

Peter M Nilsson, docent, universitetslektor, avdelningen för medicin, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
(*Peter.Nilsson@medforsk.mas.lu.se*)

Björn Fagerberg, professor, överläkare, Wallenberglaboratoriet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Fetal programmering av ohälsa i vuxen ålder – arv eller miljö?

Intresset har under senare år ökat för hur faktorer tidigt i livet kan ha betydelse för riskfaktors utbredning och därmed associerad ohälsa i vuxenlivet [1-3]. Av särskilt intresse har varit att studera samband mellan fetal tillväxthämning, mätt som födelsevikt i förhållande till gestationslängd, och framtida ohälsa, främst kardiovaskulär morbiditet och mortalitet [1].

En rad studier har rapporterat att barn som föds intrauterint tillväxthämmade löper ökad risk för koronar hjärtsjukdom [4], stroke [5], nedsatt glukostolerans/typ 2-diabetes [6-9] och metabolt syndrom [10, 11] – förmedlat via mekanismer som hypertoni [12-14], insulinresistens [9, 15], dyslipidemi [16] samt negativ påverkan på kärlens kapillariseringsgrad [17] och endotelfunktion [18]. En summering av dessa rapporterade samband återfinns i Fakta 1.

Sedan tidigare är det känt att barn med påtagligt låg födelsevikt (<1 000 gram) eller med påtaglig tillväxthämning (»small for gestational age«, SGA) löper ökad risk för ohälsa och handikapp i den omedelbara perinatale perioden samt under uppväxten.

Betydelse för både kroppslig och mental utveckling

Andra observationsstudier har beskrivit att pojkar med fetal tillväxthämning är mer stresskänsliga samt har nedsatt kognitiv funktion vid militär mönstring [19-21] och att de dessutom oftare är ogifta eller ensamstående som vuxna [22, 23] än kontrollpersoner. Det har hävdats att dessa samband är tydligare hos män än hos kvinnor, men detta kan bero på att det antingen saknas tillräckligt stora studiematerial för kvinnor eller att sambanden är lättare att påvisa hos män genom en ökad bakgrundrisk för bl a hjärt-kärlsjukdom hos dessa.

Några studier har dokumenterat motsvarande samband mellan fetal programmering och neuroendokrin reglering [24] samt ett avvikande mönster för sekretion av stressregulatoriska hormoner som kortisol [25, 26] liksom för sympatisk nervfunktion [27] och hjärtfrekvensvariabilitet [28] hos tillväxthämmade barn. Detta inflytande kan tänkas vara menligt för stresstålighet [19] och kognitiv funktion [29, 30]. Andra möjliga långtidseffekter av fetal tillväxthämning som diskuteras utifrån epidemiologiska samband är bl a ökad risk för schizofreni samt reumatoid artrit.

Det finns också indicier som talar för olika samband mellan ogynnsamma intrauterina effekter och inverkan av postnatale uppväxtvillkor på hälsan senare i livet. Man vet från en rad studier att mental kapacitet, en avspeglning av kognitionen, hos skotska barn i 10-årsåldern kan predicera svårigheter att sluta röka [31] samt tidig död [32]. Mental kognitiv förmåga uppvisar också ett samband med tidpunkt för menopause

Sammanfattat



Hypotesen om betydelsen av fetal programmering för ohälsa i vuxenlivet har funnit stöd i såväl epidemiologiska och fysiologiska som interventionsinriktade studier (djurmodeller).

Kritik mot hypotesen har framkommit: bl a att beskrivna samband huvudsakligen kan förklaras med genetisk inverkan (genetiskt arv) på såväl placentafunktion och fetal tillväxt som senare ohälsa hos både moder och avkomma. En annan invändning har baserats på att dåliga psykosociala villkor (socialt arv) kan påverka såväl fetal tillväxt som vuxen ohälsa.

Det genetiska inflytandet på beskrivna samband försöker man för närvarande närmare utreda via flergenerationsstudier, det psykosociala inflytandet genom att justera för familjesocial miljö i epidemiologiska studier.

Oavsett hypotesens grad av sanningshalt kan redan idag slås fast att en utbyggd och välfungerande förebyggande mödra- och barnhälsovård är av fundamental betydelse för hälsoutveckling på sikt – sannolikt även för prevention av hjärt-kärlsjukdom och diabetes.

och därmed sannolikt en association med biologiskt åldrande [33]. Kalorirestriktion under tidig barndom har visat sig ha samband med tidigarelagd menopausal ålder [34], vilket kan bero på neuroendokrin programmering eller ovariella skador sekundärt till undernäring.

