

Kronikk

Gjensyn med Forsdahl-Barker-hypotesen

Fødselsvekten betyr mye for senere utvikling av hjerte- og karsykdom. Dette er det økende holdepunkter for, til tross for noe motstridende resultater og metodekritikk som for eksempel seleksjonsbias og konfundering fra sosioøkonomiske og andre forhold. Mange kriterier for kausalitet mellom eksponering og sykdom er oppfylt og hypotesen om føtal opprinnelse er styrket. Resultatene fra slike undersøkelser har vidtrekkende konsekvenser. Et globalt perspektiv peker på muligheten for intervensjoner for å demme opp for en verdensomspennende epidemi av kroniske sykdommer. Land i sterk økonomisk utvikling er en spesiell utfordring. Det samme gjelder migrasjon fra fattige til rikere deler av verden.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Siri Vangen

siri.vangen@fhi.no

Rannveig Nordhagen**Kari Kveim Lie**

Nasjonalt folkehelseinstitutt

Postboks 4404 Nydalen

0403 Oslo

Forsdahl-hypotesen, Barker-hypotesen, hypotesen om føtal opprinnelse; alle disse betegnelsene har vært brukt om betydningen av forhold tidlig i livet for senere utvikling og helse. Studier som tar utgangspunkt i denne hypotesen, ser på sammenhengen mellom miljøpåvirkning tidlig

i livet og sykkelighet og dødelighet i voksen alder. Ernæringen er den miljøfaktor som har fått størst interesse som årsaksforklaring. De siste 20 årene har det vært utført en rekke studier som kan øke forståelse av faktorer som påvirker utvikling av kroniske sykdommer. Teorien om at helsen hos voksne avgjøres allerede i fosterlivet, har vakt debatt og er tidligere omtalt i Tidsskriftet (1). På bakgrunn av sentrale kriterier for kausalitet i sammenhengen mellom miljøpåvirkning og sykdomsutvikling vil vi vurdere hypotesens status i dag (2).

Anders Forsdahl – en pioner

Rundt forrige århundreskifte var leveforholdene i Finnmark kummerlige med dårlige ernæringsforhold og hygiene. Anders Forsdahl var distriktslege i Sør-Varanger kommune i Finnmark i perioden 1963–74. Mange av hans pasienter døde av hjerte- og karsykdommer. Nærmere analyse av dødsårsaksstatistikken i Statistisk sentralbyrå viste at geografiske svingninger i spedbarnsdødelighet rundt forrige århundreskifte kunne gjenfinnes og reflektere tilsvarende svingninger i serum-kolesterol og dødelighet hos menn 40–69 år senere (3). Dette brakte han til følgende konklusjon: «Sammenhengen mellom leveforhold i ungdommen og senere dødelighet av hjerte- og karsykdom er så utpreget at det er berettiget å anta at dårlige leveforhold tidlig i livet etterfulgt av overflod, er en potensiell risikofaktor.» Forsdahls arbeider fra siste halvdel av 1970-årene er av betydning for utviklingen av dette feltet.

Barker og hans medarbeidere

Mens Forsdahl tok utgangspunkt i barne- og ungdomsårene, tok Barker utgangspunkt i miljøet i fosterlivet og ernærings situasjonen i første leveår (4). De første studiene var økologiske, slik som Forsdahls. Han studerte sykdomsforekomst i forskjellige geografiske områder i England og Wales og fant en sammenheng mellom spedbarnsdødelighet og mødre dødelighet og dødelighet av koronar hjertesykdom, men også av revmatisk hjertesykdom, kronisk bronkitt og kreft i magesekken i samme kohort ca. 60 år senere (5). Resultatene fra disse studiene bekreftet Forsdahls funn.

