
Helsinki Birth Cohort Study: nya resultat i livsloppsepidemiologi

JOHAN ERIKSSON

HUVUDBUDSKAP:

- Longitudinella studier är viktiga eftersom de kan ge en mer tillförlitlig bild av faktorer som påverkar hälsan än tvärsnittsstudier.
- Studien Helsingfors födelsekohort är internationellt sett en unik kohortstudie med uppföljningsdata från fosterstadiet till 80–90 års ålder.
- Ett flertal av våra folksjukdomar har sina rötter tidigt i livet.
- Även åldringsprocessen påverkas av ett flertal faktorer under hela vårt livslopp.
- Med tanke på förebyggande åtgärder är det viktigt att identifiera dessa faktorer.

Den danska filosofen Søren Kierkegaard förknippas med flera kända citat och ett av dem är detta: ”Livet kan bara förstås baklänges, men det måste levas framåt”. Citatet är relevant också inom livsloppsepidemiologisk forskning, eftersom vi kan förstå hälsa och välbefinnande i vuxen ålder endast genom att studera en individs upplevelser holistiskt genom hela livsloppet, det vill säga från tidigt fosterstadium till ålderdom.

Inom det medicinska vetenskapsparadigmet har David Barkers forskning haft en avgörande betydelse för livsloppsepidemiologisk forskning (1, 2). Hans forskning lade till stor del grunden för ett paradigmskifte inom medicin, epidemiologi och folkhälsa – från ett ofta snävt fokus på vuxenlivets riskfaktorer till ett livsloppsorienterat perspektiv. Denna hypotes har uppkallats efter honom, ”Barkerhypotesen”, och senare benämnts DOHaD-paradigmet (*Developmental Origins of Health and Disease*).

Vissa perioder i individens utveckling anses vara speciellt viktiga. De första tusen dagarna i livet, alltså från graviditetens början till två års ålder, är av stor betydelse för den framtida hälsan (3). Under den här perioden sker den snabbaste utvecklingen och tillväxten av hjärnan, kroppen och immunsystemet. En annan kritisk period är ungdomsåren (engelskans *adolescence*) som spänner från 10 till 24 år, enligt nyare fynd rentav upp till 32 års ålder (4).

Helsingfors födelsekohortstudie (*Helsinki Birth Cohort Study*, HBCS) är globalt sett

SKRIBENT

Johan Eriksson, professor, National University of Singapore (NUS), Singapore och Folkhälsans forskningscentrum, Helsingfors

en av de mest betydelsefulla longitudinella födelsekohorterna inom forskningen kring tidig programmering av hälsan (5). Vi har följt upp 13 345 personer födda 1934–1944 och studerat hur faktorer verksamma under olika livsskeden påverkar hälsan. Såväl kliniska data som uppgifter från nationella register har använts. Vi har bland annat kunnat påvisa att icke-optimala förhållanden redan under fosterstadiet och barndomen påverkar den senare hälsan. Under de senaste åren har vårt fokus främst varit på faktorer relaterade till åldringsprocessen ur ett livsloppsperspektiv. Forskningsfynd från HBCS har påverkat internationella rekommendationer för global hälsa (WHO och Unicef).

Från låg födelsevikt till kardiovaskulär morbiditet

Vårt forskningsfokus har i väldigt hög grad stimulerats av David Barker och hans hypotes om tidig programmering av hälsa och sjukdomar. Ursprungligen var målsättningen att påvisa att Barkerhypotesen inte stämde,

men de facto visade det sig att den hade stor betydelse också i vårt land. Detta ledde till ett nära samarbete med honom och hans forskargrupp under flera decennier.

