

# Chapter 5

## Summary/Samenvatting





## Summary

**Chapter 1** describes the background and hypothesis for the studies presented in this thesis. Cardiovascular disease is a major public health problem in the general adult population. Because of the clinical impact that cardiovascular and metabolic diseases have at older ages, research into risk factors for cardiovascular and metabolic diseases has mostly been focused on adults. However, in the last decades, an accumulating body of evidence suggested that cardiovascular health in younger age groups also has major long-term public health implications. In women of reproductive age, cardiovascular health status may complicate pregnancy. Suboptimal maternal adaptations during pregnancy are related to the development of pregnancy complications, which may have long-term maternal and offspring cardiovascular health consequences. Large-scale epidemiological studies have shown that children born with a low and high birth weight have higher risks of cardiovascular disease and type 2 diabetes in adulthood. Based on these findings, it has been hypothesized that adverse exposures, acting at different stages of fetal and early postnatal development, lead to permanent adaptations in the structure, physiology and function of various organ systems. This early programming contributes to short-term survival, but increases the susceptibility of cardiovascular and metabolic disease in later life. Thus, cardiovascular health and disease in pregnant women and their children is important for clinically relevant, adverse short-term and long-term health outcomes. Identifying factors influencing cardiovascular health in pregnant women and their children, may help to develop future preventive strategies that improve cardiovascular health throughout the life course and in future generations. Therefore, studies presented in this thesis were designed to identify maternal, placental and fetal factors and critical developmental periods during pregnancy associated with cardiovascular health outcomes in mothers and children.

The studies presented in this thesis were embedded in the Generation R Study, a population-based prospective cohort study from fetal life onwards in Rotterdam, The Netherlands. The Generation R Study is designed to identify early environmental and genetic determinants of growth, development and health in fetal life and childhood.

In **Chapter 2**, studies on maternal influences on maternal and childhood outcomes are described. In **Chapter 2.1**, we found that maternal systolic and diastolic blood pressure tracked moderately during pregnancy. Blood pressure tracking coefficients were lower in younger, shorter, and non-European women and in women with higher gestational weight gain. Second to third trimester increases in systolic and diastolic blood pressure were associated with an increased risk of gestational hypertensive disorders.

In **Chapter 2.2**, we examined the associations of maternal parity with maternal pregnancy-related hemodynamic adaptations, placental vascular function and pregnancy complications. We observed that nulliparous pregnant women had a higher systolic and diastolic blood pressure level in each trimester of pregnancy, and a higher risk of third trimester uterine artery notching, which reflects an abnormal waveform resulting from increased blood flow resistance. Nulliparous women also had a higher risk of gestational

hypertensive disorders. The first pregnancy might thus be a major risk factor for maternal hemodynamic maladaptations and vascular complications. Next, we further explored the associations of maternal parity with childhood outcomes (**Chapter 2.3**). We observed that offspring from nulliparous mothers have lower fetal growth rates from third trimester onwards and increased risks of being born preterm and small for their gestational age, but a lower risk of being born large for their gestational age. Also, offspring from nulliparous mothers have accelerated infant growth rates and higher risks of childhood overweight and an adverse childhood metabolic profile. These findings suggest that maternal nulliparity may have persistent cardiovascular consequences for the offspring.

In **Chapter 2.4** we described the associations of maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain with maternal and fetal pregnancy complications. We observed that maternal socio-demographic, lifestyle, and genetic factors were associated with the risks of prepregnancy overweight and obesity and excessive gestational weight gain. Maternal overweight and obesity were strongly associated with increased risks of gestational hypertensive disorders, gestational diabetes, caesarean delivery, large size for gestational age infants, and overweight and obesity in the offspring. Excessive gestational weight gain was associated with increased risks of gestational hypertension, caesarean delivery, large size for gestational age infants and overweight in the offspring. As compared to prepregnancy overweight and obesity, excessive gestational weight gain tended to have a limited influence on adverse pregnancy outcomes. In **Chapter 2.5**, we examined the associations of maternal prepregnancy body mass index with the risk of gestational hypertensive disorders in further detail. We observed that a higher maternal prepregnancy body mass index was associated with both higher systolic and diastolic blood pressure levels in all trimesters of pregnancy. The difference in blood pressure between body mass index categories was already present from first trimester onwards and remained stable throughout pregnancy.

