

Er prenatale eller postnatale forhold viktigst for voksen helse? Eksemplet forhøyet blodtrykk

Hans Magne Gravseth¹, Petter Kristensen¹ og Rannveig Nordhagen²

1) Statens arbeidsmiljøinstitutt, Postboks 8149 Dep, 0033 Oslo

2) Nasjonalt folkehelseinstitutt, Postboks 4404 Nydalen, 0403 Oslo

Korrespondanse: Hans Magne Gravseth, E-post: hmg@stami.no Telefon: 23 19 51 47 / 977 27 123 Telefaks: 23 19 52 00

SAMMENDRAG

Artikkelen tar utgangspunkt i to forskjellige forklaringsmodeller for voksen sykdom: programmering og livsløpstilnærming. Programmering innebærer en påvirkning i en tidlig kritisk fase som resulterer i en varig skade, mens en livsløpstilnærming er studien av langsiktige effekter av påvirkninger gjennom alle livsfaser. Disse to måtene å forklare voksen sykdom på blir demonstrert ved å bruke eksemplet forhøyet blodtrykk. Vi oppsummerer funn i nyere studier som belyser hvordan determinanter i ulike livsfaser, særlig i de første leveår, kan påvirke senere blodtrykk.

Man finner gjennomgående en svak invers sammenheng mellom fødselsvekt og senere blodtrykk, og det er vist en svak gunstig effekt på blodtrykket av å bli brysternært. Tidlig innhentingsvekst er hovedsakelig vist å ha en uheldig virkning på senere blodtrykk; det kan imidlertid være fordelaktig i utviklingsland. BMI er sterkt assosiert med blodtrykk hos både voksne og barn. Enkelte har også funnet en interaksjon mellom fødselsvekt og voksen BMI, med sterkest invers sammenheng mellom fødselsvekst og senere blodtrykk hos de med en høy voksen BMI. Siden både blodtrykk og BMI sporer fra barndom til voksen alder, er tidlig forebygging viktig. Blant voksne er det tendens til en sosial gradient i blodtrykket, i hovedsak mediert gjennom tradisjonelle risikofaktorer.

Ensidig fokusering på så vel programmering som på voksenlivets risikofaktorer har ofte begrenset forklaringsverdi. I en livsløpstilnærming, som har kommet som en respons på dette, tar man hensyn til både programmering, livsstilsfaktorer og sosiale forhold.

Gravseth HM, Kristensen P, Nordhagen R. **Prenatal or postnatal conditions – which are the most important for adult health? Elevated blood pressure as an example.** *Nor J Epidemiol* 2005; 15 (1): 75-83.

ENGLISH SUMMARY

The paper describes two different explanation models for adult disease: programming and the life course approach. In programming, there is a stimulus or insult at an early critical period of development that has lasting significance, whereas a life course approach is the study of long-term effects of exposures during all stages of life. These two ways of explaining adult disease are demonstrated by using elevated blood pressure as an example. We summarize findings in newer studies on how determinants in different stages of life, especially during the earliest years, may influence later blood pressure.

In general, a weak inverse association between birth weight and later blood pressure is found. Breast-feeding is shown to have a weak favourable effect on blood pressure. Early catch-up growth is generally seen having an adverse effect on later blood pressure; it could have some benefits in developing countries, however. BMI is at all ages strongly associated with blood pressure. An interaction between birth weight and adult BMI is also found in certain studies, with the strongest inverse birth weight/adult blood pressure association among those who become obese. Since both blood pressure and BMI show tracking from childhood through to adult life, early prevention is important. In adults, there is a weak social gradient in blood pressure, mostly mediated via traditional risk factors.

Focusing solely on programming or on adult risk factors often provides limited aetiological information. In a life course approach, which has emerged as a response of this, programming as well as life style factors and social causation are taken into consideration.

*Æille har et syskenbarn på Gjøvik,
Og ved fødsel'n vog'n fire merker mer*

De fleste av oss har vel hørt om søskenbarnet på Gjøvik, som startet livet med en høyere fødselsvekt og som alltid var litt bedre. Han var skolemoden før han fylte fem, gjorde det godt i skole, jobb og privatliv og var sprek langt inn i alderdommen. Men er det slik at

en gunstig fødselsvekt er en viktig prediktor for god helse, eller spiller senere forhold en større rolle?

PROGRAMMERING VERSUS LIVSLØPSTILNÆRMING

I de siste 10-15 årene er det gjort stadig mer forskning på sammenhenger mellom fødselsvekt, eventuelt andre

antropometriske fødselsmål, og forskjellige utfall senere i livet. Mest forskning er gjort på blodtrykk/hjerte- og karsykdom og diabetes (1-5), men det er også gjort studier med utfallsmål som astma (6), nyresykdom (7), enkelte kreftformer (8,9), psykiatriske lidelser (10), evnenivå (11) og deltakelse i arbeidslivet (12).

Særlig aktiv har Barker i Southampton og hans gruppe vært. Hans teori om at underernæring i fosterlivet ”programmerer” individet for senere sykdommer (13) har fått navnet ”Barker-hypotesen” (14) eller programmeringshypotesen. Som nordmenn må vi heller ikke glemme at Anders Forsdahl allerede i 1970-årene fremsatte lignende tanker (15), selv om han hadde fokus rettet mot barne- og ungdomsårene, og ikke så mye mot fosterlivet (16). Selve uttrykket ”programmering” ble imidlertid innført av Lucas på begynnelsen av 1990-tallet (17). Programmering er definert som en prosess hvor et stimulus eller en skade i en kritisk eller sensitiv periode i utviklingen resulterer i en varig skade av struktur eller funksjon i organismen (17). Lucas’ gruppe har særlig konsentrert seg om betydningen av ernæring og vekst i tidlig spedbarnsalder.