Många svenska studier

Inte minst svenska studier har varit av betydelse för att belysa samband mellan reducerad fetal tillväxt och risk för ischemisk hjärtsjukdom. I en rad studier, bl a från ett material omfattande 15 000 män och kvinnor födda 1915–1929 [4], har en Uppsalagrupp under ledning av Hans Lithell kunnat kartlägga epidemiologiska och patofysiologiska mönster av betydelse för hur intrauterin fetal tillväxthämning kan mediera negativa hälsoeffekter i vuxenlivet [8, 13, 15, 35-38]. Dessa

II Fakta 1

Fetal tillväxthämning och ohälsa

Fetal tillväxthämning har satts i samband med framför allt följande tillstånd:

Morfologi:

Nedsatt kapillärtäthet
Minskat antal nefron

Patofysiologi:

Systolisk blodtrycksstegring
Endoteldysfunktion
Insulinresistens
Glukosintolerans
Hyperkolesterolemi, dyslipidemi
Hyperfibrinogenemi
Hyperkortisolemi
Ökad sympatikusaktivitet

Ökad risk för kliniska effekter:

Typ 2-diabetes
Metabolt syndrom
Ischemisk hjärtsjukdom
Slaganfall
Reumatoid artrit?

Ökad risk för mentala effekter:

Nedsatt kognitiv förmåga
Ökad stresskänslighet
Ökad risk för schizofreni?

undersökningar bygger på ett primärmaterial av insamlade data från barnmorskejournaler på Akademiska sjukhuset i Uppsala under tidigt 1900-tal, för en uppföljning i nutid. En viktig observation har varit att fetal tillväxt bör ställas i relation till postnatal kroppsutveckling, t ex för samband mellan låg födelsevikt och diabetes hos 70-åriga män, som blir signifikant för subgruppen som ökat mest i vikt (högst BMI som vuxen) [15].

Epidemiologiska studier i yngre svenska befolkningsgrupper, med ett mycket stort antal individobservationer, har kunnat visa att inflytandet av negativ fostertillväxt kan iaktas även på variabler som systoliska blodtrycksskillnader hos unga män i samband med militär mönstring i 18-årsåldern [39-41]. En intressant förklarande mekanism som framhållits vid tillväxthämning är att regleringen av glukokortikoider är störd över placentarbarriären beroende på brist i enzymet 11-beta-hydroxisteroid-dehydrogenas-2 (11- β -HSD-2), resulterande i en skadlig hyperkortisolemi hos fostret [42] samt sannolikt ökad risk för hypertoni senare i livet.

Alla studier kan inte bekräfta hypotesen

Alla studier har dock inte kommit till samma resultat, framför allt har inte dokumentation av så naturliga historiska experiment klart och entydigt kunnat styrka sambanden, t ex vad gäller erfarenheter från den holländska hungervintern 1944-1945 [43] eller Leningrads belägring [44], då många gravida kvinnor fick genomgå svår kaloribrist. Dessa exempel kan dock ha varit alltför extrema vad gäller selektiv överlevnad av implanterade befruktade ägg eller födda barn för att entydigt kunna motbevisa hypotesen.

Av stor betydelse är att forskare får tillgång till originalda-

II Fakta 2

Invändningar mot hypotesen

1. Negativa sociala bakgrundsfaktorer kan förklara såväl negativa aspekter på förlösningsutfall som ökad risk för sjuklighet i vuxenlivet hos avkomma.
2. Genetiska faktorer som är aktiva över generationer kan bidra till att förklara samband mellan maternell sjuklighet genom livet, suboptimal placentafunktion, tillväxthämning hos foster samt ökad sjuklighet hos avkomma.
3. Publiceringsnedvridning (bias) samt felaktiga statistiska justeringar är metodproblem som felaktigt ökar tron på betydelsen av fetal programmering för vuxen ohälsa.
4. De flesta epidemiologiska material som stöder hypotesen om fetal programmering baserar sig på historiska kohorter från tidigt 1900-tal och uppföljning av dessa till nutid. Eftersom nutidens mätningar och sociala villkor har ändrats, är beskrivna samband till största del endast av medicinhistoriskt intresse.

ta från förlösningsjournaler, eftersom självrapporterade födelsevikter kan vara vilseledande eller bristfälliga [45].

