

* Ο ρόλος της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στην εκδήλωση υπερτασικών διαταραχών κύησης και των επιπλοκών της

Ο. Παπαζάχου Κ. Θωμόπουλος Θ. Μακρής

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι υπερτασικές διαταραχές στην κύηση είναι συχνές και αποτελούν κύριες αιτίες μητρικής και νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Τα τελευταία χρόνια, αυξάνονται συνεχώς τα ποσοστά των κυήσεων που επιτυγχάνονται μέσω των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (assisted reproductive technology, ART) σε ζευγάρια που αντιμετωπίζουν προβλήματα γονιμότητας. Πληθώρα μελετών υποδεικνύει ότι η ART σχετίζεται με αυξημένες μαιευτικές επιπλοκές τόσο για τη μητέρα όσο και για το νεογνό συμπεριλαμβανομένων των υπερτασικών διαταραχών κύησης. Τα αίτια είναι περίπλοκα και περιλαμβάνουν 1) τη χρήση κάποιων συγκεκριμένων μεθόδων όπως κρυομεταφορά εμβρύου και δωρεά γαμετών, 2) μητρικούς παράγοντες όπως προχωρημένη ηλικία, παχυσαρκία και χρόνια υπέρταση και 3) τα αίτια της υπογονιμότητας με κύριο εκπρόσωπο το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Πέραν των παραπάνω, ο κύριος παράγοντας που συνοδεύει τις εμβρυομητρικές επιπλοκές μιας κύησης μέσω ART είναι η πολυπλοκότητα της κύησης (δίδυμη ή πολύδυμη κύηση). Εκτεταμένη έρευνα αφορά επίσης στις επιγενετικές επιπτώσεις της ART, δηλαδή στις επιπτώσεις της στην υγεία του παιδιού ή του μετέπειτα ενήλικα. Είναι απαραίτητο να γίνουν περισσότερες προοπτικές μελέτες για τη διαλεύκανση των μηχανισμών αυτής της συσχέτισης των υπερτασικών διαταραχών κύησης με την ART.

Λέξεις-κλειδιά: υπέρταση κύησης, προεκλαμψία, υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, υπογονιμότητα, επιγενετική

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης είναι το συνηθέστερο ιατρικό πρόβλημα της εγκυμοσύνης με επίπτωση 5%-10%. Αποτελούν την κύρια αιτία μητρικής και νεογνικής θνησιμότητας^{1,2} και νοσηρότητας όπως σύνδρομο HELLP, προεκλαμψία, νεφρική δυσλειτουργία, πνευμονικό οίδημα, ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης, πρόωρος τοκετός, ενώ έχουν επίσης συσχετιστεί με μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα της μητέρας³.

Τις τελευταίες δεκαετίες η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή (ART), που ορίζεται ως θεραπεία με χειρισμό οποιουδήποτε είδους στο ωάριο ή στο έμβρυο in vitro, έχει συνεχώς αυξανόμενο επιπολα-

σμό. Η πρώτη επιτυχημένη έκβαση κύησης μέσω ART επιτεύχθηκε το 1978, με τη γέννηση της Louise Brown, υπό την επίβλεψη επιστημόνων του Cambridge⁴. Το 2016 στην Ευρώπη γεννήθηκαν με τη βοήθεια ART περίπου 200.000 νεογνά σε σύνολο περίπου 1.000.000 θεραπειών, μέγεθος που αντιπροσωπεύει το 2,9% του συνόλου των γεννήσεων⁵.

Πληθώρα μελετών υποδεικνύει ότι η ART σχετίζεται με αυξημένες επιπλοκές τόσο για τη μητέρα όσο και για το νεογνό. Σε αυτές περιλαμβάνονται οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης προεξάρχουσας της προεκλαμψίας⁶⁻⁸, ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης⁹, ο επιποματικός πλακούντας¹⁰, η ρήξη πλακούντα, ο πρόωρος τοκετός, η πρόωρη ρήξη υμέ-

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης. Καρδιολογικό Τμήμα, Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης, ΓΝΜ «Ελένα Βενιζέλου»

✉ **Αλληλογραφία:** Ουρανία Παπαζάχου, Πλητεία Έλενας Βενιζέλου 2, 11521, Αθήνα • Τηλέφωνο: 6944640290 • e-mail: ranpapaza@yahoo.gr

νων¹¹, τα ελλιποβαρή νεογνά και η αυξημένη νεογνική θνησιμότητα¹².

ART ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΥΗΣΗΣ

Πολυάριθμες μελέτες και τρεις σημαντικές μετα-αναλύσεις των τελευταίων ετών^{6-8,13-26} έχουν αξιολογήσει την επίδραση της ART στις υπερτασικές επιπλοκές στην κύηση και όλες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υπέρτασης κύησης και προεκλαμψίας ακόμη και μετά διόρθωση για συγχυτικούς παράγοντες.

