

# Czynniki wpływające na spontaniczne powstawanie bliźniąt dwuzygotycznych – wiek matki

## Epidemiology of spontaneous dizygotic twinning – maternal age

© GinPolMedProject 4 (30) 2013

Artykuł poglądowy/Review article

WITOLD MALINOWSKI<sup>1</sup>, KATARZYNA SZCZERBA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Katedra Pielęgniarstwa Położniczo-Ginekologicznego Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie  
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Witold Malinowski

<sup>2</sup> Oddział Położniczo-Ginekologiczny Regionalny Szpital w Kołobrzegu  
Ordynator Oddziału: dr n. med. Rafał Świderski

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Witold Malinowski

Katedra Pielęgniarstwa Położniczo-Ginekologicznego

Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

ul. Żołnierska 48, 71-210 Szczecin

tel. 600 850 073, e-mail: witold05@op.pl

### Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count	1752/2104
Tabele/Tables	1
Ryciny/Figures	0
Piśmiennictwo/References	49

Received: 10.06.2013

Accepted: 20.09.2013

Published: 15.12.2013

### Streszczenie

W ostatnich trzech dekadach obserwuje się na świecie wyraźny wzrost częstości występowania ciąży bliźniaczych. Przyczyn tego zjawiska upatruje się nie tylko w coraz szerszym i bardziej skutecznym stosowaniu sztucznych metod prokreacji. W chwili obecnej za jeden z ważniejszych naturalnych czynników odpowiedzialnych za zwiększenie tego odsetka należy uznać wzrost zaawansowania wieku kobiet rozpoczynających macierzyństwo. Wpływ ten wydaje się oddziaływać co najmniej na dwóch płaszczyznach; po pierwsze – wraz z wiekiem wzrasta częstość występowania samoistnych ciąży wielopłodowych, po drugie istnieje naturalne obniżenie płodności spowodowane starzeniem się jajników, a także występowaniem schorzeń obniżających płodność kobiet, takich jak np. zakażenia przenoszone drogą płciową, mięśniaki macicy czy endometrioza, co z kolei zwiększa konieczność zastosowania technik rozrodu wspomaganego i w konsekwencji wzrostu odsetka jatrogennych ciąży wielopłodowych.

**Słowa kluczowe:** ciąża bliźniacza dwuzygotyczna, etiologia, wiek kobiety

### Summary

In the last three decades, all over the world we have been observing a distinct increase in the number of twin pregnancies. The causes of this phenomenon can be found not only in the wider and more effective application of artificial procreation methods. At present, one of the most important natural factors responsible for the increase of this percentage is the raise in the age of women starting motherhood. This influence seems to have an impact in two aspects; at first – with age there is an increase in the frequency of idiopathic multiple pregnancies; second – there is a natural decrease in fertility related to the ageing of ovaries, and also the presence of disorders reducing women's fertility, such as e.g. sexually-transmitted infections, uterine myoma or endometriosis, what in turn increases the necessity to apply techniques of supported reproduction and consequently an increase in the percentage of iatrogenic multiple pregnancies.

**Key words:** dizygotic twinning, etiology, maternal age.

## WSTĘP

W ostatnich trzech dekadach obserwuje się na świecie wyraźny wzrost częstości występowania ciąży bliźniaczych. Przyczyn tego zjawiska upatruje się przede wszystkim w coraz szerszym i bardziej skutecznym stosowaniu technik rozrodu wspomaganego (zapłodnienia pozaustrojowego - IVF), docytoplazmatycznego podania plemnika - ICSI, wewnątrzmacicznej inseminacji - IUI i indukcji owulacji - OI) [1,2].

## WIEK MATKI A CZĘSTOŚĆ CIĄŻ BLIŹNIACZYCH

Lambalk i wsp. [3] wykazali jednak, że obserwowany w latach 1995-2002 wzrost urodzonych bliźniąt o odmiennej płci (bliźnięta DZ) był głównie spowodowany naturalnym ich poczęciem (56%), a dopiero w drugiej kolejności zastosowaniem sztucznych metod prokreacji (ICSI/IVF - 35% i OI/IUI - 9%). Ponadto, w ich badaniach wiek matek, które poczęły bliźnięta w sposób naturalny był istotnie wyższy niż u matek rodzących w wyniku zastosowania OI/IUI. Natomiast średni wiek kobiet pozostawał taki sam w przypadku, gdy bliźnięta zostały poczęte w sposób naturalny i po zastosowaniu IVF i ICSI. Lambalk i wsp. [3] sformułowali wniosek, że obserwowany w ostatnich latach w Holandii wzrost urodzeń bliźniąt zależy nie tylko od coraz szerszego stosowania ART, ale także od tego, że coraz starsze kobiety zachodzą w ciążę. Również według Tandberga i wsp. [4] wyższa częstość występowania ciąży bliźniaczych w Norwegii jest prawdopodobnie w dużej mierze spowodowana wzrostem wieku matek rozpoczynających prokreację. Szkocki lekarz Matthews Duncan był zapewne pierwszym, który w 1865 roku wykazał istnienie zależności pomiędzy wiekiem matki a odsetkiem urodzonych bliźniąt [5]. Znacznie później odkryto, że czynnik ten wpływa wyłącznie na odsetek występowania ciąży bliźniaczych dwuzygotycznych (DZ), natomiast nie ma wpływu na powstawanie jednozygotycznych (JZ) [6]. Bulmer [5] w 1970r., a więc jeszcze przed stosowaniem ART wykazał wzrost o ponad 300% występowania ciąży bliźniaczych u kobiet 37. letnich w porównaniu z 15. letnimi i to po jednoczesnym uwzględnieniu ich rodności. Sugeruje się, że obserwowany na początku XX wieku spadek liczby urodzonych bliźniąt DZ spowodowany był obniżeniem średniego wieku kobiet rozpoczynających macierzyństwo, a widoczny od 1970 roku wzrost jest odzwierciedleniem zwiększania się ich wieku [3,7].

