

Summary/samenvatting

Summary

Chapter 1 provides a brief background about the importance of thyroid hormone for fetal brain development and the role of severe iodine deficiency therein. The regulation of thyroid hormone production through the hypothalamic-pituitary-thyroid axis is explained as well as the scientific evidence underlying the guidelines for the management of thyroid dysfunction during pregnancy. Relevant knowledge gaps concerning the potential effects of mild-to-moderate iodine deficiency for maternal thyroid function during pregnancy and fetal brain development are mentioned. Lastly, the aims of the thesis, the setting, and the outline of the thesis are described.

In **chapter 2**, we explore what are the determinants of maternal iodine status during pregnancy and whether these are similar across mild-to-moderate iodine deficient and iodine sufficient pregnant populations. We show that younger women, with a higher pre-pregnancy BMI, and with low intake of milk and dairy products were more likely to have low urinary iodine excretion during pregnancy. Cohort-specific determinants were also identified, such as the intake of fish and shellfish in INMA and ALSPAC (mild-to-moderate iodine deficient populations), and the intake of eggs and cereal products in Generation R (iodine sufficient population). These cohort-specific associations of maternal characteristics and dietary habits with urinary iodine excretion suggest that public health interventions targeted at achieving iodine sufficiency in pregnancy may need to be country-specific.

In **chapter 3**, we investigate the association between maternal iodine status and maternal thyroid function in a mild-to-moderate iodine deficient population and determine whether there is variation in thyroid function reference ranges according to iodine status. We show that lower iodine availability is associated with a slightly higher total thyroxine (TT4) and a lower thyroid stimulating hormone (TSH) concentration, while women with adequate iodine intake have the lowest risk of thyroid peroxidase antibody positivity. The lack of an association of iodine status with the free T4/free triiodothyronine (FT4/FT3) and TT4/TT3 ratios indicate no evidence for an increase in T3 secretion or higher peripheral de-iodination of T4, which are adaptive mechanisms to chronic low iodine intake. The clinical reference ranges of thyroid function tests are found not to be meaningfully different in subgroups of women differing in iodine status.

In **chapter 4**, we study the association between maternal iodine status and child neurodevelopmental outcomes. Chapter 4.1 shows that in a pooled analysis of individual-participant data, lower iodine availability is associated with a lower mean child verbal IQ score. Also differential effects by gestational age are detected, suggesting that the first 14 weeks of gestation potentially constitute a vulnerable period for fetal exposure to maternal iodine deficiency. In chapter 4.2, we describe that we find no evidence for an association between iodine deficiency during pregnancy and a greater risk of offspring ADHD or autistic traits. The associations of

the maternal FT4 or TSH concentrations with ADHD or autistic traits did not depend on maternal iodine status.

In **chapter 5**, we examine the association of maternal thyroid function with child neurodevelopmental outcomes. In chapter 5.1, our meta-analysis of individual-participant data shows that a low maternal FT4 concentration in early pregnancy is associated with lower mean child verbal and non-verbal IQ scores; the latter association being robust in mild-to-moderate iodine deficient and iodine sufficient populations. Firm conclusions about the association of maternal thyroid function with autistic traits could not be made. In chapter 5.2, we show that the maternal TSH or FT4 concentrations during pregnancy are not associated with child ADHD.

Chapter 6 provides a general discussion of the main results and their interpretation, methodological considerations, clinical implications, and suggestions for further research.

Samenvatting

Hoofdstuk 1 geeft een korte achtergrond over het belang van schildklierhormoon voor de ontwikkeling van de foetale hersenen en de rol die ernstige jodium deficiëntie daarin speelt. De regulatie van de schildklierhormoon balans door de hypothalamus-hypofyse-schildklier-as wordt uitgelegd, evenals het wetenschappelijk bewijs dat ten grondslag ligt aan de richtlijnen voor de behandeling van schildklierafwijkingen tijdens de zwangerschap. Relevante ontbrekende kennis wordt genoemd met betrekking tot de potentiële effecten van milde tot matige jodium deficiëntie voor de schildklierfunctie van de moeder tijdens de zwangerschap en de ontwikkeling van de foetale hersenen. Ten slotte worden de doelen en de opzet van het proefschrift besproken.

