

Μακροπρόθεσμη έκβαση των νεογνών που γεννήθηκαν με μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

Ζέκη Άννα, Ανδρονίκου Στυλιανή

Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Αλληλογραφία: Α. Ζέκη, Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Λεωφόρος Σταύρου Νιάρχου, Ιωάννινα, 45500
Τηλ.: 2651099323, E-mail: happyannoula03@hotmail.com

Περίληψη

Κατά την διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών περίπου 5,000,000 παιδιά παγκοσμίως έχουν γεννηθεί με την συνδρομή μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, τα μισά εκ των οποίων την τελευταία πενταετία. Επαρκή δεδομένα από μελέτες για την έκβαση της υγείας τους υπάρχουν κυρίως για την περιγεννητική περίοδο ενώ λίγα γνωρίζουμε για την μακροπρόθεσμη έκβασή τους. Υπάρχει ένας συνεχώς αυξανόμενος αριθμός μελετών που διερευνά τις συνέπειες τόσο στη σωματική όσο και ψυχική και διανοητική υγεία. Διαπιστώνεται αύξηση της αρτηριακής πίεσης, αύξηση της περιφερικής εναπόθεσης λίπους, αυξημένη οστική ηλικία, υποκλινικός υποθυρεοειδισμός, αυξημένη επίπτωση άσθματος και κάποιων τύπων νεοπλασιών όπως το ηπατοβλάστωμα και το ραβδομυοσάρκωμα, αυξημένα ποσοστά εγκεφαλικής παράλυσης – που όμως επηρεάζονται από το υψηλό ποσοστό πολύδυμων κήσεων και προωρότητας- κατάθλιψης και επιρρέπειας προς τη μέθη και υπάρχουν ενδείξεις για πιθανή αντίσταση στην ινσουλίνη. Οι παρατηρήσεις αυτές πρέπει να διερευνηθούν από μελέτες που θα συμπεριλαμβάνουν περισσότερους ενήλικες που γεννήθηκαν με εξωσωματική γονιμοποίηση και τα αποτελέσματα να προσαρμοσθούν με βάση τις περιγεννητικές επιπλοκές της πολυδυμίας και της προωρότητας. Έτσι θα εξαχθεί σαφές συμπέρασμα αν η ίδια η διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης σχετίζεται τελικά με την μακροπρόθεσμη έκβαση των ατόμων αυτών.

Λέξεις κλειδιά: απόγονοι της εξωσωματικής γονιμοποίησης και μακροπρόθεσμη έκβαση

Εισαγωγή

Κατά την διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, η χρήση τεχνικών εξωσωματικής γονιμοποίησης για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας έχει γενικευθεί, γεγονός που αντανάκλα τις προόδους της επιστήμης της αναπαραγωγής καθώς και την αποδοχή από την κοινωνία της υπογονιμότητας ως θεραπεύσιμη κατάσταση. Σύμφωνα με στοιχεία της ESHRE από την

χροιά ορόσημο του 1978 ως το 2012 περίπου 5,000,000 παιδιά παγκοσμίως έχουν γεννηθεί με μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, τα μισά εκ των οποίων την τελευταία πενταετία.¹ Χαρακτηριστικά, πάνω από 1% των γεννήσεων στις ΗΠΑ¹, 4% των γεννήσεων στην Αυστραλία² και πάνω από 5% αυτών στην Δανία¹ είναι αποτέλεσμα εξωσωματικής γο-

νιμοποίησης. Στην χώρα μας τα στοιχεία είναι ασαφή, με τελευταίες αναφορές για περίπου 5,000 γεννήσεις ανά έτος.