Όσον αφορά στο αίτιο της αύξησης των υπερτασικών διαταραχών της κύησης δεν έχει καταστεί σαφές αν η συσχέτιση με την προεκλαμψία οφείλεται στην ART αυτή καθ' εαυτήν και τις διάφορες μεθόδους της ή σε παράγοντες κινδύνου της μητέρας, που συχνά συνυπάρχουν σε γυναίκες που υποβάλλονται σε ART, όπως προχωρημένη ηλικία, παχυσαρκία, χρόνια υπέρταση²⁷, κάπνισμα, αλλαγή συντρόφου και το μεγάλο χρονικό διάστημα ανάμεσα στις εγκυμοσύνες. Επιπρόσθετοι παράγοντες είναι επίσης η πολυδυμία κύησης και η υπογονιμότητα αυτή καθ' εαυτήν.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ART

Θα μπορούσαμε να διαχωρίσουμε τις τεχνικές ART σε μη επεμβατικές και επεμβατικές. Οι μη επεμβατικές, που είναι και οι παλαιότερες, είναι η σπερματέγχυση και η εξωσωματική γονιμοποίηση. Οι επεμβατικές, και πιο καινοτόμες μέθοδοι, είναι η ενδοωαριακή έγχυση σπερματοζωαρίου (ICSI), η μεταφορά κατεψυγμένου-αποψυγμένου εμβρύου (FET), η καλλιέργεια ως το στάδιο της βλαστοκύστης, η δωρεά ωαρίων ή σπερματοζωαρίων και η ενδοσαλπγγική μεταφορά γαμετών ή ενδοσαλπγγική μεταφορά ζυγώτη (GIFT ή ZIFT) που όμως πρακτικά έχουν εγκαταλειφθεί λόγω της ανάγκης για γενική αναισθησία.

Οι Θωμόπουλος και συνεργάτες⁶ κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι μη επεμβατικές μέθοδοι αυξάνουν την πιθανότητα υπερτασικών διαταραχών της κύησης ασχέτως του αριθμού των κυημάτων, ενώ οι επεμβατικές μέθοδοι αυξάνουν την πιθανότητα υπερτασικών διαταραχών κύησης στις μονήρεις κύσεις^{28,29}. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζονται και επαναλαμβάνονται σε πιο πρόσφατη και επίκαιρη μετα-ανάλυση³⁰. Έχει υποτεθεί ότι το εύρημα αυτό ενδεχομένως να οφείλεται στο υψηλό ποσοστό των μονηρών κυήσεων μετά από εξάλειψη των διδύμων ή τριδύμων, κατάσταση που αναφέρεται ως σύνδρομο εξαφάνισης δίδυμου –vanishing twin– και συνεπάγεται αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα για

το έμβρυο που επιβιώνει³¹⁻³³. Η ενδοωαριακή έγχυση σπέρματος έχει αυξημένο κίνδυνο υπέρτασης κύησης ή προεκλαμψίας σε σύγκριση με κύσεις με φυσιολογική σύλληψη³⁴. Η τεχνική μεταφοράς κατεψυγμένου εμβρύου (frozen embryo transfer) που έχει αποψυχθεί (thawed) έχει δειχθεί σε πληθώρα μελετών ότι επιφέρει αύξηση στην εμφάνιση υπερτασικών διαταραχών κύησης, κατά περίπου 16%, αλλά αντιθέτως δεν προδιαθέτει σε ελλιποβαρή νεογνά σε σχέση με τις άλλες τεχνικές³⁵⁻⁴¹.

Επίσης η δωρεά ωαρίων (oocyte donation) αυξάνει την επίπτωση των υπερτασικών διαταραχών κατά 23%, περίπου δύομισι φορές σε σχέση με τις μη επεμβατικές μεθόδους ART, και οδηγεί σε αυξημένες μαιευτικές και περιγεννητικές επιπλοκές^{42,43}.

Το αίτιο αυτής της αύξησης των υπερτασικών διαταραχών στη μέθοδο δωρεάς ωαρίων πιθανώς να συνδέεται με διαταραγμένη ανοσολογική προσαρμογή της εγκύου-λήπτριας στα «ξένα» αντιγόνα του αλλογενούς εμβρύου⁴⁴.

Η δωρεά σπέρματος έχει επίσης δειχθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο υπερτασικών διαταραχών κατά 17%. Μπορεί να υποτεθεί ότι η μακροχρόνια έκθεση στο πατρικό σπέρμα αμβλύνει τον κίνδυνο, κατάσταση που δεν συμβαίνει στη δωρεά σπέρματος⁴⁵.

ΠΟΛΛΑΠΛΟΤΗΤΑ

Η μελέτη MOSART (Massachusetts Outcome Study of Assisted Reproductive Technology)^{46,47} έδειξε ότι ο παράγοντας που επιδεινώνει τη νοσηρότητα μητέρας και νεογνού είναι σχεδόν αποκλειστικά η εμβρυϊκή πολλαπλότητα, δηλαδή πολλαπλότητα κύησης αλλά και πολλαπλότητα των εμβρύων που μεταφέρονται.

Η ύπαρξη δύο διαφορετικών καρδιακών ρυθμών στην υπερηχογραφική μελέτη των 6 εβδομάδων είχε τον ίδιο αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών όσο και η παρουσία διδύμων στον τοκετό.

Το βήμα για τον περιορισμό του ποσοστού των υπερτασικών επιπλοκών στις υποβοηθούμενες κυήσεις θα πρέπει να είναι η μείωση των πολυδυμων κυήσεων μέσω της εφαρμογής τεχνικών με μονό έμβρυο, προτροπή που προκύπτει στα συμπεράσματα των περισσότερων μελετών. Συμπερασματικά σημαντικός παράγοντας κινδύνου είναι η πολλαπλότητα σε οποιοδήποτε στάδιο, ενώ από τις τεχνικές ART, αυτές που αυξάνουν τον κίνδυνο υπερτασικών διαταραχών είναι η μεταφορά κατεψυγμένου εμβρύου και η δωρεά γαμετών.

ΜΗΤΡΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η μεγάλη ηλικία της μητέρας και η αυξημένη επίπτωση παραγόντων κινδύνου όπως κάπνισμα και παχυσαρκία προδιαθέτουν σε μαιευτικές επιπλοκές⁴⁸, είναι συχνότερες καταστάσεις σε γυναίκες που υποβάλλονται σε ART και μπορεί να αποτελούν συγχυτικούς παράγοντες για εμφάνιση υπερτασικών διαταραχών κύησης.

Ηλικία και μαιευτικό ιστορικό / αριθμός τοκετών

Οι γυναίκες που υποβάλλονται σε ART είναι μεγαλύτερες σε ηλικία και συνηθέστερα πρωτοτόκοι, καταστάσεις που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την εμφάνιση μαιευτικών επιπλοκών. Η ηλικία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για υπερτασικές διαταραχές, και πιο συγκεκριμένα ο κίνδυνος για προεκλαμψία αυξάνει κατά 30% ετησίως πάνω από την ηλικία των 34 χρόνων⁴⁹.

Επιπλέον, ο κίνδυνος προεκλαμψίας σχεδόν τριπλασιάζεται σε πρωτοτόκες γυναίκες. Αντίθετα ο κίνδυνος στις δευτεροτόκους υποδιπλασιάζεται τόσο στις φυσιολογικές συλλήψεις όσο και στην ART^{50,51}.

Όμως ακόμα και μετά από διόρθωση για ηλικία και αριθμό προηγούμενων τοκετών η ύπαρξη αυξημένου κινδύνου υπερτασικών διαταραχών σε ART παραμένει στατιστικά σημαντική^{52,53}.

Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία είναι βασικός και τεκμηριωμένος παράγοντας κινδύνου και το συχνότερο αίτιο υπερτασικών διαταραχών κύησης⁵⁴.

Επίσης αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα επιτυχίας ART και κάποια συστήματα υγείας δεν αποζημιώνουν παχύσαρκες γυναίκες στο να υποβληθούν σε θεραπείες ART⁵⁵.

Όσον αφορά στον ρόλο της παχυσαρκίας σε εμφάνιση υπερτασικών διαταραχών μετά από ART, πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι υπάρχει μια στατιστικά οριακή αύξηση της επίπτωσης υπερτασικής διαταραχής σε παχύσαρκες γυναίκες που υποβλήθηκαν σε ART σε σχέση με φυσιολογική σύλληψη⁵⁶.

Κάπνισμα

Το κάπνισμα έχει δείχθει ότι μειώνει τον κίνδυνο προεκλαμψίας, όμως αυτή η μείωση αμβλύνεται σε περιπτώσεις ART, και πάντως δεν αποτελεί συγχυτικό παράγοντα εμφάνισης υπέρτασης κύησης ή προεκλαμψίας⁵³.

Υπογονιμότητα

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι κυήσεις γυναικών με διαταραχές γονιμότητας (υπογονιμότητα), ασχέτως από τη θεραπεία ART, έχουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών ακόμη και μετά από προσαρμογή για εμβρυϊκή πολλαπλότητα⁵⁷⁻⁵⁹.

Υπάρχει εκτεταμένη επιστημονική συζήτηση όσον αφορά στον ρόλο των γονικών χαρακτηριστικών, συμπεριλαμβανομένων των αιτιών της υπογονιμότητας, και των διαφορών μεθόδων ART στην επιβαρυνμένη έκβαση αυτών των κυήσεων⁶⁰⁻⁶³.

Έχει βρεθεί ότι σε κυήσεις γυναικών με υπογονιμότητα υπάρχει αυξημένος κίνδυνος προεκλαμψίας ασχέτως από τη χρήση ή όχι ART. Τα δεδομένα όμως είναι ακόμη πρώιμα για κλινικά συμπεράσματα⁶⁴.

Πιο συγκεκριμένα στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (polycystic ovary syndrome, PCOS) που είναι από τις συχνότερες αιτίες υπογονιμότητας, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υπέρτασης της κύησης μετά από πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας. Αυτές οι γυναίκες αν και δεν υποβλήθηκαν σε επεμβατικές μεθόδους ART, εμφάνισαν έναν δεκαπλάσιο κίνδυνο για προεκλαμψία σε σύγκριση με τις γυναίκες χωρίς PCOS που υποβλήθηκαν σε κάποια επεμβατική μέθοδο ART⁶⁵.

Σε άλλη μελέτη φάνηκε ότι γυναίκες με PCOS είχαν αυξημένη επίπτωση υπέρτασης κύησης σε σχέση με αυτές χωρίς PCOS αλλά προεκλαμψία παρουσίασαν αυτές που είχαν PCOS και αντίσταση στην ινσουλίνη συγκρινόμενες με αυτές με PCOS χωρίς αντίσταση στην ινσουλίνη⁶⁶.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η παθοφυσιολογία των υπερτασικών διαταραχών της κύησης είναι πολύπλοκη και συσχετίζεται με όλες τις πτυχές της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής τόσο της διαδικασίας όσο και του ανθρώπινου παράγοντα.

