

ONDERZOEK

Meer atherosclerose op 30-jarige leeftijd als ouders tijdens de zwangerschap rookten

Caroline C. Geerts, Michiel L. Bots, Diederick E. Grobbee en Cuno S.P.M. Uiterwaal

- DOEL** Onderzoek naar het verband tussen blootstelling van kinderen aan tabaksrook in het gezin, vooral tijdens de zwangerschap, en vasculaire schade op jongvolwassen leeftijd.
- OPZET** Cohortonderzoek onder jongeren geboren tussen 1970 en 1973 in de regio Utrecht.
- METHODEN** Bij 732 deelnemers met geregistreerde geboortegegevens werd in 1999 en 2000 met echografie de intima-media-dikte gemeten van de A. carotis communis. Rookgedrag in het gezin werd vastgesteld met gestandaardiseerde vragenlijsten.
- RESULTATEN** Kinderen van moeders die rookten in de zwangerschap (29%) hadden een 13,4 μm dikkere intima-media (95%-BI: 5,5-21,3) dan kinderen van moeders die niet rookten tijdens de zwangerschap. Dit verschil betrof 2,7% van de vaatwanddikte. Dit kon niet worden verklaard door leeftijd, geslacht, BMI, polsdruk en ldl-cholesterol (verschil na correctie: 9,4 μm ; 95%-BI: 1,9-16,3), of door huidig rookgedrag van de ouders (10,6 μm ; 95%-BI: 0,4-20,8), huidig rookgedrag en pakjaren van het kind (11,5 μm ; 95%-BI: 3,5-19,4) of sociaaleconomische status van de ouders (13,0 μm ; 95%-BI: 5,0-21,1). Vergeleken met kinderen van niet-rokers hadden jongeren een dikkere intima-media als alleen de vader rookte in de zwangerschap, een nog dikkere intima-media als alleen de moeder rookte en de dikste intima-media als beide ouders rookten tijdens de zwangerschap (lineaire trend: $p = 0,001$). Bij kinderen van moeders die een bovengemiddeld aantal sigaretten rookten tijdens de zwangerschap was de intima-media dikker dan bij kinderen van wie de moeders minder of geen sigaretten rookten (lineaire trend: $p < 0,0001$).
- CONCLUSIE** Roken binnen het gezin veroorzaakt vaatwandschade bij kinderen, een effect dat mogelijk al tijdens de zwangerschap begint.

Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd in Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology (2008;28:2296-302) met als titel 'Parental smoking and vascular damage in young adult offspring: is early life exposure critical? The atherosclerosis risk in young adults study.'
Afgedrukt met toestemming.

Universitair Medisch Centrum Utrecht,
Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen
en Eerstelijns Geneeskunde, Utrecht.
Drs. C.C. Geerts, arts; dr. M.L. Bots,
prof.dr. D.E. Grobbee en dr. C.S.P.M. Uiterwaal,
artsen-epidemiologen.
Contactpersoon: dr. C.S.P.M. Uiterwaal
(c.s.p.m.uiterwaal@umcutrecht.nl).

De prevalentie van roken in gezinnen is in veel westerse landen hoog, zelfs tijdens de zwangerschap. In de VS rookt gemiddeld 10% van de zwangere vrouwen.¹ Roken in de zwangerschap staat al vele decennia in de belangstelling van onderzoekers vanwege al dan niet blijvende schadelijke effecten op het nageslacht. Een van de bekendste effecten is interferentie met de groei van de foetus, resulterend in een verlaagd geboortegewicht.²

Omdat roken een van de belangrijkste risicofactoren voor hart- en vaatziekten is, groeit ook de belangstelling voor het effect van roken tijdens de zwangerschap op het vaatstelsel. Obductiestudies bij jongeren laten een verband zien tussen roken en voorstadia van atherosclerose in de aorta en kransslagaders.^{3,4} Onderzoek met niet-invasieve echografie bevestigt dat blootstelling van adolescenten en jongvolwassenen aan tabaksrook schadelijk is voor hart- en bloedvaten.⁵⁻⁸