Βραχυπρόθεσμες επιπλοκές

Παρά τον συνεχώς αυξανόμενο αριθμό ατόμων που γεννήθηκαν με εξωσωματική γονιμοποίηση, επαρκή δεδομένα από μελέτες για την έκβαση της υγείας τους υπάρχουν κυρίως για την περιγεννητική περίοδο, με τις γνωστές μαιευτικές και περιγεννητικές επιπλοκές που συμπίπτουν με αυτές της προωρότητας και του χαμηλού βάρους γέννησης³. Παρά τις από ετών διεθνείς συστάσεις για περιορισμό στον αριθμό των μεταφερόμενων εμβρύων ανά εμβρυομεταφορά, το 29% των γεννήσεων μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση είναι αποτέλεσμα διδύμων κηρήσεων και το 3,7% τριδύμων⁴. Με δεδομένο ότι 60% των διδύμων γεννιούνται πρόωρα και πάνω από το 50% αυτών με χαμηλό βάρος γέννησης, τα νεογνά της εξωσωματικής γονιμοποίησης παρουσιάζουν τα πρώιμα προβλήματα που προκύπτουν από τις επιπλοκές αυτές, η περιγραφή των οποίων δεν εμπίπτει στους σκοπούς της ανασκόπησης αυτής. Επίσης η συχνότητα των νεογνών με χαμηλό βάρος γέννησης είναι 1,8 φορές υψηλότερη στα νεογνά IVF μονήρων κηρήσεων⁴. Η έκβαση των νεογνών αυτών έχει μελετηθεί με βάση την υπόθεση της αναπτυξιακής καταγωγής των ασθενειών (υπόθεση Barker)⁵. Ανεξάρτητα από την πολυδυμία, η προωρότητα και το χαμηλό βάρος γέννησης μπορεί να οφείλονται σε μαιευτικές επιπλοκές λόγω της υποκειμένης αιτίας υπογονιμότητας, της μεθόδου υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (με “φρέσκα” ή κρυοσυντηρημένα έμβρυα, ενδοκυτοπλασματική έγχυση σπέρματος, μικροχειρισμοί γαμετών), των χρησιμοποιούμενων φαρμάκων, της καλλιέργειας των γαμετών και του ορμονικού περιβάλλοντος κατά την εμφύτευση^{6,7}. Οι παράγοντες αυτοί και οι διαταραχές αποτύπωσης (imprinting disorders) που πιθανώς να επισυμβαίνουν κατά την διαδικασία της γονιμοποίησης και οδηγούν σε επιγενετικές αλλαγές^{8,9} επηρεάζουν τόσο την βραχυπρόθεσμη όσο και την μακροπρόθεσμη έκβαση του εν λόγω πληθυσμού.

Πολλές μελέτες έχουν συσχετίσει την εξωσωματική γονιμοποίηση με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης

συνδρόμων διαταραχών αποτύπωσης, κυρίως με το σύνδρομο Beckwith-Wiedemann και το σύνδρομο Angelman^{9,10}. Επιπλέον, σύμφωνα με τους Davies και συν. στη μελέτη τους που δημοσιεύθηκε το 2012 μετά από προσαρμογή των αποτελεσμάτων για την μητρική ηλικία, το γενετικό προφίλ των γονέων και άλλους παράγοντες, τα νεογνά κηρήσεων που επιτεύχθηκαν μετά από ενδοκυτοπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών (προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος: 1.57, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1.30-1.90), σε αντίθεση με τις άλλες μεθόδους IVF (προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος : 1.07, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0.90-1.26)¹¹.

Μακροπρόθεσμη έκβαση

Τα στοιχεία από μελέτες είναι ακόμα περιορισμένα και αντικρουόμενα όσον αφορά την μακροπρόθεσμη έκβαση νεογνών που γεννήθηκαν με εξωσωματική γονιμοποίηση. Υπάρχει ένας συνεχώς αυξανόμενος αριθμός μελετών για τις συνέπειες τόσο στην σωματική όσο και στην διανοητική και ψυχική υγεία κατά την παιδική και ενήλικη ζωή του εν λόγω πληθυσμού.

Μεταβολισμός

Μια από τις μεγαλύτερες μελέτες που έλαβε χώρα στις ΗΠΑ και περιελάμβανε απογόνους IVF μέσης ηλικίας 21,2 ετών δεν ανέδειξε διαφορά στα ποσοστά παχυσαρκίας¹². Σε άλλες μελέτες όμως από την Ολλανδία και το Βέλγιο διαπιστώνεται αύξηση στην περιφερική κυρίως εναπόθεση λίπους, αύξηση πάχους δερματικών πτυχών, περιμέτρου μέσης και βραχίονα και δείκτη μάζας σώματος (BMI) κατά την εφηβεία^{13,14}. Στην ίδια μελέτη από την Ceelen και συν. από την Ολλανδία ανεδείχθησαν αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας σε εφήβους που γεννήθηκαν με IVF ανεξάρτητα από γονεϊκά χαρακτηριστικά ή περιβαλλοντικούς παράγοντες¹³, ενώ σε λοιπές μελέτες δεν ανιχνεύονται διαφορές στις τιμές γλυκόζης νηστείας, τον λόγο γλυκόζης προς ινσουλίνη και άλλες σχετικές μεταβολικές παραμέτρους^{15,16,17}. Στην μελέτη του 2013 των Sakka και συν. διαπιστώθηκε αύξηση των λιποκαλινών (RBP-4, NGAL) και της βι-σφατίνης, πρωτεϊνών που συνδέονται με διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης¹⁸. Το ερώτημα αν άτομα

