

Spis dig gravid – Hvordan?

I skrivende stund er ca. syv pct. af danske børn undfanget efter kunstig befrugtning. Hertil kommer mange par, som forgæves søger hjælp, men hvor behandlingen ikke bærer frugt. For at bringe et barn til verden kræves et godt æg, en god sædcelle til tiden og et godt miljø for graviditeten.

Kvindens fertilitet

Polycystisk Ovarie Syndrom (PCOS, mangeblæret æggestoks tilstand) er en tilstand med manglende eller uregelmæssig ægløsning (1). PCOS er den hyppigste hormonelle afvigelse hos kvinder og berører 5-10 pct. i den fertile alder. Den påvirkede æggestoksfunktion medfører i første række nedsat fertilitet og herefter øget risiko for graviditetskomplikationer som tidlig abort, graviditetsbetinget sukkersyge, svangerskabsforgiftning, påvirket moderkagefunktion og for tidlig fødsel. PCOS er den hyppigste årsag til kvindelig infertilitet. Kvindens fertilitet er påvirket efter graden af PCOS.

Metabolisk syndrom er en tilstand med organ malfunktion som følge af hyperinsulinæmi (2). Hyperinsulinæmi opstår hos individer, der er genetisk disponerede til nedsat følsomhed for insulin (insulinresistens), med en livsstil, som i særlig grad provokerer behovet for insulin.

Der er stærk evidens for, at højt insulinniveau (hyperinsulinæmi) er årsag til PCOS, og at PCOS derfor er en delmængde af metabolisk syndrom karakteriseret ved blandt andet ovarie malfunktion. Der er hermed evidens for, at højt insulinniveau er en væsentlig årsag til nedsat fertilitet hos kvinder.

Mændens fertilitet

Hos mænd er dårlig sædkvalitet et stigende og efterhånden bekymrende problem (3). Her ser man faldende antal sædceller, flere abnorme sædceller og flere sædceller med beskadiget DNA (4). Sædkvaliteten er altså udfordret både kvantitativt og kvalitativt.

Sædceller dannes umodne i testiklerne og skal modne 70-80

dage. Modningen afhænger blandt andet af testosteron, som produceres i testiklerne. Mænd med nedsat sædkvalitet har som gruppe betragtet nedsat testosteron niveau (5).

Overvægtige mænd med metabolisk syndrom har signifikant lavere niveau af testosteron end alderssvarende metabolisk raske mænd (6). Testosteronniveauet aftager omvendt proportionalt med øget bodymassindex (BMI) og øget insulinniveau (7). Et finsk kohortestudie med 702 mænd, fulgt over 11 år, viste, at lavt testosteron var en tidlig markør for forstyrrelser i insulin og glukose metabolismen, som kan udvikle sig til metabolisk syndrom og/eller diabetes (8).

Tværsnitsundersøgelser har videre vist, at sædkvaliteten hos overvægtige er dårligere end hos normalvægtige (4,6,9-11), ligesom der er påvist lavere fekunditet (fertilitets potentiale) hos par, hvor både mand og kvinde er overvægtige (12).

Endelig har et studie (4) af sædprøver fra 520 mænd påvist signifikant øget beskadigelse af sædcellernes DNA med øget BMI.

Der er flere årsager til nedsat sædkvalitet, men der er evidens for, at metabolisk syndrom og den heraf følgende reaktive hyperinsulinæmi, ligesom hos kvinderne, er en væsentlig medspiller.

Dermed vil sænket insulinniveau øge såvel kvinders som mænds fertilitet. Da hyperinsulinæmien er reaktiv til insulinresistens, er medicinsk behandling med insulin sensitizers, som fx metformin, nærliggende. Der er udført et stort antal kliniske forsøg med metformin overfor tilstande, hvor man mener, at insulinresistens er en del af patogenesen. I de tilstande, hvor behandling med metformin medførte en signifikant bedring, kan patogenesen altså helt eller delvist forklares ved hyperinsulinæmi.