Takket være en iherdig engelsk sykepleier, Ethel Margaret Burnside (1877–1953), var det mulig å utføre mer spesifikke studier. Som ledd i en kampanje for å bedre folke-

helsen, startet hun i 1911 en nøyaktig registrering av vekt hos nyfødte, ernæringsmåte og vekt ved ett års alder i Herthfordshire i England. Informasjon fra de gamle journalene gjorde det mulig å gjennomføre individuelle oppfølgingsstudier. Resultatene viste at dødelighet av koronar hjertesykdom falt med økende fødselsvekt og var sterkest korrelert til vekt ved ett års alder. Det fantes ingen slik assosiasjon med dødelighet av ikke-kardiovaskulære sykdommer (6).

Senere ble det utført flere assosiasjonsundersøkelser. Følgende tilstander var forbundet med lav fødselsvekt og barnets vekt ved ett års alder: hjerte- og karsykdommer (spesielt koronar lidelser), insulinresistens/type 2-diabetes/hypertoni og hyperlipidemi (den såkalte nøysomme fenotype), forstyrrelser i lipidmetabolismen og hemostatiske faktorer og kronisk obstruktiv lungesykdom. For å komme nærmere årsaken til de observerte sammenhengene brukte man etter hvert forskjellige kroppsproporsjoner som midjemål og hodeomkrets som risikomål. Disse målene var nærmere knyttet til sykdomsrisiko enn fødselsvekt. Senere longitudinelle oppfølgingsstudier har vist at det å være født tynn for senere å bli overvektig, synes å være forbundet med størst risiko for hjerte- og karsykdom (7). Viktigheten av å inkludere vekten i voksen alder og interaksjon mellom tidlig og senere vekt i modellen, har vært understreket av Lucas i 1999 (8).

Selv om man ikke kan trekke noen konklusjoner om årsakssammenheng på bakgrunn av samvariasjon i epidemiologiske studier av denne typen, gir de til sammen økende holdepunkter for en slik sammenheng. Slike studier kan derimot ikke si noe om mekanismene bak disse sammenhengene.

Føtal programmering

På begynnelsen av 1990-tallet lanserte Lucas hypotesen om programmering (9). Programmering oppstår hvis en skade inntreffer i en kritisk eller sensitiv periode i livets spede begynnelse og resulterer i en permanent forandring av organismens struktur eller funksjon. Den spesielle effekten avhenger av tidspunktet for en slik skade. Under siste verdenskrig førte okkupasjonen av Nederland til brudd i mattilførselen i enkelte regioner. Sulteperioden varte i ca. seks måneder, fra november 1944 til frigjøringen den 7. mai 1945. Susser &



Christian Krogh: Kampen for tilværelsen, 1888–89. Foto © O. Væring Eftf. AS

Stein undersøkte sammenhengen mellom svangerskapsvarighet ved sulteksposering og senere sykkelighet og dødelighet hos barnet (10). Eksposering i første trimester var forbundet med økt risiko for dødfødsel og død i første leveuke, misdannelser i sentralnervesystemet, fedme og schizofreni i voksen alder, sammenliknet med dem som ikke ble eksponert. Eksposering i siste trimester var forbundet med lav fødselsvekt også i neste generasjon.

Lucas' forskning om ernæring til små, premature barn har vært betydningsfull for gjeldende anbefalinger på dette feltet. Han viste at forsterking av morsmelken gav bedre kognitiv og psykomotorisk utvikling. Senere forskning viste derimot at slik forsterkning kan ha ugunstig påvirkning på blodtrykket allerede i 5–8 års alder. Dette indikerer at programmering også skjer i den første tiden etter fødselen (11). Lucas lanserte også teorier om cellulære mekanismer som kan forklare programmeringseffekten (12). Det er vist at vekstretar-

derte mennesker har redusert antall celler i kroppens organer og vev. Dette kan ha direkte konsekvens for organenes funksjon. For eksempel kan proteinmangel medføre redusert antall betaceller i pancreas og redusert blodgjennomstrømming i langerhansøyene. Dette kan begrense insulinproduksjonen.

