

Bacheloroppgave

Overvekt før svangerskap og risiko for overvekts- relaterte metabolske forstyrrelser hos barn.

Av

Studentnr: 102340
Innleveringsfrist: 28.04.2017

VF 202 – Bacheloroppgave

Bachelor i livsstilsendring og folkehelse

Antall ord: 7548

April 2017

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

Denne oppgaven er en avsluttende del av en 3-årig bachelorgrad i Livsstilsendring og folkehelse, ved Høyskolen Kristiania.

Overvekt og fedme er et komplekst og økende problem spesielt i den vestlige verden. I løpet av studiet ved Høyskolen Kristiania har dette vært et svært aktuelt tema. Det har blitt gjennomgått risikofaktorer, utvikling og en rekke tiltak rettet mot ulike befolkningsgrupper med overvekt og fedme. Overvekts-problematikk knyttet til svangerskap er et tema jeg har savnet på studiet. Derfor har jeg benyttet anledningen til å fordype meg i dette temaet via bacheloroppgaven.

Jeg vil takke veilederne mine Ane Cecilie Westerberg og Hege Ulveland for god hjelp og tilbakemeldinger underveis i skriveprosessen. Jeg vil også takke samboer og familie for gode tilbakemeldinger og tålmodighet. Til slutt må jeg takke mine fine medstudenter for gode diskusjoner, deling av frustrasjon, og utallige latterkuler på biblioteket.

Takk!

Innhold

Forord	2
Sammendrag	5
1 Innledning.....	7
1.1 Bakgrunn	7
1.1.1 Overvekt og fedme under svangerskap	7
1.1.2 Metabolske forstyrrelser hos barn	9
1.2 Problemstilling	11
2 Metode.....	11
2.1 Valg av metode.....	11
2.2 Litteratursøk	11
2.3 Inklusjons- og eksklusjonskriterier	12
2.4 Valg av litteratur og kildekritikk	13
3 Resultater.....	13
3.1 Tverrsnittstudie.....	14
3.2 Prospektive kohort-studier	16
3.3 Systematisk oversiktsartikkel	22
4 Diskusjon.....	23
4.1 Hovedfunn	23
4.1.1 Positive funn.....	24
4.1.2 Maternal og Paternal assosiasjon	24
4.1.3 Maternal pre-gravid vekt/KMI og vektøkning under svangerskapet	25
4.2 Bakenforliggende mekanismer	25
4.2.1 Føtal programmering	25
4.2.2 Livsstil	26
4.2.3 Sosioøkonomiske faktorer	27
4.2.4 Genetikk	27
4.3 Styrker og svakheter	28
4.3.1 Studiedesign	28
4.3.2 Konfunderende faktorer	28
4.3.3 Bias	29
4.3.4 Representativitet	30
4.4 Etikk	30
4.5 Betydning av funn	31
4.5.1 Betydning på individnivå	31

4.5.2 Betydning på samfunnsnivå	32
4.6 Behov for videre forskning	32
5 Konklusjon	33
Referanseliste	34

Sammendrag

Bakgrunn: Forekomsten av overvekt og fedme øker kraftig over hele verden. Den økende forekomsten er til stede i alle aldersgrupper, også blant gravide og kvinner i fertil alder. Nyere forskning tyder på at maternal overvekt før og under svangerskapet kan gi uheldige helsemessige konsekvenser for barnet.

Problemstilling: Hvilken sammenheng er det mellom maternal overvekt før svangerskap og risiko for utvikling av overvekts-relaterte metabolske forstyrrelser hos barn?

Metode: Denne oppgaven ble gjennomført som en litteraturstudie. Det ble utført systematiske litteratursøk i databasene Medline (via helsebiblioteket) og PubMed i perioden desember 2016 – februar 2017. Det ble også utført håndsøk. Totalt 7 relevante artikler, som belyste problemstillingen, ble inkludert i studien.

Resultater: Samtlige av de inkluderte studiene viste en positiv assosiasjon mellom maternal pre-gravid vekt/KMI og overvekts-relaterte metabolske forstyrrelser hos barnet. Tre studier viste en odds ratio på >1 , hvilket gir en høyere odds for uheldige utfall hos barnet. Studiene viste også assosiasjoner mellom både unormal vektøkning under svangerskapet og paternal pre-gravid KMI, og utfall hos barnet. Assosiasjonen til maternal vekt/KMI var betydelig sterkere.

Konklusjon: Studiene viste sterkest assosiasjon mellom maternal pre-gravid vekt/KMI og overvekts-relaterte metabolske forstyrrelser hos barnet, hvilket indikerer at assosiasjonen skyldes intrauterine mekanismer. Det er behov for mer forskning innen dette temaet for å kunne avdekke de nøyaktige mekanismene bak assosiasjonen.

Forkortelser

Forkortelse:	Betydning:
TG	Triacylglycerol
KMI	Kropps masseindeks
WHO	Verdens helseorganisasjon
CRP	C-reaktivt Protein
Hs-CRP	Høy-sensitivitets CRP
IL-6	Interleukin-6
TNF- α	Tumor nekrose faktor-alfa
IOTF	International Obesity Task Force
HbA1c	Glykert hemoglobin
OGTT	Oral glukose toleranse test
Mmol/L	Millimol per liter
LDL	Low density lipoproteins
HDL	High density lipoproteins
KI	Konfidensintervall
OR	Odds Ratio
HOMA-IR	Homeostatic model assessment of insulin resistance
DXA-scan	Dual-energy X-ray absorptiometry scan
CT	Computed tomography
MRI	Magnetic resonance imaging
SGA	Small for gestational age
WBISI	Whole Body Insulin Sensitivity Index
AUC	Area under the curve
CDC	Centers for Disease Control
SS	Subscapulært
TR	Triceps
SD	Standard diviation / Standardavvik
SBP	Systolisk blodtrykk
DBP	Diastolisk blodtrykk
VB	Variasjonsbredde
ALSPAC	Avon Logitudinal study of Parents and Children
MUSP	Mater University Study of Pregnancy
IOM	Institute of Medicine
DNA	Deoksyribonukleinsyre
STROBE	Srenghening the Reporting of Observational studies in Epidemiology

1 Innledning

1.1 Bakgrunn

Forekomsten av overvekt og fedme øker kraftig verden over, og spesielt i vesten (1). Dette ser man også i Norge, hvor ett av seks barn har overvekt eller fedme og én av fem voksne har fedme (2). Den uheldige utviklingen skyldes i stor grad endring i levevaner. Energiinntaket øker og det fysiske aktivitetsnivået i befolkningen synker. Overvekt og fedme er en risikofaktor for en rekke livsstilssykdommer og psykiske lidelser, og har generelt et stort potensielt skadeomfang (2–4).

Den økende forekomsten av overvekt ser man i alle aldersgrupper, også generelt hos kvinner og menn i fertil alder, deriblant gravide (2). I 2015 var 33,3% av alle fødende kvinner i Norge overvektige før svangerskapets begynnelse (5). Forskning tyder på at overvekt både før og under svangerskapet kan føre til en rekke uheldige konsekvenser for barnet (6–8). Blant disse er overvekts-relaterte metabolske forstyrrelser som insulinresistens, dyslipidemi og overvekt/fedme.

1.1.1 Overvekt og fedme under svangerskap

Overvekt oppstår når energiinntaket over tid er større en energiforbruket (9) .

Energioverskuddet lagres hovedsakelig som triacylglyserol (TG) i kroppens fettceller (adipocytter), og skaper en uheldig ernæringsstatus ved økende grad av fettvev.

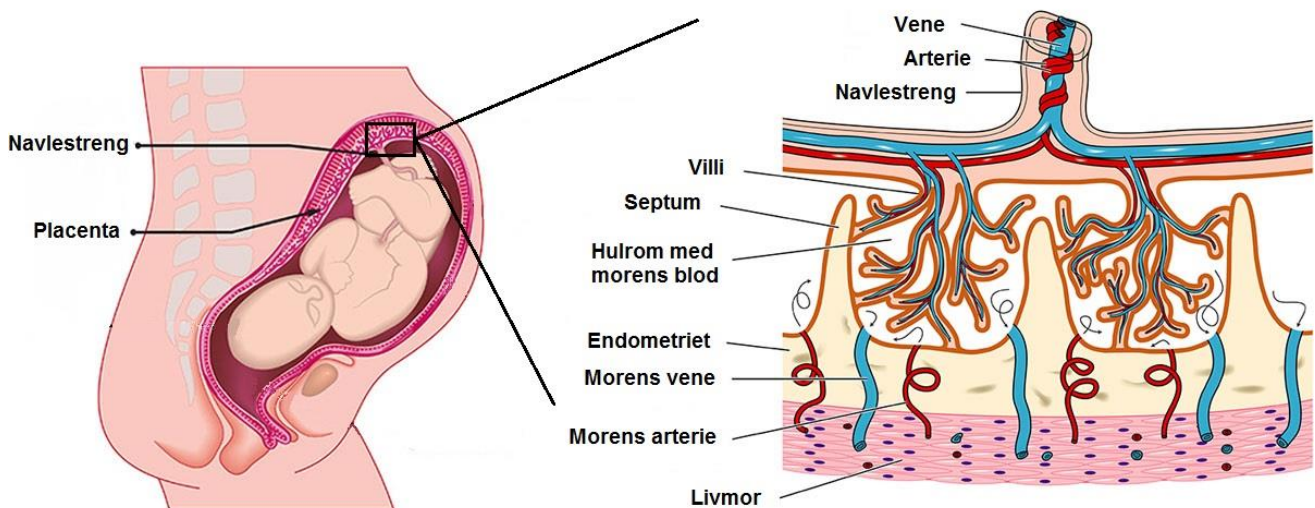
Den vanligste metoden for å kvantifisere en persons ernæringsstatus er Kroppsmasseindeks (KMI) (10). En persons KMI defineres som personens vekt i kilogram (kg) dividert med kvadratet av personens høyde i meter (m). Verdens helseorganisasjon (WHO) definerer overvekt som en $KMI > 25 \text{ kg/m}^2$, og fedme defineres som $KMI > 30$ (tabell 1).

Tabell 1. WHO's klassifisering av ernæringsstatus ved utregning av kroppsmasseindeks (10).

KMI	Ernæringsstatus
<18.5	Undervektig
18.5 – 24.9	Normalvektig
25.0 – 29.9	Overvektig
30.0 – 34.9	Fedme – Grad 1
35.0 – 39.9	Fedme – Grad 2
>40	Fedme – Grad 3

Fettvevet ansees for å være et endokrint organ, da det produserer og skiller ut hormoner (adipokiner) (9). De fleste adipokinene produseres og skilles ut i økende grad ved økende mengde fettvev. Dette fører til kraftigere påvirkning på kroppens andre vev, noe som igjen kan gi uheldige komplikasjoner. Hypertensjon, insulinresistens, inflammatoriske forstyrrelser og dyslipidemi er noen av komplikasjonene som kan følge et økt fettdepot.

