

Lihavuuden vaikutus fertiliteettiin

EGO-päivät 2011

20.5.2011

LL Tiina Koskela-Koivisto

HYKS Naistenklinikka

Yleistä

- Lihavuus on 10 vuodessa lisääntynyt suomalaisten 15-64-vuotiaiden naisten keskuudessa 8,8% → 16% (WHO)
- USA:ssa 50% naisista on ylipainoisia ja 30% lihavia
- Sydän- ja verisuonisairauksien, metabolisten häiriöiden, tuki- ja liikuntaelimestön ongelmien lisäksi obesiteetti aiheuttaa monia haasteita myös lisääntymisterveyden kannalta

Yleistä

- Lihavuus vaikuttaa munasarjojen toimintaan insuliiniresistenssin kautta eri mekanismeilla
 - BMI >27
- Vyötärölihavuuteen liittyy enemmän endokrinologisia ja metabolisia muutoksia ja se on terveyden kannalta haitallisempaa:
 - WHR >0.8, 0.1 yksikön lisäys heikentää hedelmöittymisen todennäköisyyttä 30% (Zaadstra 1993)

Yleistä

- Lihavilla naisilla on raskauden alkaessa suurempi keskenmenoriski kuin normaalipainoisilla
- Pre-eklampsian ja gestatiiodiabeteksen sekä synnytykseen ja lapsivuodeaikaan liittyvien ongelmien riski suurempi
- Ylipaino on myös hormoneista riippuvien syöpien kuten rinta- ja kohtusyövän merkittävä riskitekijä

Sairaus lihomisen taustalla?

- Äärimmäisen harvoin
- Kilpirauhasen vajaatoiminta
- Kortisolin ylituotanto
- Kromosomipoikkeavuudet
- Hypotalaamiset tilat (esim. kasvaimet)
- Liikuntakykyä rajoittavat tilat

Ylipaino ja lihavuus

- 12-18v nuoret 1977-1999 kyselytutkimus:
 - Ylipaino ja lihavuus lisääntyivät kaikissa ikäryhmissä
 - Tyttöillä suurin lisäys 18-vuotiailla
 - Tyttöjen ylipaino lisääntyi x2
 - 4.0%  9.8%
 - Tyttöjen lihavuus lisääntyi x3
 - 0.4%  1.4%

Lihavuus on usein pysyvää

- 7-vuotiaana lihavista 50% ja 13-vuotiaana 60% on aikuisena lihavia
- Ylipaino 14v iässä ennustaa aikuisiän lihavuutta
- Lapsuusiän vaikea lihavuus lisää huomattavasti lihavuuden riskiä 21-29v

