

# Bacheloroppgave

Overvekt/fedme og preeklampsi

Av

Grete Fiskaa: 101832

Idunn Pernille Vik: 101979

29.04.16

## VF201 – Bacheloroppgave

Bachelor i ernæring

Antall ord:

11 415

April 2016

Institutt for helsefag – Høgskolen Kristiania

”Denne bacheloroppgaven er gjennomført som en del av utdanningen ved institutt for helsefag – Høgskolen Kristiania. Høgskolen Kristiania er ikke ansvarlig for oppgavens metoder, resultater, konklusjoner eller anbefalinger.”

## **Forord**

Overvekt og fedme er et fagområde som interesserer oss begge. Helserisikoene forbundet med overvekt er i dag anerkjent og godt dokumentert. Temaet svangerskapskomplikasjoner var noe vi begge visste lite om, men hadde et ønske om å undersøke nærmere. På bakgrunn av dette ville vi benytte denne anledningen til å utdype oss i et området som var ukjent og som ga ny innsikt og kunnskap. Valget av tema og problemstilling falt derfor på overvekt og fedme, og risikoen for svangerskapskomplikasjonen preeklampsi.

Vi vil først og fremst takke vår veileder Ane Cecilie Westerberg for all hjelp med oppgaven. Hun har vært til uvurderlig hjelp. Det må også rettes en takk til biblioteket ved Høyskolen Kristiania for god veiledning, bestillinger og hjelp til å finne relevant fagstoff til oppgaven. En siste takk rettes til venner, familie og kjæledyr som har akseptert en hektisk skriveperiode.

## Innholdsfortegnelse

<b>Forord</b> .....	<b>2</b>
<b>Sammendrag</b> .....	<b>4</b>
<b>1.0 Innledning</b> .....	<b>6</b>
1.1 Bakgrunn .....	6
1.2 Preeklampsi .....	7
1.2.1 Definisjon og forekomst.....	7
1.2.2 Patogenesen .....	7
1.3 Problemstilling og disposisjon.....	9
<b>2.0 Metode</b> .....	<b>9</b>
2.1 Valg av metode .....	9
2.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier.....	10
2.3 Kildekritikk og analyse av data .....	10
2.4 Etikk.....	10
2.5 Litteratursøk .....	10
<b>3.0 Resultater</b> .....	<b>11</b>
3.1 Prospektive studier.....	12
3.2 Retrospektive studier.....	18
3.3 Oversiktsartikler.....	19
<b>4.0 Diskusjon</b> .....	<b>19</b>
4.1 Hva forteller resultatene oss? .....	19
4.2 Mulige årsaksmekanismer .....	20
4.2.1 Økt andel fettvev.....	21
4.2.2 Dyslipidemiske mønster.....	22
4.3 Vurdering av kausalitet.....	23
4.3.1 Mulig eller et faktisk årsaksforhold?.....	23
4.4 Vurdering av kildenes validitet.....	24
4.4.1 Kan vi stole på resultatene?.....	24
4.5 Betydningen av funn for individ og samfunn .....	26
4.5.1 Forebyggende arbeid.....	26
4.6 Videre forskning.....	28
4.6.1 Forskning på årsaksmekanismer.....	29
4.6.2 Forskning på kostholdstiltak.....	30
<b>5.0 Konklusjon</b> .....	<b>31</b>
<b>Referanseliste</b> .....	<b>32</b>

## Sammendrag

*Bakgrunn:* Prevalensen av overvekt og fedme øker verden over. Overvekt og fedme i form av høy BMI har vist en tydelig sammenheng med preeklampsi. Denne litteraturstudien har som mål å undersøke empirien som foreligger på området for å finne ut om overvekt og fedme disponerer for preeklampsi.

*Metode:* Litteraturstudien har gjennomført systematiske søk i søkemotorene PubMed, Oria og Google Scholar. Empirien ble innhentet i perioden desember 2015 til april 2016. Totalt 8 studier ble inkludert etter gjennomgang av studiedesign, utgivelsesdato og studiens oppsummering av hovedfunn. Hver enkelt studie ble kritisk vurdert og benyttet for å besvare problemstillingen.

*Resultat:* Seks studier viser til en OR eller RR  $>1$  hos overvektige kvinner, hvorav fire av studiene viser til en statistisk signifikant sammenheng. Fem studier viser til en OR eller RR  $>1$  hos kvinner med fedme og samtlige studier viser til statistisk signifikant sammenheng. En studie undersøkte risikoen for kvinner med lav BMI og kunne vise til en risikoreduksjon på 47% for kvinner med BMI  $<19,8$ . En studie viste til en OR  $>1$  hos normalvektige kvinner. Konfidensintervallet påviste en statistisk signifikant sammenheng.

*Konklusjon:* Empirien avdekker en tydelig sammenheng mellom overvekt og fedme og preeklampsi. Overvekt og fedme kan disponere for preeklampsi. Resultatene viser at risikoen for preeklampsi øker gjennom hele BMI-spekteret, uavhengig om at vekten til kvinnen er helsemessig gunstig eller ikke. Funnene viser at jo lavere BMI, jo lavere risiko. Resultatene avdekker samtidig at sykdommen også forekommer hos kvinner med undervekt og normalvekt. Sammenhengen er derfor ikke ansett som kausal, da overvekt og fedme ikke er en forutsetning for sykdommen.

<b>Forkortelse:</b>	<b>Betydning:</b>
WHO	Verdenshelseorganisasjon
BMI	Body mass index
sFlt-1	VEGF-reseptor
AT1-AA	Angiotensin-1 autoantibody-reseptor
TNF-a	Tumor nekrose faktor a
IL-5	Interleukin 5
PAI	Plasminogen aktivatorinhibitor
NO	Nitrogenoksid
OR	Oddsratio
RR	Relativ risiko
P	Signifikansnivå
CI	Konfidensintervall
PEPP	Parental Exposures and Preeclampsia Prevention study
FASTER	First and Second Trimester Ecaluation Risk
SGA	Small for Gestational Age
SMIS	St.Marys Maternity Information System
MCP-1	Monocytt kjemotrattraktant protein-1
IL-6	Interleukin 6
CRP	C-reaktiv protein
DDAH	Dimetyl-arginin dimetylaminohydrolase
ADMA	Asymmetrisk dimetylarginin
ALA	Alfalinolensyre
HELLP	Hemolyse, elevated liver enzymes, low platelets

## 1.0 Innledning

### 1.1 Bakgrunn

I de fleste overflodssamfunn er en økende forekomst av overvekt og fedme blant de mest fremtredende ernæringsmessige utfordringene samfunnet står ovenfor. Globalt sett er det i dag flere mennesker med overvekt og fedme enn folk som sulter (1). Denne overvekt- og fedmeepidemien medfører en økt forekomst av en rekke livsstilsykdommer som hjerte- og karsykdom, diabetes mellitus type 2, muskel- og skjelettplager og ulike kreftformer (2). En studie publisert i The Lancet i 2014 fastslo at ca. halvparten av den norske befolkningen lider av overvekt og ca. 20% lider av fedme (3). Verdens helseorganisasjon (WHO) har definert overvekt som en body mass index (BMI) >25, og fedme som en BMI >30 (tabell 1) (4). BMI er et verktøy som beregner vekt i forhold til høyde og benyttes for å klassifiserer undervekt, normalvekt, overvekt og fedme. Utregningen er vekt i kilogram dividert med kvadratet av høyden i meter (kg/m<sup>2</sup>) (5).

Tabell 1. Body mass index-kategoriene med tilhørende ernæringsstatus, basert på Verdens helseorganisasjon (4).

<b>BMI:</b>	<b>Ernæringsstatus:</b>
<18.5	Undervektig
18.5–24.9	Normalvektig
25.0–29.9	Overvektig
30.0–34.9	Fedme grad I
35.0–39.9	Fedme grad II
>40	Fedme grad III

Den økte prevalensen av overvekt og fedme i samfunnet gir grunn til å tro at også fertile og gravide kvinner i større grad lider av for høy kroppsvekt. Statistikk fra Norge viser at overvekt og fedme blant fertile kvinner har økt 2 – 3 ganger i løpet av bare en generasjon (6). Omtrent 25% av alle fertile kvinner er overvektige (7). Selv om BMI generelt anses som en god indikator på ernæringsmessig helse er ikke verktøyet like valid når det gjelder gravide kvinner på grunn av forventet vektøkning (8). Målingen tar ikke hensyn til kroppssammensetning, noe som kan medføre feilkategorisering på bakgrunn av metabolske forandringer som oppstår under graviditet. Vektøkningen under et svangerskap skyldes blant annet fosterutvikling, fostervann og placentautvikling. Mye skyldes også økt væske- og blodvolum (9). BMI blir derfor benyttet tidlig, ved første svangerskapskontroll (10). For å vurdere vektstatus senere i svangerskapet blir det ofte tatt utgangspunkt i kvinnens pregravide vekt, samt kartlegging av kvinnens vektøkning under graviditeten. Tabell 2 viser anbefalt vektøkning etter BMI.

Tabell 2. Body mass index med anbefalt vektøkning for gravide, basert på Helsedirektoratets anbefalinger (8).

<b>BMI:</b>	<b>Anbefalt vektøkning (kg):</b>
>18,5	12,5 – 18
18,5 – 24,9	11,5 – 16
25 – 29,9	7 – 11,5
>30	5 – 9

Overvekt og fedme før og under et svangerskap kan gi uheldige konsekvenser i form av ulike svangerskapskomplikasjoner som kan ramme både mor og barn (6). Svangerskapsdiabetes, preeklampsi (svangerskapsforgiftning), makrosomi og komplikasjoner knyttet til selve fødselen er bare noen av komplikasjonene som er assosiert med overvekt og fedme. Kvinner som lider av fedme er blitt registrert med en tredoblet økt risiko for å utvikle preeklampsi, sammenlignet med normalvektige (11). Preeklampsi anses som den hyppigste årsaken til sykdom og antall sykehusinnleggelseser blant gravide kvinner, og som den tredje største årsaken til maternal dødelighet (12, 13).

## 1.2 Preeklampsi

### 1.2.1 Definisjon og forekomst

Preeklampsi er en tilstand som rammer gravide kvinner. På grunn av sykdom i morkaken (placenta) utvikles høyt blodtrykk (hypertensjon) og proteinuri, en tilstand hvor det påvises proteiner i urinen (14). Diagnosen forutsetter at både nyoppstått hypertensjon og proteinuri er tilstede. Ødemer kan oppstå, men er ikke en forutsetning for å stille diagnosen.

Svangerskapsindusert hypertensjon innebærer et systolisk blodtrykk på  $\geq 140$  mmHg og et diastolisk blodtrykk på  $\geq 90$  mmHg. Målingen blir foretatt to ganger med 4 til 6 timers mellomrom. Signifikant proteinuri tilsvarer  $>300$  mg per døgn eller mer enn 1 g/L.

Preeklampsi oppstår i ca. 5 – 10% av alle svangerskap på verdensbasis. Omtrent 5% av kvinnene som utvikler sykdommen i første svangerskap får også sykdommen i neste. 65 – 70% av preeklampsiske kvinner er registrert som førstegangsfødende. I de fleste tilfeller, ca. 70%, oppstår preeklampsi etter uke 37 i svangerskapet. Ca. 10% oppstår før uke 32.

Hypertensjon med proteinuri før uke 20 kalles "tilskuddspreeklampsi". Risikofaktorene er mange, men gravide med overvekt, diabetes mellitus, kardiovaskulære sykdommer og nyresykdommer ser ut til å utvikle preeklampsi oftere sammenlignet med friske gravide kvinner.

Preeklampsi er en svært alvorlig svangerskapskomplikasjon som primært bare kureres ved fødsel og forløsning av placenta (14). Tilstanden kan likevel vare til uke 6 postpartum. De vanligste symptomene er hodepine, øyesymptomer, kvalme og magesmerter.

Svangerskapsforgiftning kan gi symptomer i de fleste av kroppens organer, men den gravide kan også oppleve å være helt symptomfri. Sykdomsforløpet er vanskelig å forutsi og tilstanden kan forverre seg raskt. Preeklampsi kan utvikle seg til eklampsi og HELLP-syndrom (H = hemolyse, EL = elevated liver enzymes, LP = low platelets) (14,15). Eklampsi gir i tillegg til de vanlig symptomene kramper med risiko for bevissthetsforstyrrelser. Denne tilstanden rammer ca. 1% av alle kvinner med preeklampsi. HELLP-syndrom gir økt konsentrasjon av leverenzymene og lavt blodplattetall. Ved klassisk HELLP-syndrom bør fødsel igangsettes så snart mor er klinisk stabil. Syndromet medfører ofte magesmerter, kvalme og oppkast. Det antas at 10 – 20 % av kvinnene med alvorlig svangerskapsforgiftning utvikler HELLP-syndrom. Begge tilstandene er svært alvorlige komplikasjoner som krever innleggelse.

### 1.2.2 Patogenesen

Preeklampsi kjennetegnes av redusert placentaperfusjon (13, 16, 17, 18). Den reduserte gjennomblødningen i placenta anses som det første trinnet i patogenesen, før hypertensjon og proteinuri oppstår (figur 1). I et normalt svangerskap vil trofoblastceller fra blastocysten trenge inn i spiralarteriene i livsmorshinnen. Adekvat trofoblastinvasjon avhenger av

ekspresjon av adhesjonsmolekyler (19). Denne invasjonen fører til remodulering av blodkarene ved at det muskulære vevet erstattes av firbermateriale og endotelcellene erstattes av trofoblastceller. Dette medfører økt blodtilførsel i det intervilløse rom ved at lumen i blodårene utvides og blir elastisk. Denne utviklingen er nødvendig for adekvat næring- og oksygentilførsel til fosteret (20). Hos en kvinne med preeklampsi vil trofoblastinvasjonen i spiralarteriene være mangelfull eller defekt (19). Dette fører til trange spiralarterier og at lumen i blodårene ikke reagerer på vasoaktivt stimuli som er med på å regulere blodtrykket. Dette fører til redusert kardilatasjon og redusert placentaperfusjon.