που γεννήθηκαν με εξωσωματική γονιμοποίηση έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη δεν μπορεί να απαντηθεί αν δεν σχεδιασθούν μελέτες που να αξιολογούν την ευαισθησία στην ινσουλίνη με gold standard μεθόδους όπως η δοκιμασία ανοχής στην γλυκόζη και το ευγλυκαιμικό υπερινσουλιναϊμικό clamp¹⁷.

Επιπλέον, οι Ceelen και συν. καθώς και οι Sakka και συν. από το Νοσοκομείο Παίδων Αγία Σοφία διαπίστωσαν υψηλότερη μέση συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση στην πρώιμη και όψιμη παιδική ηλικία. (109 ± 11 vs. 105 ± 10 mm Hg, $p < 0.001$; 61 ± 7 vs. 59 ± 7 mm Hg, $p < 0.001$, αντιστοίχως)^{13,15}.

Στην μελέτη των Sakka και συν. αναδεικνύεται επίσης αυξημένη συχνότητα υποκλινικού υποθυρεοειδισμού χωρίς αντιθυρεοειδικά αντισώματα στον υπό μελέτη πληθυσμό παιδιών που γεννήθηκαν από εξωσωματική γονιμοποίηση¹⁵. Το εύρημα θα μπορούσε να αντιπροσωπεύει ήπια επιγενετική ανωμαλία σχετιζόμενη με προεμφυτευτικούς χειρισμούς του εμβρύου¹⁹ και είναι ιδιαίτερα σημαντικό καθώς ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός έχει συσχετισθεί με το μεταβολικό σύνδρομο κυρίως σε γυναίκες²⁰.

Αύξηση- Ανάπτυξη- Εφηβεία

Όσον αφορά το ύψος και το βάρος ατόμων που γεννήθηκαν με εξωσωματική γονιμοποίηση, οι περισσότερες μελέτες δεν δείχνουν διαφορές μετά την ηλικία των 5 ετών σε σχέση με άτομα που γεννήθηκαν με φυσιολογική σύλληψη^{21,22,23}. Αξίζει να αναφερθεί η μελέτη των Miles και συν. που αποκλείοντας από τον πληθυσμό των IVF παιδιών τα δίδυμα και αυτά που γεννήθηκαν πρόωρα και μικρά για την ηλικία κύησης, διαπιστώνει πως στην ηλικία των 6 ετών αυτά είναι ψηλότερα από τα παιδιά της ομάδας ελέγχου, όταν τα αποτελέσματα διορθωθούν με βάση το ύψος των γονέων τους, κι έχουν υψηλότερες τιμές αυξητικών παραγόντων IGF-I και IGF-II, με οστική ηλικία φυσιολογική για την ηλικία τους¹⁶. Αυξημένη οστική ηλικία και υψηλότερα επίπεδα DHEA και LH σε κορίτσια IVF εφηβικής ηλικίας αναδεικνύονται στη μελέτη της Ceelen και συν.²⁴, χωρίς όμως στις περισσότερες μελέτες να διαπιστώνονται διαφορές στην επίπτωση πρώιμης ήβης^{15,24}, παρά τα αντίθετα αποτελέσματα παλαιότερων μελετών²⁶.