Het is onvoldoende bekend of roken in de zwangerschap vaatschade bij het kind veroorzaakt via klassieke risicofactoren voor hart- en vaatziekten of via directere invloeden op de vaatwand. Diverse studies, maar niet alle,⁹ laten een verband zien tussen roken in de zwangerschap en een hogere bloeddruk, een hogere serumcholesterolconcentratie en overgewicht van het kind.¹⁰⁻¹⁷ Directe effecten zijn moeilijker te bestuderen, maar roken tijdens

de zwangerschap – zowel actief als passief – richt schade aan in de placenta,¹⁸ en er zijn dierexperimentele aanwijzingen voor schade aan gladde spiercellen als component van de vaatwand.¹⁹ Het is niet duidelijk of roken een geleidelijk cumulatief effect heeft op het vaatstelsel of dat er specifieke perioden van toegenomen gevoeligheid zijn, vooral de zwangerschap en jonge kinderleeftijd.

In een cohort van kinderen die rond 1970 waren geboren en rond 2000 werden onderzocht, wilden wij nagaan of foetale blootstelling aan tabaksrook kan leiden tot vaatwandschade op jongvolwassen leeftijd.

PATIËNTEN EN METHODEN

Het 'Atherosclerosis risk in young adults'(ARYA)-onderzoek is een cohortstudie van personen die tussen 1970 en 1973 in Utrecht en omgeving geboren zijn. De details van de studie zijn elders beschreven;²⁰ hieronder volgen de belangrijkste kenmerken.

PATIËNTEN

Jonge volwassenen werden in de periode 1999-2000 geselecteerd via dossiers van schoolartsen en consultatiebureaus (n = 15.592) die beschikbaar waren bij de afdeling Jeugdgezondheidszorg van de Utrechtse GG&GD. Vanwege de oorspronkelijke vraagstellingen werden alleen personen met een gedocumenteerd geboortegewicht en tenminste 1 bloeddrukmeting op de schoolleeftijd (n = 4208; 26,9%) schriftelijk voor deelname uitgenodigd via het laatste bekende adres in het schoolartsendossier. Dit leverde bij 52,1% geen reactie op, 17,3% had een onbekend adres en 12,5% wilde niet deelnemen aan het onderzoek. Vanwege zwangerschap werden 14 vrouwen uitgesloten van deelname. Uiteindelijk brachten 750 jonge volwassenen tussen oktober 1999 en december 2000 tweemaal binnen 3 weken een bezoek aan onze polikliniek. Bij 732 volwassenen was het rookgedrag van hun ouders bekend; zij namen deel aan het onderzoek.

Het ARYA-onderzoek werd goedgekeurd door de medisch-ethische toetsingscommissie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Alle deelnemers gaven schriftelijk toestemming voor deelname.

METHODEN

Bij de deelnemers werd een cardiovasculair risicoprofiel bepaald. De bloeddruk werd 2 keer per bezoek gemeten met een automatische bloeddrukmeter (Dinamap; Critikon Corporation, Tampa, FL, VS); de gemiddelde bloeddrukniveaus werden uit alle 4 metingen berekend. Bij de metingen van gewicht en lengte droegen de deelnemers binnenkleding zonder schoenen. Via vragenlijsten werd onder andere geïnformeerd naar het rookgedrag van de deelnemer en naar dat van de ouders tijdens de zwanger-

schap en ten tijde van het onderzoek. Tevens werd gevraagd naar het opleidingsniveau van de vader, gedefinieerd als diens hoogste opleiding (1: geen opleiding of basisschool; 2: middelbare school; 3: voortgezet onderwijs), als maat voor de sociaaleconomische status.

De gezamenlijke dikte van de tunica intima en tunica media van de A. carotis communis ('carotid intima-media thickness'; CIMT) links en rechts werd gemeten met echografie, volgens een eerder beschreven procedure.²⁰ De CIMT werd vanuit 8 verschillende hoeken gemeten (4 links en 4 rechts) over 1 cm van de bifurcatie van de A. carotis, waarna het gemiddelde werd berekend voor gebruik in de analyse.