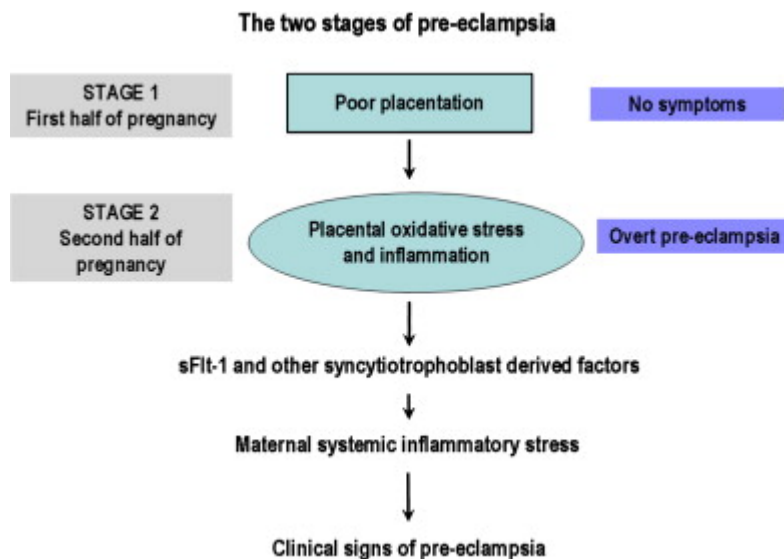
Når en gravid kvinne utvikler redusert placentaperfusjon frigjøres ulike stoffer fra lumen i blodårene (13, 17, 18, 22). Stoffer som VEGF-reseptor 1 (sFlt-1), angiotensin-1 autoantibody-reseptor (AT1-AA) og cytokiner som tumor nekrose faktor a (TNF-a), interleukin 5 (IL-5) og oksidativt stress stimulerer til maternal endotelial dysfunksjon. Dette betegnes som det andre trinnet i patogenesen (figur 1). Ved endotelial dysfunksjon utvikles abnormal funksjon av endotelcellene på innsiden av blodåreveggen. På bakgrunn av dette oppstår hypertensjon og proteinuri.

En av konsekvensene som oppstår er økt koagulasjonstendens i den uteroplacentære sirkulasjonen (21). Som en følge av den endoteliale dysfunksjonen skjer det en ugunstig forandring i de stoffene som normalt bidrar til å opprettholde optimal perfusjon. Blant annet forhøyes konsentrasjonen av plasminogenaktivatorinhibitor (PAI) type 1 og 2. Disse stoffene induserer til koagulasjon ved å virke fibrinolysehemmende. I tillegg vil konsentrasjonen av stoffet trombomodulin, som har en antikoagulerende effekt, reduseres. Totaleffektene av dette vil gi økt koagulasjon og disponere for fibrinavleiring i placenta. I en frisk placenta vil trofoblastcellene indusere fibrinolyse ved å stimulere til at ulike koagulasjonsregulatorer motvirker en eventuell fibrinutfelling. Denne fibrinolyseeffekten er i større grad fraværende i en preeklampstisk placenta da trofoblastinvasjonen er mangelfull eller defekt (23).

Andre mekanismer som oppstår er økt konsentrasjon av ketekolaminer og endotelin (21). Ketekolaminer, som adrenalin og noradrenalin, virker blodtrykksøkende. Økt endotelinkonsentrasjon gir karkonstriksjon og reduserte nivåer av stoffene nitrogenoksid (NO) og prostasyklin. Prostasyklin hemmer koagulering og utvider blodkarene. NO har et bredt spekter av biologiske egenskaper som er nødvendige for en optimal vaskulær homeostase. NO virker vasodilaterende og anses som et av de mest potente endogene stoffene som opprettholder blodtrykket og bidrar til normal kardilatasjon. Stoffet har i tillegg en antikoagulerende effekt ved å inhibere interaksjon mellom sirkulerende blodlegemer og karveggen, og spiller på denne måten en avgjørende rolle for normal endotelial funksjon.

Endotelial dysfunksjon påvirker karpermeabiliteten i glomeruli (24). Dette gjør at visse proteiner krysser barrieren mellom blod og urea slik at proteiner kan påvises i urinen. På grunn av en defekt i glomeruli vil normal glomerulifiltrasjon bli redusert. Dette resulterer i at færre proteiner blir reabsorbent til blodet og mengden proteiner i urinen øker (25). Totaleffekten av alle disse mekanismene bidrar til redusert placentaperfusjon og endotelial dysfunksjon, og dermed økt blodtrykk og proteinuri.





Figur 1. Figuren viser hvordan preeklampsi utarter seg gjennom de to trinnene i sykdomsforløpet (26)

### 1.3 Problemstilling og disposisjon

Disponerer overvekt og fedme for utvikling av preeklampsi?

For å besvare problemstillingen vil det innledningsvis gjøres rede for metode. Her vil metodevalg, inklusjons- og eksklusjonskriterier, kildekritikk og analyse av data nærmere beskrives. Det vil tydeliggjøres hvilke etiske hensyn oppgaven tar stilling til og hvordan litteratursøket ble gjennomført. Deretter presenteres resultatene. Her beskrives sentrale artikler som belyser sammenhengen mellom kroppsvekt og risikoen for å utvikle preeklampsi. Essensielle funn vil utdypes og illustreres i tabeller. Diskusjonen gjennomgår hva funnene betyr og hva resultatene forteller oss. Mulige årsaksmekanismer som kan forklare denne sammenhengen drøftes. Sammenhengens kausalitet og kildenes validitet blir diskutert. Videre diskuteres hvilken betydning resultatene har for individ og samfunn. Her drøftes forebyggende tiltak og behandling. Oppgaven avsluttes med refleksjoner knyttet til videre forskning. Oppsummering av resultatene og en besvarelse på problemstillingen beskrives i en endelig konklusjon.

## 2.0 Metode

### 2.1 Valg av metode

For å besvare problemstillingen har vi valgt å gjennomføre en litteraturstudie. En litteraturstudie tar sikte på å systematisk innhente relevant informasjon fra allerede publiserte og gjennomførte studier (27). Vår oppgave blir å bedømme deres reliabilitet og validitet. Vi må analysere og diskutere deres resultater i henhold til problemstillingen. Tidsperspektivet samt valg av omfattende tema og problemstilling gjør det vanskelig å gjennomføre oppgaven ved å benytte andre studietyper.

Analyse av eksisterende data, fra seks prospektive kohortstudier, en oversiktsartikkel og en retrospektiv studie, ble benyttet for å belyse problemstillingen. Det er valgt en kvantitativ tilnæringsmetode da vi ønsker å undersøke målbare størrelser som er mulig å kvantifisere. Intensjonen er å undersøke statistiske funn som gir opphav til deskriptiv statistikk.

Kvantitative metoder kan forklare prevalens og insidens, og årsakssammenhenger (28). En kvalitativ tilnæringsmetode vil være vanskelig å benytte seg av, da den er narrativ og ikke kan benyttes for å generalisere resultater. Oppgaven tar derfor utgangspunkt i studier basert på et stor antall mennesker og dere statistiske risiko for å utvikle preeklamps.

## 2.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Populasjonen og utvalget i studiene er gravide kvinner. Kvinnene blir definert som undervektige, normalvektige, overvektige eller fete etter BMI-klassifikasjoner. Studiene tar utgangspunkt i kvinnenes pregravide- eller maternale BMI. Flere av studiene tar utgangspunkt i WHO's klassifikasjon av BMI (tabell 2). Det er inkludert studier fra alle land og studier fra eller gjennomført på 1990-tallet. Retrospektive og prospektive studier krever tid samtidig som det kan ta lang tid å analysere resultatene i etterkant (29). Det er derfor færre tilgjengelige studier fra nyere tid. På bakgrunn av dette valgte vi et bredt tidsperspektiv som et av inklusjonskriteriene. Hensikten er også å undersøke om det kan foreligge ulike resultater ved å sammenligne eldre med nyere studier. Studier som krevde innlogging eller betaling ble også inkludert. Dette for å ha en større informasjonsbase å ta utgangspunkt i. Disse artiklene fikk vi tilgang på ved å benytte biblioteket på Høyskolen Kristiania. Oppgaven har ekskludert studier med manglende relevans for problemstillingen.

## 2.3 Kildekritikk og analyse av data

Vår oppgave blir å kritisk bedømme artiklenes troverdighet av påstander og resultater. Vi må skille seriøse fra useriøse kilder og utvise sunn kritisk vurdering til informasjonen som kommer frem. Kildene må vurderes med tanke på hvem som har skapt kilden og til hvilket formål, og om det kan foreligge noen interessekonflikter. Det er viktig å vurdere om dataene kan tolkes på en annen måte enn det vi har gjort. Fordi et av inklusjonskriteriene var å benytte et bredt tidsperspektiv er det viktig å være oppmerksom på at eldre resultater kan ha lav gyldighet i dag, dersom nyere forskning påviser andre resultater.

Resultatene fra studiene vil analyseres med utgangspunkt i om de viser en statistisk sammenheng mellom kroppsvekt og utvikling av preeklamps. For å kvantifisere risikoen for preeklamps vil det redegjøres for relevant deskriptiv statistikk som påvises i studiene. Eksempler på dette er oddsratio (OR), relativ risiko (RR), signifikansnivå (P) og konfidensintervall (CI). Resultatene vil sammenlignes og danne utgangspunkt for å besvare problemstillingen, om overvekt og fedme disponerer for utvikling av preeklamps.

## 2.4 Etikk

Fordi det er valgt å benytte en litteraturstudie er etikk og etiske hensyn noe en i utgangspunktet ikke trenger å være oppmerksom på. Det er ingen direkte kontakt med eller påvirkning på empirien. Oppgaven tar derfor ikke spesielle etiske hensyn. Det er likevel viktig at informasjonen som beskrives ikke blir gjengitt uten kildehenvisning. Vi kan ikke plagiere andres verk eller med overlegg feiltolke informasjon.

## 2.5 Litteratursøk

For å finne relevant litteratur benyttet vi søkemotorene Oria, Google Scholar og PubMed. Søkemotorene gir tilgang til akademiske artikler med mulighet for å spesifisere søket. I Oria,

via biblioteksiden ved Høyskolen Kristiania, brukte vi søkeordene "body mass index", "pregnancy" og "preeclampsia" i avansert søk. Dette ga 29 resultater. Etter vurdering av artiklenes studiedesign, utgivelsesdato og om oppsummeringene belyser problemstillingen, inkluderes to artikler: "Correlation between Body Mass Index and Central Adiposity with Pregnancy Complications in Pregnant Women" av Mehrangiz et al. (30), og "Pregnancy Complications and Outcomes Among Overweight and Obese Nulliparous Women" av Baten et al. (31). Resterende artikler ekskluderes da de ikke besvarte problemstillingen eller var relevans for oppgaven.

Ved å utvide søket til "vis flere treff", inkluderte vi søket med artikler som biblioteket på Høyskolen Kristiania ikke hadde tilgang til. Dette ga 1286 resultater. Vi valgte å ta utgangspunkt i de 40 første artiklene som dukket opp. På samme måte vurderte vi deres studiedesign, utgivelsesdato og oppsummering. Artiklene "The impact of maternal body mass index on the phenotype of pre-eclampsia: a prospective cohort study" av Anderson et al. (32) og "Risk of preeclampsia affected by body mass index" av Allen (33). Begge ble vurdert som relevant for oppgaven og bestilt. Sistnevnte artikkel ble ekskludert da den var lite utfyllende og manglet vesentlig informasjon.

I Google Scholar benyttet vi søkeordene "overweight", "obesity" og "preeclampsia". Søket ga 20 600 treff. De første 50 artiklene ble gjennomgått og vurdert. Totalt fem artikler ble inkludert "Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287 213 pregnancies in London" av Sebire et al. (34), "Adult weight change, weight cycling and pregnancy obesity in relation to risk of preeclampsia" av Frederick et al. (35), "The risk of preeclampsia rises with increasing pregnancy" av Bodnar et al. (11), "Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview" av O'brien et al.(36) og "Pre-pregnancy body mass index and pregnancy outcome" av Doherty et al. (37). Sistnevnte artikkel var ikke gratis tilgjengelig. Denne fikk vi tilgang til via biblioteket til Høyskolen Kristiania, men ble ikke benyttet fordi den ikke besvarte problemstillingen.

I PubMed brukte vi søkeordene "preeclampsia and overweight". Søket ble filtrert slik at bare kliniske forsøkt ble tilgjengelig. Dette ga 14 treff. Artikkelen "The effect of low body mass index on the development of gestational diabetes and preeclampsia" av Belogolovkin et al. ble inkludert (38).

### 3.0 Resultater

Dette kapittelet redegjør for de relevante artiklene vi fant ved å gjennomføre metoden. Oversikt over artiklene er gjengitt i tabell 3. Artiklene belyser sammenhengen mellom BMI og risikoen for å utvikle preeklampsi. Artiklenes studiedesign og metode vil bli beskrevet, samt hvilke resultater som kommer fram knyttet til risikoen for å utvikle preeklampsi. Hver artikkel sammenfattes i en konklusjon som oppsummerer sentrale funn.

Tabell 3. Oversikt over det empiriske materialet funnet ved å gjennomføre metoden. Studienes forfatter, land, varighet, studietype og N gjengis. \*antall

Forfattere:	Land:	Varighet:	Studietype:	N*:
Baeten et al. (2001)	USA	4 år (1992 – 1996)	Prospektiv kohortstudie	96 801
Bodnar et al. (2005)	USA	Ikke oppgitt	Prospektiv kohortstudie	1179
Frederik et al.	USA	6 år	Prospektiv	1644

(2006)		(1996 – 2002)	kohortstudie	
Belogolovkin et al. (2007)	USA	Ikke oppgitt	Prospektiv kohortstudie	29 268
Anderson et al. (2012)	New Zealand, Australia	4 år (2004 – 2008)	Prospektiv kohortstudie	3170
Mehrangiz et al. (2013)	Iran	1 år (2009 – 2010)	Prospektiv kohortstudie	948
Sebire et al. (2001)	England	Ikke oppgitt	Retrospektiv kohortstudie	287 213
O'Brien et al. (2003)	USA, Sverige, Nederland, Latin-Amerika, Taiwan og UK.	Ikke oppgitt	Oversiktsartikkel	1 390 226

### 3.1 Prospektive studier

En amerikansk prospektiv kohortstudie publisert i 2001 av Baeten et al. hadde til hensikt å undersøke sammenhengen mellom pregravid vekt og risiko for svangerskapskomplikasjoner og uønsket svangerskapsutfall blant førstegangsfødende (31). Studien ble gjennomført i perioden 1992 – 1996 i Washington, USA. Totalt ble 96 801 førstegangsfødende kvinner inkludert. Disse ble hentet fra Washington State Birth register. Registeret inneholdt informasjon om vekt og selvrapportert høyde. BMI ble kalkulert som vekt i kilogram dividert med kvadratet av høyden i meter. Kvinnene ble kategorisert etter WHO's klassifikasjoner av BMI med unntak av grensen for undervekt. Denne var satt til <20 i stede for <18,5. Det ble brukt et "check-box format" for å kartlegge demografiske karakteristika, svangerskapskomplikasjoner og barnets tilstand etter fødsel. Eventuelt andre sentrale momenter ble også notert. Uønskede svangerskapsutfall inkluderte lav fødselsvekt, makrosomi, for liten for gestasjonsalder, for tidlig fødsel, keisersnitt og fosterdød innen det første året. Det er ikke eksplisitt redegjort for de ulike svangerskapskomplikasjonene, men følgende ble undersøkt: svangerskapsdiabetes, preeklampsi og eklampsi.