In **Chapter 2.6** and **2.7**, the associations of maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain with childhood outcomes are described. We observed that higher maternal and paternal prepregnancy body mass index were associated with an adverse cardiovascular profile in the offspring, with stronger associations present for maternal prepregnancy body mass index. The associations of maternal prepregnancy body mass index with childhood outcomes were not explained by maternal pregnancy complications, maternal gestational weight gain, birth characteristics or infant growth. The associations of maternal prepregnancy body mass index with childhood fat mass measures and cardiovascular outcomes attenuated after adjustment for childhood current body mass index. These findings suggest that maternal prepregnancy body mass index may influence cardiovascular health of offspring partly through direct intrauterine mechanisms. In **Chapter 2.7**, we showed that, independent from maternal prepregnancy weight and weight gain in other periods, higher weight gain in early-pregnancy was associated with a higher childhood body mass index, a higher total fat mass percentage, an adverse body fat distribution, a higher systolic blood pressure, and higher insulin and C-peptide levels. Also, higher weight gain in early-pregnancy, but not in mid- or late-

pregnancy, was associated with increased risks of childhood overweight and clustering of cardiovascular risk factors. Thus, the effects of gestational weight gain on childhood outcomes may vary during pregnancy. Our results suggest that especially early pregnancy might be a specific and independent critical period for gestational weight gain.

In **Chapter 3**, we describe studies focused on the associations of placental hemodynamic function and fetal growth with maternal and childhood outcomes. In **Chapter 3.1**, we examined the influence of second and third trimester placental hemodynamic function on maternal and fetal pregnancy complications. We showed that placental resistance indices were influenced by maternal socio-demographic and lifestyle-related characteristics. Uterine artery resistance index tracked moderately from the second trimester to the third, whereas umbilical artery pulsatility index tracked poorly from the second trimester to the third. Higher placental resistance indices in the second and third trimesters and persistence in the highest tertile of uterine artery resistance index from the second trimester to the third were associated with increased risks of preeclampsia, preterm birth, and small size for gestational age at birth. We also explored whether impaired third trimester placental vascular function was associated with childhood outcomes (**Chapter 3.2**). We observed that higher third trimester umbilical and uterine artery vascular resistance were associated with lower fetal length and weight growth in third trimester, resulting in a smaller size at birth among boys and girls. These differences in length and weight growth became smaller from the age of 6 months onwards, but were still present at the age of 6 years. Higher third trimester umbilical artery vascular resistance, but not uterine artery vascular resistance, was associated with a higher childhood body mass index, higher total fat mass percentage, higher android/gynoid fat mass ratio, higher systolic blood pressure, and with a lower left ventricular mass. These associations were not explained by birth weight. Stronger associations tended to be present among girls as compared with boys.

In **Chapter 3.3** we showed that fetal growth characteristics tracked moderately throughout gestation, with stronger tracking coefficients present in later pregnancy. Tracking coefficients were not materially influenced by maternal socio-demographic and lifestyle characteristics. First, second and third trimester fetal growth characteristics were associated with the risk of adverse birth outcomes. In **Chapter 3.4**, we observed that smaller first trimester fetal size was associated with an adverse body fat distribution, higher diastolic blood pressure, and an adverse blood cholesterol profile in childhood. First trimester fetal growth restriction was also associated with an increased risk of clustering of these cardiovascular risk factors in childhood. These associations were not explained by maternal, birth, and childhood characteristics. Thus, these findings suggest that the first trimester might be a critical period for cardiovascular and metabolic function in later life.

In **Chapter 4** we provide a general discussion in which the studies described in this thesis are described in broader context, and implications and suggestions for future research are discussed.

In conclusion, findings from this thesis suggest that maternal, placental and fetal influences are associated with maternal and childhood cardiovascular health outcomes.

Although the observed associations were relatively small to moderate, they may be important for cardiovascular disease on a population level. Based on our findings, early pregnancy seems to be a critical period for health outcomes in pregnant women and their children. Preventive strategies should focus on improving maternal health status in the preconception period and in early pregnancy to improve maternal pregnancy outcomes and cardiovascular health status of the offspring. Health of the mother in early pregnancy may have important cardiovascular health consequences for mother and child.