DATA-ANALYSE

Wij beschreven risicofactoren voor hart- en vaatziekten bij ARYA-deelnemers eerst op basis van het rookgedrag van ouders tijdens de zwangerschap, om zicht op mogelijke versturende variabelen ('confounders') te krijgen. Vervolgens gebruikten wij lineaire-regressietechnieken om na te gaan of blootstelling aan rook tijdens de zwangerschap verband hield met de CIMT van de deelnemers en om te corrigeren voor mogelijke confounders van dat verband.⁷ Alle analyses werden uitgevoerd met het Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versie 14.0 voor Windows. Een p-waarde < 0,05 werd beschouwd als statistisch significant.

RESULTATEN

De tabel laat zien dat 29% van de moeders rookte tijdens de zwangerschap en dat zij 30 jaar later (rond 2000) bijna allemaal nog steeds rookten. Als de moeder rookte tijdens de zwangerschap, deed de vader dat meestal ook. Kinderen van moeders die rookten tijdens de zwangerschap waren lichter en korter bij de geboorte, waren zwaarder op jongvolwassen leeftijd en rookten zelf vaker. Van de vaders rookte 68% tijdens de zwangerschap rond 1970.²¹

Figuur 1 toont dat jongvolwassenen van wie de moeders tijdens de zwangerschap rookten, een dikkere vaatwand hadden (verschil in CIMT: 13,4 µm; 95%-BI: 5,5-21,3) dan jongvolwassenen van wie de moeders dat niet deden. Correcties voor de risicofactoren leeftijd, geslacht, BMI, ldl-cholesterol en polsdruk, voor huidig rookgedrag van moeders en vaders, voor huidig rookgedrag en pakjaren van de deelnemers zelf en voor sociaaleconomische status van de ouders hadden daar nauwelijks invloed op. Jongvolwassen kinderen van 148 moeders die tijdens de zwangerschap niet rookten, maar rond 2000 wel, hadden geen dikkere intima-media (2,1 µm; 95%-BI: -7,3-11,6) dan jongvolwassen kinderen van 369 moeders die noch tijdens de zwangerschap, noch tijdens het onderzoek in

TABEL Kenmerken van de deelnemers en van hun ouders bij het 'Atherosclerosis risk in young adults' (ARYA)-onderzoek naar blootstelling van kinderen aan tabaksrook in het gezin en vasculaire schade op jongvolwassen leeftijd, onderverdeeld naar rookgedrag van de moeder tijdens de zwangerschap^{21*}

	roken van de moeder tijdens de zwangerschap		p-waarde†
	nee (n = 517)	ja (n = 215)	
moeders			
leeftijd tijdens zwangerschap, in jaren	27,7 (0,2)	25,7 (0,4)	< 0,0001
huidig roken, in %	28,6	96,7	< 0,0001
vaders, in %			
roken tijdens de zwangerschap	61,1	83,7	< 0,0001
huidig roken	63,5	80,0	< 0,0001
sociaaleconomische status			0,57
1. geen opleiding of basisschool	14,6	16,3	
2. middelbare school	39,3	41,8	
3. voortgezet onderwijs	46,1	41,8	
kinderen bij geboorte			
geboortegewicht, in g	3472,1 (22,8)	3290,2 (40,4)	< 0,0001
lengte, in cm	51,0 (0,1)	50,2 (0,2)	< 0,0001
kinderen op volwassen leeftijd			
leeftijd, in jaren	28,3 (0,04)	28,5 (0,06)	0,04
aantal mannen, in %	47,6	43,3	0,29
gewicht, in kg	76,4 (0,7)	78,2 (1,1)	0,10
lengte, in cm	177,1 (0,4)	175,3 (0,6)	0,02
BMI, in kg/m ²	24,3 (0,2)	25,4 (0,3)	0,004
systolische bloeddruk, in mmHg	125,3 (0,6)	125,0 (0,9)	0,75
diastolische bloeddruk, in mmHg	72,0 (0,4)	71,6 (0,6)	0,60
polsdruk, in mmHg	53,4 (0,4)	53,4 (0,7)	0,98
huidig roken, in %	27,9	38,1	0,006
CIMT, in µm	482,8 (2,1)	496,2 (3,6)	0,001

CIMT = intima-mediadikte van de A. carotis communis.