Badania przeprowadzone wśród kobiet w Zachodniej Nigerii oraz w populacji kaukaskiej zamieszkującej Aberdeen (Szkocja) wykazały, że częstość ciąży bliźniaczych DZ zmienia się istotnie w zależności od wieku matki i jej rodności. Tym niemniej w Zachodniej Nigerii najwyższy odsetek ciąży bliźniaczych DZ stwierdzano u kobiet w wieku 30.-34. lat, podczas gdy w Aberdeen 35.-39. lat, natomiast odsetek ciąży bliźniaczych JZ pozostawał stały [8]. Podobne wyniki uzyskali

## INTRODUCTION

In the last three decades, we have been observing a distinct increase in the number of twin pregnancies all over the world. The causes of this phenomenon are sought mainly in the wider and more effective application of supportive reproduction techniques (in-vitro fertilisation - IVF), intracytoplasmic sperm injection - ICSI, intra-uterine insemination - IUI and ovulation induction - OI) [1,2].

## THE AGE OF THE MOTHER AND THE FREQUENCY OF TWIN PREGNANCIES

Lambalk et al. [3] showed, however, that the observed increase of twins born of a different sex (dizygotic twins) in the years 1995-2002 came mainly caused from natural childbirth (56%), and only then in the second place artificial procreation methods were applied (ICSI/IVF - 35% and OI/IUI - 9%). Moreover, in their researches, the age of mothers who gave birth to twins naturally was significantly higher than in mothers giving birth after OI/IUI. The average age of women remained the same when the twins were conceived naturally and after IVF and ICSI. Lambalk et al. [3] formulated a conclusion following which in the last years in Holland the increase of twin births depends not only on the wider application of ART, but also on the fact that more and more older women get pregnant. According to Tandberg et al. [4] the higher number of twin pregnancies in Norway is probably caused mainly due to the raising age of women starting procreation. The Scottish doctor Matthews Duncan was probably the first to show, in 1865, the existence of a co-relation between the age of the mother and the percentage of born twins [5]. It was only later that it was discovered that this factor influences exclusively the percentage of dizygotic twin pregnancies (DZ), whereas it does not influence in any way the creation of monozygotic twins (JZ) [6]. Bulmer [5], in 1970, that is still before ART application, showed a 300% increase in twin pregnancies in 37 year-old women comparing to 15 year-old women, and this after simultaneous taking into consideration of their parity. It is suggested that the observed decrease of dizygotic twins at the beginning of the 20<sup>th</sup> century was caused by a decrease of the average age of women just starting their motherhood. Since 1970, the visible increase is a mirror of their age increase [3,7].

Researches carried out among women in Western Nigeria and in the Caucasian population living in Aberdeen (Scotland) proved that the frequency of dizygotic twins changes significantly depending on the age of the mother and her parity. However, in Western Nigeria, the highest percentage of dizygotic twins was stated in women aged 30-34 years, whereas in Aberdeen 35 - 39 years. The percentage of monozygotic twin pregnancies remained stable [8]. Bortolus et al. [9] obtained similar results: in Italy they observed such increase especially in women between 35 and 39.

Bortolus i wsp. [9], którzy zaobserwowali, we Włoszech, gdzie wzrost ten dotyczył szczególnie kobiet pomiędzy 35. a 39. rokiem życia.

Parazzini i wsp. [10] analizując we Włoszech w latach 80. XX wieku 23 236 par bliźniąt stwierdzili, że w poszczególnych grupach wiekowych częstość występowania ciąży bliźniaczych na 1000 porodów ogółem przedstawiała się następująco (tab.1.).

