

Kiedy można zostać matką bliźniąt?

When is it possible to become a mother of twins?

© GinPolMedProject 3 (29) 2013

Artykuł poglądowy/Review article

WITOLD MALINOWSKI¹, KATARZYNA SZCZERBA²

¹ Katedra Pielęgniarstwa Położniczo-Ginekologicznego Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Witold Malinowski

² Oddział Położniczo-Ginekologiczny Regionalny Szpital w Kołobrzegu
Ordynator Oddziału: dr n. med. Rafał Świdorski

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 2894/3145

Tabele/Tables 0

Ryciny/Figures 0

Piśmiennictwo/References 40

Received: 03.03.2013

Accepted: 17.04.2013

Published: 15.09.2013

Streszczenie

Od początku lat 70. XX stulecia obserwuje się na świecie wyraźny wzrost częstości występowania ciąży wielopłodowej. Przyczyn tego zjawiska upatrywać należy nie tylko w coraz szerszym i bardziej skutecznym stosowaniu sztucznych metod prokreacji, ale także w zmieniającym się środowisku naturalnym człowieka. W chwili obecnej za najważniejsze naturalne czynniki odpowiedzialne za wzrost odsetka ciąż wielopłodowych uważa się: obecność bliźniąt w poprzedniej ciąży lub w najbliższej rodzinie (obecność tzw. "genu bliźniąt" odpowiedzialnego za polioowulację), wysoki wzrost i/lub znaczny przyrost masy ciała matki, zaawansowany wiek matki, spożywanie dużej ilości produktów mlecznych oraz słodkich ziemniaków, karmienie piersią, stosowanie antykoncepcji doustnej, rasa czarna, suplementacja kwasem foliowym, picie dużej ilości kawy.

Słowa kluczowe: ciąża bliźniacza dwuzygotyczna, etiologia, epidemiologia

Summary

A clear increase in incidence of multiple pregnancies has been observed since the beginning of 1970s. Reasons for that phenomenon should be sought not only in increasingly broad and effective use of artificial procreation methods, but also in changes of the natural environment of humans. At present the following are recognised as the most important natural factors of increasing incidence of multiple pregnancies: twin pregnancy in the past or in members of close family (presence of the, so called, "twin gene" responsible for polyovulation), great body height and/or significant increase of mother's body weight, consumption of large volumes of dairy products and sweet potatoes, breastfeeding, oral contraception, black race, folic acid supplementation, high coffee consumption.

Key words: dizygotic twinning, etiology, epidemiology

WSTĘP

Ciąża jest wspaniałym doświadczeniem dla rodziców. Czasami szczęście to może ulec podwojeniu, jeśli zostaną poczęte bliźnięta. Bywają też rodzice, którzy mają problemy z płodnością i byłoby zachwyceni uzyskaniem większej liczby dzieci na raz, bez konieczności ponownego poddawania się często bolesnym i kosztownym zabiegom. Wiele kobiet niejednokrotnie zastanawia się, co powinny zrobić, aby mieć wymarzone bliźnięta. Choć w większości przypadków posiadanie wieloraczków jest zdarzeniem losowym, to istnieją pewne czynniki, które mogą zwiększać szanse na ich poczęcie. Wiele z nich jest już w sposób naukowy potwierdzona, ale część pozostaje nadal w sferze osobistych doświadczeń lub nawet przesądów, które przez lata zakorzeniły się głęboko w tradycji ludowej. Na przykład istnieje przekonanie, że powstawaniu bliźniąt sprzyja spożywanie pewnych produktów żywnościowych. W krajach Dalekiego Wschodu podawanie kobiecie zdwojonych bananów, kasztanów czy nasion prosa ma zwiększać jej szansę na poczęcie bliźniąt. W Szkocji ten sam efekt uzyskiwany ma być po wypiciu kubka wody ze studni St. Mungo. Indianie z Ameryki Północnej wierzyli, że tylko kobieta leżąca na plecach podczas stosunku płciowego może urodzić bliźnięta. Pozycja taka miała sprzyjać podziałowi zapłodnionej komórki jajowej na dwie równe części [1].

W ostatnim okresie na świecie obserwuje się wyraźny wzrost występowania ciąż wielopłodowych. Uważa się, że przyczyn tego zjawiska należy upatrywać przede wszystkim w coraz szerszym i bardziej skutecznym stosowaniu sztucznych metod prokreacji. Istnieją także naturalne metody pozwalające zwiększyć szanse na posiadanie bliźniąt. Odnosi się to jedynie do ciąż dwuzygotycznych, bowiem powstanie bliźniąt jednozygotycznych jest w większości dziełem czystego przypadku. Nie mają na to wpływu ani dziedziczność, ani też żadne inne czynniki wewnętrzne i zewnętrzne. Częstość ich występowania jest względnie stała i wynosi około 0,4% ogółu porodów.

CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA ZWIĘKSZENIE CZĘSTOŚCI WYSTĄPIENIA BLIŹNIĄT

Istnieje powszechne przekonanie, że bliźnięta występują wielokrotnie w tej samej rodzinie. Prawdopodobnie jest to jedno z najbardziej utrwalonych przekonań dotyczących ciąż wielopłodowych. Oczywiście w niektórych rodzinach istnieje wyższy odsetek porodów wielopłodowych niż średnia dla danej populacji. Przykładem tego może być rodzina Davis z Frebericksburga, Virginia, która ma 3 pary bliźniąt lub Eric i Elizabeth Hayes z New Jersey, rodzice dwóch par bliźniąt i jedynych sześcioraczków.

W ostatnim dwudziestoleciu została potwierdzona genetyczna predyspozycja do występowania ciąż bliźniaczych dwuzygotycznych w tej samej rodzinie. Stwierdzono 2-3. krotny wzrost odsetka bliźniąt u matek

INTRODUCTION

Pregnancy is a wonderful experience for future parents. Sometimes the happiness is double, if there is a twin pregnancy. There are also parents who experience fertility-related problems and who would be more than happy to have more than one child at a time, to be able to avoid expensive and frequently also painful procedures of fertility treatment. Many women wonder what should they do to have twins. Although in majority of cases multiple pregnancy is a random phenomenon, there are some factors that may increase the chance. Many of them are scientifically proven, but some still remain in the sphere of personal experience or even superstitions, with roots sitting deep in a popular tradition. For example, it is believed that eating certain foods favours twin pregnancies. In the Far East women eat double bananas, chestnuts or millet seeds to increase their chances for twins. In Scotland the same effect is believed to be achieved following drinking a cup of water from the St. Mungo well. North American Indians believed that only a woman lying on her back during the sexual intercourse may give birth to twins. The position was believed to favour division of the fertilised ovum into two equal parts [1].