For å analysere dataene ble statistikkprogrammet SPSS benyttet. Alle estimatene ble korrigert etter potensielle konfunderende faktorer som alder, sivilstatus, utdanningsnivå og røyking. Av de 96 801 deltakende ble 18 988 (19,6%) kategorisert som undervektige, 50 425 (52,1%) som normalvektige, 17 571 (18,2%) som overvektige og 9817 (10,1%) ble kategorisert med fedme (tabell 4). Blant kvinnene med BMI <20 utviklet 3,9% preeklampsi. Forekomsten blant normalvektige var 5,7%, blant overvektige 9,1% og 13,5% blant kvinner med BMI >30. Sammenlignet med kvinner med BMI <20 hadde normalvektige en OR på 1,3. Overvektige fikk en OR på 2,0 og kvinner med BMI >30 fikk en OR på 3,3. Konfidensintervallet på 95% ble for kvinnene med normal BMI estimert til 1,2 – 1,5, for overvektige 1,8 – 2,2 og for fete 3,0 – 3,7.

Tabell 4. Prosentvis antall med preeklampsi, oddsratio og konfidensintervall etter body mass index.

<b>BMI:</b>	<b>Antall:</b>	<b>Antall (%):</b>	<b>Antall PE (%):</b>	<b>OR (CI 95%):</b>
<20	18 988	19,6	3,9	1,0
20-24,9	50 425	52,1	5,7	1,3 (1,2 – 1,5)
25-29,9	17 571	18,2	9,1	2,0 (1,8 – 2,2)
>30	9817	10,1	13,5	3,3 (3,0 – 3,7)
	N = 96 801	N = 100%		

Blant førstegangs fødende kvinner avdekker studien at risikoen for å utvikle preeklampsi øker signifikant ikke bare blant kvinner som lider av fedme, men også blant overvektige. Kvinner med normal BMI så også ut til å ha økt risiko for å utvikle preeklampsi sammenlignet med undervektige kvinner.

En amerikansk prospektiv kohortstudie publisert i 2005 av Bodnar et al. hadde som hensikt å undersøke forholdet mellom pregravid BMI og risikoen for preeklampsi (11). Studien ble gjennomført i Pittsburgh, Pennsylvania og inkluderte 1179 førstegangs fødende kvinner. Dataen ble hentet fra en pågående studie, The Prenatal Exposures and Preeclampsia Prevention study (PEPP), i tidsperioden 1997 – 2002. Deltakerne ble rekruttert både fra offentlige sykehus og private klinikker. Dette ga et utvalg med stor sosioøkonomisk og kulturell bredde. Kvinne ble registrert i uke 16 av svangerskapet. Et spørreskjema ble benyttet for å innhente informasjon om medisinsk historie, sosioøkonomisk tilstand og levevaner før fødsel. Journalene ble deretter brukt for å beregne pregravid BMI og til å følge med på blodtrykk, proteinuri, bruk av hypertensive medikamenter og eventuelle fødselskomplikasjoner. Totalt ble 2891 kvinner rekruttert. Kvinner med ulike medisinske tilstander eller som spontanaborterte, ventet flerlinger, uteble fra oppfølging eller som manglet god nok informasjon ble ekskludert. 1179 kvinner ble tilgjengelig for studien.

Preeklampsi ble definert som svangerskapsindusert hypertensjon med et blodtrykk på >140/>90 etter uke 20, og med proteinuri tilsvarende >300mg/døgnet. Pregravid BMI var basert på målt høyde og selvrappert vekt. BMI-kategoriene tok utgangspunkt i definisjonene fra WHO. Over halvparten av kvinnene, 56,2%, hadde normalvektig pregravid BMI. 7,6% var undervektige, 21,1% overvektige og 15,1% led av fedme. Det ble benyttet regresjonsmodeller for å undersøke BMI's selvstendige effekt på risikoen for å utvikle preeklampsi. Konfunderende faktorer (rase, røykestatus, inntekt, sivilstatus, utdanning og fysisk aktivitet) ble justert etter, men viste seg å ikke ha innflytelse på resultatene. Oddsratio og et konfidensintervall på 95% ble benyttet.

Totalt 4,9% av kvinnene utviklet preeklampsi (tabell 5). Kvinnene med BMI på 26 hadde dobbel så høy risiko (OR 2,1) for preeklampsi sammenlignet med kvinnene med BMI på 21 (tabell 6). For kvinnene med BMI >30 var OR estimert til 2,9 med et konfidensintervall på 1,6 – 5,3. Kvinner med BMI på 17 hadde 57% redusert risiko, mens kvinner med BMI på 19 hadde 33% redusert risiko. For kvinnene med BMI på 35 og 40 ble det henholdsvis funnet en OR på 2,8 med et konfidensintervall på 1,4 – 5,7 og en OR på 2,3 med et konfidensintervall på 0,8 – 6,4.

Tabell 5. Prosentvis antall med preeklampsi etter body mass index.

BMI:	Antall (%):	Insidens:
<18,5	7,6%	3,4%
18,5-24,9	56,2%	3,5%
25-29,9	21,1%	8%
>30	15,1%	6,4%
	N = 100%	N = 4,9%

Tabell 6. Oddsratio og konfidensintervall etter body mass index.

BMI:	OR (CI 95%):
17	0.43 (0,3 – 0,8)
19	0.66 (0,5 – 0,9)
21	1.0
24	1.7 (1,2 – 2,3)
26	2.1 (1,4 – 3,4)
28	2.6 (1,5 – 4,5)
30	2.8 (1,4 – 5,7)
35	2.8 (1,4 – 5,7)
40	2.3 (0,8 – 6,4)

Resultatene indikerer at risiko for preeklampsi øker gjennom alle de forskjellige BMI-kategoriene, uavhengig om vekten er helsemessig gunstig eller ikke. Overvekt og fedme viser seg å være en sterk, selvstendig risikofaktor for preeklampsi, mens en lav BMI ser ut til å redusere risikoen.

Fredrick et al. gjennomførte i perioden 1996 – 2002 en prospektiv kohortstudie med hensikt å undersøke sammenhengen mellom vektøkning og vektendring i voksen alder, samt pregravid BMI og risiko for preeklampsi (35). Studien ble publisert i 2006 og inkluderte totalt 1644 kvinner fra Seattle og Tacoma, USA. Deltakerne ble hentet fra den da pågående Omega studien med følgende inklusjonskriterier: mottatt svangerskapsbehandling før uke 20, var minst 18 år, snakket og leste engelsk, planla å fullføre svangerskapet og skulle føde på Swedish Medical Centre eller på Tacoma General Hospital. Basert på inklusjonskriteriene ble 2281 kvinner kontaktet og 2000 var villige til å delta (84%). Kvinner som spontanaborterte eller som hadde kronisk eller essensiell sykdom ble ekskludert. Også kvinner med ukjent svangerskapsutfall, mangel på journal eller viktig informasjon om pregravid BMI og vektendring ble ekskludert. Totalt ble 356 kvinner ekskludert og et kohort på 1644 kvinner var tilgjengelig for analyser.

Basert på et strukturert spørreskjema ble det samlet inn informasjon om maternal sosioøkonomisk status, antropometriske mål, levevaner og medisinsk og reproduktiv historie. Deltakerne ga informasjon om vekt ved 18 årsalder, vekt tre måneder før unnfangelse og antall ganger med bevist opp og vektnedgang med minst 6,8 kg i perioder utenom svangerskap eller amming. BMI ble kalkulert som vekt i kilogram dividert med kvadratet av høyden i meter. Det ble estimert en BMI både ved 18 årsalder og tre måneder før unnfangelse. Deltakerne ble kategorisert i fire BMI-kategorier: <19,8 undervektig, 19,8 – 26 høy normal, >26,1 overvektig og >29 fedme. For hver deltaker ble det regnet ut en netto vektendring i voksen alder fra kvinnen var 18 år og frem til unnfangelsen. Dette ble gjort ved å subtrahere den tidligere vekten med den nylig registrerte vekten tre måneder før svangerskapet. Kvinnene ble delt inn i fem grupper ut i fra vektendringen: vekttap på 2,6kg eller mer, vekttap eller vektøkning på 2,5kg eller mindre, vektøkning på 2,6 – 4,9kg, vektøkning på 5,0 – 9,9kg

eller vektøkning på mer enn 10kg. Gruppe nummer 2 (<2,5 kg vektoppgang eller vektnedgang) var kontrollgruppen. Preeklamsi ble definert som svangerskapsindusert hypertensjon og proteinuri. Hypertensjon ble definert som et blodtrykk på >140/90 målt to ganger med 6 timers mellomrom, eller som økning i diastolisk blodtrykk på 15mmHg eller økning i systolisk blodtrykk på 30mmHg etter første trimester. Proteinuri ble definert som proteinkonsentrasjon i urinen på >30 mg/L.

For statistiske analyser ble det benyttet Stata software. Det ble beregnet relativ risiko og benyttet et konfidensintervall på 95%. Disse ble justert for konfunderende faktorer som maternal alder, etnisitet, sivilstatus, røyking, fysisk aktivitet og familiehistorie med kronisk høyt blodtrykk. Totalt 29% av kvinnene hadde gått opp 10kg eller mer fra 18 års alder til tiden før svangerskapet. 24% hadde en stabil vekthistorie i voksen alder med +/- 2,5 kg.

Resultatene viser at kvinnene med en BMI >26,1 – 29,0 ved 18 års alder hadde en dobbelt så høy risiko for å utvikle preeklamsi med en RR på 2,1 sammenlignet med undervektige (tabell 7). Kvinnene med BMI mellom 19,8 – 26 hadde en RR på 0,9 og et konfidensintervall på 0,6 – 1,6. Ved undersøkelse av pregravid BMI på risiko for preeklamsi blir følgende resultater presentert: kvinner med BMI >26,1 – 29,0 hadde en RR på 1,7 og et konfidensintervall på 0,6 – 4,9. Kvinnene som led av fedme hadde en RR på 3,4 og et konfidensintervall på 1,5 – 7,6. Videre hadde kvinnene som vedlikeholdt vekten (+/- 2,5 kg) i voksen alder 5 ganger lavere risiko for preeklamsi sammenlignet med kvinnene som la på seg >10 kg.

Tabell 7. Oversikt over body mass index ved 18 år, pregravid body mass index og vektendring i voksen alder, og relativ risiko og konfidensintervall.

	<b>Målinger:</b>	<b>Antall:</b>	<b>Antall PE:</b>	<b>RR (CI 95%):</b>
<b>BMI ved 18 år:</b>	<19,8	762	33	1.0
	19,8-26,0	825	34	0.9 (0,6 – 1,6)
	26,1-29,0	31	3	2.1 (0,6 – 7,0)
	>29,0	26	1	0.6 (0,1 – 4,6)
<b>Pregravid BMI:</b>	<19,8	296	11	1.0
	19,8-26,0	1078	36	1.0 (0,5 – 2,2)
	26,1-29,0	241	6	1.7 (0,6 – 4,9)
	>29,0	161	18	3.4 (1,5 – 7,6)
<b>Vektendring fra 18 år:</b>	<-2,6 kg	120	1	0.6 (0,7 – 4,7)
	+/- 2,5 kg	389	6	1.0
	+ 2,6-4,9 kg	257	9	2.1 (0,7 – 5,9)
	+ 5,5-9,9	401	18	2.6 (1,0 – 6,7)
	> +10	477	37	5.1 (2,2 – 12,2)

Studien konkluderte med at vektøkning i voksen alder, samt pregravid overvekt og fedme er assosiert med en økt risiko for preeklamsi. Ustabile vektendringer viser ingen assosiasjon til økt risiko.

En amerikansk prospektiv kohortstudie publisert i 2007 av Belogolovkin et al. hadde som hensikt å undersøke sammenhengen mellom lav maternal BMI i første trimester av svangerskapet og risiko for å utvikle svangerskapsbetinget hypertensjon og preeklamsi (38). Studien ble gjennomført i perioden 1999 – 2002 og baserer seg på 29 268 kvinner i svangerskapsuke 10 – 14. Data om kvinnene ble hentet fra FASTER-studien (First and second

trimester evaluation of risk). BMI ble kalkulert ved å benytte standardformelen  $\text{kg/m}^2$ . Kvinnene ble kategorisert etter BMI-gruppene undervektig <19,8, normalvektig 19,8 – 26 og overvektig 26,1 – 29. Svangerskapsutfall ble undersøkt gjennom telefonintervju, personlige intervju eller via journal. Preeklampsi ble definert som svangerskapsindusert hypertensjon på 140/90 og proteinuri med over 300 mg per døgn, eller mer enn 0,1 g/L tilsvarende 2+ på peilepippen på minst to stikkprøver.

Det ble estimert en insidens av preeklampsi for BMI-gruppene. Regresjonsmodeller ble benyttet for å sammenligne insidens hos undervektige, normalvektige og overvektige. Totalt 3456 kvinner ble kategorisert som undervektige, 20 854 som normalvektige og 4958 som overvektige. Blant kvinner med BMI <19,8 utviklet 1,1% av kvinne preeklampsi sammenlignet med 1,9% hos normalvektige og 2,8% hos overvektige. Etter å ha justert for konfunderende faktorer hadde kvinnene med lav BMI ca. 50% mindre sannsynlighet for å utvikle preeklampsi sammenlignet med normalvektige (tabell 8). Kvinnene som var overvektige hadde dobbelt så stor sannsynlighet for å utvikle preeklampsi sammenlignet med normalvektige med en OR 1,54 og et konfidensintervall på 1,26 – 1,90.

Tabell 8. Prosentvis antall med preeklampsi, oddsratio og konfidensintervall etter body mass index.

BMI:	Antall:	Antall PE:	Antall PE (%):	OR (CI 95%):
<19,8	3456	38	1.1	0,53 (0,37 – 0,74)
19,8-26	20 854	396	1,9	Ikke oppgitt
26,1-29	4958	139	2,8	1,54 (1,26 – 1,90)
	N = 29 268	N = 573	N = 1,9	

Studien viser at kvinner med lav BMI i første trimester har signifikant mindre risiko for å utvikle preeklampsi sammenlignet med kvinner som er normalvektige. Overvektige kvinner har en signifikant risikoøkning sammenlignet med normalvektige.

