

University of Groningen

Lifestyle intervention in obese infertile women

van Oers, Anne Maria

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2017

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

van Oers, A. M. (2017). *Lifestyle intervention in obese infertile women*. Rijksuniversiteit Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Nederlandse samenvatting



In 2000 noemde de Wereldgezondheidsorganisatie obesitas een pandemie. Sinds 1980 is de prevalentie van obesitas wereldwijd verdubbeld. Overgewicht wordt gedefinieerd als een body-mass index (BMI) ≥ 25 kg/m² en obesitas als een BMI ≥ 30 kg/m². Overgewicht en obesitas worden veroorzaakt door een langdurige disbalans tussen energie inname en energie verbruik. De toename in het dieet van de hoeveelheid bewerkte, energierijke voedingsmiddelen en de verminderde noodzaak tot fysieke activiteit zijn de meest waarschijnlijke veroorzakers van de obesitas pandemie.

Obesitas is een risicofactor voor cardiovasculaire aandoeningen, diabetes mellitus type II, sommige typen kanker en aandoeningen van het bewegingsapparaat, zoals artrose. Tevens vermindert obesitas de kwaliteit van leven.

Obesitas is ook een probleem voor de reproductieve gezondheid van mannen en vrouwen. Mannen met obesitas hebben vaker een verminderde zaadkwaliteit en een paar waarbij de man obesitas heeft, hebben een hogere kans op vruchtbaarheidsproblemen.

Obesitas bij vrouwen is gerelateerd aan verminderde kansen op een natuurlijk ontstane zwangerschap, een verhoging van het risico op verminderde vruchtbaarheid (subfertiliteit) en lagere kansen om zwanger te worden na vruchtbaarheidsbehandelingen. Obesitas verhoogt het risico op anovulatoire cycli en op een miskraam. Tevens is obesitas geassocieerd met meer maternale en foetale complicaties tijdens de zwangerschap. Er is een hoger risico op hypertensieve aandoeningen, zwangerschapsdiabetes, een sectio caesarea, een kunstverlossing en een hevige bloeding na de bevalling. Kinderen van moeders met obesitas zijn vaker te zwaar voor de zwangerschapsduur, worden vaker opgenomen op de neonatale intensive care unit en hebben een hoger risico op sterfte rondom de geboorte. Op latere leeftijd hebben kinderen van moeders met obesitas vaker zelf overgewicht en nog later in het leven een hoger risico op vroegtijdige sterfte.

In dit proefschrift worden verschillende aspecten van een leefstijlinterventie voorafgaande aan vruchtbaarheidsbehandelingen voor vrouwen met obesitas en vruchtbaarheidsproblemen onderzocht. Voor alle hoofdstukken zijn de data van de LIFEstyle studie gebruikt. De LIFEstyle studie was een gerandomiseerde studie waaraan subfertiele vrouwen met obesitas deelnamen.

In de LIFEstyle studie werden de effecten van een zes maanden durende leefstijlinterventie voorafgaande aan vruchtbaarheidsbehandelingen vergeleken (de interventie groep) met direct starten met vruchtbaarheidsbehandelingen (de controlegroep). De leefstijlinterventie was een gestructureerd programma van 6 maanden, gericht op 5 tot 10% gewichtsverlies.

De deelnemers werd geadviseerd hun dagelijkse calorie-inname met 600 kcal te verminderen, maar niet tot onder de 1200 kcal per dag, hun fysieke activiteit te verhogen naar minimaal 10 000 stappen per dag en zich minstens 2-3 keer per week gedurende 30 minuten matig intensief in te spannen. Tevens werd motiverende gespreksvoering toegepast om deelnemers zich bewust te laten worden van een gezonde leefstijl en bewust te worden van de veranderingen die ze zelf konden aanbrengen in hun leefstijl.