I motsetning til teorien om en kritisk tidlig fase har det vært fremsatt en alternativ modell, som tar utgangspunkt i at helse i voksen alder påvirkes av akkumulerte hendelser opp gjennom hele livsløpet (18,19). En ”livsløpstilnærming” til kronisk sykdom er definert som studien av langsiktige effekter av fysiske og sosiale påvirkninger i fosterliv, barndom, ungdom, ung voksen og senere voksen alder på risiko for kronisk sykdom (18). Slike påvirkninger kan være uavhengige av hverandre, men ofte er det en sammenheng mellom dem. Eksponeringer til forskjellige tidspunkter i livet akkumuleres gjerne over tid, slik at det ene leder til det andre. Dette kan gi en rent additiv effekt, eller man kan tenke seg at det bare er siste ledd i kjeden som fører til utfallet, dvs. ”dråpen som får begeret til å renne over”.

Disse to modellene, programmering og livsløpstilnærming, utelukker ikke nødvendigvis hverandre gjensidig. En livsløpstilnærming kan inkludere konseptet om en tidlig kritisk periode, og det er mange studier som undersøker hvordan senere forhold, for eksempel voksen vekt eller kroppsmasseindeks (BMI), kan modifisere effekten av fødselsvekt. Dette kan benyttes i forebygging. Prinsippet at effekten av tidlige uheldige utgangspunkt kan modifiseres av senere faktorer ligger tett opp til resiliensbegrepet i barnepsykologien (20). Resiliens er prosesser som gjør at utviklingen når et tilfredsstillende resultat, til tross for at barn har hatt erfaringer med situasjoner som innebærer en relativt stor risiko for å utvikle problemer eller avvik (21).

Det er imidlertid omdiskutert hvordan resultater fra studier som inneholder både fødselsvekt og senere kroppsstørrelse skal tolkes. Hoveddiskusjonen har vært hvorvidt det er korrekt å korrigere for senere kroppsstørrelse i slike analyser. I 1999 kom Lucas og medarbeidere med en artikkel hvor de påpeker at noen av resultatene som støtter programmeringshypotesen er

skjemmet av at man har måttet foreta en slik korreksjon for aktuell vekt (eventuelt BMI) for å påvise sammenhenger mellom fødselsvekt og senere utfall (22). I disse tilfellene er det like gjerne *forandringen* i størrelse mellom fødsel og det aktuelle tidspunkt (postnatal persentilkryssing) som er assosiert med utfallet, og ikke fødselsvekten. Det er ikke korreksjonen i seg selv som blir kritisert, men tolkningen av den. En slik tilnærming vil uansett medføre en større vektlegging av postnatale forhold.

Artikkelen til Lucas foreslår fire forskjellige regresjonsmodeller man bør benytte i senere arbeider, for bedre å kunne sammenligne og vurdere om data støtter programmeringshypotesen:

- tidlig modell (ser bare på sammenheng mellom tidlig størrelse og senere utfall)
- kombinert modell (inkluderer både tidlig og senere størrelse ved å legge senere størrelse til den tidlige modellen)
- interaksjonsmodell (legger interaksjon mellom tidlig og sen størrelse til den kombinerte modellen; interaksjonsleddet er produktet av tidlig og sen størrelse)
- sen modell (kun senere størrelse relateres til utfallet; slik kan man lettere vurdere den relative viktigheten av tidlig og senere størrelse hver for seg og sammen)

Resultater som støtter programmeringshypotesen vil i den tidlige modellen gi en negativ assosiasjon mellom tidlig størrelse og senere ugunstig utfall; denne assosiasjonen vil bli mer negativ i den kombinerte modellen. En eventuell interaksjon mellom tidlig og sen størrelse vil være negativ.

Lucas’ artikkel (22) er blitt mye sitert; ifølge BMJs nettsted er det per 18. august 2005 i alt 82 artikler som har sitert denne artikkelen (23). Noen av disse har benyttet de foreslåtte modellene, selv om ikke alle har gjort dette eksplisitt eller i rendyrket form.

Vi vil i denne artikkelen undersøke hvordan denne problemstillingen senere er fulgt opp, med utgangspunkt i disse 82 artiklene. Som senere utfall studeres forhøyet blodtrykk. På den måten oppsummerer vi noen av de viktigste funn som er gjort i nyere studier som belyser hvordan determinanter i ulike livsfaser, særlig i de første leveår, virker inn på senere blodtrykk. Hovedvekten vil ligge på skillet mellom programmering og livsløpsperspektiv. Blodtrykk er valgt fordi det er det mest studerte utfallet i studier om sammenhenger mellom fødselsvekt og senere utfall. Det er således et velegnet eksempel til å illustrere slike sammenhenger, og det kan lære oss noe generelt om forhold som angår tidlig eksponering – senere sykdom. Indikasjoner for en sammenheng mellom fødselsvekt og senere sykdomsutfall er også ansett for å være sterkest nettopp for utfallet forhøyet blodtrykk (24). Forhøyet blodtrykk er dessuten en dominerende risikofaktor for hjerte- og karsykdom, vår hyppigste dødsårsak (25). Andre kardiovaskulære utfall, som koronar-

sykdom, diabetes, lipider osv., blir derfor i hovedsak ikke omtalt. Det faller også utenfor hensikten med denne artikkelen å omtale effekter av livsstilsvariabler som kost og fysisk aktivitet.

FØDSLSVEKTENS BETYDNING FOR BLODTRYKKET

Langt de fleste studier som undersøker assosiasjonen mellom fødselsvekt og blodtrykk finner en invers sammenheng. I noen av studiene har man bare undersøkt barn eller ungdom. Det kan synes som sammenhengen er svakere blant ungdom enn blant barn og voksne (26, 27). Assosiasjonen ser ut til å være uavhengig av sosial klasse, paritet samt av mors alder, blodtrykk og røykevaner (28). Det er foreslått at mekanismen bak assosiasjonen kan være at de med lav fødselsvekt har utviklet færre nefroner ved fødselen (29,30). Dette kan føre til forhøyet kapillærtrykk og senere sklerose i nyreglomeruli. Det er dessuten vist at lav fødselsvekt er assosiert med tykkere intima-media i aorta hos nyfødte (31). I tvillingstudier har man forklart assosiasjonen mellom fødselsvekt og blodtrykk med genetiske forhold (32, 33). Det er funnet at assosiasjonene ble mindre etter kontrollering for genetiske faktorer, og det konkluderes derfor med at sammenhengen mellom fødselsvekt og blodtrykk for en stor del har genetiske årsaker.