## Samenvatting

**Hoofdstuk 1** beschrijft de achtergrond en hypothese voor de studies beschreven in dit proefschrift. Hart- en vaatziekten vormen een groot probleem voor de volksgezondheid. Vanwege de klinische impact van cardiovasculaire ziekten op oudere leeftijd, is onderzoek naar risicofactoren van cardiovasculaire ziekten voornamelijk gericht op volwassenen. Echter, in de laatste decennia, heeft een groot aantal studies aangetoond dat de cardiovasculaire gezondheid in jongere leeftijdsgroepen ook grote gevolgen heeft op lange termijn voor de volksgezondheid. Bij vrouwen van reproductieve leeftijd is de cardiovasculaire gezondheidsstatus van belang omdat dit de zwangerschap kan compliëren. Suboptimale maternale fysiologische aanpassingen tijdens de zwangerschap kunnen leiden tot zwangerschapscomplicaties, die op de lange termijn cardiovasculaire consequenties kunnen hebben voor zowel moeder als kind. Grootschalige epidemiologische studies hebben aangetoond dat kinderen, geboren met een laag en hoog geboortegewicht, een hoger risico hebben op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten en diabetes mellitus type 2 op volwassen leeftijd. Gebaseerd op deze bevindingen is de hypothese ontwikkeld dat ongunstige factoren, tijdens verschillende stadia van de foetale en vroege postnatale ontwikkeling, leiden tot blijvende aanpassingen in de structuur, fysiologie en functie van verschillende orgaansystemen. Deze vroege programmering draagt bij aan de overleving op de korte termijn, maar verhoogt het risico op cardiovasculaire aandoeningen op latere leeftijd. Cardiovasculaire gezondheidsstatus van zwangere vrouwen en hun kinderen is dus belangrijk voor klinisch relevante, korte- en lange-termijn gezondheidsuitkomsten. Het identificeren van factoren, die van invloed zijn op de cardiovasculaire gezondheid van zwangere vrouwen en hun kinderen, kan bijdragen aan het ontwikkelen van strategieën om de cardiovasculaire gezondheid gedurende het hele leven en in toekomstige generaties te verbeteren. Daarom was het doel van de studies, gepresenteerd in dit proefschrift, om maternale, placentale en foetale factoren en kritieke ontwikkelingsperioden tijdens de zwangerschap, geassocieerd met cardiovasculaire gezondheidsuitkomsten bij moeders en kinderen, te identificeren.

De studies, beschreven in dit proefschrift, zijn onderdeel van het Generation R onderzoek, een populatie-gebaseerd prospectief cohort onderzoek vanaf het foetale leven tot in de jongvolwassenheid in Rotterdam, de tweede grootste stad van Nederland. Het Generation R onderzoek heeft tot doel factoren van invloed op de groei, ontwikkeling en gezondheid in het foetale leven en de kindertijd te identificeren.

In **hoofdstuk 2** worden studies over maternale invloeden op moeder en kind-uitkomsten beschreven. In **hoofdstuk 2.1** tonen we aan dat maternale systolische en diastolische bloeddruk matig tracken tijdens de zwangerschap. Het tracken van bloeddruk was verminderd bij jongere, kortere, en niet-Europese vrouwen en bij vrouwen met een hogere gewichtstoename tijdens de zwangerschap. Verhoging van de systolische en diastolische bloeddruk van het tweede naar het derde trimester was

geassocieerd met een verhoogd risico op hypertensieve aandoeningen tijdens de zwangerschap.

In **hoofdstuk 2.2** onderzochten we de associaties van maternale pariteit met maternale zwangerschaps-gerelateerde hemodynamische aanpassingen, bloedstroomsnelheidsprofielen van de arteria uterina en hypertensieve zwangerschapscomplicaties. We vonden dat nullipare vrouwen een hogere systolische en diastolische bloeddruk in elk trimester van de zwangerschap hadden, en een hoger risico op een vroegdiastolische indeuking, ook wel notch genoemd, in het bloedstroomsnelheidsprofiel van de arteria uterina in het derde trimester. Nullipare vrouwen hadden ook een hoger risico op hypertensieve zwangerschapscomplicaties. De eerste zwangerschap is dus mogelijk een belangrijke risicofactor voor maternale hemodynamische maladaptaties en vasculaire complicaties tijdens de zwangerschap. Vervolgens hebben we de associaties van maternale pariteit met kinduitkomsten onderzocht (**hoofdstuk 2.3**). We lieten zien dat de kinderen van nullipare moeders een verminderde foetale groei hebben vanaf het derde trimester. Ook hebben zij een hoger risico op vroeggeboorte en een te laag geboortegewicht voor de zwangerschapsduur. Deze kinderen hebben echter een lager risico op een te hoog geboortegewicht voor de zwangerschapsduur. Kinderen van nullipare moeders hebben een versnelde groei in de eerste 24 maanden van het leven, een hoger risico op overgewicht en een ongunstig metabool profiel op de kinderleeftijd. Deze bevindingen suggereren dat maternale nullipariteit langdurige cardiovasculaire gevolgen kan hebben voor kinderen.