Άσθμα- Αλλεργίες

Τα παιδιά που έχουν γεννηθεί με την συμβολή μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής έχουν αυξημένη πιθανότητα να τους συνταγογραφηθεί αντιασματική αγωγή, να νοσηλευθούν λόγω άσθματος και να έχουν διαγνωσθεί με άσθμα στην ηλικία των 5 και 7 ετών, εν συγκρίσει με ομάδα παιδιών φυσιολογικής σύλληψης (προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος: 2.65 διάστημα εμπιστοσύνης 1.48-4.76)^{26,27}. Τα αποτελέσματα είναι προσαρμοσμένα για την προωρότητα και το μικρό βάρος γέννησης, που έχουν αναγνωρισθεί ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση άσθματος²⁸ και δεν έχει ξεκαθαρισθεί αν οφείλονται στο υποκείμενο αίτιο υπογονιμότητας ή τους προεμφυτευτικούς χειρισμούς. Δεν παρατηρείται αύξηση σε άλλες αλλεργικές καταστάσεις, δεδομένο που ανατρέπει την υπόθεση πως ο υψηλότερος επιπολασμός του άσθματος στους IVF απογόνους μπορεί να οφείλεται στην υπερβολική αναφορά από τους υπερπροστατευτικούς, μεγαλύτερους σε ηλικία γονείς τους²⁷.

Νεοπλασίες

Σε μελέτη κοόρτης των Carrie και συν. που δημοσιεύθηκε το 2013 στην οποία συμπεριλήφθηκαν 106,013 άτομα που γεννήθηκαν στο Ηνωμένο Βασίλειο με τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής μεταξύ 1992 και 2008 με μέση διάρκεια παρακολούθησης τα 6,6 έτη, δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου στο σύνολο στους απογόνους IVF ως την ηλικία των 15 ετών. (προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος 0.98; 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0.81-1.19; $p = 0.87$)²⁹. Το συμπέρασμα αυτό είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα παλαιότερης μετανάλυσης 11 μελετών κοόρτης³⁰, ενώ στην μελέτη των Kallen και συν. από την Σουηδία προκύπτει μετρίως αυξημένος κίνδυνος για νεοπλασίες στα IVF παιδιά (προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος 1.42, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1.09–1.87)³¹ που όμως συσχετίζεται από τους συγγραφείς με την προωρότητα, την χορήγηση οξυγόνου και την περιγεννητική ασφυξία που αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες για εμφάνιση καρκίνου σε φυσιολογικής σύλληψης απογόνους³². Στην μελέτη των Carrie και συν.

διαπιστώνεται αυξημένος κίνδυνος για εμφάνιση ηπατοβλαστώματος και ραβδομυοσαρκώματος²⁹, ενώ αιματολογικές κακοήθειες φαίνεται να έχουν αυξημένη επίπτωση στα IVF παιδιά σε άλλες μελέτες^{31,33}. Η εξωσωματική γονιμοποίηση είχε παλαιότερα συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο ετερόπλευρου ρετινοβλαστώματος ως αποτέλεσμα επιγενετικού φαινομένου³⁴ αλλά μεταγενέστερες μελέτες δεν επιβεβαιώνουν το εύρημα^{29,35}.

Εγκεφαλική παράλυση

Τα ποσοστά της εγκεφαλικής παράλυσης στα παιδιά που γεννήθηκαν με εξωσωματική γονιμοποίηση επηρεάζονται από το υψηλό ποσοστό πολύδυμων κυήσεων, προωρότητας και περιγεννητικών επιπλοκών⁷. Στην ανασκόπηση και μετανάλυση 41 μελετών από τους Hvidtjorn και συν. του 2009 διαπιστώθηκαν συνολικά αυξημένα ποσοστά του επιπολασμού της εγκεφαλικής παράλυσης στον πληθυσμό των IVF απογόνων (προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος 2.18; 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 1.71-2.77)³⁶. Στις περισσότερες όμως από αυτές τις μελέτες τα αποτελέσματα δεν έχουν διορθωθεί με βάση συνεπιδρώντες παράγοντες (confounders) όπως η προωρότητα, οι πολύδυμες κυήσεις και η ενδομήτρια καθυστέρηση αύξησης. Στην μετανάλυση μελετών που συμπεριέλαβαν μόνο τις IVF μονήρεις κυήσεις, ο σχετικός προσαρμοσμένος κίνδυνος για εγκεφαλική παράλυση ήταν (1.82; 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 1.31-2.52)³⁶, χωρίς όμως να λαμβάνονται υπ' όψιν οι μειευτικές επιπλοκές και το φαινόμενο των εξαφανιζομένων διδύμων (vanishing twin phenomenon) που έχει αναγνωρισθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας για εγκεφαλική παράλυση³⁷. Δεν έχει γίνει από τις μελέτες κατανοητό αν η υποκείμενη αιτία υπογονιμότητας και οι προεμφυτευτικοί χειρισμοί σχετίζονται με την εγκεφαλική παράλυση.