Under svangerskapet ernæres fosteret via placenta (11). I placenta sirkulerer både kvinnens og fosterets blod i separate sirkulasjonssystemer (figur 1). Næringsstoffer og hormoner diffunderer fra kvinnens blod over til fosterets blod. Dette betyr at fosterets blod vil få tilnærmet lik sammensetning som kvinnens. Dersom kvinnen er overvektig og har utviklet for eksempel blodsukkerforstyrrelser, dyslipidemi eller betennelsestilstander, vil dette påvirke fosteret.



Figur 1. Illustrasjon av fosteret i morens mage, og utsnitt av placenta (12). Utsnittet viser hvordan morens og fosterets blod sirkulerer i placenta.

Svangerskapet er en kritisk periode for fosteret med tanke på utvikling og fremtidig funksjon av organer og organsystemer (13). Denne utviklingen kan programmeres av eksterne faktorer som for eksempel mors ernæring og hormonskonsentrasjoner. Dette kalles føtal, eller «in utero» programmering, og kan i praksis føre til at fosteret adapterer seg til det intrauterine miljøet og får økt appetitt og/eller hormonelle- og metabolske forstyrrelser. Maternal hormonell ubalanse og inflammatoriske forstyrrelser forårsaket av overvekt eller fedme kan

potensielt utsette fosteret for forhøyede verdier av leptin, adipokiner, c-reaktivt protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6) og tumor nekrose faktor-alfa (TNF- α) (13–15).

Ved overvekt under svangerskap kan økte blod-konsentrasjoner av blant annet glukose og frie fettsyrer bidra til en overernæring av fosteret (13). Adaptasjonene ved «in utero programmering» i tillegg til overernæring av fosteret og påfølgende høy fødselsvekt er assosiert med høyere risiko for metabolske forstyrrelser og fedme senere i livet (16,17).

1.1.2 Metabolske forstyrrelser hos barn

Metabolske forstyrrelser er et vidt begrep som omfatter flere sykdommer og tilstander (11). I denne studien vil det fokuseres på tre ulike forstyrrelser relatert til overernæring av barn.

Overvekt og fedme

Overvekt og fedme karakteriseres av en ugunstig økning i fettvev (9). Fettvevet produserer og skiller ut hormoner som i forhøyede konsentrasjoner kan ha uheldig effekt på resten av kroppen. Det kan eksempelvis oppstå betennelsestilstander eller forstyrrelser i metabolismen, noe som vil være svært uheldig for et barn i vekst.

Hos barn i alderen 2-18 år måles overvekt og fedme ved hjelp av iso-KMI (18). Dette gjøres fordi barn har en svært varierende kroppssammensetning i forhold til voksne. KMI-verdien regnes ut som for voksne, men justeres for alder og kjønn og tolkes ut i fra tabeller (tabell 2). I forskningssammenheng brukes det z-scorer for å vurdere barns KMI i forhold til gjennomsnittet. Eventuelle avvik fra gjennomsnittet kategoriseres i persentiler (10,18).

Tabell 2. International Obesity Task Force (IOTF) sine KMI-grenseverdier justert for alder og kjønn (19). Tabellen viser KMI-verdiene som klassifiseres som overvekt (iso-KMI >25) og fedme (iso-KMI >30) hos barn (19,20).

<u>Alder (år)</u>	<u>Iso-KMI >25</u>		<u>Iso-KMI >30</u>	
	Jenter	Gutter	Jenter	Gutter
3	16.82	17.05	18.39	18.57
4	16.51	16.70	18.13	18.25
5	16.33	16.52	18.06	18.19
6	16.32	16.52	18.28	18.45
7	16.54	16.73	18.80	18.99
8	16.99	17.12	19.56	19.68
9	17.53	17.62	20.46	20.52

10	18.16	18.18	21.43	21.44
11	18.89	18.76	22.47	22.29
12	19.70	19.36	23.51	23.09

Grad av betennelse i kroppen måles ved hjelp av blodprøve (21). Blodprøveparametere som CRP, IL-6 og TNF- α er gode inflammasjonsmarkører. Cytokinene IL-6 og TNF- α har ingen fastsatte referanseverdier, men finnes normalt i svært små mengder i serum. CRP og høy-sensitivitets CRP (hs-CRP) har referanseverdier under henholdsvis 10 mg/L og 3 mg/L for voksne (22). Forhøyede nivåer av disse markørene antyder inflammasjon. Overvekt kan også sees i blodprøver i form av forhøyede verdier av leptin og lavere verdier av adiponektin (9).

Insulinresistens

Insulinresistens, eller nedsatt glukosetoleranse er et forstadium til type 2-diabetes, og karakteriseres av en kombinasjon av insulinmangel og nedsatt insulinfølsomhet i kroppens vev (9). Tilstanden utløses ofte av overvekt, da overvekt nedsetter cellenes insulinfølsomhet. Ved insulinmangel og nedsatt insulinfølsomhet vil ikke kroppen klare å opprettholde et normalt blodsukkernivå. Dette kan gi ubehag, tørste og trøtthet, og mer alvorlige komplikasjoner som skade på blodkar, og utvikling av aterosklerose.

Insulinresistens kan påvises ved hjelp av blodprøve hvor man måler fastende blodsukker og/eller glykert hemoglobin (HbA1c), eller ved hjelp av oral glukose toleranse test (OGTT) som måler hvor fort inntatt glukose tas opp fra blodet.

Lipidforstyrrelser

Lipidforstyrrelser, eller dyslipidemi, karakteriseres av et misforhold mellom serumnivåene av lipider (13). Tilstanden kan en sjelden gang være arvelig, men skyldes i de fleste tilfeller ubalansert kosthold og manglende fysisk aktivitet (23). Lipidforstyrrelser kan føre til betennelsestilstander i åreveggene, og disponerer for utvikling av metabolsk syndrom og hjerte- og karsykdom i voksen alder. Ugunstige lipidnivåer defineres som:

- Totalkolesterol >5.0 mmol/L og LDL-kolesterol >3.0 mmol/L
- HDL-kolesterol < 1.0 mmol/L for menn og <1.3 mmol/L for kvinner
- Triglyserider (TG) >1.7 mmol/L

Lipidnivåene måles ved blodprøve. For barn vil definisjonen på ugunstige nivåer ligge noe lavere.

1.2 Problemstilling

For å få best mulig utbytte av litteratursøket som skal gjennomføres, er det viktig med en veldefinert problemstilling som er forankret i den presenterte teorien (24). Problemstillingen for denne studien er:

- Hvilken sammenheng er det mellom maternal overvekt før svangerskap og risiko for utvikling av overvekts-relaterte metabolske forstyrrelser hos barn?

Eksponeeringsvariabelen i denne problemstillingen er overvekt før svangerskap, og endepunktet er overvekts-relaterte metabolske forstyrrelser hos barnet.

Med overvekts-relaterte metabolske forstyrrelser menes overvekt eller fedme, insulinresistens og forstyrrelser i blodfettstoffer.

2 Metode

2.1 Valg av metode

Valg av metode baseres på problemstillingen og hva studien skal undersøke (25). Denne studien har til hensikt å belyse en eventuell sammenheng mellom overvekt før svangerskap og overvekts-relaterte metabolske forstyrrelser hos barn. Dette er et område hvor det foreligger mye ny forskning, det vil derfor være hensiktsmessig å gjøre en litteraturstudie for å få en systematisk oversikt over temaet. Dette innebærer å hente inn allerede publiserte studier om temaet og tolke og diskutere disse i lys av problemstillingen. Bakgrunnsinformasjon og støttelitteratur er hentet inn via fagartikler og fagbøker.

2.2 Litteratursøk

Litteratursøk ble gjort i perioden Desember 2016 – Februar 2017. Databasene som ble brukt er MEDLINE (via Helsebiblioteket) og PubMed.

Søkeordene som ble brukt i MEDLINE er «Pre-Pregnancy BMI», «Maternal Obesity», «Metabolic dysregulation», «Obesity», «Overweight», «Cardiometabolic health», «Cardiometabolic risk», «Childhood» og «Offspring» (tabell 2). Søkeordene ble satt sammen med ulike kombinasjoner av bindeordene «OR» og «AND». Søket gav 50 resultater.

Tabell 2. Søkeord- og kombinasjoner benyttet ved søk i databasen MEDLINE (via Helsebiblioteket) og antall genererte treff.

<u>Søkeord</u>	<u>Antall treff</u>
«Pre-pregnancy BMI» OR «Maternal Obesity»	2232
«Metabolic dysregulation» OR «Obesity» OR «Overweight» OR «Cardiometabolic health» OR «Cardiometabolic risk»	160 440
«Childhood» OR «Offspring»	261 759
Søkeordene kombinert med AND	534
Justert for inklusjons- og eksklusjonskriterier	<u>50</u>

Søkeordene som ble brukt i PubMed er «Maternal Obesity», «Pre-Pregnancy BMI», «Cardiometabolic health», «Risk factors», «Childhood» og «Offspring» (tabell 3). Søkeordene ble satt sammen av ulike kombinasjoner av «OR» og «AND». Søket gav 11 505 resultater, hvorav de 100 første ble gjennomgått.

Tabell 3. Søkeord- og kombinasjoner benyttet ved søk i databasen PubMed og antall genererte treff.

<u>Søkeord</u>	<u>Antall treff</u>
«Maternal Obesity» OR «Pre-Pregnancy BMI»	10 598
«Cardiometabolic health» OR «Risk factors»	1 044 075
«Childhood» OR «Offspring»	268 476
Søkeordene kombinert med AND	96 627
Justert for inklusjons- og eksklusjonskriterier	<u>11 505</u>

Det ble utført hÅndsøk ut i fra referanselistene til artikler som ble ansett som relevante. Alle artiklene som ble funnet via hÅndsøk var tilgjengelige gjennom PubMed.

2.3 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

I litteratursøket ble det inkludert studier fra alle land, men kun engelskspråklige publikasjoner. Det ble inkludert kun studier som er utført på mennesker og som var tilgjengelige i full-tekst. Temaet som problemstillingen belyser er et relativt nytt forskningsfelt. Det ble derfor kun inkludert studier fra de siste 8 årene, altså siden 2009. Studier ble ekskludert dersom etikken ikke var ivaretatt. Det ble kun inkludert studier som benyttet kjente og sammenlignbare definisjoner og parametere på de aktuelle målene.

2.4 Valg av litteratur og kildekritikk

Resultatene fra håndsøket og de to litteratursøkene ble gjennomgått. De artiklene som omhandlet svangerskap, overvekt og konsekvenser for barnet ble plukket ut og sammendragene til disse ble lest. Artiklene med relevante sammendrag ble lest i fulltekst og vurdert opp mot problemstillingen. Av de 50 resultatene som ble generert i søkemotoren MEDLINE ble én studie inkludert. Av de 100 gjennomgåtte resultatene fra litteratursøket i PubMed ble 4 av studiene inkludert. Det ble funnet 10 studier via håndsøk, hvorav 2 ble inkludert. Alle studiene ble regnet som pålitelige, da de er publisert i anerkjente internasjonale tidsskrifter og dermed fagfellevurdert.