Η βασική διαταραχή αφορά στον πλακούντα και εξελίσσεται σε δύο στάδια. Στο πρώτο υπάρχει παθολογική πλακουντοποίηση νωρίς στο πρώτο τρίμηνο και στο δεύτερο συμβαίνει το «μητρικό» σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από αρτηριακή υπέρταση της μητέρας και μπορεί να συνοδεύεται από την πολυοργανική διαταραχή της προεκλαμψίας και των επιπλοκών της. Η μητροπλακουντιακή ισχαιμία του 1^{ου} σταδίου φαίνεται ότι οδηγεί στις διαταραχές του 2^{ου} σταδίου. Για τον μηχανισμό του 1^{ου} σταδίου υπάρχουν αρκετές θεωρίες όπως το οξειδωτικό στρες, ύπαρξη παθολογικών natural killer κυττάρων

και άλλοι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Η κατάληξη μοιάζει να είναι η έκλυση τοξικών ουσιών στην κυκλοφορία της μητέρας που οδηγούν σε φλεγμονή, βλάβη ενδοθηλίου και τελικά στο σύνδρομο του 2^{ου} σταδίου⁶⁷.

Η ART εμπλέκεται με διάφορους τρόπους στην παθολογική πλακουντοποίηση του 1^{ου} σταδίου:

- 1) Οι επεμβατικές τεχνικές ART μπορεί να προδιαθέτουν σε βλάβες 1^{ου} σταδίου όπως διαταραχές της πλακουντοποίησης, της πλακουντιακής κυκλοφορίας και της αγγειοδιαστολής⁶⁸.
- 2) Η απουσία ωχρού σωματίου στις κήσεις υπό ART με μεταφορά κατεψυγμένου εμβρύου και δωρεά ωαρίου αυξάνει σημαντικά την επίπτωση προεκλαμψίας και μειώνει την αορτική ελαστικότητα, γεγονός που αποδίδεται στην έλλειψη αγγειοδραστικών ορμονών όπως η ρηλαξίνη που παράγονται στο ωχρό σωματίο κατά το 1^ο τρίμηνο^{69,70}.
- 3) Η δωρεά σπέρματος, όπως είδαμε παραπάνω, προδιαθέτει σε διαταραγμένη ανοσολογική απόκριση που επίσης μπορεί να επηρεάζει την πλακουντοποίηση⁴⁵.
- 4) *Ορμονοθεραπεία προετοιμασίας*

Η ορμονοθεραπεία προετοιμασίας συνίσταται σε θεραπεία διέγερσης ωοθηκών με υψηλές ή χαμηλότερες (ήπια διέγερση) δόσεις γοναδοτροπινών.

Έχει φανεί ότι η έκθεση σε μεγάλες δόσεις οιστρογόνων κατά την εμφύτευση και το πρώτο τρίμηνο συνδέεται με κίνδυνο προεκλαμψίας. Αυτό συμβαίνει σε έδαφος μειωμένης ανάπτυξης της τροφοβλάστης, διαταραγμένης αγγειοποίησης και συνεπώς παθολογικής πλακουντοποίησης όπου και έγκειται η παθογένεση της υπέρτασης κύησης και της προεκλαμψίας^{71,72}.

Φαίνεται ότι η υπεροιστρογονική διέγερση ωοθηκών είναι αυτή που αυξάνει τον κίνδυνο προεκλαμψίας⁷³.

Πρόσφατη μελέτη έδειξε, μέσω ψηφιακής ανάλυσης του σφυγμικού κύματος, ότι με την υπεροιστρογονική διέγερση ωοθηκών αυξάνεται η αρτηριακή σκληρία στη φάση μεταφοράς του εμβρύου όχι όμως και στο επόμενο πρώτο στάδιο της κύησης⁷⁴.

Αυτή η επίδραση του αλλοιωμένου ορμονικού περιβάλλοντος του ενδομήτριου λόγω των εξωγενώς αυξημένων ορμονικών επιπέδων πιθανόν παρεμβαίνει στο στάδιο της εμφύτευσης, που τελευταία έχει περιγραφεί και ως ένας «πόλεμος» ανάμεσα στο έμβryo και το ενδομήτριο, με αποτέλεσμα τη διαταραχή του πλακούντα⁷⁵.

ΑΛΛΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ART ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Σε μια σειρά ενδιαφερουσών μελετών σε παιδιά που γεννήθηκαν με τη βοήθεια ART οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι αυτά τα παιδιά υφίστανται πρόωρη αγγειακή γήρανση, με τάση για υπέρταση, η οποία εξακολουθεί και στην εφηβεία όπως αποδεικνύεται από μελέτη της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος, την αναλογία έσω/μέσου χιτώνα των καρωτίδων και την 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης^{76,77}.

Άλλη πρόσφατη μελέτη δείχνει επιδείνωση μεταβολικών παραμέτρων και συγκεκριμένα αύξηση του σακχάρου ορού νηστείας, επιπέδων ινσουλίνης στον ορό και του μοντέλου ομοιόστασης για την αντίσταση στην ινσουλίνη (HOMA-IR) και ταυτόχρονα μείωση των επιπέδων του δείκτη λειτουργικότητας των β-κυττάρων (HOMA-B) και της απολιποπρωτεΐνης A (ApoA) σε παιδιά που γεννήθηκαν με τη βοήθεια ART⁷⁸.

Σύμφωνα με τη θεωρία της «εμβρυϊκής προέλευσης των ασθενειών των ενήλικων» (developmental origins of adult disease hypothesis)⁷⁹, οι διαταραχές αυτές μπορούν να αποδοθούν στην «ακραιά» περιβαλλοντική έκθεση στην οποία υπόκεινται τα έμβρυα κατά τη διαδικασία της ART⁸⁰. Η κύρια βλαπτική δράση είναι αυτή του οξειδωτικού στρες το οποίο προκύπτει από την κατάψυξη, τους χειρισμούς στους γαμέτες ή στο έμβryo, την έκθεση στο φως, τις εναλλαγές θερμοκρασίας και pH και την έκθεση σε υψηλότερη (ατμοσφαιρική) συγκέντρωση οξυγόνου σε σχέση με αυτήν που υπάρχει ενδομητρίως. Αυτά οδηγούν σε παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου που επιδρούν στο καρδιαγγειακό σύστημα που είναι από τα πρώτα συστήματα που αναπτύσσονται.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η συμβολή της μελατονίνης στην αποφυγή του οξειδωτικού στρες της ART όπως δείχνουν τελευταίες μελέτες⁸¹.

