

Ernæring i fosterlivet og fremtidig helse

Sammendrag

De siste 10–15 år er det samlet betydelig evidens for at ernæringen i fosterlivet på varig måte kan prege et individs egenskaper og dermed fremtidig sykdomsrisiko. Epidemiologiske studier tyder på at ernæringsforhold i fosterlivet delvis kan forklare forekomsten av diabetes, hjerte- og karsykdommer og kreft. I studier på dyr er det vist at egenskaper som tradisjonelt er sett på som rent genetiske, f.eks. pelsfarge, kan modifiseres ved endret ernæring i fosterlivet. Uttrykket føtal programmering brukes ofte for denne type effekter av påvirkning i fosterlivet. En viktig mekanisme for føtal programmering synes å være såkalt epigenetisk regulering. Et eksempel på epigenetisk regulering er ulik grad av metylering av DNA-basen cytosin i et gens regulatoriske enheter. Dette fører til endring i gens uttrykk. I Norge er det i løpet av 15–20 år skjedd betydelige endringer i kosthold og ernæringsstatus blant yngre kvinner. Det kommer særlig til uttrykk i form av økende forekomst av overvekt. Mors vekt og metabolske status er nær knyttet til fosterutvikling. Derfor har riktig kosthold og mosjon hos fremtidige og aktuelle gravide stor betydning for å redusere risikoen både for svangerskapskomplikasjoner og sykdom i neste generasjon.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Tore Henriksen
tore.henriksen@rikshospitalet.no

Guttorm Haugen
Kvinnelinikken
Rikshospitalet
0027 Oslo

Jens Bollerslev
Endokrinologisk seksjon
Medisinsk avdeling
Rikshospitalet

Svein Olav Kolset
Christian A. Drevon
Per Ole Iversen
Avdeling for ernæringsvitenskap
Institutt for medisinske basalfag
Universitetet i Oslo

Torun Clausen
Avdeling for obstetikk
Ullevål universitetssykehus

Noen egenskaper ved et individ oppfattes som klart genetisk bestemt, f.eks. farge på hår og øyne. For andre egenskaper er miljøfaktorer avgjørende, f.eks. forekomsten av overvekt i en tidligere slank befolkning. Den tradisjonelle forestillingen er at vi er født med et sett av gener som bestemmer de egenskaper vi har ved fødselen. I løpet av livet utsettes vi for ulike miljøfaktorer som modifiserer det genetiske uttrykk, slik at hver av oss utvikler våre individuelle karakteristika (fig 1). Ny forskning viser at disse betraktningssmåtene bør modifiseres. Bakgrunnen for dette er særlig nye holdpunkter for at ernæringen i fosterlivet på varig måte kan påvirke egenskaper og derfor helserisiko for det nye individet. Vi vil i denne artikkelen gi en kort presentasjon av denne nye kunnskapen samt peke på noen av dens helsemessige aspekter.

Næringsstoffer og genetisk uttrykk

I 2003 publiserte Waterland og medarbeiderne en studie på såkalte agoutimus (1). Disse dyrene bærer en modifikasjon av et gen (allel A^{vy}) som påvirker pelsfargen. Hvis dette allelet uttrykkes i fosterlivet, får pelsen en gul farge. Pelsen blir mørk hvis allelet ikke uttrykkes. Forfatterne reiste spørsmålet om næringsstoffer kan påvirke uttrykket av A^{vy} -allelet i fosterlivet. En rekke genetisk like hunnmus ble parret med genetisk like hanner. Halvparten av musene fikk under svangerskapet vanlig kost. Den andre halvparten fikk ekstra tilskudd av folat, vitamin B_{12} , kolinn og betain. Avkommene til musene som fikk vanlig kost, hadde som forventet gul

pels. Ungene til mødrene som fikk tilskudd, fikk varig mørkere pels. Hos genetisk like mus hadde altså morens kosthold under svangerskapet varig effekt på en egenskap som vi tradisjonelt oppfatter som genetisk bestemt.

Av direkte humanmedisinsk interesse er dyrestudier som viser forhøyet blodtrykk, hemmet vasodilatasjon og redusert glukosetoleranse hos avkom av mødre med redusert inntak av protein under graviditeten (2, 3). Feilernæring i fosterlivet kan også ha langvarige virkninger på hypofyse-binyrebarkaksen og dermed på reaksjonsmønsteret ved stress (4). Disse og en rekke andre eksperimentelle studier illustrerer et grunnleggende biologisk prinsipp: Det ernæringsmiljø et foster utsettes for, kan ha vedvarende innflytelse på fysiologiske egenskaper og derfor på helse- og sykdomsrisiko senere i livet.

