

## Samenvatting

Het aantal vrouwen met overgewicht of obesitas, dat wil zeggen een body mass index (BMI) van meer dan 25 kg/m<sup>2</sup>, neemt snel toe in Nederland. Dit is in lijn met de toename in het aantal vrouwen met overgewicht wereldwijd. In Nederland hadden in 2012 37% van de vrouwen overgewicht, en wereldwijd was dit 35% in 2008.<sup>1,2</sup>

Naast de lange termijn effecten op de gezondheid heeft overgewicht bij vrouwen in de fertiele levensfase een negatieve invloed op de kans om zwanger te worden.<sup>3-7</sup> Ook is er een verhoogde kans op complicaties tijdens de zwangerschap<sup>8,9</sup> en postpartum. Tevens is er een verhoogd risico op perinatale sterfte.<sup>10-13</sup>

Het doel van dit proefschrift is om te bepalen wat de impact is van interventies gericht op reductie van gewicht en gewichtstoename voorafgaand aan en tijdens de zwangerschap. Tevens hebben we de aan overgewicht gerelateerde directe en indirecte kosten voor de samenleving geanalyseerd, in termen van financiële kosten en ziekteverzuim.

**Hoofdstuk 1** bevat de samenvatting en beschrijft het doel van dit proefschrift.

**Hoofdstuk 2** geeft inzicht in de gevolgen van overgewicht op fertiliteit en zwangerschap. Vrouwen in de fertiele levensfase hebben door overgewicht ongeveer drie maal minder kans op een zwangerschap. De uitkomst van de zwangerschap wordt vaker negatief beïnvloed, onder meer door een verhoogd risico op diabetes gravidarum, zwangerschapshypertensie en macrosomie. Bovendien wordt de baring relatief vaker ingeleid, zijn de kansen op schouderdystocie en geboortetrauma groter, zijn de Apgar scores lager en is het percentage keizersneden drie maal zo hoog als bij zwangeren zonder overgewicht. Onze hypothese volgend uit deze resultaten is dat gewichtsreductie de kans op zwangerschap vergroot en de kans op zwangerschapscomplicaties verlaagt.

**Hoofdstuk 3** omschrijft het resultaat van een meta-analyse, waarin bij vrouwen met overgewicht of obesitas in de fertiele levensfase bekeken is of een behandeling met insuline stimulerende middelen een toegevoegde waarde heeft bij het afvallen. Veertien gerandomiseerde studies (649 vrouwen), waarin onopzettelijk op twee na alleen vrouwen met het polycysteus ovarium syndroom (PCOS) waren opgenomen, zijn in deze meta-analyse bekeken. Behandeling met metformine liet een statistisch significante afname zien in de BMI in vergelijking met placebo (de "weighted mean difference" bedroeg -0,68; het 95% betrouwbaarheidsinterval was -1,13 tot -0,24). Er werd een (iets) groter effect gevonden bij een hogere dosis metformine (>1.500 mg/dag) en langere therapie duur (>8 weken).

Wij concluderen dat een gestructureerde leefstijlinterventie nog steeds de eerste behandeling zou moeten zijn bij vrouwen met overgewicht

en obesitas, met of zonder PCOS. Hoewel we een statistische afname in de BMI vonden bij vrouwen die behandeld waren met een hoge dosis metformine, waren de gegevens die gebruikt werden voor deze analyse van beperkte kwaliteit door hun heterogeniteit en het gebrek aan een "intention-to-treat" analyse in veel studies. Daarom dienen de resultaten met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd. Een groter aantal gerandomiseerde studies van voldoende omvang en kwaliteit is nodig om de resultaten van deze meta-analyse te bevestigen, en om uit te zoeken of de toevoeging van een hoge dosering metformine aan een gestructureerde leefstijlinterventie resulteert in een toename van gewichtsverlies.

**Hoofdstuk 4** omschrijft een meta-analyse die het verband bevestigt tussen gewichtstoename tijdens de zwangerschap (GWG) en zwangerschapscomplicaties. In deze analyse werden 23 gerandomiseerde studies opgenomen (4.990 vrouwen).

Een grotere GWG is geassocieerd met een verhoogde kans op pre-eclampsie (0,2% per aangekomen kg), diabetes gravidarum (0,3% per aangekomen kg), en inleiding van de bevalling (1,5% per aangekomen kg), ook al waren deze resultaten niet statistisch significant. Afname in GWG door middel van leefstijlinterventies tijdens de zwangerschap had een klein (en niet significant) effect op verlaging van de kans op pre-eclampsie, diabetes gravidarum en inleiding van de bevalling.

Wij speculeren dat het gunstige effect van leefstijlinterventies op zwangerschapsuitkomsten komt door een effect dat deels onafhankelijk is van de afname in GWG.

**Hoofdstuk 5** evalueert de relatie tussen enerzijds lichamelijke activiteit en zitgedrag en anderzijds GWG en geboortegewicht. Er werden 113 vrouwen met overgewicht of obesitas opgenomen in deze analyse op basis van gegevens uit twee vergelijkbare studies.

