

---

# Är vår hälsa predestinerad redan vid födseln?

JOHAN G. ERIKSSON & STURE ANDERSSON

---

Låg födelsevikt – liksom andra mått på en icke-optimal tillväxt under fosterstadiet – har förknippats med ett flertal kroniska sjukdomar i vuxen ålder. Inte bara tillväxten under fosterstadiet påverkar risken att insjukna i hjärt- och kärlsjukdomar i vuxen ålder, utan även tillväxten under de första levnadsåren verkar vara av betydelse med tanke på hälsan senare i livet. De bakomliggande faktorerna till dessa associationer är inte helt kända men anses bero på ett fenomen som kallas programmering. I det följande belyser vi sambandet mellan tidig tillväxt och risken för att insjukna i hjärt- och kärlsjukdomar samt typ 2-diabetes baserat på studier utförda i Helsingfors på två kohorter födda 1924–33 och 1934–44.

Psykoanalysens fader Sigmund Freuds hypoteser introducerade ett nytt paradigm inom psykiatri. Enligt Freud härstammar ett flertal psykiska störningar från tidig barndom, som en följd av – oftast negativa – upplevelser under kritiska psykiska utvecklingsstadier. Det verkar som om inte endast den psykiska hälsan eller ohälsan i vuxen ålder till stor del är en följd av tidigare upplevelser, utan som om även våra folksjukdomar har sina rötter i den tidiga barndomen. Detta enligt en hypotes som ursprungligen presenterades av David Barker, professor i epidemiologi, verksam vid Southamptons universitet (1). Barker föreslog nämligen att de bakomliggande orsakerna till typ 2-diabetes, hypertoni och koronarsjukdom härstammar från fosterstadiet och spädbarnsåldern. Han ansåg med andra ord att riskprofilen för ett flertal av våra folksjukdomar uppstår under ett väldigt tidigt utvecklingsstadium, till och med från tiden

före födseln. Enligt Barker var den bakomliggande orsaken huvudsakligen näringsbrist under fosterstadiet, vilket avspeglade sig i låg födelsevikt.

En vanlig fråga i dessa sammanhang är vilken bakgrunden till denna hypotes är. Barker studerade förekomsten av koronarsjukdom i olika regioner i England och Wales. Han jämförde de kartor som beskrev den geografiska förekomsten av koronarsjukdom med kartor över spädbarnsdödligheten inom samma regioner ca 60 år tidigare. Han upptäckte en slående likhet mellan dessa kartor. Områdena med den högsta spädbarnsdödligheten åren 1920–30 hade den största dödligheten i kran-kärlssjukdom ca 60 år senare. Barker ansåg att detta innebar att samma faktorer som utgör ett hot mot barnet under fosterstadiet och det första levnadsåret ökar risken för att det insjuknar i koronarsjukdom senare i livet. Dessa fynd ledde till att Barker utvecklade en forskningshypotes ursprungligen uppkallad efter honom, ”Barkers hypotes”, med syfte att förklara hur näringstillståndet under fosterstadiet och under tidig barndom är förknippat med hälsan senare i livet.

Liknande idéer om de tidiga rötterna till koronarsjukdom hade presenterats och förts fram av norrmannen Forsdahl (2). Norska Finnmarken intresserade forskarna pga. den höga mortaliteten inom området i början av 1900-talet. Finnmarken var till stor del befolkad av inflyttade finländare.

## FÖRFATTARNA

**Johan G. Eriksson** är professor i allmän medicin vid Helsingfors universitet, Institutionen för folkhälsovetenskaper, Enheten för allmän medicin

**Sture Andersson** är docent i neonatologi vid Helsingfors universitet och avdelningsöverläkare vid HUCS, Barn- och ungdomssjukhuset

Bland dessa var såväl spädbarnsmortaliteten som den totala mortaliteten högre än i andra befolkningsgrupper trots att livsstilen inte skilde sig markant mellan de olika befolkningsgrupperna. Det som dock skilde befolkningsgrupperna åt var bland annat bastubadandet. Naturligtvis spekulerades det i Norge om huruvida bastubadandet kunde vara "roten till det onda". Forsdahl ansåg – och insåg – att bastubadandet knappast var boven i dramat utan föreslog att förhållanden under barndomen, speciellt om de var knappa och dåliga, ökade risken för hjärtsjukdom i vuxen ålder. Forsdahl föreslog att kombinationen av en torftig och fattig barndom i kombination med en senare livsstil kännetecknad av överflöd och med föga motion kunde vara förknippad med en ökad risk för koronarsjukdom.

