

Cardiovascular disease risk in women with a history of preeclampsia

Citation for published version (APA):

Breetveld, N. (2020). *Cardiovascular disease risk in women with a history of preeclampsia*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20200909nb>

Document status and date:

Published: 01/01/2020

DOI:

[10.26481/dis.20200909nb](https://doi.org/10.26481/dis.20200909nb)

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

Take down policy

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.



Samenvatting

Deze thesis beschrijft de hart- en vaatfunctie bij vrouwen tijdens en na een doorgemaakte pre-eclampsie en de relatie met het verhoogde risico op hart- en vaatziekten (HVZ) later in het leven.

In **Hoofdstuk 1** wordt een algemene introductie gegeven met de doelstellingen van dit proefschrift.

In **Hoofdstuk 2** wordt de grootte en het beloop van verandering in de systolische hartfunctie tijdens de zwangerschap beschreven. Aan de hand van een meta-analyse en systemisch methodologische beoordeling hebben we alle studies bestudeerd, die de systolische functie bij normotensieve zwangere vrouwen hebben weergegeven en deze vergeleken met vrouwen met een hypertensieve zwangerschap. Tijdens gezonde zwangerschappen stijgt het eind-systolisch volume van de linkerkamer en de ejectiefractie van de linkerkamer met 18% en 4% respectievelijk, terwijl tijdens hypertensieve zwangerschappen het eind-systolisch volume van de linkerkamer met 50% meer toeneemt en de ejectiefractie van de linkerkamer met 10% daalt ten opzichte van een normotensieve zwangerschap.

In **Hoofdstuk 3** worden de voorspelde 10- en 30-jaar risicoscores voor hart- en vaatziekten in voormalige pre-eclampsie vrouwen beschreven, 5-10 jaar na de zwangerschap in vergelijking met vrouwen die een gezonde zwangerschap hebben gehad. Deze risicoscore is berekend aan de hand van de Framingham Risico Score. Voormalige pre-eclamptische vrouwen hebben als groep een vergelijkbaar berekende risicoscore, vergeleken met de controle groep, in tegenstelling tot eerder geobserveerde getallen in observationele studies. Dit roept de vraag op of de huidige risico-modellen voor het ontwikkelen van hart- en vaatziekten geschikt zijn voor deze specifieke jonge vrouwen. Wel blijkt dat voormalig pre-eclamptische vrouwen met hoge bloeddruk een tweevoudig verhoogd voorspeld risico hebben op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten in de komende 10-30 jaar ten opzichte van voormalig pre-eclamptische vrouwen zonder hoge bloeddruk: de 10- en 30-jaar HVZ mediane risico scores, gebaseerd op de lipidenwaarden van de vrouwen, waren achtereenvolgens 3.1% versus 1.5% en 19.0% versus 8.0%.

In **Hoofdstuk 4** wordt middels een prospectief cohort onderzoek de prevalentie aangetoond van asymptomatische structurele hartveranderingen (hartfalen stadium B) bij voormalige pre-eclamptische vrouwen, 1 en 4 jaar na de bevalling. Bij deze vrouwen observeerden we een prevalentie van 23% van hartfalen stadium B op beide meetmomenten. Dit suggereert een persisterende cardiale dysfunctie, maar op individueel niveau is er een verschuiving in vrouwen die herstellen van deze aandoening tussen de twee tijdstippen (meer dan 60%) en vrouwen die hartfalen stadium B alsnog ontwikkelden (ongeveer 20%). Bovendien was de prevalentie van ofwel diastolische of systolische dysfunctie verschillend op beide tijdstippen en blijkt de concentrische vormverandering van het hart de meest voorkomende vorm van hartfalen stadium B, 4 jaar na de bevalling.