Teorien om at effektene skyldes maternell underernæring under svangerskapet er naturlig nok vanskelig å teste eksperimentelt. Det er imidlertid gjort studier av de som overlevde den nederlandske hungersnøden i 1944-1945. Disse studiene viser at maternell underernæring har en nokså begrenset effekt på fødselsvekten, og da bare i tredje trimester (34). Effekten på etterkommernes blodtrykk var liten (35,36). Eksperimentelle dyrestudier har imidlertid vist at tidlig underernæring kan ha langsiktige effekter på kardiovaskulær funksjon, med øket risiko for hypertensjon som resultat (37,38). I studiene etter den nederlandske hungersnøden har man påvist sammenheng mellom tidlig underernæring (de første 4 måneder av svangerskapet) og fedme hos voksne (34), og fedme på sin side er assosiert med forhøyet blodtrykk, jamfør eget avsnitt senere.

Tidligere i år ble det publisert resultater fra en simulert blodtrykksanalyse, hvor man undersøkte forskjellige hypotetiske sammenhenger mellom fødselsvekt, aktuell vekt og blodtrykk (39). I modellen hvor man forutsatte at det ikke skulle være noen sammenheng mellom fødselsvekt og blodtrykk, medførte justering for aktuell vekt en spuriøs invers sammenheng. Da det *var* en genuin invers sammenheng mellom fødselsvekt og blodtrykk, ble denne forsterket etter justering, mens en positiv sammenheng mellom fødselsvekt og blodtrykk kunne bli reversert etter justering for aktuell vekt. Forfatterne sier at dette ikke nødvendigvis gjør programmeringshypotesen invalid, men de understreker at inverse sammenhenger mellom fødselsvekt og sykdom i voksen alder ikke kan tolkes som en di-

rekte effekt av fødselsvekten, dersom sammenhengen er avhengig av justering for aktuell kroppsstørrelse.

I en nyere metaanalyse fant man en invers sammenheng mellom fødselsvekt og senere blodtrykk i 52 av 55 studier (24). 1 kg høyere fødselsvekt var assosiert med ca. 1,5 mm Hg lavere systolisk blodtrykk. Det var imidlertid en tendens til svakere assosiasjon i større studier, og mange av de små studiene involverte forskningsgruppen som fremsatte programmeringshypotesen. Dette ble tolket som publikasjonsbias, dvs. at resultatene fra små studier trolig hadde større sjanse for publisering når effektene var store, mens store studier gjerne blir publisert uansett. Forfatterne av artikkelen gjør også et poeng av at nesten alle regresjonskoeffisientene var justert for aktuell vekt, noe som altså er kontroversielt (14,22). Siden fødselsvekt er positivt assosiert med voksen vekt, og voksen vekt er assosiert med blodtrykk, vil justering for aktuell vekt kunne produsere en spuriøs invers sammenheng mellom fødselsvekt og blodtrykk. Størrelsen på denne sammenhengen vil være avhengig av styrken på de separate assosiasjoner. Etter at disse forholdene var tatt i betraktning, ble effektestimater markert redusert. 1 kg høyere fødselsvekt ble da beregnet å være assosiert med ca. 0,4 mm Hg lavere blodtrykk, og det ble konkludert med at fødselsvekt har liten relevans i forhold til blodtrykk senere i livet.

Selv om man benytter et estimat på 1,5 mm Hg per kg, representerer dette en reduksjon i blodtrykk på mindre enn 0,2 standardavvik for en svær økning (2 standardavvik) i fødselsvekt (28). Det er imidlertid blitt hevdet at fødselsvekten bare må anses som en proxyindikator for andre eksponeringer som påvirker blodtrykket. Dette vil i så fall bety at assosiasjonen mellom fødselsvekt og blodtrykk trolig er en underestimert av assosiasjonen mellom den virkelige årsaksfaktoren og blodtrykket (40).

Man må ha i mente at fødselsvekt er et svært grovt mål på vekst og utvikling i fosterlivet, og man må i alle fall alltid ta hensyn til svangerskapsvarighet. En fødselsvekt på f.eks. 2500 g betyr noe annet om man er født til termin i forhold til om man er født etter 35 uker. I en studie hvor man undersøkte sammenheng mellom fødselsvekt og skoleprestasjoner ble det funnet at blant de med lav fødselsvekt, var det en fordel å være født for tidlig (41). De som er født med lav fødselsvekt til termin er veksthemmet, det behøver ikke de som er født for tidlig å være. Dvs. det kan være bedre å være født for tidlig enn for liten!

TIDLIG ERNÆRINGS BETYDNING FOR BLODTRYKKET

I en stor britisk oppfølgingsstudie som gikk over ca. 25 år fant man at økende inntak av tørrmelk (basert på kumelk) de første tre levemånedene var assosiert med økning av blodtrykket som voksen (42). Her hadde man imidlertid ikke samlet inn informasjon om inntak av morsmelk. Lucas og medarbeidere har gjennomført

randomiserte ernæringsforsøk blant premature. Delta-kerne som fikk morsmelk (fra bank) hadde ved 13-16-årsalder i gjennomsnitt ca. 3 mm Hg lavere diastolisk blodtrykk enn de som fikk morsmelkerstatning for premature (43). Denne forskjellen var ikke til stede da deltagerne var 8 år (44), noe som er forenlig med teorien om amplifikasjonsmekanismer med økende alder (45). Det er imidlertid uklart om disse funnene hos premature er relevante for de som er født til termin (46). I 2003 kom en oversiktsartikkel om effekten av brysternæring på senere blodtrykk (47). Denne konkluderte med at forskjellene i senere blodtrykk mellom ammede og de som hadde fått morsmelkerstatning på flaske var små og av begrenset klinisk eller helsemessig betydning. Blodtrykk var målt i mange forskjellige aldersgrupper, fra første leveuke til ca. 70 år; resultatet var det samme uavhengig av alder. Også denne artikkelen påviste størst effekt i små studier, forenlig med publikasjonsbias. En nyere studie påviste imidlertid et dose-respons-forhold, selv etter justering for en rekke mulige effektforvekslere (48).