In **Hoofdstuk 2** worden de hoofdresultaten van de LIFEstyle studie beschreven, een gerandomiseerde studie waarin subfertiele vrouwen met obesitas deelnamen. De primaire uitkomstmaat was de vaginale geboorte van een gezonde eenling na minimaal 37 weken zwangerschap binnen twee jaar na randomisatie. In totaal werden 290 vrouwen gerandomiseerd in de interventie groep en 287 vrouwen in de controlegroep. Vrouwen die niet zwanger werden tijdens de eerste zes maanden van de studie hadden in de interventiegroep 4.4 ± 5.8 kg gewichtsverlies en in de controlegroep 1.1 ± 4.3 kg gewichtsverlies ($P < 0.001$). Tweeëntwintig procent van de vrouwen in de interventie groep voltooide de interventie niet.

In de interventie groep kregen 76 vrouwen (27%) en in de controlegroep 100 vrouwen (35%) een gezonde eenling, welke middels een vaginale geboorte na minimaal 37 weken zwangerschap binnen twee jaar na randomisatie werd geboren (Relatief Risico, RR, 0.8, 95% betrouwbaarheidsinterval 0.6-1.0). Het aantal levendgeborenen binnen twee jaar liet een vergelijkbare kans zien. Bij inclusie van de zwangerschappen die binnen twee jaar waren ontstaan, maar waar de geboorte na de twee jaar kon optreden, verdwenen de significante verschillen (primaire uitkomstmaat 32% versus 39%, RR 0.8, 95% BI 0.7-1.0, levendgeborenen 53% versus 58%, RR 0.9, 95% BI 0.8-1.1). Vrouwen die deelnamen aan de interventie groep hadden een significant hogere kans op een natuurlijk ontstane zwangerschap dan vrouwen die deelnamen aan de controlegroep (26% versus 16%, RR 1.6, 95% BI 1.2-2.2). Het aantal complicaties tijdens de zwangerschap en bevalling was niet significant verschillend tussen de beide groepen.

Hoofdstuk 3 beschrijft de effecten van de leefstijlinterventie in verschillende subgroepen subfertiele vrouwen met obesitas. De subgroepen waren vooraf gedefinieerd in het studieprotocol en waren gebaseerd op leeftijd (≥ 36 en < 36 jaar), ovulatie status, BMI (≥ 35 en < 35 kg/m²) en tailleheup ratio (≥ 0.8 , passend bij een centrale vetverdeling, de zgn. "appelvorm" en < 0.8 passend bij perifere vetverdeling, de zgn. "peervorm"). Het effect van het leefstijlprogramma in de subgroepen werd berekend met gebruik van de primaire uitkomstmaat van de studie, maar ook met het aantal levendgeborenen waarbij de conceptie binnen de twee jaar plaatsvond, maar waarbij de bevalling ook na twee jaar

kon optreden, en het aantal natuurlijk ontstane zwangerschappen leidend tot een levend geboren baby.

Leeftijd, ovulatie status en BMI hadden geen interactie met het effect van het leefstijlprogramma op de primaire uitkomstmaat en op het aantal levendgeborenen. Tailleheup ratio toonde wel een significante interactie met het effect van het leefstijlprogramma op de primaire uitkomstmaat ($P = 0.05$), waarbij vrouwen met een "peervormige" vetverdeling (tailleheup ratio < 0.8) minder vaak de primaire uitkomstmaat bereikten in vergelijking met vrouwen met een "appelvormige" vetverdeling. Tailleheup ratio had geen interactie met het effect van het leefstijlprogramma op het aantal levendgeborenen of natuurlijk ontstane zwangerschappen.

Het aantal natuurlijk ontstane zwangerschappen was hoger bij vrouwen die hadden deelgenomen aan de leefstijlinterventie, dit effect was tevens aanwezig bij vrouwen jonger dan 36 jaar, met anovulatie, met BMI $< 35 \text{ kg/m}^2$ en BMI $\geq 35.0 \text{ kg/m}^2$ en met een "appelvormige" vetverdeling. Anovulatoire vrouwen hadden na het volgen van de leefstijlprogramma significant vaker een natuurlijk ontstane zwangerschap in vergelijking met ovulatoire vrouwen (P waarde voor de interactie met het leefstijlprogramma = 0.02).