Nieco odmienny trend zaobserwowano w USA. Wcześniejsze doniesienia wskazywały, że odsetek urodzonych bliźniąt wzrastał wraz z wiekiem matki, osiągając maksimum w 35-39. roku, ale następnie ulegał istotnemu obniżeniu [11], późniejsze badania tego samego zespołu [2] nie potwierdziły tych wyników. Wykazały one, że w ciągu ostatnich 30. lat (1980-2009) odsetek urodzonych bliźniąt w grupie kobiet 30-34. letnich wzrósł o 76%, pomiędzy 35-39. rokiem życia o prawie 100%, natomiast u kobiet > 40. lat nawet o ponad 200%. W 2009 roku w USA, wśród ciężarnych będących w wieku 40. lat lub więcej 7% z nich urodziło bliźnięta, w porównaniu z 5% wśród kobiet 35-39. letnich i 2% <25. lat [2]. W całej badanej grupie w 2009 roku, w porównaniu z minionym trzydziestolecie, wyższy wiek kobiet w chwili porodu był odpowiedzialny za około 33% wzrost liczby ciąży bliźniaczych [12]. W innym badaniu, szansa na posiadanie bliźniąt wzrastała do 4% w wieku od 30. do 34. lat i do 5% w wieku od 35. do 39. lat. Kobiety powyżej 45. roku życia miały nawet 17% szansę na poczęcie bliźniąt [13]. Jest to tym bardziej zaskakujące, ponieważ paradoksalnie, w tej starszej grupie wiekowej kobiet potencjał ich płodności zaczyna bardzo szybko obniżać się. Ponadto pozostaje to w sprzeczności z faktem, że u młodszych kobiet istnieją większe szanse na poczęcie samoistnej ciąży [14] i większe prawdopodobieństwo zagnieżdżenia dwóch zarodków w przypadku transferu 2 embriónów w trakcie zastosowanej procedury IVF [15,16]. Powstaje zatem pytanie: dlaczego kobiety starsze mają większą szansę na posiadanie bliźniąt, nawet bez zastosowania ART?

Badania wykazały, że wzrost pojedynczego pęcherzyka w jajniku ma miejsce wówczas, kiedy stężenie FSH osiągnie odpowiedni poziom progowy lub tylko nieznacznie go przekroczy [15]. Natomiast wzrost wielu pęcherzyków wówczas, gdy poziom FSH znacznie

Parazzini et al. [10], on analysing in Italy in the eighties of the 20<sup>th</sup> century 23 236 pairs of twins, stated that in particular age groups the frequency of twin pregnancies on 1000 deliveries as a whole looks as follow (tab.1.).

A slightly different trend was observed in the USA. Earlier reports showed that the percentage of born twins was increasing with the mother's age, reaching a maximum in women 35-39 years old. Then, it was significantly decreasing [11], and later researches of the same team [2] did not confirm these results. They showed that in the last 30 years (1980-2009), the percentage of twins born in the group of women aged 30-34 increased by 76%; in women aged 35-39 by almost 100%, whereas in women > 40 year-old even by more than 200%. In 2009, in the US, among pregnant women aged 40 and more, 7% of them gave birth to twins, in comparison to 5% among women aged 35-39 and 2% <25 years old [2]. In the whole examined group in 2009, in comparison to the previous 30 year-period, the higher age of women at the time of delivery was responsible for about 33% increase in the number of twin pregnancies [12]. In another research, the chance of having twins increased to 4% in the age bracket 30 to 34, and 5% in the age bracket 35 to 39. Women above 45 years of age had even a 17% chance of giving birth to twins [13]. It is all the more surprising that, paradoxically, in the older age group of women, the potential of their fertility is diminishing dramatically. Moreover, this stands in contradiction to the fact that in younger women there are bigger chances to singleton pregnancy [14] and there is a greater possibility of placing two embryos in case of transfer of 2 of them while applying IVF procedure [15,16]. So a question raises: why do older women have a bigger chance for giving birth to twins, even if they do not apply ART?

Researches showed that the increase of a single follicle in the ovary takes place when the FSH concentration reaches an appropriate threshold level or only slightly exceeds it [15]. However, the increase of many follicles takes place when the FSH level exceeds significantly this threshold or when the concentration only slightly exceeds it, but remains on the same level for a longer period of time [17]. Such situation leads to a decrease in the synthesis of inhibins and estrogens

**Tab. 1.** Częstość występowania ciąży bliźniaczych wg. Parazzini i wsp. [10]

Wiek matki (w latach)	Bliźnięta DZ	Bliźnięta JZ	Razem
< 19	2,5	3,6	6,1
20 - 24	4,2	3,6	7,8
25 - 29	5,4	4,2	9,6
30 - 34	7,3	4,1	11,4
35 - 39	8,1	4,5	12,6
40 - 44	6,0	3,8	9,8
> 45	-	4,7	4,7