Επίσης τεράστια συζήτηση υπάρχει για τις επιγενετικές επιπτώσεις της ART^{82,83}. Υπάρχουν ενδείξεις για συσχέτιση με διάφορα σπάνια συγγενή σύνδρομα, κυρίως μέσω μεθυλίωσης του DNA, αλλά λείπουν οι μεγάλες προοπτικές μελέτες που θα μπορούσαν να τεκμηριώσουν αυτή την άποψη.

ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

Είναι γνωστό ότι διαταραχές της κύησης όπως προεκλαμψία, ενδομήτριος θάνατος, περιορισμένη ανάπτυξη του εμβρύου και πρόωρος τοκετός συνδέονται

με πρόωμη εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων σε γυναίκες, δέκα με δεκαπέντε χρόνια μετά τον τοκετό^{84,85}.

Το φαινόμενο αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στη βλάβη του ενδοθηλίου που παραμένει και μετά την εγκυμοσύνη ή αντίθετα να υποτεθεί ότι κάποια προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή διαταραχή είναι υπεύθυνη και για τις επιπλοκές της κύησης.

Ένα σημαντικό ερώτημα είναι αν υπάρχει αυξημένος μελλοντικός καρδιαγγειακός κίνδυνος στις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε θεραπείες ART. Τα δεδομένα είναι λίγα και προς το παρόν η μόνη οριακά θετική συσχέτιση εμφανίζεται για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο⁸⁶.

Δεδομένης της ολοένα και αυξανόμενης χρήσης μεθόδων ART χρειάζονται μεγάλες προοπτικές μελέτες που θα απαντήσουν στο σημαντικό αυτό ερώτημα.

Μια άλλη παράμετρος που θα μπορούσε πιθανώς να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι και το αυξημένο ψυχικό στρες των γυναικών υπό ART⁸⁷.

Τέλος, μια που ζούμε σε εποχή πανδημίας, σε μια ιταλική μελέτη φάνηκε ότι οι γυναίκες υπό ART και καραντίνα παρουσίασαν επιδείνωση σε αρκετούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως κάπνισμα, αύξηση βάρους, εγκατάλειψη της μεσογειακής διαίτας και βέβαια άγχος⁸⁸.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εμβρυϊκή πολλαπλότητα σε οποιοδήποτε στάδιο της κύησης με ART σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο υπερτασικών επιπλοκών και επιδεινώνει τη νοσηρότητα μητέρας και νεογνού.

Μέθοδοι ART που προδιαθέτουν σε ΥΔΚ είναι η μεταφορά κατεψυγμένου εμβρύου και η δωρεά γαμετών.

Η προχωρημένη ηλικία της μητέρας, η πρωτοτοκία, η παχυσαρκία μπορεί να συμβάλλουν περαιτέρω στην υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ΥΔΚ με ART εγκυμοσύνες και να αποτελέσουν συγχυτικούς παράγοντες.

Η υπεροιστρογονική διέγερση ωοθηκών αυξάνει τον κίνδυνο προεκλαμψίας.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η υπογονιμότητα αυτή καθ'εαυτήν προδιαθέτει σε ΥΔΚ. Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών έχει μια σαφή σύνδεση με ταξύ ART και ανάπτυξη προεκλαμψίας.

Είναι απαραίτητο να γίνουν περισσότερες προοπτικές μελέτες για τη διαλεύκανση των μηχανισμών αυτής της συσχέτισης των ΥΔΚ με την ART.

SUMMARY

O. Papazachou, K. Thomopoulos, T. Makris

The effect of assisted reproductive technology on hypertensive disorders in pregnancy and its complications

Arterial Hypertension 2021; 30: 230-237.

Hypertensive disorders in pregnancy are not uncommon and represent a cause of maternal and neonatal morbidity and mortality. Assisted reproductive technology (ART) is increasing among successful pregnancies of couples facing fertility problems. Many studies showed that ART is related to increased obstetric complications for the mother and the newborn, including hypertensive disorders. Underlying causes for the ART-related complications are complex and are highly associated with specific ART methods such as the frozen-thawed embryo transfer and oocyte/sperm donation. Maternal risk factors such as advanced age, obesity, and chronic arterial hypertension, may also contribute to adverse outcomes. Pregnancies associated with multiple embryos constitute the precipitating factor leading to increased maternal and neonatal morbidity. The epigenetic consequences of ART are still an area of great debate. More prospective studies are needed to fully clarify the mechanisms behind the connection between hypertensive disorders in pregnancy and different ART modalities.