In **Hoofdstuk 5** wordt de associatie tussen zowel hartfalen stadium B en endotheeldysfunctie bij voormalige pre-eclamptische vrouwen beschreven. In deze cross-sectionele studie wordt aangetoond dat voormalig pre-eclamptische vrouwen een acht keer hogere prevalentie van hartfalen stadium A hadden (risicofactoren voor hartfalen) en een drie keer hoger voorkomen van hartfalen stadium B in vergelijking met vrouwen die een gezonde zwangerschap hebben gehad. Bovendien hadden voormalige pre-eclamptische vrouwen 4 jaar na de bevalling, een slechtere endotheelfunctie, gemeten met de zogenaamde “flow mediated dilation technique” in vergelijking met de controle groep die enkel normotensieve zwangerschappen heeft doorgemaakt. In tegenstelling tot onze verwachtingen werd er geen relatie gevonden tussen hartfalen stadium A of hartfalen stadium B met endotheeldysfunctie, bepaald in de arm slagader.

In **Hoofdstuk 6** wordt de associatie tussen concentrische vormverandering van het hart en plasmavolume, een maat die met name de aderlijke reserves van de bloedsomloop weerspiegelt, bij voormalige pre-eclampsie vrouwen beschreven. In dit longitudinaal cohort onderzoek zagen we dat 18% van de voormalige pre-eclamptische vrouwen concentrische vormveranderingen van het hart hebben, een paar jaar na de zwangerschap. Ook wordt in deze studie aangetoond, dat vrouwen met concentrische vormverandering van het hart vastgesteld op 4.8 jaar na de bevalling, vaker een gering plasmavolume hebben 0.8 jaar na de probleemvolle zwangerschap. Middels een gecorrigeerde multivariabele analyse hebben we aangetoond, dat een gering circulerend volume 0.8 jaar na de bevalling onafhankelijk geassocieerd is met latere concentrische vormverandering van het hart, 4.8 jaar na de probleemvolle zwangerschap. Bovendien is elke toename in mmHg in drukbelasting ook geassocieerd met meer kans op het ontwikkelen van concentrische vormverandering van het hart in de jaren na de bevalling en daarmee ook de kans met hartfalen stadium B (OR 1.15, 95% CI 0.99-1.35, OR 1.24, 95% CI 0.98-1.58 en OR 1.20, 95% CI 0.98-1.47, respectievelijk).

In **Hoofdstuk 7** worden de resultaten uit dit proefschrift bediscussieerd en wordt er een uiteenzetting gegeven van de huidige literatuur omtrent hart- en vaatfunctie bij vrouwen met een doorgemaakte pre-eclampsie.

Samengevat leggen onze bevindingen de nadruk op de cardiovasculaire complicaties tijdens en na een zwangerschap gecompliceerd door pre-eclampsie. De studies in dit proefschrift leveren bewijs voor een hoge prevalentie van hartfalen stadium B en risicofactoren voor hart- en vaatziekten bij voormalige pre-eclamptische vrouwen in het eerste decennium na de zwangerschap. Daarnaast toonden we aan dat in deze populatie een gering plasmavolume (volume aanbod) en hoge bloeddruk (drukbelasting aan het hart) geassocieerd zijn met hartfalen stadium B. Dit manuscript toont het belang aan van herhaaldelijke cardiovasculaire evaluatie met speciale aandacht voor bloeddruk en echocardiografie. Gezien de verschuiving in risicofactoren en cardiale fenotype is van belang dat deze risico beoordeling niet eenmalig plaatsvindt, maar herhaald zou moeten worden.



<http://hdl.handle.net/###>

Summary

This thesis provides insight in cardiovascular (CV) function during and after preeclamptic pregnancies and the increased risk for remote CV disease (CVD) later in life in these women.

Chapter 1 presents a general introduction with the objectives of this thesis.

Chapter 2 presents insight in the magnitude and course of change in systolic cardiac function during pregnancy. The course of change is assessed through meta-analysis and systematic review where we reviewed all studies on systolic function in normotensive pregnant women and women with a pregnancy complicated by a hypertensive disorder. During normotensive pregnancies, there is a significant rise in left ventricular end systolic volume and left ventricular ejection fraction (18% and 4%, respectively), while during hypertensive pregnancies left ventricular end systolic volume increases more with 50% and left ventricular ejection fraction decreases with 10% compared with a normotensive pregnancy.