3 Resultater

Dette kapittelet vil gjennomgå artiklene som ble inkludert via fremgangsmåtene beskrevet i metoden (tabell 4). Artiklene fordeles til ulike underkapitler ut i fra studiedesign. For hver studie vil det foreligge en kort oppsummering av introduksjon, metode, resultater og konklusjon.

Tabell 4. Oversikt over forfattere, studiedesign, land, varighet, antall deltagere i studiene som ble inkludert og hvorvidt studiene påviste positiv assosiasjon og/eller odds ratio (OR) mellom høy maternal pre-gravid KMI og overvekt hos barnet (8,16,26–30). Konfidensintervall (KI) = 95%.

Forfattere:	Type studie:	Land:	Varighet:	Deltagere:	Resultater:
Tan et al. (2015)	Tverrsnittsstudie	USA		68	Positiv assosiasjon OR: 4.96; KI: 1.65-14.89
Catalano et al. (2009)	Prospektiv kohort	USA	1990-2010	89	Positiv assosiasjon OR: 3.75; KI: 1.23-13.22
Perng et al. (2014)	Prospektiv kohort	USA		1116	Positiv assosiasjon
Gaillard et al. (2014)	Prospektiv kohort	Nederland		4871	Positiv assosiasjon OR: 3.84; KI: 3.01-4.90
Fraser et al. (2010)	Prospektiv kohort	Storbritannia	1991-2001	5154	Positiv assosiasjon

Stamnes Kjøpp et al. (2012)	Prospektiv kohort	Norge	2000-2009	31 169	Positiv assosiasjon
Patro et al. (2013)	Systematisk oversiktsartikkel	Finland, USA, England, Australia		67 413	Positiv assosiasjon

3.1 Tverrsnittstudie

Tverrsnittstudien utført av Tan et al. hadde til hensikt å vurdere forholdet mellom maternal pre-gravid KMI og kroppssammensetning, KMI og kardiometabolske karakteristikk hos barnet (26).

Totalt 68 mor-barn par ble inkludert i studien. Deltagerene ble rekruttert fra «Children's Nutrition Research Center (CNRC)» ved Baylor College of Medicine (BMC), og fra «Prenatal Exposures and Preeclampsia Prevention project» ved University of Pittsburgh. Kvinnenes ernæringsstatus ble kategorisert i henhold til WHO's KMI-klassifisering.

Svangerskap hvor barnet ble eksponert for røyking, svangerskapsdiabetes, in-utero infeksjoner eller kromosomfeil ble ekskludert. Barn med kroniske helseproblemer eller medisiner som kunne påvirke vekst ble også ekskludert. Barna ble delt inn i to grupper; barn av kvinner med normal vekt før svangerskapet, og barn av kvinner med overvekt eller fedme før svangerskapet. Gjennomsnittlig alder ved oppfølgingsbesøket var 12.6 år. Barnas blodtrykk, høyde, vekt og midje ble målt. Ernæringsstatus ble klassifisert ved bruk av iso-KMI. Kroppssammensetning ble målt med dual-energy X-ray absorptiometry scan (DXA-scan), computed tomography (CT) og magnetic resonance imaging (MRI). Det ble tatt fastende blodprøve av barna for å måle total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, triglyserider, hs-CRP og HbA1c. For å måle plasma-glukose og insulin ble det gjennomført en 2-timers oral glukosetoleransetest (OGTT) etter 8 timers faste. Statistikkprogrammet SPSS ble brukt for å analysere resultatene.

Resultatene viste at barn av overvektige mødre hadde en signifikant høyere KMI, alder- og kjønnsjustert KMI-persentil, KMI z-score, fettmasse, og prosent kroppsfett, selv om det ikke var forskjeller i fettfri masse mellom gruppene (tabell 5). Gruppen med barn av overvektige mødre hadde signifikant større mengde abdominalt, viseralt, og subkutant fettvev enn den

andre gruppen. Sammenlignet med gruppen med barn av normalvektige mødre var det en høyere andel barn med fedme eller overvekt i gruppen med barn av overvektige mødre. Dette gav barn av overvektige mødre en odds ratio på 4.96 (CI=1.65-14.89) for fedme eller overvekt. Gruppen med barn av overvektige mødre var mer insulinresistente indikert av lavere «Whole Body Insulin Sensitivity Index» (WBISI), høyere verdier av fastende insulin, «Homeostatic model assessment» (HOMA-IR) og $Ins_{AUC}/Gluc_{AUC}$ som antyder mer insulin for samme grad av glykemi. Gruppen hadde også høyere systolisk blodtrykk, høyere verdier av TG og hs-CRP, samt høyere TG til HDL ratio og lavere HDL-kolesterol.

De to gruppene hadde like resultater på testene av fastende blodglukose, 2 timer post OGTT glukose, glukose «area under the curve» (AUC) og HbA1c. Forskjellene forble signifikante etter justering for etnisitet, maternal hypertensjon, preeklampsi og barn født «small for gestational age» (SGA).

Tabell 5. Oversikt over antropometriske og metabolske mål hos barn av overvektige mødre og barn av normalvektige mødre (26). Dataene er oppgitt i gjennomsnitt \pm S.E.M. P-verdi < 0.05 = statistisk signifikant.

Parameter	Barn av overvektige mødre	Barn av normalvektige mødre	P-verdi
KMI (kg/m ²)	19.7 \pm 0.8	24.4 \pm 1.2	0.001
Fettmasse (kg)	17.5 \pm 3.9	22.2 \pm 2.2	0.009
Kropps fett (%)	24.6 \pm 1.1	31.7 \pm 1.6	0.001
Midjemål (cm)	67.2 \pm 2.3	78.8 \pm 3.0	0.015
Fastende glukose (mg/dl)	88.0 \pm 1.6	88.3 \pm 1.6	1.0
Fastende insulin (μ U/ml)	10.8 \pm 0.9	16.7 \pm 2.6	0.009
WBISI	4.8 \pm 0.4	3.4 \pm 0.4	0.001
Triglyserider (mg/dl)	59.9 \pm 1.6	85.6 \pm 6.0	0.001
HDL-kolesterol (mg/dl)	54.2 \pm 1.6	47.0 \pm 1.9	0.002
CRP (mg/l)	0.6 \pm 0.1	1.7 \pm 0.6	0.001

Studien konkluderte med at pre-gravid KMI er en viktig risikofaktor for overflødig fettvev, insulinresistens og kardiometabolsk sykdom hos barnet.

3.2 Prospektive kohort-studier

Catalano et al. publiserte i 2009 en studie med hensikt å vurdere de perinatale risikofaktorene assosiert med fedme og overvekt hos barn (27).

I tidsrommet 1990-1999 ble 89 mor-barn par rekruttert fra populasjonen av kvinner som mottok svangerskapsoppfølging ved Metro health, Cleveland, USA og fra samme institusjons klinikk for svangerskap og diabetes. Kvinnenes ernæringsstatus før svangerskapet ble kategorisert i henhold til WHO's KMI-klassifisering. Deltagerne besvarte spørreskjema for å kartlegge familiens helse, miljø og livsstil. I perioden mellom 24. og 28. svangerskapsuke gjennomførte kvinnene en 1-timers 50 g. glukose screening for å få glukosetoleranse vurdert. Mellom 6 og 11 år etter fødsel ble barna invitert til oppfølging, hvor de ble evaluert etter 12-timers faste. Barnas blodtrykk, høyde og vekt ble målt. Ernæringsstatus ble kategorisert i henhold til Centers for Disease Control and Prevention (CDC) sine kriterier for iso-KMI og persentil-klassifisering. Iso-KMI ble presentert i stigende rekkefølge i 3 tertiler. Barnas hudfoldtykkelse ble målt med caliper ved triceps, flanke, lår og legg, samt subscapulært og midtaxillært. Kroppssammensetning ble målt ved hjelp av DXA-scan og kalkulering av ulike hudfoldtykkelse-ratioer. Det ble tatt fastende blodprøver av barna for å måle glukose, insulin, C-peptid, frie fettsyrer, triglyserider, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, TNF- α og leptin. Insulinresistens ble estimert ved hjelp av HOMA-IR. Statistiske multivariat regresjonsanalyser ble utført ved hjelp av programmene Statistix 8.0 og SAS/StatView.

Barnas gjennomsnittsalder ved oppfølging var 8.8 ± 1.8 år. Barna i den øvre tertilen hadde mødre med signifikant høyere pre-gravid vekt og KMI enn mødre til barna i 1. og 2. tertil (tabell 6). Paternal vekt var signifikant høyere blant fedre av barn i 3. tertil, sammenlignet med fedre av barn i 1. tertil. Barna i den øvre tertilen hadde også høyere systolisk blodtrykk, høyere nivå av fastende serum-triglyserider, større grad av insulinresistens og lavere HDL-kolesterol, sammenlignet med barna i 1. tertil. Analyse med maternal pre-gravid vekt, KMI, vektøkning under svangerskap, forekomst av diabetes i familien og paternal vekt og KMI som variabler identifiserte pre-gravid KMI som den sterkeste prediktoren for overvekt eller fedme hos barnet. Odds ratio for at en mor med pre-gravid KMI >30 fikk et barn med KMI innenfor den øvre tertilen var 3.75 (OR:3.75; 95% CI: 1.23-13.22). Analyse med maternal pre-gravid vekt og KMI, forekomst av diabetes i familien, gestasjonsalder og prosent kroppsfett ved fødsel som variabler viste at mødre med pre-gravid KMI >30 hadde 5.4 ganger større sjanse

for å få barn i den øvre tertilen for prosent kroppsfett ved oppfølging, enn mødre med pre-gravid KMI < 30 (OR: 5.45; 95% CI: 1.62-18.41).

Tabell 6. Oversikt over foreldrenes karakteristikk mot barnas inndeling i tertiler etter iso-KMI (27). Verdier er oppgitt i gjennomsnitt \pm SD. P-verdi < 0.05 = statistisk signifikant.

¹ Signifikant forskjell mellom tertil 1 og 3. ² Signifikant forskjell mellom tertil 2 og 3.

³ Signifikant forskjell mellom tertil 1 og 2.

Karakteristikk	Tertil 1	Tertil 2	Tertil 3	P-verdi
Maternal pre-gravid KMI (kg/m ²)	23.9 \pm 5.5	24.7 \pm 5.6	29.8 \pm 9.1	0.003 ^{1,2}
Vektøkning under svangerskap (kg)	13.0 \pm 5.1	16.4 \pm 6.4	12.0 \pm 7.4	0.02 ^{2,3}
Paternal pre-gravid KMI (kg/m ²)	26.1 \pm 3.4	26.6 \pm 4.5	28.8 \pm 5.8	0.07 ¹

Studien konkluderte med at maternal pre-gravid KMI, uavhengig av maternal glukosestatus og barnets fødselsvekt, var den sterkeste prediktoren for overvekt og fedme hos barn.

En studie publisert av Perng et al. i 2014 hadde til hensikt å undersøke sammenhengen mellom maternal pre-gravid KMI og vektøkning under svangerskapet, og barnets kardiometabolske helse (28).

