øget
Moderat overvægt		25-29,9	
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

Assisted reproductive techniques (ART)

DNA fragmentation index (DFI)

Fekunditets-odds ratio (FOR)

Intracytoplasmisk sperm injektion (ICSI)

Intrauterin insemination (IUI)

In-vitro fertilization (IVF)

Klinisk graviditet per cyklus (CPR)

Konfidensinterval (CI)

Levende barn pr. cyklus/live birth rate (LBR)

Odds ratio (OR)

Randomiseret, kontrolleret forsøg (RCT)

Risiko ratio (RR)

Time-to-pregnancy (TTP)

Referencer

1. Danskernes sundhed – Den Nationale Sundhedsprofil 2021. Sundhedsstyrelsen 2022.
www.sst.dk/media/Udgivelser/2022/Sundhedsprofil/Sundhedsprofilen.ashx?sc_lang=da&hash=5C9A9A81483F6C987D5651976B72ECB2 (tilgået 24/11 2022).
2. Aly H, Hammad T, Nada A, Mohamed M, Bathgate S, El-Mohandes A. 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.
3. 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.

Litteratursøgningsmetode

Se appendiks

Resumé af kliniske rekommandationer

		Evidensgraden
1	Kvinder bør informeres om, at chancen for at opnå spontan graviditet nedsættes med stigende BMI over 25	B
2	Kvinder i fertilitetsbehandling bør informeres om, at chancen for fødsel af levende barn ved IUI og IVF/ICSI nedsættes med BMI over 25	B
3	Kvinder i fertilitetsbehandling bør informeres om, at chancen for fødsel af levende barn ved IUI og IVF/ICSI falder med stigende BMI	B
4	Kvinder i fertilitetsbehandling bør informeres om, at risikoen for graviditetskomplikationer i form af graviditetstab, GDM og PE, tromboemboli og dødfødsel øges med stigende BMI over 25	B
5	Kvinder kan informeres om, at ART ikke selvstændigt ser ud til at øge risikoen for graviditetskomplikationer hos overvægtige	B
6	Kvinder bør informeres om, at der formentlig er en øget risiko for tromboemboli ved IVF-graviditeter hos overvægtige	B
7	Kvinder i fertilitetsbehandling bør informeres om, at fødselskomplikationer i form af fastsiddende skulder, instrumental forløsning og kejsersnit øges med stigende BMI over 25	B
8	Kvinder i fertilitetsbehandling bør informeres om, at den øgede risiko for fødselskomplikationer ved prægravid overvægt ikke øges ved ART	B
9	Kvinder i fertilitetsbehandling bør informeres om, at der er øget risiko for misdannelser hos børnene (bl.a. neuralrørsdefekter, hjertemisdannelser og	B

	læbe/ganespalte) ved stigende maternelt BMI over 25	
10	Kvinder i fertilitetsbehandling bør informeres om, at der er øget risiko for hjertekar- og respirationssygdomme hos børnene ved maternelt BMI over 35	B
11	Kvinder i fertilitetsbehandling bør informeres om, at der er øget risiko for påvirket neuro-psykologisk udvikling (skizofreni, ADHD, nedsat indlæring, nedsat IQ og følelsesmæssige problemer) hos børnene ved stigende maternelt BMI over 25	B
12	Kvinder i fertilitetsbehandling bør informeres om, at der er øget risiko for spædbørnsdødelighed ved maternelt BMI over 30	B
13	Overvægtige kvinder i fertilitetsbehandling bør informeres om, at der er øget chance for spontan graviditet ved vægttab forud for IVF-behandling.	A
14	Mænd i fertilitetsbehandling bør informeres om, at der er øget risiko for nedsat sædkvalitet ved stigende BMI over 25	B
15	Mænd bør informeres om, at chancen for at opnå spontan graviditet nedsættes med stigende BMI over 25	B
16	Mænd kan informeres om, at chancen for fødsel af levende barn ved IUI og IVF/ICSI ikke med sikkerhed påvirkes af mandlig overvægt	B

Tillægsrekommandationer for kvinder

		Evidensgraden
17	Ved alder ≤ 30 år og alderssvarende AMH/AFC anbefales BMI at være < 30 ved behandlingsstart	D
18	Ved alder > 30 år og alderssvarende AMH/AFC anbefales BMI maksimalt at være 35	D
19	Ved et BMI > 40 frarådes behandling	D
20	Ved behandlingsstart foretages objektiv vægtmåling i klinikken	D

PICO-spørgsmål 1 – Kvinders overvægt og fekunditet

Hvilken mulig effekt har overvægt og svært overvægt på fekunditeten (spontan graviditetschance)?

P: Overvægtige og svært overvægtige kvinder med graviditetsønske

I: Overvægt og svært overvægt

C: Normalvægtige kvinder med graviditetsønske

O: Time to pregnancy (TTP), fekundabilitets-odds ratio (FOR)

Resume af evidens

1	Overvægt nedsætter fekunditeten.	2b
---	----------------------------------	----

Klinisk rekommandation

1	Kvinder bør informeres om, at chancen for at opnå spontan graviditet nedsættes med stigende BMI over 25	B
---	---	---

Hormonelle forstyrrelser

Overvægt kan påvirke hypothalamus-hypofyse-ovarie-aksen (HPO-aksen) og give menstruationsforstyrrelser og anovulation.

Hos svært overvægtige kvinder kan gonadotropinsekretionen blive påvirket af negativ feedback fra et højt østrogenniveau som følge af øget perifer aromatisering af androgener til østrogen i fedtvæv. Desuden kan hyperinsulinæmi og insulinresistens føre til hyperandrogenisme.^{1,2}

Derudover er sex-hormon bindende globulin (SHBG), væksthormon (GH) og insulin-lignende vækst faktorbindende proteiner (IGFBP) reduceret og leptin/BMI-ratio er forhøjet.¹ Højt serum leptin har vist at give lavere graviditetsrate ved IVF. Hypotesen er, at højt serum-leptiniveau kan medføre til kronisk nedregulering af leptinreceptorer (LEPR) i hypothalamus, hvilket kan øge risikoen for infertilitet.³ Jain et al har vist, at selv svært overvægtige kvinder med regelmæssig menstruationscyklus havde lavere LH-sekretion, hvilket også kan påvirke fertiliteten.⁴

Påvirkning af oocytterne

Svært overvægtige kvinder i IVF-behandling har højere insulin, leptin, triglycerider og niveau af inflammationsmarkører (laktat og CPR) i follikelvæsken.⁵ På grund af den påvirkede HPO-akse er der oftere brug for højere gonadotropindoser og længere behandlingstid for at opnå tilstrækkelig follikelmodning.^{6,7} Forskellige studier peger også på ændrede intracellulære mekanismer, som for

eksempel ændret funktion og/eller struktur af mitochondrier og det Endoplasmatiske Reticulum (ER), som et resultat af metabolisk stress.⁸ Lipotoxicitet er foreslået som en mulig mekanisme.

Påvirkning af embryonerne

Det ændrede metaboliske miljø hos svært overvægtige, kan også påvirke embryoet. To studier har vist større risiko for at udvikle embryoner af dårlig kvalitet sammenlignet med embryoner hos normalvægtige kvinder.^{9,10} Lipotoxicitet og høje niveauer af leptin er foreslået som en mulig mekanisme, hvor leptin kan hæmme proliferationen af trophoblaststamcellerne og øger apoptosen markant.

Påvirkning af endometriet

Der er modstridende data om, hvorvidt overvægt negativt påvirker endometriet og implantationen. Et musestudie viser at, decidualiserings- og implantationsprocessen kan være påvirket, hvilket kan forklare den øgede forekomst af placentasygdomme (præeklampsi, gestational hypertension, intrauterin fosterdød) hos overvægtige gravide.

Leptin ser også ud til spille en rolle i regulering af endometriet, hvor en kronisk dysregulering kan påvirke implantationen negativt.^{11,12}

Et historisk kohortestudie er baseret på tal fra 12 centre i USA fra 1959-1965. Fekunditeten var reduceret for svært overvægtige kvinder OR 0,82 (0,72-0,95); (N=7327) sammenlignet med normalvægtige kvinder trods regelmæssige menstruationer og justeret for alder og rygning. Associationen var større hos svært overvægtige nullipara OR 0,66 (0,49-1,89) (2b).¹⁵

Ovenstående støttes også af to danske studier udført på kvinder, der planlagde graviditet og viste faldende fekunditet ved stigende BMI. I det ene studie var OR for subfekunditet (TTP >12 måneder) hhv 1,36 (1,23-1,50) ved BMI mellem 25-30 og 1,74 (1,51-2,02) ved BMI over 30 hos kvinderne, hvor manden var normalvægtig (N=47835). Begge tal er justeret for alder, socioøkonomisk gruppe og paritet (2b).¹³ Wise et al fandt længere TTP for kvinder med hhv BMI 25-30; FOR 0,83 (0,70-1,00), BMI 30-35; FOR 0,75 (0,58-0,97) og BMI 35 eller over; FOR 0,61 (0,42-0,88), sammenlignet med kvinder med normal BMI (2b) (N=1641).¹⁴

Van der Steeg viste, at risikoen for spontan graviditet i en kohorte af subfertile par falder lineært med stigende BMI (>29) (2b).¹⁶ Efter justering for bl.a alder, paritet, rygning og sædkvalitet havde kvinder med høj BMI en 4% lavere gravitetsrate per øget kg/m²; HR 0,96 (0,91-0,99); (N=3029).

Waist-to-hip ratio

Et hollandsk studie har vist at central fedtansamling/Waist-to hip ratio (WHR), kan betyde mere end kropsvægten i forhold til reduktion af fekunditeten end BMI. De undersøgte TTP for kvinder i inseminationsbehandling og viste, at en stigning i Waist-Hip-ratio på 0,1 førte til en 30% nedsat sandsynlighed for graviditet per cyklus HR 0,706 (0,56-0,89);(N=489) efter justering for alder, BMI, årsag for inseminationsbehandling, rygning og paritet (2b).¹⁷

Denne sammenhæng er også set for amerikanske kvinder af afrikansk oprindelse; FOR 0,83 (0,71-0,97) ved højt WHR ($\geq 0,85$ vs. $< 0,71$); (N=1697)(2b).¹⁸ Et tidligere studie af samme forfatter men på en dansk kohorte, viste dog kun en svag, men ikke signifikant sammenhæng, for nedsat fekunditet ved højt WHR (WHR $\geq 0,85$ vs. $< 0,75$), når der var justeret for BMI; FOR 1,27 (0,98-1,64);(N=1641) (2b).¹⁴

Konklusion

Nyere forskning tyder på, at overvægt hos kvinder i den fertile alder påvirker både deres HPO-akse, oocytter, embryo og endometriet på en sådan måde, at det nedsætter fekunditeten og dermed forlænger TTP. Overvægts negative effekt øges med stigende BMI.

Referencer

1. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018 Mar 9;16(1):22. doi: 10.1186/s12958-018-0336-z. PMID: 29523133; PMCID: PMC5845358.
2. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril.* 2017 Apr;107(4):840-847. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.017. Epub 2017 Mar 11. PMID: 28292619.
3. Brannian JD, Schmidt SM, Kreger DO, Hansen KA. Baseline non-fasting serum leptin concentration to body mass index ratio is predictive of IVF outcomes. *Hum Reprod.* 2001 Sep;16(9):1819-26. doi: 10.1093/humrep/16.9.1819. PMID: 11527882.
4. Jain A, Polotsky AJ, Rochester D, Berga SL, Loucks T, Zeitlian G. Pulsatile luteinizing hormone amplitude and progesterone metabolite excretion are reduced in obese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jul;92(7):2468-73. doi: 10.1210/jc.2006-2274. Epub 2007 Apr 17. PMID: 17440019.
5. Robker RL, Akison LK, Bennett BD, Thrupp PN, Chura LR, Russell DL. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate-weight women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May;94(5):1533-40. doi: 10.1210/jc.2008-2648. Epub 2009 Feb 17. PMID: 19223519.
6. Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R, Ertzeid G, Bjercke S, Oldereid N. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Hum Reprod.* 2004 Nov;19(11):2523-8. doi: 10.1093/humrep/deh485. Epub 2004 Aug 19. PMID: 15319380.

7. Pinborg A, Gaarslev C, Hougaard CO, Nyboe Andersen A, Andersen PK, Boivin J. Influence of female bodyweight on IVF outcome: a longitudinal multicentre cohort study of 487 infertile couples. *Reprod Biomed Online*. 2011 Oct;23(4):490-9. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.06.010. Epub 2011 Jun 26. PMID: 21856228.
8. Luzzo KM, Wang Q, Purcell SH, Chi M, Jimenez PT, Grindler N. High fat diet induced developmental defects in the mouse: oocyte meiotic aneuploidy and fetal growth retardation/brain defects. *PLoS One*. 2012;7(11):e49217. doi: 10.1371/journal.pone.0049217. Epub 2012 Nov 12. PMID: 23152876; PMCID: PMC3495769.
9. Carrell DT, Jones KP, Peterson CM, Aoki V, Emery BR, Campbell BR. Body mass index is inversely related to intrafollicular HCG concentrations, embryo quality and IVF outcome. *Reprod Biomed Online*. 2001;3(2):109-111. doi: 10.1016/s1472-6483(10)61977-3. PMID: 12513872.
10. Metwally M, Cutting R, Tipton A, Skull J, Ledger WL, Li TC. Effect of increased body mass index on oocyte and embryo quality in IVF patients. *Reprod Biomed Online*. 2007 Nov;15(5):532-8. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60385-9. PMID: 18044034.
11. Gonzalez RR, Leavis P. Leptin upregulates beta3-integrin expression and interleukin-1beta, upregulates leptin and leptin receptor expression in human endometrial epithelial cell cultures. *Endocrine*. 2001 Oct;16(1):21-8. doi: 10.1385/ENDO:16:1:21. PMID: 11822823.
12. Tanaka T, Umesaki N. Leptin regulates the proliferation and apoptosis of human endometrial epithelial cells. *Int J Mol Med*. 2008 Nov;22(5):683-9. PMID: 18949391.
13. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sørensen TI, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod*. 2007 Jun;22(6):1634-7. doi: 10.1093/humrep/dem035. Epub 2007 Mar 7. PMID: 17344224.
14. Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Sørensen HT, Riis A, Hatch EE. An internet-based prospective study of body size and time-to-pregnancy. *Hum Reprod*. 2010 Jan;25(1):253-64. doi: 10.1093/humrep/dep360. Epub 2009 Oct 14. PMID: 19828554; PMCID: PMC2794667.
15. Gesink Law DC, Maclehorse RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod*. 2007 Feb;22(2):414-20. doi: 10.1093/humrep/del400. Epub 2006 Nov 9. PMID: 17095518; PMCID: PMC1924918.
16. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Burggraaff JM. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod*. 2008 Feb;23(2):324-8. doi: 10.1093/humrep/dem371. Epub 2007 Dec 11. PMID: 18077317.
17. Zaadstra B M, Seidell J C, Van Noord P A, te Velde E R, Habbema J D, Vrieswijk B et al. Fat and female fecundity: prospective study of effect of body fat distribution on conception rates. *British Medical Journal* 1993; 306 :484 doi:10.1136/bmj.306.6876.484
18. Wise LA, Palmer JR, Rosenberg L. Body size and time-to-pregnancy in black women. *Hum Reprod*. 2013 Oct;28(10):2856-64. doi: 10.1093/humrep/det333. Epub 2013 Aug 19. PMID: 23958939; PMCID: PMC3777573.