Αυτισμός και άλλα

Κατά τις 3 τελευταίες δεκαετίες-διάστημα στο οποίο γενικεύθηκε η χρήση της εξωσωματικής γονιμοποίησης- ο επιπολασμός του αυτισμού έχει αυξηθεί από 4-5 στα 10,000 παιδιά (1970) σε 11,3 στα 1,000 παιδιά (2008) στην ηλικία των 8 ετών³⁸. Δεν είναι ξεκάθαρο αν η αύξηση αυτή είναι πραγματική ή αντανά-

κλά τις αλλαγές στα διαγνωστικά κριτήρια και την αυξημένη ευαισθητοποίηση των ιατρών και της κοινής γνώμης³⁹.

Στη συστηματική ανασκόπηση των Hvidtjorn και συν. δεν αναδεικνύεται στατιστικά αυξημένος κίνδυνος για την εμφάνιση αυτισμού σε παιδιά που γεννήθηκαν με εξωσωματική γονιμοποίηση⁴⁰. Στην μελέτη των Klemetti και συν. διαπιστώνεται αυξημένος κίνδυνος για την εμφάνιση διαταραχών στο φάσμα του αυτισμού για τους IVF απογόνους⁴¹ ενώ στην case control (ασθενών-μαρτύρων) μελέτη στον πληθυσμό της Δανίας των Maimburg και συν. διαπιστώθηκε μειωμένος κίνδυνος ως προς την ομάδα ελέγχου ύστερα από προσαρμογή για διάφορους παράγοντες όπως η ηλικία κύησης (προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος, 0.37; 95%, διάστημα εμπιστοσύνης 0.14-0.98)⁴². Τέλος στην ανασκόπηση των Sandin και συν. που δημοσιεύθηκε το 2013 ανιχνεύεται αυξημένος κίνδυνος για αυτισμό στους απογόνους ενδοκυτοπλασματικής έγχυσης σπέρματος (ICSI) με σπέρμα από βιοψία όρχεως (σχετικός προσαρμοσμένος κίνδυνος 4.60, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 2.14-9.88), αλλά ο προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος στο σύνολο για όλες τις μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ήταν 1.14 (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0.94-1.39)⁴³.

Μελέτες σε παιδιά σχολικής ηλικίας δεν ανέδειξαν διαφορές στην επίπτωση του συνδρόμου ελλειμματικής προσοχής ανάμεσα στην ομάδα των IVF απογόνων και την ομάδα ελέγχου^{44,45}. Στην μελέτη των Wagenaar και συν. σε παιδιά της ηλικίας αυτής επιπλέον δεν ανιχνεύθηκαν διαφορές στις σχολικές επιδόσεις, την διανοητική ανάπτυξη, την συναισθηματική εξέλιξη και κοινωνική συμπεριφορά, όπως εκτιμήθηκαν με διάφορες νευροψυχολογικές δοκιμασίες⁴⁶. Η ανασκόπηση 9 μελετών από τους Hvidtjorn και συν. δεν δείχνει διαφορές στο διανοητικό πηλίκο (IQ) παιδιών ηλικίας 8-18 ετών που γεννήθηκαν από εξωσωματική γονιμοποίηση και φυσιολογική σύλληψη³⁶. Το υψηλότερο IQ που αναδεικνύεται στην ομάδα των παιδιών της εξωσωματικής γονιμοποίησης σε κάποιες μελέτες στην ηλικία των 5 ετών αποδίδεται στην επίδραση του μητρικού κοινωνικοοικονομικού και μορφωτικού επιπέδου στην πρώιμη διανοητική ανάπτυξη των IVF παιδιών^{47,48}.

Κατάθλιψη και άλλες ψυχιατρικές διαταραχές

Σε μελέτες που αφορούν την ψυχική υγεία των IVF απογόνων αναδεικνύεται αυξημένη συχνότητα κατάθλιψης, αγχώδους και εσωστρεφούς συμπεριφοράς τόσο στην παιδική όσο και τη νεαρή ενήλικη ζωή^{12,46,49}. Οι μελέτες στηρίχθηκαν σε αναφορές από τους ίδιους τους απογόνους IVF αλλά και του περιβάλλοντός τους (γονείς, δάσκαλοι). Στις γυναίκες ανευρίσκονται σε μια από αυτές τις μελέτες αυξημένα ποσοστά επιρρόπεια προς τη μέθη¹².

