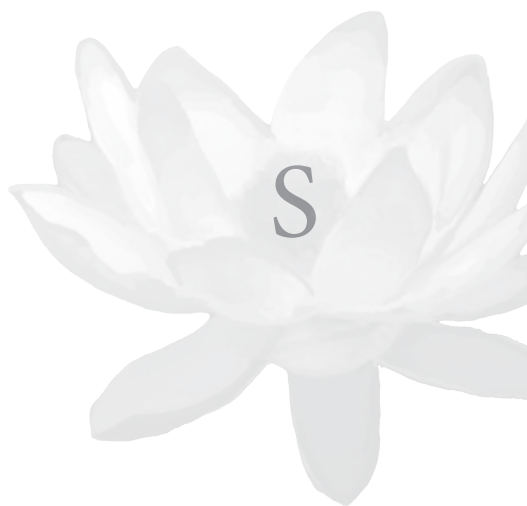


Samenvatting



In vitro fertilisatie (IVF) is in de loop van de jaren wereldwijd uitgegroeid tot een routine procedure binnen de voortplantingsgeneeskunde voor koppels met vruchtbaarheidsproblemen. Sinds de eerste IVF geboorte in 1978 zijn over de gehele wereld naar schatting 3 miljoen kinderen geboren na IVF of een gerelateerde vorm van geassisteerde voortplanting. Ongeveer 2,3% van de Nederlandse baby's geboren in 2005 is verwekt met behulp van geassisteerde voortplantingstechnologieën. Tegenwoordig wordt in toenemende mate erkend dat de IVF procedure mogelijk invloed kan hebben op kwetsbare processen die plaatsvinden tijdens de conceptie en de vroege embryonale ontwikkeling. Uit wetenschappelijk onderzoek is gebleken dat IVF kinderen een verhoogd risico lopen op een ongunstige perinatale uitkomst, waaronder een laag geboortegewicht, vroeggeboorte en perinatale sterfte. Bovendien hebben verschillende studies een verhoogde incidentie van aangeboren afwijkingen en zeldzame epigenetische aandoeningen bij IVF kinderen beschreven. Als gevolg van het ontbreken van systematische follow-up van deze groep kinderen is nog grotendeels onduidelijk of IVF substantiële consequenties heeft voor de ontwikkeling in latere levensstadia van IVF nakomelingen. Daarom behandelt dit proefschrift verschillende aspecten van postnatale groei en ontwikkeling van 8–18 jaar oude IVF eenlingen en spontaan verwekte controle kinderen geboren van subfertiele ouders. In **Hoofdstuk 1** zijn de doelstellingen van dit proefschrift uiteen gezet.

Hoofdstuk 2 presenteert een uitgebreid overzicht van actuele literatuur omtrent de groei en ontwikkeling van kinderen geboren na een IVF behandeling. Perinatale uitkomst van IVF zwangerschappen, het voorkomen van aangeboren afwijkingen, verstoorde genomische imprinting en maligniteiten, en postnatale groei karakteristieken in IVF nakomelingen worden uitvoerig besproken. Verscheidene meta-analyses en overige methodologisch sterke studies hebben substantieel bewijs geleverd dat IVF kinderen een verhoogd risico lopen op een ongunstige perinatale uitkomst, aangeboren afwijkingen en zeldzame epigenetische afwijkingen. Tot op heden is er geen consensus of de geobserveerde gezondheidsproblemen gerelateerd zijn aan de IVF procedure zelf en/of aan de onderliggende vruchtbaarheidsproblemen van de ouders. Studies die postnatale groei, ontwikkeling en morbiditeit onderzoeken zijn schaars en tonen conflicterende resultaten. Lange termijn onderzoek bij IVF kinderen gericht op andere aandachtsgebieden staat nog in de kinderschoenen.