In **Hoofdstuk 4** wordt de economische evaluatie van de LIFeStyle studie gepresenteerd, waarbij de kosten van de interventie groep en de controlegroep worden vergeleken. De economische evaluatie bestond uit een kosteneffectiviteitsanalyse en er werden verschillende scenario analyses verricht met gebruik van verschillende subgroepen en uitkomstmaten.

De kosteneffectiviteitsanalyse van de LIFeStyle studie maakte allereerst gebruik van de primaire uitkomstmaat van de studie. De evaluatie werd verricht vanuit een ziekenhuisperspectief en bevatte directe medische kosten van de leefstijlinterventie, vruchtbaarheidsbehandelingen, medicatie en zwangerschap. De scenario analyses werden verricht met het aantal levendgeborenen binnen twee jaar dan wel met conceptie binnen twee jaar. De subgroepen bestonden uit ovulatoire dan wel anovulatoire vrouwen, vrouwen ouder dan wel jonger dan 36 jaar en uit vrouwen die de leefstijlinterventie compleet hadden afgemaakt.

De totale gemiddelde kosten per vrouw in de interventie groep waren €4324 (Standaard Deviatie €4276) en in de controlegroep €5603 (SD €4632) binnen twee jaar na randomisatie (kostenverschil -€1278, $P < 0.05$). Het aantal a terme geboren gezonde eenlingen binnen twee jaar was respectievelijk 27% en 35% (effectverschil -8.1%, $P < 0.05$). Dit resulteert in een

kosteneffectiviteit ratio van €15 845 per procent toename in het aantal a terme geboren gezonde eenlingen binnen twee jaar.

Als de uitkomstmaat werd uitgebreid naar het aantal levendgeborenen met een conceptie binnen twee jaar, waarbij de geboorte ook na de twee jaar mocht plaatsvinden verbeterde de kosteneffectiviteit van de interventie. De kans op kosteneffectiviteit van de leefstijlinterventie met het gebruik van deze bredere uitkomstmaat was 40% voor anovulatoire vrouwen, 38% voor vrouwen die de interventie helemaal afmaakten en 29% voor vrouwen ouder dan 36 jaar.

In **Hoofdstuk 5** worden de uitkomsten van de LIFeStyle studie met betrekking tot kwaliteit van leven en cardiometabole gezondheid besproken. Er wordt dieper ingegaan op cardiometabole uitkomsten van het interventie-programma zoals gewicht, taille en heup omtrek, body-mass index, systolische en diastolische bloeddruk, nuchtere glucose en insuline concentraties in bloed, *homeostatic model assessment for insulin resistance* (HOMA-IR), *high-sensitivity C-reactive protein* (hs-CRP), lipides (vetten) en een samengestelde score voor metabool syndroom. Deze uitkomsten zijn 3 en 6 maanden na randomisatie gemeten bij vrouwen die op dat moment niet zwanger waren. Kwaliteit van leven werd gemeten met behulp van de Short Form 36 (SF-36) vragenlijst, kwaliteit van leven is tevens na twaalf maanden randomisatie gemeten. De SF-36 bestaat uit een fysieke en mentale score voor kwaliteit van leven.

Het *mixed effects* regressie model liet zien dat bij vrouwen die deelnamen aan de interventiegroep de gemiddelde daling in gewicht (-3.1 kg 95% BI -4.0 - -2.2 kg), tailleomtrek (-2.4 cm 95% BI -3.6 - -1.1 cm), heupomtrek (-3.0 95% BI -4.2 - -1.9 cm), BMI (-1.2 kg/m² 95% BI -1.5 - -0.8 kg/m²), systolische bloeddruk (-2.8 mmHg 95% BI -5.0 - -0.7 mmHg) en HOMA-IR (-0.5 95% CI -0.8 - -0.1) significant meer was ten opzichte van vrouwen die deelnamen aan de controlegroep. Hs-CRP en vetten waren niet verschillend tussen de groepen. Vrouwen in de interventie groep hadden ten opzichte van vrouwen in de controlegroep een *odds ratio* OR van 0.53 (95% BI 0.33-0.85) voor metabool syndroom. Vrouwen die deelname aan de interventiegroep hadden een betere fysieke kwaliteit van leven (2.2, 95% BI 0.9 – 3.5), terwijl mentale kwaliteit van leven niet verschillend was tussen beide groepen.