PICO-spørgsmål 2 – Kvinders overvægt, IUI og IVF/ICSI

Hvilken mulig effekt har overvægt og svær overvægt på en succesfuld fertilitetsbehandling med intrauterin insemination (IUI) eller IVF/ICSI?

P: Overvægtige og svært overvægtige kvinder, der gennemgår IUI/IVF/ICSI-behandling

I: Overvægt og svær overvægt

C: Normalvægtige kvinder, der gennemgår IUI/IVF/ICSI-behandling

O: Primære udfald: Klinisk graviditet, levende fødsel, graviditetstab

Evt. sekundære udfald: ektopisk graviditet

Resume af evidens

1	Det er ikke entydigt, hvordan overvægt influerer på behandlingsresultat efter IUI. De foreliggende studier skelner sjældent mellem kvinder der ovulerer regelmæssigt og kvinder med anovulation	2b
2	Overvægt kræver højere doser af gonadotropiner til kontrolleret ovariel stimulation	2b
3	Overvægt medfører lavere fødselsrate ved IVF og ICSI	2a
4	Overvægt og svær overvægt medfører lavere fødselsrate ved frysebehandling	2a
5	Overvægt og svær overvægt hos recipienter medfører lavere fødselsrate ved oocytdonationsbehandling	2a
6	Overvægt påvirker ikke aneuplodiraten, blastoleringen eller morfokinetikken	2b

Kliniske rekommandationer

1	Kvinder i fertilitetsbehandling bør informeres om, at chancen for fødsel af levende barn ved IUI og IVF/ICSI nedsættes med BMI over 25	B
2	Kvinder i fertilitetsbehandling bør informeres om, at chancen for fødsel af levende barn ved IUI og IVF/ICSI falder med stigende BMI	B

IUI-behandling

Kun få studier har undersøgt, om højt BMI influerer på resultatet af IUI-behandling. Et kohortestudie inkluderede 1.189 ovulationsinduktions-behandlinger med gonadotropin-stimulation stratificeret på BMI og fandt, at overvægtige kræver højere gonadotropindoser for at opnå et tilstrækkeligt antal follikler (2b).¹ Men når gonadotropin-dosis var afstemt og optimeret, havde overvægtige og svært overvægtige den samme LBR som normalvægtige OR 1,91 (1,2 – 3,2) og OR 1,8 (0,96 – 3,5). I et australsk kohortestudie med 5.089 påbegyndte superovulation/IUI cykli fandt man, at overvægtige og moderat overvægtige havde højere ferkunditet sammenlignet med normalvægtige med aOR på hhv. 1,52 (1,20 – 1,94) og 1,79 (1,27 – 2,52) og svært overvægtige havde sammenlignelig ferkunditet med normalvægtige aOR 1,43 (0,91 – 2,26), justeret for alder, ætiologi og behandlingssted (2b). Forfatterne konkluderede, at en af årsagerne kunne være at patienter med anovulation var inkluderet, og dermed havde de overvægtige en mere gavnlige effekt af gonadotropinstimulation, da flere overvægtige var anovulatoriske.² Waist-Hip-Ratio (WHR) kan være en bedre prædikator for fekunditet end BMI (2b)^{3,4,5} og Wass et al. fandt ingen sammenhæng mellem BMI og graviditetschance. 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 (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).

Assisteret reproduktionsteknologi (ART) behandling

Kvinder med højt BMI har generelt dårligere ART udkomme sammenlignet med normalvægtige.

IVF/ICSI

Maheshwari et al. inkluderede 37 studier og fandt et øget gonadotropiner forbrug for kvinder med BMI >25 ved IVF/ICSI-behandling weighed mean differences (WMD) 210,08 (149,12 – 271,05); (N=3851; 2 studier), hyppigere cyklusaflysning OR=1,83 (1,36 – 2,45) og lavere antal udhentede oocytter WMD=0,58 (0,22 – 0,94); (N=1440; 4 studier) (2a).⁶

I en metaanalyse fra 2019 fandt man signifikant lavere fødselsrate efter IVF/ICSI hos svært overvægtige RR= 0,85 (0,82 – 0,87); (N=609.881; 21 studier) sammenlignet med normalvægtige. Selv ved moderat overvægt var fødselsraten reduceret RR=0,94 (0,91 – 0,97); (N=952.404; 21 studier) (2a).⁷

En subgruppeanalyse udelukkende på PCOS-patienter viste en nedsat LBR for svært overvægtige sammenlignet med normalvægtige (RR=0,78; 95% CI:0,74-0,82); (N=12329; 3 studier). Til sammenligning fandt man ikke signifikant forskel i en subanalyse udelukkende inkluderende ikke-

PCOS RR=0,92 (0,68 – 1,25); (N=164.943; 2 studier).⁷ Der fandtes signifikant lavere LBR hos svært overvægtige sammenlignet med normalvægtige i 3 metaanalyser inddelt på cyklusnummer, herunder specifik første cykli RR=0,76 (0,65 – 0,90); (N=11.750; 8 studier), alle cykli RR=0,86 (0,84 – 0,87); (N=564.308; 9 studier) og en metaanalyse af studier hvor cyklusnummer ikke var specificeret RR=0,86 (0,83 – 0,89); (N=33.823; 4 studier).⁷

Denne metaanalyse, som er den største publicerede indtil videre, inkluderede i alt 21 studier, men eventuelle confoundere såsom alder, paritet, rygning, etnicitet og mandlig overvægt blev der ikke taget højde for.

Frysebehandling

Et kinesisk kohortestudie, der inkluderede 22.043 frysebehandlinger, fandt en reduceret LBR hos svært overvægtige sammenlignet med normalvægtige (aOR=0,70; 95% CI: 0,62-0,80), hvilket var en reduktion fra 46,7% til 38,3 %. Der blev justeret for bl.a. alder, diagnose, protokolvalg og antal embryoner transfereret. For at skelne mellem effekten af overvægt og PCOS inkluderede studiet en subgruppeanalyse på PCOS-patienter og dette ændrede ikke resultatet (2b).⁸ I et andet kinesisk kohortestudie, der udelukkende inkluderede PCOS-patienter behandlet efter en freeze-all strategi, var LBR også signifikant reduceret i gruppen af svært overvægtige aOR=0,66 (0,48 – 0,92); (n=3.079) der blev justeret for alder, protokol o.a. (2b).⁹

Modsat fandt Prost et al. ingen signifikant reduceret LBR hos svært overvægtige sammenlignet med normalvægtige OR=0,92 (0,61 – 1,38); (n=1.415).¹⁰ Studierne var heterogene med henblik på etnicitet, men ens for dem alle var, at andelen af svært overvægtige var lille sammenlignet med andelen af normal vægtige. Flere studier viser at overvægtige generelt har lavere serum progesteron niveauer, hvilket er kendt for at reducere fødselsraten og som kan være en del af forklaringen på den lavere LBR (2b).^{11, 12, 13}

Oocyt-donationsbehandling

Provost et al. fandt i et kohortestudie, at LBR efter oocytdonation var reduceret hos svært overvægtige recipienter sammenlignet med normalvægtige aOR=0,64 (0,51 – 0,81); (n=22.317) der blev justeret for alder, antal embryoner transfereret o.a. (2b).¹⁴ Sermondale et al. inkluderede Provost studiet og endnu et mindre studie i en metaanalyse af donorbehandlinger og fandt også en reduceret LBR hos svært overvægtige recipienter sammenlignet med normalvægtige RR=0,81 (0,68 – 0,94); (n=22.645) (2a).⁷

Aneuplodirate

To kohortestudier, der inkluderede henholdsvis 1.750 og 453 cycli med PGT-A diagnostik fandt, at aneuploidi raten ikke var øget hos svært overvægtige sammenlignet med normalvægtige. De rapporterede henholdsvis aRR=1,06 (0,94 – 1,20)¹⁵ og aOR=1,16 (0,85 – 1,59)¹⁶, når der blev korrigeret for alder (2b).

Bellver et al. konkluderede efter undersøgelse af 17.848 embryoner, at blastoleringen og morphokinetiken ikke var påvirket hos kvinder med høj BMI sammenlignet med normal BMI (2b).¹⁷

Konklusion

Kvinder med højt BMI har lavere LBR ved IVF/ICSI, frysebehandling og ægdonation sammenlignet med normalvægtige og effekten stiger med stigende BMI. Det ser ikke ud til at højt BMI påvirker aneplodiraten eller ægdudviklingen.

Referencer

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, Karbaat 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. Sermondade N, Huberlant S, Bourhis-Lefebvre, Arbo E, Gallot V, Columbani M, Fréour T: Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis. *Human Reprod update* 2019, 25(4):439-451.
8. Zhang J, Liu H, Mao X, Chen Q, Fan Y, Xiao Y. Effect of body mass index on pregnancy outcomes in a freeze-all policy: an analysis of 22,043 first autologous frozen-thawed embryo transfer cycles in China. *BMC Medicine* 2019, 17:114.
9. Qui M, Tao Y, Kuang Y, Wang Y. Effect of body mass index on pregnancy outcomes with the freeze-all strategy in women with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril.* 2019, 112(6):1172-1179.

10. Prost E, Reignier A, Leperlier F, Caillet P, Barrière P, Fréour T et al. Female obesity does not impact live birth rate after frozen-thawed blastocyst transfer. *Human Reprod.* 2020, 35(4):859-865.
11. Bellver J, Rodríguez-Varela C, Brandao P, Labarta E. Serum progesterone concentrations are reduced in obese women on the day of embryo transfer. *RBMO.* 2022, 45(4):679-687.
12. Whynott RM, Summer KM, Jakubiak M, Van Voorhis BJ, Mejia RB. The effect of weight and body mass index on serum progesterone values and live birth rate in cryopreserved in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 2021, 2(2):195-200.
13. González-Foruria I, Gaggiotti-Marre S, Álvarez M, Martínez F, García S, Rodríguez I et al. Factors associated with serum progesterone concentrations the day before cryopreserved embryo transfer in artificial cycles. *Reprod Biomed Online.* 2020, 40(6):797-804.
14. Provost MP, Acharya KS, Acharya CR, Yeh JS, Steward RG, Eaton JL et al. Pregnancy outcomes decline with increasing recipient body mass index: an analysis of 22,317 fresh donor/recipient cycles from the 2008–2010 Society for Assisted Reproductive Technology Clinic. *Fertil Steril.* 2016, 105(2):363-368.
15. Stovezky YR, Romanski PA, Bortoletto P, Spandorfer SD. Body mass index is not associated with embryo ploidy in patients undergoing in vitro fertilization with preimplantation genetic testing. *Fertil Steril.* 2021, 116(2):388-395.
16. Hughes LM, McQueen DB, Jungheim ES, Merrion K, Boots CE. Maternal body mass index is not associated with increased rates of maternal embryonic aneuploidy. *Fertil Steril.* 2022, 117(4):783-788.
17. Bellver J, Brandao P, Alegre L, Meseguer M. Blastocyst formation is similar in obese and normal weight women: amorphokinetic study. *Human Reprod.* 2021,36(12):3062-3073.
18. Vitek WS, Hoeger KM. Worth the wait? Preconception weight reduction in women and men with obesity and infertility: a narrative review. *Fertil Steril.* 2022, 118(3):447-455.
19. Einarsson S, Bergh C, Friberg B, Pinborg A, Klajnbard A, Karlström P et al. Weight reduction intervention for obese infertile women prior to IVF: a randomized controlled trial. *Human Reprod.* 2017.32(8):1621-1630
20. Kluge L, Bergh C, Einarsson S, Pinborg A, Englund ALM, Thurin-Kjellberg A. Cumulative live birth rates after weight reduction in obese women scheduled for IVF: follow-up of a randomized controlled trial. *Human Reprod Open.* 2019, 10(4)

PICO-spørgsmål 3 – Kvinders overvægt og graviditetskomplikationer

Hvilken mulig effekt har overvægt og svært overvægt på risikoen for graviditetskomplikationer?

P: Overvægtige og svært overvægtige gravide kvinder

I: Overvægt og svært overvægt

C: Normalvægtige gravide kvinder

O: Primære udfald: Graviditetstab, gestationel diabetes mellitus (GDM), præeklamsi (PE) og dødfødsel.

Resumé af evidens

1	Der er evidens for, at overvægt øger risikoen for graviditetskomplikationer som graviditetstab, GDM og PE.	2a
2	Der er evidens for, at overvægt øger risikoen for dødfødsel	2a
3	Der er evidens for, at overvægt øger risikoen for venøs tromboembolisk episode hos gravide	2b/3b
4	Det er ikke evidens for, at ART er en selvstændig risikofaktor for graviditetskomplikationer (graviditetstab, GDM, PE eller dødfødsel) hos overvægtige	2b

Klinisk rekommandation

1	Kvinder i fertilitetsbehandling bør informeres om, at risikoen for graviditetskomplikationer i form af graviditetstab, GDM og PE, tromboemboli og dødfødsel øges med stigende BMI over 25	B
2	Kvinder bør informeres om, at ART ikke selvstændigt ser ud til at øge risikoen for graviditetskomplikationer hos overvægtige.	B
3	Kvinder bør informeres om, at der formentlig er en øget risiko for tromboemboli ved IVF-graviditeter hos overvægtige	B

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 andet¹. Der ses en lineær association mellem maternel BMI og graviditetskomplikationer og deraf afledte øgede udgifter for samfundet.²⁻⁴

Spontan abort

Risikoen for spontan abort er øget ved overvægt/svær overvægt. En metaanalyse, der inkluderede kvinder med spontant opnåede graviditeter viste, at overvægt har en OR på 1,31 (1,18-1,46); (N=28.538; 6 studier) for spontan abort i forhold til normalvægtige kvinder (2a).⁵

ART, BMI og spontan abort:

I en metaanalyse af Masheshwari et al. fandt man, at IVF- gravide med BMI >25 havde en OR på 1,33 (1,06-1,68); (N=6339; 10 studier) for spontan abort sammenlignet med normalvægtige, OR steg til 1,53 (1,27-1,84); (N=5896; 8 studier) ved BMI >30 (2a).⁶ Denne analyse er dog behæftet med stor usikkerhed grundet, bl.a. forskellig definition af spontan abort samt forskellige inklusionskriterier.

