

# Essential fatty acids, pregnancy, and pregnancy outcome : relationship between mother and child

## Citation for published version (APA):

Al, M. D. M. (1994). *Essential fatty acids, pregnancy, and pregnancy outcome : relationship between mother and child*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg. <https://doi.org/10.26481/dis.19940922ma>

## Document status and date:

Published: 01/01/1994

## DOI:

[10.26481/dis.19940922ma](https://doi.org/10.26481/dis.19940922ma)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# SUMMARY

---

Essential fatty acids (EFAs) are important constituents of all cell membranes. During pregnancy, when processes like fetal brain development and organogenesis are taking place in a limited time period, fetal EFA demand is high. The EFA status of babies born after a normal pregnancy seems not to be adequate, if not insufficient (see Chapter 1). The studies presented and discussed in this thesis were intended to obtain more information on the relationships between the neonatal and maternal EFA status in normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension. In addition, the EFA composition of the maternal diet was studied.

First, the neonatal EFA status was compared with that of their mothers at delivery by determining the fatty acid compositions of phospholipids (PLs), isolated from umbilical arterial and venous vessel walls, blood cells (BC) and plasma, and from maternal venous plasma and BC. The fatty acid content of non-infarcted placental tissue was determined also (Chapter 2). The PLs of umbilical arterial tissue (efferent fetal vessels) contained fewer fatty acids of the (n-6) family and more of the (n-9) family than umbilical venous tissue (afferent fetal vessel). The relative amounts of (n-6) and (n-3) fatty acids were less in arterial than in venous plasma. Mead acid, 20:3(n-9), the presence of which indicates a poor EFA status, was 5 times higher in the efferent than in afferent cord vessels. In neonatal plasma and BC it was twice as high as compared with maternal levels. In general, the fatty acid composition of the placenta PLs showed a pattern comparable with neonatal venous plasma PLs. These findings indicate that the biochemical EFA status of neonates, born after a normal pregnancy may not be optimal. The significant correlations between neonatal and maternal EFAs indicate that the neonatal EFA status depends on the EFA content of the maternal diet.

In situations where the placental function is impaired, the transfer of nutrients from mother to fetus may be insufficient. To what extent the neonatal EFA status is affected by such an event was studied in cases with pregnancy-induced hypertension (PIH), which is, in a high percentage, characterized by a reduced placental perfusion (Chapter 3). The fatty acid composition was determined from PLs, triglycerides (TG) and cholesterolesters (CE) of umbilical cord serum and maternal serum. Relative contents of linoleic acid of serum PL and CE were significantly lower in mothers with PIH (n=13) compared to normal pregnancies (n=15). Most other (n-6) polyenes in PL tended to be higher under hypertensive conditions. Total maternal (n-3) polyenes of serum PL were significantly higher in PIH, mainly due to clupanodonic acid, 22:5(n-3), and cervonic acid, 22:6(n-3). Total maternal (n-7) and (n-9) fatty acids were also significantly higher in PIH (PL and CE). The results indicate that PIH is associated with a relative increased unsaturation of maternal serum PL, which might facilitate the

placental transfer of long-chain, polyunsaturated fatty acids. As a result, the neonatal EFA status after PIH only slightly differs from normal.

The altered maternal EFA status in PIH could theoretically mean that these fatty acids are involved in the etiology of PIH. The results of the study are based on a cross-sectional design using material collected immediately after delivery and, therefore, do not allow any conclusion with respect to a possible cause and effect relationship. Such a conclusion would require a prospective longitudinal comparison of the maternal EFA courses during normal and complicated pregnancies. Therefore, a prospective longitudinal study was performed to describe the maternal EFA status in relation to the maternal diet during normal pregnancy and in PIH. Immediately after delivery, the neonatal EFA status was assessed also (Chapters 4-6).

The nutrient intake of 176 women throughout a normal pregnancy with special emphasis on the amount and type of fat consumed is described in Chapter 4. The subjects completed a food frequency questionnaire (FFQ) before 13, at 22, and at 32 weeks of gestation. At 22 weeks of gestation a diet history (DH) was carried out and a maternal blood sample was taken. No significant changes in the mean daily intake of saturated fat, mono-unsaturated fat, polyunsaturated fat, and linoleic acid during pregnancy were observed. Less than 30 % of the women met the recommendations for amount and type of dietary fat. The intakes of linoleic acid and polyunsaturated fatty acids (% of total fat intake) of pregnant women assessed with the FFQ and DH correlated well with the amounts of these fatty acids in plasma phospholipids. It is concluded that the fat content and composition of the maternal diet does not change during a normal pregnancy. In addition, the individual dietary composition with respect to these nutrients seems consistent during gestation.