Till en början låg vårt huvudsakliga fokus på hjärt- och kärlsjukdomar samt typ 2-diabetes. Finland var länge en mörk fläck på den globala kartan när det gäller morbiditet och mortalitet i koronarsjukdom. Detta var speciellt uppenbart bland finländska män, och i de östra delarna av vårt land var dödligheten i koronarsjukdom stor. Av denna orsak fokuserade vi initialt på hjärt- och kärlsjukdomar i HBCS. Vi kunde påvisa att mortaliteten i koronarsjukdom bland finländska män korrelerade med födelsevikten. En förändring i födelsevikten på 1 000 gram var associerad med en förändring på 33 procent i koronarsjukdomsmortaliteten (6). Dessa fynd stödde Barkerhypotesen, det vill säga att låg födelsevikt är en viktig riskfaktor för koronarsjukdom. Det är inte bara tillväxten under fosterstadiet som kan påverka hälsan senare i livet, utan också tillväxten under barndomen modifierar detta samband, något som är mest uppenbart bland personer som fötts små men som senare i barndomen uppnått högre viktindex i förhållande till storleken vid födseln. Det engelska ordet ”mismatch” beskriver fenomenet mycket bra. Ett liknande fenomen kan förknippas med ökad risk för typ 2-diabetes. Det är knappast överraskande, eftersom koronarsjukdom och typ 2-diabetes har ett flertal gemensamma riskfaktorer (7–10). De underliggande orsakerna till att en icke-optimal tillväxt under fosterstadiet och i tidig barndom ökar risken för ett flertal sjukdomar har diskuterats i detalj tidigare, bland annat i förhållande till epigenetiska faktorerets betydelse (5).

Vi har nyligen i samarbete med våra kolleger i Cambridge studerat betydelsen av miRNA vid programmering av kardiovaskulär sjukdom; miR-15b-5p är ett mikroRNA som spelar en viktig roll inom kardiovaskulär biologi. Högre viktindex hos den gravida kvinnan ökar risken för ett flertal kroniska sjukdomar hos barnet, bland annat typ 2-diabetes och kardiovaskulär sjukdom. Hos de män i HBCS-kohorten vars mödrar hade högre viktindex under graviditeten var halten av miR-15b-5p i blodet högre (11). Detta fynd kan förklara hur prenatal exponering för övervikt och övernutrition är förknippad med hälsan senare i livet. Epigenetiska mekanismer av detta slag kan vara av stor betydelse vid programmering av hälsa och sjukdomar.

Åldrandeprocessen ur ett livsloppsperspektiv – betydelsen av den biologiska åldern

Vår kronologiska ålder visar hur länge det är sedan vi föddes, men inom forskningen används begreppet biologisk ålder allt mer. Den biologiska åldern anger hur gammal vår kropp är fysiologiskt och hur väl den fungerar. Den kan mätas på många sätt och indirekt uppskatta åldersrelaterade förändringar i celler och organsystem.

Telomerlängden är ett mått på biologiskt åldrande, särskilt på vaskulärt åldrande. Telomererna är repetitiva DNA-sekvenser som finns i ändarna av kromosomer. De fungerar som ett skydd som hindrar kromosomerna från att slitas ut eller klibba ihop med varandra under celledelning. Telomererna har jämförts med plaständarna på skosnören – utan dem skulle snörena fransas upp. De förkortas varje gång en cell delar sig, vilket är en naturlig del av åldrandeprocessen, och kortare telomerer ses oftare hos äldre personer. Telomerlängden har också kopplats till bland annat hjärt- och kärlsjukdomar och vissa cancerformer. Forskning har också påvisat att livsstilsfaktorer (t.ex. kost och motion) kan påverka telomerlängden.

Vi har studerat telomerlängden i HBCS bland annat i förhållande till tidig tillväxt, men också i förhållande till livsstilsrelaterade faktorer. I HBCS korrelerade telomerlängden i 60 års ålder med den kronologiska åldern, men däremot kunde vi inte finna någon korrelation med mått på prenatal tillväxt såsom födelsevikt eller födelselängd. Socioekonomiska faktorer är av stor betydelse för hälsan. Vi observerade att telomererna i 60 års ålder var kortare bland de personer vars socioekonomiska ställning i barndomen var sämre (12). Den gravida kvinnans viktindex verkar påverka avkommans telomerlängd. Bland de kvinnliga deltagarna var större viktindex hos modern under graviditeten associerat med kortare telomerlängd, men däremot inte bland männen (13).