Tilsvarende så man i subgruppeanalyser i en metaanalyse af Rittenberg et al. en signifikant øget risiko for spontan abort hos IVF-gravide ved moderat overvægt sammenlignet med normalvægtige IVF-gravide; RR 1,23 (1,12–1,34); (N=9402; 13 studier). Der var ingen signifikant heterogenitet studierne mellem ($I^2 = 19\%$). Risikoen for spontan abort var stigende med stigende overvægt. De svært overvægtige havde en RR på 1,43 (1,22–1,67); (N=10404; 13 studier). Der var moderat men ikke signifikant heterogenitet ($I^2=40,5\%$) (2a).⁷

Præeklamsi (PE)

Præeklamsi er hypertension, BT => 140/90 efter 20 gestationsuger, ledsaget af proteinuri og/eller subjektive symptomer, biokemisk påvirkning, placentainsufficiens (væksthæmmet foster). PE ses i ca. 2-3 % af alle graviditeter og er hyppigere hos førstegangsfødende. PE medfører øget morbiditet hos kvinden og fostret og er en af hovedårsagerne til maternal død. PE kan føre til to livstruende tilstande: Eklamsi og HELLP-syndrom, som i nogle tilfælde medføre dødelig udgang for mor og barn. PE kan også medføre neonatale komplikationer som præterm fødsel, væksthæmning og i værste fald perinatal død.⁸

I en stor metaanalyse af Vats et al fra 2021, hvor man inkluderede 20.328.777 gravide kvinder, så man en signifikant stigende risiko for PE ved stigende vægt. OR 1,89 (1,74 – 2,05); (n=28 studier) ved overvægt og OR 3,57 (3,29 – 3,87); (n=32 studier) ved svær overvægt (2a).⁹ Begge disse subgruppeanalyser havde en høj grad af heterogenitet på hhv ($I^2= 84$ og 87%).

ART, BMI og præeklamsi:

I en metaanalyse 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, PE, eklamsi med OR på hhv 1,49 (1,39-1,59); (N=16923;15 studier) (2a).¹⁰ Dette studie så dog ikke specifikt på effekt af BMI.

Et slovensk kohortestudie, med 271.913 singleton graviditeter (265.885 spontane og 6028 IVF-graviditeter), undersøgte effekten af præ-gravid BMI på perinatal outcome i singleton IVF-graviditeter. Det viste at risikoen for PE øges med stigende BMI ved såvel spontane som IVF-graviditeter. OR 2,2 (1,7-2,9); (n=1167) ved moderat overvægt og OR 4,4 (3,3-5,8); (n=602) ved

svær overvægt, sammenlignet med normalvægtige IVF-gravide. Til sammenligning var disse tal hhv 2,3 (2,2-2,5); (n=47357) og 6,3 (6,0-6,6); (n=21779) hos overvægtige spontant gravide (2b).¹¹ Machtinger et al. viste i sit kohortestudie fra 2015, der inkluderede 1635 kvinder, at der ikke var signifikant forskel på risikoen for PE hos overvægtige eller svært overvægtige IVF-gravide sammenlignet med samme vægtgrupper blandt spontant gravide. OR for overvægtige IVF gravide vs. overvægtige spontant gravide 0,51 (0,15-1,72); (N=1635), OR for svært overvægtige IVF-gravide vs. overvægtige spontant gravide 0,38 (0,13-1,14); (N=1635) (2b).¹²

Frankenthal et al. viste samme øgede risiko for hypertension i graviditeten (inkl. både PE og gestationel hypertension), i deres studie der sammenlignede 504 gravide efter ART med 554 spontant gravide. Ved overvægt var OR 1,53 (0,87–2,69) og svær overvægt OR 2,16 (1,16–4,03) men ingen signifikant forskel mellem IVF-gravide og spontant gravide OR 1,61 (1,00–2,59) (2b).¹³ Et Canadisk kohortestudie, der inkluderede 10.013 singleton-gravide (450 ART og 9563 spontane graviditeter) fandt, at svært overvægtige IVF-gravide havde en betragtelig højere risiko for PE end ikke-overvægtige spontant gravide med OR på 6,7 (3,3-13,8). IVF i sig selv øgede ikke risikoen for PE, OR 1,3 (0,8-2,0); (n=512) (2b).¹⁴

Et senere kohortestudie fra samme gruppe med 114.409 singleton-graviditeter, viste lignende resultater, aRR for PE hos overvægtige (BMI =>25) IVF-gravide var 1,91 (1,14-3,19); (n=1596) og aRR for PE hos overvægtige (BMI =>25) non-IVF-gravide var 2,18 (1,99-2,39); (n=112.813) (2b).¹⁵

Gestationel diabetes mellitus (GDM)

Gestationel diabetes mellitus (GDM) defineres som nedsat glukose tolerance, der debuterer i graviditeten eller først bliver erkendt i denne. I Danmark er det diagnostiske kriteret blod-glukose på = eller > 9,0 mmol/l 2 timer efter indtag af 75 g oral glukose (Oral glukosetolerance test (OGTT)). Evt faste-blodglukose over 5,1 mmol/l. Internationalt har WHO fremsat forslag om en cutoff-værdi på 8,5 mmol/L, som de fleste internationale studier forholder sig til.

GDM opstår i 3-4 % af alle graviditeter og medfører øget risiko for bl.a. PE, præterm fødsel, sectio, makrosomi og diabetes senere i livet.¹⁶

En stor metaanalyse med poolede data fra 86 internationale studier der inkluderede ca. 20,3 millioner gravide kvinder, (inkluderet et stort dansk populationsbaseret kohortestudie)²⁰, fandt en lineær sammenhæng mellem stigende BMI og risikoen for GDM. Risikoen er øget allerede fra overvægt (BMI>25) OR 2,10 (1,89-2,33); (32 studier) og stiger til OR 4,10 (3,50-4,80); (36 studier) (2a).⁹ Det er ikke angivet cutoff-værdi for blodglukoseniveau efter OGTT.

ART, BMI og getationel diabetes mellitus

Et slovenskt kohortestudie med 271.913 singleton graviditeter, undersøgte effekten af præ-gravid BMI på GDM i singleton IVF-graviditeter. Det viste en OR på 2,2 (1,7-2,7); (n=147) ved overvægt og OR på 5,4 (4,3-6,7); (n=153) ved svær overvægt hos IVF-gravide. Til sammenligning var OR hhv 2,2 (2,1 – 2,3); (n=3255) og 4,6 (4,4-4,8); (n=2921) for udvikling af GDM hos overvægtige og svært overvægtige spontant gravide (2b).¹¹ Konfidensintervallerne mellem IVF- og non-IVF-vægtgrupperne overlapper, må man antage, at IVF i sig selv ikke giver øget risiko for GDM hos overvægtige.

Machtinger et al., viste i sit kohortestudie fra 2015, med 1635 singleton-graviditeter fordelt på 464 via ART og 1171 spontane, at der ikke var signifikant forskel på risikoen for GDM hos overvægtige eller svært overvægtige IVF-gravide sammenlignet med samme vægtgrupper blandt spontant gravide. OR for overvægtige IVF gravide vs. overvægtige spontant gravide 0,96 (0,31 – 2,96); (N=1635), OR for svært overvægtige IVF-gravide vs. overvægtige spontant gravide 0,98 (0,41 – 2,33); (N=1635) (2b).¹²

Et Israelsk kohortestudie med 1058 gravide, fordelt på 504 IVF-gravide og 554 spontant gravide, viste samme øgede risiko for GDM ved overvægt OR 2,32 (1,41–3,80) og svær overvægt OR 2,89 (1,61–5,17), men ingen signifikant forskel mellem IVF-gravide og spontant gravide OR 1,10 (0,71–1,69) (2b).¹³

Dayan et al., der inkluderede 114.409 graviditeter i sit kohortestudie, viste øget risiko for GDM hos overvægtige (BMI=>25) IVF-gravide; OR 2,07 (1,55-2,75); (n=1596). OR for GDM hos overvægtige (BMI=>25) non-IVF-gravide var 2,14 (2,04 – 2,25), hvorfor man ikke kan konkludere, at IVF i sig selv øger risikoen for GDM hos overvægtige (2b).¹⁵

Et kinesisk studie fra 2022 fandt en lineær dosis-respons-effekt mellem præ-gravid BMI og GDM efter ART, hvor én enhed BMI-øgning var forbundet med en 15% øget risiko for GDM; OR 1,15 (1,08-1,22); (N=6598) (2b).¹⁷ Forfatterne konkluderer, at deres fund er konsistent med tal fra andre studier lavet på overvægtige spontant gravide kvinder, og at man derfor ikke fandt at ART i sig selv øget risikoen for GDM hos overvægtige.

Tromboemboliske episoder

VTE (venøse tromboembolier) er en mindre hyppig, men alvorlig, komplikation i graviditeten og forekommer i ca 1/1000 graviditeter. Både svær overvægt og graviditet er kendte risikofaktorer for tromboemboliske episoder og det er forventeligt, at risikoen vil være synergistisk. Dyb venøs trombose kan kompliceres af lungeemboli (LE) eller posttrombotisk syndrom. LE kan kompliceres af store lungeinfarkter og være fatal.¹⁸

I et dansk populationsbaseret case-kontrol-studie fandt man en øget risiko for VTE hos gravide med BMI >30, OR 5,3 (2,1-13,5); (n=129 cases/258 kontroller). Risikoen var øget både under graviditet og i puerperiet med højest risiko under graviditeten. Svær overvægt var også associeret med øget risiko for LE, OR 14,9 (3,0-74,8) (n=129 cases / 258 kontroller) (3b).¹⁹

I et stort dansk populationsbaseret kohortestudie med 369.347 kvinder, fandt man en øget risiko for tromboser hos overvægtige OR 1,59 (1,19-2,13), men ikke hos svært overvægt kl.I; OR 1,00 (0,60-1,68), og svært overvægt kl. II; OR 0,97 (0,48-1,98) (2b).²⁰ Forfatterne forklarer dette med udbredt brug af profylaktisk antikoagulationsbehandling til svært overvægtige og immobile gravide i Danmark.

Blondom et al., viste i et andet case-kontrol-studie, at risikoen for tromboembolisk episode i puerperiet var stigende i takt med stigende BMI således, at kvinder med prægravid overvægt havde en OR på 1,5 (1,0-2,0); (n=289 cases / 4208 kontroller) for udvikling af VTE i forhold til normalvægtige, og prægravid svært overvægtige en OR på 1,8 (1,1-2,9); (n=289 cases / 4208 kontroller). Ved ekstrem overvægt (BMI= eller >40) var OR 4,0 (2,7-6,3); (n=289 cases / 4208 kontroller) (3b).²¹

ART, BMI og venøse tromboembolier:

Et norsk case-kontrol-studie med 1497 gravide (268 cases og 1229 kontroller), viste at IVF-gravide formentlig har større risiko for antepartal venøs tromboemboli sammenlignet med spontant gravide. aOR IVF-gravide_(singleton) 4,3 (2,0–9,4), aOR IVF-gravide_(gemelli) 6,6 (2,1–21,0) (3b).²² Samme studie ser også en øget OR fra antepartal VTE ved overvægt 1,8 (1,3–2,4), men om der er en synergistisk effekt af ART på denne risiko er ikke undersøgt.

Dødfødsel

Dødfødsel er den mest alvorlige neonatale komplikation. Denne guideline omhandler intrauterin fosterdød (Foetus mors) samt intrapartal fosterdød.

Vats et al. viste i sin metaanalyse med ca. 20,3 millioner gravide, at risikoen for dødfødsel øges med stigende BMI. For overvægtige var den poolede OR 1,23 (1,12–1,36); (15 studier, n=?) og for de svært overvægtige var OR steget til 1,54 (1,35–1,75); (18 studier (2a)).⁹ Betegnelsen ”dødfødsel” inkluderede både intrauterin fosterdød efter GA 20, men også ikke videre specificerede dødsfald. En anden metaanalyse af Aune et al. med totalt 38 kohortestudier, viste at en stigning på 5 BMI-enheder signifikant øgede risikoen for intrauterin fosterdød RR 1,24 (1,18–1,30); (n=16274; 18 studier). Denne sammenhæng blev ikke set for intrapartal fosterdød; RR 0,90 (0,76–1,06); (n=396; 2 studier) (2a).²³ Forfatterne forklarer dette med, at der ved antepartal død findes confounders bl.a. i form af socioøkonomisk status som risikofaktor for ikke at reagere/søge eller have mulighed for

lægeassistance. Ved sidstnævnte, intrapartal død, kan en forklaring være, at der under fødslen bliver handlet ved tegn på komplikationer.

ART, BMI og dødfødsel:

Lucovnik et al, et slovensk kohortestudie med 271.913 singleton-graviditeter (6028 efter IVF, 1093 efter ovulationsinduktion og 265885 efter spontan konception), kunne ikke vise en signifikant sammenhæng mellem IVF, overvægt og dødfødsel, sammenlignet med spontant gravide overvægtige. OR for hhv overvægtige IVF-gravide 0,5 (0,2–1,4); (n=6) og svært overvægtige 0,5 (0,2–1,6); (n=4), og OR for hhv overvægtige non-IVF-gravide 1,0 (0,9–1,2); (n=240) og OR for svært overvægtige non IVF-gravide 1,3 (1,1–1,6); (n=149) (2b).¹¹

Konklusion

Der er en signifikant øget risiko for graviditetskomplikationer såsom spontan abort, PE, gestationel diabetes mellitus, venøs tromboemboli og intrauterin fosterdød ved BMI => 25. Denne risiko øges ved stigende BMI. Der er kun set en mulig øget risiko for VTE hos overvægtige IVF-gravide. Der er en øget risiko for ovennævnte graviditetskomplikationer hos overvægtige, som er gravide efter ART sammenlignet med spontant gravide overvægtige.

Referencer

1. Gribsholt SB, Bruun JM. Epidemiological aspects of obesity and the metabolic syndrome. *Ugeskr Laeger*. 2022 Oct 17;184(42):V03220216. Danish. PMID: 36305258.
2. Lisonkova S, Muraca GM, Potts J, Liauw J, Chan WS, Skoll A, Lim KI. Association Between Prepregnancy Body Mass Index and Severe Maternal Morbidity. *JAMA*. 2017 Nov 14;318(18):1777-1786. doi: 10.1001/jama.2017.16191. PMID: 29136442; PMCID: PMC5820710.
3. Frey HA, Ashmead R, Farmer A, Kim YH, Shellhaas C, Oza-Frank R, Jackson RD, Costantine MM, Lynch CD. Association of Prepregnancy Body Mass Index With Risk of Severe Maternal Morbidity and Mortality Among Medicaid Beneficiaries. *JAMA Netw Open*. 2022 Jun 1;5(6):e2218986. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.18986. PMID: 35763297; PMCID: PMC9240907.
4. D'Souza R, Horyn I, Pavalagantharajah S, Zaffar N, Jacob C-E. Maternal body mass index and pregnancy outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2019;1(4):100041.
5. Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med* 2011;29:507-13.
6. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology—a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2007 Sep-Oct;13(5):433-44. doi: 10.1093/humupd/dmm017. Epub 2007 Jun 21. PMID: 17584821.
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. *Reprod Biomed Online*. 2011 Oct;23(4):421-39. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.06.018. Epub 2011 Jul 28. PMID: 21885344.