Chapter 5 reports on maternal EFA patterns during normal pregnancy. Moreover, its relationship to the neonatal EFA status at birth is described. One-hundred-ten pregnant women gave repeatedly a blood sample from the 10th week of gestation until delivery. After birth, a blood sample from the umbilical vein and a maternal venous blood sample were collected as well, and six months after delivery a final blood sample from the mother was taken. The absolute (mg/L) and relative (% of total fatty acids) amounts of the fatty acids in plasma phospholipids were determined. The total amounts of fatty acids increased significantly during pregnancy. This pattern was similar for the individual fatty acids and fatty acid families. The relative amounts of linoleic acid [18:2(n-6)] did not change during pregnancy, whereas the relative amounts of arachidonic acid [20:4(n-6)] decreased. Despite a maternal mobilization of cervonic acid (22:6(n-3), CA), suggested by a temporarily increase in the CA status until 18 weeks of gestation, the CA status steadily declined thereafter. This was associated with an increase of the cervonic acid deficiency index ( $22:5(n-6)/22:4(n-6)$ , CADI) in maternal blood throughout pregnancy. The overall maternal EFA status (ratio between  $[\sum(n-6)+\sum(n-3)]$  and  $[\sum(n-7)+\sum(n-9)]$ ) also declined during pregnancy. These changes in the maternal EFA patterns during pregnancy may be normal

physiological phenomena. However, the continuous increase of the CADI may point to a progressive deterioration of the maternal CA status, suggesting that under the prevailing dietary conditions, the maternal capacity to meet the high fetal requirement for CA is working on its limits or may even be inadequate. The significantly higher CADI values in umbilical plasma as compared to the maternal non-pregnant values also indicates that the mother is unable to provide an optimum CA status of the developing fetus.

In Chapter 6 the maternal and neonatal EFA status in PIH is compared with that in uncomplicated pregnancies. Pregnant women, healthy at the start of the study, were asked to give a blood sample before 16 weeks, at 22 weeks and at 32 weeks of gestation. After delivery, a blood sample from the umbilical vein, a piece of the umbilical cord and a maternal blood sample were collected. Fatty acid compositions were determined of the PLs isolated from plasma and from umbilical arterial and venous vessel walls. The nutrient intake of the pregnant women was assessed with the aid of the dietary history method and using food frequency questionnaires. The results of each woman with PIH were compared with the results of three matched healthy controls. During pregnancy (16-32 weeks) no significant differences were observed in nutrient intake and maternal plasma fatty acid composition between the PIH (n=52) and the control group (n=156). After delivery, the relative amounts of 18:2(n-6) and 18:3(n-3) in maternal plasma were significantly lower in PIH than in normal pregnancy (NP). This was associated with significantly higher levels of (n-6) long chain polyenes and ceronic acid (22:6(n-3),CA). As compared to the situation at 32 weeks, the post-partum CA status increased in PIH whereas it decreased in NP. The CA levels in umbilical plasma PLs were significantly higher after PIH than after NP. No significant differences were observed for the umbilical vessel walls. These results indicate that the altered EFA status in PIH is a late phenomenon and is, therefore, unlikely to have contributed to the pathogenesis of PIH. Moreover, the neonatal EFA status is not negatively affected by PIH.

Finally, the effect of maternal linoleic acid (18:2(n-6), LA) supplementation on the neonatal EFA status was studied and the results are described in Chapter 7. Pregnant women with relatively low plasma LA levels before 16 weeks of gestation (n=21) were supplemented with approximately 10 gram of LA per day from the 20th week of gestation until delivery. One of the two control groups consisted of pregnant women with comparably low plasma LA levels at the start of the study (LL-control group, n=22); the other consisted of women with habitual high plasma LA levels (HL-control group, n=21). The neonatal EFA status was assessed by determining the fatty acid composition of PLs isolated from umbilical plasma and umbilical vessel walls. LA supplementation resulted in significantly higher levels of the sum of (n-6) long chain polyenes (LCPs) in umbilical plasma and venous vessel walls compared with the LL-control group. This increase was associated with lower (n-3) LCP levels. In the HL-control group the neonatal (n-3) LCP status was also lower as compared to the LL-control group. It is concluded that if the EFA status of newborns needs to be improved, fatty acids of both the (n-6) and (n-3) family have to be supplied.