En prospektiv kohortstudie fra Australia og New Zealand fra 2012 av Anderson et al. hadde som hensikt å undersøke om preeklampsiske kvinner med overvekt eller fedme hadde en annen fenotype (fremtoningspreg) av preeklampsi enn normalvektige kvinner med preeklampsi (32). Studien er basert på totalt 3170 førstegangsfødende kvinner i Auckland, New Zealand og Adelaide, Australia. Eksklusjonskriterier var høy risiko for preeklampsi, SGA (Small for Gestational Age) eller spontan tidlig fødsel på grunn av sykdom eller andre tilstander. Kvinnene ble undersøkt og intervjuet i uke 14 og 16, og deretter fulgt opp gjennom hele svangerskapet. Basert på BMI etter WHO sin definisjon ble kvinnene klassifisert som normalvektig, overvektig eller fedme. Det ble tatt hensyn til etnisk-spesifikke BMI-kriterier blant aktuelle etniske grupper. Preeklampsi ble definert som hypertensjon med et blodtrykk på  $\geq 140/90$  minst to ganger med fire timers mellomrom og proteinuri på  $\geq 300\text{mg/døgn}$ , eller annen multisystems komplikasjon av preeklampsi. Statistiske analyser som ble brukt var Chi-square test, regresjonsmodeller og student t-test.

Totalt utviklet 178 (5,6%) kvinner i studien preeklampsi. Forekomsten økte med økende BMI: 1,8% blant undervektige, 4,0% blant normalvektige, 5,7% blant overvektige og 10,7% blant fete (tabell 9).



Tabell 9. Prosentvis antall med preeklampsi etter body mass index.

<b>BMI:</b>	<b>Antall:</b>	<b>Antall PE:</b>	<b>PE (%):</b>
<18,5	55	1	1,8
18,5 – 24,9	1669	66	4,0
25 – 29,9	899	52	5,7
>30	547	59	10,7
	N = 3170	N = 178	N = 5,6%

Studien konkluderer med at forekomsten av preeklampsi var høyere blant overvektige og fete kvinner. Fenotypen av preeklampsi var ikke forskjellig blant overvektige og fete sammenlignet med normalvektige.

En iransk prospektiv kohortstudie publisert i 2013 av Mehrangiz et al. hadde som hensikt å undersøke sammenhengen mellom midjeomkrets blant gravide kvinner og uønskede svangerskapskomplikasjoner, på samme måte som ved bruk av maternal BMI (30). Studien er gjennomført i tidsrommet 2009 – 2010. Studien inkluderte 1140 førstegangsfødende kvinner i første trimester av svangerskapet registrert ved helsestasjoner i Tabriz, Iran.

Inklusjonskriteriene var at de ikke hadde født tidligere, opplevd gjentatte spontanaborter, fått utført livmorskirurgi, hadde kroniske sykdommer (som hjerte- og karsykdom, diabetes, nyresykdom og narkotikaavhengighet) eller gikk på en spesiell diett. Kvinner med uforholdsmessig vektøkning uten svangerskapsdiabetes eller preeklampsi og kvinner med ufullstendig journal ble ekskludert fra studien. Antropometriske mål som høyde, vekt og midjeomkrets ble benyttet for vektklassifisering, og BMI ble klassifisert etter WHO's definisjon. Høyden ble målt uten sko inntil en vegg med en høydemåler. Vekt ble målt på en badevekt med lette klær. Midjeomkretsen ble målt med et målebånd like over hoftebenet uten klær og uten å komprimere huden mer enn 0,1 cm. Alle målingene ble utført tre ganger, og gjennomsnittsverdien ble benyttet for statistisk analyse. BMI ble kalkulert som vekt i kilogram dividert med kvadratet av høyden i meter. Midjeomkrets  $\geq 88$  cm ble definert som abdominal fedme. Svangerskapskomplikasjoner inkluderte hypertensjon ( $\geq 140/90$ ), preeklampsi ( $\geq 140/90$  + målepinne eller  $>300$  mg proteinuri/dagen etter 20 uker i svangerskapet) og svangerskapsdiabetes (glukoseintoleranse). Kvinnene ble fulgt opp under hele svangerskapet.

For å analysere dataene ble statistikkprogrammet SPSS brukt. For å teste variablene ble det benyttet Kolmogorov-Smirnov test, student t-test,  $\chi^2$  test og binære regresjonsmodeller. CI var på 95% og signifikansnivået (P) var 5% ( $p = 0,05$ ). Av de 1140 deltakende ble totalt 192 kvinner ekskludert. Majoriteten av kvinnene som deltok var i alderen 20 til 35 år. Mer enn en tredjedel var overvektige (27,6%) eller fete (8,8%) etter BMI-kriteriene. Mer enn en tredjedel hadde også en midjeomkrets  $>88$  cm. Prosentandelen som utviklet preeklampsi var 4,5%. BMI i første trimester korrelerte signifikant med midjeomkrets ( $r = 0,73$  og  $p = 0,001$ ). Korrigert for feilkilder hadde kvinner med en BMI mellom 25 – 29,9 nesten doblet risiko for preeklampsi, mens kvinner med fedme hadde nesten 7 ganger så høy risiko sammenlignet med kvinnene med BMI  $<25$  (tabell 10). Oddsratioen for kvinnene med midjeomkrets mellom 80 – 88 var 2,29, mens den var 3,93 for kvinnene med midjeomkrets  $>88$  (tabell 11).

Tabell 10. Oddsratio og konfidensintervall etter body mass index.

BMI:	Antall:	OR (CI 95%):
<25	603	1,0
25-29,9	262	1,68 (0,78 – 3,62)
>30	83	6,78 (3,18 – 14, 26)
	N = 948	

Tabell 11. Oddsratio og konfidensintervall etter midjeomkrets.

Midjeomkrets (cm):	OR (CI 95%):
<80	1,0
80-88	2,29 (0,87 – 6, 03)
>88	3,93 (1,75 – 8,80)

Studien viser at på samme måte som BMI, kan midjeomkrets som et mål på vektstatus si noe om risikoen for å utvikle svangerskapskomplikasjoner, deriblant preeklampsi. Risikoen for preeklampsi øker også her i takt med økende BMI.

### 3.2 Retrospektive studier

En engelsk retrospektiv studie publisert i 2001 av Sebire et al. hadde til hensikt å undersøke mors og fosters risiko for uønskede svangerskapsutfall i sammenheng med maternal vekt (34). Studien er basert på eksisterende data av kvinner registrert med fødselspermisjon. Informasjon til studien ble hentet fra St. Marys Maternity Information System (SMMIS) som inkluderte data fra 1989 – 1997. Dette datasystemet inkluderte alle fødselsinstitusjoner i North West Thames Region i London, England og inneholdt ca. 80% av alle svangerskapene i området.

Kvinnene ble delt inn i BMI-kategorier etter anbefalinger fra Abrams og Parker: normal 20 - <25, moderat overvektig 25 – <30 og fedme >30. Kvinner med BMI <20 var definert som undervektige og ble ekskludert fra studien. Preeklampsi ble definert som nyoppstått hypertensjon og proteinuri uten spesifikk definisjon. Den statistiske analytiske programvaren SAS ble benyttet for å utføre regresjonsmodeller. Regresjonsmodellene ble utført for å undersøke betydningen og omfanget av hvordan BMI alene hadde effekt på svangerskapsutfallet. Konfunderende faktorer som maternal alder, etnisk tilhørighet, paritet og historie med hypertensjon og diabetes mellitus ble justert for. Det ble benyttet et konfidensintervall på 99%.

BMI ble kalkulert som vekt i kilogram dividert med kvadratet av høyden i meter. Informasjon om maternal BMI var tilgjengelig for 325 395 fullførte svangerskap med et foster. 38 182 av kvinnene var undervektige og ekskludert fra videre analyser. Av de gjenværende 287 213 gravide kvinnene var 61,6 % normalvektige, 27,5 % moderat overvektig og 10,9 % meget overvektige (tabell 12). Sammenlignet med kvinner med normal BMI fikk kvinner med en BMI mellom 25 og 29,9 en OR på 1,44 og CI på 1,28 – 1,62. Kvinner med BMI >30 fikk en OR på 2,14 og et konfidensintervall på 1,85 – 2,47.

Tabell 12. Oddsratio og konfidensintervall for preeklampsi etter body mass index.

BMI:	Antall:	Antall (%):	OR (CI 99%):
20-24,5	176 923	61,6	Ikke oppgitt
25-29,9	79 014	27,5	1,44 (1,28 – 1,62)
>30	31 276	10,9	2,14 (1,85 – 2,47)
	N= 287 213	N= 100%	

Studien konkluderer med at maternal overvekt og fedme øker risikoen for uønskede svangerskapsutfall, deriblant preeklampsi. Risikoen for å utvikle preeklampsi øker signifikant med økende BMI.

### 3.3 Oversiktsartikler

En oversiktsartikkel fra 2003 av O'Brien et al. undersøkte et systematisk utvalg av litteratur som belyste sammenhengen mellom pregravid BMI og risikoen for å utvikle preeklampsi (36). Gjennom søk i Medline og Embase ble alle engelskspråklige kohortstudier mellom 1980 og 2002 innhentet. 13 kohortstudier ble inkludert ut i fra et inklusjonskriteriet på minimum 50 deltakere. Åtte av studiene var fra USA, mens resten var fra Sverige, Nederland, Latin-Amerika, Karribien, Taiwan og England. Totalt inkluderte artikkelen 1 390 226 kvinner. Med unntak av en studie ble preeklampsi definert som et blodtrykk på >140/90, eller som et økt diastolisk blodtrykk på 15mmHg eller økt systolisk blodtrykk på 30mmHg etter uke 20. Proteinuri ble definert som proteinkonsentrasjon i urin på >300mg/døgnet.

For hver studie ble det kalkulert en relativ risiko i de forskjellige BMI-gruppene, som tok utgangspunkt i definisjonene fra originalstudiene. Det ble estimert et konfidensintervall på 95%. Studien avdekket at risikoen for å utvikle preeklampsi doblet seg for hver 5 – 7kg/m<sup>2</sup> økning i pregravid BMI. Majoriteten av studiene viste en sammenheng mellom økt pregravid BMI og risikoen for å utvikle preeklampsi.

## 4.0 Diskusjon

### 4.1 Hva forteller resultatene oss?

Opgaven har vurdert resultater fra åtte studier: seks prospektive kohortstudier, en oversiktsartikkel og en retrospektiv analyse av data. Totalt fire av studiene benyttet maternal BMI for å vurdere kvinnes vektstatus (32, 34, 36, 38), mens fire brukte pregravid BMI (11, 30, 31, 35). Fire av studiene tok utgangspunkt i WHO's BMI-definisjoner (11, 30, 32, 36), mens fire studier benyttet andre definisjoner (31, 34, 35, 38). Disse var så tilnærmet like at de vurderes som sammenlignbare. Samtlige studier viser en sammenheng mellom høy kroppsvekt basert på BMI og økt risiko for å utvikle preeklampsi. Fem av studiene beregnet oddsratio for BMI-gruppene (11, 30, 31, 34, 38), mens to studier benyttet relativ risiko (35, 36). En artikkel benyttet prosentutregning for å belyse insidensen av preeklampsi de i ulike BMI-kategoriene (32). To studier benyttet undervektige som referansegruppe (31, 35), mens to benyttet normalvektige (34,38). Videre benyttet en studie kvinner med BMI <25 som referansegruppe (30), og en annen benyttet eksplisitt kvinner med BMI på 21 (11). En studie oppga ikke referansegruppe (32). Oversiktsartikkelen benyttet referansegruppene fra originalstudiene (34).

Seks av studiene (11, 30, 31, 32, 35, 36) estimerte en OR eller en RR >1 for overvektige kvinner med BMI på 25 – 29,9. Dette betyr at det er større sannsynlighet for disse kvinnene å

utvikle preeklampsi sammenlignet med kvinnene i referansegruppen. To av disse studiene (30,35) fikk likevel et konfidensintervall som ikke tyder på statistisk signifikant sammenheng. Dette kan skyldes at spredningen i datamaterialet er for stort til å si at det foreligger en reell sammenheng. Det er derfor ikke mulig å utelukke om sammenhengen mellom eksponeringen, økt vekt, og utfallet, preeklampsi, er et resultat av tilfeldigheter. Blant kvinnene med BMI >30 estimerte fem studier en OR eller en RR >1, hvorav alle viste en statistisk signifikant sammenheng (11, 30, 31, 34, 35). En artikkel påviste en redusert risiko på 47% (OR 0,53) for å utvikle preeklampsi blant kvinner med BMI <19,8 (38). Konfidensintervallet viser til en signifikant reduksjon i risiko da intervallet er under 1 (0,37 – 0,74). En studie avdekker både en OR >1 og statistisk signifikant sammenheng for å utvikle preeklampsi i gruppen med normalvektige (11).

Resultatene indikerer en økt risiko for å utvikle preeklampsi blant kvinner som lider av overvekt (BMI 25 – 29,9) eller av fedme (BMI >30) både før og under svangerskapet. Dette er en sammenheng som ikke ser ut til å skyldes tilfeldigheter, da flere av studiene viser til statistisk signifikans. Selv om majoriteten av funnene viser til en økt risiko for preeklampsi ved høyere BMI, forteller resultatene at også normalvektige og undervektige kvinner utvikler sykdommen. Fire av studiene viser en prosentvis forekomst på mellom 1,1 – 3,9% for begge gruppene (11, 31, 32, 38). Blant studiene som i tillegg beregnet OR og CI var estimatene <1 (11, 31, 38). Dette betyr liten og svak assosiasjon mellom vekten og preeklampsi. Risikoen for å utvikle preeklampsi blant disse to gruppene var lav. Observasjonene kan derfor være tilfeldige eller påvirket av andre faktorer. Dette kan tyde på at det finnes vektuavhengige årsaks mekanismer som fører til preeklampsi i tilfellene hvor kvinnene er normalvektige eller undervektige. Blant kvinnene med overvekt og fedme kan det foreligge mekanismer som induserer til preeklampsi som en følge av høy vekt. Overvekt og fedme kan dermed disponere for utvikling av preeklampsi.