Det er vist at brysternæring er assosiert med langsommere vekst i spedbarnstiden (49) og høyere voksen kroppslengde (50). Begge disse utfallene kan være gunstige med tanke på kardiovaskulær sykdom; se også nedenfor om vekst. Martorell og medarbeidere fant i sin oversiktsartikkel at brysternæring var assosiert med mindre fedme hos barn (51). Forfatterne hevdet imidlertid at dette trolig er av liten betydning for fedme hos voksne, av den enkle grunn at de fleste voksne med fedme er normalvektige som barn.

POSTNATAL VEKSTS BETYDNING FOR BLODTRYKKET

Det er omdiskutert hvilke fordeler og ulemper innhentingsvekst (på engelsk: catch-up growth, dvs. vekstakselerasjon som etterfølger en periode med redusert vekst) kan ha, og når i barndommen det måtte være gunstig eller ugunstig. Det synes å være allmenn enighet om at uforholdsmessig stor vektøkning i siste del av barndommen og i puberteten er uheldig med tanke på senere blodtrykk. Dette lyder også plausibelt. Det er den tidlige veksten, inntil ca. 1-2 år, det hersker mer uenighet om. I en oversiktsartikkel fant man at postnatal innhentingsvekst var assosiert med øket blodtrykk (27). Her kunne det imidlertid ikke avgjøres hvilken periode som var av størst betydning for senere blodtrykk. I studier fra utviklingsland finner man gjennomgående en gunstig effekt på blodtrykket av øket vekst i denne tidlige alderen (52-54). Sistnevnte studie er fra Hong Kong, som er et velstående samfunn nå. Forfatterne anfører imidlertid at det på den tiden deltagerne i studien vokste opp (1960-årene) var dårlige bo- og hygieneforhold som dominerte, med mye sykkelighet og vekstproblemer hos barn. I en brasiliansk studie fant man imidlertid at slik vekst hadde en ugunstig effekt på blodtrykket (55), det samme ble funnet i en studie fra Finland (56). I en engelsk studie fant man at

innhentingsvekst første to leveår var assosiert med overvekt senere i barndommen (57). I andre studier igjen har man funnet at vekstmønsteret første leveår ikke har noen betydning for senere blodtrykk (58,59).

Også generelt er det trolig slik at innhentingsvekst er gunstigere i utviklingsland enn i industriland, i alle fall på kort sikt. Det er hos barn vist å være assosiert med færre sykehusinnleggelser og lavere mortalitet (60) og tidligere motorisk utvikling (61). Det er antatt at dette kan ha sammenheng med forskjeller i sykdomspanorama: mens alvorlige infeksjonssykdommer hos barn spiller stor rolle for sykkelighet i utviklingsland (og som innhentingsvekst trolig er beskyttende for), er sent innsettende kroniske sykdommer viktigere i industriland (62).

I en artikkel om kardiovaskulær sykdom generelt advarer forfatterne sterkt mot vekstakselerasjon (denne forskergruppen foretrekker dette uttrykket fremfor innhentingsvekst) de første leveuker, da dette antas å programmere for komponentene i det metabolske syndrom (63). Samme gruppe har funnet at slik vekstakselerasjon er forbundet med redusert endotelfunksjon (64). Det blir også gjort et poeng av at siden vekstretarderte naturlig viser raskere vekst postnalt, vil assosiasjoner mellom lav fødselsvekt og senere sykdom kunne representere de uheldige effektene av tidlig postnatal vekstakselerasjon (63). Dessuten er tidlig vekstakselerasjon funnet assosiert med øket insulinresistens, uavhengig av fødselsvekt, forenlig med at det er postnatal og ikke intrauterin vekst som er av størst betydning (65). Dette kan ha betydning for forebyggende helsearbeid, da postnatale forhold er lettere tilgjengelig for intervensjon. Slike uheldige effekter av tidlig vekstakselerasjon antas å være et fundamentalt biologisk fenomen (66), og det hevdes at relativ underernæring tidlig i spebarnsalderen kan ha gunstig effekt på kardiovaskulær helse på lang sikt (65). Lignende tanker har vært fremsatt også tidligere, for flere tiår siden (67). Det må imidlertid legges til at det ikke hersker allmenn enighet om dette (68).

OVERVEKT/FEDMES BETYDNING FOR BLODTRYKKET

Hos både barn og voksne er det en sterk positiv korrelasjon mellom BMI og blodtrykk, og denne sammenhengen er antatt å være kausal (28). Man ser nå over hele verden en økning av overvekt, både hos barn og voksne (69). Dette er bekymringsfullt, ikke minst siden både BMI og blodtrykk viser stor grad av sporing fra barndom til voksen alder (70,71). Fedme i barndommen (etter 3 års alder) er en sterk prediktor for fedme som voksen (72). Det er således også en positiv sammenheng mellom BMI hos i alle fall større barn og blodtrykk som voksen (1,40). Én observasjonsstudie fant riktignok ingen helserisiko forbundet med overvekt i barndommen (73), men det er blitt hevdet at fedme snart vil overta røykingens plass som den viktigste "forebyggbare" dødsårsak i den vestlige verden (74).

Riktignok er effekten av overvekt reversibel (75), men i praksis er det ofte vanskelig å gjøre store forandringer på etablerte livsvaner. Når man kjenner til hvor vanskelig overvekt er å behandle når det har oppstått (76), blir primærforebygging i barndommen særdeles viktig (77). Selv om hyppigheten av overvekt øker, er det funnet at det gjennom de siste tiår har vært en nedgang i kardiovaskulære risikofaktorer, inkl. forhøyet blodtrykk, innenfor samme BMI-gruppe (78). Dette kan bl.a. skyldes bedre behandling. Den positive assosiasjonen mellom BMI og blodtrykk står imidlertid fast.