Key-words: Gestational hypertension, preeclampsia, assisted reproduction technologies, subfertility, epigenetics

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 39: 1-98.
2. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39: 3165-241.
3. Theilen LH, Fraser A, Hollingshaus MS, et al. All-cause and cause specific mortality after hypertensive disease of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016; 128: 238-44.
4. Frydman R. Development of assisted reproductive medicine in Europe. *Fertil Steril* 2018; 110: 12-3.
5. De Geyter C, Wyns C, Calhaz-Jorge C, et al. 20 years of the European IVF-monitoring Consortium registry: what have we learned? A comparison with registries from two other regions. *Hum Reprod* 2020; 35: 2832-49.
6. Thomopoulos C, Salamalekis G, Kintis K, et al. Risk of hypertensive disorders in pregnancy following assisted reproductive technology: overview and meta-analysis. *J Clin Hypertens* 2017; 19: 173-83.

7. Almasi-Hashiani A, Omani-Samani R, Mohammadi M, et al. Assisted reproductive technology and the risk of preeclampsia: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019; 19: 149.
8. Omani-Samani R, Alizadeh A, Almasi-Hashiani A, et al. Risk of preeclampsia following assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis of 72 cohort studies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020; 33: 2826-40.
9. Maroufizadeh S, Navid B, Alizadeh A, et al. Risk of gestational diabetes mellitus following assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis of 59 cohort studies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 1: 1-10.
10. Karami M, Jenabi E, Fereidooni B. The association of placenta previa and assisted reproductive techniques: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31: 1940-47.
11. Shiqiao H, Bei X, Yudi G, Lei J. Assisted reproductive technology is associated with premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021; 34: 555-61.
12. Stern JE, Luke B, Tobias M, Gopal D, Hornstein MD, Diop H. Adverse pregnancy and birth outcomes associated with underlying diagnosis with and without assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril* 2015; 103: 1438-45.
13. Barekat M, Ahmadi S. Hypertensive Disorders in Pregnant Women Receiving Fertility Treatments. *Int J Fertil Steril* 2018; 12: 92-8.
14. Ombelet W, Cadron I, Gerris J, et al. Obstetric and perinatal outcome of 1655 ICSI and 3974 IVF singleton and 1102 ICSI and 2901 IVF twin births: a comparative analysis. *Reprod Biomed Online* 2005; 11: 76-85.
15. Sun LM, Walker MC, Cao HL, Yang Q, Duan T, Kingdom JC. Assisted reproductive technology and placenta mediated adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 818-24.
16. Lynch A, McDuffie Jr R, Murphy J, Faber K, Orleans M. Preeclampsia in multiple gestation: the role of assisted reproductive technologies. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 445-51.
17. Källén B, Finnström O, Nygren KG, Otterblad Olausson P, Wennerholm UB. In vitro fertilization in Sweden: obstetric characteristics, maternal morbidity and mortality. *BJOG* 2005; 112: 1529-35.
18. Chen XK, Wen SW, Bottomley J, Smith GN, Leader A, Walker MC. In vitro fertilization is associated with an increased risk for pre-eclampsia. *Hypertens Pregn* 2009; 28: 1-12.
19. Ochsenkühn R, Strowitzki T, Gurtner M, et al. Pregnancy complications, obstetric risks and neonatal outcome in singleton and twin pregnancies after GIFT and IVF. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268: 256-61.
20. Tabs D, Vejnovic T, Radunovi N. Pre-eclampsia and eclampsia in parturients from the in vitro fertilization program. *Med Pregl* 2004; 57: 7-12.
21. Erez O, Vardi IS, Hallak M, HersHKovitz R, Dukler D, Mazor M. Pre-eclampsia in twin gestations: association with IVF treatments, parity and maternal age. *J Matern Fet Neon Med* 2006; 19: 141-6.
22. Nassar AH, Usta IM, Rechdan JB, Harb TS, Adra AM, Abu-Musa AA. Pregnancy outcome in spontaneous twins versus twins who were conceived through in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 513-8.
23. Daniel Y, Ochshorn Y, Fait G, Geva E, Bar-Am A, Lesing JB. Analysis of 104 twin pregnancies conceived with assisted reproductive technologies and 193 spontaneously conceived twin pregnancies. *Fertil Steril* 2000; 74: 683-9.
24. Rashid D, Alalaf S. Maternal and perinatal outcomes in twin pregnancies conceived spontaneously and by assisted reproductive techniques: cross-sectional study. *East Mediterr Health J* 2020; 26: 1285-93.
25. Nagata C, Yang L, Yamamoto-Hanada K, et al; Japan Environment & Children's Study Group. Complications and adverse outcomes in pregnancy and childbirth among women who conceived by assisted reproductive technologies: a nationwide birth cohort study of Japan environment and children's study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019; 19: 77.
26. Santi E, Nencini G, Cerni A, et al. The PLART study: incidence of preterm labor and adverse pregnancy outcomes after assisted reproductive techniques-a retrospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 300: 911-6.
27. Dayan N, Lanes A, Walker MC, Spitzer KA, Laskin CA. Effect of chronic hypertension on assisted pregnancy outcomes: a population-based study in Ontario, Canada. *Fertil Steril* 2016; 105: 1003-9.
28. Shevell T, Malone FD, Vidaver J, et al. Assisted reproductive technology and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1039-45.
29. Palomba S, Homburg R, Santagni S, La Sala GB, Orvieto R. Risk of adverse pregnancy and perinatal outcomes after high technology infertility treatment: a comprehensive systematic review. *Reprod Biol Endocrinol* 2016; 14: 76.
30. Chih HJ, Elias FTS, Gaudet L, Velez MP. Assisted reproductive technology and hypertensive disorders of pregnancy: systematic review and meta-analyses. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021; 21: 449.
31. Sites CK, Wilson D, Bernson D, Boulet S, Zhang Y. Number of embryos transferred and diagnosis of preeclampsia. *Reprod Biol Endocrinol* 2020; 18: 68.
32. Pinborg A, Lidegaard O, la Cour Freiesleben N, Andersen AN. Consequences of vanishing twins in IVF/ICSI pregnancies. *Hum Reprod* 2005; 20: 2821-29.
33. Zhou F, Li Y, Wang H, Liu S, Wang X. Perinatal outcomes in vanishing twin pregnancies following assisted reproductive technology (ART) – a systematic review and meta-analysis. *J Perinat Med* 2020; 48: 639-47.
34. Katalinic A, Rösch C, Ludwig M. Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study. *Fertil Steril* 2004; 81: 1604-16.
35. Wennerholm WB. Cryopreservation of embryos and oocytes: Obstetric outcome and health in children. *Hum Reprod* 2000; 5: 18-25.
36. Wennerholm WB, Hamberger L, Nilsson L, Wennergren M, Wikland M, Bergh C. Obstetric and perinatal outcome of children conceived from cryopreserved embryos. *Hum Reprod* 1997; 12: 1819-25.
37. Shih W, Rushford DD, Bourne H, et al. Factors affecting low birthweight after assisted reproduction technology:

- difference between transfer of fresh and cryopreserved embryos suggests an adverse effect of oocyte collection. *Hum Reprod* 2008; 23: 1644-53.
38. Belva F, Henriët S, Van den Abbeel E, et al. Neonatal outcome of 937 children born after transfer of cryopreserved embryos obtained by ICSI and IVF and comparison with outcome data of fresh ICSI and IVF cycles. *Hum Reprod* 2008; 23: 2227-38.
 39. Kato O, Kawasaki N, Bodri D, et al. Neonatal outcome and birth defects in 6,623 singletons born following minimal ovarian stimulation and vitrified versus fresh single embryo transfer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 161: 46-50.
 40. Ishihara O, Araki R, Kuwahara A, Itakura A, Saito H, Adamson GD. Impact of frozen-thawed single-blastocyst transfer on maternal and neonatal outcome: an analysis of 277,042 single-embryo transfer cycles from 2008 to 2010 in Japan. *Fertil Steril* 2014; 101: 128-33.
 41. Sazonova A, Källén K, Thurin-Kjellberg A, Wennerholm UB, Bergh C. Obstetric outcome in singletons after in vitro fertilization with cryopreserved/thawed embryos. *Hum Reprod* 2012; 27: 1343-50.
 42. Malchau SS, Loft A, Larsen EC, et al. Perinatal outcomes in 375 children born after oocyte donation: A Danish national cohort study. *Fertil Steril* 2013; 99: 1637-43.
 43. Elenis E, Svanberg AS, Lampic C, Skalkidou A, Škerud H, Sydsjö G. Adverse obstetric outcomes in pregnancies resulting from oocyte donation: A retrospective cohort case study in Sweden. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15: 247.
 44. Savasi VM, Mandia L, Laoreti A, Cetin I. Maternal and fetal outcomes in oocyte donation pregnancies. *Hum Reprod Update* 2016; 22: 620-33.
 45. Salha O, Sharma V, Dada T, et al. The influence of donated gametes on the incidence of hypertensive disorders of pregnancy. *Hum Reprod* 1999; 14: 2268-77.
 46. Luke B, Stern JE, Kotelchuck M, Declercq ER, Anderka M, Diop H. Birth Outcomes by Infertility Treatment: Analyses of the Population-Based Cohort: Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technologies (MOSART). *J Reprod Med* 2016; 61: 114-27.
 47. Luke B, Gopal D, Cabral H, Stern JE, Diop H. Adverse pregnancy, birth, and infant outcomes in twins: effects of maternal fertility status and infant gender combinations; the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technology. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217: 330.
 48. Mínguez-Alarcón L, Chavarro JE, Gaskins AJ. Caffeine, alcohol, smoking, and reproductive outcomes among couples undergoing assisted reproductive technology treatments. *Fertil Steril* 2018; 110: 587-92.
 49. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 727-33.
 50. Hartikainen AL, Aliharmi A, Rantakallio PT. A cohort study of epidemiological associations and outcomes of pregnancies with hypertensive disorders. *Hypertens Pregnancy* 1998; 17: 31-41.
 51. Eskenazi B, Fenster L, Sidney S. Multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *JAMA* 1991; 266: 237-41.
 52. Hernández-Díaz S, Werler MM, Mitchell AA. Gestational hypertension in pregnancies supported by infertility treatments: role of infertility, treatments and multiple gestations. *Fertil Steril* 2007; 88: 438-45.
 53. Tandberg A, Klungsøyr K, Romundstad LB, Skjærven R. Pre-eclampsia and assisted reproductive technologies: consequences of advanced maternal age, interbirth intervals, new partner and smoking habits. *BJOG* 2015; 122: 915-22.
 54. Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev* 2015; 16: 621-38.
 55. Brown RCH. Irresponsibly Infertile? Obesity, Efficiency, and Exclusion from Treatment. *Health Care Anal* 2019; 27: 61-76.
 56. Frankenthal D, Hirsh-Yechezkel G, Boyko V, et al. The effect of body mass index (BMI) and gestational weight gain on adverse obstetrical outcomes in pregnancies following assisted reproductive technology as compared to spontaneously conceived pregnancies. *Obes Res Clin Pract* 2019; 13: 150-55.
 57. D'Angelo DV, Whitehead N, Helms K, Barfield W, Ahluwalia IB. Birth outcomes of intended pregnancies among women who used assisted reproductive technology, ovulation stimulation, or no treatment. *Fertil Steril* 2011; 96: 314-20.
 58. Opdahl S, Henningsen AA, Tiitinen A, et al. Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: A cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod* 2015; 30: 1724-31.
 59. Qin J, Wang H, Sheng X, Liang D, Tan H, Xia J. Pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technologies: A meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril* 2015; 103: 1492-1508.
 60. Hayashi M, Nakai A, Satoh S, Matsuda Y. Adverse obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies may be related to maternal factors associated with infertility rather than the type of assisted reproductive technology procedure used. *Fertil Steril* 2012; 98: 922-8.
 61. DoPierala AL, Bhatta S, Raja EA, Bhattacharya S, Bhattacharya S. Obstetric consequences of subfertility: A retrospective study. *BJOG* 2016; 123: 1320-8.
 62. Song S, Ghosh J, Mainigi M, et al. DNA methylation differences between in vitro- and in vivo-conceived children are associated with ART procedures rather than infertility. *Clin Epigenetics* 2015; 7: 41.
 63. Marino JL, Moore VM, Willson KJ, et al. Perinatal outcomes by mode of assisted conception and sub-fertility in an Australian data linkage cohort. *PLOS ONE* 2014; 9: e80398.
 64. Luke B, Stern JE, Hornstein MD, et al. Is the wrong question being asked in infertility research? *J Assist Reprod Genet* 2016; 33: 3-8.
 65. Kashyap S, Claman P. Polycystic ovary disease and the risk of pregnancy-induced hypertension. *J Reprod Med* 2000; 45: 991-4.
 66. Bjercke S, Dale PO, Tanbo T, Storeng R, Ertzeid G, Abyholm T. Impact of Insulin Resistance on Pregnancy Complications and Outcome in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54: 94-8.
 67. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Per-