*Weergegeven als gemiddelden (SEM), tenzij anders aangegeven.

†Waarden van p verkregen uit t-toets voor continue, en χ^2 -toets voor proportionele gegevens; significante waarden zijn rood gedrukt.

2000 rookten. Echter, jongvolwassen kinderen van 208 moeders die zowel tijdens de zwangerschap als in 2000 rookten, hadden een dikkere intima-media (13,9 µm; 95%-BI: 5,5-22,3) dan de kinderen van de 369 moeders die helemaal niet rookten.

Figuur 2a laat zien dat het voor de CIMT uitmaakte of minstens een van beide ouders (72%) of beide ouders (> 50%) rookten in de zwangerschap. Vergeleken met kinderen van wie beide ouders niet rookten in deze periode (n = 197; 28%), hadden kinderen van wie alleen de moeder rookte een dikkere intima-media (n = 34; 5%), maar kinderen hadden de dikste intima-media als beide ouders rookten tijdens de zwangerschap (n = 174; 24%). Figuur

2b laat zien dat als ouders meer rookten in de zwangerschap de nakomelingen ook een dikkere intima-media hadden.

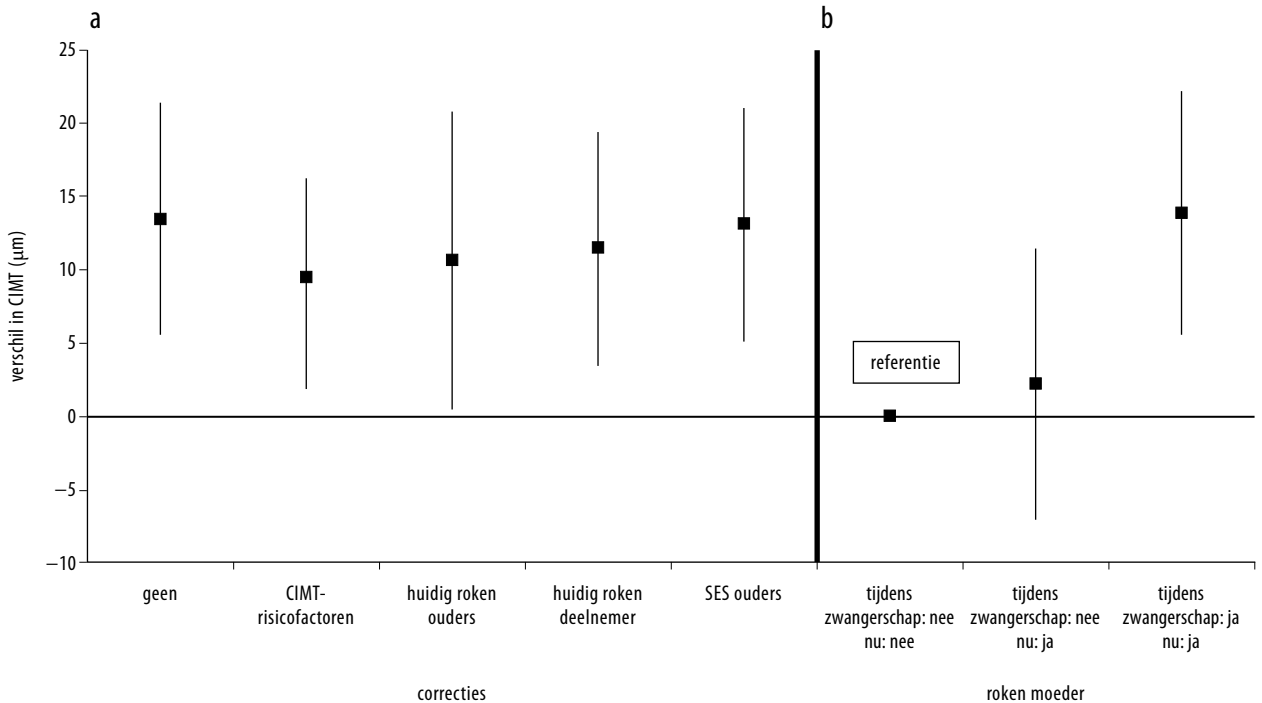
BESCHOUWING

Dit onderzoek laat zien dat blootstelling aan roken van ouders tijdens de zwangerschap zou kunnen leiden tot vaatschade bij hun kinderen op jongvolwassen leeftijd. Een belangrijke vraag is of kenmerken van ons onderzoek de resultaten vertekend zouden kunnen hebben. Ten eerste was er non-respons, vooral omdat wij voor rekrutering waren aangewezen op schoolartsendossiers die ongeveer 15 jaar geleden voor het laatst waren geactualiseerd. Het lijkt echter onwaarschijnlijk dat de non-respons zou zijn gebaseerd op specifieke verbanden tussen rookgedrag van ouders en de CIMT van hun kinderen. Ten tweede zijn de gegevens over roken van ouders tijdens de zwangerschap 30 jaar na dato verkregen. De resultaten zouden hierdoor alleen vertekend kunnen zijn als ouders zich deze gegevens zouden herinneren afhankelijk van het risicoprofiel van hun kind. Dit is echter zeer onwaarschijnlijk, en de fouten die mogelijk zijn opgetreden op basis van gebrekkige herinneringen zullen over de groep gelijk verdeeld zijn.