Increased incidence of multiple pregnancies is observed recently in the whole world. It is believed that reasons for that phenomenon should be sought in broader and more efficient use of artificial procreation methods. There are also some natural methods for increasing chances for having twins. All of them are associated only with dizygotic pregnancies, because monozygotic twin pregnancy is always a result of pure luck. Neither genetics nor internal and external factors of any kind may have an effect. Incidence of identical twins is relatively constant – approximately 0.4% of all deliveries.

FACTORS ASSOCIATED WITH INCREASED INCIDENCE OF TWIN PREGNANCY

There is a common belief that twins tend to run in families. It is probably one of the most solid beliefs regarding multiple pregnancies. Of course, some families have a higher incidence of multiple pregnancies compared to the mean value for a given population. Davis family from Frebericksburg, Virginia, may be an example, with 3 pairs of twins, or Eric and Elizabeth Hayes from New Jersey, parents of two pairs of twins and of sextuplets.

Genetic predisposition for occurrence of dizygotic twin pregnancies in the same family has been confirmed in the last twenty years. A 2-3-fold increase in rate of twin pregnancies was found in mothers of triplets, and a double frequency of twin pregnancies in women who had twins in the past [2,3]. That genetically conditioned repeatability of twin pregnancies seem to exist only in the maternal line, by an effect of their hypothalamus-pituitary axis [4]. It is believed that the incre-

trojczków oraz dwa razy częstsze występowanie spontanicznych ciąży bliźniaczych u kobiet, które bliźnięta już rodziły [2,3]. Ta genetycznie uwarunkowana powtarzalność bliźniąt wydaje się istnieć jedynie po linii matczynej, poprzez wpływ na jej oś podwzgórzowo-przysadkową [4]. Uważa się, że zwiększona skłonność do powstawania ciąży bliźniaczych dwuzygotycznych jest prawdopodobnie dziedziczona przez płody żeńskie, jako autosomalna recesywna cecha związana z chromosomem 3 [5]. Nie można również wykluczyć istnienia czynnika ojcowskiego w rodzinnym występowaniu bliźniąt. Przypuszcza się, że ma to związek z większą ilością plemników w ejakulacie i przedłużoną zdolnością zapładniającą nasienia [7]. U ojców bliźniąt dwuzygotycznych wykazano również lepszą, jakość nasienia, co charakteryzuje się wyższym odsetkiem plemników o prawidłowej budowie i większą ich ruchliwością. Cechy te zwiększają prawdopodobieństwo zapłodnienia 2 komórek jajowych w tym samym cyklu. Naturalnie poczęte bliźnięta dwuzygotyczne mogą być markerem wysokiej płodności ojca. Zaskakującym jest fakt, że również u ojców bliźniąt jednozygotycznych stwierdza się lepszą, jakość nasienia. Przyczyn tego zjawiska nie udało się jak dotąd ustalić [7].

CZY ISTNIEJE „GEN BLIŹNIĄT”?

Pośród wszystkich czynników, które mają wpływ na występowanie ciąży bliźniaczych dwuzygotycznych, istnieje tylko jeden - hiperowulacja - która może być uznana, jako uwarunkowana genetycznie i tym samym wyjaśniać rodzinne występowanie tego rodzaju ciąży [2]. Tak więc w rodzinie, w której kobiety posiadają gen hiperowulacji, można obserwować częstsze występowanie bliźniąt dwuzygotycznych. Ponieważ tylko kobieta ma owulację, więc dotyczy to jedynie krewnych ze strony matki. Mężczyzna może również dziedziczyć ten gen i przekazywać go swojemu potomstwu, jednak nie zwiększa to jego szans na to by stać się ojcem wieloraczków [3]. Można przyjąć, że bliźnięta dwuzygotyczne pojawiają się najczęściej w rodzinach, w których gen hiperowulacji dziedziczą kobiety.

Kolejnym, silnie zakorzenionym w tradycji przekonaniem jest twierdzenie, że bliźnięta pojawiają się częściej w tej samej rodzinie dopiero w II pokoleniu. Jest to błędne przekonanie. Nie ma na to żadnych dowodów naukowych, poza poszlakowymi. Jeżeli jednak weźmiemy pod uwagę wpływ uwarunkowanej genetycznie hiperowulacji, to może tak się niekiedy zdarzyć. Poród bliźniąt w tej samej rodzinie, będzie zależał od tego czy dzieci dziedziczące ten gen od rodziców będą synami czy córkami.

Przykład - Pokolenie 1: Babcia ma gen hiperowulacji. Ona i dziadek mają męskie bliźnięta dwujajowe, Jasia i Stasia. Pokolenie 2: Jaś i Staś, synowie babci są nosicielami genu dla hiperowulacji, ale u nich polioowulacja oczywiście nie wystąpi. Zatem nie będą mieć bliźniąt (z wyłączeniem zadziałania innych czynników). Natomiast każdy z nich ma córkę - Zosię

ased tendency for dizygotic twin pregnancies may be probably inherited by female fetuses as an autosomal, recessive trait associated with the chromosome 3 [5]. Existence of a paternal factor in family occurrence of twins also cannot be excluded. It is supposed that the factor could be related with increased number of spermatozooids in ejaculate and extended fertilising ability of semen [7]. A higher quality of semen was also found in fathers of dizygotic twins, manifested by a higher ratio of spermatozooids of regular structure, and their higher mobility. Those factors increase the probability of fertilisation of two eggs during the same cycle. Naturally conceived dizygotic twins may be a marker of high fertility of the father. It is surprising that higher semen quality is also found in fathers of monozygotic twins. However, causes of that phenomenon has not been determined yet [7].

IS THERE A “TWIN GENE”?

Among all factors exerting an effect on occurrence of dizygotic twin pregnancies there is only one - hyperovulation - that may be considered as genetically conditioned, and therefore explain family occurrence of that type of pregnancies [2]. Thus, more common dizygotic twins may be observed in a family of women possessing the gene of hyperovulation. As ovulation occurs only in females, the phenomenon is related only with relatives of the mother's side of family. A male may inherit the gene and pass it onto his offspring. That, however, does not increase his chances to become a father of mutipleths [3]. It may be assumed that dizygotic twins occur more often in those families, where the hyperovulation gene is inherited by women.