Mangelfull ernæring kan også føre til forandringer i genekspressjon eller til seleksjon av kloner av gener som medfører endret aktivitet i enzymene som regulerer syntesen og utskilling av kolesterol. Vekstretarderte barn har også en forandret endokrin profil med lav serumkonsentrasjon av insulin og thyreoidea-stimulerende hormon samt høy konsentrasjon av veksthormon og kortisol. Dette kan påvirke cellereseptorer og cellemembraner og dermed også sensibiliteten for hormoner. Mange av disse postulatene virker plausible og gir interessante perspektiver på mulige biologiske mekanismer bak sammenhengen mellom mangelfull ernæring i fosterlivet og utvikling av kronisk sykdom.

Fattige kontra rike land

Hypotesen om ernæringens betydning for senere helse er også undersøkt i fattige land. Sult og underernæring rammer 30 % av verdens befolkning. På grunn av mangelfull ernæring hos mor er 15 % av nyfødte barn i Sør-Asia og Afrika sør for Sahara vekstretarderte ved fødselen (11, 13). Undersøkelser fra slike områder viser at kronisk mangel på næringsstoffer hos mor og perioder med sult pga. tørke og feilslått avling er assosiert med risiko for hjerte- og karsykdom hos avkommet.

Margetts og medarbeidere viste at blodtrykket hos åtte år gamle barn i Gambia var høyere dersom mødre hadde sultet i siste trimester sammenliknet med barn av kvinner som var gravide når matlagene var fulle (14). Stein og medarbeidere fant høy forekomst (11 %) av hjerte- og karsykdommer hos 50-åringere i India. Hjerte- og karsykdommer var ca. fire ganger hyppigere hos personer med fødselsvekt under 2,5 kg sammenliknet med personer med fødselsvekt over 3 kg (15). Bevismaterialet fra slike undersøkelser understreker aktualiteten av hypotesen om føtal opprinnelse i fattige land. Unge kvinners helse og ernæringssituasjon fordrer derfor spesiell oppmerksomhet.

Mer enn 20 % av Oslos befolkning er innvandrere, de fleste fra Sør-Asia. Forekomsten av diabetes og hjerte- og karsykkelighet blant innvandrere fra denne delen av verden er betraktelig forhøyet sammenliknet med landsgjennomsnittet, spesielt hos kvinner (ca. seks ganger høyere) (16). Undersøkelser fra England har rapportert liknende funn. Slike sykdommer oppstod i yngre alder og var forbundet med høyere dødelighet enn hos etniske engelskmenn (17).

Over en periode på rundt 200 år har samfunnene i USA og Europa gjennomgått en forandring fra lav levealder og dominans av infeksjonssykdommer til en situasjon med dobbelt så høy levealder og med mer kroniske sykdommer, den såkalte ernæringsmessige og epidemiologiske transisjon (18). Mange utviklingsland er midt i en slik forandningsprosess som foregår med høy hastighet. I en slik situasjon er fedme mer utbredt enn undervekt. Dette innebærer en spesiell risiko for utvikling av hjerte-, kar- og kreftsykdommer. Et globalt perspektiv er tankevekkende og rommer mange utfordringer for helsearbeidere og politikere. Intervensjoner for å bedre ernæring og helse hos unge kvinner i fattige land ser ut til å være avgjørende for å forebygge utvikling av kroniske sykdommer.

Gjelder hypotesen i dagens velferdssamfunn?

Sammenhengen mellom lav fødselsvekt og sykdom i voksen alder er først og fremst

Tabell 1 Miljøpåvirkning og sykdom (2)

Kriterier	Fra samvariasjon til årsak
Styrke	Sterk sammenheng
Konsistens	Samme funn gjøres av forskjellige personer, til forskjellige tidspunkt, på forskjellige steder
Spesifisitet	Spesifikk sammenheng mellom eksponering og sykdom
Tidsaspekt	Eksponeringen kom før sykdommen
Biologisk gradient	Dose-respons-effekt
Plausibilitet	Biologisk plausibel sammenheng
Koherens	Samsvar med generelle kunnskaper om sykdommens utvikling og biologi
Eksperiment	Forebyggende tiltak har vist effekt på sykdomsforekomst
Analogi	Analogi med andre påviste sammenhenger
Er det andre forhold som kan forklare funnene?	

undersøkt i fattige populasjoner som senere har opplevd overflod. I en velferdskohort er sannsynligvis de underliggende mekanismene for lav fødselsvekt forskjellige fra en situasjon med marginal ernæring. Effekten på helsen senere i livet kan også være en annen. Man kan spekulere på om lav fødselsvekt er forbundet med økt risiko for hjerte- og karsykdom også i en velferdskohort.