Dessa iakttagelser påminner väldigt mycket om dem Barker gjorde i England, men Forsdahl förde inte sina tankar vidare till ett internationellt forum. Barkers hypotes skilde sig klart från de rådande medicinska paradigmen. Det var naturligt att omvärlden förhöll sig väldigt skeptisk till de tankar David Barker förde fram. Det ansågs bland annat att sambandet mellan låg födelsevikt och koronarsjukdom berodde på socioekonomiska faktorer; Låg födelsevikt, liksom även koronarsjukdom, är mer allmän i de lägre socialklasserna.

I det följande kommer vi att behandla Barkers hypotes i ljuset av aktuella, i första hand inhemska forskningsrön. Sedan 1994 har vi forskat kring Barkerhypotesen i Finland inom ramen för IDEFIX-studien (IDentifying Early Factors In syndrome X).

Vi har följt upp två födelsekohorter, den ena bestående av 7 086 personer födda 1924–33 och den andra av 8 760 personer födda 1934–44 i Helsingfors. Förutom födelseuppgifter har vi insamlat uppgifter om tillväxten under barndomen. Uppgifter har insamlats från förlösningsberättelser, barn- och mödrarådgivningskort samt skolhälsovårdskort. Dessa uppgifter har kopplats ihop med ett flertal nationella register inom ramen för de epidemiologiska studierna. En klinisk undersökning till vilken 2 003 personer från kohorten född 1934–44 slumpmässigt utvalts, har även slutförts.

### Koronarsjukdom

Traditionellt har koronarsjukdom ansetts drabba medelålders och äldre personer. Under Koreakriget väckte förekomsten av förkalk-

ningar i kransartärerna bland de stupade unga amerikanska soldaterna stor uppmärksamhet. Dessa fynd tydde ju på att sjukdomen hade sitt ursprung redan i barn- och ungdomen.

Ett samband mellan låg födelsevikt och en ökad risk för koronarsjukdom har konstaterats i tiotals studier i olika delar av världen också efter det att faktorer som gestationsålder och socioekonomiska faktorer beaktats (1).

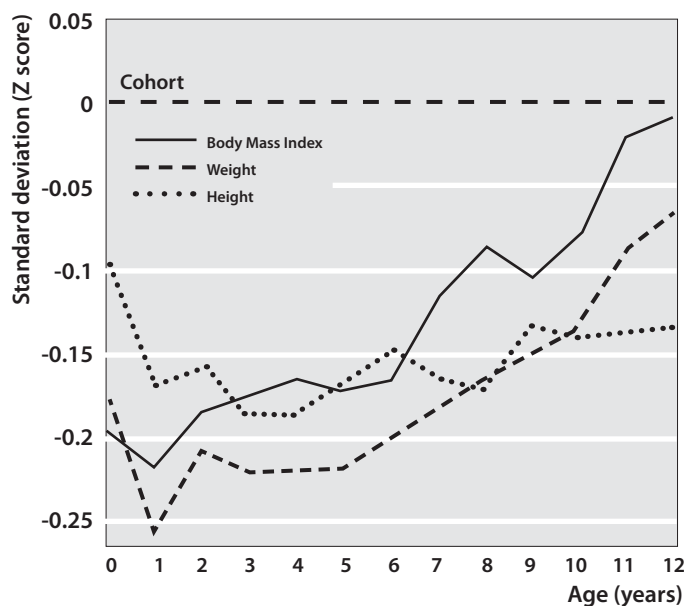
Det enastående material som finns tillgängligt i Finland har gjort det möjligt för oss att hos personer i vuxen ålder studera sambandet mellan tillväxten under fosterstadiet och tidig barndom med hälsan i vuxen ålder. Det är inte bara en icke-optimal tillväxt under fosterstadiet som påverkar den senare hälsan, utan effekterna modifieras till stor del av tillväxten under barndomen. Låg födelsevikt, liksom ett lågt ponderal index (födelsevikten/födelse-längden<sup>3</sup>) är förknippade med en ökad risk för koronarsjukdom. Icke-optimal tillväxt under de första levnadsåren påverkar och förstärker denna risk (Tabell I). En snabb tillväxt senare i barndomen inverkar ofördelaktigt på koronarsjukdomsprognosen – speciellt bland dem som hade en låg födelsevikt. Intressant är att tillväxten under barndomen, med tanke på risken för koronarsjukdom, kvantitativt verkar ha till och med större betydelse än många livsstilsförändringar i vuxen ålder (3–8).

Figur 1 visar tillväxten under de 12 första levnadsåren bland de män som senare utvecklade koronarsjukdom i förhållande till hela födelsekohorten (5).