In Chapter 8 the main findings and some methodological considerations of the studies in this thesis are discussed. Furthermore, the pros and cons of EFA supplementation during pregnancy is evaluated and some suggestions for future research are given.

# SAMENVATTING

---

Essentiële vetzuren ('essential fatty acids', EFAs) zijn belangrijke bouwstenen van alle celmembranen. Tijdens de zwangerschap is de behoefte van de foetus aan EFAs hoog omdat veel nieuw weefsel wordt gevormd. Biochemisch onderzoek suggereert dat de EFA status van gezonde pasgeborenen niet optimaal is en misschien zelfs wel onvoldoende (zie hoofdstuk 1). De in dit proefschrift beschreven onderzoeken zijn uitgevoerd om meer inzicht te krijgen in de relatie tussen de essentiële vetzuurstatus van het kind en die van de moeder. Dit is onderzocht bij normale zwangerschap en bij zwangerschapshypertensie. Bovendien is de essentiële vetzuursamenstelling van de voeding van vrouwen tijdens de zwangerschap bestudeerd.

Allereerst werd de EFA status van gezonde pasgeborenen vergeleken met die van hun moeders vlak na de bevalling. De EFA status werd vastgesteld door de vetzuursamenstelling van fosfolipiden ('phospholipids', PL) geïsoleerd uit arterieel en veneus vaatwandweefsel, erythrocyten en plasma van de navelstreng en uit veneus plasma en erythrocyten van de moeder te bepalen. De vetzuursamenstelling van niet geïnfarceerd placentaweefsel werd ook bepaald (Hoofdstuk 2). De PL van arterieel vaatwandweefsel (afvoerende vaten) bevatte minder vetzuren van de (n-6) familie en meer van de (n-9) familie dan veneus vaatwandweefsel (aanvoerende vaten). De relatieve hoeveelheden van de (n-6) en (n-3) vetzuren in arterieel navelstrengplasma waren lager dan in veneus navelstrengplasma. De aanwezigheid van relatief grote hoeveelheden Meadzuur, 20:3(n-9), wijst in de richting van een ongunstige EFA status. In de afvoerende vaten van de navelstreng was Meadzuur vijfmaal meer aanwezig dan in de aanvoerende vaten; in plasma en erythrocyten van de navelstreng was de hoeveelheid Meadzuur tweemaal zo hoog dan in plasma en erythrocyten van de moeder. De vetzuursamenstelling van placenta PL vertoonde over het algemeen een beeld vergelijkbaar met die in veneus navelstrengplasma PL. Deze resultaten bevestigen dat de biochemische EFA status van kinderen, geboren na een normale zwangerschap, niet optimaal lijkt te zijn. De significante correlaties tussen de EFAs van moeder en kind suggereren dat de EFA status van het kind afhankelijk is van de EFA samenstelling van de voeding van de moeder.

Wanneer de placentafunctie verminderd is kan de overdracht van voedingsstoffen van moeder naar kind onvoldoende zijn. Zo'n verminderde placentafunctie komt veel voor bij zwangerschapshypertensie. Welke gevolgen dit heeft voor de EFA status van het kind is onderzocht bij vrouwen en hun kinderen, waarvan de zwangerschap gecompliceerd werd door zwangerschapshypertensie (Hoofdstuk 3). De vetzuursamenstelling werd bepaald van PL, triglyceriden (TG) en cholesterolesters (CE), geïsoleerd uit veneus serum van de navelstreng en van de moeder. Relatieve hoeveelheden van linolzuur in serum PL en CE waren significant lager bij vrouwen

met zwangerschapshypertensie (n=13) dan bij vrouwen met een normale zwangerschap (n=15). De meeste andere (n-6) vetzuren in PL hadden de neiging hoger te zijn bij zwangerschapshypertensie ('pregnancy-induced hypertension', PIH). De totale som van de (n-3) vetzuren in serum PL was significant hoger in PIH, voornamelijk door clupanodonzuur, 22:5(n-3), en cervonzuur, 22:6(n-3). De totale som van de (n-7) en (n-9) vetzuren was ook significant hoger in PIH (PL en CE). Deze resultaten geven aanwijzingen voor een toegenomen onverzadiging in de serum PL van vrouwen met PIH. Dit zou de overdracht van langketen meervoudig onverzadigde vetzuren ('long chain polyenes', LCPs) over de placenta kunnen vergemakkelijken. Dientengevolge verschilde de EFA status van de pasgeborenen van moeders met PIH niet significant van die van moeders met een normale zwangerschap.