Næringsstoffers betydning for uttrykk av gener hos menneske

Er det holdpunkter hos mennesket for at ernæringen i fosterlivet kan påvirke egenskaper og helserisiko senere i livet? Det finnes ingen randomiserte studier slik som for dyr, men det er betydelige epidemiologiske holdpunkter for en sammenheng mellom ernæring i fosterlivet og risikoen for senere sykdom (5, 6). Hvis man bruker fødselsvekten som indikator på ernæringen i fosterlivet, er det godt dokumentert at individer med fødselsvekt i de laveste percentilene har økt risiko for hypertensjon, insulinresistens, diabetes mellitus, arteriell hypertensjon og koronarhjertesykdom senere i livet (5–7). Ikke bare lav, men også høy fødselsvekt er knyttet til økt risiko for overvekt, diabetes mellitus og visse former for kreft (8–10). Det finnes dessuten studier som viser at endringer i ernæringen som ikke påvirker fostervekten, kan påvirke andre egenskaper hos det nye individ (11,12). Tidspunktet for endringer av ernæringen i fosterlivet synes å

Hovedbudskap

- Ernæringen i fosterlivet påvirker risikoen for sykdom senere i livet
- Ernæringsarbeidet bør ses i et perspektiv over generasjoner
- Informasjon om kosthold og mosjon hos barn, unge kvinner og gravide bør gis høy prioritet

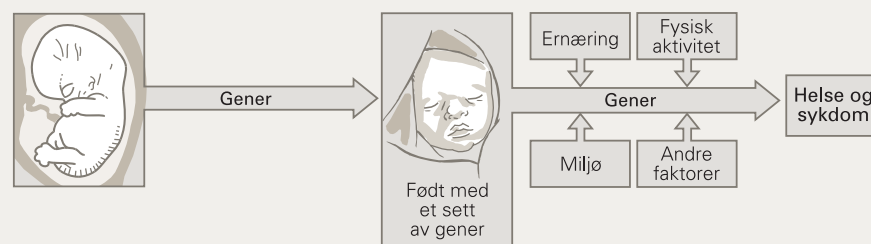
spille en vesentlig rolle for hvilke egenskaper som påvirkes (6). Det er holdepunkter for å hevde at det finnes kritiske perioder der fosteret er spesielt påvirkelig for ulike næringsstoffer (6, 11).

Disse eksperimentelle og epidemiologiske observasjonene er samlet i begrepet føtal programmering (6). Med programmering menes det at næringsstoffer på varig måte kan påvirke et individs genetiske uttrykk, slik at individer med samme genotype fremstår med ulik fenotype. Sammenhengen mellom feilernæring i fosterlivet og senere risiko for sykdom er ofte kalt Barker-hypotesen etter Barker-gruppens mange arbeider (5). Internasjonalt brukes nå ofte betegnelsen Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD), som dekker alle mulige årsaker til, og effekter av, føtal programmering. Noe tilsvarende norsk uttrykk for Barker-hypotesen er ikke etablert, men vi vil foreslå «fosterutvikling og vekst som grunnlag for helse og sykdom».