Totalt 1116 mor og barn-par ble rekruttert fra Project Viva ved Harvard University, MA, USA. Etter ekskludering av svangerskap med lengde < 34 uker og deltagere med prenatal historie med diabetes type 1 eller 2, ble 1090 mor og barn-par inkludert i utvalget som ble analysert. Kvinnenes ernæringsstatus før svangerskapet ble kalkulert og kategorisert i henhold til WHO's KMI-klassifisering. Kvinnene svarte på et spørreskjema med spørsmål om etnisitet, alder, utdanning, inntekt og paternal høyde og vekt. Ved 6-10 års alder ble barna kalt inn til oppfølging. Barnas blodtrykk, vekt og høyde ble målt. Iso-KMI samt z-scorer og persentiler ble kalkulert i henhold til CDCs kriterier. Kroppssammensetning ble målt med DXA-scan samt mål av midje og hudfoldtykkelse. Hudfoldtykkelsen ble målt subscapulært (SS) og ved triceps (TR) med caliper. Sum (SS+TR) og ratio (SS/TR) av hudfoldtykkelsen ble kalkulert. Det ble tatt blodprøve av 687 barn, hvorav 93% hadde fastet i minst 8 timer. Fra blodprøvene ble det tatt mål av fastende insulin, fastende glukose, triglyserider, leptin, adiponectin, hs-CRP, IL-6 og HOMA-IR ble kalkulert. Statistiske analyser ble utført i programmet SAS 9.3.

Utvalget som besto av 1090 mor-barn par inkluderte 38 (3.5%) undervektige kvinner, 667 (61.2%) normalvektige kvinner, 232 (21.3%) overvektige kvinner og 153 (14%) kvinner med fedme. Gjennomsnitt (standardavvik (SD)) pre-gravid KMI var 24.6 (5.2) kg/m². Barnas gjennomsnittsalder ved oppfølging var 7.7 år. Analysene viste positive assosiasjoner mellom pre-gravid KMI og både generell og sentral fedme hos barnet. Hver 5 kg/m² av pre-gravid KMI korresponderte med 0.92 (95% KI: 0.70, 1.14) kg mer totalt fettvev, og 0.39 (95% KI: 0.29, 0.49) kg mer sentralt fettvev hos barnet. Høyere pre-gravid KMI var også direkte assosiert med de fleste målene på kardiometabolsk risiko hos barnet. Hver 5 kg/m² økning i pre-gravid KMI var relatert til 11% (95% KI: 4%, 17%) høyere HOMA-IR samt høyere verdier av leptin, hs-CRP, IL-6, høyere systolisk blodtrykk og lavere verdier av adiponectin. Resultatene viste en sterkere assosiasjon mellom pre-gravid KMI og endepunkt, enn mellom vektøkning under svangerskapet og endepunkt. Resultatene forble uforandret etter justering for vektøkning under svangerskapet.

Konklusjonen ble at barn født av overvektige mødre hadde mer generell og sentral fedme og større kardiometabolsk risiko.

Gaillard et al. publiserte i 2014 en studie med hensikt å undersøke sammenhengen mellom maternal og paternal pre-gravid KMI, og kroppssammensetning og kardiometabolsk risiko hos barnet (16).

Studien var en del av «The Generation R Study» i Rotterdam, Nederland. Totalt 6959 mødre ble rekruttert. Deltagere som ikke møtte opp til oppfølging ble ekskludert. 4871 (70%) barn og deres foreldre ble inkludert i analysene. Maternal og paternal ernæringsstatus ble kvantifisert til en KMI-verdi. Barna ble invitert til oppfølging 6 år etter fødsel. Barnas blodtrykk, høyde og vekt ble målt, og iso-KMI ble kalkulert. Grenseverdiene for undervekt, normalvekt, overvekt og fedme ble definert av IOTF. Kroppssammensetning ble målt med DXA-scan og abdominal ultralydundersøkelse. Det ble tatt blodprøve etter 30 minutters faste for å måle totalkolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, triglyserider, insulin og C-peptid. Det ble samlet inn informasjon om maternal og paternal alder, utdanning, etnisitet, røyking og alkoholvaner, samt barnets gestasjonsalder, vekt og lengde ved fødsel og gjennomsnittlig tid for tv-titting. Statistikkprogrammet SPSS versjon 17.0 for Windows, ble brukt i utførelsen av dataanalysene.

Etter justering for konfunderende faktorer hadde både maternal og paternal pre-gravid KMI en signifikant assosiasjon med barnets KMI, men assosiasjonen til maternal pre-gravid KMI var signifikant sterkere (tabell 7). Det var en signifikant sammenheng mellom maternal pre-gravid KMI og barnets totale fettmasse. Høyere maternal pre-gravid KMI var også assosiert med lavere HDL-kolesterol og høyere systolisk blodtrykk og insulin-nivåer hos barnet. Høyere paternal KMI viste kun sammenheng med lavere HDL-kolesterol hos barnet. Barn av mødre med fedme hadde, sammenlignet med barn av normalvektige mødre, økt risiko for overvekt (OR: 3.84; 95% KI: 3.01-4.90) og opphopning av kardiometabolske risikofaktorer (OR: 3.00; 95% KI: 2.09-4.34). Sammenlignet med barn av normalvektige fedre, hadde barn av fedre med fedme økt risiko for overvekt (OR: 2.52; 95% KI: 2.04-3.12), men ikke for opphopning av kardiometabolske risikofaktorer.

Tabell 7. Barnets KMI og totale fettmasse mot maternal pre-gravid ernæringsstatus (16). Verdier er oppgitt i gjennomsnitt \pm SD. P-verdi $< 0.05 =$ statistisk signifikant.

Karakteristikk	Maternal undervekt	Maternal normalvekt	Maternal overvekt	Maternal fedme	P-verdi
KMI (kg/m ²)	15.6 \pm 1.5	16.1 \pm 1.6	16.6 \pm 2.0	17.7 \pm 2.8	< 0.01
Total fettmasse (%)	23.3 \pm 4.9	24.4 \pm 5.3	26.0 \pm 5.8	28.8 \pm 7.0	< 0.01

Studien konkluderte med at høyere maternal og paternal pre-gravid KMI var assosiert med økt mengde fettvev og høyere kardiometabolsk risiko hos barnet. Maternal pre-gravid KMI gav den sterkeste assosiasjonen.

En studie publisert av Fraser et al. i 2010 hadde til hensikt å undersøke sammenhengen mellom overvekt før og under svangerskap og ulike kardiometabolske risikofaktorer hos barnet (8).

Studien var en del av «The Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)» i Avon, Storbritannia. Av deltagerne i ALSPAC med termin mellom april 1991 og desember 1992, ble 5154 deltagere inkludert i denne studien. Kvinnenes ernæringsstatus ble kategorisert i henhold til WHO's KMI-klassifisering (8,10). Deltagerne ble invitert til oppfølging 9 år etter fødsel. Det ble samlet inn informasjon om mor og barn og eventuelle konfunderende faktorer via journal og spørreskjema. Barnas midje, vekt og høyde ble målt. Iso-KMI ble kalkulert og kategorisert i henhold til grenseverdiene satt av IOTF. Kroppssammensetning ble målt med

DXA-scan. Blodtrykk ble målt, og det ble tatt ikke-fastende blodprøver av barna. Fra blodprøvene ble det målt verdier av total kolesterol, triglyserider, HDL-kolesterol, apolipoprotein A1, apoB, leptin, adiponectin, IL-6 og CRP. Non-HDLc ble kalkulert som total kolesterol minus HDL-kolesterol.

Resultatene viste at maternal pre-gravid vekt var positivt assosiert med både systolisk (SBP) og diastolisk blodtrykk (DBP) hos barnet, samt alder- og kjønnsjustert KMI, midjemål, mengde fettvev og leptin-nivåer (tabell 8). Sammenhengen var fortsatt til stede etter justering for konfunderende faktorer. Pre-gravid vekt var også positivt assosiert med triglyserider, non-HDLc, apolipoprotein B, IL-6 og CRP, og inverst assosiert med HDL-kolesterol og Apo A1. Vektøkning under svangerskapet frem til uke 36 viste de samme assosiasjonene, men sterkere.

Tabell 8. Gjennomsnittlig forskjell (95% KI) i barnas mål på overvekt og metabolske forstyrrelser per 1 kg (8). Økning i maternal pre-gravid vekt og per 400 g/uke i vektøkning under svangerskapet. Justert for konfunderende faktorer. Vekt/vektøkning på ulike tidspunkt vises langs X-aksen og endepunktet som rammer barnet vises langs Y-aksen.

	Pre-gravid vekt	Vektøkning uke 0-14	Vektøkning uke 14-36	Vektøkning etter uke 36
KMI (kg/m ²)	0.069 (0.063, 0.075)	0.329 (0.111, 0.547)	0.386 (-0.069, 0.841)	-0.031 (-0.483, 0.422)
Midjemål (cm)	0.183 (0.166, 0.199)	0.910 (0.320, 1.500)	1.105 (-0.129, 2.338)	-0.028 (-1.255, 1.198)
Fettmasse (g)	84 (74, 94)	314 (-33, 662)	6 (-722, 733)	-172 (-895, 551)
SBP (mmHg)	0.108 (0.087, 0.130)	0.459 (-0.293, 1.211)	1.704 (0.130, 3.279)	-0.475 (-2041, 1090)
DBP (mmHg)	0.028 (0.013, 0.043)	0.393 (-0.128, 0.913)	1.004 (-0.087, 2.094)	0.179 (-0.905, 1.264)
Leptin	1.012 (1.010, 1015)	1.032 (0.961, 1.109)	1.079 (0.928, 1253)	1.006 (0.867, 1.167)
Adiponectin	-15 (-31, 0)	97 (-220, 414)	151 (-334, 637)	88 (-421, 600)
HDL	-0.002 (-0.003, -0.001)	-0.007 (-0.025, 0.010)	-0.028 (-0.055, 0.002)	-0.007 (-0.035, 0.021)
Non-HDL	0.001 (0.000, 0.003)	-0.033 (-0.118, 0.052)	0.013 (-0.123, 0.150)	0.005 (-0.073, 0.082)
Triglyserider	1.002 (1.000, 1.003)	0.997 (0.972, 1.022)	1.035 (0.996, 1.075)	1.009 (0.969, 1.075)
CRP	1.009 (1.005, 1.012)	1.040 (0.972, 1.113)	1.057 (0.952, 1.174)	1.074 (0.962, 1.199)

Konklusjonen ble at høyere maternal pre-gravid vekt og vektøkning under svangerskapet frem til uke 36, er assosiert med høyere forekomst av overvekt og kardiometabolske risikofaktorer hos barnet. Vektøkning under svangerskapet var sterkere assosiert med endepunktene.

Stamnes Kjøpp et al. publiserte i 2012 en studie som hadde til hensikt å estimere sammenhengen mellom maternal pre-gravid KMI, eller vektøkning under svangerskapet, og barnets KMI ved 3 års alder (29).