Inget klart samband mellan kost och telomerlängd har kunnat konstateras i HBCS. Dock tyder en del av våra fynd på att hälsosam kost kan ha en positiv inverkan på telomerlängden. Större konsumtion av grönsaker – bland kvinnor – var associerad med längre telomerer. Däremot var större intag av fetter bland de manliga deltagarna associerat med kortare telomerer (14, 15).

Många tidigare studier med fokus på telomerlängden har varit tvärsnittsstudier. Vi har

haft möjlighet att mäta telomerlängden med tio års mellanrum och kunnat konstatera en förkortning av telomerlängden hos 94 procent av deltagarna i åldern 61–71 år. Förkortningen var dessutom snabbare bland de manliga deltagarna. Vid 61 års ålder korrelerade telomerlängden negativt med vikten och midjeomfånget. Vi kunde inte observera någon korrelation mellan blodfetter och blodtrycksvärden vid baslinjen. Intressant var att korrelationen mellan vissa kliniska variabler och telomerlängden hade förändrats under uppföljningstiden. Bland de manliga deltagarna kunde vi konstatera en positiv korrelation mellan telomerlängden och viktindex och kroppens fettprocent. Även kolesterolvärdet korrelerade positivt med telomerlängden. Det kunde tyda på att förhållandena mellan traditionella riskfaktorer och telomerlängden förändras under årens lopp hos vissa individer. Under uppföljningen på tio år var såväl viktminskning, och minskat viktindex som fettprocent associerade med en förkortning av telomerlängden. Högre HDL-kolesterolvärde, lägre blodtryck och högre fettprocent var däremot associerade med långsammare förändring i telomerlängden (16).

Vi har också studerat sambandet mellan förändringen i telomerlängden och cirkulerande aminosyror, med focus på aromatiska och alifatiska aminosyror. Vi observerade en invers korrelation mellan fenylalaninhalten och telomerlängden, likaså var förändringen i telomerlängden inverst korrelerad med fenylalaninkoncentrationen i blodet. Detta fynd var signifikant endast bland män. En hypotes är att fenylalanin är förknippat med oxidativ stress, och därmed även åldringsprocessen, och har tidigare blivit förknippat med insulinresistens och ökad risk för typ 2-diabetes och kardiovaskulär sjukdom (17).

Hur påverkas telomerlängden av fysisk aktivitet? Vi har studerat detta longitudinellt. Vid 61 års ålder kunde vi inte iaktta någon signifikant korrelation mellan mängden fysisk aktivitet och telomerlängden. Bland de kvinnliga deltagarna observerade vi en snabbare förkortning av telomerna bland de fysiskt mest aktiva kvinnorna (18, 19).

I den singaporeanska födelsekohortstudien GUSTO har vi också undersökt sambandet mellan telomerlängden vid födseln och ett flertal olika faktorer. Längre telomerer hos modern och högre ålder hos fadern hade ett positivt samband med telomerlängden hos barnet. Kortare telomerer hos barnet var också associerade med moderns mentala välmående

bland flickor, medan faderns ålder, moderns utbildning och moderns metabola hälsa korrelerade starkast med telomerlängden bland pojkar (20).

Utöver telomerlängden har flera andra metoder att estimerar den biologiska åldern utvecklats, av vilka en är MetaboAge. Det är en biomarkör för den biologiska åldern som baserar sig på metaboliter i blodet (21). En sexton år lång uppföljningsstudie i HBCS påvisade en positiv effekt av fysiskt aktivitet på den biologiska åldern (22).

Friskt åldrande

Vi önskar alla säkert att vi ska åldras så friska som möjligt. Tyvärr är detta inte alltid möjligt. Åldrandeprocessen är ofta förknippad med olika sjukdomstillstånd, och ett friskt åldrande känns som en något avlägsen och utopisk tanke.

Med hjälp av de unika data som vi har i HBCS-studien har vi forskat kring förekomsten av friskt åldrande. Begreppet friskt åldrande kan definieras på många olika sätt, och en definition kunde vara något som vi kallat för frisk överlevnad, det vill säga att vara vid liv och förbli fri från kroniska sjukdomar som påverkar funktionsförmågan.