Fyra varianter av kritiska invändningar

Trots ett flertal studier i olika länder finns det även kritiska invändningar mot hypotesen om fetal programmering (Fakta 2). En första kritisk granskning av hypotesen tog fasta på att sociala belastningsfaktorer skulle kunna tänkas påverka såväl graviditetsutfall som risk för vuxen sjuklighet negativt [46]. En rad studier har emellertid kunnat påvisa att inflytandet av fetal programmering kvarstår även efter justering för social bakgrund eller efter det att man stratifierat för föräldrars sociala position [47].

Detta motsäger dock inte att negativa sociala faktorer, inte minst under uppväxten, ytterligare kan förstärka betydelsen av fetal programmering för tidig utveckling av patofysiologiska mekanismer, t ex risk för hypertoni [48]. Man kan antagligen se fetal tillväxthämning som en känslighetsfaktor, som på samma sätt som andra liknande bakgrundsfaktorer (t ex sociala) kan förstärka risk för sjukdom i ett livsförlopps-perspektiv. Särskild betydelse verkar en snabb viktutveckling under barndomen ha hos barn som fötts tillväxthämmade [13]. En sådan tillväxtspurt (»catch-up growth«) innebär sannolikt ytterligare en påfrestning för redan vulnerabla biologiska system, t ex för antal och funktion hos betaceller i pankreas [15] och endotelceller i arterioli.

Är genetiska faktorer avgörande för fetal tillväxt?

En helt annan kritik har framkommit grundad på antagandet att det inte är miljöfaktorer under graviditet, t ex dålig kost och rökning hos den blivande modern, som bestämmer förlösningsutfallet, utan att genetiska faktorer påverkar förlösningsutfallet och ger ökad risk för framtida sjukdom hos både moder och avkomma [49]. En rad epidemiologiska studier har sålunda kunnat belägga att kvinnor som föder tillväxthämmade barn eller har graviditetskomplikationer själva löper ökad långtidsrisk för ischemisk hjärt-kärlsjukdom [50] eller omfattande ateroskleros mätt som intima-media-tjocklek i arteria carotis [51]. Det finns ett flertal exempel från studier inom hypertoniområdet som ger stöd för hypotesen om att genetiska faktorer spelar en framträdande roll i transmission av risk för hypertoni över generationer [52, 53].

Nyligen har man även påvisat att den genetiska reglering-

II Fakta 3

Stöd för hypotesen

1. Samband mellan fetal tillväxthämning och vuxen ohälsa kvarstår efter justering (alternativt stratifiering) för social klass hos föräldrar eller familjesocial miljö.
2. Genetiska faktorer kan innebära biologisk känslighet men kan sällan predeterminera sjukdom, det behövs utlösande faktorer i fetal eller postnatal miljö.
3. Observationsstudier i svenska registermaterial, med avgjort störst epidemiologiskt underlag internationellt sett, ger stöd för hypotesen om fetal programmering, även om data begränsas till att gälla unga män vid militär mönstring.
4. En historisk situation med sämre sociala och näringsmässiga villkor i den idag rika delen av världen motsvaras nu av liknande villkor i flera fattiga länder där hypotesen om fetal programmering visat sig stämma, även om uppföljningstiden varit begränsad.

en av IGF-1 (»insulin-like growth factor«) har betydelse för fetal tillväxt [54], vilket belyser en av flera möjliga genetiska reglermekanismer.

Andra genuttryck som kan vara av betydelse för såväl fostertillväxt som framtida kardiovaskulära komplikationer hos både moder och avkomma är t ex ACE-genens polymorfism.

Mycket talar således idag för att genetisk predisposition är en nyckelfaktor bakom fetal programmering, men att den i sin tur påverkas av miljöfaktorer. En intressant modell baseras på hur intrauterin tillväxthämning negativt påverkar kapillärtäthet undersökt i retina hos unga män [55]. Denna process kan möjligen förstärkas hos genetiskt predisponerade individer, något som framtida studier får belysa.