#### 4.2 Mulige årsaks mekanismer

Resultatene indikerer at det er noe spesifikt som gjør at gruppen med overvekt og fedme har økt risiko for å utvikle preeklampsi, sammenlignet med normalvektige og undervektige. Hva som gjør denne sammenhengen reell, og hvilke mekanismer som ligger til grunn for denne risikøkningen er fortsatt noe usikkert. Vår hypotese er at noe i det metabolske uttrykket som oppstår ved overvekt og fedme øker risikoen for preeklampsi, både blant fertile og gravide kvinner. Overvekt og fedme skyldes primært en ubalanse mellom energiinntaket og energiforbruket (2). Denne ubalansen henger sammen med miljøfaktorer som inaktivitet og et ugunstig kosthold, men også genetiske disposisjoner. Overvekt og fedme er assosiert med omfattende metabolske og fysiologiske endringer som en følge av energioverskuddet (39). Disse er blant annet økt andel fettvev på kroppen og en ugunstig lipidprofil (dyslipidemi) i blodplasma (2, 40).

Som redegjort innledningsvis innebærer utviklingsprosessen av preeklampsi en "to-trinns-prosess": redusert placentaperfusjon og endotelial dysfunksjon som gir hypertensjon og proteinuri (figur 1). Det kommende vil diskutere mulige årsaks mekanismer som kan forklare sammenhengen mellom overvekt og fedme og patogenesen av preeklampsi. Kan metabolske forandringer som økt fettvev og dyslipidemi være med å indusere denne utviklingsprosessen? Selv om høy BMI generelt antyder en ugunstig kroppssammensetning og en økt risikoprofil er det viktig å påpeke at BMI >25 ikke utelukkende er en risikofaktor for ulike sykdommer (1). Høy BMI kan skyldes andre faktorer som ikke negativt påvirker sykdomsbildet.

#### 4.2.1 Økt andel fettvev

Overvekt og fedme bidrar til økt lagring av fettvev i form av fettvevsdepoter (41). BMI >25 indikerer en betydelig økning i kroppens fettmasse (2, 40). Fettvevet lagres som underhudsfett og som visersalt fett (bukfett) rundt organer, og kan mobiliseres ved energibehov (42). En av funksjonene til fettvevet er å produsere sentrale hormonelle stoffer som adipokiner og cytokiner (39, 43). Dette er stoffer som spiller en sentral rolle i reguleringen av kroppens immunrespons. Adipokinene leptin og adiponektin påvirker inflammasjonstilstanden i kroppen. Leptin har proinflammatorisk effekt og bidrar til betennelsestilstand. Adiponektin virker antiinflammatorisk. Andre adipokiner som gir økt inflammasjonsreaksjon i kroppen er akutfaseproteiner, TNF- $\alpha$ , monocytt kjemoattraktant protein-1 (MCP-1) og PAI 1 og 2. TNF- $\alpha$  generer også til oksidativt stress. Med unntak av adiponektin øker konsentrasjonen av de andre adipokinene med økende andel fettvev. Cytokinet interleukin 6 (IL-6) er et annet hormonelt stoff som produseres i fettvevet. Dette stoffet virker også proinflammatorisk og stimulerer akutfaseproteinet C-reaktiv protein (CRP) som er en markør for inflammasjon i kroppen.

Det viscerale fett produserer mer av de proinflammatoriske stoffene og mindre av hormonet leptin sammenlignet med underhudsfettet (39). Dette fett sirkulerer direkte til leveren og har innflytelse på leverfunksjonen. Denne innflytelsen kan oppregulere leverens produksjon av lipider, akutfaseproteiner og inflammatoriske cytokiner. Økt andel visceralt fett kan dermed bidra til høyere konsentrasjoner av de proinflammatoriske stoffene. Konsentrasjonen av stoffene øker ikke bare som en følge av økt andel fettvev. Produksjonen er også vist å være mer aktiv. Overvekt og fedme i form av økt fettvev ser dermed ut til å gi forhøyet konsentrasjon av proinflammatoriske stoffer i blodplasma. Personer med overvekt og fedme har på denne måten en økt inflammasjonstilstand.

Det er blitt funnet høye konsentrasjoner av de proinflammatoriske stoffene CRP, TNF- $\alpha$  og IL-6 og lavere nivåer av antiinflammatoriske cytokiner blant preeklampiske kvinner (39). Dette er stoffer som også er påvist forhøyet hos personer med overvekt og fedme. Økt andel fettprosent er assosiert med økt risiko for å utvikle preeklampsi (44). Dette underbygger vår hypotese om at egenskapene til fettvevet og fettvevsdepotene kan være en sentral mekanisme for utviklingen.

Selv om proinflammatoriske cytokiner er stoffer som også øker under komplikasjonsfrie svangerskap (45), kan det tenkes at en overproduksjon som en følge av overvekt eller fedme påvirker patogenesen og øker risikoen for preeklampsi. Nivået av cytokiner påvirker ekspresjonen av adhesjonsmolekyler i maternalt vev. En synkronisert ekspresjon av adhesjonsmolekyler er nødvendig for adekvat trofoblastinvasjon i spiralarteriene. Økte nivåer av cytokiner kan indusere til mangelfull eller defekt trofoblastinvasjon og dermed stimulere til det første trinnet i patogenesen, redusert placentaperfusjon. Adipokinene PAI 1 og 2 og TNF- $\alpha$  er andre sentrale stoffer som er påvist i patogenesen av preeklampsi. Økt konsentrasjon av disse som en følge av overvekt (BMI >25) og økt mengde fettvev kan indusere til koagulasjon og endotelial dysfunksjon.

#### 4.2.2 Dyslipidemiske mønster

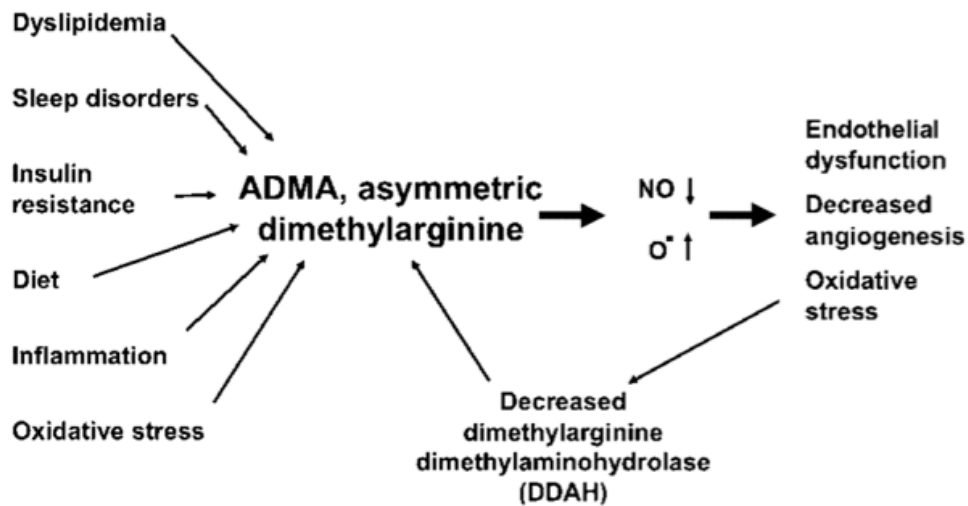
Som en konsekvens av overvekt og fedme oppstår ofte dyslipidemi i blodplasma. Ugunstig lipidprofil karakterisert av et misforhold mellom serumnivåene av total- og HDL-kolesterolet samt triglyserider er en vanlig komplikasjon som oppstår (46). I et normalt svangerskap øker serumkonsentrasjonen av triglyserider med 300% og kolesterolet med 50% (21). Har en i tillegg overvekt eller fedme kan ugunstige dyslipidemiske mønster tenkes å øke ytterligere.

Pasienter med hyperlipidemi, spesielt triglyseridemi, har en høyere forekomst av og er mer utsatt for å utvikle preeklamsi sammenlignet med pasienter med gunstig lipidprofil (47). Dyslipidemiske mønster i form av økt triglyserider, totalkolesterol, LDL-kolesterol og redusert nivå av HDL-kolesterol er en lipidprofil som oftere forekommer hos kvinner som har utviklet preeklamsi. Fordi dyslipidemi er et karakteristisk trekk både blant kvinner med preeklamsi og hos personer med overvekt og fedme, kan det tenkes at en ugunstig lipidprofil spiller en rolle i patogenesen av preeklamsi.

Dyslipidemi kan svekke trofoblastinvasjonen i spiralarteriene og føre til endotelskade (21,47). Mangelfull eller defekt trofoblastinvasjon vil føre til redusert placentaperfusjon og redusert kardilatasjon, og indusere det første trinnet i patogenesen av preeklamsi. Økt triglyseridakkumulering i endotelceller og økt LDL-konsentrasjon reduserer også frigjøring av stoffene prostasyklin og nitrogenoksid. På denne måten blir det mindre vasodilaterende effekt og økt koagulasjonstendens. Samtidig kan økt lipidkonsentrasjon i blodplasma disponere for plakkdannelsen og dermed øke risikoen for redusert perfusjon.

Dyslipidemi er antatt å også bidra til økt oksidativt stress (47). Oksidativt stress er en viktig stimuli for enzymet dimetyl-arginin dimetyl-aminohydrolase (DDAH) (39). Adipokinet TNF- $\alpha$  er også en annen viktig stimuleringsfaktor for enzymet. Overvekt og fedme, med de påfølgende tilstandene økt fettvev og dyslipidemi, gir sannsynligvis forhøyet forekomst av begge disse faktorene. Enzymet DDAH virker ved å oppregulere konsentrasjonen av stoffet asymmetrisk dimetylarginin (ADMA). ADMA er en kjent endogen inhibitor av nitrogenoksid-syntesen, som er et av de mest potente vasodilaterende stoffene som bidrar til et optimalt blodtrykk.

ADMA påvirker produksjonen av NO i endotel ved å blokkere konverteringen av L-arginin (NO-forløper) til nitrogenoksid (21,39,48,49). Resultatet blir mindre vasodilaterende effekt i blodårene, og risiko for redusert perfusjon og blodgjennomstrøm i placenta. Effekten ADMA har på NO kan også gi endotelial dysfunksjon. Forhold som påvirker denne konverteringen kan derfor tenkes å predisponere for preeklamsi. Kvinner med preeklamsi har fått påvist reduserte nivåer av nitrogenoksid, samtidig som en økt konsentrasjon av ADMA har forekommet. Blant kvinner med et normalt svangerskap uten preeklamsi har produksjonen av nitrogenoksid blitt registrert høyere (22, 39, 48). Personer med overvekt og fedme har også vist å ha økte nivåer av ADMA i plasma sammenlignet med normalvektige. Reduserte mengder av nitrogenoksid kan dermed være en sentral mekanisme i utviklingsprosessen av preeklamsi.



Figur 1. Figuren viser oppregulerende faktorer av og effekten av stoffet asymmetrisk dimetylarginin (39).

Økt fettvev og dyslipidemiske mønster som en følge av overvekt og fedme ser ut til å kunne påvirke utviklingen av preeklampsi. Mekanismer knyttet til proinflammatoriske stoffer, økt triglyseridakkumulering og oksidativt stress er knyttet til sentrale faktorer som påvirker begge trinnene i patogenesen. Dette indikerer at det oppstår ugunstige metabolske forandringer som en følge av overvekt og fedme som bidrar til, og disponerer for preeklampsi.

### 4.3 Vurdering av kausalitet

Selv om det i flere av studiene påvises en signifikant sammenheng mellom BMI >25 og preeklampsi forutsetter ikke dette kausalitet mellom faktorene. For at en sammenheng skal anses som kausal er det i medisinen ofte benyttet en kontrafaktisk definisjon: utfallet vil ikke oppstå dersom den antatte eksponeringen ikke er tilstede (50). Bradford Hill har beskrevet en rekke kriterier for å vurdere hvorvidt en observert assosiasjon virkelig er kausal eller ikke (29). Dette er kriterier knyttet til assosiasjonens styrke som en følge av effektstørrelsen og om resultatene er konsistente og i overenstemmelse med eksisterende vitenskap. Utfallet må komme før eksponeringen og det må foreligge et dose-respons-forhold. Prospektive kohortstudier egnes godt til å påvise kausalitet.

#### 4.3.1 Mulig eller et faktisk årsaksforhold?

Jo sterkere assosiasjon mellom en eksponeringsvariabel og et utfall, når det er justert for andre risikofaktorer, jo mer sannsynlig er det at sammenhengen er årsaksbetinget (29). Studiene presenterer funn som viser en sterk assosiasjon mellom overvekt og fedme, og risikoen for å utvikle preeklampsi. Effektstørrelsene anses som sterke nok til å vurdere assosiasjonen som konsis, og i liten grad påvirket av tilfeldigheter eller av andre faktorer. Sammenhengen er i majoriteten av studiene justert for konfunderende faktorer. Dette styrker sammenhengen som årsaksbetinget. Funnene er i tillegg i stor grad konsistente og i overenstemmelse med hverandre. Empirien fremmer resultater fra flere forskjellige land med ulike etnisiteter. Samtidig representerer studiene både resultater som er eldre og nyere, uten å påvise ulike funn. Den observerte assosiasjonen er heller ikke i konflikt med eksisterende eller annen kunnskap på området. Resultatene anses i svært liten grad som varierende, noe som ville gjort det vanskelig å fastslå en mulig kausalitet.

Eksposeringen må komme forut sykdommen for å anses som kausal (29). Dette kravet er absolutt og må kunne dokumenteres. Selv om det ble påvist økt risiko for preeklampsi blant kvinnene med overvekt og fedme, er sykdommen også påvist blant undervektige og normalvektige, kvinner uten eksposeringen. Preeklampsi er heller ikke observert blant alle med overvekt eller fedme. Overvekt og fedme kan derfor ikke utelukkende betraktes som en nødvendig eksposeringsfaktor for utfallet. Det observeres en økende effekt, men ikke et lineært dose-respons forhold. Dette svekker sammenhengen som kausal.

Vår vurdering er at det ikke kan påvises en kausal sammenheng mellom overvekt og fedme og preeklampsi. Overvekt og fedme øker risikoen, men er ikke nødvendig for at sykdommen skal oppstå. Å benytte overvekt og fedme i form av BMI som eksposeringsfaktor kan i seg selv være utfordrende å vurdere kausalt. Årsaker til en høy pregravid eller maternal BMI kan skyldes ulike, men og flere faktorer. Inaktivitet, ugunstig kosthold, andel muskelmasse eller metabolske forandringer som en følge av svangerskapet, er bare noen faktorer som kan påvirke kroppsvekten. Observasjonsstudier av høy BMI som risikofaktor for preeklampsi sier derfor ikke noe entydig om hvilken effekt høy BMI faktisk har. Risikoen kan i stor grad avhenge av årsakene bak overvekten og fedmen, som ikke blir med i vurderingen.