Er is geen significant verband gevonden tussen lichamelijke activiteit danwel zitgedrag en toename in gewicht tijdens de zwangerschap of geboortegewicht.

Wel is er een duidelijk verschil gevonden in lichamelijke activiteit aan het begin van de zwangerschap ten opzichte van later. In het begin van de zwangerschap bewoog 32% van deze zwangere vrouwen meer dan 30 minuten per dag versus 12% later in de zwangerschap. Het kleine percentage vrouwen dat de aanbevolen hoeveelheid lichamenlijk activiteit haalt, laat zien dat vrouwen beter geïnformeerd zouden moeten worden om te blijven bewegen gedurende de zwangerschap, aangezien er geen nadelige gevolgen zijn voor het geboortegewicht en het in beweging blijven in het algemeen positieve gezondheidseffecten heeft.

**Hoofdstuk 6** beschrijft de economische impact van het verlagen van de kans op zwangerschapscomplicaties door middel van levensstijl interventies in een hypothetisch cohort van 100.000 zwangere vrouwen

met overgewicht of obesitas. De kosten voor de behandeling van zwangerschapscomplicaties behorende bij het cohort met diverse leefstijl-interventies waren €580 miljoen in vergelijking met €602 miljoen voor de groep die normale zorg ontving, een reductie van 3,5%. De kosten voor de behandeling van zwangerschapscomplicaties in het cohort waarin alleen dieet interventies werden gegeven bedroegen €515 miljoen, een reductie van 14% ten opzichte van het cohort dat normale zorg ontving. Dit impliceert dat het aanbieden van een leefstijlinterventie voor zwangere vrouwen met overgewicht en obesitas een substantieel effect kan hebben op de kosten van de gezondheidszorg.

**Hoofdstuk 7** omschrijft de relatie tussen BMI en ziekteverzuim vóór en tijdens de zwangerschap en één jaar post partum. In deze studie werden 490 werkende vrouwen met overgewicht of obesitas opgenomen, die de intentie hadden om te blijven werken na het zwangerschapsverlof. De kans op ziekteverzuim voorafgaand aan de zwangerschap (in het jaar voor de zwangerschap) was significant verhoogd bij vrouwen met obesitas (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) in vergelijking met vrouwen met een normale BMI (Odds Ratio (OR) 2,8; 95% Betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,4 tot 5,8; p=0,006). De kans op ziekteverzuim tijdens de zwangerschap was significant verhoogd bij vrouwen met overgewicht (BMI >25 tot ≤30 kg/m<sup>2</sup>) in vergelijking met vrouwen met een normale BMI (OR=2,0; 95% BI=1,2 tot 3,3; p=0,01). In het jaar post partum werden geen statistisch significante verschillen gevonden.

Deze resultaten laten zien dat interventies ter bevordering van gewichtsverlies voorafgaand aan de zwangerschap en/of het verminderen van de gewichtstoename tijdens de zwangerschap effectief zouden kunnen zijn in het verlagen van ziekteverzuim. Tevens zou vanuit een maatschappelijk perspectief ziekteverzuim meegenomen moeten worden in kosten-effectiviteitsanalyses van gewichtsreductie interventies tijdens de zwangerschap.

**Hoofdstuk 8** omschrijft het protocol voor een 'individual patient data (IPD)' meta-analyse waarin de effecten van interventies gebaseerd op dieet dan wel beweging op maternale en foetale complicaties wordt geëvalueerd volgens (i) Body Mass Index (BMI), (ii) leeftijd, (iii) etniciteit, (iv) pariteit, en (v) onderliggende medische afwijkingen. Er werd een samenwerkingsverband opgezet voor dit project: The International Weight Management in Pregnancy (i-WIP) IPD collaboration. Tot nu toe hebben reeds 37 onderzoeksgroepen zich aangesloten, waardoor er inmiddels toegang is tot de geanonimiseerde gegevens van 9.391 patiënten.

**Hoofdstuk 9** benadrukt het belang van internationale samenwerking in onderzoek en omschrijft de missie van het 'Global Obstetrics Network (GONet)', het doel, structuur en functie, en tevens de huidige samenwerkingsgroepen en toekomstplannen.

Onderzoeksnetwerken bestaan al enige tijd, en GONet is opgericht

om deze verschillende onderzoeksgroepen met elkaar te verbinden.

Het doel is om een forum te vormen voor internationale uitwisseling en overleg, alsmede samenwerking tussen groepen die klinisch onderzoek en observationele studies uitvoeren in de maternale en foetale geneeskunde en verloskunde. De verwachting is dat dit tot betere studies zal leiden met een efficiënter gebruik van middelen en een vermindering van herhaling van vergelijkbare studies. Zo kunnen grotere internationale studies uitgevoerd worden, met meer diversiteit in sociaal-economische status en etniciteit, waardoor de klinische toepasbaarheid toeneemt.