**Tab. 1.** The frequency of twin pregnancies according to Parazzini et al. [10]

Age of the mother (y.)	Dizygotic twins	Monozygotic twins	Together
< 19	2,5	3,6	6,1
20 - 24	4,2	3,6	7,8
25 - 29	5,4	4,2	9,6
30 - 34	7,3	4,1	11,4
35 - 39	8,1	4,5	12,6
40 - 44	6,0	3,8	9,8
> 45	-	4,7	4,7

przekracza ten próg lub gdy stężenie tylko nieco go przekracza, ale utrzymuje się na tym poziomie przez dłuższy okres czasu [17]. Sytuacja taka prowadzi do zmniejszenia syntezy inhibin i estrogenów w jajnikach, wzrostu wrażliwości przysadki na działanie GnRH oraz wzrostu amplitudy pulsacji FSH i wydzielania FSH [7]. W konsekwencji prowadzi to do przekroczenia fizjologicznego progu stężenia FSH i tym samym jednoczesnego wzrastania dwóch lub większej liczby pęcherzyków w jajniku [18].

Beemsterboer i wsp. [17] jako pierwsi wykazali, że średni wiek kobiet, u których w jajnikach obserwowano wzrost tylko pojedynczego pęcherzyka wyniósł 34,6 lat ( $\pm 4,5$ ), a w przypadku wzrostu kilku 36,1 lat ( $\pm 7,3$ ). Wynika więc z tego, że częstość jednoczesnego wzrastania kilku pęcherzyków zwiększa się wraz z wiekiem kobiety. Wykazano ponadto, że podstawowe stężenie FSH w surowicy zwiększa się także wraz z wiekiem kobiety i to zarówno w przypadku pojedynczej, jak i licznej owulacji. Jednakże średnie stężenie FSH pozostaje istotnie wyższe w grupie kobiet ze wzrostem kilku ( $10,3 \pm 8,7$  IU / l) niż pojedynczego pęcherzyka ( $7,7 \pm 6,2$  IU / l). Największe różnice pomiędzy tymi wartościami stwierdzono w grupach wiekowych 30-34. i 35-41. lat. Średnie stężenie FSH było wówczas znacznie wyższe u osób z dojrzewającymi dwoma pęcherzykami niż pojedynczym ( $8,7$  wobec  $6,2$  IU/l oraz  $11,5$  wobec  $8,7$  IU/l). Jedyny wyjątek stanowiły tu kobiety w wieku 24-29. lat, u których nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w stężeniach FSH pomiędzy grupami [17]. Beemsterboer i wsp. [17] wykazali, że postępujące starzenie się kobiety wiąże się ze zwiększonym występowaniem naturalnego wzrastania licznych pęcherzyków jajnikowych i że odpowiedzialne jest za to podwyższone stężenie FSH. Uzyskane przez nich wyniki silnie popierają hipotezę, że wzrost częstości występowania ciąży bliźniaczej w grupie starszych kobiet jest spowodowany zaczynającą się niewydolnością jajników, zmniejszeniem stężenia estrogenów i inhibin, a w konsekwencji osłabieniem ujemnego sprzężenia zwrotnego pomiędzy jajnikami a podwzgórzem i przysadką oraz wzrostem uwalniania FSH. Ten wzrost produkcji FSH prowadzi do nadmiernej stymulacji jajników i uwolnienia w czasie owulacji więcej niż jednej komórki jajowej. Jeżeli dwa lub więcej pęcherzyków zawierających dobrej jakości oocyty stanie się dostępnych, to powstanie ciąży wielopłodowej staje się bardzo prawdopodobne [19].

Kolejnym wyjaśnieniem zależności pomiędzy częstością występowania ciąży bliźniaczych a wiekiem kobiety może być teoria oparta na zachodzących procesach ewolucyjnych. Powszechnie wiadomo, że u ssaków reprodukcja następuje wielokrotnie w ciągu ich życia, a wysiłek reprodukcyjny, określane jako wielkość rodzicielskich zasobów koniecznych do zainwestowania w potomstwo od momentu narodzin, aż do uzyskania samodzielności, powinien wzrastać wraz z wiekiem. Starzenie się zmniejsza poziom rezerwy reprodukcyj-

in ovaries; an increase in the sensitivity of hypophysis on the GnRH activity and to the increase of FSH pulsation amplitude and FSH secretion [7]. As a consequence, it leads to exceeding the physiological FSH concentration threshold and so to the simultaneous increase of two or more follicles in the ovary [18].