Studien var en del av den norske mor og barn kohort-studien (MoBa). Etter ekskludering av svangerskap > 37 uker, barn født med Morbus Down, og deltagere som oppga urealistisk høyde og/eller vekt, ble det inkludert 31 169 kvinner i studien. Kvinnene ble innrullert mellom år 2000 og 2009. Studien tar utgangspunkt i svar fra 5 spørreskjemaer besvart i perioden fra svangerskapets begynnelse og til barnets 3 års alder. Skjemaene inneholdt spørsmål om høyde og vekt, familiens helse, sosioøkonomiske faktorer, barnets utvikling, ernæring og miljømessige eksponeringer før, under og etter svangerskapet. Deltagernes ernæringsstatus ble kalkulert og klassifisert i henhold til WHO's KMI-klassifisering. Barnas iso-KMI ble fastsatt av grenseverdiene til IOTF. Statistiske analyser ble utført i statistikkprogrammet SPSS versjon 18.0. I analysene ble det justert for mulige maternale konfunderende faktorer som: alder, tidligere fødsler, utdanning, røyking og fysisk aktivitet, samt postnatale kovariater som: fødselsvekt, amming, tilbud på dagtid (barnehage, dagmamma osv.) og daglig skjermtid. P-verdier < 0.05 ble ansett som statistisk signifikante.

Av kvinnene som deltok i studien var 2.7% undervektige, 66.0% var normalvektige, 22.3% var overvektige og 9.1% hadde fedme grad 1-3 før svangerskapet. Gjennomsnittlig maternal pre-gravid KMI var 24.0 kg/m² (SD: 4.1). Gjennomsnittlig maternal alder var 30.3 år (SD: 4.3; variasjonsbredde (VB): 16-47). Ved klassifisering av iso-KMI hadde 85.4% av barna normal vekt eller undervekt, 12.0% var overvektige og 2.0% hadde fedme. Barnas gjennomsnittlige KMI ved 3 års alder var 16.1 kg/m² (SD: 1.5; VB: 9.0-31.0). Analysene viste at både maternal pre-gravid KMI og vektøkning under svangerskapet var signifikant assosiert med barnets KMI ved 3 års alder. Barnas gjennomsnittlige KMI hadde en signifikant økning fra 15.7 kg/m² i gruppen med undervektige mødre, til 16.5 kg/m² i gruppen med mødre som hadde fedme grad 3 før svangerskapet (P = < 0.001). Vektøkning under svangerskapet ga alene en økning i barnets KMI fra 16.0 kg/m² i gruppen med mødre som ikke hadde vektøkning, til 16.3 kg/m² i gruppen med mødre som økte vekten med > 20 kg (P = < 0.001). Studien fant også en signifikant interaksjon mellom maternal pre-gravid KMI og vektøkning under svangerskapet med en effekt på 0.012 for maternal KMI og en effekt på 0.003 for interaksjonen.

Studien konkluderte med at både maternal pre-gravid KMI og vektøkning under svangerskapet var positivt assosiert med gjennomsnittlig KMI hos barnet, ved 3 års alder. Maternal pre-gravid KMI hadde en noe sterkere assosiasjon.

3.3 Systematisk oversiktsartikkel

Patro et al. publiserte i 2013 en systematisk oversiktsartikkel med hensikt å systematisk evaluere assosiasjonene mellom barns KMI eller mengde fettvev og mor og fars pre-gravid KMI (30). Artikkelens sekundære målsetting var å evaluere hypotesen om føtal programmering av overvekt.

Det ble kun inkludert studier som hadde til hensikt å analysere sammenhengen mellom maternal og paternal pre-gravid KMI, og barnets KMI/mengde fettvev. Studier som kun rekrutterte deltagere innenfor spesielle populasjoner (kvinner med svangerskapsdiabetes, barn født SGA osv.), ble ekskludert. Det samme ble studier som evaluerte barna før de hadde fylt 5 år. Alle typer observasjonsstudier (longitudinelle kohortstudier, kasus-kontroll studier og tverrsnittstudier) kunne i utgangspunktet inkluderes. Litteratursøk ble utført i databasene Medline via PubMed, Embase og Cochrane Library, i mars 2012. Studienes metodologiske kvalitet ble vurdert ut ifra STROBE-initiativets retningslinjer (31). Studienes metodologiske heterogenitet, gjorde det problematisk å utføre en meta-analyse (30). Det ble derfor utført en narrativ syntese, som gav en deskriptiv tolkning av resultatene.

Litteratursøket gav 10 801 resultater. 31 av studiene ble gjennomlest i fulltekst. Av 31 studier ble 7 prospektive kohortstudier vurdert til å møte inklusjonskriteriene (tabell 9) . Noen av de inkluderte artiklene presenterte ulike data innhentet fra de samme kohort-studiene; 3 studier fra ALSPAC, og 2 studier fra The Mater-University study of pregnancy (MUSP).

Assosiasjonen mellom foreldrenes KMI og barnets KMI ble uttrykt ved bruk av korrelasjonskoeffisient i de studiene som hadde til hensikt å belyse forskjellen mellom maternal KMI og paternal KMIs innvirkning. De andre studiene presenterte assosiasjonen mellom foreldre og barn ved hjelp av odds ratio. 3 av 4 studier som presenterte resultater i odds ratio viste en sterkere assosiasjon mellom maternal pre-gravid KMI og overvekt hos barnet. Studien av Jääskeläinen et al. viste at maternal pre-gravid KMI var sterkere assosiert med overvekt hos sønner. Overvekt hos døtre var sterkere assosiert med paternal pre-gravid KMI. Alle 3 studiene som brukte korrelasjonskoeffisient viste positiv sammenheng mellom både maternal og paternal pre-gravid KMI og barnets ernæringsstatus, men sammenheng med maternal pre-gravid KMI var signifikant sterkere i 2 av studiene.

Tabell 9. Oversikt over den systematiske oversiktsartikkelens inkluderte studier, samt studienes populasjon, antall deltagere, alder og resultater (30). * antall deltagere innrullert i studien (N) og antall deltagere inkludert i analysene (n).

Studie:	Populasjon:	N/n*:	Barnets alder:	Resultater:
Jääskeläinen et al. (2011)	Nord-Finland 1986	9 479/ 4 788	16	Foreldres fedme som prediktor for overvekt hos barnet: Mor-sønn: OR 4.36 (95% KI:2.50-7.59); mor-datter: OR 3.95 (95% KI: 2.34-6.68) vs. Far-sønn: OR 3.17 (95% KI: 1.70-5.92); far-datter: OR 5.58 (95% KI: 3.09-10.07).
Catalano et al. (2009)	USA 1990-1999	89/63	6-11	Maternal KMI var signifikant høyere hos barna i den øvre tertilen av % kroppsfett sammenlignet med hos barna i den nedre tertilen ($p < 0.05$) vs. Paternal KMI som ikke viste noen signifikant forskjell mellom de tre tertilene ($p \approx 0.27$)
Lawlor et al. (2008)	(ALSPAC) England 1991-1992	14 273/ 4 091	9-11	Gjennomsnittlig forskjell i barnets alders- og kjønnsjusterte fettmasse z-score per 1 SD økning i foreldres KMI. 0.24 (95% KI: 0.22-0.26) for maternal KMI vs. 0.13 (95% KI: 0.11-0.15) for paternal KMI ($p = 0.001$); maternal assosiasjon er sterkere i alle multivariable modeller.
Lawlor et al. (2005)	(MUSP) Australia 1981-1984	7 223/ 3 340	14	Økningen (i den fullt justerte modellen) i barnets standardiserte KMI, ved 1 SD økning i maternal KMI: 0.362 SD (95% KI: 0.323-0.402) sammenlignet med paternal KMI: 0.239 SD (95% KI: 0.197-0.282; $p < 0.0001$)
Smith et al. (2007)	(ALSPAC)	13 822/ 4 654	7.5	Større maternal påvirkning på barnets KMI i den standardiserte modellen (z-scorer for foreldrenes og barnas KMI analysert; $p = 0.006$).
Reilly et al. (2005)	(ALSPAC)	13 971/ 7 758	7	Modell med odds ratio for fedme hos barnet: fars KMI >30 = OR: 2.54 (95% KI: 1.72-3.75) vs. Mors KMI >30 = OR: 4.25 (95% KI: 2.86-6.32)
O'Callaghan et al. (1997)	(MUSP)	8 556/ 4 062	4-6	Justert OR for KMI >95 persentil 3.9 (95% KI: 2.3-6.4) når maternal KMI >95 persentil vs. 2.0 (95% KI: 1.1-3.6) når fars KMI >95 persentil.

Etter gjennomgang av resultatene og vurdering av studienes kvalitet ble det konkludert med at studien viste positiv assosiasjon mellom både maternal og paternal pre-gravid KMI og overvekt hos barnet. Studien gav derfor begrenset evidens for hypotesen om føtal programmering av overvekt.

4 Diskusjon

4.1 Hovedfunn

Denne litteraturstudien inkluderte syv studier i vurderingen av sammenhengen mellom maternal overvekt før svangerskapet og overvekt, insulinresistens og lipidforstyrrelser hos barnet (8,16,26–30). Alle syv studiene brukte maternal pre-gravid KMI som målemetode for å vurdere kvinnes ernæringsstatus. Seks av studiene vurderte KMI og ernæringsstatus i

henhold til WHO's definisjoner (8,26–30). Én studie klassifiserte undervekt som KMI < 20 og normalvekt som KMI fra 20–24.9 (16). Utover dette var klassifiseringen tilsvarende WHO's. Fire studier hadde vektøkning under svangerskapet som en ekstra eksponeringsvariabel (8,27–29). Tre av disse kalkulerte vektøkningen ved å subtrahere pre-gravid vekt fra den siste vektmålingen under svangerskapet (8,27,28). Stamnes Kjøpp et al. kalkulerte vektøkningen ved å subtrahere pre-gravid vekt fra vekten i svangerskapets uke 30 (29). To av studiene klassifiserte vektøkningen i henhold til Institute of Medicine (IOM) sine definisjoner (8,28). Alle syv studiene målte barnas grad av overvekt med iso-KMI og/eller DXA-scan (8,16,26–30). To av studiene benyttet CDCs grenseverdier for alders- og kjønnsjustert KMI (27,28). Tre studier benyttet grenseverdiene fastsatt av IOTF (8,16,29). CDCs og IOTFs klassifisering av grenseverdier samsvarer godt nok til at de vurderes som sammenlignbare (32). To studier oppgav ikke hvilke KMI-definisjoner de benyttet (26,30).