Utviklingen av BMI gjennom oppveksten følger en nærmest N-formet kurve. Den stiger raskt første leveår; fra ca. 2 års alder følger en reduksjon til 5-6-årsalderen for så å stige igjen. Det er vist at det å ha sin laveste BMI relativt tidlig er assosiert med fedme som voksen (79) og med øket risiko for type 2-diabetes (80). Det er altså helt normalt å bli gradvis tynnere i 2-5-årsalderen, i denne alderen er det heller ikke uvanlig å utvikle mer kresne matvaner. En naturlig foreldre-respons på dette kan være å prøve å få barna til å spise mer enn de strengt tatt trenger. Det er advart mot dette, da en slik praksis kan føre til overvekt og en tidligere alder for laveste BMI (79).

I Uppsala-studien fant man en interaksjon mellom fødselsvekt og voksen BMI på blodtrykket, idet den inverse sammenhengen mellom fødselsvekt og voksent blodtrykk var vesentlig sterkere hos de med en høy voksen BMI (81). En tilsvarende interaksjonseffekt er funnet i forhold til koronarsykdom (5). Slike funn er viktige, da voksen BMI i slike tilfeller kan betraktes som en resiliensfaktor, dvs. en faktor som kan modifisere effekten av et tidlig ugunstig utgangspunkt. Det er imidlertid påfallende i hvor liten grad studiene er vinklet mot resiliens.

SOSIOØKONOMISKE FORHOLDS BETYDNING FOR BLODTRYKKET

I mange studier er det undersøkt om det er en assosiasjon mellom sosioøkonomisk status og blodtrykk. De fleste av disse studiene har ikke analysen av en slik sammenheng som noe hovedfokus. Som mål på sosial klasse er vanligvis yrkesmessige eller utdanningsmessige klassifikasjoner benyttet. Enkelte har også undersøkt inntekt. I en oversiktsartikkel blir det konkludert med at i industriland finner de fleste studier blant voksne en invers sammenheng mellom sosioøkonomisk status og blodtrykk (82). Gjennomsnittseffekten er ikke stor, ca. 2-3 mm Hg forskjell i blodtrykk mellom laveste og høyeste sosiale klasse. Et slikt utslag kan imidlertid være viktig på befolkningsnivå. Lite tyder på at det er sosioøkonomisk status i seg selv som øker blodtrykket, det ser snarere ut til å virke gjennom konvensjonelle risikofaktorer. Særlig aktuell her er den sosiale gradienten i BMI. I utviklingsland finner man imidlertid gjerne en *positiv* sammenheng mellom sosioøkonomisk status og blodtrykk. Dette kan reflek-

tere at i slike land er fedme mer vanlig blant personer fra høyere sosial klasse. Det bør også nevnes at enkelte ikke har funnet noen sammenheng mellom sosioøkonomisk status hos voksne og blodtrykk (59).

I de fleste studier blant barn har man ikke påvist noen sammenheng mellom sosioøkonomisk status og blodtrykk (82). Det er anført at dette kan skyldes effektforveksling av kroppshøyde, som er positivt assosiert med både blodtrykk og sosioøkonomisk status hos barn. Derimot er det påvist en invers sammenheng mellom sosioøkonomisk status i barndommen og blodtrykk som *voksen* (83,84). I en undersøkelse fra den britiske 1946-kohorten ble dessuten blodtrykksforskjellen mellom "manuell versus ikke-manuell sosial klasse" i barndommen vist å øke med alderen, med ca. 1 mm Hg per tiår (83), et annet eksempel på amplifisering med økende alder (45). Også denne effekten er for en stor del mediert via voksen BMI, som dermed er viktig å ta utgangspunkt i med hensyn til både forebygging og behandling av høyt blodtrykk.

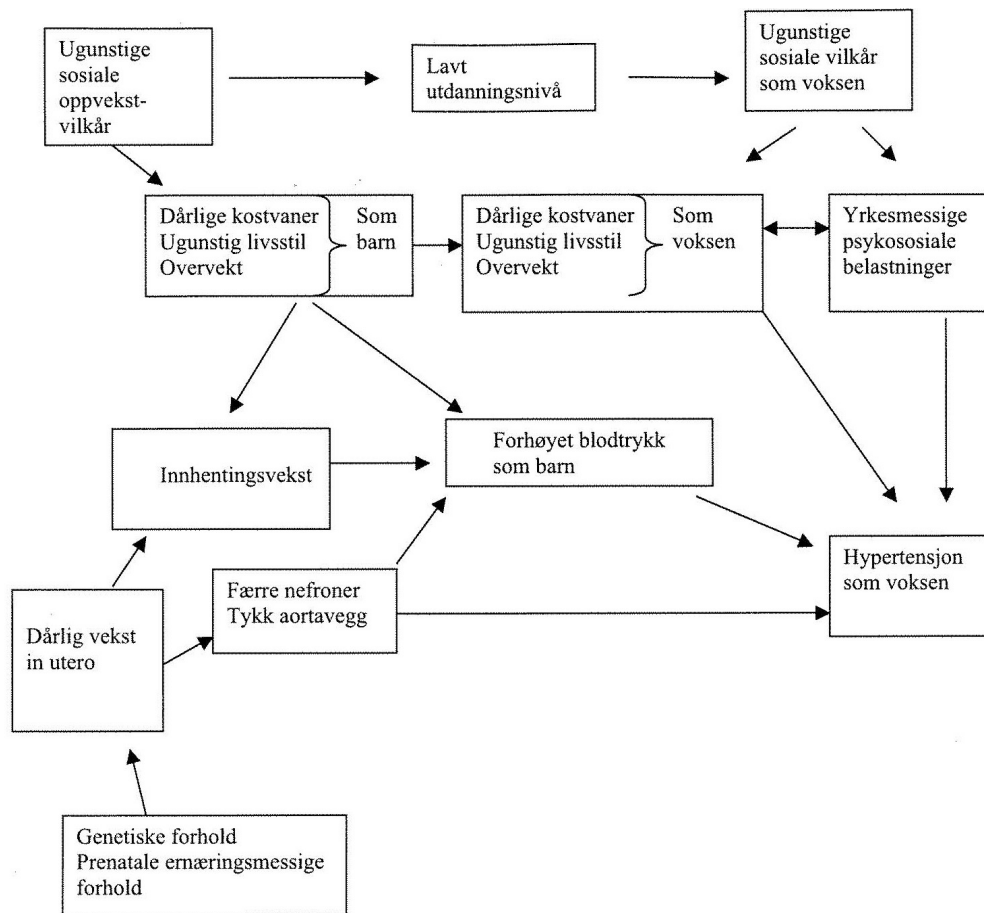
Denne amplifiseringseffekten med alder kan være én av grunnene til at man finner liten eller ingen sammenheng mellom sosioøkonomisk status og blodtrykk i barndommen. En annen mulig forklaring er at man benytter et upresist mål for sosioøkonomisk status i barndommen. I de fleste tilfeller er det *foreldrenes* sosiale klasse som blir benyttet, i den britiske tradisjon vanligvis fars yrke. Dette gjøres simpelthen fordi det vanligvis er det man har tilgjengelig, men det er omdiskutert hvor godt mål dette er for sosioøkonomisk status i barndommen (85).