For sykdommer med langsom utvikling kan det være vanskelig å påvise kausale effekter på grunn av lang induksjonstid. Det kan også foreligge individuelle ulikheter der flere mekanismer må være til stedet for å forårsake sykdommen. En sterk risikofaktor observert på befolkningsnivå betyr ikke en kausal sammenheng for den enkelte. Overvekt og fedme anses som en sterk risikofaktor for preeklampsi fordi eksposeringen er observert hos en stor andel med utfallet. Samtidig finnes det kvinner med overvekt og fedme som ikke utvikler sykdommen, og kvinner med preeklampsi som ikke er overvektige eller fete. Overvekt og fedme vil derfor anses som en risikofaktor for de fleste, men bare for noen vil eksposeringen ha en kausal virkning og gi preeklampsi. Risikofaktorer funnet i studier har derfor ikke nødvendigvis relevans på individnivå, men bidrar til å øke kunnskapen om årsak-virkningsforholdet, og vil være en del av den kausale mekanismen for mange. Selv om det ikke foreligger kausalitet, vil sammenhengen likevel gi viktige hypotesegenererende funn som kan være relevant å teste videre i eksperimentelle studier eller i molekylærbiologiske forsøk.

#### **4.4 Vurdering av kildenes validitet**

For å vurdere om de empiriske funnene er valide (pålitelige) er det nødvendig å vurdere kildenes styrker og svakheter. Hvordan studiene er gjennomført påvirker vår tillit til om resultatene er en god tilnærming til den interne validiteten. Personene, intervusjonene og utfallsmålene som er brukt i studiene vil påvirke vår tro på at resultatene er overførbare, og har god ekstern validitet. Det må utelukkes at sammenhengen mellom høy kroppsvekt og preeklampsi skyldes konfunderende faktorer eller tilfeldigheter. Valide resultater forutsetter god reliabilitet, reproduserbarhet, at studiene utelukker andre årsaks mekanismer og ikke er påvirket av subjektive innslag (51).

##### **4.4.1 Kan vi stole på resultatene?**

For å utelukke at studiene resulterer i gale konklusjoner er det viktig å undersøke kvaliteten til metodene som blir brukt for å måle eksposerings- og utfallsvariablene. Hvor godt måler metoden det den skal? Dette kan uttrykkes ved å vurdere metodens reliabilitet. Reliabilitet er et uttrykk for presisjon, hvordan målingene er gjennomført (51). God reliabilitet forutsetter at



metoden gir de samme resultatene ved tilsvarende målinger, blant de samme personene under samme forhold.

Målingene som er benyttet for å definere kvinnes kroppsvekt i studiene er enten pregravid eller maternal BMI. Alle studiene benytter standardformelen  $\text{kg/m}^2$  for utregning av BMI. Målingen er derfor svært konsis og enkel å reprodusere. De fleste av studiene tar utgangspunkt i WHO sine klassifikasjoner. De få studiene som har benyttet andre BMI-grupper er likevel så tilnærmet like at forskjellene ikke er av vesentlig betydning for resultatene ved sammenligning. Noen studier benyttet selvrapporert vekt og høyde for å beregne BMI. Dette kan medføre en feilkilde fordi forsøkspersonene kan over- eller undervurdere egen vekt og høyde. Med unntak av to studier måles preeklampsi spesifikt som svangerskapsbetinget hypertensjon med et blodtrykk på  $>140/>90$  og proteinuri med  $>300$  mg per døgn. De resterende to studiene har ikke oppgitt klare definisjoner på hvordan preeklampsi ble vurdert og definert (32, 35). Dette kan medføre lav sensitivitet og spesifisitet da metodens evne til å skille de med og uten sykdom ikke kommer tydelig frem. Fordi preeklampsi har en "generell" fastslått avklaring, gir det grunn til å tro at studiene likevel har tilnærmet like definisjoner og en stabil måling av eksponeringsvariabelen.

Majoriteten av studiene beskriver tydelig hvordan målingene er utført og hvordan det er gått frem for å gjennomføre studien. Dette gjør det mulig å få samme resultater uavhengig inter- og intratestreliabiliteten (51). Dataene og resultatene blir dermed mulig å reprodusere, noe som styrker studienes reliabilitet. Blant studiene som benyttet selvrapporert vekt og høyde og uavklarte preeklampsi-definisjoner blir inter- og intratestreliabiliteten lav. Dette svekker metodenes validitet. Studiene vil ha lav reliabilitet, og er en svakhet fordi funnene blir vanskelig å reprodusere og er ustabile. Vår vurdering er likevel at studiene som helhet har god reliabilitet.

For at resultatene skal være representative (generaliserbare), må de kunne overføres til andre med tilsvarende karakteristikk. Representasjonsgraden avhenger av utvalgsstørrelsen, utvalgskriteriene og frafallet (51). Totalt inkluderer oppgaven et stor utvalg kvinner. Utvalget er hentet fra ulike registre med tilgang på gravide kvinner. Fire av studiene ekskluderte kvinner som hadde født tidligere (11, 30, 31, 32), og en studie ekskluderte kvinner som ventet flerlinger (11). Videre ekskluderte de fleste studiene kroniske sykdommer som blant annet hypertensjon, diabetes mellitus og HIV (11, 32, 30). Det blir på denne måten vanskelig å overføre resultatene til gruppen av gravide kvinner som er fleregangsfødende, venter flerlinger eller som har kronisk sykdom før svangerskap. Resultatene er derfor primært representative for friske førstegangsfødende kvinner. Utvalgsstørrelsen til samtlige studier ser ut til å være høy, men noen studier har stort frafall. Dette gjelder spesielt studien av Bodnar et al. som i løpet av studien ekskluderte 1693 deltakere (53%). Høyt frafall kan gi større muligheter for skjevhet og resultatene vil i mindre grad være representative for resten av populasjonen (52). Dersom frafallet er skjevt, blir estimatene skjeve. Dataene blir også mindre valide da usikkerhetsmarginen øker.

Studiene har en gjennomgående lav seleksjonsbias, men i de studiene hvor frafallet er stort kan resultatene være påvirket. Store utvalgsstørrelser kan også gi utfordringer knyttet til datainnhenting, og gi informasjonsbias og bias ved databearbeiding. Studiene ser likevel ut til å være representative for den populasjonen utvalget representerer.

Studiene har tatt hensyn til ulike konfunderende faktorer som kan ha hatt innvirkning på resultatene. Dette er forholdt knyttet til sosioøkonomisk status, sivilstatus, alder, etnisitet og

røykevaner. For at resultatene skal bli valide er det viktig å kontrollere for og utelukke at andre årsaksmekanismer har skyld i resultatet. Studier som ikke tar høyde for andre mulige konfunderende faktorer kan i større grad være påvirket av bias. Fordi flere av studiene eksplisitt har beskrevet at målingene ble justert for konfunderende faktorer og hvilke disse var, er vår vurdering at resultatene i liten grad skyldes andre årsaker og tilfældigheter. Resultatene er i liten grad påvirket av subjektive innslag, da studiene er kvantitative. En studie oppgir spesifikt at det ikke foreligger interessekonflikter (30). Studiene er publisert i anerkjente tidsskrifter som bidrar til å styrke studienes validitet.

Vår vurdering er at resultatene er valide, og til å stole på. Noen er mangelfulle i sine definisjoner og begrepsavklaringer, men det totale inntrykket av studiene er at de oppfyller kravene knyttet til reliabilitet, reproduserbarhet, utelukker andre årsaksmekanismer og er objektive i sin gjennomføring.

#### **4.5 Betydningen av funn for individ og samfunn**

Kvinneres ernæringsstatus både før og under et svangerskap spiller en betydelig rolle for mors helse (6). Riktig ernæring og fysisk aktivitet som bidrar til optimal kroppsvekt er av betydning for å redusere risikoen for svangerskapskomplikasjoner. Overvekt og fedme kan øke risikoen for å utvikle preeklampsi. Funn som belyser denne sammenhengen gjør det mulig å tilrettelegge effektive forebyggende tiltak og behandlingsalternativer. Kunnskapen vil også kunne påvirke ernæringspolitikken og legge føringer for offisielle vedtak og retningslinjer med intensjon å sikre befolkningen riktig kosthold og ernæring som fremmer god helse.

##### **4.5.1 Forebyggende arbeid**

Det er vanskelig å oppnå en varig vektreduksjon når en først har blitt overvektig. Det er derfor spesielt viktig å satse på forebyggende arbeid (53). For å forebygge preeklampsi er det essensielt å forhindre overvekt, spesielt blant fertile kvinner. Skal man imidlertid få til dette er levekår, sosialt nettverk, miljø og bosted avgjørende faktorer. Forebygging av overvekt og fedme er et samfunnsansvar i den forstand at samfunnet må bidra til at forholdene legges til rette for at de "gunstige" valgene blir enkle valg å ta. Pedagogiske virkemidler som fokuserer på informasjon, opplysning og undervisning kan være med å belyse viktigheten av en gunstig ernæringsstatus.

Økt informasjon om hvordan overvekt og fedme kan påvirke svangerskapet kan virke forebyggende i befolkningen. Funnene viser at ikke bare høy maternal BMI øker risikoen, men også høy pregravid vekt er forbundet med økt risiko for preeklampsi. Det kan tenkes at kvinner i fertil alder i mindre grad er opplyst om hvilken betydning deres ernæringsstatus har før et eventuelt svangerskap har startet. Da er det allerede for sent å starte en eventuell vektreduksjonsprosess. Slanking under svangerskapet er ikke anbefalt (9). Det er derfor viktig at kvinner med overvekt og fedme ikke reduserer energiinntaket under graviditet. Forebyggende arbeid slik at vekten reduseres i forkant av svangerskapet er spesielt viktig blant denne gruppen. Ved å tidlig informere om hvilke konsekvenser overvekt kan medføre kan vi redusere risikoen for at flere fertile og gravide kvinner lider av overvekt eller av fedme. Arbeidet her ligger i stor grad blant annet hos fastleger og annet helsepersonell. Helsetjenesten må være oppmerksom på grupper som av erfaring er særlig utsatt for utvikle overvekt og fedme. Dette er for eksempel personer med lav sosioøkonomisk status, ulike etniske grupper og mennesker med skader som begrenser muligheten for fysisk aktivitet (53). Den kanskje viktigste funksjonen til svangerskapsomsorgen er å identifisere akkurat disse

pasientene, og bistå med god veiledning. God veiledning under svangerskapet kan ha mye å si for utfallet og er viktig ved ethvert svangerskap.

Det er gitt antydninger om at helsepersonell synes det er vanskelig å snakke med gravide kvinner som lider av overvekt eller av fedme om deres økte risiko for svangerskapskomplikasjoner (54). Årsaken til dette har vært knyttet til frykt for å såre kvinnen. Risikofaktorer assosiert med komplikasjoner som også kan ramme barnet kan være mer forbundet med stigma og skam enn andre faktorer. Disse kan være vanskeligere å snakke om. Dette kan skyldes at kvinnen til en viss grad selv påvirker risikobildet i eget svangerskap. Selv om overvekt og fedme primært er forhold den gravide kvinne selv har kontroll over, er ikke dette bare kvinnens ansvar alene. For å forebygge svangerskapskomplikasjoner som preeklampsi må svangerskapsomsorgen ta slike livsstilssykdommer på alvor. Oppmerksomheten må rettes mot disse utfordringene og helsetjenesten må invitere til samtaler om forebygging og behandling. Dersom vi ønsker å forebygge risikoen for å utvikle preeklampsi er det viktig at mye av informasjonsarbeidet starter her. Kvinner i fertil alder bør få den informasjonen de trenger for å gjennomgå et sunt svangerskap. Et sentralt element blir å sette overvekt og fedme under svangerskap på dagsorden. På denne måten kan vi redusere tabu og stigma knyttet til en stadig økende folkehelseutfordring.

Økt fokus på sunne kostholdsvaner og fysisk aktivitet blant fertile og gravide kvinner kan bidra til at flere har god ernæringsstatus. Dette forutsetter synlige og tydelige kostråd som fremmer sunn vekt og gunstige matvarer. Forskning fra folkehelseinstituttet har undersøkt hvordan kostholdet kan påvirke risikoen for preeklampsi. Blant de førstegangsfødende i MorBarn-undersøkelsen var det registrert 26% lavere risiko for å utvikle preeklampsi ved høyt inntak av vitamin D i form av tran (55). Inntaket av vitamin D fra vanlig kost var ikke forskjellig hos mødrene med og uten preeklampsi, men vitamin D i form av tilskudd var det som skilte kvinnene fra hverandre. Grønnsaker, frukt og vegetabiliske oljer ble også vist å redusere risikoen. Det ble også påvist at kvinner som inntok mye bearbeidet kjøtt, som pølser og hamburgere, lyst brød, salt snacks og sukkerholdige drikker økte risikoen for preeklampsi. Dette var særlig gjeldende hos kvinner som i tillegg spiste lite grønnsaker. Alvorlig svangerskapsforgiftning forekom sjeldnere blant mødre som daglig eller ukentlig inntok probiotiske melkeprodukter. Forskning viser dermed at et daglig inntak av vitamin D-tilskudd, økt inntak av grønnsaker og frukt, vegetabiliske oljer og melkeprodukter med probiotiske bakterier har en beskyttende effekt mot utviklingen av preeklampsi.

Funnene kan danne utgangspunkt for at dagens matpolitikk favoriserer helsemessig gunstig mat. De kan også få betydning for dagens informasjons- og opplysningsarbeid. Fokuset må i større grad rettes mot gunstige kostholdsvalg knyttet til overvekt og fedme både før og under et svangerskap. Det må tydeligere informeres om hvordan oppnå et optimalt og sunt svangerskap og hvilke kostråd som er anbefalt for gravide og fertile kvinner med overvekt. For å forebygge preeklampsi er det viktig at helsetjenesten eksplisitt arbeider forebyggende mot overvekt og fedme. Dette kan gjøres med bedre veiledning og økt informasjonsarbeid. Rådene om ernæring og fysisk aktivitet bør aller helst gis i forkant av et svangerskap. Informasjonsarbeidet bør starte tidlig, allerede i skolen.

#### 4.5.2 Behandlingstiltak

Fordi vektreduksjon ikke anbefales under graviditet (9), er det vanskelig å behandle preeklampsi med utgangspunkt i at maternal overvekt øker risikoen. Dagens behandling består primært av innleggelse og overvåking på sykehus og tett oppfølging dersom kvinnen er i eget hjem (14). Innleggelse har ingen terapeutisk effekt, men er essensielt for å oppdage

komplikasjoner så raskt som mulig. Medikamentell behandling som antihypertensiver og igangsettelse av fødsel og forløsning av placenta er andre behandlingsoalternativer. Behandlingen beskytter primært mot videre komplikasjoner.