Nya studier spänner över flera generationer

Vad som behövs för att säkert kunna klarlägga möjliga genetiska samband är flergenerationsstudier där data insamlas från barn, mödrar, mor- och farmödrar samt från papporna i respektive generation. Sådana studier pågår på flera håll men är ännu inte redovisade. I Malmö har vi kunnat använda det relativt nytillkomna svenska »Flergenerationsregistret« för att påvisa en överrisk för söner att insjukna i kardiovaskulär sjukdom om modern avlidit före 75 års ålder i motsvarande diagnos [56].

Den familjära sjukdomsördan för kardiovaskulära diagnoser är tidigare väl belagd [57-61] och kan sannolikt påverkas av såväl genetisk risk, eventuellt medierad via fetal programmering, som miljöfaktorer under uppväxten, t ex familjär likhet i levnadsvanor och social bakgrund.

Publiceringssnedvridning som kritisk invändning

Som alltid när nya attraktiva hypoteser om hälsa och sjukdom föds och presenteras framkommer snart kritiska invändningar byggda på befarade eller påvisade metodsvagheter i studierna. Eftersom sambandet mellan fetal tillväxthämning och senare uppträdande blodtrycksstegring och hypertoniutveckling blivit mest omskrivet [12-14] bland olika epidemiologiska samband inom detta område, är det inte förvånande att även kritiken mot hypotesen framträtt tydligast här [62].

Så har Huxley och medarbetare i en kritisk översikt hävdade att övervikt av publicerade positiva samband har snedvridit bilden och att större studier givit belägg endast för statistiskt svagare samband än vad som framkommit i mindre stu-

dier [62]. Dessutom har dessa författare varit kritiska mot olika statistiska justeringsmetoder i analyserna, t ex justering för postnatal tillväxt, något som andra forskare starkt förespråkat [15, 63]. Argumentet för att verkligen justera för senare tillväxt i vuxenlivet (»catch-up growth«) är framför allt att perspektivet vidgas från fokus på fosterstadium och tidig barndom till hur livsstil och sociala faktorer spelar roll för utvecklingen under livsförloppet [63].

Bättre sociala och hygieniska villkor påverkar barns hälsa

Slutligen förekommer kritiska invändningar mot hypotesen baserade på åsikten att raden av epidemiologiska studier som stödjer hypotesen som regel avspeglar en historisk epok med sämre hygien och sociala villkor för barn och vuxna under tidigt 1900-tal. Man har då menat att barns bättre villkor idag, i vår del av världen, skulle minska betydelsen av fetal programmering för folkhälsan.

Mot detta kan invändas att andra befolkningar lever under sämre villkor och att hypotesen har kunnat styrkas även där, framför allt hos folkgrupper som migrerat till områden med bättre sociala och näringsmässiga villkor. Dessutom finns en rad experimentella studier hos djur som stärker hypotesens biologiska allmängiltighet: Man har djurexperimentellt funnit att intrauterin malnutrition med proteinbrist förkortar livslängden hos gnagare [64].

Fetal programmering ökar intresset för preventiv hälsovård

Sammanfattningsvis kan konstateras att intresset för fetal programmering av vuxen ohälsa har utvecklats sprängartat under de senaste 15 åren. Trots att mycket talar för en primärt reglerande roll för intrauterin tillväxthämning vad gäller framtida risk för kardiovaskulär sjuklighet och typ 2-diabetes har denna hypotes även utmanats (Fakta 2) men kunnat försvaras (Fakta 3).

Först framkom kritik om att inflytande av social bakgrund kunde förklara erhållna samband, men denna kritik kunde tillbakavisas eftersom fynden vanligtvis kvarstod även efter justering för familjesocial bakgrund, t ex för samband mellan fetal tillväxthämning och psykologskattad stresskänslighet [65]. Ytterligare ett kritiskt synsätt har vuxit fram då man hävdade att genetiska faktorer styr såväl fetal tillväxt som framtida risk för sjuklighet. Mycket talar för att miljöfaktorer kan addera ett inflytande till en grundläggande genetisk predisposition.

Framtida studier med användande av data från flera generationer av beslätade individer kommer förhoppningsvis att kasta mera ljus över dessa samband. En praktisk konklusion redan idag blir dock att försöka optimera varje graviditet vad gäller hälsotillstånd hos den blivande modern, rökfrihet, alkoholrestriktion samt adekvat kost och tillförsel av essentiella näringsämnen, t ex vitaminer och folat. Detta ligger i linje med en mycket framgångsrik tradition för den svenska mödra- och barnhälsovården sedan drygt 60 år.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Peter M Nilsson: Inga uppgivna. Björn Fagerberg: AstraZeneca AB lämnar ekonomiskt stöd till forskningsverksamhet.