Mekanismer for føtal programmering

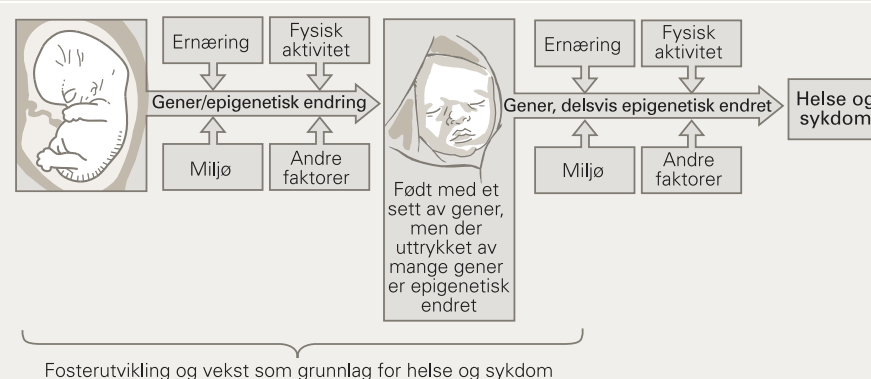
Hvordan kan ernæringsforholdene i fosterlivet ha en vedvarende effekt på et individs egenskaper? Det er naturlig å søke mulige og mer presise forklaringer på føtal programmering i den kunnskap som nå finnes om samspillet mellom gener og næringsstoffer (13). Hvorfor ble A^{Vy}-agoutimusene mørkere i pelsen når mødrene hadde fått kosttilskudd? Kosttilskuddet var ikke tilfeldig valgt. Det bestod av vitaminer og næringsstoffer som alle er kilde til metylgrupper (~CH₃). Metylering av DNA-basen cytosin i et gens regulerende enheter (promotor) kan hemme ekspresjon av genet. I et område av allelet som bestemmer A^{Vy}-agoutimusenes pelsfarge er cytosin gjenstand for varierende grad av metylering. mRNA-ekspresjonen til genet er derfor tilsvarende regulert. Da de gravide hunnmusene fikk tilskudd av metylgrupper i form av vitaminer, ble en større del av A^{Vy}-allelet metylert, ekspresjonen av genet ble redusert og pelsfargen mørkere (genet regulerer produksjonen av eumelanin i melanocytene). Dette er et eksempel på hvordan næringsstoffer kan påvirke genekspressjon ved kjemisk å endre en base fra cytosin til metylcytosin. En slik måte å påvirke et gens aktivitet kalles epigenetisk regulering (14) (fig 2). Det finnes flere andre mekanismer for epigenetisk regulering, f.eks. acetylering av histonproteiner som omgir DNA. Ethvert gen kan i prinsippet være gjenstand for epigenetisk regulering. Det gjelder også de genene som koder for transkripsjonsfaktorer, dvs. proteiner som selv bidrar til regulering av ekspresjon av andre gener. Dette gir uttallige muligheter for påvirkning av både enkeltgener og grupper av gener. Epigenetisk regulering spiller en viktig rolle i fosterutviklingen, ved kjønnsdifferensiering og i danningen av placenta (15). Av særlig interesse er muligheten

Figur 1



En tradisjonell oppfatning av samspillet mellom gener, ernæring og andre miljøfaktorer. Fosterutviklingen styres av et sett av gener, som man fødes med. Etter fødselen vil miljøfaktorer kunne spille sammen med disse genene og bestemme helse og sykdom

Figur 2



Modifisert fremstilling av samspillet mellom gener, ernæring og andre miljøfaktorer. I fosterlivet kan ernærings- og andre miljøfaktorer påvirke risikoen for senere sykdom ved varig å endre gens ekspresjon. Dette betegnes epigenetisk regulering, som ikke innebærer endring i basesekvensen, men modifikasjon av kromatinets struktur som følge metylering av DNA-basen cytosin, acetylering av histonproteiner etc.

for at fosterets kjønnsceller kan utsettes for miljøbetinget epigenetisk regulering. I så fall vil virkninger av næringsstoffer i fosterlivet kunne virke over generasjoner (15, 16).

Nye utfordringer

Kunnskap om at samspillet mellom gener og næringsstoffer i fosterlivet kan ha varige effekter på individet, reiser flere problemstillinger. For bedre å kunne forstå grunnlaget for god helse, ser det ut til at vi må søke kunnskap om virkningen av ernæring og andre miljøfaktorer i de aller tidligste perioder av livet, inkludert fostertiden. Ernæringsstatus og næringsinntak blant fremtidige og aktuelle gravide får i et slikt perspektiv en særlig relevans. I vår del av verden er overvekt blant kvinner i fertil alder, og dermed blant gravide, i ferd med å bli et betydelig problem (9, 17, 18).

I kortsiktig klinisk sammenheng fører maternell overvekt til økt forekomst av svangerskapskomplikasjoner som diabetes mellitus, arteriell hypertensjon og vanskelige fødsler med skader på mor og barn (18). Overvekt, glukoseintoleranse, diabetes mellitus og hypertensjon hos mor er også knyttet til økt helse- og sykdomsrisiko på lang sikt for det nye in-

divid. Maternell overvekt og diabetes fører til akselerert fostervekst og høy fødselsvekt (9, 19). Barn med høy fødselsvekt har økt risiko for senere overvekt, diabetes og muligens visse kreftformer (8–10). Barn av mødre med svangerskapsdiabetes har selv risiko for diabetes mellitus tilsynelatende uavhengig av arvelige faktorer (20). Et foster som utvikles i et diabetisk miljø, synes altså å programmeres for senere diabetes. En slik sammenheng gir et svært foruroligende perspektiv når vi vet at overvekt og diabetes blant barn og unge, hvorav mange senere blir mødre, øker dramatisk i mange deler av verden (9, 17, 21). Det kan oppstå en ond sirkel, der en økende andel av mødrene føder overvektige og «feilprogrammerte» barn som følge av egen overvekt og ulike grader av glukoseintoleranse. Disse barna vil som mødre kunne bringe disse risikofaktorene med seg til neste generasjon, kanskje i forsterket grad (9).