8. Sundhed.dk ”Præeklampi” (Søgedato: 15.11.22)
9. Vats H, Saxena R, Sachdeva MP, Walia GK, Gupta V. Impact of maternal pre- pregnancy body mass index on maternal, fetal and neonatal adverse outcomes in the worldwide populations: a systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract* 2021;15:536-45.
10. 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 Sep-Oct;18(5):485-503. doi: 10.1093/humupd/dms018. Epub 2012 May 19. PMID: 22611174.
11. Lucovnik M, Blickstein I, Mirkovic T, Verdenik I, Bricelj K, Vidmar Simic M, et al. Effect of pre-gravid body mass index on outcomes of pregnancies following in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet*. 2018 Jul;35(7):1309-1315. doi: 10.1007/s10815-018-1193-6. Epub 2018 May 19. PMID: 29779144; PMCID: PMC6063816.
12. Machtiger R, Zera C, Racowsky C, Missmer S, Gargiulo A, Schiff E, et al. The effect of mode of conception on obstetrical outcomes differs by body mass index. *Reprod Biomed Online*. 2015 Oct;31(4):531-7. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.06.016. Epub 2015 Jul 8. PMID: 26283015.
13. Frankenthal D, Hirsh-Yechezkel G, Boyko V, Orvieto R, Ron-El R, Lerner-Geva L, et al. The Effect of Body Mass Index (BMI) and Gestational Weight Gain on Adverse Obstetrical Outcomes in Pregnancies Following Assisted Reproductive Technology as Compared to Spontaneously Conceived Pregnancies. *Obes Res Clin Pract* (2019) 13:150–5. doi: 10.1016/j.orcp.2018.11.239
14. Dayan, N., Pilote, L., Opatrny, L., Basso, O., Messerlian, C., El-Messidi, A. Et al. (2015), Combined impact of high body mass index and in vitro fertilization on preeclampsia risk: A hospital-based cohort study. *Obesity*, 23: 200-206. <https://doi.org/10.1002/oby.20896>
15. Dayan N, Fell DB, Guo Y, Wang H, Velez MP, Spitzer K, Laskin CA. Severe maternal morbidity in women with high BMI in IVF and unassisted singleton pregnancies. *Hum Reprod*. 2018 Aug 1;33(8):1548-1556. doi: 10.1093/humrep/dey224. PMID: 29982477.
16. www.Sundhed.dk ”Gestationel diabetes” (Søgedato 15.11.22)
17. Xiong Y, Wang J, Qi Y, Liu C, Li M, Yao G, et al. Dose-response association between maternal pre-pregnancy bodyweight and gestational diabetes mellitus following ART treatment: a population-based cohort study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022 Jun 22;20(1):92. doi: 10.1186/s12958-022-00964-9. PMID: 35733199; PMCID: PMC9215080.
18. Sundhed.dk ”Tromboemboli under fødsel” (Søgedato: 15.11.22)
19. 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. doi: 10.1016/j.thromres.2006.12.003. Epub 2007 Jan 25. PMID: 17257657.
20. Ovesen P, Rasmussen S, Kesmodel U. Effect of prepregnancy maternal overweight and obesity on pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2011 Aug;118(2 Pt 1):305-312. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182245d49. PMID: 21775846.
21. Blondon M, Harrington LB, Boehlen F, Robert-Ebadi H, Righini M, Smith NL. Pre-pregnancy BMI, delivery BMI, gestational weight gain and the risk of postpartum venous thrombosis. *Thromb Res* 2016;145:151-6.
22. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost*. 2008 Jun;6(6):905-12. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02961.x. Epub 2008 Mar 21. PMID: 18363820.

23. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Maternal Body Mass Index and the Risk of Fetal Death, Stillbirth, and Infant Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2014;311(15):1536–1546. doi:10.1001/jama.2014.2269

PICO-spørgsmål 4 – Kvindelig overvægt og fødselskomplikationer

Hvilken mulig effekt har overvægt og svær overvægt på risikoen for fødselskomplikationer?

P: Overvægtige og svært overvægtige gravide kvinder

I: Overvægt og svær overvægt

C: Normalvægtige gravide kvinder

O: Primære udfald: skulderdystoci, instrumentel forløsning og kejsersnit

Resume af evidens

1	Der er evidens for, at overvægt øger risikoen for fødselskomplikationer som skulderdystoci, instrumentel forløsning og sectio	2a
2	Der er evidens for, at risikoen for fødselskomplikationer stiger ved stigende BMI over 25.	2a
3	Det er ikke evidens for, at ART er en selvstændig risikofaktor for fødselskomplikationer hos overvægtige.	2b

Klinisk rekommendation

1	Kvinder i fertilitetsbehandling bør informeres om, at fødselskomplikationer i form af fastsiddende skulder, instrumentel forløsning og kejsersnit øges med stigende BMI over 25.	B
2	Kvinder i fertilitetsbehandling bør informeres om, at den øgede risiko for fødselskomplikationer ved prægravid overvægt ikke øges ved ART.	B

Baggrund

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 I denne guideline er der fokuseret på instrumentel forløsning, skulderdystoci og kejsersnit.

Skulderdystoci og macrosomi/Large for Gestational Age (LGA)

Flere studier tyder på stigende tendens til macrosomi ved stigende BMI. Macrosomi og barn med LGA kan vanskeliggøre vaginal fødsel samt medføre øget risiko for fødselsskader hos både mor og det nyfødte barn. Derudover ses øget risiko for skulderdystosi.² En af mekanismerne bag dette er formentlig en større mængde bløddelsvæv inde i bækkenet, der kan indsnævre fødselskanalen og komplicere fødslen for børn med makrosomi/LGA.³ Der findes i litteraturen forskellige definitioner af macrosomi skiftende mellem fødselsvægt over 4000g - 4500g, i Danmark defineret som fødselsvægt over 4500g. LGA defineres som et foster større end forventet ift gestationsalder; $\geq +2$ standarddeviationer (fostervægt $\geq + 22\%$) ved den givne gestationsalder.⁴

Vats et al har i sin metaanalyse med 87 studier og over 20,3 millioner gravide vist en øget risiko for macrosomi med stigende BMI. OR for overvægtige var 1,66 (1,57-1,76); (n=27 studier) og for svært overvægtige 2,28 (2,15-2,41); (33 studier). OR for at få et barn som var LGA var sammenlignelig mellem de to grupper; 1,67 (1,58-1,77); (31 studier) for overvægtige vs. normalvægtige og 2,36 (2,17-2,56); (30 studier) for svært overvægtige vs. normalvægtige (2a).⁵ Heterogeneciteten mellem studierne var i begge analyser over 88%.

En anden metaanalyse fra 2017 med over 2,1 millioner gravide fordelt på 20 studier, undersøgte effekten af maternel overvægt og risiko for skulderdystoci. I 16 studier fandt man en signifikant højere risiko for skulderdystoci for kvinder med BMI >35 . Den samlede RR var 1,63 (1,33–1,99). For de forskellige vægtgrupper kunne man se en stigende risiko ved stigende vægt. For svær overvægt klasse I vs. normalvægtige var der en RR på 1,29 (1,06–1,57). For svær overvægt klasse II vs normalvægtige var RR 1,94 (1,26–2,98) og svær overvægt klasse III vs. Normalvægtige RR 2,47 (1,59–3,93) (2a).⁶

Sectio og instrumental forløsning

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.^{7,8} På denne baggrund tilbydes alle overvægtige gravide med prægravid BMI > 35 i Danmark, en tilvækstscanning af fosteret i GA 37, tilbud om tidlig anlæggelse af epidural og igangsættelse af fødsel fra GA 41+0.

I en metaanalyse af Heslehurst et al. med 45 inkluderede studier og over 1,6 millioner gravide, undersøgte man sammenhængen mellem maternel BMI og forskellige graviditets-, fødsels- og neonatale komplikationer. De fandt, at overvægtige har dobbelt så stor risiko for at få et kejsersnit

end normalvægtige, og der er en dosis-responsammenhæng. For kejsersnit generelt var OR for overvægtige vs. Normalvægtige 1,48 (1,39 –1,58); (14 studier), for svært overvægtige vs. Normalvægtige var OR 2,00 (1,87–2,15); (16 studier) og for svært overvægtige klasse III vs. Normalvægtige var OR 1,43 (1,35–1,52); (6 studier). Fordelt på elektivt vs. Akut sectio for overvægtige gravide var der ikke en signifikant øget risiko for elektivt sectio, men en signifikant øget risiko for akut sectio OR hhv. 1,24 (0,90 –1,71); (3 studier) og 1,63 (1,40 –1,89); (6 studier) (2a).⁹

Vats et al, fra 2021 med ca. 20,3 millioner gravide fra 87 studier, undersøgte også risiko for fødselskomplikationer ved overvægt, og fandt ligeledes, at risikoen for forløsning ved sectio generelt steg ved stigende vægt. OR for overvægtige sammenlignet med normalvægtige var 1,40 (1,36–1,43); (35 studier) og OR for svært overvægtige: OR 1,98 (1,85–2,11); (40 studier). I studier, der specifikt skelnede mellem elektivt og akut sectio, kunne man se samme trend; hhv OR 1,19 (1,11–1,27); (10 studier) for overvægtige og OR 1,52 (1,29–1,79); (10 studie) for svært overvægtige sammenlignet med normalvægtige. For akut sectio var OR for overvægtige 1,29, (1,16–1,44); (11 studier), og for svært overvægtige 1,74 (1,60–1,89); (11 studier) (2a).⁵ Det skal nævnes, at i samtlige analyser, var heterogeniciteten mellem studierne meget høj ($I^2 > 86\%$). Metaanalysen af Heslehust et al. viste også en øget risiko for instrumentel forløsning hos de svært overvægtige i forhold til normalvægtige OR 1,70 (1,13–1,2); (4 studier). Til sammenligning var OR for instrumentel forløsning hos de overvægtige vs. normalvægtige 0,77 (0,67–0,89); (3 studier) (2a).⁹

ART, BMI og sectio

Dayan er al., undersøgte i deres kohortestudie med 114.409 graviditeter obstetriske komplikationer hos overvægtige gravide i forhold til konceptions måde, og fandt en højere relativ risiko for sectio hos overvægtige non-IVF-gravide (2b).¹⁰ RR for overvægtige IVF-gravide (BMI =>25) 1,14 (1,01–1,27); (n=1596) sammenlignet med RR for overvægtige non-IVF-gravide (BMI =>25) 1,36 (1,34–1,39); (n=112813).

Lucovnik et al., undersøgte effekten af præ-gravid BMI på perinatalt outcome i 271.913 singleton IVF-graviditeter (2b).¹¹ De fandt, at risikoen for kejsersnit var signifikant øget hos de overvægtige og svært overvægtige, både i IVF og non-IVF-gruppen. OR for overvægtige IVF-gravide var 1,4 (1,3–1,7); (n=1167) og svært overvægtige IVF-gravide 1,7 (1,4–2,0); (n=602) sammenlignet med OR for overvægtige non-IVF-gravide 1,4 (1,4–1,4); (n=47.357) og svært overvægtige non-IVF-gravide 2,0 (1,9–2,1); (n=21.779). Ved sammenligning af OR for IVF- og non-IVF-gravide er der

ikke signifikant forskel, og der er derfor ikke belæg for, at IVF i sig selv er en selvstændig risikofaktor for sectio ved overvægt.

Konklusion

Der er evidens for, at overvægtige har øget risiko for fødselskomplikationer såsom makrosomi/LGA og skulderdystoci, samt sectio. Denne risiko stiger ved stigende BMI. Der kan være øget risiko for instrumental forløsning hos de svært overvægtige. Der er ikke evidens for, at denne risiko stiger hos overvægtige gravide efter ART-behandling.

Referencer

1. Usha Kiran TS, Hemmadi S, Bethel J, Evans J. Outcome of pregnancy in a woman with an increased body mass index. *BJOG*. 2005 Jun;112(6):768-72. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00546.x. PMID: 15924535.
2. Ovesen PG, Jensen DM. *Maternal Obesity and pregnancy*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012. Kap 11
3. Creanga AA, Catalano PM, Bateman BT. Obesity in Pregnancy. *N Engl J Med*. 2022 Jul 21;387(3):248-259. doi: 10.1056/NEJMra1801040. PMID: 35857661.
4. Sundhed.dk – Fostervægt og vægtafvigelse. (opslag d. 22.11.22)
5. Vats H, Saxena R, Sachdeva MP, Walia GK, Gupta V. Impact of maternal pre-pregnancy body mass index on maternal, fetal and neonatal adverse outcomes in the worldwide populations: A systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2021 Nov-Dec;15(6):536-545. doi: 10.1016/j.orcp.2021.10.005. Epub 2021 Nov 12. PMID: 34782256.
6. Zhang C, Wu Y, Li S, Zhang D. Maternal prepregnancy obesity and the risk of shoulder dystocia: a meta-analysis. *BJOG*. 2018 Mar;125(4):407-413. doi: 10.1111/1471-0528.14841. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28766922.
7. 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.
8. 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.
9. Heslehurst N, Simpson H, Ells LJ, et al. The impact of maternal BMI status on pregnancy outcomes with immediate short- term obstetric resource implications: a meta-analysis. *Obes Rev* 2008;9:635-83
10. Dayan N, Fell DB, Guo Y, Wang H, Velez MP, Spitzer K, Laskin CA. Severe maternal morbidity in women with high BMI in IVF and unassisted singleton pregnancies. *Hum Reprod*. 2018 Aug 1;33(8):1548-1556. doi: 10.1093/humrep/dey224. PMID: 29982477.
11. Lucovnik M, Blickstein I, Mirkovic T, Verdenik I, Bricelj K, Vidmar Simic M, Tul N, Trojner Bregar A. Effect of pre-gravid body mass index on outcomes of pregnancies following in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet*. 2018 Jul;35(7):1309-1315. doi: 10.1007/s10815-018-1193-6. Epub 2018 May 19. PMID: 29779144; PMCID: PMC6063816.

PICO-spørgsmål 5 – Kvinders overvægt og børnenes senere helbred

Hvilken mulig effekt har overvægt og svær overvægt på børnenes senere helbred?

P: overvægtige og svært overvægtige gravide kvinder

I: Overvægt og svær overvægt

C: Normalvægtige gravide kvinder

O: Fx Misdannelser, neonatale komplikationer, vækst, DM respiratoriske sygdomme

Resume af evidens

1	Børn født af overvægtige mødre har større risiko for selv at blive overvægtige	2b
2	Børn født af overvægtige mødre har større risiko for misdannelser	2a
3	Børn født af overvægtige mødre har større risiko for respirationssygdomme	2b
4	Børn født af overvægtige mødre har større risiko for nedsat kognitiv funktion	2a
5	Overvægtige mødre har en øget risiko for spædbørnsdødelighed	2b

Kliniske rekommandationer

1	Kvinder i fertilitetsbehandling bør informeres om, at der er øget risiko for misdannelser hos børnene (bl.a. neuralrørsdefekter, hjertemisdannelser og læbe/ganespalte) ved stigende maternelt BMI over 25	B
2	Kvinder i fertilitetsbehandling bør informeres om, at der er øget risiko for hjertekar- og respirationssygdomme hos børnene ved maternelt BMI over 35 kg/m ²	B
3	Kvinder i fertilitetsbehandling bør informeres om, at der er øget risiko for påvirket neuro-psykologisk udvikling (skizofreni, ADHD, nedsat indlæring, nedsat IQ og følelsesmæssige problemer) hos børnene ved stigende maternelt BMI over 25	B
4	Kvinder i fertilitetsbehandling bør informeres om, at der er øget risiko for spædbørnsdødelighed ved maternelt BMI over 30	B

Baggrund

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 nødvendigvis foreligger oplysninger om, at graviditeten er opstået ved ART behandling. Ved belysning af langtidskomplikationer er der særligt stor risiko for, at resultatet er

påvirket af confoundere, der relaterer sig til hele opvæksten. Dette er baggrunden for, at der i dette afsnit er medtaget 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 BMI¹. Flere kohortestudier har vist, at der er en sammenhæng mellem højt maternelt BMI og fedme hos børnene, samt senere i teenagealderen og som voksne². Det er svært at eliminere confoundere, og det er uvist om denne association repræsenterer en intrauterin påvirkning eller mere en simpel refleksion af fælles genetik eller livsstil(3a)^{3,4}. Et finsk kohortestudie af 2876 mænd og 3404 kvinder fandt, at moderens BMI før graviditeten prædikerede barnets BMI i alle socialklasser – jo højere BMI, desto højere BMI hos barnet fra fødsel til det fyldte 31. år (2b)⁵.