Graviditeten

Fertilitet defineres som evnen til at reproducere og slutter derfor ikke med opnået graviditet, men med fødsel af et levende barn. Graviditeten er heldigvis ukompliceret for mange, mens den for andre er et hækkeløb over forhindringer:

Tidlige spontane aborter: PCOS øger risikoen for spontane aborter. Uden behandling vil en gravid kvinde med PCOS have

30 – 50 pct. risiko for at abortere. Flere studier har vist, at metforminbehandling resulterede i en signifikant reduktion i antallet af spontane aborter i forhold til tidligere graviditeter uden metforminbehandling (17,19,20,22).

Graviditetsbetinget sukkersyge Sukkersyge i graviditeten medfører øget sukkertilførsel til fosteret. Her omdannes sukkeret til fedt, hvilket fører til, at fosteret bliver overvægtigt. Støre børn er vanskelige at føde, og tilstanden fører til øget brug af kejsersnit og sugekop. Den nyfødte, som får afbrudt sukkertilførslen, når navlesnoeren klippes, risikerer at få for lavt blodsukker, hvilket kan give kramper hos den nyfødte. Metforminbehandling reducerer risikoen for udvikling af graviditetsbetinget sukkersyge (12,14-18,23), formentlig med en faktor 10 (16) og reducerer risikoen for svangerskabskomplikationer hos gravide kvinder med type 2 diabetes (23).

Svangerskabsforgiftning Metforminbehandling er ikke forbundet med udvikling af svangerskabsforgiftning, som ellers forekommer hyppigt hos PCOS gravide (12,23).

Utilstrækkelig funktion af moderkagen Utilstrækkelighed af moderkagen forekommer hyppigt hos PCOS gravide. Tilstanden kan medføre væksthæmning af fosteret og for tidlig fødsel. Man mistænker dannelsen af mange mikroskopiske blodpropper i moderkagen for medvirken hertil. Blodets indhold af

Plasminogen Aktivator Inhibitor type 1 (PAI-1) øges med øget insulin og dermed blodets evne til at danne blodpropper.

Metforminbehandling i graviditeten reducerer PAI-1 (21) og reducerer dermed risikoen for blodpropper.

For tidlig fødsel: Fortsat metforminbehandling i graviditeten er ikke forbundet med for tidlig fødsel (12,14,23), som ellers forekommer ved PCOS graviditeter (altså forebyggede metformin for tidlig fødsel).

Regulering af insulin

Insulin er involveret i cellers optagelse af glukose, og alle organer i kroppen er derfor afhængige og påvirkelige af insulin. Det er oplagt, at en stor krop behøver en større mængde insulin end en lille krop, og at blodets insulinconcentration derfor er større hos overvægtige end hos slanke. Højt insulin hæmmer forbrændingen af fedt, og herved opstår en ond cirkel, hvor højt insuliniveau disponerer til fedme, og fedme øger behovet for insulin. Der er ingen tvivl om, at vægttab hos overvægtige medfører mindsket insulin, bedring i PCOS og dermed øget fertilitet, men det er spørgsmålet om hønen eller ægget kom først. Hvis man nu sænke insuliniveauet, burde personen bedre kunne omsætte fedt og burde derfor tabe sig, men insulin regulerer blodsukkeret, og hvis man medikamentelt mindsker insulinproduktionen, begynder blodsukkeret at stige (24), så det er ikke vejen frem.



Imidlertid er det netop det faktum, at insulin regulerer blodsukkeret, der åbner mulighed for regulering af insulin via kosten. Hvis man hælder glukose i blodet, øges insulinproduktionen, da denne styres af behovet for insulin. Ved fordøjelsen omdannes protein og fedt ikke til glukose, men det gør kulhydrat. Man kan altså mindske behovet for insulin ved at mindske kostens energiprocent fra kulhydrat og tilsvarende øge energiprocenten af fedt og protein.