In **hoofdstuk 2** onderzoeken we wat de determinanten zijn van de jodiumstatus van zwangere populaties en of deze vergelijkbaar zijn in populaties die gemiddeld mild tot gematigd jodium deficiënt of jodium sufficiënt zijn. We laten zien dat jongere vrouwen, met een hogere BMI vóór de zwangerschap en met een lage inname van melk en zuivelproducten, een grotere kans hadden om tijdens de zwangerschap een lage urine-excretie van jodium te hebben. Cohort-specifieke determinanten werden ook geïdentificeerd, zoals de inname van vis en schaaldieren in INMA en ALSPAC (mild tot matig jodium deficiënte populaties), en de inname van eieren en graanproducten in Generation R (jodium sufficiënte populatie). Deze cohort-specifieke associaties van maternale kenmerken en voedingsgewoonten met urine-excretie van jodium suggereren dat interventies gericht op het bereiken van jodium sufficiënte tijdens de zwangerschap mogelijk per land moeten verschillen.

In **hoofdstuk 3** onderzoeken we het verband tussen maternale jodiumstatus en maternale schildklierfunctie in een milde tot matige jodium deficiënte zwangere populatie en bepalen we of er verschillen zijn in de schildklier referentiewaarden op basis van de jodiumstatus. We laten zien dat een lagere urine-excretie van jodium geassocieerd is met een iets hogere totale thyroxine concentratie (TT4) en een lagere concentratie van schildklier stimulerend hormoon (TSH), terwijl vrouwen met een adequate jodiuminname het laagste risico op positieve schildklierautoantistoffen hebben. Het ontbreken van een verband tussen de jodiumstatus en de vrije T4 tot vrije trijodothyronine (FT4 / FT3) verhouding of de TT4 tot TT3 verhouding duiden niet op aanwijzingen voor een toename in de T3-productie of een hogere perifere deiodinatie van T4, wat adaptieve mechanismen zijn bij een chronische lage jodiuminname. De klinische referentiewaarden van schildklierfunctietests blijken niet erg anders te zijn in subgroepen van vrouwen met een verschillende jodiumstatus.

In **hoofdstuk 4** bestuderen we de associatie tussen maternale jodiumstatus en neurologische uitkomsten van het kind. Hoofdstuk 4.1 laat zien dat in een gepoolde analyse van gegevens van individuele deelnemers, lagere urine-excretie van jodium geassocieerd is met een lager gemiddeld verbale IQ score van kinderen. Deze associatie lijkt afhankelijk te zijn van de week van de zwangerschap, want de resultaten suggereren dat de eerste 14 weken

van de zwangerschap mogelijk een kwetsbare periode vormen voor foetale blootstelling aan maternale jodiumdeficiëntie. In hoofdstuk 4.2 beschrijven we dat we geen bewijs vinden voor een verband tussen jodiumtekort tijdens de zwangerschap en een groter risico op ADHD of autistische trekken bij het kind. De associaties van de maternale FT4 of TSH concentraties met ADHD of autistische trekken waren niet afhankelijk van de jodiumstatus van de moeder tijdens de zwangerschap.

In **hoofdstuk 5** onderzoeken we de associatie van maternale schildklierfunctie met neurologische uitkomsten van het kind. In hoofdstuk 5.1 laat onze meta-analyse van gegevens van individuele deelnemers zien dat een lage maternale FT4 concentratie in de vroege zwangerschap geassocieerd is met een lager gemiddeld verbale en non-verbale IQ score van het kind, waarbij de laatste associatie robuust is in milde tot matige jodium-deficiënte en jodium sufficiënte populaties. Harde conclusies over de associatie van maternale schildklierfunctie met autistische trekken konden niet worden getrokken. In hoofdstuk 5.2 laten we zien dat de maternale TSH of FT4 concentraties tijdens de zwangerschap niet geassocieerd zijn met ADHD van het kind.

In **hoofdstuk 6**, de discussie van het proefschrift, worden de belangrijkste resultaten en hun interpretatie besproken, als ook enkele methodologische overwegingen, de klinische implicaties en suggesties voor toekomstig onderzoek.