Fordi funnene også indikerer at preeklampsi kan utvikles uavhengig av forhøyet vekt, er det viktig å utarbeide gode behandlingstiltak. Nyere forskning har undersøkt om kalsiumtilskudd og lavdose aspirin (acetylsalisylsyre) kan ha behandlende effekt (14). Acetylsalisylsyre har muligens en motvirkende effekt på ubalansen mellom stoffene tromboksan og prostacyclin som begge hemmer koagulering. Kalsiumtilskudd kan redusere risikoen for hypertensjon. Denne behandlingen ser ut til å fungere best blant kvinner med allerede lavt kalsiuminntak i kosten, og blant kvinner som er angiotensinsensitive.

Blant kvinner med overvekt- og fedmeindusert preeklampsi kan det være essensielt å utarbeide behandlingstiltak som har innvirkning på patogenesen. Basert på de diskuterte mulige årsaksmekanismene, er det i teorien mulig å utarbeide behandlingstiltak som spesifikt påvirker mekanismene i utviklingsprosessen. Overvekt er assosiert med økt inflammasjonstilstand, oksidativt stress og økt triglyseridakkumulering som en følge av økt fettvev og dyslipidemi. Ved å påvirke konsentrasjonen av disse metabolske effektene kan det tenkes å være mulig å redusere risikoen for å utvikle preeklampsi eller stanse en allerede oppstått utvikling. En av mekanismene er knyttet til redusert nitrogenoksid-syntese. Blant kvinner med påvist redusert NO-konsentrasjon, kan det tenkes at behandlingsoalternativer som øker konsentrasjonen av NO kan stagnere et forverret utviklingsforløp, eller stanse en pågående endotelial dysfunksjon. Eksempler på dette kan være å oppregulere syntesen ved medisiner som inhiberer enzymet DDAH, eller oppregulere konsentrasjonen med nitrogenoksid-tilskudd. Selv om placentaperfusjonen fortsatt er redusert, kan dette mulig forhindre de mest dramatiske symptomene og komplikasjonene som kan oppstå.

En oppregulerende faktor av enzymet DDAH er oksidativt stress (39). Oksidativt stress oppgenerer også produksjonen av det inflammatoriske adipokinet TNF-a (16). Antioksidanter har en nøytraliserende og eliminerende effekt av frie radikaler og opphoping av disse (oksidativt stress) og reaktive oksygenforbindelser (56). Ved å styrke kroppens antioksidantforsvar kan det tenkes å beskytte mot en mulig utviklingsprosess av preeklampsi. Noen studier har vist til gode resultater ved antioksidanttilskudd i form av vitamin C og E (14). Utydelige og forskjellige funn av effekt har gjort at antioksidanter som behandlingso metode i dag ennå ikke er en benyttet praksis.

#### 4.6 Videre forskning

Hvorfor personer med overvekt og fedme har økt risiko for preeklampsi er fortsatt noe ukjent. Oppgaven har presentert mulige årsaksmekanismer som forklarer hvordan metabolske endringer som oppstår ved overvekt og fedme øker risikoen for preeklampsi. Det er likevel slik at ikke alle med overvekt og fedme utvikler sykdommen. Preeklampsi utvikles også blant normalvektige og undervektige. Studier på hvorfor bare noen kvinner med overvekt utvikler preeklampsi, og hvorfor noen med lav BMI også utvikler sykdommen mangler. Informasjonen tilgjengelig er derfor begrenset. Årsaksmekanismer som belyser disse forholdene burde derfor undersøkes nærmere.

Kunnskap om forklaringer som tydeliggjør disse forholdene kan bidra til bedre og mer effektiv tiltak knyttet til forebygging og behandling. Dagens behandlingstilbud er begrenset

og lite optimal for flere av kvinnene. Det er derfor viktig at forskningsarbeidet fortsetter for å utvikle bedre og mer effektive behandlende og forebyggende tiltak.

#### 4.6.1 Forskning på årsaksmekanismer

Overvekt og fedme innebærer flere metabolske og fysiologiske endringer som opptrer i synergi. Dette gjør det vanskelig å undersøke ulike mekanismers selvstendige effekt på utviklingsprosessen. For å identifisere hvordan overvekt og fedme øker risikoen er dette likevel et viktig forskningsområdet. Overvekt og fedme er ingen forutsetning for å utvikle preeklampsi, selv om risikoen øker med økt kroppsvekt. Selv om det foreligger mekanismer som kan forklare denne sammenhengen tyder resultatene på at det også finnes andre vektavhengige faktorer som også påvirker patogenesen. Det må videre undersøkes hvilke andre mekanismer og risikofaktorer som kan ligge til grunn for utviklingsprosessen uavhengig om disse opptrer hos overvektige og fete eller hos normalvektige og undervektige.

##### 4.6.1.1 Utdype eksisterende teorier blant overvektige

Overvekt og fedme er en tydelig risikofaktor for å utvikle preeklampsi. Flere av studiene som har undersøkt BMIs effekt på risikobildet har likevel hatt færre deltakere med overvekt og fedme, sammenlignet med normalvektige og undervektige. Anderson et al. konkluderer med at risikoøkningen for preeklampsi flater ut etter BMI på  $>35$  (32). Lavt deltakerantall i denne gruppen kan forklare denne sammenhengen. Det kan derfor være behov for videre forskning som eksplisitt utdypes risikobildet blant overvektige for å avdekke sentrale faktorer.

Forskningen burde nærmere undersøke hvilke mekanismer som kan være avgjørende for patogenesen. Oppgaven har diskutert noen mulige årsaker knyttet til fettvevet og dyslipidemiske mønster. Forklaringen her ligger i økt inflammasjon, oksidativt stress og triglyseridakkumulering. Hvorfor noen, og ikke alle kvinner med overvekt da utvikler preeklampsi kan tenkes å forklares utifra individuelle disponeringer. Disse burde det forskes mer på. Oppstår preeklampsi blant kvinnene med høyest konsentrasjon av inflammatoriske cytokiner og oksidativt stress? Er det kvinnene med høyest oppregulering av ADMA og triglyseridakkumulering som er mest utsatt?

Flere studier med et høyere antall kvinner med BMI  $>30$  kan gi sentrale funn. Den videre forskningen burde identifisere kritiske konsentrasjonsnivåer av de stoffene som disponerer for preeklampsi. Dette kan gjøre oppfølging og monitorering av kvinnene enklere og mer effektiv med tanke på forebygging. Økt fettvev og dyslipidemiske mønster er likevel ikke de eneste metabolske forandringene som oppstår ved overvekt og fedme. Det kan ligge andre sentrale mekanismer til grunn som kan være avgjørende for patogenesen og sentralt å undersøke nærmere. For å identifisere andre mulige årsaker som forklarer disse ulikhetene, kan det også være interessant å forske mer på betydningen av fettprosent og fettlokalisasjon. Har kvinner med økt andel visceralt fett sammenlignet med underhudsfett større risiko? Er abdominal fedme mer alvorlig?

##### 4.6.1.2. Gen og genuttrykk

Hvorfor noen kvinner og ikke andre utvikler preeklampsi uavhengig av vektstatus, kan tenkes å skyldes gener og genuttrykk. Dette kan for eksempel være mutasjoner i gen som kan påvirke trofoblastinvasjonen og placenteringsprosessen som defekt eller mangelfull (57). En studie fra Nederland har undersøkt en rekke gener på kromosom 10q22 i familier med preeklampsi. Dette kromosomområdet har tidligere blitt assosiert med preeklampsi. Utviklingen av preeklampsi kan være avhengig av den gravidens respons på den placentære iskemien (21). Utviklingen kan også skyldes en økt tendens til endotelial aktivering. Denne sensitiviteten kan for eksempel skyldes genetiske faktorer. Genetisk disposisjon og arv kan spille en større rolle

for at preeklampsi oppstår og forklare ulikhetene i forekomsten blant kvinnene. Assosiasjon mellom preeklampsi og mulige kandidatgen har blitt studert, men uten at resultatene gir grunnlag for sikre konklusjoner. Gener kan forklare hvorfor noen i alle BMI-gruppene blir diagnostisert med preeklampsi.

Ulike genuttrykks betydning for sykdommen burde vies mer oppmerksomhet og forskning. Ved å identifisere gen som kan gi opphav til preeklampsi, vil sykdommen kunne være mulig å forutsi. Forebygging vil bli vanskelig, men kunnskap om geners betydning vil kunne gi opphav til risikogrupper.

#### *4.6.1.3 Betydning av kostholdsfaktorer*

Overvekt kan skyldes flere miljøfaktorer. Disse ulike forholdene kan utgjøre en forskjell i risikoen for å utvikle preeklampsi, og forklare hvorfor noen kvinner utvikler sykdommen og andre ikke. Det burde undersøkes nærmere hvor stor betydning disse forholdene kan ha. Dette kan være forhold knyttet til ulike kostholdsvaner og fysisk aktivitet. Vil overvekt som en følge av et ugunstig kosthold gi økt risiko, enn dersom overvekten skyldes inaktivitet?

Helsedirektoratet har ansvaret for å overvåke kostholdet i Norge (58). Dette skjer ved å benytte matforsyning, forbrukerundersøkelser og kostholdsundersøkelser. Disse undersøkelsene gir kunnskap om utviklingen i norsk kosthold. En av de viktigste oppgavene for helsedirektoratet er å støtte opp under positive utviklingstrender, forebygge og motvirke negative trender. En av disse utfordringene er den økte prevalensen av overvekt og fedme, som øker risikoen for preeklampsi. Kunnskap om kostholdets betydning kan gi opphav til spesifikke kostholdsråd og anbefalinger om fysisk aktivitet for fertile og gravide kvinner. Tallmaterialene kan danne grunnlaget for helsefremmende satsninger og prioriteringer når det gjelder kostholdstiltak. Det vil være mulig å iverksette tiltaksplaner som spesifikt tar utgangspunkt i forebygging i risikogrupper. Videre undersøkelser burde derfor tydeliggjøre betydningen ulike miljøfaktorer har for preeklampsi.

#### *4.6.2 Forskning på kostholdstiltak*

Kan kosthold og ulike matvarer ha gunstig effekt på utviklingen av preeklampsi? Med unntak av MorBarn-undersøkelsen er det foreløpig lite dokumentasjon som avdekker ulike kosthold og spesifikke matvarers betydning for å forebygge preeklampsi. Dette kan være hensiktsmessig å undersøke nærmere, da overvekt og fedme ser ut til å være en disponerende faktor for patogenesen. De foreslåtte årsaksmechanismene er knyttet til inflammasjon, oksidativt stress og dyslipidemiske mønster i blodplasma. Kosthold som har reduserende effekt på disse mekanismene kan tenkes å forebygge eller behandle en pågående utviklingsprosess. Spesifikke kosthold kan være gunstige for kvinner med overvekt som med økt risiko utvikler preeklampsi.

##### *4.6.2.1 Middelhavskosthold*

Middelhavskostholdet er et kosthold basert på tradisjonelle sunne matvarer med opprinnelse fra sydlanske strøk (59). Kostholdet består i hovedsak av olivenolje, frukt og grønnsaker, nøtter og moderate mengder av fisk og fugl. Inntaket av meieriprodukter, rødt kjøtt, prosessert mat og raffinerte karbohydrater er lavt. Kostholdet har vist å redusere risikoen for hjerte- og karsykdommer, hypertensjon og redusere inflammasjon blant pasienter med metabolsk syndrom (60). Dette kan skyldes at et økt inntak av enumettet- og flerumettede fettsyrer fra fisk, nøtter og olivenolje virker antiinflammatorisk og reduserende på serumkolesterolnivåene, LDL-kolesterolet og triglyseridnivåene (61). Omega 3 fettsyren alfa-linolenolensyre (ALA) reduserer inflammasjon og reduserer CRP-nivåene,

forebygger koagulering og stimulerer til nitrogenoksid-syntese. Frukt og grønnsaker inneholder en rekke antioksidanter som motvirker oksidativt stress. Antioksidanter RRR-alfa-tokoferol (vitamin E) i sin naturlige form opptrer også som antiinflammatorisk.

Kostholdet har et høyt inntak av antiinflammatoriske stoffer og flere antioksidanter, som kan være essensielt for preeklampsi. Inntaket av mettede fettsyrer og kolesterol som øker total- og LDL-kolesterolet er samtidig redusert. Forskning som undersøker effekten av middelhavskostholdet blant overvektige kvinner med preeklampsi kan være interessant å studere. Tanken er å avdekke om et kosthold med økt inntak av antiinflammatoriske stoffer og antioksidanter kan påvirke patogenesen av preeklampsi sammenlignet med en kontrollgruppe som har sitt vanlige kosthold. Ved å monitorere serumkonsentrasjonene av inflammatoriske stoffer, oksidativt stress og ADMA kan det være mulig å påvise forskjeller i mekanismene som kan påvirke og indusere utviklingsprosessen.

#### *4.6.2.2 Vegetarisk eller vegansk kosthold*

Vegetariske kosthold kan være essensielle for å fremme helse og forebygge overvekt (62). Kostholdene innebærer blant annet å utelukke alle animalske matvarer (vegansk), til å inkludere egg og meieriprodukter (lacto-ovo-vegetarianere) og i tillegg inkludere fisk (pescoterianer). Det har blitt påvist at økende grad av BMI øker i takt med høyere inntak av animalske produkter i kostholdet. Høyest BMI forekomst mest blant kjøttetere, og lavest BMI blant veganere og pescotarianere. Vegetarisk kosthold er assosiert med reduksjon i blodtrykk (60,61). Veganere har påvist lavere serumkolesterol, LDL-kolesterol og blodtrykk (63). Helsegevinstene er knyttet til at kostholdet inneholder mindre mettet fett og kolesterol. På samme måte som Middelhavskostholdet er matvarene svært plantebasert. Kosten baseres seg i hovedsak på frukt, grønnsaker, belgfrukter, nøtter og frø. Dette gjør at inntaket av antiinflammatoriske stoffer og antioksidanter også øker med denne type kosthold, som kan være gunstig for preeklampsi. Vegetariske kosthold er godt egnet for å optimalisere vekt og redusere risikoen for overvekt og fedme (63). Vekttap bidrar til bedre endotelial funksjon (64).

Det kan være interessant med forskning som undersøker effekten av ulike vegetariske kosthold på kroppsvekten blant fertile og gravide kvinner. Forskning som undersøker effekten kostholdene har på lipidnivåene og blodtrykket kan avdekke om plantebasert kost har forebyggende eller behandlende effekter på patogenesen av preeklampsi.