Another belief strongly rooted in tradition is a concept that twins occur more often in the same family every two generations. That is wrong. There is no scientific evidence whatsoever, but only some clues. However, if we consider the effect of genetically conditioned hyperovulation, that may sometimes be the fact. Delivery of twins in the same family would depend on the fact if children inheriting the gene are sons or daughters.

Example - Generation 1: Grandma has a hyperovulation gene. She and grandpa have male dizygotic twins: John and Steve. Generation 2: John and Steve, grandma's sons, are carriers of the hyperovulation gene, but obviously they have no hyperovulation. Therefore they will not have twins (unless other factors occur). Each of them has a daughter - Sophie and Margaret. Generation 3: Sophie and Margaret inherited the hyperovulation gene from their fathers. Each of them has a large chance of giving birth to twins. That example clearly indicates how twins may emerge every two generations. However, in reality, that depends only on the fact is the hyperovulation gene was inherited from parents by a son or by a daughter.

i Małgosię. Pokolenie 3: Zosia i Małgosia odziedziczyły gen hyperowulacji od swoich ojców. Każda z nich ma dużą szansę na urodzenie bliźniąt. Ten przykład wyraźnie wskazuje na to, jak bliźnięta w tej rodzinie mogą pojawić się dopiero w II pokoleniu. Jednakże w rzeczywistości zależy to jedynie od tego, czy spadkobiercą genu hiperowulacji od rodziców był syn czy córka.

W różnych częściach świata, zależnie od przynależności rasowej rodziców, obserwuje się znaczne zróżnicowanie częstości występowania ciąży bliźniaczej. Najmniejszy odsetek stwierdzany jest u rasy orientальной (0,4–0,5%), największy u czarnej (2,0–4,5%), a pośrednią częstość występowania (0,9–1,4%) odnotowuje się u rasy białej. W Chinach wskaźnik ten wynosi ok. 0,33% (1: 300 porodów), a w zachodniej Nigerii (plemię Yoruba) nawet 4,5% (1: 22 porody) [6,8]. W Europie częstość występowania spontanicznych ciąży bliźniaczych zmniejsza się z północy na południe kontynentu. W krajach skandynawskich wskaźnik ten wynosi 1,4–1,7%, w Polsce ok. 1,0%, a we Włoszech 0,8% [9].

W chwili obecnej za jeden z ważniejszych naturalnych czynników odpowiedzialnych za zwiększenie odsetka ciąży wielopłodowych należy uznać wzrost zaawansowania wieku kobiet rozpoczynających macierzyństwo. Bulmer w 1970r. [10], a więc jeszcze przed wprowadzeniem do powszechnej praktyki sztucznych metod prokreacji (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. Wykazano również, że w minionym trzydziestoleciu, wyższy wiek kobiet w chwili porodu był odpowiedzialny za około 33% wzrost liczby ciąży bliźniaczych [11]. 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 [6]. Sugeruje się, że obserwowany na początku XX wieku spadek liczby urodzonych bliźniąt dwuzygotycznych spowodowany był obniżeniem średniego wieku kobiet rozpoczynających macierzyństwo, a widoczny od 1970 roku wzrost jest w dużej mierze odzwierciedleniem zwiększania się wieku rozpoczęcia prokreacji [12,13].

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.

Kolejnym naturalnym czynnikiem odpowiedzialnym za wzrost częstości występowania ciąży wielopłodowych jest sposób odżywiania człowieka. W USA wykazano,

In various parts of the world, depending parents' ethnicity, a significant variability of incidence of twin pregnancies is observed. The lowest ratio is observed in the oriental race (0.4–0.5%), the highest in black race (2.0–4.5%), and an intermediate incidence (0.9–1.4%) is recorded in white race. In China, the ratio is approximately 0.33% (1: 300 births), and in West Nigeria (Yoruba tribe) as much as 4.5% (1: 22 births) [6,8]. In Europe the incidence of spontaneous twin pregnancies decreases from the north to the south of the continent. In the Scandinavia the ratio is 1.4–1.7%, in Poland – approx. 1.0%, and in Italy 0.8% [9].

Currently, increased age of women becoming mothers for the first time is one of the most important natural factors associated with increased incidence of multiple pregnancies. In 1970 – so before the common use of artificial procreation methods (ART) - Bulmer [10] demonstrated an over 300% increase of incidence of twin pregnancies in 37-year-old women compared to 15-year-olds, and that following a simultaneous consideration of their parity. It was also demonstrated that in the period of past 30 years a higher woman's age at delivery was responsible for approx. 33% increase of number of twin pregnancies [11]. In another study, a chance for having twins increased up to 4% for the maternal age of 30 - 34 years, and up to 5% for maternal age of 35 - 39 years. Women over the age of 45 had a 17% chance of having twin pregnancy [6]. It is suggested that reduction of number of dizygotic twins born in the beginning of the 20th century was caused by reduction of mean age of women becoming mothers for the first time, and the increase observed since 1970 largely depends on increased age of procreation [12,13].

The effect seem to be present at at least two planes: first – the incidence of spontaneous multiple pregnancies increases with age, and second – there is a natural reduction of fertility caused by aging of ovaries and presence of conditions affecting female fertility, including STDs, uterine myomas and endometriosis, calling for application of supported procreation techniques, and – in consequence – causing an increased ratio of iatrogenic multiple pregnancies.

Another natural factor responsible for increased incidence of multiple pregnancies is nutrition. In the USA it was demonstrated that women consuming high amounts of dairy products have a higher chance of getting pregnant with twins [3]. Comparing the ratio of twin pregnancies in the group of vegan and non-vegan women it was demonstrated that women eating products of animal origin (particularly dairy products) have a five-times higher chance of giving birth to twins.