KONKLUSJONER

Det er godt dokumentert at tidlige forhold spiller en betydelig rolle for voksent blodtrykk, og både prenatal og postnatal forhold synes å spille inn. Kombinasjonen lav fødselsvekt og høy voksen BMI ser ut til å være spesielt uheldig. BMI blir dermed en viktig påvirkbar resiliensfaktor, dvs. noe som kan modifisere effekten av et ugunstig utgangspunkt. Rask vekst de første 1-2 leveår kan i utviklingsland være gunstig med tanke på blodtrykk som voksen, her kan det også ha enkelte kortsiktige fordeler. Ellers konkluderer de fleste med at innhentingsvekst har en ugunstig virkning på senere blodtrykk. Tidlig forebygging er viktig også siden både blodtrykk og BMI sporer fra barndom til voksen alder.

Ben-Shlomo og Kuh har laget en modell som illustrerer de mange mulige biologiske og sosiale veiene fra forhold in utero til voksen sykdom, eksemplifisert ved lungesykdommer (18). I figur 1 har vi modifisert denne modellen og benyttet den til å vise hvordan forskjellige livsløpseksponeringer kan føre til forhøyet blodtrykk. Nedre del av figuren representerer biologiske baner, mens de sosiale banene er representert i øvre del av figuren. Der disse banene krysser kan man tenke seg sosio-biologiske og bio-sosiale baner.

Vi har brukt sammenhengen fødselsvekt/andre tid-



Figur 1. Skjematisk fremstilling av biologiske og psykososiale eksponeringer gjennom livsløpet som kan influere på blodtrykket (basert på Ben-Shlomo og Kuh (18)).

lige determinanter versus blodtrykk som et eksempel for å illustrere en sammenheng mellom tidlig eksponering og senere sykdom. Man kan også lære noe generelt av dette, idet de samme prinsippene gjør seg gjeldende også for andre typer utfall. Livsløpsepidemiologi har kommet sterkere de siste årene, som en respons på begrensningene ved tidligere etiologiske modeller for kroniske sykdommer. En slik tilnærming kan ses på som en syntese som tar hensyn til både programmering, livsstilsfaktorer og sosiale forhold (19). I til-

fellet kardiovaskulær sykdom ser man at de som fokuserer på voksenlivets risikofaktorer er mer villige til også å anerkjenne tidlige forhold (86). En ensidig vekt på programmering er heller ikke gunstig. For å vende tilbake til søskenbarnet, kan vi slå fast at fødselsvekten ikke var avgjørende for hans livsløp, men det var en god start. Kombinert med morsmelk, gunstige sosiale oppvekstvilkår, sunn voksen livsstil samt en porsjon genetikk, kan man da faktisk være så heldig at man går fjelltur i en alder av 95 år.

REFERANSER

1. Holland FJ, Stark O, Ades AE, Peckham CS. Birth weight and body mass index in childhood, adolescence, and adulthood as predictors of blood pressure at age 36. *J Epidemiol Community Health* 1993; **47** (6): 432-435.
2. Hardy R, Wadsworth ME, Langenberg C, Kuh D. Birthweight, childhood growth, and blood pressure at 43 years in a British birth cohort. *Int J Epidemiol* 2004; **33** (1): 121-129.
3. Gunnarsdottir I, Birgisdottir BE, Benediktsson R, Gudnason V, Thorsdottir I. Relationship between size at birth and hypertension in a genetically homogeneous population of high birth weight. *J Hypertens* 2002; **20** (4): 623-628.
4. Iliadou A, Cnattingius S, Lichtenstein P. Low birthweight and Type 2 diabetes: a study on 11 162 Swedish twins. *Int J Epidemiol* 2004; **33** (5): 948-953.