## Discussie en aanbevelingen

Obesitas komt voort uit overmatige vetopslag door verstoring van de energiebalans. De energiebalans wordt beïnvloed door genetische, gedrags-, milieu-, fysiologische, sociale, en culturele factoren. De relatieve bijdrage van elk van deze factoren is uitgebreid bestudeerd en hoewel genen een belangrijke rol spelen in de regulatie van het lichaamsgewicht, is in de "Consultation on Obesity"<sup>14</sup> van de Wereldgezondheidsorganisatie geconcludeerd dat gedrags- en omgevingsfactoren (d.w.z. sedentaire, inactieve levensstijl met overmatige energieïnnamen) primair verantwoordelijk zijn voor de enorme toename van obesitas in de afgelopen twee decennia.<sup>15</sup>

In zwangere vrouwen met overgewicht of obesitas had een afname in GWG door middel van leefstijlinterventies tijdens de zwangerschap een klein (en niet significant) effect op verlaging van de kans op complicaties. Van leefstijlinterventies bij obese zwangere vrouwen is aangetoond dat deze de kans op nadelige maternale uitkomsten van de zwangerschap verminderen.

Het is mogelijk dat leefstijlinterventies, zoals gezonde voeding en meer bewegen, niet (of niet alleen) leiden tot verminderde gewichtstoename per se, maar dat de stofwisseling en de algehele gezondheid verbeteren, wat resulteert in betere zwangerschapsuitkomsten. Tevens kan meer lichamelijke activiteit leiden tot een verandering in lichaamssamenstelling (met meer spieren en minder vet), zonder afname van GWG, aangezien spierweefsel meer weegt dan vet.

Dit proefschrift laat zien dat het belangrijk is om zwangeren goed te informeren en te ondersteunen om regelmatige lichamelijke activiteit tijdens de zwangerschap te handhaven, aangezien veel vrouwen niet voldoen aan de aanbevelingen voor voldoende lichamelijke activiteit, en er geen nadelig effect op het geboortegewicht lijkt te zijn. Het handhaven van lichamelijke activiteit verhoogt de algehele gezondheid en vermindert de kans op pre-eclampsie, zwangerschapsdiabetes en inleiding van de bevalling. Verder vonden we een verhoogd risico voor ziekteverzuim in het jaar voor de zwangerschap of tijdens de zwangerschap in vrouwen met respectievelijk obesitas of overgewicht. Dit geeft aan dat interventies voor gewichtsverlies voor de zwangerschap of het beperken van gewichtstoename tijdens de zwangerschap effectief zouden kunnen

zijn in het verminderen van ziekteverzuim.

In de prenatale periode komen vrouwen regelmatig in contact met hulpverleners, zowel verloskundigen en gynaecologen. Wij stellen voor dat advies over leefstijl door beide moet worden uitgevoerd, aangezien in hoofdstuk 6 is gevonden dat het aanbieden van een leefstijlinterventie voor zwangere vrouwen met overgewicht en obesitas een substantieel effect zou kunnen hebben op de kosten van de gezondheidszorg.

Gezien het feit dat sommige vrouwen met overgewicht of obesitas fertiliteitsbehandeling ondergaan, is leefstijladvies gemakkelijk te geven aan deze groep patiënten. Echter, de meerderheid van de vrouwen met obesitas of overgewicht is moeilijker te bereiken voor leefstijl-advies in de periode vóór de zwangerschap. Een campagne van de overheid in samenwerking met huisartsen zou de aanbevolen route zijn om leefstijl-advies te implementeren.

## Referenties

1. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894: i-xii, 1-253.
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. *Fertil Steril*. 2004;81:1710-2.
3. Lake JK, Power C, Cole TJ. Women's reproductive health: the role of body mass index in early and adult life. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21:432-8.
4. Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171:171-7.
5. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Body mass index and ovulatory infertility. *Epidemiology*. 1994;5:247-50.
6. Green BB, Weiss NS, Daling JR. Risk of ovulatory infertility in relation to body weight. *Fertil Steril*. 1988;50:721-6.
7. Jensen TK, Scheike T, Keiding N, Schaumburg I, Grandjean P. Fecundability in relation to body mass and menstrual cycle patterns. *Epidemiology*. 1999;10:422-8.
8. Weiss JL, Malone FD, Emig D, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate: a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190:1091-7.
9. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2004;103:219-24.
10. Waller DK, Mills JL, Simpson JL, Cunningham GC, Conley MR, Lassman MR, et al. Are obese women at higher risk for producing malformed offspring? *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170:541-8.
11. Werler MM, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. *JAMA*. 1996;275:1089-92.
12. Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, Cnattingius S. Maternal weight, pregnancy weight gain, and the risk of antepartum stillbirth. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184:463-9.
13. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case control study. *Hum Reprod*. 2004;19:1644-6.
14. World Health Organization Consultation on Obesity, WHO2. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. June 3–5, 1997. WHO/NUT/NCD/ 98.1, i-xv, 1–276. 1998. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Available at: [dosei.who.int/uhtbin/cgiisirs/Wed\\_Nov\\_21\\_23:21:20\\_MET\\_2001/0/49](http://dosei.who.int/uhtbin/cgiisirs/Wed_Nov_21_23:21:20_MET_2001/0/49). Accessed April 18, 2002.
15. Racette SB, Deusinger SS, Deusinger RH. Obesity: overview of prevalence, etiology, and treatment. *Phys Ther* 2003;83(3):276-88.