En undersøkelse av en etterkrigskohort, født og oppvokset under gode leveforhold i Sverige, hevder at dette er tilfellet. Sett fra et befolkningsperspektiv var imidlertid andelen som utviklet høyt systolisk blodtrykk i forbindelse med lav fødselsvekt, liten. Arvelig belastning i form av søsken eller foreldre med hjerteinfarkt eller slag før 60 år spilte en større rolle (19). En sykdom har sjelden bare én årsak. En alternativ forklaring for sammenhengen mellom lav fødselsvekt og sykdom i voksen alder er foreslått av Barker selv: genetiske faktorer som viser seg som vekstretardasjon tidlig i livet og som kommer til uttrykk som degenerative sykdommer i voksen alder.

Kuh & Ben-Shlomo introduserte begrepet «en livsløps tilnærming til kronisk sykdom» i 1997 (20). En livsløpstilnærming innebærer at kontinuerlige hendelser i livet og sosioøkonomiske forhold kan modifisere påvirkninger fra fosterlivet. Mange senere studier viser at sammenhengen mellom fødselsvekt og senere hjerte- og karsykdom kan modifiseres av sosioøkonomiske forhold og kroppsmasseindeks i voksen alder. En livsløpsanalyse kan også gi økt forståelse av betydningen av sosioøkonomiske faktorer: Ernæring, livsstil, sosialt nettverk osv. er ikke bare konfunderende, men også en del av årsakskjeden bak sammenhengen mellom miljøet i fosterlivet og sykdom i voksen alder. På denne måten vil en livsløpsanalyse bedre kunne sette hendelser i fosterlivet i det rette perspektiv.

Fra samvariasjon til årsak

Sir Austin Bradford Hill publiserte sin klassiske artikkel om miljøpåvirkning og

sykdom i 1965 (2). Styrke, konsistens, spesifisitet, dose-respons-effekt, biologisk plausibilitet med flere (tab 1) er fortsatt sentrale kriterier for kausalitet mellom eksponering og sykdom. Etter hvert er det mange hundre studier fra forskjellige forskningsmiljøer som peker i retning av at miljøpåvirkninger i fosterlivet og første leveår er viktig for senere utvikling og helse. Det best dokumenterte funnet er den relativt sterke sammenhengen mellom lav fødselsvekt og senere utvikling av hjerte- og karsykdom (7). En dose-respons-effekt er vist blant annet ved en omvendt sammenheng mellom fødselsvekt og høyt blodtrykk: jo lavere fødselsvekt, jo større risiko. I henhold til Lucas' postulat er om programmering i fosterlivet synes sammenhengen også biologisk plausibel. Funnet er relativt konsistent og er gjentatt av forskjellige personer, på forskjellige steder i verden, under forskjellige forhold og også i en velferdskohort der arv spilte en større rolle enn lav fødselsvekt.

Sammenhengen mellom fødselsvekt og senere hjerte- og karsykdom er derimot lite spesifikk, fordi lav fødselsvekt er assosiert med senere utvikling av mange forskjellige sykdommer. Dette gjør funnet mindre tydelig. Den viktigste kritikken mot hypotesen om føtal opprinnelse er seleksjonsbias og konfundering. Det er hevdet at den omvendte sammenhengen mellom fødselsvekt og senere blodtrykk i hovedsak kan skyldes konfundering fra livsstil, sosioøkonomiske faktorer, tilfeldige målefeil og vekt i voksen alder (21).