Referenser

1. Barker DJ, editor. Fetal and infant origins of adult disease. 1st ed. London: BMJ Books; 1992.
2. Marmot MG, Wadsworth ME, editors. Fetal and early childhood environment: long term health implications. Br Med Bull 1997;53(1):1-273.
3. Nilsson P, Söderström M, Himmelmann A. Hämmad fostertillväxt riskfaktor för sjukdom? Orsak till diabetes och hjärt-kärlsjukdom? Läkartidningen 1994;91: 2403-5.
4. Leon DA, Lithell HO, Vågerö D, Koupilova E, Mohsen R, Berglund L, et al. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease:

- cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915–29. *BMJ* 1998;317:241–5.
6. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;303:1019–22.
 9. Newsome CA, Shiell AW, Fall CH, Phillips DI, Shier R, Law CM. Is birth weight related to later glucose and insulin metabolism? – A systematic review. *Diabet Med* 2003;20:339–48.
 10. Barker DJ, Hales CN, Fall SH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to fetal growth. *Diabetologia* 1993;36:62–7.
 13. Leon DA, Koupilova I, Lithell HO, Berglund L, Mohsen R, Vågerö D, et al. Failure to realise growth potential in utero and adult obesity in relation to blood pressure in 50 year old Swedish men. *BMJ* 1996;312:401–6.
 19. Nilsson P, Nyberg P, Östergren PO. Susceptibility to a psychological stress test in young males is associated with low birth weight. *Int J Epidemiol* 2001;30:75–80.
 21. Lundgren EM, Cnattingius S, Jonsson B, Tuvemo T. Intellectual and psychological performance in males born small for gestational age with and without catch-up growth. *Pediatr Res* 2001;50:91–6.
 26. Phillips DW, Walker BR, Reynolds RM, Flanagan DE, Wood PJ, Osmond C, et al. Low birth weight predicts elevated plasma cortisol in adults from 3 populations. *Hypertension* 2000;35:1301–6.
 33. Richards M, Kuh D, Hardy R, Wadsworth M. Lifetime cognitive function and timing of the natural menopause. *Neurology* 1999;53:308–14.
 35. McKeigue PM, Lithell HO, Leon DA. Glucose tolerance and resistance to insulin-stimulated glucose uptake in men aged 70 years in relation to size at birth. *Diabetologia* 1998;41:1133–8.
 39. Nilsson PM, Östergren PO, Nyberg P, Söderström M, Allebeck P. Low birth weight is associated with elevated systolic blood pressure in adolescence: a prospective study of a birth cohort of 149 378 Swedish boys. *J Hypertens* 1997;15:1627–31.
 43. Lumey LH, Ravelli AC, Wiessing LG, Koppe JG, Treffers PE, Stein ZA. The Dutch famine birth cohort study: design, validation of exposure, and selected characteristics of subjects after 43 years follow-up. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1993;7:354–67.
 44. Stanner SA, Bulmer K, Andres C, Lantseva OE, Borodina V, Poteen VV, et al. Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study. *BMJ* 1997;315:1342–8.
 48. Barker DJ, Forsén T, Eriksson JG, Osmond C. Growth and living conditions in childhood and hypertension in adult life: a longitudinal study. *J Hypertens* 2002;20:1951–6.
 49. Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birth weight with diabetes and vascular disease. *Lancet* 1999;353:1789–92.
 52. Melander O, Mattiasson I, Marsal K, Groop L, Hulthen UL. Heredity for hypertension influences intra-uterine growth and the relation between fetal growth and adult blood pressure. *J Hypertens* 1999;17:1557–61.
 55. Hellström A, Dahlgren J, Marsal K, Ley D. Abnormal retinal vascular morphology in young adults following intrauterine growth restriction. *Pediatrics* 2004;113:e77–80.
 63. Fagerberg B, Bondjers L, Nilsson P. Low birth weight in combination with catch-up growth predicts the occurrence of the metabolic syndrome in men at late middle age. *J Intern Med*. In press.

ANNONS

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://tarkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.



= artikeln är referentgranskad