Et studie fra Den Danske Nationale Fødselskohorte så på risikoen for fedme hos 1-årige børn ift. BMI hos mødrene (N=2451). Risikoen for fedme hos børnene var associeret til BMI hos mor - OR var hhv. 1,7 (1,1–2,7); 1,6 (1,0–2,6) og 2,2 (1,5–3,4) ift (32,6≤BMI<35), (35≤BMI<37,5) og (BMI≥37,5) (2b)⁶. Der blev justeret for alder, paritet, højde, rygning, alkoholforbrug, motion, socialgruppe og faderens BMI.

Dyreforsøg har vist tegn på, at fedme ikke kun medfører større afkom, men også ændret fedtfordeling med øget antal fedtceller, øget intramuskulær fedtophobning og en nedsat muskelfiberudvikling (2a)⁷.

Misdannelser

Kvinder med et højt prægestationelt (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-kontrolstudier. Studier har vist størst association mellem højt PG BMI og neuralrørsdefekter, hjertemisdannelser og læbe/ganespalte, men også en øget risiko for andre misdannelser⁸. 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 (2a)⁹. Dette stemmer overens med et databasestudie med godt 1 mio. børn født i Sverige, hvor man fandt en OR på 4,08 (1,87–7,75) for neuralrørsdefekt ved PG BMI >40 kg/m². OR for hjertemisdannelse var 1,49 (CI 1,24–1,8) og læbe/ganespalte 2,90 (1,27–2,86) ved PG BMI >40. Ved BMI ≥30 var der signifikant øget risiko for hydrocephalus, anal atresi, hypospadi, cystenyre, klumpfod, omphalocele og diaphragma hernie (2c)¹⁰.

En metaanalyse fra 2019 var baseret på 19 studier og 2.416.546 mødre. Sammenlignet med normalvægtige mødre havde børn født af overvægtige mødre en pooled RR på 1,08 for

hjertermisdannelser (1,06–1,13) og RR 1,23 hos børn født af svært overvægtige (1,17–1,29) (1a)¹¹. Metaanalysen fandt herudover en lineær association ift. en øget risiko for hjertermisdannelser på RR 1,07 for hver stigning i BMI på 5 kg/m².

Et systematisk review fra 2022 fandt, udover en øget risiko for hjertermisdannelser (CHD), også en generel øget risiko for flere negative cardio-metaboliske parametre gennem hele livet, herunder højere BMI og insulinniveauer samt større risiko for hjerte-kar-sygdomme i voksenalderen (1b)¹². Reviewet inkluderede 27 observationelle studier fra 2011 til 2020. Baseret på 121,815 fødsler fandt man en øget risiko for medfødte hjertermisdannelser med stigende BMI (n= 1,388 (1%) CHD). Sammenlignet med normalvægtige mødre var de med højest BMI i størst risiko for at få et barn med CHD; BMI ≥40 OR 1,36 (1,03–1,78), BMI ≥30 OR 1,25 (1,08–1,45), og overvægtige kvinder BMI ≥25 OR 1,18 (1,03–1,34)¹².

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 (0,10–0,34) og 0,42 (0,18–1,00) og en højere OR hos kvinder med PG BMI <18,5 (2c)^{10,13}.

Øget risiko for hjerte-karsygdomme

En hollandsk metaanalyse baseret på 13 inkluderede studier har vist strukturelle ændringer i hjertet hos børn født af overvægtige mødre. Metaanalysen viste en række tendenser, men signifikante forskelle i form af nedsat systolisk funktion (5 studier, n=157 overvægtige mødre vs. 161 kontroller) samt et tykkere interventrikulært septum (4 studier, n= 139 overvægtige mødre vs. 163 kontroller) (2a)¹⁴.

Et svensk kohortestudie baseret på 2.230.115 singleton fødsler fandt ligeledes større risiko for hjerte-karsygdomme (CVD) hos børn født af overvægtige mødre (2b)¹⁵. Der blev diagnosticeret 1741 (0,08%) børn med CVD ml. 1 til 25 år. CVD rate ift. maternelt BMI var pr 10,000 børneår hhv. 0,57 (BMI 18,5-24,9 kg/m²), 0,61 (BMI 25,0-29,9 kg/m²), 0,67 (BMI 30,0-34,9 kg/m²), 1,02 (BMI 35,0-39,9 kg/m²), og 1,8 (BMI ≥40,0). Sammenlignet med børn født af mødre med normal BMI, HR for CVD var hhv. 1,10 (CI 0,97–1,25) for BMI 25,0-29,9; 1,16 (0,95–1,43) for BMI 30,0-34,9; 1,84 (1,36–2,49) for BMI 35,0-39,9 og 2,51 (1,60–3,92) for BMI ≥ 40,0.

Øget risiko for respirationssygdomme

Flere studier kæder et højt PG BMI sammen med øget risiko for respirationssygdomme 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 (CI 0,87–3,68) ved PG BMI >35 og 1,97 (1,38–2,83) ved gestationel vægtøgning (GWG) >25 kg. Justeret for køn, alder, rygning, antal ældre søskende, maternel allergi anamnese og enten PG BMI eller GWG. Desuden fandt man stigende odds ratio for andre respirationskomplikationer, såsom astmatisk bronkitis, ved stigende PG BMI (2b)¹⁶. Ovenstående data er sammenlignelige med resultater fra et norsk kohortestudie, hvor man fandt en lineær sammenhæng mellem respirationskomplikationer (RS Virus, bronkitis og lungebetændelse) hos børn (6-18 mdr) og højt PG BMI. Risikoen var 3,3 % højere (CI 1,2–5,3) for børn født af mødre med PG BMI >30 sammenlignet med normalvægtiges børns risiko¹⁷.

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, ADHD¹⁸, nedsat indlæring, nedsat IQ¹⁹ og følelsesmæssige problemer²⁰. I et review, der fokuserede på skizofreni baseret på 4 case-kontrol studier, konkluderede man, at der er over 3 gange øget risiko for skizofreni ved højt PG BMI >30 sammenlignet med BMI <24 (3a)²¹. Et kohortestudie fra 2020 fulgte 3290 børn født af svært overvægtige mødre i op til 18 år mlm. 1991-2014²². Trods justering for confounders fandt man en øget aHR 1,24 (1,04–1,47) for neuro-psykiatrisk morbiditet hos børn født af svært overvægtige mødre(2b)²². Der var justeret for maternel alder, præterm fødsel, maternel DM, hypertension under graviditet, fødselsvægt.

Et systematisk review fra 2016 vurderede sammenhængen mlm. maternel BMI og kognitive funktioner hos børn/teenagere (3a)²³. Der var i 9 ud af 10 studier en signifikant association ml. forhøjet maternel BMI og nedsat kognitiv funktion hos barnet (bl.a. i form af IQ, eksamensresultater, psyko-motorisk udviklingsscores etc)²³. Generelt var studierne små, og der manglede justering for socio-økonomisk status, maternel intelligens, miljø etc. To danske kohortestudier viste en lineær invers association ml. BMI og lavere IQ, hvilket bekræftes af et nyere systematisk review fra 2020²⁴⁻²⁶.

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 2,7 (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 (2b)²⁷. Justeret for alder, højde, paritet, rygning, uddannelse, arbejdsstatus, alkohol, rygning, samboende og køn. Et lignende, men større, amerikansk studie viste en justeret OR 1,23 ved PG BMI ≥ 30 (1,03– 1,48) (2b)²⁸. Justeret for race, alder, civilstatus, uddannelse, tobak og svangrekontrol. Chen *et al.* beskrev i et amerikansk case-kontrol-studie både neonatal- og spædbarnsdødeligheden (0- 12 mdr.) blandt 4265 døde og 7293 kontroller. Den justerede OR var 1,46 (1,23–1,73) for gruppen med PG BMI ≥ 30 , men OR steg til 2,87 (1,98–4,16) hvis kvinden samtidigt tog mere end 0,45 kg på om ugen²⁹. Justeret for race, alder, uddannelse, rygning, køn, levende fødte og paritet.

Amning

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 ammeproblemer. Det være sig både rent mekaniske problemer men også et lavere prolaktinniveau i den tidlige ammeperiode(2b)³⁰. 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 (1,52–4,30) sammenlignet med normalvægtige³¹.

Livsstilsintervention hos mødre under graviditeten

Der mangler store interventionsstudier, som kan belyse, om et eventuelt vægttab nedsætter risikoen for komplikationer på sigt hos børnene. En metaanalyse baseret på syv RCT så på effekten af livsstilsintervention i tidlig graviditet hos gravide kvinder med BMI ≥ 25 (N= 2529 børn og 2383 kvinder) (1a)³². Det primære udfald var BMI z-score over 90 percentilen. De sekundære udfald var måling af hudfoldtykkelse og kropsomkredse, fedtfri masse, kost- og fysiske aktivitetsmønstre, blodtryk og neuro-psykologisk udvikling. Der var 30% af børnene med en BMI z-score over 90 percentilen – men ingen forskel ml. intervention og kontrolgruppen (aRR 0,97; 0,87–1.08; p=0,610). Der var ligeledes ingen forskel i sekundære udfald³².

To studier viste, at hvis man sammenlignede søskende født af kvinder, der havde haft et stort vægttab efter en bariatrisk operation (BMI >40), så havde børnene født før vægttabet et større BMI end de søskende, der var født efter bariatrisk kirurgi (2b)^{33,34}.

Konklusion

Baseret på den eksisterende litteratur har børn født af overvægtige mødre øget risiko for; selv at blive overvægtige, misdannelser i form af neuralrørsdefekter, hjertemisdannelser og

læbe/ganespalte, hjerte-karsygdomme, respirationssygdomme, påvirket neuro-psykologisk udvikling (skizofreni, ADHD, nedsat indlæring, nedsat IQ og følelsesmæssige problemer) samt øget spædbørnsdødelighed.

Der er på nuværende tidspunkt ikke studier, der viser overbevisende effekt af livsstilsintervention under graviditeten ift. børnenes helbred på sigt.

Referencer

1. Carlsen EM, Renault KM, Nørgaard K, et al. Newborn regional body composition is influenced by maternal obesity, gestational weight gain and the birthweight standard score. *Acta Paediatr.* 2014;103(9):939-945. doi:10.1111/apa.12713
2. Flores TR, Wehrmeister FC, Gonçalves H, Menezes AMB. Pre-pregnancy weight excess and body mass index: Analysis of three generations Brazilian birth cohort. *Clin Obes.* 2022;12(6):e12547. doi:10.1111/cob.12547
3. Poston L, Harthoorn LF, van der Beek EM, Contributors to the ILSI Europe Workshop. Obesity in pregnancy: implications for the mother and lifelong health of the child. A consensus statement. *Pediatr Res.* 2011;69(2):175-180. doi:10.1203/PDR.0b013e3182055ede
4. Fleming TP, Watkins AJ, Velazquez MA, et al. Origins of lifetime health around the time of conception: causes and consequences. *Lancet.* 2018;391(10132):1842-1852. doi:10.1016/S0140-6736(18)30312-X
5. Laitinen J, Power C, Järvelin MR. Family social class, maternal body mass index, childhood body mass index, and age at menarche as predictors of adult obesity. *Am J Clin Nutr.* 2001;74(3):287-294. doi:10.1093/ajcn/74.3.287
6. Nohr EA, Timpson NJ, Andersen CS, Davey Smith G, Olsen J, Sørensen TIA. Severe obesity in young women and reproductive health: the Danish National Birth Cohort. *PLoS One.* 2009;4(12):e8444. doi:10.1371/journal.pone.0008444
7. Sen S, Carpenter AH, Hochstadt J, 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. doi:10.1016/j.physbeh.2012.04.014
8. 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. doi:10.1002/bdra.20679
9. 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. doi:10.1016/j.ajog.2008.04.021
10. Blomberg MI, Källén 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. doi:10.1002/bdra.20620
11. Liu X, Ding G, Yang W, et al. Maternal Body Mass Index and Risk of Congenital Heart Defects in Infants: A Dose-Response Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2019;2019:1315796. doi:10.1155/2019/1315796
12. Kankowski L, Ardissino M, McCracken C, et al. The Impact of Maternal Obesity on Offspring Cardiovascular Health: A Systematic Literature Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:868441. doi:10.3389/fendo.2022.868441
13. Waller DK, Shaw GM, Rasmussen SA, et al. Prepregnancy obesity as a risk factor for structural birth defects. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(8):745-750. doi:10.1001/archpedi.161.8.745

14. den Harink T, Roelofs MJM, Limpens J, Painter RC, Roseboom TJ, van Deutekom AW. Maternal obesity in pregnancy and children's cardiac function and structure: A systematic review and meta-analysis of evidence from human studies. *PLoS One*. 2022;17(11):e0275236. doi:10.1371/journal.pone.0275236
15. Razaz N, Villamor E, Muraca GM, Bonamy AKE, Cnattingius S. Maternal obesity and risk of cardiovascular diseases in offspring: a population-based cohort and sibling-controlled study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(7):572-581. doi:10.1016/S2213-8587(20)30151-0
16. Harpsøe MC, Basit S, Bager P, 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*. 2013;131(4):1033-1040. doi:10.1016/j.jaci.2012.09.008
17. Håberg 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. doi:10.1111/j.1365-3016.2009.01034.x
18. Buss C, Entringer S, Davis EP, 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. doi:10.1371/journal.pone.0037758
19. 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. doi:10.1034/j.1600-0412.2003.00090.x
20. Rodriguez A. Maternal pre-pregnancy obesity and risk for inattention and negative emotionality in children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2010;51(2):134-143. doi:10.1111/j.1469-7610.2009.02133.x
21. Khandaker GM, Dibben CRM, Jones PB. Does maternal body mass index during pregnancy influence risk of schizophrenia in the adult offspring? *Obes Rev*. 2012;13(6):518-527. doi:10.1111/j.1467-789X.2011.00971.x
22. Neuhaus ZF, Gutvirth G, Pariente G, Wainstock T, Landau D, Sheiner E. Maternal obesity and long-term neuropsychiatric morbidity of the offspring. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(1):143-149. doi:10.1007/s00404-020-05432-6
23. Veena SR, Gale CR, Krishnaveni G v, Kehoe SH, Srinivasan K, Fall CH. Association between maternal nutritional status in pregnancy and offspring cognitive function during childhood and adolescence; a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16:220. doi:10.1186/s12884-016-1011-z
24. Bliddal M, Olsen J, Støvring H, et al. Maternal Pre-Pregnancy BMI and Intelligence Quotient (IQ) in 5-Year-Old Children: A Cohort Based Study. *PLoS One*. 2014;9(4):e94498. doi:10.1371/journal.pone.0094498
25. Eriksen HLF, Kesmodel US, Underbjerg M, Kilburn TR, Bertrand J, Mortensen EL. Predictors of intelligence at the age of 5: family, pregnancy and birth characteristics, postnatal influences, and postnatal growth. *PLoS One*. 2013;8(11):e79200. doi:10.1371/journal.pone.0079200
26. Shook LL, Kislal S, Edlow AG. Fetal brain and placental programming in maternal obesity: A review of human and animal model studies. *Prenat Diagn*. 2020;40(9):1126-1137. doi:10.1002/pd.5724
27. 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. doi:10.1111/j.1471-0528.2005.00437.x
28. 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*. 123(4):487-493. doi:10.1177/003335490812300410
29. 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. doi:10.1097/EDE.0b013e3181878645
30. Rasmussen KM, Kjolhede CL. Prepregnant overweight and obesity diminish the prolactin response to suckling in the first week postpartum. *Pediatrics*. 2004;113(5):e465-71. doi:10.1542/peds.113.5.e465

31. 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. doi:10.3945/ajcn.2010.29192
32. Louise J, Poprzeczny AJ, Deussen AR, et al. The effects of dietary and lifestyle interventions among pregnant women with overweight or obesity on early childhood outcomes: an individual participant data meta-analysis from randomised trials. *BMC Med.* 2021;19(1):128. doi:10.1186/s12916-021-01995-6
33. Kral JG, Biron S, Simard 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):e1644-9. doi:10.1542/peds.2006-1379
34. Smith J, Cianflone K, Biron 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. doi:10.1210/jc.2009-0709

PICO-spørgsmål 6 – Kvinders vægttab forud for fertilitetsbehandling

Hvilken mulig effekt har vægttab blandt overvægtige og svært overvægtige forud for behandling på en succesfuld fertilitetsbehandling?