Under en uppföljningstid på 951 088 personår bland 13 345 män och kvinnor födda 1934–1944 var sannolikheten för frisk överlevnad 40,1 procent bland kvinnorna och 42,8 procent bland männen vid 65 års ålder. Motsvarande siffror vid 75 års ålder var 24,4 procent respektive 22,5 procent.

Frisk överlevnad var relaterad till socioekonomiska faktorer i barndomen samt utbildning. Intressant var att även lägre viktindex hos modern under graviditeten var förknippat med frisk överlevnad bland männen. Dessa fynd grundade sig på registerbaserade uppgifter. Vi hade också tillgång till kliniska data på 813 personer. Inom den kliniska kohorten definierade vi friskt åldrande genom sex kriterier: förekomst av kroniska sjukdomar, kognition, fysisk prestationsförmåga, mental hälsa, smärta och social funktion. I den kliniska kohorten uppfyllde 19,6 procent av personerna i kohorten kriterierna för friskt åldrande vid 76 års ålder. Vi kunde konstatera att bland annat hälsosam kost hade ett samband med friskt åldrande (23).

Åldrandeprocessen och sannolikheten för friskt åldrande påverkas av ett flertal faktorer under vårt livslopp. Med tanke på förebyggande åtgärder är det viktigt att identifiera

dessa faktorer och att förstå den stora betydelse faktorer som uppträder tidigt i livet har med tanke på åldrandeprocessen.