Η ευρεία χρήση της τεχνολογίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σήμερα, ο μεγάλος αριθμός των απογόνων που γεννήθηκαν με την βοήθειά της και τα ως τώρα στοιχεία που υπάρχουν για την έκβασή τους καθιστούν αναγκαίο τον σχεδιασμό περισσότερων μελετών μακροπρόθεσμης παρακολούθησης. Οι μελέτες αυτές πρέπει να συμπεριλάβουν μεγαλύτερο αριθμό ενηλίκων και η ερμηνεία των αποτελεσμάτων τους να γίνεται υπό το πρίσμα διαφόρων συνεπιδρώντων παραγόντων (confounders), όπως οι αναφερθείσες μαιευτικές και περιγεννητικές επιπλοκές και το γενετικό υπόβαθρο των υπογόνιμων γονέων, για να εξαχθεί σαφές συμπέρασμα αν η ίδια η διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης σχετίζεται τελικά με την μακροπρόθεσμη έκβαση των απόμων αυτών.

Long-term outcome of offsprings who were born by assisted reproductive technology

Zeki A., Andronikou S.

Neonatal Intensive Care Unit, University Hospital of Ioannina

Correspondence: A. Zeki, Neonatal Intensive Care Unit, University Hospital of Ioannina, Stavros Niarchos Ave., Ioannina, 45500
Tel: +302651099323
E-mail: happyannoula03@hotmail.com

Summary

During the past decades over 5,000,000 of children have been born by assisted reproductive technology, half of which in the last five years. Enough data exist for their perinatal outcome but there is raising concern for the limited knowledge of the

long-term adverse outcome on their physical, mental and psychological health. There is a constantly increasing number of studies that investigate these health outcomes. There is substantial evidence emerging from the review of the literature that in vitro fertilization (IVF) offsprings are predisposed to raised blood pressure, insulin resistance, elevated peripheral body fat deposit, advanced bone age, subclinical thyroid disorder, increased incidence of asthma, certain types of cancer (hepatoblastoma and rhabdomyosarcoma), cerebral palsy - related to the confounders of prematurity and low birth-weight, depression and binge drinking. The need for long-term follow up studies of IVF-conceived children in later adult life is indisputable and more data are needed to conclude if these long-term consequences are solely related to the confounders of the adverse obstetric outcomes or also to the genetic profile of the subfertile parents and the IVF procedure per se.

Key words: offsprings of IVF and outcome

Βιβλιογραφία

- 1) ESHRE. ESHRE ART fact sheet. In: ESoHRa (ed). Embryology 2011 <http://www.eshre.eu/ESHRE/English/Guidelines-Legal/ART-fact-sheet/page.aspx/1061>.
- 2) Norman RJ. The power of one and its cost. *Med J Aust* 2011;195:564-565.
- 3) Halliday J. Outcomes of IVF conceptions: are they different? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21:67-81.
- 4) Kalra SK, Barnhart KT. In vitro fertilization and adverse childhood outcomes: what we know, where we are going, and how we will get there. A glimpse into what lies behind and beckons ahead. *Fertil Steril*. 2011 May;95(6):1887-9.
- 5) Barker DJ. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:270-283.
- 6) Henningsen AK, Pinborg A, Lidegaard O, Vestergaard C, Forman JL, Andersen AN. Perinatal outcome of singleton siblings born after assisted reproductive technology and spontaneous conception: Danish national sibling-cohort study. *Fertil Steril*. 2010;95:959-963.
- 7) Hart R, Norman RJ. The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment: Part I--General health outcomes. *Hum Reprod Update*. 2013 May-Jun;19(3):232-43.
- 8) Manipalviratn S, DeCherney A, Segars J. Imprinting disorders and assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2009;91:305-315.
- 9) Owen CM, Segars JH Jr. Imprinting disorders and assisted reproductive technology. *Semin Reprod Med*. 2009 Sep;27(5):417-28.
- 10) Odom LN1, Segars J. Imprinting disorders and assisted