I Norge er forekomsten av overvekt blant yngre kvinner økt 2–3 ganger i løpet av 10–15 år (22). Forekomsten av nyfødte med kroppsvekt over 4 kilo har økt fra 16–17 % for 20 år siden til ca. 22 % ved årtusensskiftet (23). En tilsvarende økning ses i andelen

barn med fødselsvekt over 4,5 kilo (23). Registrerte tilfeller av svangerskapsdiabetes er flerdoblet i samme periode (23).

I mange utviklingsland er fortsatt forekomsten av føtal underernæring og lav fødselsvekt betydelig, hvilket øker risikoen for hjerte- og karsykdommer og diabetes mellitus (5). Særlig økt risiko har barn som er født underernærte, men overernæres energetisk de første leveår, slik at vekten øker uforholdsmessig mye (24). Det er derfor grunn til å frykte at det i mange utviklingsland vil kunne utvikles en paradoksal situasjon med økende forekomst av vestlige livsstilssykdommer i enkelte befolkningsgrupper og under- og feilernæring i andre (25). Begge deler kan ha negative helseeffekter også i neste generasjon(er), fordi en stor andel av mødre og deres fostre/barn utsettes for ekstremt ugunstige ernæringsforhold.

Det er ingen grunn til å anta at betydningen av tidlig ernæring for fremtidig helse begrenser seg strengt til fosterlivet (26). For nordmenn er det interessant å vite at den norske legen Anders Forsdahl allerede på 1970-tallet viste at feilernæring i det første leveår økte risikoen for hjerte- og karsykdommer senere (27). Dette er senere bekreftet særlig ved de uheldige effektene av kombinasjonen av underernæring i fosterlivet og rask vekst i tidlig barndom (24).

Hva gjør vi med den nye kunnskapen?

Selv om vi har meget begrenset innsikt i hvordan ulike næringsstoffer spesifikt virker på fosteret, vet vi nå at kostholdet i graviditeten kan spille en betydelig større rolle for helse og sykdom i neste generasjon enn man kunne forestille seg bare for få år siden. Det er godt vitenskapelig fundert at gravide skal ha et sunt og variert kosthold på linje med befolkningen for øvrig. Kosten bør omfatte rikelig med grønnsaker og frukt, grove kornprodukter, fisk samt magre kjøtt- og melkeprodukter. Det er dessuten viktig å være avholdende fra alkohol og i størst mulig grad også medikamenter rundt konsepsjonstidspunkt og i svangerskapet. Et klassisk eksempel på betydning av gravides kosthold for helsen i neste generasjon er den forebyggende effekten perikonsepsjonelt inntak av folat har på forekomsten av nevrallrørsdefekter. Visse data tyder også på at tilskudd av tran under svangerskapet fører til økt IQ hos fire år gamle barn (28). Betydningen av at den gravide har normal glukosemetabolisme

er nevnt ovenfor. Et høyt inntak av energi og sukker i svangerskapet er uheldig, fordi det både kan føre til overvekt og øke risikoen for preeklampsi (29). Det er videre all grunn til å tro amming er positivt for barnets helse også på sikt (26). Når det gjelder hva som er optimal ernæring av premature for helsen på kort og lang sikt, er kunnskapen påfallende liten, men det som finnes, er nylig diskutert i Tidsskriftet (30).