Hoofdstuk 3 is gericht op onderzoek naar verschillende cardiometabolische parameters bij 8–18 jarige IVF eenlingen en spontaan verwekte kinderen van subfertiele ouders. Voorgaande studies hebben aangetoond dat nadelige omstandigheden tijdens het vroege prenatale leven geassocieerd zijn met cardiometabolisch dysfunctioneren in het postnatale leven. De bloeddruk van 225 IVF kinderen en 225, op leeftijd en geslacht gematchde, spontaan verwekte kinderen is onderzocht. Verschillende indicatoren van insuline resistentie zijn bestudeerd in een puberale sub-populatie. Systolische en diastolische bloeddruk was hoger bij IVF kinderen dan bij de controle kinderen (respectievelijk 109 ± 11 vs. 105 ± 10 mm Hg, $P < 0.001$ en 61 ± 7 vs. 59 ± 7 mm Hg, $P < 0.001$). IVF kinderen bleken ~2 maal meer kans te hebben om zich in de hoogste systolische en diastolische

bloeddruk kwartielen te bevinden. Bovendien werden significant hogere nuchter glucosewaarden gevonden in puberale IVF kinderen (5.0 ± 0.4 vs. 4.8 ± 0.4 mmol/l bij controle kinderen, $P = 0.005$). Verschillen in bloeddruk en nuchter glucose konden niet worden verklaard door huidige lichaamsomvang, geboortegewicht of andere factoren in de vroege levensfase, noch door parentale karakteristieken inclusief subfertiliteit. Derhalve veronderstellen wij dat de IVF procedure mogelijk bijdraagt aan het programmeren van de cardiometabolische fysiologie en het cardiometabolische functioneren in IVF nakomelingen. De bevindingen beschreven in dit hoofdstuk onderstrepen het belang de cardiometabolische monitoring van IVF kinderen voort te zetten om de klinische consequenties in het verdere leven te evalueren.

In **Hoofdstuk 4** is de lichaamssamenstelling van 233 IVF eenlingen en 233 spontaan verwekte controle kinderen van subfertiele ouders onderzocht door middel van antropometrisch onderzoek. Tevens is de lichaamssamenstelling bepaald in een puberale subpopulatie met behulp van dual energy X-ray absorptiometrie (DXA). Andere studies hebben een link aangetoond tussen nadelige stimuli tijdens de periconceptie in relatie tot een verstoorde vetweefselontwikkeling en obesitas in het postnatale leven. Kinderen geboren na IVF hadden een significant lagere subscapulaire triceps huidplooi ratio en een significant hogere som van perifere huidploidikten, een hogere perifere lichaamsmassa, en een hoger percentage perifeer lichaamsvet in vergelijking met de controle kinderen. Alhoewel statistische significantie niet werd bereikt, suggereren zowel DXA als huidplooi metingen dat het totale lichaamsvet bij IVF kinderen verhoogd is. De verschillen in perifeer vet onderzocht met behulp van antropometrie tussen IVF kinderen en controle kinderen kon niet worden verklaard door huidige en vroege risico factoren, noch door parentale eigenschappen zoals oorzaak van subfertiliteit. In bot mineraal samenstelling werden geen verschillen aangetroffen tussen IVF kinderen en controle kinderen. Aangezien onze observaties suggereren dat de lichaamsvet samenstelling bij IVF kinderen verstoord is, is het van groot belang dat monitoring van IVF kinderen plaatsvindt – van adolescentie tot en met volwassenheid – om zicht te krijgen op lichaamsvet patronen en potentiële gerelateerde gezondheidsproblemen.

Hoofdstuk 5 richt zich op verscheidene antropometrische, radiologische en biochemische karakteristieken van puberteitsontwikkeling in IVF kinderen en spontaan verwekte controle kinderen. Puberteitsstagering volgens Tanner-classificatie, menarcheleeftijd en menstruatiepatroon zijn onderzocht bij 115 IVF jongens en 118 IVF meisjes, elk met op leeftijd gematchde controlegroepen. Botleeftijd en geslachtshormonen zijn bestudeerd in twee puberale subpopulaties. Puberteitsstadia en menarcheleeftijd waren niet significant verschillend tussen IVF en controle kinderen. Hogere botleeftijd en DHEAS en LH concentraties werden aangetroffen in puberale IVF meisjes in vergelijking met controle meisjes. Aangezien deze bevindingen niet volgden uit een specifieke hypothese die werd getest, kunnen de diverse statistisch significante testen hebben geleid tot toevalsbevindingen.