Beemsterboer et al. [17] first proved that the average age of women in whom an increase in ovaries of only a single follicle was observed amounted to 34,6 years ( $\pm 4,5$ ), and in case of an increase of some of them - 36,1 years ( $\pm 7,3$ ). As it turns out, the frequency of simultaneous increase of several follicles increases together with women's age. Moreover, it was proved that the basic concentration of FSH in the serum also increases together with the woman age and this both in case of single, but also multiple ovulation. However, the average concentration of FSH remains significantly higher in the group of women with an increase of several ( $10,3 \pm 8,7$  IU / l) than just one follicle ( $7,7 \pm 6,2$  IU / l). The biggest difference between these values were stated in the age groups of 30-34 and 35-41. The average FSH concentration was then significantly higher in people with two maturing follicles than just a single one ( $8,7$  towards  $6,2$  IU/l and  $11,5$  towards  $8,7$  IU/l). The only exception were women aged 24-29, in whom there were no statistically significant differences in FSH concentration between groups [17]. Beemsterboer et al. [17] proved that the progressing ageing of women is related to the augmented occurrence of natural increase of numerous ovary follicles. The increased FSH concentration is responsible for that. The obtained results strongly support the hypothesis according to which the increase of frequency of twin pregnancy occurrence in the group of older women is caused by the starting ovary failure, a decrease in the concentration of estrogens and inhibines, and consequently the weakening of negative retroaction between ovaries and the hypothalamus with hypophysis and the increase in FSH liberation. This increase in FSH production leads to excessive stimulation of ovaries and release, at the time of the ovulation, of more than one ovary cell. If one or more follicles containing oocyte of a good quality become available, then the occurrence of multiple pregnancy becomes very probable [19].

Another explanation of the relation existing between the prevalence of twin pregnancies and the age of a woman may be the theory based in the evolutionary processes. It is widely known that in mammals, the reproduction takes place many times along their life, and the reproductive effort, defined as the amount of parent resources necessary for the investment to the offspring from birth to getting self-reliance, should increase with age. Ageing diminished the level of reproductive reserve, and so the probability of giving birth to progeny and species subsistence [20]. According to this so-called «theory of final investment», the age-related reproductive efficacy should finally manifest itself as a final reproductive effort and give a greater

nej, a tym samym prawdopodobieństwo urodzenia potomstwa i przetrwania gatunku [20]. Według tej tzw. „teorii końcowej inwestycji”, zależna od wieku skuteczność rozrodcza powinna ostatecznie zmanifestować się, jako końcowy wysiłek reprodukcyjny i dać większą liczbę zdrowego potomstwa, ponieważ w przyszłości takiej możliwości już nie będzie [21]. Zwiększenie odsetka ciąż wielopłodowych w okresie przedmenopauzalnym jest potencjalnie najbardziej korzystną, genetycznie zaprogramowaną strategią reprodukcyjną w trakcie tego ostatniego wysiłku rozrodczego. Z ewolucyjnego punktu widzenia powstanie ciąży wielopłodowej jest więc, jak najbardziej uzasadnione. Czy istnieją dowody na poparcie „teorii końcowej inwestycji”? Wydaje się, że tak. Udowodniono, że [21]:

- Zaawansowany wiek stanowi u kobiet jeden z najważniejszych czynników zwiększających uwarunkowany genetycznie odsetek ciąż wielopłodowych (bliźniąt dwuzygotycznych i trójczeków trójzygotycznych) [5,9,22].
- Jednoczesny rozwój wielu embrionów wraz ze wzrostem wieku matczynego może być wynikiem doboru naturalnego nastawionego na najbardziej bezpieczne mechanizmy ochronne przetrwania gatunku [23-25], a więc czynniki odpowiedzialne za poliowulację, mogłyby zostać genetycznie utrwalone u starszych kobiet po to, aby wzmacniać ich reprodukcyjny wysiłek [26,27].
- U kobiet, które urodzą bliźnięta, w porównaniu z matkami rodzącymi tylko pojedyncze dzieci, istnieje większe prawdopodobieństwo wcześniejszego zakończenia zdolności rozrodczych [28,29].
- Przeżycie potomstwa do momentu samodzielności lub dorosłości jest dla utrzymania gatunku niezwykle ważnym czynnikiem poporodowego inwestowania w potomstwo. Badania nad przeżyciem bliźniąt wykazały, że zarówno w czasach przeszłych, jak i obecnie narodziny bliźniąt dają w ostateczności więcej dorosłego potomstwa niż narodziny dzieci pojedynczych [26,30].
- Umieralność poporodowa wieloraczków u starszych matek w porównaniu z młodszymi jest znacznie niższa i dotyczy to zarówno populacji dawnych, jak i współczesnych [31-36].
- Nie obserwuje się zwiększonego ryzyka przedwczesnych porodów wśród bliźniąt urodzonych przez starsze matki w porównaniu z matkami młodszymi [36-39], a masa urodzeniowa trójczeków jest zazwyczaj większa w grupie kobiet starszych niż młodszych [40,41].
- W dorosłym wieku wydajność reprodukcyjna jest taka sama u bliźniąt, jak i u osobników z ciąż pojedynczych [42,43].