## **5.0 Konklusjon**

Denne litteraturstudien har undersøkt sammenhengen mellom overvekt og fedme og preeklampsi. Hensikten var å besvare problemstillingen "disponerer overvekt og fedme for utvikling av preeklampsi?". Oppgaven har presentert studier som belyser denne sammenhengen. Majoriteten av resultatene viser at overvekt og fedme med BMI >25 gir økt risiko for å utvikle preeklampsi. For kvinner med BMI >30 var sammenhengen i alle studiene statistisk signifikant. Det er diskutert hva disse resultatene forteller oss. Resultatene indikerer at overvekt og fedme disponerer for preeklampsi. Det er presentert noen mulige årsaksmekanismer som kan forklare denne sammenhengen. Disse er diskutert ut ifra metabolske forandringer som oppstår ved overvekt og fedme knyttet til økt fettvev og dyslipidemi. Om sammenhengen er kausal, og kildenes validitet er vurdert. Betydningen resultatene har for individ og samfunn er diskutert med utgangspunkt i forebyggende arbeid og behandling. Avslutningsvis er det diskutert sentrale elementer for videre forskning. Basert på dette er vår oppfatning av overvekt og fedme disponerer for preeklampsi.

## Referanseliste

1. Rössner S. *Overvekt og fedme*. I Aktivitetshåndboken. Oslo: Helsedirektoratet; 2009. NOU 2009:IS-1592
2. Helsedirektoratet. *Forebygging, utredning og behandling av overvekt og fedme hos barn og unge*. Oslo: Helsedirektoratet; 2010. NOU 2010:IS-1734
3. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC. et al. *Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults 1980-2013: A systematic analysis*. Lancet. 2014 Aug 30;384(9945):766–81.
4. World Health Organization [Internett]. *Obesity and overweight*. Who.int; Januar 2015. [hentet 2016-26-05]. Tilgjengelig fra: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
5. World Health Organization [Internett]. *Global Database on Body Mass Index*. Who.int; April 2016. [hentet 2016-26-05]. Tilgjengelig fra: <http://apps.who.int/bmi/index.jsp>
6. Henriksen, T. *Ernæring, vekt og svangerskap*. Tidsskriftet.no - Tidsskrift for Den norske legeförening [elektronisk artikkel]. 2007 September [hentet 2016-01-03]; Nr. 18 – 20 september
7. Statistisk sentralbyrå [Internett]. *Helseforhold, levekårsundersøkelsen, 2012*. Ssb.no; September 2013 [hentet 2016-26-05]. Tilgjengelig fra: <http://www.ssb.no/helse/statistikker/helseforhold/hvert-3-aar/2013-09-18>
8. Helsedirektoratet. *Kosthold for gravide*. Oslo; Helsedirektoratet;
9. Erick M. *Nutrition in Pregnancy and Lactation*. Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL, red. Krause's Food and the Nutrition Care Process. 13 utg. St. Louis, Mo: Elsevier/Saunders; 2012. s. 340 - 374
10. Helsedirektoratet. *Screening og rutineundersøkelser i svangerskapet*. Oslo: Helsedirektoratet
11. Bodnar LM, Ness RB, Markovic N. *The Risk of Preeclampsia Rises with Increasing Prepregnancy Body Mass Index*. Ann Epidemiol. 2004 Mar 12;15(475):482.
12. Ghulmiyyah L, Sibai B. *Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia*. Semin Perinatol. 36(56):9
13. Roberts JM, Gammill HS. *Preeclampsia: Recent Insights*. America Heart Association. *Hypertension*. 2005;46:1243-1249
14. Haram K, Bjørge L, Guttu K. *Preeklampsi – en oversikt*. Tidsskriftet.no - Tidsskrift for Den norske legeförening [elektronisk artikkel]. 2000 Mai [hentet 2016-03-03]; Nr. 12 – 10 mai. Tilgjengelig fra: <http://tidsskriftet.no/article/34763/>



15. Haram K, Bjørge L, Guttu K. *HELLP-syndromet*. Tidsskriftet.no - Tidsskrift for Den norske legeforening [elektronisk artikkel]. 2000 Mai [hentet 2016-03-07]; Nr. 12 - 10 mai. Tilgjengelig fra:  
<http://tidsskriftet.no/article/34503>
16. Jeyabalan A. *Epidemiology of preeclampsia: Impact of obesity*. Nutr. Rev. 2013 Oktober; 71(0 1)
17. Roberts JM, Hubel CA. *The Two Stage Model of Preeclampsia: Variations on the Theme*. Placenta. 2009 Mars; 30(Suppl A): S32–S37
18. Endemann DH, Schiffrin EL. *Endothelial Dysfunction*. Journal of the American Society of Nephrology 15; 1983 – 1992, 2004
19. Austgule R. *Ny kunnskap om mekanismer bak preeklampsi*. Tidsskriftet.no - Tidsskrift for Den norske legeforening [elektronisk artikkel]. 2004 Januar [hentet 2016-03-10]; Nr. 1 – 8. Januar. Tilgjengelig fra:  
<http://tidsskriftet.no/article/949216/>
20. Sjaastad ØV, Haug E, Bjålie JG. *Forplantningen og seksualfysiologien*. Sand O, red. Menneskekroppen. Oslo; Gyldendal Akademisk; 2014. s. 488-519
21. Haram K, Bjørge L, Guttu K. *Patofysiologi og kliniske manifestasjoner ved preeklampsi*. Tidsskriftet.no - Tidsskrift for Den norske legeforening [elektronisk artikkel]. 2000 Mai [hentet 2016-03-06]; Nr. 12 – 10 mai. Tilgjengelig fra:  
<http://tidsskriftet.no/article/34063/>
22. LaMarca B. *Endothelial dysfunction; an important mediator in the Pathophysiology of Hypertension during Preeclampsia*. Minerva Ginecol. 2012 August; 64(4): 309–320.
23. Preeclampsia.org. *Cause of preeclampsia* [Internett]. Preeclampsia.org [hentet 2016-15-02]. Tilgjengelig fra:  
<http://www.preeclampsia.org/health-information/cause-of-preeclampsia>
24. Stillmann IE, Karumanchi SA. *The glomerular Injury of preeclampsia*. Journal of the American Society of Nephrology. 2007 Jul 18;18(8):2281–4
25. Sheikh F, Venyo A. *Proteinuria in Pregnancy: A Review of the Literature*. WebmedCentral OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY 2012;3(11):WMC003814
26. Redman CWG, Sargent IL. *Placental Stress and Pre-eclampsia: A Revised View*. Trophoblast Research, 2009;23:38–42
27. Frigessi A, Moger TA, Scheel I. *Epidemiologiske grunnbegreper*. I: Aalen OO, red. Statistiske metoder i medisin og helsefag. Oslo; Gyldendal Akademiske; 2013. s. 227 - 244

28. Kleven TA. *Innledning*. I: Kleven TA, red. Innføring I pedagogisk forskningsmetode. Oslo; Unipub; 2005. s. 11 – 27
29. Drevon CA. *Ernæringsepidemiologi*. I: Drevon CA, Blomhoff R, red. Mat og medisin. Oslo; Cappelen DammHøyskoleforlaget; 2012. s. 29 – 37
30. Mhrangiz E, Mehrabi E, Kamalifard M. *Correlation between Body Mass Index and Central Adiposity with Pregnancy Complications in Pregnant Women*. Health Promotion Perspectives. 2013 Mar 29;3(1):73–9.
31. Baeten J. *Pregnancy Complications and Outcomes Among Overweight and Obese Nulliparous Woman*. American Journal of public Health. 91(3):436–40.
32. Anderson N, McCowan L, Fyfe E. *The impact of maternal body mass index on the phenotype of preeclampsia: a prospective cohort study*. BJOG. 2012 Feb 3;119(5):589–95.
33. Allen G. *Risk of Preeclampsia Affected by Body Mass Index*. Aorn Journal. 2004;80(1):136
34. Sebire N, Jolly M, Harris J, Wadsworth J. *Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287 213 pregnancies in London*. International Journal of Obesity. 2001 Feb 13;25:1175–82.
35. Frederick IO, Rudra CB, Miller RS, Foster JC, Williams MA. *Adult Weight Change, Weight Cycling, and Prepregnancy Obesity in Relation to Risk of Preeclampsia: Epidemiology*. Epidemiology. 2006 Jul;17(4):428–34.
36. O'Brien TE, Ray JG, Chan W-S. *Maternal Body Mass Index and the Risk of Preeclampsia: A Systematic Overview*. Epidemiology. 2003;14(3):368–74.
37. Doherty DA, Magann EF, Francis J, Morrison JC, Newnham JP. *Pre-pregnancy body mass index and pregnancy outcomes*. Int J Gynaecol Obstet. 2006 Dec;95(3):242–7.
38. Belogolovkin V, Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, Ball RH, Nyberg DA, et al. *The effect of low body mass index on the development of gestational hypertension and preeclampsia*. J Matern Fetal Neonatal Med. 2007 Jul;20(7):509–13
39. Sharami S, Tangestani A, Faraji R. *Role of dyslipidemia in preeclamptic overweight pregnant women*. Iran J Reprod Med. 2012;10(2):105–12
40. Drevon, CA. *Overvekt og fedme*. I: Drevon CA, Blomhoff R, red. Mat og medisin. Oslo; Cappelen DammHøyskoleforlaget; 2012. s. 432 – 453
41. Frayn, KN. *Important Endocrine Organs and Hormones*. I: Frayn, KN, red. Metabolic Regulation. A Human Perspective. Wiley-Blackwell; 2011. s. 144 – 168
42. Lysen, LK, Israel DA. *Nutrition in Weight Management*. I: Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL, red. Krause's Food and the Nutrition Care Process. 13 utg. St. Louis, Mo: Elsevier/Saunders;2012. s. 462 – 488

43. Kershaw E, Flier J. *Adipose Tissue as an Endocrine Organ*. J Clin Endocrinol Metab. 2004;86(6):2548–56
44. Sween LK, Althouse AD, Roberts JM. *Early-pregnancy percent body fat in relation to preeclampsia risk in obese women*. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2015 Jan;212(1):84.e1–84.e7
45. Poston L. *Endothelial dysfunction in pree-eclampsia*. Parmalogical Reports. 2016 Jul 12;57:69–74
46. Hames C. *Cardiovascular disease*. Grandy J, red. Dietetic Practice. Birmingham; Wiley Blackwell 2014. s. 756-796
47. Sharami S, Tangestani A, Faraji R. *Role of dyslipidemia in preeclamptic overweight pregnant women*. Iran J Reprod Med. 2012;10(2):105–12
48. Cooke JP. *Does ADMA Cause Endothelial Dysfunction?* Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000 Sep 1;20(9):2032–7
49. Tousoulis D, Kampoli A-M, Tentolouris C, Papageorgiou N, Stefanadis C. *The role of nitric oxide on endothelial function*. Curr Vasc Pharmacol. 2012 Jan;10(1):4–18.
50. Stensrud MJ, Aalen OO. *Hva kan vi si om kausalitet?* Tidsskrift.no - Tidsskrift for Den norske legeförening [elektronisk artikkel]. 2015 september [hentet 2016-03-04]; Nr. 16 – 8 sepmteber. Tilgjengelig fra: <http://tidsskriftet.no/article/3380550/>
51. Nelson JK, Silverman SJ. *Measuring Research Variables*. Thomas JR, red. Research Methods in Physical Activity. Champaign, IL: Human kinetics; 2015. s.203 - 223.
52. Frigessi A, Moger TA, Scheel I. *Kliniske forsøk*. I: Aalen OO, red. Statistiske metoder i medisin og helsefag. Oslo: Gyldendal Akademisk; 2013. s. 211 – 226
53. Øverby N, Torstveit MK. *Overvekt og fedme*. Høigaard R, red. Folkehelsearbeid. Kristiansand: Høyskoleforlaget; 2011. s. 99 - 111
54. Stotland NE, Gilbert P, bogetz A, Harper CC, Abrams CC, Gerbert B. *Preventing Excessive Weight Gain in Pregnancy: How Do Prenatal Care Providers Approach Counseling?* JOURNAL OF WOMEN'S HEALTH Volume 19, Number 4, 2010 Apr; 19(4)807-814.
55. Folkehelseinstituttet. *Kosthold i svangerskapet*. [elektronisk artikkel]. 2011 Desember. [hentet 2016-03-06]. Tilgjengelig fra: [http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Content\\_6496&Main\\_6157=6213:0:25,6724&MainContent\\_6213=6496:0:%2025,6795&Content\\_6496=6178:94455:25,6795:0:6562:13:::0:0](http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Content_6496&Main_6157=6213:0:25,6724&MainContent_6213=6496:0:%2025,6795&Content_6496=6178:94455:25,6795:0:6562:13:::0:0)

56. Blomhoff, R. *Antioksidanter og oksidativt stress*. Tidsskriftet.no - Tidsskrift for Den norske legeforening [elektronisk artikkel]. 2004 juni [hentet 2016-03-08]; Nr. 12 – 17 juni. Tilgjengelig fra:  
<http://tidsskriftet.no/article/1033377>
57. Bjørheim, J. *Knytter gen til preeklampsi*. Tidsskriftet.no - Tidsskrift for Den norske legeforening [elektronisk artikkel]. 2005 juni. [hentet 2016-03-10]; Nr. 12 – 16 juni. Tilgjengelig fra:  
<http://tidsskriftet.no/article/1204065>
58. Drevon, CA. *Kostholdsundersøkelser*. I: Drevon CA, Blomhoff, R, red. Mat og medisin. Oslo; Cappelen DammHøyskoleforlaget; 2012. s. 38 – 44
59. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G. et al. *Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: A randomized trial*. JAMA. 2004 Sep 22;292(12):1440–6.
60. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM et al. *A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure*. N Engl J Med. 1997 Apr 17; 336(16):1117-1124
61. Raymond JL, Couch CS. *Medical Nutrition Therapy for Cardiovascular Disease*. I: Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL, red. Krause's Food and the Nutrition Care Process. 13 utg. St. Louis, Mo: Elsevier/Saunders;2012. s. 742 – 781
62. Tonstad S, Butler T, Yan R, Fraser GE. *Type of Vegetarian Diet, Body Weight, and Prevalence of Type 2 Diabetes*. Diabetes Care. 2009 May;32(5):791–6.
63. Winston J. *Health effects of vegan diets*. Am J Clin Nutr. 2009;89:1627–33.
64. Raitakari M, Ilvonen T, Ahotupa M, Lehtimäki T, Harmoinen A, Suominen P. et al. *Weight Reduction With Very-Low-Caloric Diet and Endothelial Function in Overweight Adults: Role of Plasma Glucose*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004 Jan 1;24(1):124–8.