- reproductive technology. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010 Dec;17(6):517-22.
- 11) Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van Essen P, Priest K, Scott H. et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2012 May 10;366(19):1803-13.
 - 12) Beydoun HA, Sicignano N, Beydoun MA, Matson DO, Bocca S, Stadtmauer L. et al. A cross-sectional evaluation of the first cohort of young adults conceived by in vitro fertilization in the United States. *Fertil Steril.* 2010 Nov;94(6):2043-9.
 - 13) Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Growth and development of children born after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2008 Nov;90(5):1662-73.
 - 14) Belva F, Painter R, Bonduelle M, Roelants M, Devroey P, De Schepper J. Are ICSI adolescents at risk for increased adiposity? *Hum Reprod* 2012a;27:257–264.
 - 15) Sakka SD, Loutradis D, Kanaka-Gantenbein C, Margeli A, Papastamataki M, Papassotiriou I, et al. Absence of insulin resistance and low-grade inflammation despite early metabolic syndrome manifestations in children born after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010;94:1693–1699.
 - 16) Miles HL, Hofman PL, Peek J, et al. In vitro fertilization improves childhood growth and metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9): 3441-5.
 - 17) Chen M, Norman RJ, Heilbronn LK. Does in vitro fertilization increase type 2 diabetes and cardiovascular risk? *Curr Diabetes Rev.* 2011 Nov;7(6):426-32.
 - 18) Sakka SD1, Margeli A, Loutradis D, Chrousos GP, Papassotiriou I, Kanaka-Gantenbein C. Gender dimorphic increase in RBP-4 and NGAL in children born after IVF: an epigenetic phenomenon? *Eur J Clin Invest.* 2013 May;43(5):439-48
 - 19) Sakka SD, Malamitsi-Puchner A, Loutradis D, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. Euthyroid hyperthyrotropinemia in children born after in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1338–1341.
 - 20) Uzunlulu M, Yorulmaz E, Oguz A. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with metabolic syndrome. *Endocr J* 2007;54:71–76.
 - 21) Kai CM, Main KM, Andersen AN, Loft A, Chellakooty M, Skakkebaek NE, et al Serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) and growth in children born after assisted reproduction. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4352–4360.
 - 22) Basatemur E, Shevlin M, Sutcliffe A. Growth of children conceived by IVF and ICSI up to 12years of age. *Reprod Biomed Online* 2010;20:144–149.
 - 23) Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, Tarlatzis BC, Peters C, Henriët S et al. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod* 2005;20:413–419.
 - 24) Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Pubertal development in children and adolescents born after IVF and spontaneous conception. *Hum Reprod* 2008c;23:2791–2798.
 - 25) Rojas-Marcos PM, David R, Kohn B. Hormonal effects in infants conceived by assisted reproductive technology. *Pediatrics* 2005;116:190–194.
 - 26) Ericson A, Nygren KG, Olausson PO, Kallen B. Hospital care utilization of infants born after IVF. *Hum Reprod* 2002;17:929–932.
 - 27) Carson C, Sacker A, Kelly Y, Redshaw M, Kurinczuk JJ, Quigley MA. Asthma in children born after infertility treatment: findings from the UK Millennium Cohort Study. *Hum Reprod.* 2013 Feb;28(2):471-9.
 - 28) Jaakkola JJ, Ahmed P, Ieromnimon A, Goepfert P, Laiou E, Quansah R, Jaakkola MS. Preterm delivery and asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:823–830.
 - 29) Carrie L. Williams, M.B., B.Ch., Kathryn J. Bunch, M.A., Charles A. Stiller, M.A., Cancer Risk among Children Born after Assisted Conception. *N Engl J Med* 2013; 369:1819-1827 November 7, 2013
 - 30) Raimondi S, Pedotti P, Taioli E. Meta-analysis of cancer incidence in children born after assisted reproductive technologies. *Br J Cancer* 2005;93:1053–1056.
 - 31) Kallen B, Finnstrom O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson PO. Cancer risk in children and young adults conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics* 2010; 126:270–276.
 - 32) Spector LG, Klebanoff MA, Feusner JH, Georgieff MK, Ross JA. Childhood cancer following neonatal oxygen supplementation. *J Pediatr* 2005;147:27–31.
 - 33) Petridou ET, Sergentanis TN, Panagopoulou P, Moschovi M, Polychronopoulou S, Baka M. et al. In vitro fertilization and risk of childhood leukemia in Greece and Sweden. *Pediatr Blood Cancer.* 2012 Jun;58(6):930-6.
 - 34) Moll AC, Imhof SM, Cruysberg JR, Schouten-van Meeteren AY, Boers M, van Leeuwen FE. Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilisation. *Lancet* 2003;361:309–310.
 - 35) Marees T, Dommering CJ, Imhof SM, Kors WA, Ringens PJ, van Leeuwen FE, Moll AC. Incidence of retinoblastoma in Dutch children conceived by IVF: an expanded study. *Hum Reprod* 2009;24:3220–3224.
 - 36) Hvidtjorn D, Schieve L, Schendel D, Jacobsson B, Svaerke C, Thorsen P. Cerebral palsy, autism spectrum disorders, and developmental delay in children born after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:72–83.
 - 37) Hvidtjorn D, Grove J, Schendel D, et al. 'Vanishing embryo syndrome' in IVF/ICSI. *Hum Reprod.* 2005;20(9):2550-2551.
 - 38) Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of Autism Spectrum Disorders – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United