In **hoofdstuk 2.4** beschrijven we de associaties van maternale body mass index voor de zwangerschap en gewichtstoename tijdens de zwangerschap met maternale en foetale zwangerschapscomplicaties. We zagen dat maternale sociaal-demografische factoren, leefstijlfactoren en genetische factoren geassocieerd waren met het risico op overgewicht en obesitas voor de zwangerschap en een overmatige gewichtstoename tijdens de zwangerschap. Maternaal overgewicht en obesitas voor de zwangerschap waren sterk geassocieerd met een verhoogd risico op zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie, zwangerschapsdiabetes, het ondergaan van een keizersnede, het krijgen van een kind met een hoog geboortegewicht, en een hoger risico op overgewicht en obesitas bij hun kinderen. Overmatige gewichtstoename tijdens de zwangerschap was ook geassocieerd met een verhoogd risico op zwangerschapshypertensie, het ondergaan van een keizersnede, het krijgen van een kind met een hoog geboortegewicht en een hoger risico op overgewicht op de kinderleeftijd. In vergelijking met overgewicht en obesitas voor de zwangerschap, waren de associaties van overmatige gewichtstoename tijdens de zwangerschap met nadelige zwangerschapsuitkomsten minder sterk. In **hoofdstuk 2.5** werden de associaties van maternale body mass index voor de zwangerschap met het risico op hypertensieve aandoeningen tijdens de zwangerschap meer in detail onderzocht. We vonden dat een hogere maternale body mass index voor de zwangerschap geassocieerd was met zowel hogere systolische als diastolische bloeddruk in alle trimesters van de zwangerschap. Het verschil in bloeddruk tussen body mass index groepen was al aanwezig vanaf het eerste trimester en bleef stabiel gedurende de zwangerschap.



In **hoofdstuk 2.6** en **2.7** beschrijven we de associaties van maternale body mass index voor de zwangerschap en gewichtstoename tijdens de zwangerschap met kinduitkomsten. We zagen dat hogere body mass index van zowel de moeder als de vader geassocieerd was met een ongunstig cardiovasculair profiel bij de kinderen. Body mass index van de moeder was sterker geassocieerd met nadelige kinduitkomsten dan body mass index van de vader. De associaties van maternale body mass index voor de zwangerschap met de cardiovasculaire gezondheid van het kind werden niet verklaard door maternale zwangerschapscomplicaties, maternale gewichtstoename tijdens de zwangerschap, geboortefactoren of groei van het kind in de eerste 24 maanden. De associaties van maternale body mass index voor de zwangerschap met gedetailleerde vetuitkomsten en cardiovasculaire uitkomsten bij het kind zwakten wel af na correctie voor huidig body mass index van het kind. Deze bevindingen suggereren dat maternale body mass index voor de zwangerschap van invloed is op de cardiovasculaire gezondheid van hun kinderen, mogelijk voor een deel via directe intra-uteriene mechanismen. In **hoofdstuk 2.7** hebben we aangetoond dat een hogere maternale gewichtstoename aan het begin van de zwangerschap was geassocieerd met een hogere body mass index en totale vetmassa, een ongunstigere androïde/gynoïde vet-ratio, meer subcutaan en preperitoneaal buikvet, een hogere systolische bloeddruk en hogere insuline- en C-peptidelevels van het kind op de leeftijd van 6 jaar. Deze bevindingen waren onafhankelijk van het gewicht van de moeder voor de zwangerschap en van gewichtstoename later in de zwangerschap. Ook was hogere gewichtstoename in het begin van de zwangerschap, maar niet later in de zwangerschap, geassocieerd met een verhoogd risico op overgewicht en clustering van cardiovasculaire risicofactoren bij kinderen. De effecten van gewichtstoename tijdens de zwangerschap op cardiovasculaire gezondheid van het kind, kunnen dus afhankelijk zijn van de periode waarin de gewichtstoename plaatsvindt. Onze resultaten suggereren dat specifiek de vroege zwangerschap een kritieke periode is voor gewichtstoename tijdens de zwangerschap.