De veranderde EFA status van vrouwen met PIH op het moment van de bevalling kan theoretisch betekenen dat deze vetzuren een rol spelen in het ontstaan van PIH. De resultaten zijn echter gebaseerd op materiaal dat direct na de bevalling was verzameld. Op dat moment hadden de vrouwen al PIH en daarom kan geen uitspraak gedaan worden over een mogelijke oorzaak-effekt relatie. Om een antwoord te krijgen op de vraag of de gewijzigde EFA status een oorzaak of een gevolg is van PIH dient de EFA status van vrouwen tijdens de zwangerschap prospectief en longitudinaal te worden gevolgd, zowel tijdens normale zwangerschappen als bij PIH. In hoofdstuk 4 tot en met 6 wordt een dergelijk prospectief longitudinaal onderzoek beschreven. Bovendien is nagegaan hoe de relatie is tussen de EFA status van de moeder en de EFA samenstelling van hun voeding. Na de bevalling is ook de EFA status van het kind bepaald.

De nutriëntinneming van 176 vrouwen gedurende een normale zwangerschap is beschreven in hoofdstuk 4. Hierbij is vooral aandacht besteed aan de hoeveelheid en het soort vet dat werd geconsumeerd. De deelnemers vulde vóór 13 weken, en rond 22 en 32 weken van de zwangerschap een voedselfrequentielijst ('food frequency questionnaire', FFQ) in. Omstreeks de 22e week van de zwangerschap werd ook een dietary history (DH) uitgevoerd en een bloedmonster van de moeder verzameld. De inneming van totaal vet, verzadigd vet, enkelvoudig onverzadigd vet, meervoudig onverzadigd vet en linolzuur veranderde niet significant tijdens de zwangerschap. Minder dan 30% van de vrouwen voldeden aan de aanbevolen hoeveelheden voor hoeveelheid en soort voedingsvet. De inneming van linolzuur en meervoudig onverzadigd vet (% van totaal vet inneming) volgens de FFQ en de DH correleerde goed met de hoeveelheid van deze vetzuren in de plasma fosfolipiden. Dit onderzoek liet zien dat de hoeveelheid en soort vet in de voeding van zwangere vrouwen niet significant veranderen gedurende een normale zwangerschap. De individuele vetsamenstelling van de voeding lijkt ook constant tijdens de zwangerschap.

Hoofdstuk 5 rapporteert over het verloop van de EFA status van moeders tijdens een normale zwangerschap. Tevens is de relatie tussen de EFA status van de moeder en die van het kind op het moment van geboorte onderzocht. Honderdtien zwangere



vrouwen gaven vanaf de tiende week van de zwangerschap tot aan de bevalling regelmatig een bloedmonster. Na de bevalling werd een bloedmonster uit de navelstrengvene en van de moeder verzameld. Ongeveer een half jaar na de bevalling werd bij een aantal vrouwen nog een bloedmonster afgenomen. De hoeveelheid vetzuren in plasma PL werd zowel absoluut (mg/L) als relatief (% van totaal vetzuur) berekend. De totale hoeveelheid vetzuren steeg significant tijdens de zwangerschap. Dit beeld was vergelijkbaar voor de afzonderlijke vetzuren en vetzuurfamilies. De gemiddelde relatieve hoeveelheid linolzuur [(18:2(n-6))] veranderde niet significant tijdens de zwangerschap. De relatieve hoeveelheden arachidonzuur [20:4(n-6)], daarentegen, daalde significant. De cervonzuurstatus (22:6(n-3), CA) van de moeder steeg tot ongeveer de 18e week van de zwangerschap (mogelijk vanwege een mobilisatie van opgeslagen cervonzuur), om vervolgens gestadig af te nemen. Dit was geassocieerd met een toename in de cervonzuur deficiëntie index (22:5(n-6)/22:4(n-6), CADI) in het plasma van de moeder. De "totale" EFA status (ratio tussen  $[\sum(n-6)+\sum(n-3)]$  en  $[\sum(n-7)+\sum(n-9)]$ ) van de moeder daalde ook tijdens de zwangerschap. De waargenomen veranderingen in het verloop van de EFAs in het plasma van de moeder tijdens de zwangerschap kunnen normale fysiologische aanpassingen zijn. Echter, de continue toename van de CADI wijst in de richting van een verslechterde CA status van de moeder. Dit zou kunnen betekenen dat bij het huidige voedingspatroon, de moeder veel moeite heeft om tegemoet te komen aan de grote CA behoefte van de foetus. Dit wordt bevestigd door de significant hogere CADI waarde in het navelstrengplasma vergeleken met de waarde in het plasma van de moeder, zes maanden na de bevalling.