5. Frankel S, Elwood P, Sweetnam P, Yarnell J, Smith GD. Birthweight, body-mass index in middle age, and incident coronary heart disease. *Lancet* 1996; **348** (9040): 1478-1480.
6. Shaheen SO, Sterne JA, Montgomery SM, Azima H. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. *Thorax* 1999; **54** (5): 396-402.
7. Hoy WE, Rees M, Kile E, Mathews JD, Wang Z. A new dimension to the Barker hypothesis: low birthweight and susceptibility to renal disease. *Kidney Int* 1999; **56** (3): 1072-1077.
8. dos Santos Silva I, De Stavola BL, Hardy RJ, Kuh DJ, McCormack VA, Wadsworth ME. Is the association of birth weight with premenopausal breast cancer risk mediated through childhood growth? *Br J Cancer* 2004; **91** (3): 519-524.
9. Richiardi L, Askling J, Granath F, Akre O. Body size at birth and adulthood and the risk for germ-cell testicular cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; **12** (7): 669-673.
10. Wahlbeck K, Forsen T, Osmond C, Barker DJ, Eriksson JG. Association of schizophrenia with low maternal body mass index, small size at birth, and thinness during childhood. *Arch Gen Psychiatry* 2001; **58** (1): 48-52.
11. Shenkin SD, Starr JM, Deary IJ. Birth weight and cognitive ability in childhood: a systematic review. *Psychol Bull* 2004; **130** (6): 989-1013.
12. Kristensen P, Bjerkedal T, Irgens LM. Birthweight and work participation in adulthood. *Int J Epidemiol* 2004; **33** (4): 849-856.
13. Barker DJ. Maternal nutrition, fetal nutrition, and disease in later life. *Nutrition* 1997; **13** (9): 807-813.
14. Paneth N, Susser M. Early origin of coronary heart disease (the "Barker hypothesis"). *BMJ* 1995; **310** (6977): 411-412.
15. 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** (2): 91-95.
16. Vangen S, Nordhagen R, Lie KK. Gjensyn med Forsdahl-Barker-hypotesen. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; **125** (4): 451-453.
17. Lucas A. Programming by early nutrition in man. I: Bock G, Whelan J, eds. *The childhood environment and adult disease. Ciba Foundation symposium 156*. New York: John Wiley, 1991: 38-55.
18. Ben-Shlomo Y, Kuh D. A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives. *Int J Epidemiol* 2002; **31** (2): 285-293.
19. Kuh D, Ben-Shlomo Y, Lynch J, Hallqvist J, Power C. Life course epidemiology. *J Epidemiol Community Health* 2003; **57** (10): 778-783.
20. Borge AIH. *Resiliens. Risiko og sunn utvikling*. Oslo: Gyldendal, 2003.
21. Rutter M. Resilience reconsidered: conceptual considerations, empirical findings, and policy implications. I: Shonkoff JP, Meisels SJ, eds. *Handbook of early childhood intervention*. Cambridge: Cambridge University Press, 2000: 651-683.
22. Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origins of adult disease – the hypothesis revisited. *BMJ* 1999; **319** (7204): 245-249.
23. http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/319/7204/245?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&andorexactfulltext=and&searchid=1116858621231_10625&stored_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=319&firstpage=245&resourcetype=1#otherarticles (18.8.2005).
24. 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** (9334): 659-665.
25. <http://www.ssb.no/dodsarsak/tab-2005-03-30-01.html> (18.8.2005).
26. Law CM, Shiell AW. Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J Hypertens* 1996; **14** (8): 935-941.
27. Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J Hypertens* 2000; **18** (7): 815-831.
28. Whincup PH, Cook DG, Geleijnse JM. A life course approach to blood pressure. I: Kuh D, Ben-Shlomo Y, eds. *A life course approach to chronic disease epidemiology*. Oxford: Oxford Medical Publications, 2004: 218-239.
29. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1994; **23** (2): 171-175.
30. Mackenzie HS, Brenner BM. Fewer nephrons at birth: a missing link in the etiology of essential hypertension? *Am J Kidney Dis* 1995; **26** (1): 91-98.
31. Skilton MR, Evans N, Griffiths KA, Harmer JA, Celermajer DS. Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *Lancet* 2005; **365** (9469): 1484-1486.
32. Christensen K, Stovring H, McGue M. Do genetic factors contribute to the association between birth weight and blood pressure? *J Epidemiol Community Health* 2001; **55** (8): 583-587.
33. IJzerman RG, Stehouwer CD, Boomsma DI. Evidence for genetic factors explaining the birth weight-blood pressure relation. Analysis in twins. *Hypertension* 2000; **36** (6): 1008-1012.

34. Susser M, Stein Z. Timing in prenatal nutrition: a reprise of the Dutch Famine Study. *Nutr Rev* 1994; **52** (3): 84-94.
35. Roseboom TJ, Van Der Meulen JH, Ravelli AC, van Montfrans GA, Osmond C, Barker DJ, et al. Blood pressure in adults after prenatal exposure to famine. *J Hypertens* 1999; **17** (3): 325-330.
36. Roseboom TJ, Van Der Meulen JH, van Montfrans GA, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, et al. Maternal nutrition during gestation and blood pressure in later life. *J Hypertens* 2001; **19** (1): 29-34.
37. Gopalakrishnan GS, Gardner DS, Rhind SM, Rae MT, Kyle CE, Brooks AN, et al. Programming of adult cardiovascular function after early maternal undernutrition in sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; **287** (1): R12-R20.
38. Gardner DS, Pearce S, Dandrea J, Walker R, Ramsay MM, Stephenson T, et al. Peri-implantation undernutrition programs blunted angiotensin II evoked baroreflex responses in young adult sheep. *Hypertension* 2004; **43** (6): 1290-1296.
39. Tu YK, West R, Ellison GT, Gilthorpe MS. Why evidence for the fetal origins of adult disease might be a statistical artifact: the "reversal paradox" for the relation between birth weight and blood pressure in later life. *Am J Epidemiol* 2005; **161** (1): 27-32.
40. Lawlor DA, Smith GD. Early life determinants of adult blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; **14** (3): 259-264.
41. Lagerstrom M, Bremme K, Eneroth P, Magnusson D. School performance and IQ-test scores at age 13 as related to birth weight and gestational age. *Scand J Psychol* 1991; **32** (4): 316-324.
42. Martin RM, McCarthy A, Smith GD, Davies DP, Ben-Shlomo Y. Infant nutrition and blood pressure in early adulthood: the Barry Caerphilly Growth study. *Am J Clin Nutr* 2003; **77** (6): 1489-1497.
43. Singhal A, Cole TJ, Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials. *Lancet* 2001; **357** (9254): 413-419.
44. Lucas A, Morley R. Does early nutrition in infants born before term programme later blood pressure? *BMJ* 1994; **309** (6950): 304-308.
45. Law CM, de SM, Osmond C, Fayers PM, Barker DJ, Cruddas AM, et al. Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. *BMJ* 1993; **306** (6869): 24-27.
46. Roberts SB. Prevention of hypertension in adulthood by breastfeeding? *Lancet* 2001; **357** (9254): 406-407.
47. Owen CG, Whincup PH, Gilg JA, Cook DG. Effect of breast feeding in infancy on blood pressure in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; **327** (7425): 1189-1195.
48. Martin RM, Ness AR, Gunnell D, Emmett P, Davey SG. Does breast-feeding in infancy lower blood pressure in childhood? The Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Circulation* 2004; **109** (10): 1259-1266.
49. Ong KK, Preece MA, Emmett PM, Ahmed ML, Dunger DB. Size at birth and early childhood growth in relation to maternal smoking, parity and infant breast-feeding: longitudinal birth cohort study and analysis. *Pediatr Res* 2002; **52** (6): 863-867.
50. Martin RM, Smith GD, Mangtani P, Frankel S, Gunnell D. Association between breast feeding and growth: the Boyd-Orr cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; **87** (3): F193-F201.
51. Martorell R, Stein AD, Schroeder DG. Early nutrition and later adiposity. *J Nutr* 2001; **131** (3): 874S-880S.
52. Adair LS, Cole TJ. Rapid child growth raises blood pressure in adolescent boys who were thin at birth. *Hypertension* 2003; **41** (3): 451-456.
53. Walker SP, Gaskin P, Powell CA, Bennett FI, Forrester TE, Grantham-McGregor S. The effects of birth weight and postnatal linear growth retardation on blood pressure at age 11-12 years. *J Epidemiol Community Health* 2001; **55** (6): 394-398.
54. Cheung YB, Low L, Osmond C, Barker D, Karlberg J. Fetal growth and early postnatal growth are related to blood pressure in adults. *Hypertension* 2000; **36** (5): 795-800.
55. Horta BL, Barros FC, Victora CG, Cole TJ. Early and late growth and blood pressure in adolescence. *J Epidemiol Community Health* 2003; **57** (3): 226-230.
56. Jarvelin MR, Sovio U, King V, Lauren L, Xu B, McCarthy MI, et al. Early life factors and blood pressure at age 31 years in the 1966 northern Finland birth cohort. *Hypertension* 2004; **44** (6): 838-846.
57. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ* 2000; **320** (7240): 967-971.
58. Law CM, Shiell AW, Newsome CA, Syddall HE, Shinebourne EA, Fayers PM, et al. Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation* 2002; **105** (9): 1088-1092.
59. Barker DJ, Forsen T, Eriksson JG, Osmond C. Growth and living conditions in childhood and hypertension in adult life: a longitudinal study. *J Hypertens* 2002; **20** (10): 1951-1956.
60. Victora CG, Barros FC, Horta BL, Martorell R. Short-term benefits of catch-up growth for small-for-gestational-age infants. *Int J Epidemiol* 2001; **30** (6): 1325-1330.