- spectives. *Circ Res* 2019; 124: 1094-112.
68. Cochrane E, Pando C, Kirschen GW, Soucier D, Fuchs A, Garry DJ. Assisted reproductive technologies (ART) and placental abnormalities. *J Perinat Med* 2020; 48: 825-28.
69. von Versen-Höynck F, Schaub AM, Chi YY, et al. Increased Preeclampsia Risk and Reduced Aortic Compliance With In Vitro Fertilization Cycles in the Absence of a Corpus Luteum. *Hypertension* 2019; 73: 640-49.
70. Sherwood OD. Relaxin's physiological role and other diverse actions. *Endocr Rev* 2004; 25: 205-34.
71. Albrecht ED, Bonagura TW, Burleigh DW, Enders AC, Aberdeen GW, Pepe GJ. Suppression of extravillous trophoblast invasion of uterine spiral arteries by estrogen during early baboon pregnancy. *Placenta* 2006; 27: 483-90.
72. Imudia AN, Awonuga AO, Doyle JO, et al. Peak serum estradiol level during controlled ovarian hyperstimulation is associated with increased risk of small for gestational age and preeclampsia in singleton pregnancies after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2012; 97: 1374-79.
73. Martin AS, Monsour M, Kawwass JF, et al. Risk of Preeclampsia in Pregnancies After Assisted Reproductive Technology and Ovarian Stimulation. *Matern Child Health J* 2016; 20: 2050-56.
74. von Wowern E, Saldeen P, Olofsson P. Arterial stiffness during controlled ovarian hyperstimulation and early pregnancy in women exposed to assisted reproduction. *Hypertens Pregnancy* 2018; 37: 182-91.
75. Ashary N, Tiwari A, Modi D. Embryo Implantation: War in Times of Love. *Endocrinology* 2018; 159: 1188-98.
76. Scherrer U, Rimoldi SF, Rexhaj E, et al. Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Circulation* 2012; 125: 1890-6.
77. Meister TA, Rimoldi SF, Soria R, et al. Association of Assisted Reproductive Technologies With Arterial Hypertension During Adolescence. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:1267-74.
78. Cui L, Zhou W, Xi B, et al. Increased risk of metabolic dysfunction in children conceived by assisted reproductive technology. *Diabetologia* 2020; 63: 2150-57.
79. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ* 1990; 301: 1111.
80. Yang H, Kuhn C, Kolben T, et al. Early Life Oxidative Stress and Long-Lasting Cardiovascular Effects on Offspring Conceived by Assisted Reproductive Technologies: A Review. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 5175.
81. Hu KL, Ye X, Wang S, Zhang D. Melatonin Application in Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Front Endocrinol* 2020; 11: 160.
82. DeAngelis AM, Martini AE, Owen CM. Assisted Reproductive Technology and Epigenetics. *Semin Reprod Med* 2018; 36: 221-32.
83. Mani S, Ghosh J, Coutifaris C, Sapienza C, Mainigi M. Epigenetic changes and assisted reproductive technologies. *Epigenetics* 2020; 15: 12-25.
84. Brown MC, Best KE, Pearce MS, et al. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 1-19.
85. Okoth K, Chandan JS, Marshall T, et al. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review. *BMJ* 2020; 371: m3502.
86. Dayan N, Filion KB, Okano M, et al. Cardiovascular Risk Following Fertility Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1203-13.
87. Stanhiser J, Steiner AZ. Psychosocial Aspects of Fertility and Assisted Reproductive Technology. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2018; 45: 563-74.
88. Cirillo M, Rizzello F, Badolato L, et al. The effects of COVID-19 lockdown on lifestyle and emotional state in women undergoing assisted reproductive technology: Results of an Italian survey. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2021; 50: 102079.