Het rookgedrag van ouders rond 2000 kan een rol hebben gespeeld in de rapportage van rookgedrag tijdens de zwangerschap, maar de duidelijke replicatie van het alom bekende verband tussen roken van moeders tijdens de zwangerschap en een lager geboortegewicht pleit daartegen. In onze cohort bleek dat maar liefst 29% van de vrouwen en bijna 70% van de mannen rookte tijdens de zwangerschap. Dit wordt waarschijnlijk mede verklaard doordat de sociale druk om het roken te staken veel lager was rond 1970. Vrouwen die alleen rookten in de zwangerschap en niet buiten die periode waren er, zoals verwacht, niet.

Wat betreft de relatie tussen roken tijdens de zwangerschap en de CIMT bij het kind had geen van de correcties voor confounding grote invloed. Tevens is van belang dat in onze analyse de relatie tussen roken in de zwangerschap en de CIMT bij kinderen niet leek af te hangen van het huidige rookgedrag van de ouders of dat van de kinderen zelf.

De dosis-responsrelatie tussen roken in de zwangerschap, zowel qua aantal rokende ouders als qua aantal gerookte sigaretten, en de CIMT van kinderen pleit naar onze mening voor de validiteit van de bevinding. Zowel actief roken van de moeder als passieve blootstelling door roken van de vader leek effect te hebben op de vaatwand van het kind. Het blijft echter een uitdaging om een causaal verband aan te tonen, vooral omdat het gaat om een determinant – roken tijdens de zwangerschap – waarvan



FIGUUR 1 (a) Gemiddeld verschil (met 95%-BI) in intima-mediadikte van de A. carotis communis (CIMT) tussen jongvolwassen deelnemers aan het 'Atherosclerosis risk in young adults' (ARYA)-onderzoek van wie de moeders tijdens de zwangerschap rookten en deelnemers van wie de moeders dat niet deden, met correctie voor verschillende factoren. De CIMT-risicofactoren waren: leeftijd, geslacht, BMI, ldl-cholesterol en polsdruk. (SES = sociaaleconomische status.) (b) verschil in gemiddelde CIMT naar combinaties van roken van de moeder nu en tijdens de zwangerschap, waarbij de categorie 'niet roken nu en tijdens de zwangerschap' als referentiecategorie diende.²¹