In **hoofdstuk 3** beschrijven we studies gericht op de hemodynamische functie van de placenta en groei van de foetus, in relatie tot moeder- en kinduitkomsten. In **hoofdstuk 3.1** onderzochten we de invloed van tweede en derde trimester bloedstroomsnelheidsprofielen van de arteria uterina en arteria umbilicalis op maternale en foetale zwangerschapscomplicaties. We toonden aan dat de bloedstroomsnelheidsprofielen werden beïnvloed door sociaal-demografische en leefstijl-gerelateerde factoren van de moeder. Tracking van de resistance index van arteria uterina van tweede naar derde trimester was matig, en tracking van de resistance index van de arteria umbilicalis van tweede naar derde trimester was laag. Hogere placentale resistance indices in het tweede en derde trimester van de zwangerschap waren geassocieerd met een hoger risico op pre-eclampsie, vroeggeboorte en een te laag geboortegewicht voor de zwangerschapsduur. We zagen ook dat een hogere vaatweerstand in de arteria umbilicalis en arteria uterina in het derde trimester van de zwangerschap geassocieerd was met een verminderde foetale lengtegroei en gewichtstoename in het derde trimester, wat resulteert in een kleiner kind bij de geboorte bij zowel jongens als meisjes. Deze verschillen in lengte en gewicht werden kleiner vanaf de leeftijd van 6 maanden, maar waren nog steeds

aanwezig op de leeftijd van 6 jaar. Een hogere vaatweerstand in de arteria umbilicalis in het derde trimester, maar niet een verhoogde vaatweerstand in de arteria uterina, was geassocieerd met een hogere body mass index, een hogere totale vetmassa, een ongunstigere androïde/gynoïde vet-ratio, een hogere systolische bloeddruk, en met een lagere linker ventrikel massa op de kinderleeftijd. Deze associaties werden niet verklaard door geboortegewicht. Sterkere associaties leken aanwezig te zijn bij meisjes dan bij jongens (**hoofdstuk 3.2**).

In **hoofdstuk 3.3** hebben we laten zien dat de foetale groeimetingen matig tracken gedurende de zwangerschap, waarbij tracking sterker aanwezig was later in de zwangerschap. Tracking coëfficiënten werden niet sterk beïnvloed door maternale sociaal-demografische factoren en leefstijlfactoren. Eerste, tweede en derde trimester foetale groeimetingen waren geassocieerd met het risico op ongunstige geboorte-uitkomsten. In **hoofdstuk 3.4** hebben we aangetoond dat een kleinere foetale grootte in het eerste trimester van de zwangerschap geassocieerd was met een ongunstige verdeling van lichaamsvet, hogere diastolische bloeddruk en een ongunstig cholesterolprofiel op de kinderleeftijd. Eerste trimester foetale groeivertraging was ook geassocieerd met een verhoogd risico op clustering van deze cardiovasculaire risicofactoren op de kinderleeftijd. Deze associaties werden niet verklaard door maternale factoren, geboortefactoren of kindfactoren. Deze bevindingen suggereren dat het eerste trimester een kritieke periode zou kunnen zijn voor cardiovasculaire en metabolische functie op latere leeftijd.

In **hoofdstuk 4** worden de in dit proefschrift beschreven studies in een bredere context beschouwd, en implicaties en suggesties voor toekomstig onderzoek besproken.

Concluderend suggereren de bevindingen van dit proefschrift dat maternale, placentale en foetale factoren geassocieerd zijn met cardiovasculaire gezondheidsuitkomsten in moeder en kind. Hoewel de waargenomen associaties relatief van kleine grootte zijn, zijn ze mogelijk belangrijk voor het verklaren van hart- en vaatziekten op populatieniveau. Op basis van onze bevindingen, blijkt de vroege zwangerschap een kritieke periode voor gezondheidsuitkomsten van zwangere vrouwen en hun kinderen te zijn. Preventieve strategieën moeten zich daarom ook richten op het verbeteren van de maternale gezondheidsstatus in de preconceptionele periode en in het begin van de zwangerschap om maternale zwangerschapsuitkomsten en de cardiovasculaire gezondheid van kinderen te verbeteren.