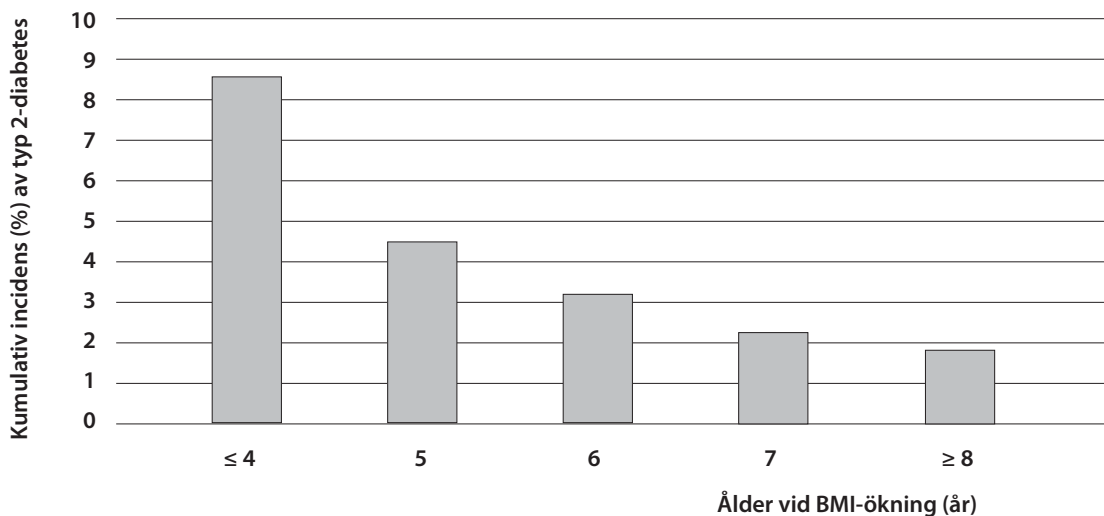
### Typ 2-diabetes

Typ 2-diabetes är en betydande riskfaktor för koronarsjukdom, och låg födelsevikt ökar även risken för typ 2-diabetes (9–13). Traditionellt har hög födelsevikt ansetts skydda mot typ 2-diabetes, men allt fler studier tyder på att sambandet mellan födelsevikten och typ 2-diabetes i vuxen ålder är U-formad. Med andra ord är såväl låg som hög födelsevikt förknippad med en ökad risk för typ 2-diabetes (13–15).

Normalt sjunker viktindexet hos barn efter de första levnadsåren för att igen stiga kring 6 års ålder. Risken för typ 2-diabetes verkar vara nära förknippad med denna förändring i viktindex. Tidigt uppsving (rebound) av BMI är förknippat med en större risk för övervikt och typ-2 diabetes (12, 16). Ju senare denna BMI-ökning sker, desto mindre är risken för att utveckla typ 2-diabetes. Förekomsten av typ 2-diabetes var mer än fyrfaldig (8,6 %) i



Figur 1. Tillväxten under de 12 första levnadsåren bland de män som senare utvecklade koronarsjukdom jämfört med hela födelsekohorten. Hela kohortens tillväxt följer 0-linjen i figuren.



Figur 2. Kumulativ incidens (%) av typ 2-diabetes i vuxen ålder i förhållande till tidpunkten för BMI-ökningen i barndomen.

den grupp vars viktindex steg kring 4 års ålder jämfört med den grupp vars viktindex ökade först kring 7 år (2,1 %) (12) (Figur 2).

Inte endast den tidiga tillväxten är av betydelse, utan genetiska faktorer spelar även en roll (17, 18). PPAR  $\gamma$  2 genen modifierar individens insulin- och glukosämnesomsättning och är en kandidatgen för typ 2-diabetes.

Låg födelsevikt i kombination med genotypen Pro12Pro för PPAR  $\gamma$  2 genen ökar risken för insulinresistens och typ 2-diabetes (17). Bärarna av Ala-allelen är mer insulinkänsliga och har således en mindre risk att insjukna i typ 2-diabetes. Dessutom verkar Ala-allelen skydda mot de negativa metabola effekterna förknippade med en låg födelsevikt (17).

Vikt vid 1 års ålder (kg)	Risikförhållandet (95 % CI)
< 8	3,39 (1,55–7,43)
- 9	2,48 (1,30–4,75)
- 10	2,04 (1,11–3,73)
- 11	1,10 (0,58–2,06)
- 12	0,98 (0,49–1,95)
>12	1,00
P-värde	<0,0001

Tabell I.  
Risikförhållandet för koronarsjukdom bland män födda 1934–1944 i förhållande till vikten vid 1 års ålder.