In **Hoofdstuk 6** worden de effecten van periconceptioneel gewichtsverlies bij obese subfertiele vrouwen op de zwangerschapsuitkomsten onderzocht. Vrouwen die deelnamen aan de LIFeStyle studie en die zwanger werden tijdens de studie werden in kwartielen verdeeld op basis van het gewichtsverlies in BMI punten. Het gewichtsverlies werd berekend door het gewicht aan het begin van de studie te vergelijken met het gewicht rondom de conceptie.

321 vrouwen hadden een doorgaande zwangerschap binnen twee jaar na randomisatie, van 244 vrouwen was de periconceptionele gewichtsverandering beschikbaar (76%). Vrouwen in kwartiel 1 hadden een gewichtsverandering van < -2.1 kg/m², vrouwen in kwartiel 2 -2.1 tot -0.9 kg/m², vrouwen in kwartiel 3 -0.9 tot 0.1 kg/m² en vrouwen in kwartiel 4 ≥ 0.1 kg/m². Er waren geen verschillen tussen het voorkomen van excessieve gewichtstoename tijdens de zwangerschap, zwangerschapssuikerziekte, vroeggeboorte, inleiden van de baring, spontane bevalling en een keizersnede tussen de verschillende groepen vrouwen ingedeeld in kwartielen. In vergelijking met vrouwen in kwartiel 4 kwam een hypertensieve aandoening tijdens de zwangerschap minder vaak voor bij vrouwen in kwartiel 1, 2 en 3 en als we vrouwen in kwartiel 1 tot en met 3 vergeleken met vrouwen in kwartiel 4 (OR 0.4, 95% BI 0.2-0.80). In de analyse waarbij alleen gekeken werd naar de eenlingzwangerschappen, was er tevens een lager risico op een vroeggeboorte bij vrouwen in kwartiel 2 en vrouwen in kwartiel 1, 2 en 3 tezamen in vergelijking met vrouwen in kwartiel 4 (OR 0.4, 95% BI 0.1-1.0).

Hoofdstuk 7 beschrijft welke kenmerken van vrouwen de kans om een succesvolle leefstijl verandering te bewerkstelligen beïnvloeden. Een leefstijl verandering werd op verschillende manieren gedefinieerd; meer dan of gelijk aan (\geq) 5% gewichtsverlies of een BMI ≤ 29 kg/m² behalen (succesvolle leefstijl verandering), gewichtsverlies als continue uitkomst, een vermindering in energie-inname en het vermeerderen van het aantal stappen per dag. Tevens werd onderzocht welke kenmerken van vrouwen gerelateerd waren aan het niet afmaken van de leefstijlinterventie.

Vrouwen met extern eetgedrag (eten gerelateerd aan externe prikkels) behaalden vaker $\geq 5\%$ gewichtsverlies of een BMI ≤ 29 kg/m² (OR 1.1, 95% BI 1.0-1.1). Vrouwen met een hogere BMI en eerdere begeleiding van een diëtist verloren minder makkelijk gewicht. Gemiddeld verloren vrouwen die eerder begeleiding kregen van een diëtist 0.9 kilogram minder gewicht tijdens de leefstijlinterventie in vergelijking met vrouwen die geen eerdere begeleiding van een diëtist kregen. Vrouwen met meer *self-efficacy* (het gevoel hebben eigen gedrag of omgevingsfactoren zelf te kunnen beïnvloeden) hadden een lagere energie-inname dan vrouwen met minder *self-efficacy* ($P < 0.01$). Vrouwen die hoger scoorden op de bereidheid om meer te bewegen, namen meer stappen per dag (statistische trend, $P = 0.05$) en vrouwen die hoger scoorden op de bereidheid om af te vallen maakten vaker de leefstijlinterventie helemaal af ($P = 0.04$).