że kobiety, które spożywają duże ilości produktów mlecznych, mają większe prawdopodobieństwo poczęcia bliźniąt [3]. Porównując odsetki cięż bliźniaczych w grupie weganek i nie weganek stwierdzono, że kobiety jedzące produkty pochodzenia zwierzęcego, zwłaszcza mleczne, mają pięciokrotnie większe szanse urodzić bliźnięta. Przyczyną tego jest obecność w mleku insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1), bowiem w roku 1994 FDA zatwierdziło wprowadzenie do powszechnego użytku związku rbST (rekombinowanej bydlęcej somatotropiny), który stymuluje u krów 10–20% przyrost masy ciała i produkcji mleka. Mleko pochodzące od takich krów ma zwiększone stężenie podobnego do insuliny czynnika wzrostu IGF-1. Białko to sprawia, że częściej dochodzi do poliowulacji [14,15]. Inne badania sugerują, że IGF może również pomagać w prawidłowym wzrastaniu embrionów we wczesnych stadiach ich rozwoju oraz zmniejszać ryzyko ich obumierania [16]. Przypuszcza się, że jest to jedna z głównych przyczyn obserwowanego w USA od 1994 roku dużego wzrostu odsetka spontanicznie powstałych bliźniąt.

Podczas, gdy odsetek bliźniąt w Wielkiej Brytanii (stosowanie bST jest zakazane) wzrósł pomiędzy 1992 a 2001 rokiem o 16%, to w USA wzrost ten wyniósł 32% [17,18].

Kobiety rasy czarnej mają najwyższy a orientalnej najniższy odsetek bliźniąt [19]. Szczególnie wysoki (4. krotnie wyższy niż w innych populacjach) wskaźnik cięż bliźniaczych stwierdza się wśród członków plemienia Yoruba z Zachodniej Nigerii [19]. Badania wykazały, że prawdopodobnie odpowiedzialny jest za to specyficzny rodzaj diety matki. Kobiety te spożywają duże ilości kasawy, rodzaj manioku (roślina tropikalna posiadająca mączyste bulwy) i słodkich ziemniaków. W skórce tych warzyw znajdują się substancje chemiczne, które stymulują jajniki do wystąpienia hiperowulacji. Badania wykazały, że u tych kobiet odsetek bliźniąt wyraźnie obniża się, gdy zmieniają miejsce zamieszkania, a tym samym rodzaj diety [20].

Na rynku amerykańskim istnieje suplement diety pod nazwą Kasawa, w którym głównym składnikiem jest sproszkowana bulwa manioku. W USA i Kanadzie za niecałe 20 dolarów można kupić opakowanie tego preparatu. Według producenta najbardziej optymalnym postępowaniem jest przyjmowanie 1 kapsułki dziennie (900 mg sproszkowanej bulwy) przez okres 5 miesięcy. Po tym czasie szanse na posiadanie bliźniąt mają wzrosnąć do 50% lub nawet więcej.

Uważa się, że od 1990 roku kolejnym czynnikiem odpowiedzialnym za wzrost odsetka cięż wielopłodowych jest powszechne stosowanie u kobiet kwasu foliowego w okresie przedkoncepcyjnym, zalecane w celu zmniejszenia odsetka wrodzonych wad rozwojowych rdzenia kręgowego. Wysokie stężenie kwasu foliowego w tym okresie może przyczynić się do prawidłowego rozwoju embrionów i ich przeżycia, a przez to zwiększyć szansę na posiadanie bliźniąt [21]. Szanse

That phenomenon is caused by presence of insulin-like growth factor (IGF-1) in milk. That is a result of application of rbST (recombined bovine somatotrophin) approved in 1994 by the FDA. The compound stimulates a 10-20% body weight gain and milk production increase in treated cows. Milk from those cows demonstrates an increased level of IGF-1. The protein increases the ratio of polyovulation [14,15]. Other studies suggest that IGF may also support regular embryo growth at early stages of development and reduce the risk of their atrophy [16]. It is supposed that it is one of the main causes for a large increase of spontaneous twin pregnancies in the USA after 1994.

In UK (where bST administration is prohibited) the ratio of twin pregnancies grew by 16% from 1992 to 2001, and in the USA in same period the growth was 32% [17,18].

Black women have the highest, and oriental women the lowest ratio of twin pregnancies [19]. A particularly high ratio (4-times higher than in other populations) of twin pregnancies is observed in the Yoruba tribe in West Nigeria [19]. Studies demonstrated that a specific maternal diet is a probable cause. Those women eat high amounts of cassava (tropical plant with mealy tubers) and sweet potatoes. Peels of those vegetables contain chemical substances stimulating ovaries for hyperovulation. Studies have demonstrated that the rate of twins in those women decreases significantly after they change they place of living and the type of diet [20].

A dietary supplement called Cassava is available in the American market. Powdered cassava tuber is the main ingredient. In the USA and Canada a pack of the preparation is less than \$20. According to the manufacturer, the most optimum dosage is 1 capsule a day (900 mg of powdered tuber) for 5 months. After that time chances for twins are claimed to increase by 50% or more.

It is believed that since 1990 another factor responsible for increased incidence of multiple pregnancies has been pre-conception supplementation of folic acid, recommended for reduction of ratio of congenital defects of the spinal cord. High level of folic acid during that period may account for physiological development of embryos and their increased survival, and therefore increases chances of having twins [21]. Those chances may become increased by over 40%, if folic acid is used for at least one month before the conception. Another study suggests, however, that additional supplementation of folic acid increases the ratio of twin pregnancies, but only of those pregnancies that were a result of IVF. The supplementation fails to increase the ratio in pregnancies of natural origin [22]. As folic acid is significantly associated with decreased ratio of neural tube defects, the compound should be used even if it does not increase the ratio of multiple pregnancies.

mogą ulec wzrostowi nawet o, ponad 40%, jeżeli kwas foliowy jest przyjmowany, co najmniej jeden miesiąc przed poczęciem ciąży. Inne badanie sugeruje natomiast, że zastosowanie w diecie dodatkowej suplementacji kwasem foliowym zwiększa odsetek ciąż bliźniaczych, ale tylko tych, które powstały w wyniku zastosowania procedury IVF. Nie zwiększa natomiast poczętych w sposób naturalny [22]. Ponieważ kwas foliowy w sposób istotny przyczynia się do zmniejszenia odsetka u płodu wad cewy nerwowej, należy go zatem przyjmować nawet w przypadku gdyby nie zwiększał on odsetka ciąż wielopłodowych.

Ostatnio, w dwóch dużych badaniach wykazano istotny statystycznie trend wzrostu ciąż bliźniaczych wraz ze zwiększaniem BMI u matki [23-25]. Nawet po uwzględnieniu czynników mających wpływ na występowanie ciąż wielopłodowych takich jak rasa, rodność, wiek i wzrost matki, odsetek ciąż bliźniaczych zwiększał się wraz z wzrostem masy ciała kobiety (BMI 30 lub więcej) [23]. Wzrost ten dotyczył tylko ciąż bliźniaczych dwuzygotycznych. Natomiast masa ciała kobiety nie miała wpływu na częstość występowania bliźniąt jednozygotycznych.