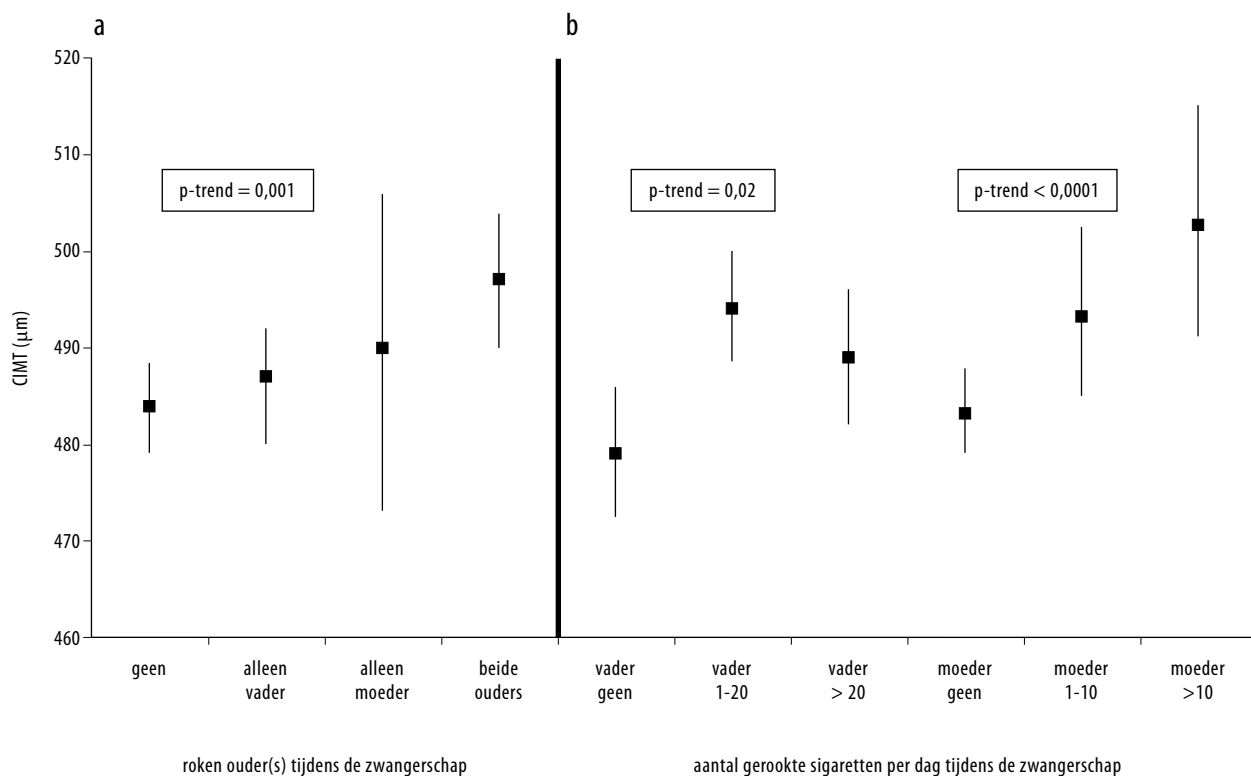
pas 30 jaar later het effect wordt gemeten; er zou residuele confounding kunnen zijn opgetreden. Echter, onze bevindingen worden gesterkt door de gevonden dosis-responsrelatie.

LEERPUNTEN

- Roken binnen het gezin geeft vaatschade bij het opgroeiende kind.
- Deze schade lijkt al te beginnen tijdens de zwangerschap.
- Bij 30-jarige volwassenen was de intima-media van de A. carotis communis dikker als de vader rookte, nog dikker als de moeder rookte en het dikst als beide ouders rookten tijdens de zwangerschap.
- Dit verschil kon niet verklaard worden door leeftijd, geslacht, BMI, polsdruk, ldl-cholesterol, huidig rookgedrag en pakjaren van het kind, of door huidig rookgedrag of sociaaleconomische status van de ouders.
- Hoe meer sigaretten de moeder tijdens de zwangerschap rookte, hoe dikker de intima-media van de kinderen op 30-jarige leeftijd was.

Verder was het effect van roken tijdens de zwangerschap sterker als de moeder rookte en het sterkst als beide ouders rookten. Hierdoor lijkt het minder waarschijnlijk dat er zogeheten 'common confounding' is opgetreden; dat wil zeggen dat het verband tussen het roken van de ouders en de CIMT bij het kind verklaard wordt door het delen van dezelfde sociale omgeving van beide ouders, waarbij die omgeving op zichzelf in verband zou staan met de CIMT bij het kind.^{9,22} Wel is het zo dat het vinden van verbanden bij zowel de moeders als de vaders deels verklaard kan worden door concordant rookgedrag tijdens de zwangerschap (> 50%).