Fosterutvikling og vekst som grunnlag for helse og sykdom ble gjenstand for raskt økende interesse etter at Barkers forskergruppe publiserte de første arbeidene som viste at lav fødselsvekt økte risikoen for hjerte- og karsykdommer og diabetes mellitus (5). Det er imidlertid de siste års dyreeksperimentelle arbeider som har befestet interessen, fordi studiene har vist at føtal programmering kan demonstreres under kontrollerte betingelser og derfor representerer et generelt biologisk fenomen. Særlig viktig er det at man begynner å forstå de biologiske mekanismer som ligger til grunn (epigenetisk regulering). Dessuten skyldes den økende interessen for ernæring tidlig i livet i særlig grad at slik kunnskap kan få stor betydning både for forebyggende arbeid og klinisk medisin. Det medisinske fakultet ved Universitetet i Oslo har gjort dette feltet til et tematisk, dvs. et prioritert forskningsområde.

Litteratur

- Waterland RA, Jirtle RL. Transposable elements: Targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 5293–300.
- Brawley L, Poston L, Hanson M. Mechanisms underlying the programming of small artery dysfunction: review of the model using low protein diet in pregnancy in rat. *Arch Physiol Biochem* 2003; 111: 23–35.
- Holemans K, Aerts L, Van Assche FA. Lifetime consequences of abnormal fetal pancreatic development. *J Physiol* 2003; 547: 11–20.
- Lesage J, Dufourny L, Laborie C et al. Perinatal malnutrition programs sympathoadrenal and hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsiveness to restraint stress in adult male rats. *J Neuroendocrinol* 2002; 14: 135–43.
- Barker DJP. In utero programming of chronic disease. *Clinical Science* 1998; 95: 115–28.
- Godfrey KM, Barker DJP. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(suppl 5): 1344S–52S.
- Leon DA. Fetal growth and adult disease. *Europ J Clin Nutr* 1998; 52: S1, S72–S82.
- Pettitt DJ, Aleck KA, Baird HR et al. Congenital susceptibility to NIDDM. Role of intra-uterine environment. *Diabetes* 1988; 37: 622–8.
- Catalano PM. Editorial: Obesity and pregnancy – the propagation of a viscous cycle? *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3505–6.

- Ahlgren M, Sørensen T, Wohlfart J et al. Birth weight and risk of breast cancer in a cohort of 106504 women. *Int J cancer* 2003; 107: 997–1000.
- Harding JET. The nutritional basis of the fetal origins of adult disease. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 15–23.
- Bloomfield FH, Oliver MH, Giannoulas CD et al. Brief under nutrition in late-gestation sheep programs the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in adult offspring. *Endocrinology* 2003; 144: 2933–40.
- Kaput J, Rodriguez RL. Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era. *Physiol Genomics* 2004; 16: 166–77.
- Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet* 2003; 33: 245–54.
- Reik W, Constância M, Fowden A et al. Symposium report. Regulation of supply and demand for maternal nutrients in mammals by imprinted genes. *J Physiol* 2003; 547: 35–44.
- Drake AJ, Walker BR. The intergenerational effects of fetal programming: non-genomic mechanisms in the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk. *J Endocrinol* 2004; 180: 1–16.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL et al. Prevalence and trends in obesity among young U.S. adults 1999–2000. *JAMA* 2002; 288: 1723–7.
- Sebire NJ, Jolly M, Harris JP et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287 213 pregnancies in London. *Int J Obes* 2001; 25: 1175–82.
- Kramer MS, Morin I, Yang H et al. Why are babies getting bigger? Temporal trends in fetal growth and its determinants. *J Pediatr* 2002; 141: 538–42.
- Dabelea D, Pettitt DJ. Intrauterine diabetic environment confers risks for type 2 diabetes mellitus and obesity in the offspring, in addition to genetic susceptibility. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 1085–91.
- Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD et al. Prevalence and trends in overweight among U.S. children and adolescents. *JAMA* 2002; 288: 1728–32.
- Vekt og helse. Rapport nr. 1/2000. Oslo: Statens råd for ernæring og fysisk aktivitet, 2000.
- Årsrapporter 1988–2000. Bergen: Medisinsk fødselsregister.
- Hales CN, Ozanne SE. The dangerous road of catch-up growth. *J Physiol* 2003; 547: 5–10.
- Yajnik CS. The lifecycle effects of nutrition and body size on adult obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Obes Rev* 2002; 3: 217–24.
- Singhal A, Lucas A. Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *Lancet* 2004; 363: 1642–5.
- 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.
- Helland IB, Smith L, Saarem K et al. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 2003; 111: 39–44.
- Clausen T, Slott M, Solvoll K et al. High intake of energy, sucrose, and polyunsaturated fatty acids is associated with increased risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 451–8.
- Henriksen C, Grønn M, Drevon CA et al. Ernæring for premature barn. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 1392–5.