Od dawna wiadomo, że otyłość będąca jedną ze składowych zespołu metabolicznego wpływa na obniżenie zdolności rozrodczej kobiety. Wykazano istnienie ścisłej zależności pomiędzy zespołem metabolicznym a brakiem owulacji oraz zespołem policystycznych jajników. U kobiet z zespołem metabolicznym, a zwłaszcza u tych z nadmierną masą ciała i insulinoopornością dojść może do poważnych trudności z zajęciem w ciążę [7]. W tych przypadkach istnieje często konieczność dodatkowego zastosowania w terapii niepłodności innych metod rozrodu wspomaganego, co prowadzić może do wzrostu odsetka jatrogennych ciąż wielopłodowych. W chwili obecnej przyjmuje się, że typowy fenotyp kobiety będącej w ciąży wielopłodowej to: starsza, otyła, z PCOS w wywiadzie i po leczeniu niepłodności. Jednym z kolejnych, a zarazem niespodziewanych powikłań zespołu metabolicznego u kobiet jest wysoki odsetek ciąż wielopłodowych.

Częstość występowania porodów wielopłodowych silnie związana jest ze wzrostem kobiety. Nylander, już w 1981 roku [26] wykazał, że po uwzględnieniu wieku i rodności względne ryzyko poczęcia bliźniąt jest 1,5-2,0 razy większe u kobiet wysokich (164cm i więcej), niż u niskich (poniżej 155cm). Przeprowadzone we wczesnych latach 80. XX wieku w 32 państwach świata badania wykazały, że odsetek bliźniąt zwiększał się proporcjonalnie do wzrostu kobiet [27]. W ówczesnym czasie, średni wzrost kobiet w Danii wynosił 167 cm, a odsetek ciąż bliźniaczych 1,99%, natomiast w Libii, gdzie średni wzrost kobiet wynosił 153,5 cm, to odsetek urodzonych bliźniąt wyniósł zaledwie 1.15%. Według autorów ogólny odsetek ciąż bliźniaczych dwuzygotycznych ulega podwojeniu wraz ze zwiększaniem średniego wzrostu kobiet o 10cm (ze 155cm do 166 cm). Zależność ta została również potwierdzona

Recently, two large studies indicated a statistically significant trend for increased incidence of twin pregnancies with increasing maternal BMI [23-25]. Even following consideration of other factors influencing the ratio of twin pregnancies, including race, parity, age and body height, the ratio of twin pregnancies increased with increasing maternal body weight (BMI 30 or more) [23]. The increase was observed for dizygotic pregnancies only. Maternal body weight had no effect on incidence of monozygotic twin pregnancies.

It is a long established fact that obesity, being a constituent of metabolic syndrome, reduces feminine fertility. A strict correlation between metabolic syndrome and anovulation and polycystic ovary syndrome was demonstrated. Women with metabolic syndrome, particularly those with excessive body weight and insulin resistance, may experience much difficulties with getting pregnant [7]. Those cases often call for additional application of other supported procreation methods in infertility therapy, which may lead to the increased ratio of iatrogenic multiple pregnancies. The following typical phenotype of a woman in multiple pregnancy is accepted currently: older, obese, with history of PCOS and infertility treatment. Another, yet unexpected, complication of metabolic syndrome in women is a high ratio of multiple pregnancies.

The incidence of multi-fetal deliveries is strongly correlated with maternal height. Already in 1981 Nylander [26] demonstrated that, upon consideration of age and parity, the relative risk of twin conception is 1.5-2.0-times higher in tall women (164cm and more) compared to short ones (below 155cm). A study completed in early 1980s in 32 countries of the world demonstrated that ratio of twins increased proportionally to maternal height [27]. At that time the mean height of Danish women was 167 cm, and the ratio of twin pregnancies was 1.99%, and in Libya, where the mean women's height was 153.5 cm the ratio was only 1.15%. According to authors the overall ratio of dizygotic twin pregnancies increases two times with increase of mean height by 10cm (from 155cm to 166 cm). The correlation was also confirmed in more recent studies [23,25,28]. In the USA, where mean women's height in general population is 161.8 cm, the mean height of mothers of twins is 164.8 cm. Women who gave birth to dizygotic twins were on average 3 cm higher [29].

Woman's parity is a factor influencing occurrence of twin pregnancy. A Scottish doctor Matthews Duncan [cit. in 10] in 1865 observed existence of a strict correlation between the ratio of multi-foetal pregnancies and maternal age and parity. Although maternal age and parity are closely correlated, their effects on formation of twin pregnancies are independent [10,30]. The more often a woman had given birth, the higher probability of twin pregnancy. Unfortunately, the threshold over with the next pregnancy will be a multiple one, is unknown. There is a common belief that breastfeeding prevents from pregnancy, because the pro-

w badaniach bardziej współczesnych [23,25,28]. W USA, gdzie w ogólnej populacji średni wzrost kobiet wynosi 161,8 cm, to u matek bliźniąt 164,8 cm. Kobiety, które urodziły bliźnięta dwuzygotyczne były wyższe średnio o 3 cm [29].

Czynnikiem mającym wpływ na powstawanie ciąży bliźniaczej jest rodność kobiety. Szkocki lekarz Matthews Duncan [cyt. za 10] już w 1865 roku zanołował, że istnieje ścisła zależność pomiędzy odsetkiem ciąż wielopłodowych, a wiekiem matki i liczbą przeżytych porodów. Chociaż wiek matki i rodność pozostają ze sobą silnie skorelowane, to efekty ich wpływu na powstanie ciąż bliźniaczych dwuzygotycznych są niezależne [10,30]. Im częściej kobieta rodziła, tym większe będzie prawdopodobieństwo, że kolejna ciąża będzie bliźniacza. Niestety, jak do tej pory nieznana jest granica, powyżej której następna ciąża będzie wielopłodowa. Panuje powszechne przekonanie, że w czasie karmienia piersią kobieta nie może zająć w ciążę, ponieważ proces laktacji zatrzymuje wystąpienie owulacji. Jednak wiele matek, które urodziły bliźnięta nie zgadza się z tym twierdzeniem. Z badań wynika, że u połowy kobiet karmiących piersią powrót miesiączki następuje w ciągu 10. miesięcy od porodu, a powrót owulacji do 11 miesiąca [31], zaś około 19% z nich, jeśli nie stosuje żadnych dodatkowych metod antykoncepcyjnych zajdzie w ciążę przed upływem 12 miesięcy od porodu. Dr Steinman [32] stwierdził, że kobiety, które zaszły w ciążę w trakcie karmienia piersią mają 9. krotnie większe szanse na poczęcie bliźniąt niż kobiety, które nie karmiły piersią w chwili poczęcia. Według niego, u kobiet karmiących piersią ciążę bliźniacze występowały z częstością 11,4%, a u niekarmiących 1,1%.