Delbaere i wsp. [29] wykazali, że niezależnie od sposobu powstania, zastosowanych technik terapii niepłodności, statusu społeczno-ekonomicznego i zygocności bliźniąt, okołoporodowe rokowanie w ciążach bliźniaczych jest lepsze u pierworódek będących

number of healthy offspring, as in future there won't be any such possibility [21]. The increase of the percentage of multiple pregnancies in pre-menopausal period is the potentially most beneficial, genetically planned reproductive strategy in this final reproductive effort. From the evolutionary point of view, the existence of multiple pregnancy is so the most justified. Are there proofs for supporting this «theory of final investment»? As it seems, yes. It was proved that [21]:

- An advanced age constitutes in women one of the most important factors increasing the genetically conditioned percentage of multiple pregnancies (dizygotic twins and trizygotic triplets) [5,9,22].
- The simultaneous development of many embryos together with an increase of the mother's age may result from natural selection focused on most safe protective mechanisms of species subsistence [23-25], and so factors responsible for polyovulation, could be genetically retained in older women so as to strengthen their reproductive effort [26,27].
- In women who will give birth to twins, in comparison to mothers giving birth just to one child at a time, there is a stronger probability of earlier ending up of reproductive capacities [28,29].
- The survival of the offspring until reaching self-reliance or adulthood is, for species subsistence, a very important factor of postnatal investment into the offspring. Researches on the survival of twins showed that both in the past and at present, the birth of twins finally give more adult progeny than the birth of single children [26,30].
- The postnatal mortality rate of multiples in older mothers in comparison to younger ones is significantly lower and concerns both former populations, as modern ones [31-36].
- We do not observe an increased risk of early deliveries among twins born by older mothers in comparison to younger mothers [36-39], and the delivery mass of triplets is usually bigger in the group of older women than younger ones [40,41].
- At an adult age, the reproductive capacity is similar for twins and people coming from singleton pregnancies [42,43].

Delbaere et al. [29] demonstrated that independently from the way of formation, the applied techniques of infertility therapy, the socio-economic status and the zygotic state of the twins, the perinatal prognosis in twin pregnancies is better in primipara aged 35 or more than in multipara aged 25 – 29.

w wieku 35. lat lub więcej niż u wieloródek w wieku 25.-29. lat. Dotyczy to także kobiet z ciążą pojedynczą. Zjawisko to wydaje się być paradoksalne, ponieważ urodzone przez starsze matki dzieci z ciąż pojedynczych powinny być w sytuacji lepszej, a nie w mniej korzystnej [44]. Zarówno mechanizmy fizjologiczne, jak i podstawowe przyczyny tego zjawiska pozostają na razie nieznanne. Wyższy odsetek ciąż wielopłodowych i lepsze rokowanie w ich przebiegu u starszych matek przynajmniej częściowo może stanowić poparcie dla „teorii końcowej inwestycji”. Nadal jednak pozostaje bez odpowiedzi pytanie, dlaczego u człowieka powstające w sposób naturalny ciąż wielopłodowe są wydarzeniem stosunkowo rzadkimi i nie występują w wszystkich zachodzących w ciążę starszych kobiet? Być może przyczyną tego jest fakt, że o wiele więcej jest ciąż wielopłodowych w chwili ich poczęcia niż obserwuje się to przy porodzie (tzw. „*vanishing twin*” syndrome) [45]. Wiadomo także, że kobiety rodzące wieloraczki są w ogólnie lepszej kondycji fizycznej i są zazwyczaj wyższe [9,46-49]. Sugeruje to, że wiele kobiet może posiadać wrodzoną genetyczną skłonność do powstawania bliźniąt, natomiast występowanie polioowulacji jest uwarunkowane ewolucyjnie i wrażliwe na stan odżywienia matki. Dlatego też bliźnięta występują głównie wśród tych starszych kobiet, które posiadają wystarczające zapasy, aby zwiększyć reprodukcyjny wysiłek. Taka strategia miała prawdopodobnie charakter przystosowawczy, ponieważ nadal odsetek ciąż wielopłodowych bywa niewielki w środowiskach o niskiej dostępności pożywienia i słabej przeżywalności dzieci [27].

## PODSUMOWANIE

Można przyjąć, że w chwili obecnej za jeden z ważniejszych naturalnych czynników odpowiedzialnych za zwiększenie odsetka ciąż wielopłodowych należy uznać wzrost zaawansowania wieku kobiet rozpoczynających macierzyństwo. Wpływ ten wydaje się oddziaływać, co najmniej na dwóch płaszczyznach; po pierwsze – wraz z wiekiem wzrasta częstość występowania samoistnych ciąż wielopłodowych, po drugie – istnieje naturalne obniżenie płodności spowodowane starzeniem się jajników, a także występowaniem schorzeń obniżających płodność kobiet, takich jak np. zakażenia przenoszone drogą płciową, mięśniaki macicy czy endometrioza, co z kolei zwiększa konieczność zastosowania technik rozrodu wspomaganego i w konsekwencji wzrostu odsetka jatrogennych ciąż wielopłodowych.