Diverse studies hebben een relatie aangetoond tussen vroege postnatale groei en bloeddruk en

lichaamsvet bij kinderen en adolescenten. Aangezien weinig bekend is over postnatale groei bij IVF nakomelingen en het effect op bloeddruk en lichaamsvet compositie tijdens de kinderjaren en adolescentie, zijn deze aspecten bestudeerd in **Hoofdstuk 6**. Gegevens uit groeiboekjes tot aan de leeftijd van 4 jaar zijn gebruikt om vroege postnatale groei van 193 IVF en 199 controle kinderen van subfertiële ouders te bestuderen. IVF kinderen hadden significant lagere gewicht, lengte en BMI standaard deviatie scores (SDSs) bij 3 maanden leeftijd en gewicht SDS bij 6 maanden leeftijd in vergelijking met controle kinderen. Ook vertoonden IVF kinderen een grotere toename in gewicht SDS, lengte SDS en BMI SDS gedurende het eerste levensjaar. Gewichtstoename tijdens de vroege kinderjaren (1–3 jaar) was gerelateerd aan bloeddruk bij IVF kinderen maar niet bij controle kinderen. Groei tijdens het eerste levensjaar was niet gerelateerd aan huidplooi dikte bij IVF kinderen – in tegenstelling tot de controle kinderen. Groei tijdens de vroege kinderjaren was zowel bij IVF kinderen als controle kinderen geassocieerd met huidplooi dikte. Geconcludeerd werd dat groei bij IVF nakomelingen tijdens de vroege kinderjaren gerelateerd is aan verschillende cardiovasculaire risico factoren tijdens de late kinderjaren en adolescentie.

Hoofdstuk 7 beschrijft onderzoek naar de schoolprestaties van 8–18 jaar oude IVF kinderen en spontaan verwekte controle kinderen van subfertiële ouders. Opleidingsniveau, schoolprestaties (benodigde extra hulp, doubleren, speciaal onderwijs), en het voorkomen van leer- en ontwikkelingsstoornissen zijn in kaart gebracht bij 233 IVF kinderen en 233 controle kinderen. Het cognitief functioneren is onderzocht in een puberale subpopulatie. Geen van de parameters omtrent functioneren op school verschilde tussen IVF en controle kinderen. Kinderen en adolescenten geboren na IVF scoorden goed op gebied van schoolprestaties en cognitief vermogen. Bovendien ondervonden zij niet meer educatieve beperkingen dan spontaan verwekte kinderen en adolescenten. Deze resultaten suggereren dat kinderen en adolescenten geboren na een IVF behandeling op school normaal functioneren.

Tenslotte zijn in **Hoofdstuk 8** methodologische aspecten, pathofysiologische consideraties, potentiële implicaties van onze bevindingen en aanbevelingen voor toekomstig onderzoek behandeld.

Concluderend, in dit proefschrift zijn verschillende aspecten van postnatale groei en ontwikkeling onderzocht bij 8–18 jarige IVF kinderen en gematchde controle kinderen van ouders met vruchtbaarheidsproblemen. Naast geruststellende resultaten op gebied van cognitief vermogen en schoolprestaties zijn ook aanwijzingen gevonden voor een minder gunstig cardiovasculair risico profiel bij IVF kinderen in vergelijking met controle kinderen. Alhoewel deze resultaten door anderen bevestigd dienen te worden en onderliggende mechanismen opgehelderd zouden moeten worden, suggereren onze bevindingen dat periconceptie bij de mens een kwetsbare periode betreft waarin omgevingsfactoren mogelijk het ontwikkelingspotentieel kunnen beïnvloeden. De bevindingen gepresenteerd in dit proefschrift leveren diverse aanknopingspunten voor toekomstig onderzoek. Een continuering van follow-up onderzoek bij IVF nakomelingen is nodig om meer inzicht te verwerven in postnatale ontwikkeling en eventuele gezondheidsrisico's later in het leven.