### Är vår hälsa predestinerad redan vid födseln? – Varför är låg födelsevikt en riskfaktor för många folksjukdomar?

Trots att en stor mängd epidemiologiska, kliniska studier och djurexperimentella studier stöder Barkers hypotes, känner vi inte helt till varför låg födelsevikt ökar sjukdomsriskerna.

Låg födelsevikt är ett tecken på en tillväxtstörning, som t.ex. kan bero på näringsbrist eller placentainsufficiens. Då näringstillflödet är litet, sker det en redistribution av nutritionen i kroppen för att skydda de viktigaste organen, såsom hjärnan (19). Detta kan leda till omprogrammering av olika hormonella system eller direkt påverka organstorleken (1, 20–25). Med andra ord verkar det som om risken för att insjukna senare i livet finns inprogrammerad hos individen på ett tidigt utvecklingsstadium. Inte bara tillväxten under fosterstadiet verkar vara av betydelse, utan även tillväxten under barndomen modifierar denna riskprofil.

En dylik programmering av den nyfödda under knappa tillväxtförhållanden är i princip nyttig i och med att barnet förbereds att leva på sparlåga. Problem uppstår när den intrauterina miljön förbyts i en senare miljö kännetecknad av överflöd – något som allt oftare sker i dagens värld.

De bakomliggande mekanismerna som kunde förklara programmeringsfenomenet är bland annat förändrad organstorlek, avvikande genstruktur eller förändringar i

genexpression, hormonämnesomsättning och tillväxtfaktorer.

Det har även föreslagits att låg födelsevikt förknippad med en ökad sjukdomsrisk skulle bero på genetiska faktorer, dvs. de skulle vara samma genotyps olika fenotyper (26, 27). Denna hypotes baserar sig i hög grad på vetenskapen om att vissa mutationer, bland annat i glukokinasgenen, är förknippade med låg födelsevikt och en ökad risk för diabetes senare i livet.

Hypertoni har nära samband med såväl koronarsjukdom som typ 2-diabetes. Ett hundratal studier har påvisat att låg födelsevikt är förknippad med ett högre blodtryck senare i livet (1, 28). Som underliggande förklaring till detta fynd har man föreslagit att låg födelsevikt är förknippad med en mindre mängd nefroner i njurarna. Födelsevikten korrelerar nämligen med mängden nefroner i njurarna, och i vuxen ålder råder ett inverst förhållande mellan blodtrycksnivån och nefronmängden (29).

Vilka mekanismer kunde förklara sambandet mellan tidigt tillväxt och typ 2-diabetes? Kännetecknande för typ 2-diabetes är störningar såväl i insulin känsligheten som i insulinsekretionen. Det råder ett klart samband mellan födelsestorleken och insulin känsligheten; en person som fötts liten är mer insulinresistent i vuxen ålder. En förklaring kunde vara att låg födelsevikt är förknippad med en mindre mängd muskelmassa (20, 22). Muskelvävnaden är av stor betydelse för kroppens glukosomsättning. Till stor del utvecklas muskelvävnaden under fosterstadiet, och en individ med låg födelsevikt har en mindre mängd muskelmassa. Sambandet mellan födelsestorleken och glukosomsättningen beror inte enbart på den absoluta mängden muskelmassa utan även på muskelvävnadens metabola egenskaper. Inte enbart i fråga om muskelvävnaden utan även fettvävnaden kan det finnas underliggande faktorer som förklarar sambandet mellan tidigt tillväxt och senare störningar i glukosomsättningen (30).

En intressant iakttagelse är att även mängden betaceller i bukspottkörteln verkar korrelera med födelsestorleken, liksom även blodcirkulationen i bukspottkörteln (31).

Trots att en stor del av våra kroniska folksjukdomar programmeras in i ett tidigt utvecklingsstadium, är det inte sjukdomarna som sådana som programmeras utan risken för att insjukna. Av avgörande betydelse är individens livsstil såväl under barndomen som senare i livet (32).



Under vår utveckling finns ett flertal stadier då vi är mer eller mindre utsatta för olika stimuli. Organismens respons på dessa stimuli påverkar den vidare utvecklingen. För att få en bättre uppfattning om sjukdomars uppkomst bör man studera sjukdomsförloppet och patogenesen från ett livscykelerspektiv inkluderande såväl biologiska, socioekonomiska som beteendefaktorer.