This concerns also women with singleton pregnancy. This is a paradoxical phenomenon, as the children born from older mothers from singleton pregnancies should be in a better situation, and not in a less profitable one [44]. Both the physiologic mechanisms, as the basic causes of this phenomenon remain unknown as for now. A greater percentage of multiple pregnancies and better prognosis in their progress in older mothers may at least partially constitute a support for the «theory of final investment». Still we don't have an answer to the question why multiple pregnancies, occurring naturally, are an event relatively rare and not present in all older women getting pregnant. It may be related to the fact that there are much more pregnancies at the time of the conception than it is observed at the delivery (so-called “*vanishing twin*” syndrome) [45]. It is a well-known fact that women giving birth to multiplets are generally in a better physical condition and are usually taller [9,46-49]. This suggest that many women have an inate genetic inclination for conceiving twins, whereas polyovulation is conditioned by evolution and sensitive to the state of the mother's nutritional status. That is why twins appear mainly among older women who have sufficient reserves in order to increase the reproductive effort. Such strategy had probably an accomodative nature, as still the percentage of multiple pregnancies is small in those surroundings where there is a low access to food and a feable child survival rate [27].

## RECAPITULATION

We may assume that at present one of the most important natural factors responsible for the increase of multiple pregnancies' percentage is the increase in the age of women starting motherhood. This influence seems to influence at least in two planes; at first – together with age there is an increase in the prevalence of idiopathic multiple pregnancies, secondly – there is a natural decrease in the fertility caused by ovaries ageing, as well as the occurrence of disorders lowering women's fertility, such as e.g. sexually-transmitted infections, uterine myomas or endometriosis, what in turn increases the necessity to apply techniques of supported reproduction and consequently leads to the increase of the percentage of iatrogenic multiple pregnancies.