P: Overvægtige og svært svært overvægtige kvinder, der gennemgår fertilitetsbehandling

I: Livsstilsintervention – vægttab før IVF behandling

C: Overvægtige og svært overvægtige kvinder, der ikke får livsstilsintervention før IVF

O: Primære udfald: klinisk graviditet (CPR), fødsel af levende barn (LBR), graviditetstab, graviditets og fødselskomplikationer, neonatale komplikationer

Resume af evidens

1	Blandt overvægtige kvinder med livsstilsintervention før IVF-behandling ses ikke forskel i LBR sammenlignet med overvægtige kvinder uden intervention	1b
2	Blandt overvægtige kvinder med livsstilsintervention før IVF-behandling ses signifikant øget spontan graviditetschance sammenlignet med overvægtige kvinder uden intervention	1b

Klinisk rekommandation

1	Overvægtige kvinder i fertilitetsbehandling bør informeres om, at der er øget chance for spontan graviditet ved vægttab forud for IVF-behandling.	A
---	---	---

Der er international klinisk konsensus om at anbefale væggtab hos overvægtige før fertilitetsbehandling (ESHRE, NICE, RANZCOG, ASRM)¹⁻⁴. Det er velkendt, at væggtab er associeret med forbedret chance for spontan graviditet^{5,6}.

Klinisk graviditet (CPR), fødsel af levende barn (LBR) og spontan abort

Gennem de senere år er der kommet flere interventionsstudier, der fokuserer på effekten af væggtab før IVF. Et stort skandinavisk RCT fra 2017 inkluderede 317 kvinder til hhv. kalorierestriktiv diæt samt vægtstabilisering før IVF vs. IVF uden væggtab⁷. Studiet fandt ikke signifikant forskel i LBR hos kvinderne med væggtab (45/152 - 29,6%) vs. kontrol (42/153 -27,5%); $p=0.77$. Der var ligeledes ingen signifikant forskel i spontan abort eller mængde gonadotropin anvendt til stimulation. Studiet fandt udelukkende en signifikant forskel i væggtab -9.44 kg vs. +1.95 kg ($p<0.0001$), samt signifikant flere spontane graviditeter i interventionsgruppen 10.5% (16) vs. 2.6% (4) ($p=0.009$)⁷. Et follow up studie af samme kohorte to år senere fandt fortsat ens fødselsrater (Cumulative Live Birth Rate - CLBR) i de to grupper på 57,2% (87/152) vs. 53,6% (82/153); $p=0.56$. De fleste af kvinderne i interventionsgruppen havde taget på og vejede det samme som ved starten af studiet for to år siden⁸.

Et hollandsk RCT fra 2016 publiceret i NEJM sammenlignede effektiviteten ml. livsstilintervention før IVF vs. IVF med det samme blandt 574 kvinder⁹. Målet var et væggtab på 5-10% af kropsvægt ved 6 måneders livsstilsintervention (6 besøg, 4 telefonopkald, kalorierestriktion, motion). Det primære udfald var LBR af rask barn inden for 24 mdr efter randomisering. I alt var der 289 kvinder i interventionsgruppen, men 21,8% trak sig under forløbet. Vægttabet efter 6 måneder var $4,4\pm 5,8$ kg blandt ikke-gravide kvinder og $1,1\pm 4,3$ kg i 128 kvinder i kontrolgruppen ($p<0,001$). Man fandt en signifikant lavere LBR af raskt barn i interventionsgruppen ift. kontrolgruppen 24 måneder efter randomisering: 76 (27.1%) vs. 100 (35.2%) (rate ratio intervention grp, 0,77; (0,60–0,99).

Ligeledes var median tid til LBR af raskt barn lavere i kontrolgruppen: 8,8 mdr (IQR, 3,5–13,2) i interventionsgrp vs. 5,2 mdr (IQR, 2,6–9,4) i kontrolgrp ($p=0,04$). Dog var der signifikant flere spontane graviditeter i interventionsgruppen; 73 (26,1) vs. 46 (16,2) (Rate ratio 1,61 (1,16–2,24)) samt færre behandlingscykli (679 vs. 1067). Der var ingen forskel ml. grupperne ift. Graviditet- eller fødselskomplikationer samt neonatale outcomes⁹.

Der findes en enkelt metaanalyse fra 2017 baseret på 40 studier, hvoraf 14 var RCT. Studiet fandt en øget chance for graviditet (RR 1,59, CI 1,01–2,50) ved kalorierestriktion og motion (N=887)⁶. Dog var der stor heterogenitet. Så man udelukkende på RCT-studier ift diæt og motions indflydelse på CPR, var der 6 inkluderede RCT og heraf vægtede Mutsaerts et al 29,6%. Ift LBR baseret på 5 RCT, hvor Mutsaerts også indgik med en vægtning på 32,7% fandt man ingen association mellem

diæt og motion ift ingen intervention RR 1,54 (0,93-2,56) (N=805). Ligeledes fandt man ingen øget LBR ved intervention før IVF baseret på tre RCT RR 1,06 (0,53–2,13) (N=668)⁶.

To nyere kinesiske studier fra hhv 2021 og 2022 undersøger effekten af orlistat før IVF-behandling^{10,11}. Orlistat hæmmer gastro-intestinale lipaser og dermed hydrolysen af fedt i kosten til absorberbare frie fedtsyrer og monoglycerider. Der induceres en ca. 30 % fedtmalabsorption, der inducerer vægttab (pro.medicin.dk). Tong et al er et mindre retrospektivt case-control studie med hhv 29 kvinder, der får orlistat før IVF mhp vægttab og 29 kvinder i kontrolgruppen. Studiet finder signifikant forskel i klinisk ongoing graviditetsrate (CPR) - men ikke i LBR. CPR Orlistat (59,46% vs 39,47%, p=0,004), LBR (54,05% vs. 36,84%, p>0,05)¹⁰. Et stort kinesisk RCT sammenlignede 439 kvinder forbehandlet med orlistat gn 4-12 uger før IVF sammenlignet med 438 patienter på placebo. Det kinesiske RCT fandt Ikke signifikant forskel i LBR Orlistat (112/439 - 25,5%) vs. Placebo (112/438 -25,6%); p=0.984. Der var heller ingen sign forskel i PR, CPR eller spontan abort. Studiet fandt udelukkende signifikant forskel i vægttab -2.49 kg vs. -1.22 kg (p=0,005)¹¹. Der er stadig få og kontroversielle data vedr. bariatrisk kirurgi¹²⁻¹⁴. Studier har vist, at bariatrisk kirurgi er associeret med lavere risiko for gestationel diabetes og ”large for gestational age”^{15,16}, men også højere risiko for ”small for gestational age”, kortere gestation^{15,16} og måske øget mortalitet¹⁶. En ny hollandsk metaanalyse af 20 studier viste nedsat risiko for infertilitet RD -0,24, (-0,42 – 0,05) og uregelmæssig menstruation RD -0,24 (-0,34 – -0,15), men ingen øget risiko for spontan abort RD 0,00 (-0,09-0,10) eller medfødte misdannelser RD 0.01 (-0,02 – 0,03)¹⁷.

Et nyt kinesisk prospektivt studie så på effekten af medicin (n=46) sammenlignet med bariatrisk kirurgi (n=46) (sleeve operation) hos kvinder med anovulatorisk PCOS og BMI ≥ 27.5 efter 12 måneder¹⁸. Det primære udfald var remission af PCOS, regelmæssig menstruation i 6 konsekutive måneder. Gruppen med medicinsk intervention fik Diane Mite og metformin i de første 6 måneder og udelukkende metformin i de sidste 6 måneder. Heraf indgik hhv 41 og 40 kvinder i analysen. Efter follow up perioden var median BMI i medicingruppen 30,1 og 23,7 blandt kvinder, der fik kirurgi. Der var komplet remission af PCOS blandt hhv 15% og 78%. Der var ingen forskel i androgenstatus, ovarie morfologi, insulinresistens eller hæmostase. Herudover var kvinderne ikke randomiseret og der var signifikant forskel på median BMI ved inklusion 31,2 vs. 35,6¹⁸

Trods inititalt stort vægttab understreger de nuværende studier om bariatrisk kirurgi dog, at kirurgi bør være sidste mulighed frem for livsstilsændringer og individbaseret follow up.

Vægttabs betydning for neonatale udfald

En sekundær analyse så på neonatale outcome efter vægttabsinterventionen i det skandinaviske studie (N=317)¹⁹. Der var 87 fødsler, 45 singleton i interventionsgruppen og 41 singleton samt 1

gemelli fødsel i kontrolgruppen. Det primære outcome var fødselsvægt, hvor der ikke var forskel ml. de to grupper; 3486 g (SD 523) vs. 3584 g (SD 509) (P = 0,46), mean difference -98,6 g (-320,3 – 123,2). De sekundære perinatale og maternelle outcome var: præterm fødsel < 37 uger 2 (4,4%) vs. 1 (2,4%) OR 1,95 (0,17–22,36), small-for-gestational-age 0 (0%) vs. 1 (2,4%), mean gestational age (dage) 278 vs. 280 (P = 0,95), præeklampsi 5 (11,1%) vs. 4 (9,8%) OR 1,19 (0,30–4,76), sectio 13 (28,9%) vs. 10 (24,4%) (OR 1,14; 0,45–2,94)¹⁹.

Konklusion

Trods international konsensus om vægttab før IVF-behandling, findes der på nuværende tidspunkt ikke evidens for øget LBR ved livsstilsintervention før opstart. Der ses dog en øget chance for spontan graviditet ved vægttab før IVF-behandling i alle interventionsstudier.

Referencer

1. ESHRE Task Force on Ethics and Law including, Dondorp W, de Wert G, et al. Lifestyle-related factors and access to medically assisted reproduction. *Hum Reprod.* 2010;25(3):578-583. doi:10.1093/humrep/dep458
2. NICE. NICE (National Institute for Health and Care Excellence) Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. <http://www.nice.org.uk/CG156>. Published 2018. Accessed November 8, 2018. <http://www.nice.org.uk/CG156>
3. RANZCOG. RANZCOG (The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists) Ovarian stimulation in assisted reproduction. Published 2018. Accessed November 8, 2022. www.ranzcog.edu.au/college-statements-guidelines.html
4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015;104(5):1116-1126. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.08.018
5. Legro RS, Dodson WC, Kunselman AR, et al. Benefit of Delayed Fertility Therapy With Preconception Weight Loss Over Immediate Therapy in Obese Women With PCOS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2658-2666. doi:10.1210/jc.2016-1659
6. Best D, Avenell A, Bhattacharya S. How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence. *Hum Reprod Update.* 2017;23(6):681-705. doi:10.1093/humupd/dmx027
7. Einarsson S, Bergh C, Friberg B, et al. Weight reduction intervention for obese infertile women prior to IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2017;32(8):1621-1630. doi:10.1093/humrep/dex235
8. Kluge L, Bergh C, Einarsson S, Pinborg A, Mikkelsen Englund AL, Thurin-Kjellberg A. Cumulative live birth rates after weight reduction in obese women scheduled for IVF: follow-up of a randomized controlled trial. *Hum Reprod Open.* 2019;2019(4):hoz030. doi:10.1093/hropen/hoz030
9. Mutsaerts MAQ, van Oers AM, Groen H, et al. Randomized Trial of a Lifestyle Program in Obese Infertile Women. *New England Journal of Medicine.* 2016;374(20):1942-1953. doi:10.1056/NEJMoa1505297
10. Tong J, Xiang L, Niu Y, Zhang T. Effect of orlistat intervention on in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection outcome in overweight/obese infertile women. *Gynecol Endocrinol.* 2022;38(3):253-257. doi:10.1080/09513590.2022.2028769

11. Wang Z, Zhao J, Ma X, et al. Effect of Orlistat on Live Birth Rate in Overweight or Obese Women Undergoing IVF-ET: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(9):e3533-e3545. doi:10.1210/clinem/dgab340
12. Christofolini J, Bianco B, Santos G, Adami F, Christofolini D, Barbosa CP. Bariatric surgery influences the number and quality of oocytes in patients submitted to assisted reproduction techniques. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22(3):939-942. doi:10.1002/oby.20590
13. Tsur A, Orvieto R, Haas J, Kedem A, Machtinger R. Does bariatric surgery improve ovarian stimulation characteristics, oocyte yield, or embryo quality? *J Ovarian Res.* 2014;7:116. doi:10.1186/s13048-014-0116-0
14. Milone M, Sosa Fernandez LM, Sosa Fernandez L v., et al. Does Bariatric Surgery Improve Assisted Reproductive Technology Outcomes in Obese Infertile Women? *Obes Surg.* 2017;27(8):2106-2112. doi:10.1007/s11695-017-2614-9
15. Galazis N, Docheva N, Simillis C, Nicolaidis KH. Maternal and neonatal outcomes in women undergoing bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;181:45-53. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.07.015
16. Johansson K, Stephansson O, Neovius M. Outcomes of pregnancy after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2015;372(23):2267. doi:10.1056/NEJMc1503863
17. Snoek KM, Steegers-Theunissen RPM, Hazebroek EJ, et al. The effects of bariatric surgery on periconception maternal health: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2021;27(6):1030-1055. doi:10.1093/humupd/dmab022
18. Hu L, Ma L, Xia X, et al. Efficacy of Bariatric Surgery in the Treatment of Women With Obesity and Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(8):e3217-e3229. doi:10.1210/clinem/dgac294
19. Einarsson S, Bergh C, Kluge L, Thurin-Kjellberg A. No effect of weight intervention on perinatal outcomes in obese women scheduled for in vitro fertilization treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(6):708-714. doi:10.1111/aogs.13532

PICO-spørgsmål 7 – Mænds overvægt og sædkvalitet

Hvilken mulig effekt har overvægt og svært overvægt på mænds sædkvalitet?