**Prof. Johan G. Eriksson**  
**Institutionen för folkhälsovetenskaper**  
**PB 41**  
**00014 Helsingfors universitet**  
**johan.eriksson@helsinki.fi**

Denna artikel baserar sig delvis på vår publikation i *Finlands Läkartidning* 2003;38:3767–72. Ohjelmoituvatkan kansantautimme jo sikiökaudella ja varhaislapsuudessa?" Eriksson JG, Forsén T, Kajantie E, Yliharsilä H.

## Referenser

1. Barker DJ. Mothers, Babies and Health in Later Life. 1998, 2<sup>nd</sup> Edn. London: Churchill Livingstone.
2. Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br J Prev Soc Med.* 1977;31:91–95.
3. Forsén T, Eriksson JG, Tuomilehto J, Teramo K, Osmond C, Barker DJP. Mother's weight in pregnancy and coronary heart disease in Finnish men. *BMJ* 1997;315:837–840.
4. Forsén T, Eriksson JG, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJP. Growth in utero and during childhood among women who develop coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 1999;319:1403–7.
5. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJP. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 1999;318:427–431.
6. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJP. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ* 2001;322:949–955.
7. Eriksson JG. The fetal origins hypothesis – 10 years on. *BMJ* 2005; 330: 1096–7.
8. Barker DJP, Osmond C, Forsén T, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who later have coronary events. *N Engl J Med* 2005;353:1802–9.
9. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS et al (1991) Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;303:1019–22.
10. Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ et al Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med.* 1999;130:278–284.
11. Forsén T, Eriksson J, Tuomilehto J, Reunanen A, Osmond C, Barker D. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000;133,176–182.
12. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early adiposity rebound in childhood and risk of Type 2 diabetes in adult life. *Diabetologia* 2003;46:190–194.
13. Eriksson J, Forsén T, Osmond C, Barker D. Pathways of infant and childhood growth that lead to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;26:3006–10.
14. McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LTH, Knowler WC, Bennett PH: Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ* 1994;308:942–945.
15. Wei JN, Sung FC, Li CY, Chang CH, Lin RS, Linn CC, Chiang CC, Chuang LM: Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in Taiwan. *Diabetes Care* 2003;26:343–348.
16. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F et al Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr* 1984;39: 129–135.
17. Eriksson JG, Lindi V, Uusitupa M et al. The effects of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene on insulin sensitivity and insulin metabolism interact with size at birth. *Diabetes* 2002;51:2321–4.
18. Kubaszek A, Markkanen A, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C, Barker DJ, Laakso M. The association of the K121Q polymorphism of the plasma cell glycoprotein-1 gene with type 2 diabetes and hypertension depends on size at birth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2044–7.
19. Nathanielsz PW, Hanson MA. The fetal dilemma: spare the brain and spoil the liver. *J Physiol* 2003;548:333.
20. Kahn HS, Narayan KMV, Williamson DF, Valdez R. Relation of birth weight to lean and fat thigh tissue in young men. *Int J Obesity* 2000;24:1–6.
21. Kajantie E, Eriksson J, Osmond C, Wood PJ, Forsén T, Barker DJ, Phillips DI. Size at birth, the metabolic syndrome, and 24-h salivary cortisol profile. *Clin Endocrinol.* 2004;60:201–207.
22. Eriksson J, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker D. Size at birth, fat free mass and resting metabolic rate in adult life. *Horm Metab Res* 2002;34: 72–76.
23. Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CHD et al. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med* 2004;350:865–875.
24. Sachdev HS, Fall CH, Osmond C et al. Anthropometric indicators of body composition in young adults: relation to size at birth and serial measurements of body mass index in childhood in the New Delhi birth cohort. *Am J Clin Nutr* 2005;82:456–466.
25. Vickers MH, Gluckman PD, Coveny AH et al Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology* 2005;104:4211–6.
26. Hattersley AT, Beards F, Ballantyne E, Appleton M, Harvey R, Ellard S. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nat Genet* 1998;19:268–270.
27. Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *Lancet* 1999;353:1789–92.
28. Eriksson J, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker D. Fetal and Childhood Growth and Hypertension in Adult Life. *Hypertension* 2000;36:790–794.
29. Luyckx VA, Brenner BM. Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2005;97:S68–77.
30. Taskinen MR. Type 2 diabetes as a lipid disorder. *Curr Mol Med.* 2005 ;5:297–308.
31. Blondeau B, Avril I, Duchene B, Breant B. Endocrine pancreas development is altered in foetuses from rats previously showing intra-uterine growth retardation in response to malnutrition. *Diabetologia.* 2002 ;45:394–401.
32. Eriksson JG, Yliharsila H, Forsén T, Osmond C, Barker DJ. Exercise protects against glucose intolerance in individuals with a small body size at birth. *Prev Med* 2004;39:164–167.