## Piśmiennictwo / References:

1. **Fauser BC, Devroey P, Macklon NS.** Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *Lancet* 2005;365:1807–1816.
2. **Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD et al.** Births: final data for 2003; *Natl Vital Stat Rep* 2005;54:1–116.
3. **Lambalk CB, Schats R, Bleker OP et al.** Meerling-zwangerschappen; epidemiologie en beleid. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:448–450.
4. **Tandberg A, Borge T, Bordahl PE et al.** Increasing twinning rates in Norway, 1967–2004: the influence of maternal age and assisted reproductive technology (ART). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:833–839.
5. **Bulmer MG.** The Biology of Twinning in Man. Oxford: Clarendon Press; 1970:205.
6. **MacGillivray I, Samphier M, Little J et al.** Factors affecting twinning. In: *Twinning and twins*—MacGillivray I, Campbell D.M, Thompson B, eds. New York: John Wiley and Sons. 1988;67–97.
7. **Derom R, Orlebeke J, Eriksson A et al.** The epidemiology of multiple births in Europe. In: *Multiple pregnancy – Keith LG, Papiernik E, Keith D.M, Luke B, eds.* 1st edn. London: The Parthenon Publishing Group. 1995;145–162.
8. **Nylander PP.** The factors that influence twinning rates. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*. 1981;30:189–202.
9. **Bortolus R, Parazzini F, Chatenoud L et al.** The epidemiology of multiple births. *Hum Reprod Update* 1999; 5,179–187.
10. **Parazzini F, Tozzi L, Mezzanotte G et al.** Trends in multiple births in Italy: 1955–1983. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:535–539.
11. **Macfarlane A, Blondel B.** Demographic Trends in Western European Countries. In: *Multiple Pregnancy*—Blickstein I, Keith LG, Keith DM, eds. 2nd edn. London and New York: Taylor and Francis Group. 2005;11–21.
12. **Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK.** Three Decades of Twin Births in the United States, 1980–2009. *NCHS Data Brief* 2012;80:1–8.
13. **Nylander PP.** Causes of high twinning frequencies in Nigeria. *Prog Clin Bio Res* 1978;24:35–43.
14. **Heffner LJ.** Advanced maternal age—how old is too old? *N Engl J Med* 2004;351:1927–1929.
15. **Stolwijk AM, Wetzels AM, Braat DD.** Cumulative probability of achieving an ongoing pregnancy after in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection according to a woman's age, subfertility diagnosis and primary or secondary subfertility. *Hum Reprod* 2000; 15: 203–209.
16. **Terriou P, Sapin C, Giorgetti C et al.** Embryo score is a better predictor of pregnancy than the number of transferred embryos or female age. *Fertil Steril* 2001;75:525–531.
17. **Beemsterboer SN, Homburg R, Gorter NA et al.** The paradox of declining fertility but increasing twinning rates with advancing maternal age. *Hum Reprod* 2006;21:1531–1532.
18. **de Koning CH, Schoemaker J, Lambalk CB.** Estimation of the follicle-stimulating hormone (FSH) threshold for initiating the final stages of follicular development in women with elevated FSH levels in the early follicular phase. *Fertil Steril* 2004;82:650–653.
19. **Little J.** Descriptive epidemiology. In: *Twinning and twins*—MacGillivray I, Campbell DM, Thompson B, eds. New York: John Wiley and Sons. 1988;37–66.
20. **Clutton-Brock TH.** Reproductive effort and terminal investment in iteroparous animals. *Am Nat* 1984;123:212–229.
21. **Helle S.** Why twin pregnancies are more successful at advanced than young maternal age? A potential role of 'terminal reproductive investment'. *Hum Reprod* 2008;23:2387–2389.
22. **Hoekstra C, Zhao ZZ, Lambalk CB et al.** Dizygotic twinning. *Hum Reprod Update* 2008;14:37–47.
23. **Anderson DJ.** On the evolution of human brood size. *Evolution* 1990;44:438–440.
24. **Ball HL, Hill CM.** Insurance ovulation, embryo mortality and twinning. *J Biosoc Sci* 1999;31:245–255.
25. **Forbes LS.** The evolutionary biology of spontaneous abortion in humans. *Trends Ecol Evol* 1997;12:446–450.
26. **Helle S, Lummaa V, Jokela J.** Selection for increased brood size in historical human populations. *Evolution* 2004;58:430–436.
27. **Lummaa V, Haukioja E, Lemmetyinen R et al.** Natural selection on human twinning. *Nature* 1998; 394: 533–534.
28. **Lummaa V.** Reproductive investment in pre-industrial humans: the consequences of offspring number, gender and survival. *Proc R Soc Lond Ser B* 2001;268:1977–1983.
29. **Pison G, Couvert N.** The frequency of twin births in France. The triple influence of biology, medicine and family behaviour. *Population* 2004;59:877–907.
30. **Lummaa V, Jokela J, Haukioja E.** Gender difference in benefits of twinning in preindustrial humans: boys did not pay. *J Anim Ecol* 2001;70:739–746.
31. **Imaizumi Y.** Perinatal mortality in triplets in Japan: time trends and factors influencing mortality. *Twin Res* 2003;6:1–6.
32. **Luke B, Brown MB.** Contemporary risks of maternal morbidity and adverse outcomes with increasing maternal age and parity. *Fertil Steril* 2007;2:283–293.
33. **Misra DP, Ananth CV.** Infant mortality among singletons and twins in the United States during two decades: effects of maternal age. *Pediatrics* 2002;110:1163–1168.
34. **Salihu HM, Aliyu MH, Kirby RS, Alexander GR.** Effect of advanced maternal age on early mortality among quadruplets and quintuplets. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:383–388.
35. **Vohr BR, Tyson JE, Wright LL et al.** Maternal age, multiple birth and extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2009;154:498–503.
36. **Zhang J, Meikle S, Grainger DA et al.** Multifetal pregnancy in older women and perinatal outcomes. *Fertil Steril* 2002;78:562–568.
37. **Blickstein I, Goldman RD, Mazkereth R.** Maternal age and birth weight characteristics of twins born to nulliparous mothers: a population study. *Twin Res* 2001; 28:128–132.
38. **Branum AM, Schoendorf KC.** The influence of maternal age on very preterm birth of twins: differential effects by parity. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2005; 19:399–404.
39. **Delbaere I, Verstraelen H, Goetgeluk S et al.** Perinatal outcome of twin pregnancies in women of advanced age. *Hum Reprod* 2008. doi 10.1093/humrep/den134.
40. **Blickstein I, Rhea DJ, Keith LG.** Characteristics of mothers who delivered the heaviest, average-weight, and lightest triplet sets. *J Perinat Med* 2005;33:113–116.

41. **Keith LG, Goldman RD, Breborowicz G et al.** Triplet pregnancies in women aged 40 or older—A matched control study. *J Reprod Med* 2004;49:683-688.
42. **Christensen K, Basso O, Kyvik KO et al.** Fecundability of female twins. *Epidemiology* 1998;9:189-192.
43. **Christensen K, Wienke A, Skytthe A et al.** Cardiovascular mortality in twins and the fetal origins hypothesis. *Twin Res* 2001;4:344-349.
44. **Tarin JJ, Brines J, Cano A.** Long-term effects of delayed parenthood. *Hum Reprod* 1998;13:2371-2376.
45. **Landy HJ, Keith LG.** The vanishing twin: a review. *Hum Reprod* 1998;4:177-183.
46. **Basso O, Nohr EA, Christensen K et al.** Risk of twinning as a function of maternal height and body mass index. *JAMA* 2004;291:1564-1566.
47. **Madrigal L, Saenz G, Chavez M et al.** Frequency of twinning in two Costa Rican ethnic groups: an update. *Am J Hum Biol* 2001;13:220-226.
48. **Reddy UM, Branum AM, Klebanoff MA.** Relationship of maternal body mass index and height to twinning. *Obstet Gynecol* 2005;105:593-597.
49. **Sear R, Shanley D, McGregor IA et al.** The fitness of twin mothers: evidence from rural Gambia. *J Evol Biol* 2001;14:433-443.