Forskningsresultater tyder på at det finnes mange forskjellige mekanismer for miljøpåvirkning i fosterlivet som kan påvirke helsen senere i livet. For å kartlegge de underliggende mekanismene trenger man bedre mål for biologiske prosesser i fosterlivet enn fødselsvekt. For eksempel synes veksthormoner og glukokortikoider å spille en rolle for programmering i fosterlivet. Man kan spekulere på om infeksjoner kan ha betydning for senere utvikling av hjerte-

og karsykdommer. Det er gjort undersøkelser som tyder på at kostholdets sammensetning og kvalitet kan spille en rolle. Det går også et viktig skille mellom mors og fosterets ernæring der placentafunksjonen spiller en sentral rolle. I tillegg vil effekten av ernæringen variere i henhold til befolkningens posisjon i den epidemiologiske transisjon. Det er også nærliggende å tro at miljøfaktorer har størst betydning hos genetisk disponerte individer. Vi trenger derfor mer kunnskap om samspillet mellom genetisk disposisjon og miljøpåvirkning i fosterlivet.

Litteratur

1. Nordhagen R, Bakketeig LS. I begynnelsen var barnet. Tidsskr Nor Lægeforen 1994; 114: 3570–5.
2. Bradford Hill A. The environment and disease: association or causation? Proc R Soc Med 1965; 58: 295–300.
3. Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? Br J Prev Soc Med 1977; 31: 91–5.
4. Barker DJ. Mothers, babies, and disease in later life. London: BMJ Publishing Group, 1994.
5. Barker DJ, Osmond C. Death rates from stroke in England and Wales predicted from past maternal mortality. Br Med J (Clin Res Ed) 1987; 295: 83–6.
6. Barker DJ, Winter PD, Osmond C et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. Lancet 1989; 2: 577–80.
7. Barker DJ, Forsen T, Eriksson JG et al. Growth and living conditions in childhood and hypertension in adult life: a longitudinal study. J Hypertens 2002; 20: 1951–6.
8. Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origins of adult disease – the hypothesis revisited. BMJ 1999; 319: 245–9.
9. Lucas A. Influence of neonatal nutrition on long-term outcome. I: Salle LB, red. Influence of neonatal nutrition on long-term outcome. New York: Raven Press, 1993: 183–96.
10. Susser M, Stein Z. Timing in prenatal nutrition: a reprise of the Dutch Famine Study. Nutr Rev 1994; 52: 84–94.
11. Saugstad OD. Hvor fort skal tidlig fødte vokse? Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 615.
12. Bock G, Whelan J. The childhood environment and adult disease. I: Lucas A, red. Programming by early nutrition. Chichester: John Wiley & Sons, 1991: 38–55.
13. de Onis M, Blossner M, Villar J. Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. Eur J Clin Nutr 1998; 52 (suppl 1): S5–15.
14. Margetts BM, Rowland MG, Foord FA et al. The relation of maternal weight to the blood pressures of Gambian children. Int J Epidemiol 1991; 20: 938–43.
15. Stein CE, Fall CH, Kumaran K et al. Fetal growth and coronary heart disease in south India. Lancet 1996; 348: 1269–73.
16. Grøtvedt L. Helseprofil for Oslo. Oslo: Helgeland Trykkeri, 2002.
17. Wilkinson P, Sayer J, Laji K et al. Comparison of case fatality in south Asian and white patients after acute myocardial infarction: observational study. BMJ 1996; 312: 1330–3.
18. Tarlov AR. Social determinants and health. The sociobiological translation. I: Blane D, Brunner EWR, red. Health and social organization. Towards a health policy for the twenty-first century. London: Routledge, 1996: 71–93.
19. Mogren I, Hogberg U, Stegmayr B et al. Fetal exposure, heredity and risk indicators for cardiovascular disease in a Swedish welfare cohort. Int J Epidemiol 2001; 30: 853–62.
20. Kuh D, Ben-Shlomo Y. A life course approach to chronic disease epidemiology. New York: Oxford University Press, 1997.
21. Huxley R, Neil A, Collins R. Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? Lancet 2002; 360: 659–65.