- States, 2008. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) Surveillance Summaries. March 20, 2012; 61 (SS-03): 1-19
- 39) Atladóttir HO, Parner ET, Schendel D, Dalsgaard S, Thomsen PH, Thorsen P. Time trends in reported diagnoses of childhood neuropsychiatric disorders: a Danish cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007 Feb;161(2):193-8.
- 40) Hvidtjorn D, Grove J, Schendel D, Schieve LA, Svaerke C, Ernst E, et al. Risk of autism spectrum disorders in children born after assisted conception: a population-based follow-up study. *J Epidemiol Community Health* 2011; 65:497-502.
- 41) Klemetti R, Sevón T, Gissler M, Hemminki E. Health of children born as a result of in vitro fertilization. *Pediatrics.* 2006;118:1819-1827.
- 42) Maimburg RD, Vaeth M. Do children born after assisted conception have less risk of developing infantile autism? *Hum Reprod.* 2007;22:1841-1843.
- 43) Sandin SI, Nygren KG, Iliadou A, Hultman CM, Reichenberg A. Autism and mental retardation among offspring born after in vitro fertilization. *JAMA.* 2013 Jul 3;310(1):75-84.
- 44) Wagenaar K, van Weissenbruch MM, Knol DL, Cohen-Kettenis PT, Delemarre-van de Waal HA, Huisman J. Information processing, attention and visual-motor function of adolescents born after in vitro fertilization compared with spontaneous conception. *Hum Reprod* 2009b;24:913-921.
- 45) Mains L, Zimmerman M, Blaine J, Stegmann B, Sparks A, Ansley T, Van Voorhis B. Achievement test performance in children conceived by IVF. *Hum Reprod* 2010;25:2605-2611.
- 46) Wagenaar K, van Weissenbruch MM, Knol DL, Cohen-Kettenis PT, Delemarre-van de Waal HA, Huisman J. Behavior and socioemotional functioning in 9-18-year-old children born after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2009a;92:1907-1914.
- 47) Leunens L, Celestin-Westreich S, Bonduelle M, Liebaers I, Ponjaert-Kristoffersen I. Cognitive and motor development of 8-year-old children born after ICSI compared to spontaneously conceived children. *Hum Reprod* 2006;21:2922-2929.
- 48) Belva F, Henriët S, Liebaers I, Van Steirteghem A, Celestin-Westreich S, Bonduelle M. Medical outcome of 8-year-old singleton ICSI children (born \geq 32 weeks' gestation) and a spontaneously conceived comparison group. *Hum Reprod* 2007;22:506-515.
- 49) Levy-Shiff R, Vakil E, Dimitrovsky L, Abramovitz M, Shahar N, Har-Even D et al. Medical, cognitive, emotional, and behavioral outcomes in school-age children conceived by in-vitro fertilization. *J Clin Child Psychol.* 1998 Oct;27(3):320-9.

Κατάλογος Συντομογραφιών

ESHRE : European Society for Human Reproduction and Embryology

IVF : in vitro fertilization

ICSI: intracytoplasmic sperm injection

BMI: body mass index

RBP-4: retinol-binding protein 4

NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin

IGF-1:insulin-like growth factor 1

IGF-2:insulin-like growth factor 2

DHEA: dehydroepiandrosterone

LH: luteinizing hormone

IQ: intelligence quotient