Flere studier har vist, at en kost med højt proteinindhold giver et større vægttab (25-27) end en kost med højt kulhydratindhold hos overvægtige, ikke-diabetiske, insulinresistente personer, men en sådan proteinrig, kulhydratfattig kost bevirker også det største fald i insulin, selv når der bliver korrigeret for vægttabet (28). Andre kontrollerede koststudier (29-31) har vist større fald i insulin med den proteinrige kost end med den kulhydratrige kost, selvom der var samme vægttab i de to grupper. Endelig har et randomiseret

studie (31) vist sænkning af insulin med lavglykæmisk kost, i forhold til højglykæmisk kost uden vægtændring.

Der er således evidens for, at fordelingen af kalorier (KE%, PE%, FE%), kulhydraternes kvalitet (glykæmisk index, GI) og kvantitet (glykæmisk load, GL) har betydning for kostens insulinogene virkning, og det er de knapper, der skal drejes på for at nedregulere insulin. Hvordan knapperne skal drejes, er foreslået i bogen "Spis dig gravid" fra Gads forlag, der præsenterer KISS-kosten.

reception@gynklinik.dk

Referencer

- 1 Svendsen, P F et al.: Polycystisk ovariesyndrom. Ugeskr Læger 2005;167(34):31-47
- 2 Madsbad S et al.: Fedme, metabolisk syndrom og hjerte-kar-sygdom. Ugeskr Læger 2004;166(17):1561
- 3 Jørgensen N et al.: Coordinated European investigations of semen quality: results from studies of Scandinavian young men is a matter of concern. Int J Androl 2006; 29(1): 54-61
- 4 Kort HI et al.: Impact of body mass index on sperm quantity and quality. J Androl. 2006; 27(3):450-2
- 5 Andersson AM et al.: Impaired Leydig cell function in infertile men: a study of 357 idiopathic infertile men and 318 proven fertile controls. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2004; 89: 3161-3167.
- 6 Kaplan SA et al.: The age related decrease in testosterone is significantly exacerbated in obese men with metabolic syndrome. What are the implications for the relatively high incidence of erectile dysfunction observed in these men? Journal of Urology, 2006; 176: 1527-1528.
- 7 Osuna JA et al.: Relationship between BMI, total testosterone, sex-hormone-binding-globulin, leptin, insulin and insulin resistance. Archives of Andrology, 2006; 53: 355-361.
- 8 Laaksonen DE et al.: Testosterone and sex hormone-binding globulin predicts the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. Diabetes Care, 2004; 27: 1036-1041.
- 9 Jensen TK et al.: Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. Fertility and Sterility 2004; 82: 863-870.
- 10 Winters SJ et al.: Inhibin-B levels in healthy young adult men and prepubertal boys: is obesity the cause for the contemporary decline in sperm count because of fewer Sertoli cells? J Androl, 2006; 27: 560-564.
- 11 Ramlau-Hansen CH et al.: Subfecundity in overweight and obese couples. Human Reproduction, 2007; 22: 1634-1637.
- 12 Glueck CJ et al.: Metformin, pre-eclampsia, and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. Diabet Med. 2004;21:829-36.
- 13 Vanky E et al.: Metformin reduces pregnancy complications without affecting androgen levels in pregnant polycystic ovary syndrome women: results of a randomized study. Hum Reprod. 2004 Aug;19(8):1734-1740. Epub 2004 Jun 03.
- 14 Glueck CJ et al.: Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. Hum Reprod. 2004;19:1323-30. Epub 2004 Apr 29.
- 15 Guido M et al.: Longitudinal metabolic observation of metformin effects during pregnancy in hyperinsulinemic women with polycystic ovary syndrome: a case report. J Endocrinol Invest. 2004;27:70-5.
- 16 Glueck CJ et al.: Metformin during pregnancy reduces insulin, insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone and development of gestational diabetes: prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception throughout pregnancy. Hum Reprod. 2004;19:510-21. Epub 2004 Jan 29.
- 17 Glueck CJ et al.: Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. Hum Reprod. 2002;17:2858-64.
- 18 Glueck CJ et al.: Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2002;77:520-5.
- 19 Jakubowicz DJ Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:524-9.
- 20 Glueck CJ et al.: Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. Fertil Steril. 2001;75:46-52.

Fuldstændig referenceliste kan fås ved henvendelse til Bjarne Stigsby