Johan Eriksson

johan.eriksson@helsinki.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*. 1989 Mar 4;298(6673):564-7.
2. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989 Sep 9;2(8663):577-80.
3. Rääkkönen K, Pesonen AK, Roseboom TJ, Eriksson JG. Early determinants of mental health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012 Oct;26(5):599-611.
4. Patton GC, Olsson CA, Skirbekk V, Saffery R, Wlodek ME, Azzopardi PS, Stonawski M, Rasmussen B, Spry E, Francis K, Bhutta ZA, Kassebaum NJ, Mokdad AH, Murray CJL, Prentice AM, Reavley N, Sheehan P, Sweeny K, Viner RM, Sawyer SM. Adolescence and the next generation. *Nature*. 2018 Feb 21;554(7693):458-66.
5. Eriksson JG. Developmental Origins of Health and Disease - from a small body size at birth to epigenetics. *Ann Med*. 2016 Sep;48(6):456-67.
6. Forsén T, Eriksson JG, Tuomilehto J, Teramo K, Osmond C, Barker DJ. Mother's weight in pregnancy and coronary heart disease in a cohort of Finnish men: follow up study. *BMJ*. 1997 Oct 4;315(7112):837-40.
7. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJ. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ*. 1999 Feb 13;318(7181):427-31.
8. 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 Aug 1;133(3):176-82.
9. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ*. 2001 Apr 21;322(7292):949-53.
10. Barker DJ, Osmond C, Forsén TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med*. 2005 Oct 27;353(17):1802-9.
11. Pantaleão LC, Loche E, Fernandez-Twinn DS, Dearden L, Córdova-Casanova A, Osmond C, Salonen MK, Kajantie E, Niu Y, de Almeida-Faria J, Thackray BD, Mikkola TM, Giussani DA, Murray AJ, Bushell M, Eriksson JG, Ozanne SE. Programming of cardiac metabolism by miR-15b-5p, a miRNA released in cardiac extracellular vesicles following ischemia-reperfusion injury. *Mol Metab*. 2024 Feb;80:101875.
12. Kajantie E, Pietiläinen KH, Wehkalampi K, Kananen L, Rääkkönen K, Rissanen A, Hovi P, Kaprio J, Andersson S, Eriksson JG, Hovatta I. No association between body size at birth and leucocyte telomere length in adult life—evidence from three cohort studies. *Int J Epidemiol*. 2012 Oct;41(5):1400-8.
13. Guzzardi MA, Iozzo P, Salonen MK, Kajantie E, Eriksson JG. Maternal adiposity and infancy growth predict later telomere length: a longitudinal cohort study. *Int J Obes (Lond)*. 2016 Jul;40(7):1063-9.
14. Meinilä J, Perälä MM, Kautiainen H, Männistö S, Kanerva N, Shivappa N, Hébert JR, Iozzo P, Guzzardi MA, Eriksson JG. Healthy diets and telomere length and attrition during a 10-year follow-up. *Eur J Clin Nutr*. 2019 Oct;73(10):1352-60.
15. Tiainen AM, Männistö S, Blomstedt PA, Moltchanova E, Perälä MM, Kaartinen NE, Kajantie E, Kananen L, Hovatta I, Eriksson JG. Leukocyte telomere length and its relation to food and nutrient intake in an elderly population. *Eur J Clin Nutr*. 2012 Dec;66(12):1290-4.
16. Guzzardi MA, Iozzo P, Salonen M, Kajantie E, Eriksson JG. Rate of telomere shortening and metabolic and cardiovascular risk factors: a longitudinal study in the 1934-44 Helsinki Birth Cohort Study. *Ann Med*. 2015;47(6):499-505.
17. Eriksson JG, Guzzardi MA, Iozzo P, Kajantie E, Kautiainen H, Salonen MK. Higher serum phenylalanine concentration is associated with more rapid telomere shortening in men. *Am J Clin Nutr*. 2017 Jan;105(1):144-50.
18. Jantunen H, Wasenius NS, Guzzardi MA, Iozzo P, Kajantie E, Kautiainen H, Salonen MK, Eriksson JG. Physical Activity and Telomeres in Old Age: A Longitudinal 10-Year Follow-Up Study. *Gerontology*. 2020;66(4):315-22.
19. Åström MJ, von Bonsdorff MB, Perälä MM, Salonen MK, Rantanen T, Kajantie E, Simonen M, Pohjolainen P, Haapanen MJ, Guzzardi MA, Iozzo P, Kautiainen H, Eriksson JG. Telomere length and physical performance among older people-The Helsinki Birth Cohort Study. *Mech Ageing Dev*. 2019 Oct;183:111145.
20. Chen L, Tan KML, Gong M, Chong MFF, Tan KH, Chong YS, Meaney MJ, Gluckman PD, Eriksson JG, Karnani N. Variability in newborn telomere length is explained by inheritance and intrauterine environment. *BMC Med*. 2022 Jan 25;20(1):20.
21. van den Akker EB, Trompet S, Barkey Wolf JJH, Beekman M, Suchiman HED, Deelen J, Asselbergs FW, Boersma E, Cats D, Elders PM, Geleijnse JM, Ikram MA, Kloppenburg M, Mei H, Meulenbelt I, Mooijaart SP, Nelissen RGH, Netea MG, Penninx BWJH, Slofstra M, Stehouwer CDA, Swertz MA, Teunissen CE, Terwindt GM, 't Hart LM, van den Maagdenberg AMJM, van der Harst P, van der Horst ICC, van der Kallen CJH, van Greevenbroek MMJ, van Spil WE, Wijmenga C, Zhernakova A, Zwiderman AH, Sattar N, Jukema JW, van Duijn CM, Boomsma DI, Reinders MJT, Slagboom PE. Metabolic Age Based on the BBMRI-NL 1H-NMR Metabolomics Repository as Biomarker of Age-related Disease. *Circ Genom Precis Med*. 2020 Oct;13(5):541-7.
22. Ruutu K, Wasenius NS, Narasimhan K, Mikkola TM, Laine MK, Eriksson JG. Associations Between Leisure-Time Physical Activity and Metabolomics-Based Markers of Biological Aging in Late Midlife: Short-Term and Long-Term Follow-Up. *Aging Cell*. 2025 Mar 10:e70033.
23. Mikkola TM, Kautiainen H, von Bonsdorff MB, Wasenius NS, Salonen MK, Haapanen MJ, Kajantie E, Eriksson JG. Healthy ageing from birth to age 84 years in the Helsinki Birth Cohort Study, Finland: a longitudinal study. *Lancet Healthy Longev*. 2023 Sep;4(9):e499-e507.

Summary

Helsinki Birth Cohort Study – from a small body size at birth to healthy aging.

Many of our non-communicable diseases including cardiovascular disease and type 2 diabetes have their origins early in life. In order to better understand the origins of health and disease we need to take a holistic life course approach. Also aging related outcomes including healthy aging seem to have their origins in early life.