Chapter 3 describes the predicted 10- and 30-year risk scores for CVD in former preeclamptic women, 5-10 years after their pregnancy compared with healthy parous controls. CVD risk is calculated based on the Framingham Risk Score. Formerly preeclamptic women, as a group, had a comparable risk score compared to the control group in contrast to earlier observed numbers in observational studies. This raises the question if the current risk models for the development of cardiovascular disease are suitable for these specific young women. However, hypertensive former preeclamptic women have a twofold increased risk of developing CVD risk in the next 10-30 years compared to formerly preeclamptic women without hypertension: 10- and 30-year CVD median risks weighing subjects' lipids were 3.1% versus 1.5% and 19.0% versus 8.0%, respectively.

Chapter 4 describes the prevalence of asymptomatic structural heart alterations (heart failure stage B) in former preeclamptic women at 1 and 4 years postpartum, in a prospective cohort study. We observed a prevalence of 23% of heart failure stage B at both timepoints in these women. This suggests a persistent cardiac function, however, at an individual level, there is a shift in women who are recovering of this disease between the two timepoints (more than 60%) and women who developed heart failure stage B (about 20%). Moreover, the prevalence of either diastolic or systolic dysfunction were different at both timepoints, where concentric remodeling was the most prevalent form of heart failure stage B at 4 years postpartum.

Chapter 5 describes the association with both heart failure stage B and endothelial dysfunction in former pre-eclamptic women. We showed in this cross-sectional cohort study that formerly preeclamptic women had an eight-fold higher prevalence of heart failure stage A (risk factors for heart failure) and a three-fold higher prevalence of heart failure stage B compared to healthy parous controls. Furthermore, at 4 years postpartum, formerly preeclamptic women had a lower endothelial function measured with the "flow-mediated dilation technique" compared to the control group who experienced only

normotensive pregnancies. In contrast to our expectations, no association was found between the prevalence of heart failure stage A or heart failure stage B and endothelial dysfunction measured with flow mediated dilation measured at brachial artery level.

Chapter 6 describes the association between concentric remodeling and plasma volume, a measurement which reflects in particular the venous reserves of the blood circulatory system, in former pre-eclamptic women. We observed in this longitudinal cohort study that 18% of former preeclamptic women have concentric remodeling a few years after pregnancy. Moreover, we showed that women with concentric remodeling 4.8 years postpartum more often have a low plasma volume 0.8 years after their complicated pregnancy. An adjusted multivariable analysis shows that a low plasma volume 0.8 years postpartum was independently associated with later concentric remodeling at 4.8 years postpartum. Moreover, each mmHg rise in arterial blood pressure (systolic, diastolic and mean arterial pressure) is also associated with more risk of developing concentric remodeling in the years postpartum and with it heart failure stage B (OR 1.15, 95% CI 0.99-1.35, OR 1.24, 95% CI 0.98-1.58 and OR 1.20, 95% CI 0.98-1.47, respectively).

Chapter 7 elaborates on the findings of this manuscript and gives an explanation of the currently available literature on CV function in formerly preeclamptic women

In summary, our findings underline the cardiovascular complications during and after a preeclamptic pregnancy. The studies in this thesis provides evidence for a high prevalence of heart failure stage B and CV risk factors in former preeclamptic patients in the first decade after pregnancy. Moreover, we show that these women have a diminished plasma volume (volume load) and high pressure load which are associated with heart failure stage B. It is important that former preeclamptic women undergo a CV screening and follow-up, with a special focus on blood pressure and echocardiography. As the prevalence of CV risk factors and cardiac phenotype change postpartum, these risk assessments should not only be offered once but repeated follow-up after a few years is necessary.