Powszechnie uważa się, że tabletki antykoncepcyjne posiadają 99,9% skuteczność w zapobieganiu ciąży. Jednak pozostałe 0,1% może skutkować poczęciem ciąży, często bliźniaczej. Dzieje się tak wówczas, kiedy tabletkę zostanie pominięta, lub zawartość w niej składników hormonalnych jest zbyt mała by doprowadzić do całkowitego zhamowania owulacji. W obu przypadkach dojść może do wzrostu stężenia FSH w surowicy krwi kobiety i wystąpienia hyperowulacji, co zwiększa tym samym szanse na powstanie ciąży wielopłodowej. Ostatnio wykazano, że również po przerwaniu doustnej antykoncepcji dojść może do wzrostu częstości powstawania ciąż bliźniaczych [33]. Kiedy kobieta rezygnuje z używania tabletek antykoncepcyjnych, jej organizm zostaje zmuszony do rozpoczęcia produkcji własnych hormonów. Jeżeli tabletki używane były przez sześć miesięcy lub więcej jej organizm znajduje się w sytuacji, w której dochodzi do zablokowania syntezy własnych hormonów. Jeżeli stosowanie zostało przerwane, to przez jeden lub dwa cykle dojść może do niekontrolowanej nadprodukcji hormonów własnych kobiety. W takim przypadku otrzymuje ona znacznie więcej hormonów stymulujących jajniki do hiperowulacji.

cess of lactation inhibits ovulation. However, many mothers of twins disagree. Studies suggest that in a half of breastfeeding women the return of menstruation occurs within 10 months from the delivery, and return of ovulation within 11 months [31], and approx. 19% of them gets pregnant in less than 12 months after the previous delivery, if no other contraception methods are used. Dr. Steinman [32] stated that women who got pregnant while breastfeeding are at 9-times higher chance of next twin pregnancy compared to those who were not breastfeeding at the time of the conception. In his opinion, in breastfeeding women twin pregnancies occurred at the ratio of 11.4%, and in non-breastfeeding at the ratio of 1.1%.

It is generally assumed that contraceptive pills are 99.9% effective in pregnancy prevention. However, the remaining 0.1% may end up with pregnancy, and often twin one. That is associated with a missed pill, or hormonal content insufficient for complete inhibition of ovulation. In both cases the serum level of FSH may increase leading to hyperovulation, and therefore also to the increased chance of multiple pregnancy. It was demonstrated recently that increased incidence of twin pregnancies is observed also following discontinuation of oral contraception [33]. When a woman quits using contraceptive pill, her organism is forced to start production of hormones. If pills were used for six months or more, the organism is brought to the situation of complete halt of synthesis of its own hormones. Following discontinuation, uncontrolled overproduction of hormones may occur for one or two cycles. In that case her ovaries are strongly stimulated to hyperovulation.

One of important causes of the recently observed increased incidence of multiple pregnancies seems to be an increasingly popular use of effective artificial procreation methods (particularly extracorporeal fertilization) and of hormonal therapy of infertility. According to the report of the *International Working Group for Registers on Assisted Reproduction* the mean ratio of resulting twin pregnancies was 23.7%, triplet – 4.3%, and quadruplet and more – 0.3% [34]. Polish data are similar (10.6% of twin pregnancies and 6.1% of triplet ones) [35]. According to American studies of all methods of supported procreation, multi-foetal deliveries constituted 37% of all [36]. In case of triplets the ratio was 5.9, and for quadruplets and multiplets – 0.6 [34].

Jedną z ważniejszych przyczyn obserwowanego ostatnio częstszego występowania ciąży wielopłodowych wydaje się być coraz szersze i skuteczniejsze stosowanie sztucznych metod prokreacji (zwłaszcza zapłodnienia pozaustrojowego) i hormonalnej terapii niepłodności. Według raportu *International Working Group for Registers on Assisted Reproduction* odsetek powstałych ciąży bliźniaczych wyniósł średnio 23,7%, trojaczkowych 4,3%, a czworaczek i wyższego rzędu 0,3% [34]. Dane polskie pozostają zbliżone (10,6% ciąży bliźniaczych i 6,1% trojaczkowych) [35]. Według badań amerykańskich, obejmujących wszystkie metody wspomaganego rozrodu, porody wielopłodowe stanowiły 37% [36]. Dla trojaczków odsetek ten wynosił 5,9, a dla czworaczek i ciąży większej krotności 0,6 [34].

Poliowulacja może zostać wzbudzona przez egzogenne podanie preparatów stosowanych w leczeniu niepłodności. Gonadotropiny zarówno naturalne, jak i syntetyczne wpływają na stymulację owulacji w jajnikach. Odsetek ciąży wielopłodowych powstałych po ich zastosowaniu wynosi ok. 25%, w większości o większej krotności niż dwa płody. Klomifen, konkurując o receptor estrogenowy w podwzgórzu, powoduje zwiększenie stężenia endogennych gonadotropin. Po jego zastosowaniu odsetek ciąży wielopłodowych wynosi ok. 10%, w większości bliźniaczych [34].

W ostatnich latach wiele ciąży wielopłodowych powstaje w wyniku zapłodnienia pozaustrojowego z następczą implantacją zarodków do jamy macicy (IVF + ET). Częstość występowania ciąży bliźniaczych wynosi w tym wypadku ok. 23% i zależy od liczby embrionów przeniesionych do jamy macicy. Według danych europejskich spośród wszystkich dzieci urodzonych w 1999 roku z ciąży powstałych po IVF i/lub ICSI 57,3% urodzonych było jako pojedyncze noworodki, 37,5% jako bliźnięta, a 5,6% jako trojaczki i czworaczki. W przypadku technik wspomaganego rozrodu odsetek ciąży wielopłodowych po zastosowaniu IVF wyniósł 27,2%, po ICSI 25,7%, a po inseminacji domacicznej 9,7% [37]. Technologie reprodukcyjne pozwalają w sposób radykalny zwiększyć częstość porodów wielopłodowych. Tym niemniej stosowanie tego rodzaju terapii jest nieetyczne, jeżeli nie jest ona w pełni uzasadniona względami medycznymi.