Samenvattend geeft dit proefschrift meer inzicht in een aantal reproductieve, en cardio-metabole uitkomsten van een leefstijlinterventie bij vrouwen met obesitas en verminderde vruchtbaarheid. Tevens belicht het determinanten van leefstijl verandering bij obese

subfertiele vrouwen die participeren in een leefstijl interventie gericht op gewichtsreductie. Dit is onderzocht middels een grote gerandomiseerde studie waar 577 vrouwen aan deelnamen. Het blijkt dat vrouwen met obesitas en verminderde vruchtbaarheid die deelnamen aan een zes maanden durende leefstijlinterventie voorafgaande aan vruchtbaarheidsbehandelingen in vergelijking met vrouwen die direct startten met vruchtbaarheidsbehandelingen minder vaak een geboorte hadden van een gezonde baby binnen twee jaar. Indien de zwangerschappen meegeteld worden die binnen twee jaar waren ontstaan, maar waarbij de baby ook na de twee jaar geboren kon worden was het aantal geboortes van een gezonde baby gelijk tussen de twee groepen. Dit geeft aan dat naast de uitkomstmaat van de studie, de follow-up duur van studies in de voortplantingsgeneeskunde een belangrijke factor is die bepalend is voor de conclusies die men uit een studie kan trekken.

Dit proefschrift laat tevens zien dat een leefstijlinterventie ervoor kan zorgen dat er meer natuurlijk ontstane zwangerschappen optreden, dit is met name het geval bij vrouwen die een ovulatiestoornis hebben. Alhoewel een leefstijl interventie niet zorgt voor meer geboren gezonde baby's, zijn de kosten van de vruchtbaarheidsbehandelingen lager bij vrouwen die eerst proberen af te vallen. Ook neemt de kans op metabool syndroom af en zijn er aanwijzingen dat ook bepaalde zwangerschapscomplicaties af kunnen nemen als vrouwen eerst proberen af te vallen. Een aantal sociaal-psychologische kenmerken van vrouwen kan de kans op een succesvolle leefstijl verandering beïnvloeden.

De multidisciplinaire richtlijn van gynaecologen en huisartsen adviseert vrouwen met obesitas en een kinderwens te informeren over het negatieve effect van overgewicht en zwangerschapskansen en het adviseert om vrouwen met anovulatie te motiveren af te vallen. Dit wordt ondersteund door Europese, Britse en Amerikaanse richtlijnen.

Uit dit proefschrift blijkt dat er een aantal goede argumenten zijn om vrouwen met obesitas een leefstijlinterventie voorafgaande aan vruchtbaarheidsbehandeling aan te bieden. Zorgverleners zijn deze groep vrouwen daarbij goede counseling betreffende kosten en baten verschuldigd, zijnde inspanning, tijdsduur en effecten op vruchtbaarheid- en zwangerschapsuitkomsten. Leefstijlverandering is een moeilijk proces en de patiënt zou hier begeleiding voor moeten kunnen krijgen. Bij obesitas zou de inzet moeten zijn, net zoals bij elke andere chronische ziekte, de risico's voor moeder en kind zo veel mogelijk te beperken. Wanneer het met een intensief interventie programma niet lukt om af te vallen en wanneer een paar daarna kiest om door te gaan met vruchtbaarheidsbehandeling zou dit verzoek vanuit ethisch perspectief gehonoreerd moeten worden. Een aantal overwegingen spelen hierin mee, recht op autonomie van de patiënt, het goede doen en

geen schade veroorzaken. In zijn algemeenheid vormen de te verwachten risico's van een zwangerschap bij een vrouw met obesitas, hoewel BMI afhankelijk, geen absolute contra-indicatie om een zwangerschap definitief te ontraden. Of dit ook geldt voor vrouwen met een BMI boven 40 kg/m² is niet onderzocht in dit proefschrift, maar blijft controversieel gelet op de toegenomen risico's voor zowel moeder als kind.