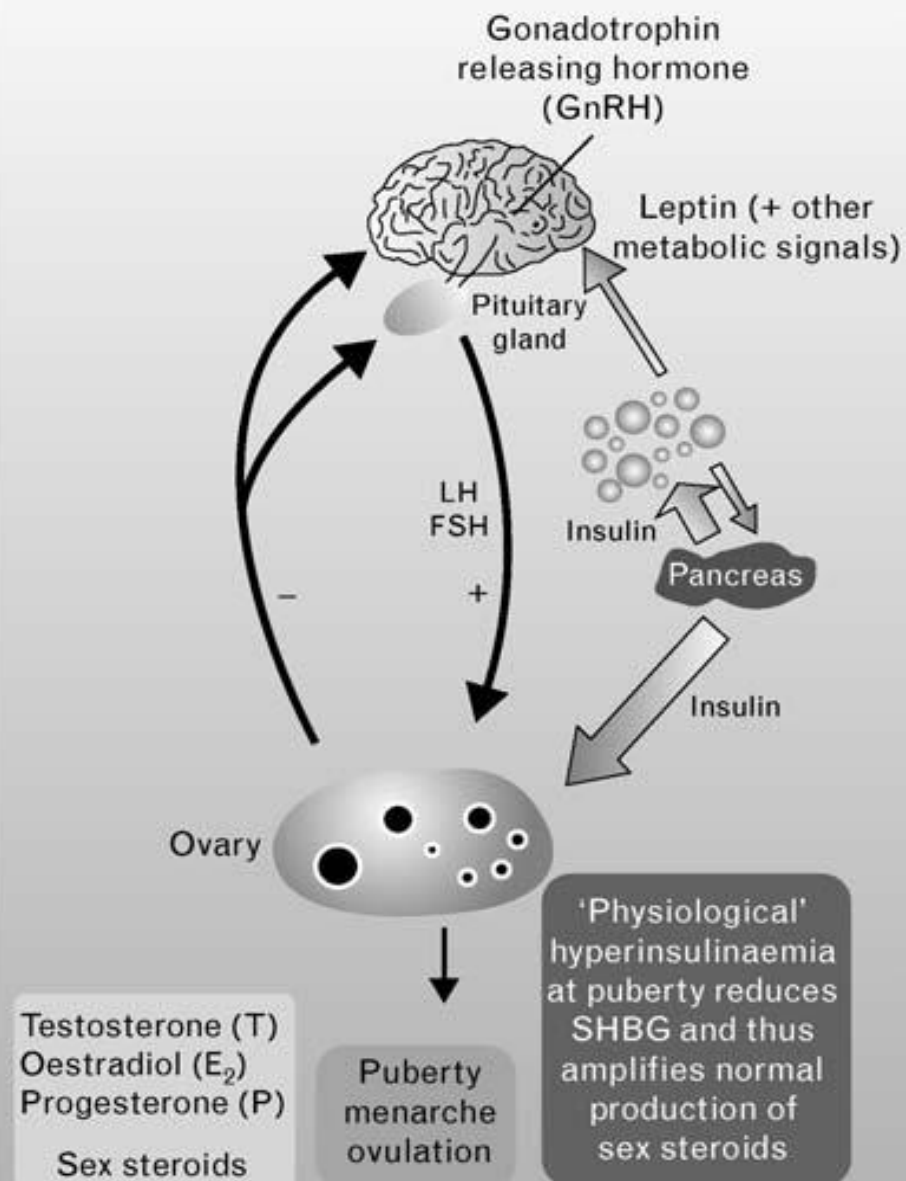


Lihavuus ja puberteetti

- Puberteetin alkamisikä määräytyy pääasiallisesti geneettisesti, mutta se varhentuu lihavuuden myötä
- Ohimenevä fysiologinen insuliiniresistenssi, joka häviää normaalisti puberteetin jälkeen.
 - Lihavilla tytöillä näin ei välttämättä tapahdu

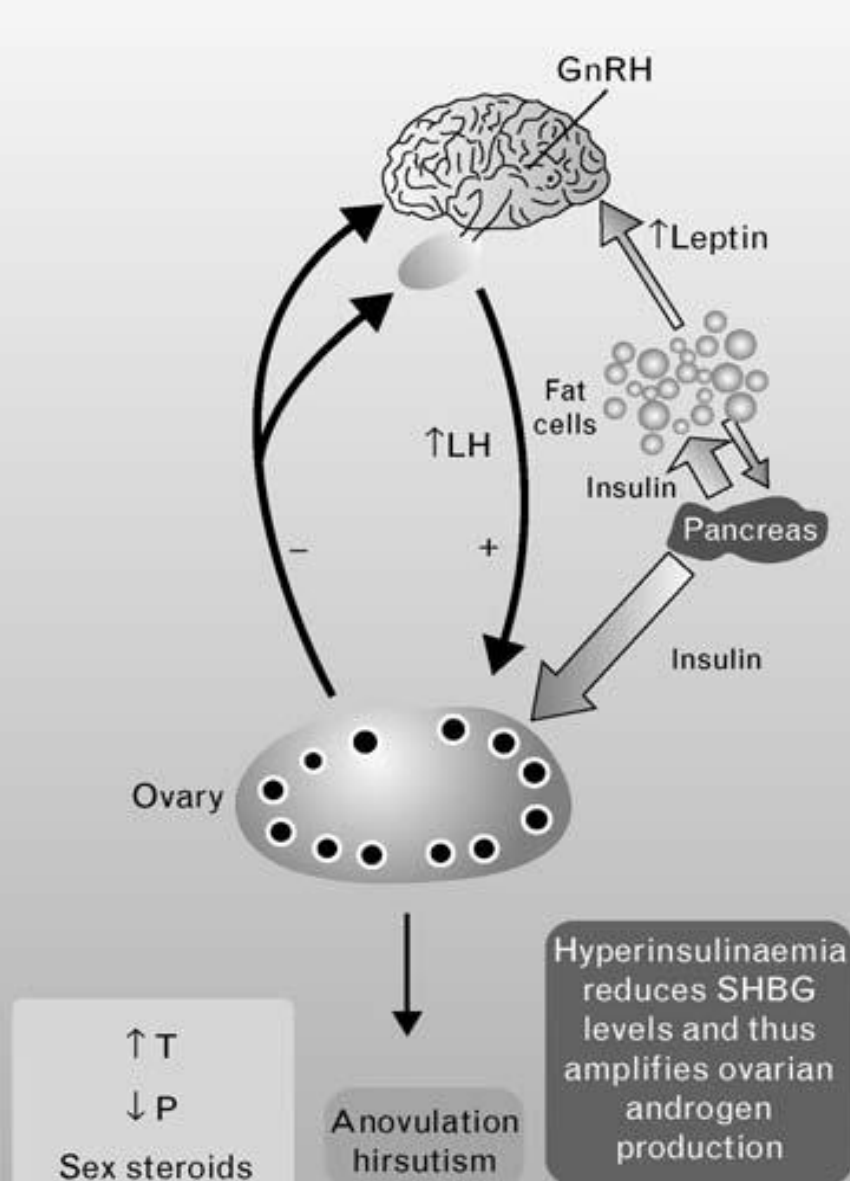
(a)