Een verdikte intima-media is op middelbare leeftijd een risico-indicator van manifeste hartziekte.²³ Wij nemen in dit onderzoek aan dat dit ook op jongvolwassen leeftijd al geldt. Vanuit etiologisch en preventief oogpunt is kennis over schade aan de vaatwand door blootstelling aan tabaksrook tijdens de zwangerschap belangrijk. Gelukkig is ten opzichte van de jaren zeventig van de vorige eeuw het roken tijdens de zwangerschap duidelijk verminderd. Toch zagen wij in de beschrijving van een recente vergelijkbare Nederlandse geboortecohort dat nog altijd 4-5%



FIGUUR 2 Gemiddelde intima-mediadikte van de A. carotis communis (CIMT) (met 95%-BI) van de jongvolwassen deelnemers aan het 'Atherosclerosis risk in young adults'(ARYA)-onderzoek, (a) naar blootstelling aan tabaksrook door roken van één of beide ouders tijdens de zwangerschap en (b) naar aantallen sigaretten die per dag werden gerookt door de vader en moeder tijdens de zwangerschap.²¹

van de vrouwen op zijn minst tijdens een deel van de zwangerschap rookt.²⁴ Overigens is dat percentage in bijvoorbeeld sommige gebieden van de VS veel hoger.¹

CONCLUSIE

Ons onderzoek toont aan dat blootstelling van ongeborenen aan tabaksrook hun risico op hart- en vaatziekten verhoogt. Dat is van belang omdat er nog steeds gerookt wordt in de zwangerschap, maar ook omdat hart- en vaatziekten zo'n belangrijke oorzaak van ziekte en sterfte vormen. Er zijn vele schadelijke effecten van roken, zowel voor ouders als voor kinderen; die gevolgen kan men als argument gebruiken om roken in het algemeen te ont-raden.

Onze bevindingen geven duidelijk aan dat roken in gezinnen schadelijk is voor de bloedvaten van opgroei-

ende kinderen. Andere onderzoeksresultaten bevestigen dat.^{6,8,25} De zwangerschap lijkt een kritieke periode te zijn als het gaat om schade door roken, ook al dient die bevinding in verder onderzoek getoetst te worden. Vooralnog concluderen wij dat onze onderzoeksuitkomst een extra argument vormt om blootstelling aan tabaksrook in de zwangerschap verder terug te dringen.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: 2 subsidies van ZonMw (nr. 2100.0008 en nr. 2100.0042).

Aanvaard op 25 maart 2009

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2009;153:A280

➤ [Meer op www.ntvg.nl/onderzoek](http://www.ntvg.nl/onderzoek)