In zijn algemeenheid, los van voortplantingsstoornissen, zou er meer aandacht moeten zijn voor de preventie van obesitas bij kinderen, jonge vrouwen en volwassenen. Dit zou niet alleen op individueel niveau plaats moeten vinden, maar in de hele maatschappij zouden preventieve maatregelen moeten doordringen. Er zouden veranderingen kunnen plaatsvinden in het beleid van de voedingsindustrie, gemeenten, scholen, werkgevers en overheid. Zo kan de energiedichtheid van voedingsmiddelen worden beperkt en meer gezonde leef-, school- en werkomgevingen worden gecreëerd. Idealiter moeten deze interventies worden geëvalueerd en aangepast, om zo een optimale Ausgangssituation te creëren voor een gezonde leefstijl voor mensen in alle lagen van de samenleving. Zorgverleners kunnen hierbij helpen om obesitas en de preventie van obesitas op de agenda van politici en overheid te zetten.

Uit de resultaten van dit proefschrift kunnen aanbevelingen voor verder onderzoek gedaan worden.

1. Een meta-analyse met het gebruik van individuele data van patiënten zou de kennis van de relatie tussen periconceptioneel gewichtsverlies en het voorkomen van zwangerschapscomplicaties verder kunnen vergroten.
2. Een "discreet keuze-experiment" kan de voorkeuren van vrouwen ten aanzien van specifieke kenmerken van een leefstijlinterventie onderzoeken. Een leefstijlinterventie welke beter aansluit bij de wensen van vrouwen zou meer succesvol kunnen zijn.
3. Het is tevens belangrijk om te onderzoeken of vrouwen gewicht willen verliezen om hun kans op een natuurlijk ontstane zwangerschap en mogelijk een verbeterde zwangerschapsuitkomst te vergroten. Voor deze onderzoeksvraag kan tevens een "discreet keuze-experiment" opgezet worden.
4. Een adequaat gerandomiseerd onderzoek is nodig om de effecten van een leefstijlinterventie te onderzoeken bij vrouwen met obesitas en polycysteus ovarium syndroom. Op dit moment zijn er alleen studies beschikbaar met een te laag aantal vrouwen. De data van een dergelijk onderzoek kan gebruikt worden om het volgende te onderzoeken;
 - a. Wat is het ideale percentage gewichtsverlies om het aantal natuurlijk ontstane zwangerschappen te optimaliseren?

- b. Beïnvloedt vetverdeling de effecten van een leefstijlinterventie in deze groep vrouwen?
 - c. Beïnvloedt leeftijd de effecten van een leefstijlinterventie in deze groep vrouwen?
5. Er is weinig tot geen literatuur over de behandelingsopties voor vrouwen met vruchtbaarheidsproblemen en obesitas klasse III ($\geq 40 \text{ kg/m}^2$). Een gerandomiseerd onderzoek welke reproductieve en zwangerschapsuitkomsten onderzoekt bij vrouwen die een leefstijlinterventie volgen of bariatrische chirurgie krijgen kan de baten- en risico verhouding voor deze vrouwen en hun nageslacht tussen de twee behandelopties onderzoeken.
 6. Kan meer uitgebreide motiverende en psychologische gespreksvoering de bereidheid tot leefstijlverandering vergroten? Kan dit daarbij de resultaten van een leefstijlinterventie verbeteren? Kan dit het uitval percentage binnen leefstijlinterventies in de doelgroep verminderen?
 7. De lange termijn gevolgen van een leefstijlinterventie voorafgaande aan vruchtbaarheidsbehandelingen bij vrouwen met obesitas en verminderde vruchtbaarheid op reproductieve en cardiometabole gezondheid zijn nog onbekend. De vrouwen die deelnamen aan de LIFEstyle studie zijn opnieuw benaderd om dit te onderzoeken via het WOMB-project (www.womb-project.nl).