Normal nutrition



(b)

Over-weight/PCOS



Lihavuus ja puberteetti

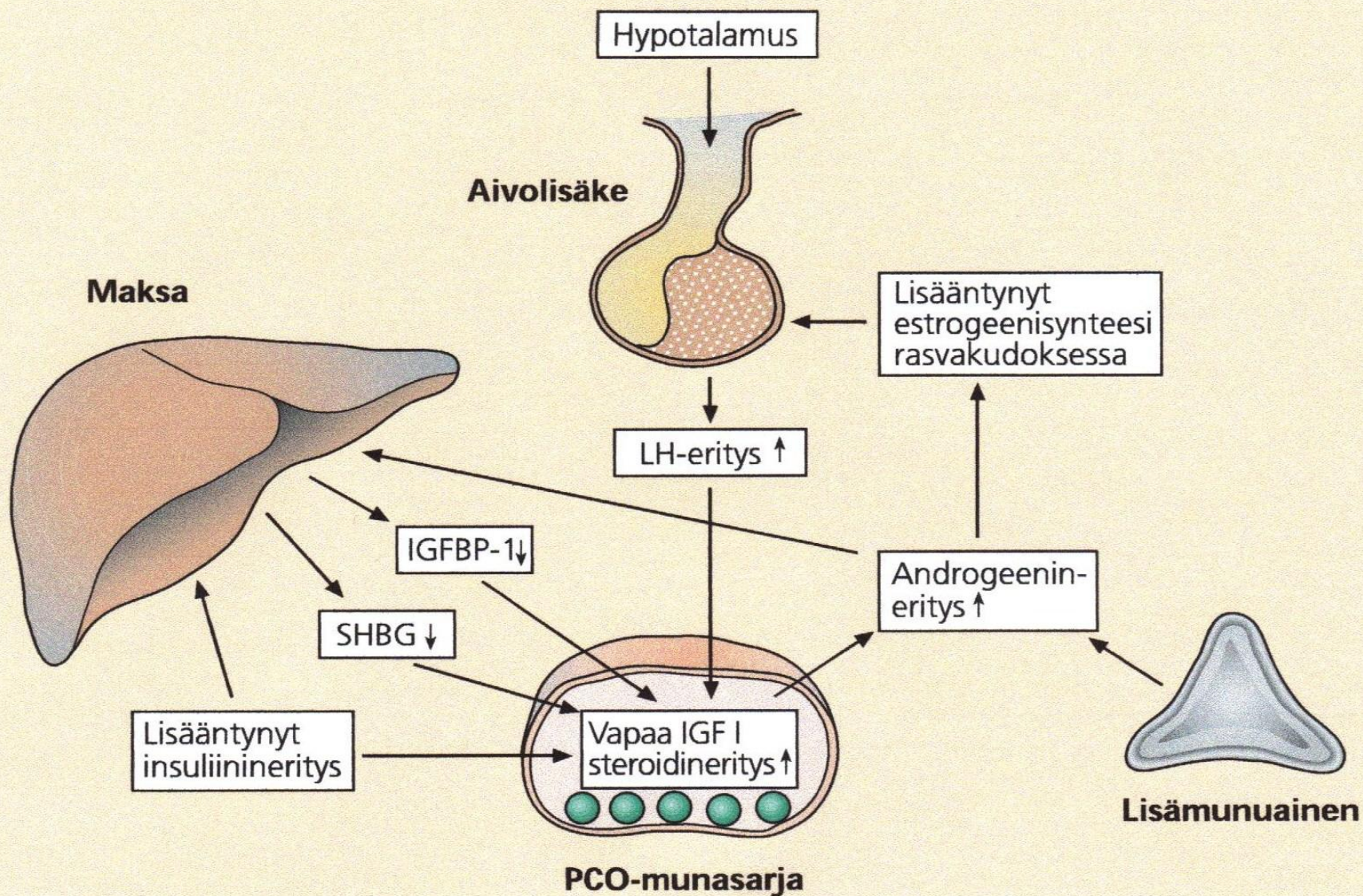
- Munasarjaperäinen androgeenien ylimäärä
- Polykystiset munasarjat, akne, hirsutismi
- Lihavilla tytöillä esiintyy useammin kuukautiskierron häiriöitä:
 - oligo/amenorreaa
 - kuukautisten epäsäännöllisyyttä
 - pitkittyneitä vuotoja
- Lihavuus murrosiässä lisää fertiliteettiongelmien riskiä aikuisiässä