61. Kuklina EV, Ramakrishnan U, Stein AD, Barnhart HH, Martorell R. Growth and diet quality are associated with the attainment of walking in rural Guatemalan infants. *J Nutr* 2004; **134** (12): 3296-3300.
62. Victora CG, Barros FC. Commentary: The catch-up dilemma--relevance of Leitch's 'low-high' pig to child growth in developing countries. *Int J Epidemiol* 2001; **30** (2): 217-220.
63. Singhal A, Lucas A. Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *Lancet* 2004; **363** (9421): 1642-1645.
64. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Deanfield J, Lucas A. Is slower early growth beneficial for long-term cardiovascular health? *Circulation* 2004; **109** (9): 1108-1113.
65. Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet* 2003; **361** (9363): 1089-1097.
66. Metcalfe NB, Monaghan P. Compensation for a bad start: grow now, pay later? *Trends Ecol Evol* 2001; **16** (5): 254-260.
67. Leitch I. Growth and health. *Br J Nutr* 1951; **5** (1): 142-151.
68. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ* 2001; **322** (7292): 949-953.
69. Visscher TL, Seidell JC. The public health impact of obesity. *Annu Rev Public Health* 2001; **22**: 355-375.
70. Power C, Lake JK, Cole TJ. Measurement and long-term health risks of child and adolescent fatness. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; **21** (7): 507-526.
71. Nelson MJ, Ragland DR, Syme SL. Longitudinal prediction of adult blood pressure from juvenile blood pressure levels. *Am J Epidemiol* 1992; **136** (6): 633-645.
72. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 1997; **337** (13): 869-873.
73. Wright CM, Parker L, Lamont D, Craft AW. Implications of childhood obesity for adult health: findings from thousand families cohort study. *BMJ* 2001; **323** (7324): 1280-1284.
74. Skidmore PM, Yarnell JW. The obesity epidemic: prospects for prevention. *QJM* 2004; **97** (12): 817-825.
75. Cutler JA. Randomized clinical trials of weight reduction in nonhypertensive persons. *Ann Epidemiol* 1991; **1** (4): 363-370.
76. Methods for voluntary weight loss and control. NIH Technology Assessment Conference Panel. Consensus Development Conference, 30 March to 1 April 1992. *Ann Intern Med* 1993; **119** (7 Pt 2): 764-770.
77. Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004; **5** (Suppl 1): 4-104.
78. Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL, Imperatore G, Williams DE, Flegal KM, et al. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. *JAMA* 2005; **293** (15): 1868-1874.
79. Whitaker RC, Pepe MS, Wright JA, Seidel KD, Dietz WH. Early adiposity rebound and the risk of adult obesity. *Pediatrics* 1998; **101** (3): E5.
80. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early adiposity rebound in childhood and risk of Type 2 diabetes in adult life. *Diabetologia* 2003; **46** (2): 190-194.
81. Leon DA, Koupilova I, Lithell HO, Berglund L, Mohsen R, Vagero 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** (7028): 401-406.
82. Colhoun HM, Hemingway H, Poulter NR. Socio-economic status and blood pressure: an overview analysis. *J Hum Hypertens* 1998; **12** (2): 91-110.
83. Hardy R, Kuh D, Langenberg C, Wadsworth ME. Birthweight, childhood social class, and change in adult blood pressure in the 1946 British birth cohort. *Lancet* 2003; **362** (9391): 1178-1183.
84. Blane D, Hart CL, Smith GD, Gillis CR, Hole DJ, Hawthorne VM. Association of cardiovascular disease risk factors with socioeconomic position during childhood and during adulthood. *BMJ* 1996; **313** (7070): 1434-1438.
85. Spencer NJ. Disentangling the effects of different components of socioeconomic status on health in early childhood. *J Epidemiol Community Health* 2005; **59** (1): 2.
86. Marmot M. Aetiology of coronary heart disease. *BMJ* 2001; **323** (7324): 1261-1262.