P: Overvægtige og svært overvægtige mænd

I: Overvægt og svært overvægt

C: Normalvægtige mænd

O: Primære udfald: sædkvalitet

Resume af evidens

1	Flere svært, moderat og overvægtige mænd har oligospermi og azospermi sammenlignet med normal vægtige.	2b
2	Svært overvægtige mænd har nedsat sædvolumen, sædkoncentration og total motil koncentration	2b

	sammenlignet med normal vægtige.	
--	----------------------------------	--

Klinisk rekommandation

1	Mænd i fertilitetsbehandling bør informeres om, at der er øget risiko for nedsat sædkvalitet ved stigende BMI over 25	B
---	---	---

Der er flere studier, der har undersøgt mekanismer, der påvirker mænds sædkvalitet ved overvægt. Herunder påvirkning af den hypothalamiske-hypofysiære-gonadale akse med blandt andet højt østrogen og lavt SHBG-niveau, destruktion af sertoli og Leydigske celler, insulin resistens og hyperinsulinæmi, øget oxidativt stress og påvirkning af DNA-fragmentationen og erektil dysfunktion (2a).¹

En metaanalyse, der inkluderede 21 studier (N=13.077) fandt at risikoen for oligospermi eller azospermi var signifikant højere ved overvægt OR=1,11 (1,01 – 1,21), moderat overvægt OR=1,28 (1,06-1,55) og svær overvægt OR=2,04 (1,59 – 2,62) sammenlignet med normalvægtige. Studierne var heterogene ift inkluderede studiepopulationer, da både mænd fra den generelle population og fra fertilitetsklinikker var inkluderet.²

I et kohortestudie på 450 mænd fra en fertilitetsklinik fandt man, at svær overvægt var signifikant negativt associeret med ejakulationsvolumen ($\beta = -0,23$ (0,1) ml, $p=0,02$), sædkoncentration ($\beta = -0,77$ (0,3) 10^6 /ml, $p=0,006$) og total motil koncentration ($\beta = -0,91$ (0,3) 10^6 /ml, $P=0,007$). Ændring i sædparametrene var opgivet i linear regression coefficients (β), som er den relative effekt på sædparametrene ved 1 enhed BMI-ændring med standard error (SE) og der var justeret for alder, etnicitet, rygning o.a. Desuden var hofte cirkumferens >102 cm også negativt associeret med sædkoncentration ($\beta = -0,69$ (0,2) 10^6 /ml, $P=0,001$) og total motil koncentration ($\beta = -0,62$ (0,3) 10^6 /ml, $p=0,02$) efter justering for alder, etnicitet, rygning o.a. (2b).³

Ma et al. undersøgte i et kohortestudie 3.966 sæddonorer (29.949 donationer) og fandt også en signifikant procentvis reduktion i sædvolumen -4,2% (-6,8; -1,6), total sæd antal -3,9 % (-6,9; -0,9) og total motil koncentration -3,6 % (-6,9; -0,2) hos moderat overvægtige sammenlignet med normalvægtige. Sammenhængen mellem BMI og sædkvalitet var ikke lineær men J-formet da der også var nedsat sæd parametre hos undervægtige (2b).⁴

Overvægt er en potentiel risikofaktor for forhøjet oxidativt stress med risiko for DNA-beskadigelse i organer inklusiv testis og germinalceller. DNA-beskadigelse kvantificeres ved DNA fragmentations index (DFI). En metaanalyse fandt signifikant højere DFI hos svært overvægtige sammenlignet med normal vægtige standardized weighted mean differences=0,23 (0,01 – 0,46); (N=304; 3 studier). Generelt er de studier der foreligger præget af stor heterogenitet pga forskellige

målemetoder (SCSA, Tunel og Comet) og studiekohorter fra den generel population eller fertilitetspatienter (3a).⁵ Bandel et al. fandt ingen sammenhæng mellem BMI og DFI. Kohorten bestod af 1.503 mænd fra den generelle population hvor af en stor del allerede havde bevist deres fertilitet (2b).⁶

Vægttab

I et interventionsstudie opnåede 56 mænd et gennemsnitligt vægttab på 16,5 kg og forbedrede deres sædkoncentration 1,49 gange (1,18 – 1,88). Interventionen var en diæt på 800 kcal/dag i 8 uger og efterfølgende blev de randomiseret til forskellige regimer bestående af placebo, motion og/eller Glucagon Like Peptid 1 i 52 uger. Forbedringerne af sædparametrene blev bevaret hos de mænd der ikke tog på i vægt igen, men hos dem som tog på faldt sædkvaliteten igen (1b).⁷

Der foreligger kun en case-serie (n=6) som finder at vægttab (abdominal fedt) forbedrer DFI hos subfertile mænd.⁸

Konklusion

Svær overvægt på virker sædkvaliteten herunder sæd volumen, koncentration og motilkoncentrationen. Sædkvaliteten kan bedres ved vægttab.

Referencer

1. Guo D, Wu W, Tang Q, Qiao S, Chen Y, Chen M et al. The impact of BMI on sperm parameters and the metabolite changes of seminal plasma concomitantly. *Oncotarget*. 2017, 8(30):48619-48634.
2. Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Shayeb AG, Bonde JP, Jensen TK et al. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Human Reprod*. 2013, 19(3):221-231.
3. Hammiche F, Laven JSE, Twigt JM, Boellaard WPA, Steegers EAP, Steegers-Theunissen RP. Body mass index and central adiposity are associated with sperm quality in men of subfertile couples. *Human Reprod*. 2012, 27(8):2365-2372.
4. Ma J, Wu L, Zhou Y, Zhang H, Xiong C, Peng Z et al. Association between BMI and semen quality: an observational study of 3966 sperm donors. *Human Reprod*. 2019, 34(1):155-162.
5. Sepidarkish M, Maleki-Hajiagha A, Maroufizadeh S, Rezaeinejad M, Almasi-Hashiani A, Razavi M. The effect of body mass index on sperm DNA fragmentation: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of obesity*. 2020, 44:549-558.
6. Bandel I, Bundum M, Richtoff J, Malm J, Axelsson J, Pedersen HS et al. No association between body mass index and sperm DNA integrity. *Human Reprod*. 2015, 30(7):1704-1713.
7. Andersen E, Juhl CR, Kjølner ET, Lundgren JR, Janus C, Dehestani Y. Sperm count is increased by diet-induced weight loss and maintained by exercise or GLP-1 analogue treatment: a randomized controlled trial. *Hunan Reprod*. 2022, 37(7):1414-1422.

8. Faure C, Dupont C, Baraibar MA, Ladouce R, Cedrin-Durnerin I, Wolf JP et al. In subfertile couple, abdominal fat loss in men is associated with improvement of sperm quality and pregnancy: a case-series. PLoS One. 2014, 10;9(2)

PICO-spørgsmål 8 – Mænds overvægt og fekunditet

Hvilken mulig effekt har overvægt og svær overvægt på fekunditeten (spontan graviditetschance)?

P: Overvægtige og svært overvægtige mænd med graviditetsønske

I: Overvægt og svær overvægt

C: Normalvægtige mænd med graviditetsønske

O: Time to pregnancy (TTP), fekundabilitets-odds ratio (FOR)

Resume af evidens

1	Stigende mandlig BMI er associeret med stigende risiko for TTP >12 måneder	2b
2	Associationen mellem højt mandligt BMI og øget risiko for lang TTP er muligvis delvis genetisk betinget.	2b

Klinisk rekommandation

1	Mænd bør informeres om, at chancen for at opnå spontan graviditet nedsættes med stigende BMI over 25	B
---	--	---

Det er vist i adskillige studier, at mandlig overvægt og fedme selvstændigt øger risikoen for subfekunditet og øger risikoen for lang TTP. Et dansk kohortestudie (2b) baseret på 53.910 par med oplyst TTP viste, at OR for øget TTP >12 måneder steg med stigende mandlig BMI. Ved mandlig overvægt (BMI 25-29,9) var OR 1,18 (1,10–1,27) hvis den kvindelige partner havde normalt BMI stigende til 2,07 (1,82–2,36) hvis kvinden var svært overvægtig (BMI \geq 30).¹ Ved mandlig BMI \geq 30 var OR 1,53 (1,32–1,77) hvis den kvindelige partner havde normalt BMI stigende til 2,74 (2,27–3,30) hvis kvinden var svært overvægtig.¹ Alle analyser var baseret på selvoplyste antropometriske mål og korrigeret for bl.a. alder, socio-økonomisk status og paritet. I et amerikansk studie (2b) med 501 par med objektive mål for BMI og taljemål var mandlig overvægt imidlertid ikke selvstændigt associeret med nedsat TTP. I stratificerede analyser var mandlig BMI \geq 35 i kombination med kvindelig BMI \geq 35 associeret med nedsat graviditetschance OR 0,41 (0,17- 0,98) i justerede analyser men ikke med taljemål.²

I et norsk kohortestudie (2b) med 26.252 mænd blev analyserne baseret på en kombination af selvoplyst BMI og en genetisk risikoscore baseret på 896 SNPer associeret med BMI (mendelsk randomisering).³ Hver øgning i BMI på 1 kg/m² var associeret med 1,26 (1,08-1,48) gange øget OR for subfertilitet (TTP ≥12 måneder).

Vægttab vha. bariatrisk kirurgi er vist at afhjælpe problemer med erektil dysfunktion i en metaanalyse af tre studier (2a) med sammenlagt 101 patienter (middelforskel på IIEF-skala 4,01 (1,63–6,39)).⁴ Der er ikke fundet studier af mandligt vægttab og spontan graviditetschance.

Konklusion

Stigende mandlig BMI er associeret med stigende risiko for TTP >12 måneder. Associationen er muligvis delvis genetisk betinget.

Referencer

1. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nøhr EA, Bonde JP, Sørensen TIA, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod* 2007;22(6):1634-37.
2. Sundaram R, Mumford SL, Louis GMB. Couples' body composition and time-to-pregnancy. *Hum Reprod* 2017;32(3):662-668.
3. Hernáez A, Rogne T, Skåra KH, Håberg SE, Page CM, Fraser A et al. Body mass index and subfertility: multivariable regression and Mendelian randomization analyses in the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study. *Hum Reprod* 2021;36(12):3141-3151.
4. Qurashi AAA, Qadri SH, Lund S, Ansari US, Arif A, Durdana AR et al. The effects of bariatric surgery on male and female fertility: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg* 2022;80:103881.

PICO-spørgsmål 9 – Mænds overvægt og fertilitetsbehandling

Hvilken mulig effekt har mandlig overvægt og svær overvægt på en succesfuld fertilitetsbehandling?

P: Overvægtige og svært overvægtige mænd, der gennemgår fertilitetsbehandling

I: Overvægt og svær overvægt

C: Normalvægtige mænd, der gennemgår fertilitetsbehandling

O: Primære udfald: Klinisk graviditet, levende fødsel, graviditetstab

Resume af evidens

1	Mandlig overvægt og fedme er ikke sikkert selvstændigt associeret med nedsat chance for klinisk graviditet eller	2b
---	--	----

	levende fødsel ved fertilitetsbehandling	
2	Betydningen af højt mandligt BMI synes i høj grad associeret med betydningen af højt kvindeligt BMI	2b

Klinisk rekommandation

1	Mænd kan informeres om, at chancen for fødsel af levende barn ved IUI og IVF/ICSI ikke med sikkerhed påvirkes af mandlig overvægt	B
---	---	---

Der foreligger en metaanalyse af kohortestudier (2a),¹ der omfattede i alt 11 studier. Mandlig overvægt (BMI ≥ 25) var overordnet associeret med 22% nedsat chance for klinisk graviditet OR 0,78 (0,63–0,98) baseret på 9 studier og 12% nedsat chance for levende fødsel OR 0,88 (0,82–0,95) baseret på 7 studier. Mens der for levende fødsel ikke var relevant forskel på risikoestimerne i prospektive og historiske kohortestudier, var der klinisk og statistisk signifikant forskel på resultaterne for klinisk graviditet (prospektive kohortestudier: OR 1,14 (0,90–1,44) dvs. øget graviditetschance; historiske kohortestudier: OR 0,63 (0,46–0,87) dvs. nedsat graviditetschance). Der var ikke signifikant forskel på IVF og ICSI.

Baseret på 6 studier var der ikke nedsat chance for klinisk graviditet ved moderat overvægt (BMI 25–29,9) eller svær overvægt, klasse I (BMI 30–34,9), OR hhv. 0,97 og 0,95, mens risikoen var klinisk væsentligt nedsat i 2 studier af svær overvægt, klasse II+ (BMI ≥ 35), OR 0,44 (0,07–2,80). I et kinesisk kohortestudie (2b) (N=8.490), som ikke var medtaget i metaanalysen, var der ikke forskel i chancen for klinisk graviditet og levende fødsel mellem BMI-grupper.² I et andet kinesisk historisk kohortestudie³ (2b) (N=14.182) var overvægt og fedme ikke associeret med chance for klinisk graviditet, mens overvægt (BMI ≥ 24) men ikke fedme (BMI ≥ 28) var associeret med nedsat chance for levende fødsel (hhv. OR 0,91 (0,83–0,99) og OR 1,03, (0,91–1,16)). I justerede, stratificerede analyser var mandlig overvægt og fedme ikke associeret med nedsat chance for klinisk graviditet eller levende fødsel, hvis kvindelig partner havde normalt BMI.³

Der er ikke i litteratursøgningen eller i litteraturen i øvrigt⁴ fundet studier, der belyser sammenhængen mellem mandligt vægttab og graviditetschance i forbindelse med fertilitetsbehandling.

Mandlig overvægt og fedme er fundet associeret med øget sandsynlighed for drengbørn.²

Konklusion

Mandlig overvægt og fedme er ikke sikkert selvstændigt associeret med nedsat chance for klinisk graviditet eller levende fødsel ved fertilitetsbehandling.

Referencer

1. Mushtaq R, Pundir J, Achilli C, Naji O, Khalaf Y, El-Toukhy T. Effect of male body mass index on assisted reproduction treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2018;36:459-471.
2. Zhu J, Tang W, Mao J, Li J, Zhuang X, Liu P, et al. Effect of male body mass index on live-birth sex ratio of singletons after assisted reproduction technology. *Fertil Steril* 2015;104(6): 1406-1410.e1402.
3. Zhao Z, Jiang X, Li J, Zhang M, Liu J, Dai S et al. The Combined Impact of Female and Male Body Mass Index on Cumulative Pregnancy Outcomes After the First Ovarian Stimulation. *Front Endocrinol* 2021;12:735783.
4. [Vitek](#) WS, [Hoeger](#) KM. Worth the wait? Preconception weight reduction in women and men with obesity and infertility: a narrative review. *Fertil Steril* 2022;118(3):447-455.

Appendix - søgestreng

Litteratursøgestreng – Overvægt, fekunditet og fertilitetsbehandling

PICO 1

Search: (((BMI OR "Body Mass Index" OR overweight OR obesity OR "Maternal obesity"))) AND fecundity OR pregnancy) AND ("time to pregnancy").