Lihavuuden vaikutus kuukautiskiertoon

- Kuukautiskierron häiriöiden riski normaalipainoisiin verrattuna on 3-kertainen
- 45% naisista , joilla on amenorrea, ovat lihavia
- 9-13% naisista, joilla on säännöllinen kuukautiskierto ovat ylipainoisia.
- Hypotalamus-aivolisäke-ovarioakselin toiminnanhäiriö johtaa ovulaatiohäiriöihin 30-47%:lla

Lihavuus ja PCOS

- Monet ylipainoiset ja jopa lihavat tulevat raskaaksi ongelmitta
- Monirakkulainen munasarjaoireyhtymä (PCOS) on yleinen anovulatorisen infertiliteetin syy ja siitä kärsivistä naisista noin puolet on lihavia
- Lihavilla PCOS potilailla poikkeuksetta insuliiniresistenssi ja 40%:lla heikentynyt glukoosinsieto



Kuva 1. Munasarjojen monirakkulataudissa esiintyvät hormonimuutokset ja niiden säätely. Lihavuus johtaa insuliiniresistenssiin ja lisääntyneeseen insuliinineritykseen sekä androgeenien vilkkaampaan muuttumiseen estrogeeneiksi, mitkä aiheuttavat muita endokriinisiä muutoksia. LH = luteinisoiva hormoni, SHBG = sukupuolihormoneja sitova globuliini, IGF = insuliininkaltainen kasvutekijä, IGFBP-1 = insuliinin kaltaista kasvutekijää sitova valkuaisaine. ↑ = erityis tai määrä lisääntyy, ↓ = erityis tai määrä vähenee.

Lihavuus ja hedelmöityshoidot

- Lisääntynyt lääkkeiden tarve niin ovulaatioinduktion kuin koeputkihedelmöityshoidon yhteydessä
- Stimulaation kesto pidempi
- Munasolujen määrä vähäisempi ja laatu heikompi
- Alkioiden laatu?

Lihavuus ja hedelmöityshoidot

- Kohdunlimakalvon kehitys ja reseptiivisyys?
- Alkion implantaatio- ja raskaus-% matalampi
- Keskenmenon riski suurempi, sikiökuoleman ja ennenaikaisen synnytyksen riski suurempi normaalipainoisiin verrattuna myös ART:n yhteydessä

Lihavuus ja miehen hedelmällisyys

- Perifeerisessä rasvakudoksessa androgeenien konversio estrogeeniksi lisääntyy → siemennesteen laatu heikkenee
- Kivesten lämpötilan vaikutus?
- Erektio –ja yhdyntäongelmat?
- Painonpudotus nostaa testosteronitasoa, vaikutus fertiliteettiin?

Miehen BMI:n vaikutus

TABLE 4

Pregnancy and live birth outcomes according to paternal BMI.

Outcome	Normal (n = 63)	Overweight (n = 148)	Obese (n = 62)	Morbidly obese (n = 32)
β -hCG/OPU (%)	46.03 ^a	36.49 ^b	35.48 ^b	15.15 ^c
β -hCG/ET (%)	50.88 ^a	41.54 ^{a,b}	38.60 ^b	20.83 ^c
Sac/OPU (%)	44.44 ^a	31.76 ^b	32.26 ^b	12.12 ^c
Sac/ET (%)	49.12 ^a	36.15 ^b	35.09 ^b	16.67 ^c
Heart/OPU (%)	42.86 ^a	29.73 ^b	25.81 ^b	12.12 ^c
Heart/ET (%)	47.37 ^a	33.85 ^b	28.07 ^b	16.67 ^c
Pregnancy loss (%)	10.3 ^a	38.5 ^b	36.4 ^b	20.0 ^{a,b}
Live birth/OPU (%)	41.3 ^a	26.4 ^b	22.6 ^b	12.12 ^c

Note: Data are expressed both per oocyte pickup (OPU) and also per embryo transfer (ET). Linear decrease with increasing BMI, $P < .05$, for all values except pregnancy loss. Different superscripts are significantly different within each outcome, $P < .05$.