Analizę zależności pomiędzy piciem kawy, alkoholu i paleniem tytoniu a odsetkiem występowania ciąży wielopłodowych przeprowadzono we Włoszech [38]. Wykazano, że w porównaniu do kobiet niepijących kawy wskaźnik szans (OR) wystąpienia ciąży bliźniaczej u pijących codziennie od jednej do dwóch filiżanek wynosi 1,5, a w przypadku trzech lub więcej 2,0. Biorąc pod uwagę rodzaj ciąży bliźniaczej współczynnik ten u pijących trzy lub więcej filiżanek wynosił dla dwujajowych 1,7, a jednojajowych 3,1. W doniesieniu nie podano wielkości filiżanek kawy, ale we Włoszech zwyczajowo pije się codziennie „espresso” lub „mocha” (czyli mały kubek niefiltrowanej kawy).

Polyovulation may be induced by exogenous administration of preparations used in infertility treatment. Gonadotropins, both natural and synthetic, stimulate ovulation in ovaries. The ratio of resulting multiple pregnancies is approx. 25%, and more than two children are usually born. Clomifene, competing for oestrogen receptor in the hypothalamus, causes an increase of level of endogenous gonadotropins. The ratio of multiple pregnancies following the use of the drug is approx. 10%, and majority of them are twin pregnancies [34].

Recently, many multiple pregnancies are a result of extracorporeal fertilisation with subsequent embryo implantation in the uterus (IVF + ET). Incidence of twin pregnancies in that case is approx. 23% and depends on the number of embryos introduced to the uterine cavity. According to European data, among all children born in 1999 from pregnancies being a result of IVF and/or ICSI 57.3% were born as single, 37.5% as twins, and 5.6% as triplets and quadruplets. In case of techniques of supported procreation, the ratio of multiple pregnancies following IVF was 27.2%, following ICSI - 25.7%, and following the intrauterine insemination - 9.7% [37]. Reproductive technologies allow radical increase of incidence of multi-foetal deliveries. However, use of that type of therapy is unethical, unless it is fully medically justified.

The analysis of correlation between consumption of coffee, alcohol and smoking and the ratio of multiple pregnancies was performed in Italy [38]. It was demonstrated that compared to women drinking no coffee the odds ratio (OR) of twin pregnancy in women drinking one to two cups of coffee every day was 1.5, and in women drinking three or more cups of coffee - 2.0. Considering the type of twin pregnancy, the ratio in women drinking three or more cups of coffee was 1.7 for dizygotic and 3.1 for monozygotic twins. The report did not define a “cup” of coffee, but „espresso” or „mocha” (a small cup of unfiltered coffee) are usually drank in Italy.

The risk of multiple pregnancy seems also increased in women drinking at least 15 alcohol drinks a week (1 drink = 125ml of wine = 333ml of beer = 30 ml of vodka = 12g of pure alcohol) [38]. The odds ratio for women drinking > 15 glasses of alcohol a week was 2.3 in case of dizygotic pregnancies, and 2.6 for monozygotic ones.

Ryzyko ciąży wielopłodowej wydaje się być również większe u kobiet pijących w ciągu tygodnia przynajmniej 15 drinków alkoholowych (1 drink = 125ml wina = 333ml piwa = 30 ml wódki = 12g czystego alkoholu) [38]. Wskaźnik szans dla kobiet wypijających > 15 szklanek alkoholu w tygodniu wynosił 2,3 dla ciąży dwujajowych i 2,6 dla jednojajowych.

Kobiety palące nałogowo papierosy (> 10 dziennie) w porównaniu z nigdy niepalącymi, mają również zwiększone ryzyko powstania ciąży wielopłodowej [28]. Wskaźnik szans dla wystąpienia ciąży bliźniaczej u nałogowych palaczek wynosił 1,6, a biorąc pod uwagę rodzaj ciąży 1,4 dla dwujajowych i 2,4 dla jednojajowych. Natomiast nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy częstością występowania ciąży wielopłodowych, a liczbą wypalanych papierosów i czasem trwania nałogu [38,39]. Szczególnie „narażone” na ciążę bliźniaczą były natomiast kobiety jednocześnie palące tytoń i pijące alkohol [40]. Powyższe wyniki należy traktować z wielką ostrożnością, ponieważ zarówno poczynione obserwacje, jak i badania epidemiologiczne są zbyt skąpe.

PODSUMOWANIE

Człowiek nie może zrobić zbyt wiele, aby być pewnym, że poczęte zostaną bliźnięta. Należy przy tym zawsze pamiętać, że ciąża bliźniacza niesie ze sobą znaczny wzrost ryzyka wystąpienia wielu powikłań zarówno w jej przebiegu jak i w czasie porodu i połogu.

Also compulsory smokers (>10 cigarettes a day) are at higher risk of multiple pregnancy compared to non-smokers [28]. The odds ratio of twin pregnancy in smokers was 1.6, and considering the type of pregnancy – 1.4 for dizygotic and 2.4 for monozygotic ones. No statistically significant correlation was found between the incidence of multiple pregnancies and the number of cigarettes smoked a day and overall duration of the addiction [38,39]. Women smoking and drinking were at particularly high risk of twin pregnancy [40]. The above presented results have to be considered very carefully, because both observations and epidemiological studies are insufficient.

CONCLUSION

Much may be done to increase a chance of twin pregnancy. However, it must be noted that twin pregnancy is associated with numerous complications both during its course and during delivery and puerperium.