4.1.1 Positive funn

Samtlige av de gjennomgåtte artiklene viste en positiv assosiasjon mellom maternal pre-gravid vekt eller KMI og overvekt og/eller kardiometabolsk risiko hos barnet (8,16,26–30). Alle syv studiene hadde mål på barnets vektstatus, og viste positive assosiasjoner til maternal pre-gravid vekt/KMI. To av studiene hadde mål på barnets vektstatus som eneste endepunkt (29,30). Fire av fire studier som hadde barnets grad av insulinresistens som et av endepunktene viste positiv assosiasjon til maternal pre-gravid vekt/KMI (16,26–28). Fem studier målte barnas lipidprofil (8,16,26–28). Fire av disse viste positiv assosiasjon til maternal pre-gravid vekt/KMI (8,16,26,27). Fire studier undersøkte i tillegg indikasjoner på inflammasjon hos barna (8,26–28). Tre av studiene målte CRP/hs-CRP og fant en positiv assosiasjon til maternal pre-gravid vekt/KMI (8,26,28). To av disse studiene målte også nivåer av IL-6 og fant en positiv assosiasjon (8,28). Én studie målte TNF- α , men fant ingen assosiasjon (27). Tre av de syv studiene benyttet odds ratio som mål på grad av assosiasjon mellom maternal pre-gravid vekt/KMI og overvekt hos barnet (16,26,27). De tre studiene viste en odds ratio på >1, hvilket gir en høyere odds for uheldige utfall hos barnet (33).

4.1.2 Maternal og Paternal assosiasjon

Tre studier vurderte assosiasjon mellom både maternal og paternal pre-gravid KMI og overvekts-relaterte metabolske forstyrrelser hos barnet (16,27,30). Samtlige av de tre studiene viste en positiv assosiasjon mellom paternal pre-gravid KMI og overvekt hos barnet. To av studiene hadde i tillegg barnets lipidprofil og grad av insulinresistens som endepunkt (16,27). De to studiene viste en assosiasjon mellom paternal pre-gravid KMI og lavere verdier av

HDL-kolesterol hos barnet. Det ble ikke vist noen assosiasjon til uheldig lipidprofil utover dette. Det ble heller ikke vist noen assosiasjon mellom paternal pre-gravid KMI og insulinresistens. Alle assosiasjonene mellom paternal pre-gravid KMI og utfall hos barnet var betydelig svakere enn assosiasjonene som ble vist mellom maternal pre-gravid KMI og utfall hos barnet (16,27,30).

4.1.3 Maternal pre-gravid vekt/KMI og vektøkning under svangerskapet

Fire studier vurderte sammenhengen mellom både maternal pre-gravid KMI og vektøkning under svangerskapet, og overvekts-relaterte metabolske forstyrrelser hos barnet (8,27–29). Samtlige av de fire studiene viste en positiv assosiasjon mellom både maternal pre-gravid vekt/KMI og vektøkning under svangerskapet, og utfall hos barnet. Tre av studiene hadde barnets overvekt, lipidprofil og grad av insulinresistens som endepunkt (8,27,28). Kun én studiene viste assosiasjon mellom vektøkning under svangerskapet og samtlige av endepunktene (8). Den samme studien viste også en sterkere assosiasjon mellom vektøkning under svangerskapet, fremfor pre-gravid vekt, og utfall hos barnet. De to resterende studiene, samt studien av Stamnes Kjøpp et al, viste en positiv assosiasjon mellom vektøkning under svangerskapet og overvekt hos barnet (27–29). De tre studiene viste likevel en sterkere assosiasjon for maternal pre-gravid vekt/KMI. Studien av Stamnes Kjøpp et al viste en signifikant interaksjon mellom maternal pre-gravid KMI og vektøkning under svangerskapet (29). Dette indikerer at de to faktorene kan forsterke hverandres effekt på utfall hos barnet.

4.2 Bakenforliggende mekanismer

4.2.1 Føtal programmering

Resultatene fra de gjennomgåtte studiene viser en klar positiv assosiasjon mellom maternal pre-gravid vekt/KMI og overvekt, insulinresistens og lipidforstyrrelser (8,16,26–30). Sammenhengen er til stede etter justering av konfunderende faktorer, og er sterkere enn sammenhengen mellom både paternal pre-gravid KMI og maternal vektøkning under svangerskapet, og overvekt, insulinresistens og lipidforstyrrelser hos barnet. Dette tyder på at resultatene kan skyldes maternal pre-gravid overvekt i form av føtal programmering.

Som nevnt innledningsvis er føtal programmering, eller programmering «in utero», et fenomen som kan inntreffe når inadekvat ernæring eller overernæring og et ugunstig intrauterint miljø overlapper kritiske perioder for barnets utvikling i fosterlivet (15). Fosterets adaptasjon kan føre til utvikling av overvekt, insulinresistens, lipidforstyrrelser og

kardiometabolsk sykdom senere i livet. Det er mye diskusjon innad i fagmiljøet om hvorvidt dette fenomenet eksisterer, og om hvilke faktorer som er involvert i mekanismen (13,34).

Den mest omtalte faktoren bak føtal programmering er epigenetisk regulering i form av metylering av DNA-sekvenser (35,36). Intrauterine mekanismer hos fosteret responderer på miljø-forhold som ernæring, inflammasjon, hormonkonsentrasjoner, og andre metabolske markører, ved å justere metyleringen av DNA-sekvenser. Det avgjørende er altså ikke hvilke gener man har, men hvordan genene uttrykkes. Et gen er en del av et DNA-molekyl. Genet innehar et regulerende område (promotor) som koder for en spesiell biologisk funksjon eller egenskap. Metylering skjer ved at en metylgruppe (CH₃) kobler seg på en DNA-base, for eksempel cytosin. Dersom dette skjer i genets regulerende område, vil genet hemmes. I prinsippet kan alle gener reguleres epigenetisk. Ved hemming av gener som koder for transkripsjonsfaktorer, altså gener som bidrar til regulering av andre gener, eller gener som er viktige for utviklingen av den metabolske fysiologien, er risikoen for utvikling av overvekt, eller metabolske forstyrrelser økt.

En annen faktor som kan bidra til føtal programmering er eksponering av inflammatoriske cytokiner (13,36). Økt eksponering for cytokinet IL-6 under svangerskapet er vist å gi barnet høyere risiko for kardiovaskulær sykdom, spesielt hypertensjon, senere i livet. To av studiene inkludert i denne oppgaven viste en positiv assosiasjon mellom maternal pre-gravid vekt/KMI og økte verdier av IL-6 hos barnet (8,28). Dette sier ikke noe om hvorvidt kvinnen har hatt forhøyede verdier under svangerskapet, men belyser muligheten for at kvinnes barn potensielt kan føre risikoen for overvekt og metabolske forstyrrelser videre til neste generasjon.

4.2.2 Livsstil

Familiens livsstil og levevaner kan påvirke barnets ernæringsstatus (9). Kosthold og fysisk aktivitet er de viktigste faktorene i utvikling av overvekt. I hvilken grad et barn får god oppfølging, har gode kostholdsvaner, er tilstrekkelig fysisk aktiv og har god generell helseatferd avhenger i stor grad av foreldrene og foreldrenes vaner (18). Assosiasjoner mellom både maternal og paternal pre-gravid vekt/KMI og barnets grad av overvekt, insulinresistens og lipidprofil, var blant hovedfunnene i denne litteraturstudien (16,27,30). Det at utfall hos barnet var positivt assosiert med begge foreldrenes vektstatus, selv om maternal assosiasjon var sterkere, kan forklares av familiens delte levevaner.

4.2.3 Sosioøkonomiske faktorer

Lav sosioøkonomisk status er en risikofaktor for utvikling av overvekt (18,37). Barn av foreldre med lengre utdanning og høyere inntekt har sunnere levevaner, bedre ernæringsstatus og bedre livskvalitet enn barn av foreldre med kortere utdanning og lavere inntekt. Begrepet sosioøkonomiske faktorer er en samlebetegnelse på variabler som utdanning, inntekt, posisjon og til dels geografisk plassering. Disse variablene påvirker igjen andre faktorer knyttet til fysisk og psykisk helse, levevaner og helseatferd. Alle variablene og påvirkningene knyttet til dem gjør dem vanskelige å kontrollere, og det er derfor vanskelig å justere for sosioøkonomiske faktorer i en studie. Samtlige av studiene inkludert i denne oppgaven har i større eller mindre grad justert for sosioøkonomiske faktorer (8,16,26–30). Siden sosioøkonomiske faktorer er vanskelige å kontrollere, kan man anta at en del av effekten til disse faktorene ikke har kommet med i analysene. Studiene som viser positiv assosiasjon mellom både maternal og paternal pre-gravid vekt/KMI og utfall hos barnet, kan også indikere at deler av assosiasjonen skyldes delt sosioøkonomisk status (16,27,30).

4.2.4 Genetikk

Deltagerne i studiene som er inkludert i denne oppgaven har nært slektskap og derav til dels like genetiske egenskaper. Det har lenge vært kjent at genetikk kan påvirke utvikling av overvekt og fedme (9,38). Det er hovedsakelig multigenetiske egenskaper som i samspill med miljøfaktorer og levevaner kan bidra til økt fettmasse (9,39). Nyere forskning tyder på at mer enn 400 gener er involvert i regulering av appetitt, energistoffskifte og spontan fysisk aktivitet. I sjeldnere tilfeller kan utvikling av overvekt og fedme være et resultat av monogen arv som skyldes mutasjon i ett spesielt gen. Den mest kjente mutasjonen er i genet som koder for leptin. Overvekt som en konsekvens av monogen arv forekommer sjeldent og er vurdert til å være lite relevant for studiene inkludert i denne litteraturstudien.

Flere av studiene som er vurdert har store og varierte utvalg. Sannsynligheten for at gener alene forklarer assosiasjonene som er vist, er liten. Det må likevel tas høyde for at genetikk kan være en medvirkende årsak til de positive assosiasjonene mellom maternal (og paternal) pre-gravid vekt/KMI og overvekt hos barnet.

4.3 Styrker og svakheter

4.3.1 Studiedesign

Studien til Tan et al. ble gjennomført som en tverrsnittstudie (26). En tverrsnittstudie gir informasjon om et utvalg på et bestemt tidspunkt, og er best egnet når man skal beskrive forekomst (40). I denne sammenhengen innebærer en tverrsnittstudie begrensninger, da den ikke egner seg til å beskrive kausalitet.

Fem av de inkluderte studiene er gjennomført som prospektive kohortstudier (8,16,27–29). En prospektiv kohortstudie kartlegger ulike faktorer, eksponeringer og variabler hos et utvalg og følger utvalget fremover i tid for å se hvem som utvikler sykdom eller andre utfall (41).

Svakheter ved studiedesignet er at det er kostbart og vanskelig å opprettholde høy deltagelse over lang tid. Dette bekreftes av fire av de inkluderte kohortstudiene, som oppgir at deltagelse ved oppfølgingsbesøk kun var mellom 57% - 70% av det opprinnelige utvalget (8,16,28,29).

Styrken ved dette studiedesignet er at det kan identifisere årsaker til et utfall uten å gjøre store inngrep i menneskers liv (41). Med tanke på etiske perspektiver og denne litteraturstudiens problemstilling er dette studiedesignet vurdert til å være det mest hensiktsmessige å benytte.