Bakos. Paternal obesity and ART pregnancy. *Fertil Steril* 2011.

- 350 IVF sykliä
- Miesten BMI
- Vähemmän raskauksia
- Enemmän keskenmenoja

Miehen BMI:n vaikutus

TABLE 3

Embryo development outcomes according to paternal BMI.

Embryo development outcomes	Normal (n = 63)	Overweight (n = 148)	Obese (n = 62)	Morbidly obese (n = 32)
IVF fertilization rate (%)	67.2	58.5	60.2	ND
ICSI fertilization rate (%)	75.0	72.5	78.7	65.4
Day 3 grade 1 and grade 2 embryos, 2PN (%)	55.1 ± 4.6	61.5 ± 2.8	61.3 ± 4.6	42.1 ± 7.4
Day 5 on-time blastocyst development, 2PN (%) ^a	29.3 ± 4.3	27.8 ± 3.1	20.3 ± 3.9	18.7 ± 5.7
Day 5 expanded blastocyst, 2PN (%) ^a	17.9 ± 3.3	15.2 ± 2.2	10.7 ± 2.9	8.5 ± 4.2

Note: Results are expressed as ±SEM. ND = not done.

^a Linear decrease in blastocyst development with increasing BMI, $P < .05$. Values for other outcomes not statistically significantly different.

Bakos. Paternal obesity and ART pregnancy. *Fertil Steril* 2011.

- Puolisoiden obesiteetilla additiivinen vaikutus infertiliteetin ja raskausongelmien suhteen
- Usein miehen obesiteettiin ei kiinnitetä huomiota parin lapsettomuutta hoidettaessa

Painonpudotuksen vaikutus hedelmällisyyteen

- Jo 5-10% painonpudotus johtaa selviin muutoksiin sokeriaineenvaihdunnassa ja insuliiniresitenssitilanteessa
- Liikunta parantaa tuloksia
 - insuliiniherkkyys paranee
- Osalla kuukautiskierto normalistuu ja ovulaatioiden palautumisen myötä voi raskaus alkaa spontaanisti ilman hoitoa
 - muista tarvittaessa ehkäisy!

Kansainvälisiä hoitosuosituksia

- NICE suosittaa, että BMI tulisi olla alle 30 ennen kuin PCOS potilaille aloitetaan munasarjoja stimuloivia lääkkeitä
- 2007 ESHRE/ ASRM: elämäntapamuutokset potilaiden ensilinjan hoitona
- Australiassa Victorian osavaltiossa neuvonta näiden suhteen on pakollista ennen muita toimenpiteitä.
- Uudessa-Seelannissa yhteiskunnan tukeman fertiliteettihoitoon pääsyn edellytyksenä on BMI<32

- Painonpudotuksen myötä spontaaniraskauden alkamisen todennäköisyys paranee, vaste lapsettomuushoidoille paranee ja alkavan raskauden ennuste paranee
- Raskautta toivova ylipainoinen nainen tulee motivoida painonpudotukseen pysyvien elämäntapamuutosten avulla.

- Lihavuuteen puuttuminen ja sen terveysriskeistä informoiminen on lääkärin velvollisuus
- Moniammatillinen yhteistyö neuvonnassa ja motivoinnissa sekä seurannassa
- Käytännön työvälineitä tarvitaan: "syö vähemmän ja liiku enemmän" ei riitä
- Sairaalloisen lihavuuden hoidossa leikkaushoitoa harkinta

Luettavaa

- Tiitinen, Rissanen, Mustajoki: Lihavuus ja naisen lisääntymisterveys. Duodecim 2000;116(5)495-501.
- Morin-Papunen, Tapanainen: Miten tytön lihavuus lapsuudessa ja murrosiässä heijastuu lisääntymisterveyteen? Duodecim 2005;121(17):1899-1907
- Kaaja, Korhonen: Insuliiniresistenssi naisilla SLL 2006; 61(18):1985-1990
- Brewer, Balen: The adverse effects of obesity on conception and implantation. Reproduction 2010; 140: 347-364

Kiitos!