Piśmiennictwo / References:

1. **Bryan E.** Twins, Triplets and More. Their nature, development and care. Multiple Births Foundation, London 1995.
2. **Hoekstra C, Meijer P, Klufft C et al.** Genetics of dizygotic twinning: a feasibility study for a biobank. *Twin Res* 2004;7:556–63.
3. **Steinman G.** Mechanisms of twinning VII: effect of diet and heredity on the human twinning rate. *J Reprod Med* 2006;51:405–10.
4. **Hoekstra C, Zhao ZZ, Lambalk CB et al.** Dizygotic twinning. *Hum Reprod Update* 2008;14:37–47.
5. **Busjahn A, Knoblauch H, Faulhaber HD et al.** A region to chromosome 3 is linked to dizygotic twinning. *Nature Genet* 2000;26:398–99.
6. **Nylander PP.** Causes of high twinning frequencies in Nigeria. *Prog Clin Bio Res* 1978;24:35–43.
7. **Asklund C, Jensen TK, Jorgensen N et al.** Twin pregnancy possibly associated with high semen quality. *Human Reprod* 2007;22:751–55.
8. **Pison G, D'Addato AV.** Frequency of Twin Births in Developed Countries. *Twin Research and Human Genetics* 2006;9:250–59.
9. **Macfarlane A, Blondel B.** Demographic Trends in Western European Countries. In: Multiple Pregnancy, Blickstein I, Keith LG, Keith DM, eds. (2005) 2nd edn. London and New York: Taylor and Francis Group. 11–21.
10. **Bulmer MG.** The Biology of Twinning in Man (1970) Oxford, UK: Oxford Clarendon Press.
11. **Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK.** Three Decades of Twin Births in the United States, 1980–2009. *NCHS Data Brief* 2012;80:1–8.
12. **Derom R, Orlebeke J, Eriksson A et al.** The epidemiology of multiple births in Europe. In: Multiple pregnancy, Keith LG, Papiernik E, Keith DM, Luke B, eds. (1995) 1st edn. London: The Parthenon Publishing Group. 145–62.
13. **Lambalk CB, Schats R, Bleker OP et al.** Meerling-zwangerschappen; epidemiologie en beleid. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:448–50.
14. **Khamsi F, Roberge S, Yavas Y et al.** Recent discoveries in physiology of insulin-like growth factor-1 and its interaction with gonadotropins in folliculogenesis. *Endocrine* 2001;16:151–65.
15. **Mao J, Smith MF, Rucker EB et al.** Effect of epidermal growth factor and insulin-like growth factor I on porcine preantral follicular growth, antrum formation, and stimulation of granulosa cell proliferation and suppression of apoptosis in vitro. *J Anim Sci* 2004; 82: 1967–75.
16. **Kurzawa R, Glabowski W, Wenda-Rożewicka L.** Evaluation of mouse preimplantation embryos cultured in media enriched with insulin-like growth factors I and II, epidermal growth factor and tumor necrosis factor alpha. *Folia Histochem Cytobiol* 2001;39:245–51.

17. **Blickstein I, Keith LG.** Multiple pregnancy: epidemiology, gestation and perinatal outcome. London: Taylor & Francis, 2005.
18. **Newman RB, Luke B.** Multifetal pregnancy: a handbook for care of the pregnant patient. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000.
19. **Nylander PP.** The frequency of twinning in a rural community in Western Nigeria. *Ann Hum Genet* 1969; 33: 41–44.
20. **Marinho AO, Ilesanmi AO, Ladele OA et al.** A fall in the rate of multiple births in Ibadan and Igbo Ora, Nigeria. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1986; 35: 201–04.
21. **Haggarty P, McCallum H, McBain H et al.** Effect of B vitamins and genetics on success of in-vitro fertilisation: prospective cohort study. *Lancet* 2006;367:1513–19.
22. **Vollset SE, Gjessing HK, Tandberg A et al.** Folate supplementation and twin pregnancies. *Epidemiology* 2005;16:201–05.
23. **Basso O, Nohr EA, Olsen J et al.** Relationship of Maternal Body Mass Index and Height to Twinning. *JAMA* 2004;291:1564–66.
24. **Campana MA, Roubicek MM.** Maternal and neonatal variables in twins: an epidemiological approach. *Acta Genet Med Gemellol* 1996;45:461–69.
25. **Reddy UM, Branum AM, Klebanoff MA.** Relationship of maternal body mass index and height to twinning. *Obstet Gynecol* 2005;105:593–97.
26. **Nylander PP.** The factors that influence twinning rates. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1981;30:189–202.
27. **Doherty JD.** Height of women, twinning and breast cancer: Epidemiological evidence of a relationship. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1988;37:263–75.
28. **Hoekstra C, Willemsen G, van Beijsterveldt CE et al.** Body composition, smoking, and spontaneous dizygotic twinning. *Fertil Steril* 2010;93:885–93.
29. **Steinman G.** Mechanisms of twinning: VIII. Maternal height, insulin-like growth factor and twinning rate. *J Reprod Med* 2006;51:694–98.
30. **MacGillivray I, Samphier M, Little J et al.** Factors affecting twinning. In: *Twinning and twins—MacGillivray I, Campbell DM, Thompson B, eds.* (1988) New York: John Wiley and Sons. 67–97.
31. **Lewis PR, Brown JB, Renfree MB et al.** The resumption of ovulation and menstruation in a well-nourished population of women breastfeeding for an extended period of time. *Fertil Steril* 1991;55:529–36.
32. **Steinman G.** Mechanisms of Twinning. IV. Sex Preference and Lactation. *J Reprod Med* 2001;46:1003–1007.
33. **Macourt DC, Steward P, Zaki M.** Multiple pregnancy and fetal abnormalities in association with oral contraceptive usage. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1982;22:25–28.
34. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology, RESOLVE 1996. Assisted Reproductive Technology Success Rates, Atlanta, Ga. Centers for Disease Control and Prevention, 1999,10:1–10.
35. **Rzempoluch J, Horak S.** Cięża, poród i noworodek po technikach wspomaganego rozrodo. *Nowa Med* 1997; 4:3–7.
36. **Alexander GR, Kogan M, Martin J et al.** What are the fetal growth patterns of singletons, twins and triplets in the United States? *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:115–25.
37. **Nygren KG, Andersen AN.** Assisted reproductive technology in Europe, 1999. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2002;17:3260–74.
38. **Parazzini F, Chatenoud L, Benzi G et al.** Coffee and alcohol intake, smoking and risk of multiple Pregnancy. *Hum Reprod* 1996;11:2306–09.
39. **Steinman G.** Mechanisms of twinning. I. Effect of environmental diversity on genetic expression in monozygotic multifetal pregnancies. *J Reprod Med* 2001;46:467–72.
40. **Olsen J, Bonnelykke B, Nielsen J.** Tobacco smoking and twinning. *Acta Med Scand* 1988;224:491–94.