Patro et al. gjennomførte sin studie som en systematisk oversiktsartikkel (30). En systematisk oversikt er en samlet studie av andre publiserte studier om et bestemt tema eller en spesifikk problemstilling (42). Fordelen med en systematisk oversikt er at den samler mye kunnskap i én studie, og gir en balansert og variert oversikt over forskningen innenfor det aktuelle temaet. I dette tilfellet bidro den systematiske oversikten med funn fra syv prospektive kohortstudier (30). Styrker og svakheter ved kohortstudier som studiedesign kan derfor til en viss grad overføres til denne studien. En systematisk oversikt bidrar også med egne svakheter ved at det kan være vanskelig å vurdere studiens resultater dersom de inkluderte studiene har benyttet ulike metoder, parametere eller variabler.

4.3.2 Konfunderende faktorer

Konfunderende faktorer er bakenforliggende variabler som kan forstyrre resultatene i en undersøkelse (25). Samtlige av de inkluderte studiene har justert for ulike konfunderende faktorer (8,16,26–30). I det følgende presenteres noen konfunderende faktorer det ikke har blitt justert godt nok for i studiene.

Barnas alder kan være en konfunderende faktor. Barn er i kontinuerlig vekst og kroppssammensetningen kan endres i løpet av kort tid (9). Mange barn vokser av seg

overvekt. Muligheten for at deler av resultatene viser kortvarige avvik i et barns vekt, fremfor en permanent tilstand arvet fra moren, er derfor reell.

Noen av barna i studiene er under skolealder. Det er derfor en mulighet for at tilbudene de benytter seg av på dagtid kan påvirke resultatene. Det kan være variasjoner knyttet til kosthold og fysisk aktivitet mellom barn som går i barnehage, er hos en dagmamma, eller er hjemme med en forelder. De individuelle forskjellene er svært vanskelige å kartlegge og dermed også å justere for.

Kun to av de inkluderte studiene har justert for amming (16,29). Nyere forskning tyder på at fullamming de første 4-6 månedene av barnets liv beskytter mot overvekt senere i livet (9,43). Hvilke mekanismer som ligger bak denne beskyttelseeffekten er ikke helt avklart. Amming eller fravær av amming må uansett regnes for å være en konfunderende faktor i denne sammenhengen.

Tre av de inkluderte studiene oppgir at de har justert for etnisitet (16,26,28). Ulike etnisiteter disponerer i ulik grad for utvikling av overvekt (9). Både i form av genetiske forskjeller og i form av ulike kulturelle eller religiøse levevaner. Ingen av de syv studiene oppgir at de har ekskludert deltagere på bakgrunn av etnisitet (8,16,26–30). Siden kun tre studier oppgir å ha justert for etnisitet betyr dette at etnisitet må regnes som en konfunderende faktor i de fire resterende studiene.

4.3.3 Bias

Seleksjonsbias er feilkilder knyttet til seleksjon og utvalg og kan føre til seleksjonsskjevhet (25). Alle de inkluderte studiene er basert på frivillig deltagelse. Dersom man antar at kvinner med høyere utdanning, bedre helse og sterkere samfunnsengasjement har høyere deltagelse i studiene enn kvinner med lavere utdanning og sosioøkonomisk status, vil det resultere i skjevt utvalg. Fire av studiene inkludert i denne litteraturstudien presenterer tall på deltagelse ved studiens oppstart og avslutning (8,16,28,29). I de fire studiene ble deltagelsen målt til å være 65%, 70%, 57% og 61% ved oppfølgingen av barna. Studien til Perng et al. viste at de kvinnene som falt ut av studien hadde noe høyere KMI, var ca. 0.5 år yngre, hadde større sannsynlighet for å røyke og hadde lavere utdanningsnivå (28). Dersom dette er overførbart til de andre studiene, vil det bety at utvalgene kan ha en seleksjonsskjevhet.

Det kan være bias knyttet til kvinnes oppgitte pre-gravide vekt. I samtlige av de inkluderte studiene var kvinnes pre-gravid KMI i de fleste tilfeller basert på selvrapporert pre-gravid

vekt (8,16,26–30). Bevisst eller underbevisst underrapportering av vekt, og eventuelt over- eller underrapportering ved hukommelsesfeil kan derfor være kilde til bias.

I de inkluderte studiene er KMI og iso-KMI gjennomgående brukt som metode for kvantifisering av mengde fettvev og grad av overvekt (8,16,26–30). Fordelene ved bruk av KMI som målemetode er at det krever lite ressurser og gir en direkte kvantifisering av resultatene (9). I denne sammenhengen kan det diskuteres hvorvidt KMI er en valid målemetode. KMI tar ikke hensyn til type vev (muskelvev eller fettvev), og kan i visse tilfeller feil-klassifisere personer. KMI sier ikke noe om kroppssammensetning og hvor eventuelt fettvev er lokalisert. Forskning tyder på at abdominalt fett er det mest skadelige fett, i tillegg til at det er sentralt i utviklingen av insulinresistens, lipidforstyrrelser og hjerte- og karsykdom. Seks av de syv inkluderte studiene målte barnas kroppssammensetning ved hjelp av DXA-scan (8,16,26–28,30). Kombinasjonen av iso-KMI og DXA-scan vurderes til å gi et godt bilde på barnets ernæringsstatus og kroppssammensetning.

4.3.4 Representativitet

Litteraturstudien inkluderer studier med utvalg fra USA, Nederland, England, Norge, Finland og Australia og kan sies å dekke den vestlige verden til en viss grad (8,16,26–30).

Utvalgsstørrelsen varierer mellom studiene med antall fra 68 deltagere i studien til Tan et al. til totalt 67 413 deltagere i den systematiske oversiktsartikkelen til Patro et al (26,30). Større utvalgsstørrelser gir bedre mulighet til å identifisere forskjeller i utvalget, som samsvarer med forskjellene i den faktiske populasjonen (25). I denne oppgaven har kun to av studiene utvalgsstørrelser på under 1000 deltagere (26,27). Bakenforliggende faktorer knyttet til sosioøkonomisk status, samt manglende justering for etnisitet og muligheten for utvalgsskjevhet svekker representativiteten noe. Studiene er vurdert til å gi en god indikasjon på forhold og sammenhenger innenfor de respektive populasjonene, men er ikke fullt ut representative.

4.4 Etikk

Alle studiene som er inkludert i denne litteraturstudien er evaluert ut ifra et etisk perspektiv, og har blitt vurdert til å ha en godt ivaretatt etikk. Dette innebærer at hver enkelt studie har fått prosjektgodkjenning fra en forskningsetisk komité, innhentet informert samtykke fra deltagerne og har forholdt seg til de resterende punktene i Helsinkideklarasjonen (44). Ingen av studiene oppgir interessekonflikter.

Gullstandarden for studiedesign innen medisinsk forskning er randomiserte kontrollerte studier (45). Dette studiedesignet innebærer å randomisere deltagerne til ulike grupper. Én av gruppene får behandling og den andre gruppen er kontroll. Med tanke på den aktuelle problemstillingen vil et slik design, hvor noen deltagere får behandling mens andre fortsatt eksponeres for en uheldig variabel, være svært uetisk. Tverrsnittstudie, kohortstudie og systematisk oversiktsartikkel, som er studiedesignene som er inkludert i denne litteraturstudien, er vurdert til å ha en etisk gjennomførbarhet i lys av problemstillingen.

4.5 Betydning av funn

I Norge er det mangelfull tilgang på informasjon om risiko, påvirkning og konsekvenser av overvekt i tilknytning til svangerskap. Rapporten «Nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsomsorg» legger føringer for jordmødre, leger og annet helsepersonells arbeid innenfor svangerskapsomsorgen (46). Retningslinjene viser blant annet til rådgivning av gravide med tanke på levevaner som kosthold, ernæring og fysisk aktivitet. Det vises også til rutiner for veiing, vektøkning under svangerskapet og klassifisering av vektstatus og vektøkning. Det er derimot ikke dokumentert rutiner eller retningslinjer som dekker informering, rådgivning og spesiell oppfølging av gravide med overvekt. Dette er også påpekt som mangelfullt av rapportens forfattere. Søk i norske fagbøker og pensumlitteratur viser også en mangelfull dekning av temaet. Dette indikerer manglende kunnskap om problemstillingen hos fagpersoner og helsepersonell, i tillegg til den generelle befolkning.

4.5.1 Betydning på individnivå

Funnene fra studiene inkludert i denne litteraturstudien kan bidra med viktig kunnskap i kampen mot fedmeepidemien. Dersom fagpersoner blir bedre kjent med problematikk, mekanismer og konsekvenser knyttet til overvekt og svangerskap gir dette et bedre grunnlag for å tilpasse informasjon, tiltak og behandling til enkeltindivider. Et svangerskap legger på mange måter til rette for intervensjon. De fleste kvinner ønsker å gjøre det som er best for barnet. I denne sammenheng vil det være å legge om livsstil og endre vaner for kosthold og fysisk aktivitet. Mange kvinner har kanskje prøvd seg på en livsstilsendring tidligere uten å lykkes, men har i lys av svangerskapet en ny kilde til motivasjon. Oppfølging av svangerskap gir også en unik mulighet til å nå ut til kvinner som ikke har vært mottakelige for råd og informasjon tidligere.

Å veilede og følge opp gravide med overvekt eller fedme er en vanskelig oppgave, med tanke på vektreduksjon. Det er svært viktig at fosteret får adekvat ernæring gjennom hele

svangerskapet. Det er derfor viktig å tilby tett oppfølging slik at både kvinnens og fosterets helse er ivaretatt på en trygg måte.

4.5.2 Betydning på samfunnsnivå

Utarbeidelse av tiltak og behandling rettet mot gravide med overvekt eller fedme gir svangerskapsomsorgen en sterkere forankring i forebyggende helsearbeid. Økt kunnskap og bedre oppfølgingstilbud kan bidra til å begrense forekomsten av overvekt blant kvinner, barn og unge, og på sikt den generelle befolkning. Overvekt og fedme er som nevnt risikofaktorer for en rekke livsstilssykdommer, muskel- og skjelettplager og psykiske lidelser (9). Dersom forekomsten av overvekt reduseres vil dette medføre store samfunnsøkonomiske besparelser og en redusert belastning på helsevesenet. Godt utarbeidede retningslinjer og tiltak som legger til rette for individuell tilpasning kan også bidra til å redusere sosiale forskjeller i helse.

4.6 Behov for videre forskning

Forskningsfeltet som denne studiens tema ligger innenfor er relativt nytt. Det finnes foreløpig ikke mye publisert forskning om temaet. De fleste studiene som dekker problematikken rundt overvekt, svangerskap og metabolske konsekvenser for barnet er relativt små og gjennomført med begrensede budsjett. Dette innebærer begrensninger med tanke på representativitet, kontroll på konfunderende faktorer, etablering av kausalitet osv. Det er viktig at forskningen innenfor dette temaet får en sterkere vitenskapelig forankring. Dette krever at det gjennomføres større, godt finansierte observasjons-studier som kan følge større, varierte populasjoner, og kontrollere flere konfunderende faktorer og kilder til bias.