In hoofdstuk 6 is de EFA status van moeder en kind bij PIH vergeleken met die tijdens normale zwangerschap. Zwangere vrouwen, die gezond waren bij aanvang van het onderzoek, werden gevraagd een bloedmonster te geven vóór 16 weken, rond 22 en 32 weken van de zwangerschap en direct na de bevalling. Ook werd een bloedmonster uit de navelstreng en een stukje navelstreng verzameld. De vetzuursamenstelling van de fosfolipiden, geïsoleerd uit plasma en navelstrengweefsel, werd bepaald. De nutrienteninneming van de zwangere vrouwen werd geschat met behulp van voedselrequentievragenlijsten en de dietary history methode. De resultaten van een vrouw die PIH had gekregen werd vergeleken met de resultaten van drie gezonde zwangere vrouwen. Matching vond plaats op de parameters pariteit en bevallingscentrum. Tijdens de zwangerschap (16-32 weken) werden geen significante verschillen in de nutrienteninneming en de vetzuursamenstelling van het moederlijke plasma tussen de PIH groep (n=52) en de controle groep (n=156) waargenomen. Na de bevalling waren de relatieve hoeveelheden van 18:2(n-6) en 18:3(n-3) in het plasma van de moeder significant lager in de PIH dan in de normale groep ('normal pregnancy', NP). Dit was geassocieerd met significant hogere hoeveelheden van de (n-6) LCPs en cervonzuur (22:6(n-3), CA). Na 32 weken zwangerschap nam de CA status toe bij PIH, terwijl deze afnam bij NP. De hoeveelheden CA in navelstrengplasma waren significant hoger bij PIH dan in NP groep. Tussen de PIH en NP groep werden geen significante



verschillen gevonden in de vetzuursamenstelling van het navelstrengvaatweefsel. De resultaten tonen aan dat de veranderde EFA status bij PIH een laat fenomeen is en daarom hoogstwaarschijnlijk niet heeft bijgedragen aan het ontstaan van PIH. De resultaten geven ook aan dat de EFA status van het kind niet verslechtert ten gevolge van PIH.

Tenslotte is het effect van linolzuursuppletie (18:2(n-6), LA) tijdens de zwangerschap onderzocht op de EFA status van het kind en de resultaten zijn beschreven in hoofdstuk 7. Zwangere vrouwen (n=21) die minder dan 16 weken zwanger waren en een relatief lage LA status hadden werden gesupplementeerd met ongeveer 10 gram LA per dag vanaf de 20ste week van de zwangerschap tot aan de bevalling. Eén van de twee controle groepen bestond uit zwangere vrouwen met een vergelijkbare LA status aan het begin van het onderzoek (LL-controle groep, n=22); de andere controle groep bestond uit zwangere vrouwen met een habitueel hoge LA status (HL-controle groep, n=21). De EFA status van het kind werd vastgesteld middels het bepalen van de vetzuursamenstelling van fosfolipiden uit navelstrengplasma en -vaatwandweefsel. Het supplementeren van zwangere vrouwen met linolzuur resulteerde in significant hogere hoeveelheden van de (n-6) LCPs in navelstrengplasma en veneus vaatwandweefsel in vergelijking met de LL-controle groep. Deze toename was geassocieerd met lagere hoeveelheden van de (n-3) LCPs. De gemiddelde hoeveelheid (n-3) LCPs in het navelstrengplasma en het -vaatwandweefsel van de HL-controle groep was ook significant lager dan in de LL-controle groep. Mocht het wenselijk worden geacht de EFA status van pasgeborenen te verbeteren, dan moeten zowel vetzuren van de (n-6) als de (n-3) familie worden gesupplementeerd.

Hoofdstuk 8 bevat de discussie van de belangrijkste resultaten die in dit proefschrift beschreven zijn, samen met een bespreking van een aantal methodologische overwegingen.