LITERATUUR

- 1 Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ, Sutton PD, Menacker F. Births: preliminary data for 2004. *Natl Vital Stat Rep.* 2005;54:1-17.
- 2 Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 1987;65:663-737.
- 3 Matturri L, Ottaviani G, Corti G, Lavezzi AM. Pathogenesis of early atherosclerotic lesions in infants. *Pathol Res Pract.* 2004;200:403-10.
- 4 Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *The Bogalusa Heart Study.* *N Engl J Med.* 1998;338:1650-6.
- 5 Freund KM, Belanger AJ, D'Agostino RB, Kannel WB. The health risks of smoking. *The Framingham Study: 34 years of follow-up.* *Ann Epidemiol.* 1993;3:417-24.
- 6 Mack WJ, Islam T, Lee Z, Selzer RH, Hodis HN. Environmental tobacco smoke and carotid arterial stiffness. *Prev Med.* 2003;37:148-54.
- 7 Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Grobbee DE, Bots ML. Cardiovascular risk factors and increased carotid intima-media thickness in healthy young adults: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) Study. *Arch Intern Med.* 2003;163:1787-92.
- 8 Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Mäki-Torkko N, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA.* 2003;290:2277-83.
- 9 Brion MJ, Leary SD, Smith GD, Ness AR. Similar associations of parental prenatal smoking suggest child blood pressure is not influenced by intrauterine effects. *Hypertension.* 2007;49:1422-8.
- 10 Jaddoe VW, de Ridder MA, van den Elzen AP, Hofman A, Uiterwaal CS, Witteman JC. Maternal smoking in pregnancy is associated with cholesterol development in the offspring: a 27-years follow-up study. *Atherosclerosis.* 2008;196:42-8.
- 11 Geerts CC, Grobbee DE, van der Ent CK, de Jong BM, van der Zalm MM, van Putte-Katier N, et al. Tobacco smoke exposure of pregnant mothers and blood pressure in their newborns: results from the wheezing illnesses study Leidsche Rijn birth cohort. *Hypertension.* 2007;50:572-8.
- 12 Lawlor DA, Najman JM, Sterne J, Williams GM, Ebrahim S, Davey Smith G. Associations of parental, birth, and early life characteristics with systolic blood pressure at 5 years of age: findings from the Mater-University study of pregnancy and its outcomes. *Circulation.* 2004;110:2417-23.
- 13 Morley R, Leeson Payne C, Lister G, Lucas A. Maternal smoking and blood pressure in 7.5 to 8 year old offspring. *Arch Dis Child.* 1995;72:120-4.
- 14 Oken E, Huh SY, Taveras EM, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Associations of maternal prenatal smoking with child adiposity and blood pressure. *Obes Res.* 2005;13:2021-8.
- 15 Al Mamun A, Lawlor DA, Alati R, O'Callaghan MJ, Williams GM, Najman JM. Does maternal smoking during pregnancy have a direct effect on future offspring obesity? Evidence from a prospective birth cohort study. *Am J Epidemiol.* 2006;164:317-25.
- 16 Chen A, Pennell ML, Klebanoff MA, Rogan WJ, Longnecker MP. Maternal smoking during pregnancy in relation to child overweight: follow-up to age 8 years. *Int J Epidemiol.* 2006;35:121-30.
- 17 Von Kries R, Toschke AM, Koletzko B, Slikker W Jr. Maternal smoking during pregnancy and childhood obesity. *Am J Epidemiol.* 2002;156:954-61.
- 18 Genbacev O, McMaster MT, Zdravkovic T, Fisher SJ. Disruption of oxygen-regulated responses underlies pathological changes in the placentas of women who smoke or who are passively exposed to smoke during pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2003;17:509-18.
- 19 Hutchison SJ, Glantz SA, Zhu BQ, Sun YP, Chou TM, Chatterjee K, et al. In-utero and neonatal exposure to secondhand smoke causes vascular dysfunction in newborn rats. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1463-7.
- 20 Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Bak AA, Gorissen WH, Grobbee DE, et al. The Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) study: rationale and design. *Eur J Epidemiol.* 2003;18:715-27.
- 21 Geerts CC, Bots ML, Grobbee DE, Uiterwaal CS. Parental smoking and vascular damage in young adult offspring: is early life exposure critical? The atherosclerosis risk in young adults study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:2296-302.
- 22 Smith GD. Assessing intrauterine influences on offspring health outcomes: can epidemiological studies yield robust findings? *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008;102:245-56.
- 23 Van Trijp MJ, Bos WJ, van der Schouw YT, Muller M, Grobbee DE, Bots ML. Non-invasively measured structural and functional arterial characteristics and coronary heart disease risk in middle aged and elderly men. *Atherosclerosis.* 2006;187:110-5.
- 24 Katier N, Uiterwaal CS, de Jong BM, Kimpen JL, van der Ent CK. Feasibility and variability of neonatal and infant lung function measurement using the single occlusion technique. *Chest.* 2005;128:1822-9.
- 25 Kallio K, Jokinen E, Raitakari OT, Hämäläinen M, Siltala M, Volanen I, et al. Tobacco smoke exposure is associated with attenuated endothelial function in 11-year-old healthy children. *Circulation.* 2007;115:3205-12.