Det må også utarbeides bedre nasjonale retningslinjer for oppfølging av- og tiltak rettet spesielt mot gravide med overvekt. Dette kan bidra til å redusere forekomsten av overvekt og fedme på landsbasis. Hovedformålet med retningslinjene må være å utarbeide tiltak for å forebygge uhelse hos både mor og barn. For å få best mulig effekt av eventuelle tiltak må de spesifiseres og rettes direkte mot den aktuelle problematikken. Dette avhenger av at mekanismene bak den påviste sammenhengen mellom maternal pre-gravid vekt/KMI og overvekts-relaterte metabolske forstyrrelser hos barnet identifiseres og kartlegges.

5 Konklusjon

Funnene fra denne litteraturstudien viser en positiv assosiasjon mellom maternal pre-gravid vekt/KMI og overvekts-relaterte metabolske forstyrrelser hos barnet. Sammenhengen er til stede etter justering for konfunderende faktorer. Det ble også funnet svakere assosiasjoner mellom både unormal vektøkning under svangerskapet og paternal pre-gravid KMI og utfall hos barnet. Selv om det ikke kan utelukkes at genetiske og miljø-relaterte faktorer også kan ha innvirkning på assosiasjonene, er det mye som tyder på at resultatene kan skyldes føtal programmering. Det trengs mer forskning innenfor temaet slik at mekanismene bak assosiasjonen kan kartlegges, og forebyggende tiltak kan utarbeides.

Referanseliste

1. Bahr R, red. Aktivitetshåndboken: Fysisk aktivitet i forebygging og behandling. Oslo: Helsedirektoratet; 2009. s. 466–83.
2. Folkehelseinstituttet. Folkehelse rapporten - Overvekt og fedme [Internett]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2015 [hentet 2017-01-31]. Tilgjengelig på: <http://www.fhi.no/nettpub/hin/risiko--og-beskyttelsesfaktorer/overvekt-og-fedme/>
3. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, et al. Overweight, Obesity, and Depression - A Systematic Review and Meta-analysis of Longitudinal Studies. Arch Gen Psychiatry. 2010 Mar;67(3):220-229.
4. Bjerkeset O, Romundstad P, Evans J, Gunnell D. Association of Adult Body Mass Index and Height with Anxiety, Depression, and Suicide in the General Population. The HUNT Study. Am J Epidemiol. 2008 Jan;167(2):193–202.
5. Folkehelseinstituttet. Medisinsk fødselsregister. [Internett]. Folkehelseinstituttet; 2016 [Hentet 2017-02-01]. Tilgjengelig på: <http://statistikk.fhi.no/mfr/>
6. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Maternal Body Mass Index and the Risk of Fetal Death, Stillbirth, and Infant Death: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2014 Apr;311(15):1536–46.
7. Henriksen T. Ernæring, vekt og svangerskap. Tidsskr Nor Legeforen. 2007; 127:2399-401.
8. Fraser A, Tilling K, Macdonald-Wallis C, Sattar N, Brion M-J, Benfield L, et al. Association of maternal weight gain in pregnancy with offspring obesity and metabolic and vascular traits in childhood. Circulation. 2010 Jun;121(23):2557–64.
9. Drevon CA., Blomhoff R. Mat og medisin. 6. Oslo: Cappelen Damm Høyskoleforlaget; 2012. 540 s.
10. WHO/Europe | Nutrition - Body mass index - BMI [Internett]. WHO [Hentet 2017-02-01]. Tilgjengelig på: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
11. Sand O, Sjaastad ØV, Haug E, Bjålie JG, Toverud KC. Menneskekroppen - Fysiologi og anatomi. 2 utg. Oslo: Gyldendal Akademisk; 2014. 544 s.
12. A Fair Go. Placenta [Internett]. USA: A fair og; 2014 [hentet 2017-04-18]. Tilgjengelig på: <http://afairgo.net/placenta/>
13. Briese V, Straube S, Voigt M. Obesity and Pregnancy. eBook. New York: Nova Science Publishers, Inc; 2010. s. 11-18.
14. Nesheim BI, Bergsjø P, Maltau JM, Molne K. Obstetikk og Gynekologi. 2utg. Oslo: Gyldendal Akademisk; 2011. 472 s.

15. Thureen PJ, Hay Jr. WW. Neonatal Nutrition and Metabolism. 2 utg. New York, USA: Cambridge University Press; 2006. 688 s.
16. Gaillard R, Steegers EAP, Duijts L, Felix JF, Hofman A, Franco OH, et al. Childhood Cardiometabolic Outcomes of Maternal Obesity During Pregnancy. *Hypertension*. 2014 Apr;63(4):683–91.
17. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic Syndrome in Childhood: Association With Birth Weight, Maternal Obesity, and Gestational Diabetes Mellitus. *Pediatrics*. 2005 Mar;115(3):290–6.
18. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for forebygging utredning og behandling av overvekt og fedme hos barn og unge. [Internett]. Oslo: Helsedirektoratet; 2010 [Hentet 2017-02-05]. Tilgjengelig på: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/389/nasjonal-faglig-retningslinje-for-forebygging-utredning-og-behandling-av-overvekt-og-fedme-hos-barn-og-unge.pdf>
19. World Obesity Federation. New child cut-offs [Internett]. World Obesity Federation [hentet 2017-04-20]. Tilgjengelig på: <http://www.worldobesity.org/resources/child-obesity/newchildcutoffs/>
20. WHO.BMI-for-age [Internett]. WHO. [hentet 2017-04-18]. Tilgjengelig på: http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/
21. Thüsen JHV der, Kuiper J, Berkel TJC, Biessen EAL. Interleukins in Atherosclerosis: Molecular Pathways and Therapeutic Potential. *Pharmacol Rev*. 2003 Mar;55(1):133–66.
22. Devaraj S, Singh U, Jialal I. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol*. 2009 Jun;20(3):182–9.
23. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer. [Internett]. Oslo: Helsedirektoratet; 2009 [Hentet 2017-02-05]. Tilgjengelig på: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/444/Nasjonal-retningslinje-for-individuell-prim%C3%A6rforebygging-av-hjerte-og-karsykdommer-IS-1550.pdf>
24. Skre IB. Problemstilling [Internett] Store norske leksikon; 2014 [Hentet 2017-02-03]. Tilgjengelig på: <http://snl.no/problemstilling>
25. Thomas JR., Nelson JK., Silverman SJ. *Research Methods in Physical Activity*. 7. utg. Champaign IL.: Human kinetics; 2015. 479 s.
26. Tan HC, Roberts J, Catov J, Krishnamurthy R, Shypailo R, Bacha F. Mother's Pre-pregnancy BMI is an Important Determinant of Adverse Cardiometabolic Risk in Childhood. *Pediatr Diabetes*. 2015 Sept;16(6):419–26.
27. Catalano PM, Farrell K, Thomas A, Huston-Presley L, Mencin P, de Mouzon SH, mfl. Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation. *Am J Clin Nutr*. 2009 Nov;90(5):1303–1313.

28. Perng W, Gillman MW, Mantzoros CS, Oken E. A prospective study of maternal prenatal weight and offspring cardiometabolic health in mid-childhood. *Ann Epidemiol.* november 2014 Nov;24(11):793–800.
29. Stamnes Kjøpp UM, Dahl-Jørgensen K, Stigum H, Frost Andersen L, Næss Ø, Nystad W. The associations between maternal pre-pregnancy body mass index or gestational weight change during pregnancy and body mass index of the child at 3 years of age. *Int J Obes.* 2012 Okt;36(10):1325–31.
30. Patro B, Liber A, Zalewski B, Poston L, Szajewska H, Koletzko B. Maternal and Paternal Body Mass Index and Offspring Obesity: A Systematic Review. *Ann Nutr Metab.* 2013 Okt;63(1–2):32–41.
31. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *BMJ.* 2007 Okt;335(7624):806-808.
32. Hajian-Tilaki K, Heidari B. A Comparison between International Obesity Task Force and Center for Disease Control References in Assessment of Overweight and Obesity Among Adolescents in Babol, Northern Iran. *Int J Prev Med.* 2013 Feb;4(2):226–32.
33. Szumilas M. Explaining Odds Ratios. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010 Aug;19(3):227-229.
34. Heerwagen MJR, Miller MR, Barbour LA, Friedman JE. Maternal obesity and fetal metabolic programming: a fertile epigenetic soil. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2010 Sept;299(3):R711–22.
35. Henriksen T, Haugen G, Bollerslev J, Kolset SO, Drevon CA, Iversen PO, Clausen T. Ernæring i fosterlivet og fremtidig helse. *Tidsskr Nor Legeforen.* 2005 Feb; 125:442-4
36. Alexander BT, Dasinger JH, Intapad S. Fetal Programming and Cardiovascular Pathology. *Compr Physiol.* 2015 Apr;5(2):997–1025.
37. Folkehelseinstituttet. Sosiale helseforskjeller i Norge [Internett] Oslo: Folkehelseinstituttet [hentet 2017-04-25]. Tilgjengelig på: <http://www.fhi.no/nettpub/hin/helse-i-ulike-befolkningsgrupper/sosiale-helseforskjeller-i-norge---/>
38. Choquet H, Meyre D. Genetics of Obesity: What have we Learned? *Curr Genomics.* 2011 Mai;12(3):169-179.
39. Wangensteen T, Undlien D, Tonstad S, Retterstøl L. Genetiske årsaker til fedme. *Tidsskr Nor Legeforen.* 2005 Nov; 125:3090-3.
40. Kunnskapsbasert praksis. Tverrsnittstudie [Internett]. Bergen: Kunnskapsbasert praksis [hentet 2017-04-25]. Tilgjengelig på: <http://kunnskapsbasertpraksis.no/kritisk-vurdering/tverrsnittstudie/>

41. Kunnskapsbasert praksis. Kohortstudie [Internett]. Bergen: Kunnskapsbasert praksis [hentet 2017-04-25]. Tilgjengelig på:
<http://kunnskapsbasertpraksis.no/ordliste/kohortstudie/>
42. Kunnskapsbasert praksis. Systematisk oversikt [Internett]. Bergen: Kunnskapsbasert praksis [hentet 2017-04-26]. Tilgjengelig på: <http://kunnskapsbasertpraksis.no/kritisk-vurdering/systematisk-oversikt/>
43. Hunsberger M, Lanfer A, Reeske A, Veidebaum T, Russo P, Hadjigeorgiou C, et al. Infant feeding practices and prevalence of obesity in eight European countries – the IDEFICS study. *Public Health Nutr.* 2013 Feb;16(2):219–27.
44. Førde R. Helsinkideklarasjonen. [Internett]. Oslo: De nasjonale forskningsetiske komiteene; 2014 [Hentet 2017-02-03]. Tilgjengelig på:
<http://www.etikkom.no/FBIB/Praktisk/Lover-og-retningslinjer/Helsinkideklarasjonen/>
45. Svartdal F. randomisert kontrollstudie. I: Store norske leksikon [Internett]. 2013 [sitert 25. april 2017]. Tilgjengelig på: http://snl.no/randomisert_kontrollstudie
46. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsomsorgen [Internett]. Oslo: 2005 [hentet 2017-04-22]. Tilgjengelig på:
<https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonal-faglig-retningslinje-for-svangerskapsomsorgen>