((("BMI"[All Fields] OR "Body Mass Index"[All Fields] OR ("overweight"[MeSH Terms] OR "overweight"[All Fields] OR "overweighted"[All Fields] OR "overweightness"[All Fields] OR "overweights"[All Fields]) OR ("obese"[All Fields] OR "obesity"[MeSH Terms] OR "obesity"[All Fields] OR "obese"[All Fields] OR "obesities"[All Fields] OR "obesity s"[All Fields]) OR "Maternal obesity"[All Fields]) AND ("fecund"[All Fields] OR "fecundities"[All Fields] OR "fertility"[MeSH Terms] OR "fertility"[All Fields] OR "fecundity"[All Fields])) OR ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields] OR "pregnancies"[All Fields] OR "pregnancy s"[All Fields])) AND "time to pregnancy"[All Fields]

Search: (Waist to hip ratio) AND (Fecundity OR fecundability OR (Time to pregnancy)) ("waist hip ratio"[MeSH Terms] OR ("waist hip"[All Fields] AND "ratio"[All Fields]) OR "waist hip ratio"[All Fields] OR ("waist"[All Fields] AND "hip"[All Fields] AND "ratio"[All Fields]) OR "waist to hip ratio"[All Fields]) AND ("fecund"[All Fields] OR "fecundities"[All Fields] OR "fertility"[MeSH Terms] OR "fertility"[All Fields] OR "fecundity"[All Fields] OR ("fecundabilities"[All Fields] OR "fecundable"[All Fields] OR "fertility"[MeSH Terms] OR "fertility"[All Fields] OR "fecundability"[All Fields]) OR ("time to pregnancy"[MeSH Terms] OR "time to pregnancy"[All Fields] OR ("time"[All Fields] AND "pregnancy"[All Fields]) OR "time to pregnancy"[All Fields]))

PICO 2

Der er søgt i Pubmed frem til 2022 med søgeord/MESH "BMI", "body mass index", "obesity", "Infertility", "ART", "IVF", "IUI", "Assisted Reproduction Technology"

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

PICO 3

Search: (BMI OR "BODY MASS INDEX" OR overweight OR obesity OR "maternal obesity") AND ("adverse obstetrical outcomes" OR "obstetrical complications" OR "Pregnancy complications") **Filters:** Clinical Trial, Meta-Analysis, Review, Systematic Review, from 2012 – 2022

((("BMI"[All Fields] OR "BODY MASS INDEX"[All Fields] OR ("overweight"[MeSH Terms] OR "overweight"[All Fields] OR "overweighted"[All Fields] OR "overweightness"[All Fields] OR "overweights"[All Fields]) OR ("obese"[All Fields] OR "obesity"[MeSH Terms] OR "obesity"[All Fields] OR "obese"[All Fields] OR "obesities"[All Fields] OR "obesity s"[All Fields]) OR "maternal obesity"[All Fields]) AND ("adverse obstetrical outcomes"[All Fields] OR "obstetrical complications"[All Fields] OR "Pregnancy complications"[All Fields])) AND ((clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2012:2022[pdat]))

Search: (BMI OR "Body Mass Index" OR overweight OR Obesity) AND (ART OR "artificial reproductive treatment" OR IVF OR ICSI OR "in vitro fertilization") AND "pregnancy complications" AND ((humans[Filter]) AND (2002:2023[pdat])) **Filters:** Humans

((("BMI"[All Fields] OR "Body Mass Index"[All Fields] OR ("overweight"[MeSH Terms] OR "overweight"[All Fields] OR "overweighted"[All Fields] OR "overweightness"[All Fields] OR "overweights"[All Fields]) OR ("obese"[All Fields] OR "obesity"[MeSH Terms] OR "obesity"[All Fields] OR "obese"[All Fields] OR "obesities"[All Fields] OR "obesity s"[All Fields])) AND ("art"[MeSH Terms] OR "art"[All Fields] OR "artificial reproductive treatment"[All Fields] OR ("j in vitro fert embryo transf"[Journal] OR "ivf"[All Fields] OR ("sperm injections, intracytoplasmic"[MeSH Terms] OR ("sperm"[All Fields] AND "injections"[All Fields] AND "intracytoplasmic"[All Fields]) OR "intracytoplasmic sperm injections"[All Fields] OR "icsi"[All Fields]) OR "in vitro fertilization"[All Fields]) AND "pregnancy complications"[All Fields] AND ("humans"[MeSH Terms] AND 2002/01/01:2023/12/31[Date - Publication])) AND (humans[Filter])

PICO 4

Search: (BMI OR "Body Mass Index" OR overweight OR Obesity) AND pregnancy AND ("adverse obstetrical outcomes" OR "birth complications") **Filters:** Humans, from 2000 – 2022 ((("BMI"[All Fields] OR "Body Mass Index"[All Fields] OR ("overweight"[MeSH Terms] OR "overweight"[All Fields] OR "overweighted"[All Fields] OR "overweightness"[All Fields] OR "overweights"[All Fields]) OR ("obese"[All Fields] OR "obesity"[MeSH Terms] OR "obesity"[All Fields] OR "obese"[All Fields] OR "obesities"[All Fields] OR "obesity s"[All Fields])) AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields] OR "pregnancies"[All Fields] OR "pregnancy s"[All Fields]))

AND "adverse obstetrical outcomes"[All Fields]) OR "birth complications"[All Fields]) AND ((humans[Filter]) AND (2000:2022[pdat]))

Search: (BMI OR "Body Mass Index" OR overweight OR Obesity) AND (ART OR "artificial reproductive treatment" OR IVF OR ICSI OR "in vitro fertilization") AND "pregnancy complications" AND ((humans[Filter]) AND (2002:2023[pdat])) AND (humans[Filter])

PICO 5

Litteratursøgning afsluttet dato: Oktober 2022 i PubMed og Cochrane Library. Sprog: Engelsk og Dansk.
Søgestreng: ("Obesity, Maternal"[Mesh]) AND "Child"[Mesh] (resultater 64), "maternal obesity offspring" resultater (3914), "maternal obesity childhood obesity"(3855)

PICO 6

Søgestreng: (((("Obesity"[Mesh]) AND "Reproductive Techniques"[Mesh]) OR "Fertilization in Vitro"[Mesh]) OR "Sperm Injections, Intracytoplasmic"[Mesh]) OR "Ovulation Induction"[Mesh] (5995 resultater)
(("Obesity"[Mesh]) AND "Reproductive Techniques, Assisted"[Mesh]) AND "Pregnancy Rate"[Mesh] (148 resultater)

PICO 7

Database	Access	Results	Date
PubMed	www.pubmed.gov	1402	30.08.2022
Embase	Embase.com	2483	30.08.2022
I alt		3885	30.08.2022
Efter dubletsøgning i Endnote		2601	30.08.2022

PubMed

Search	Query	Items found
#1	((("Spermatozoa"[Mesh] OR "Semen Analysis"[Mesh] OR "Spermatogenesis"[Mesh] OR sperm[Title/Abstract] OR semen[Title/Abstract] OR Spermatozoa[Title/Abstract] OR Spermatogenes*[Title/Abstract])) AND (((BMI[tiab] OR (Body Mass Inde*[tiab])) OR ("Body Mass Index"[Mesh]) OR ("Obesity"[Mesh:NoExp] OR "Obesity, Abdominal"[Mesh] OR "Obesity, Morbid"[Mesh] OR "Overweight"[Mesh:NoExp] OR Obesity[Title/Abstract] OR Obese[Title/Abstract] OR Overweight[Title/Abstract])) AND ((danish[Filter] OR english[Filter] OR norwegian[Filter] OR swedish[Filter]) AND (2013:2022[pdat]))) NOT ("Editorial" [Publication Type])	1402

Embase

No.	Query	Results
#15	#14 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'chapter'/it OR 'conference review'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'preprint'/it OR 'report'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it)	2483
#14	#4 AND #11 AND [2013-2022]/py AND ((danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	3968
#13	#4 AND #11 AND [2013-2022]/py	4038
#12	#4 AND #11	5041
#11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	185797
#10	sperm:ti,ab,kw OR semen:ti,ab,kw OR spermatozo*:ti,ab,kw OR spermatogenes*:ti,ab,kw	158613
#9	'semen parameters'/exp	43935
#8	'sperm'/exp	89624
#7	'spermatogenesis'/exp	39622
#6	'semen analysis'/exp	22844
#5	'spermatozoon'/exp	52596
#4	#1 OR #2 OR #3	1182225
#3	bmi:ti,ab,kw OR 'body mass inde*':ti,ab,kw OR obesity:ti,ab,kw OR obese:ti,ab,kw OR overweight:ti,ab,kw	912147
#2	'body mass'/exp	560591
#1	'obesity'/exp	618337

PICO 8

Database	Access	Results	Date
PubMed	www.pubmed.gov	125	24.08.2022
Embase	Embase.com	202	24.08.2022
I alt		327	24.08.2022
Efter dubletsøgning i Endnote		218	24.08.2022

PubMed

Search	Query	Items found
#1	(((((BMI[tiab] OR (Body Mass Inde*[tiab])) OR ("Body Mass Index"[Mesh])) OR ("Obesity"[Mesh:NoExp] OR "Obesity, Abdominal"[Mesh] OR "Obesity, Morbid"[Mesh] OR "Overweight"[Mesh:NoExp] OR Obesity[Title/Abstract] OR Obese[Title/Abstract] OR Overweight[Title/Abstract])) AND ("Male"[Mesh] OR Male[tiab] OR Males[tiab] OR men[tiab] OR man[tiab] OR paternal[tiab])) AND (((("Time-to-Pregnancy"[Mesh] OR (Time to Pregnanc*[tiab]) OR (TTP[tiab]) OR (Fecund*[tiab]) OR (Probability of conception*[tiab])) Filters: Danish, English, Norwegian, Swedish, from 2013 – 2022	125

Embase

No.	Query	Results
#13	#12 AND ('Article'/it OR 'Article in Press'/it OR 'Chapter'/it OR 'Conference Paper'/it OR 'Editorial'/it OR 'Letter'/it OR 'Note'/it OR 'Preprint'/it OR 'Review'/it)	202
#12	#4 AND #7 AND #10 AND [2013-2022]/py AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	342
#11	#4 AND #7 AND #10	432
#10	#8 OR #9	34618
#9	'time to pregnanc*':ti,ab,kw OR ttp:ti,ab,kw OR fecund*':ti,ab,kw OR 'probability of conception*':ti,ab,kw	34025
#8	'time to pregnancy'/exp	1359
#7	#5 OR #6	11485308
#6	male:ti,ab,kw OR males:ti,ab,kw OR men:ti,ab,kw OR man:ti,ab,kw OR paternal:ti,ab,kw	3128773
#5	'male'/exp	10993169
#4	#1 OR #2 OR #3	1180410
#3	bmi:ti,ab,kw OR 'body mass inde*':ti,ab,kw OR obesity:ti,ab,kw OR obese:ti,ab,kw OR overweight:ti,ab,kw	910800
#2	'body mass'/exp	559435
#1	'obesity'/exp	617606

PICO 9

Database	Access	Results	Date
PubMed	www.pubmed.gov	528	25.08.2022
Embase	Embase.com	830	25.08.2022
I alt		1358	25.08.2022
Efter dubletsøgning i Endnote		1012	25.08.2022

PubMed

Search	Query	Items found
#1	(((((("Infertility, Male"[Mesh:NoExp] OR male Infertil*[Title/Abstract] OR Infertile men[Title/Abstract] OR fertile men[Title/Abstract] OR male fertil*[Title/Abstract] OR subfertile men[Title/Abstract] OR male subfertil*[Title/Abstract] OR male fecund*[Title/Abstract]) OR ("Reproductive Techniques, Assisted"[Mesh] OR Assisted Reproductive Techn*[tiab] OR Fertilization in Vitro[tiab] OR In Vitro Fertilization*[tiab] OR IVF[tiab] OR fertility treatment*[tiab] OR infertility treatment*[tiab] OR	528

Search	Query	Items found
	fertility clinic*[Title/Abstract] OR "Fertility Clinics"[Mesh] OR Infertility therap*[tiab] OR Insemination*[tiab] OR iui[tiab])) AND ("Male"[Mesh] OR Male[tiab] OR Males[tiab] OR men[tiab] OR man[tiab] OR paternal[tiab])) AND (((BMI[tiab] OR (Body Mass Inde*[tiab])) OR ("Body Mass Index"[Mesh])) OR ("Obesity"[Mesh:NoExp] OR "Obesity, Abdominal"[Mesh] OR "Obesity, Morbid"[Mesh] OR "Overweight"[Mesh:NoExp] OR Obesity[Title/Abstract] OR Obese[Title/Abstract] OR Overweight[Title/Abstract])) AND (("Pregnancy"[Mesh] OR reproductive outcome*[tiab] OR ART outcome*[tiab] OR (Pregnanc*[tiab] OR Live birth*[tiab] OR Stillbirth*[tiab] OR Spontaneous abortion*[tiab] OR Miscarriage*[tiab])) Filters: Danish, English, Norwegian, Swedish, from 2013 - 2022	

Embase

No.	Query	Results
#20	#19 AND ('Article'/it OR 'Article in Press'/it OR 'Chapter'/it OR 'Conference Paper'/it OR 'Conference Review'/it OR 'Editorial'/it OR 'Erratum'/it OR 'Letter'/it OR 'Note'/it OR 'Preprint'/it OR 'Report'/it OR 'Review'/it OR 'Short Survey'/it)	830
#19	#4 AND #7 AND #13 AND #16 AND [2013-2022]/py AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	1661
#18	#4 AND #7 AND #13 AND #16 AND [2013-2022]/py	1683
#17	#4 AND #7 AND #13 AND #16	1969
#16	#14 OR #15	1087762
#15	'reproductive outcome*':ti,ab,kw OR 'art outcome*':ti,ab,kw OR pregnanc*':ti,ab,kw OR 'live birth*':ti,ab,kw OR stillbirth*':ti,ab,kw OR 'spontaneous abortion*':ti,ab,kw OR miscarriage*':ti,ab,kw	690963
#14	'pregnancy'/exp	844921
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	223572
#12	((ferti* OR inferti* OR subferti* OR fecund*) NEAR/3 (treat* OR therap* OR vitro OR clinic* OR male* OR man OR men)):ti,ab,kw	97424
#11	'assisted reproductive techn*':ti,ab,kw OR insemination*':ti,ab,kw OR iui:ti,ab,kw	39926
#10	'infertility therapy'/exp	151894
#9	'fertility clinic'/exp	919
#8	'male infertility'/exp	49059
#7	#5 OR #6	11489702
#6	male:ti,ab,kw OR males:ti,ab,kw OR men:ti,ab,kw OR man:ti,ab,kw OR paternal:ti,ab,kw	3129846
#5	'male'/exp	10997526
#4	#1 OR #2 OR #3	1180933
#3	bmi:ti,ab,kw OR 'body mass inde*':ti,ab,kw OR obesity:ti,ab,kw OR obese:ti,ab,kw OR overweight:ti,ab,kw	911219
#2	'body mass'/exp	559812
#1	'obesity'/exp	617783