

# Bacheloroppgave

Biofortification av basismatvarer med betakaroten som tiltak  
for å øke vitamin A-status i utviklingsland

Av:  
200168  
102247



Innleveringsfrist: 28.04.2017

Antall ord: 10.021  
April, 2017

Bachelor i Ernæring  
VF 202 – Kull 2014

Institutt for helsefag - Høyskolen Kristiania

"Denne bacheloroppgaven er gjennomført som en del av utdanningen ved Institutt for helsefag - Høyskolen Kristiania. Høyskolen Kristiania er ikke ansvarlig for oppgavens metoder, resultater, konklusjoner eller anbefalinger."

## **Førord**

Oppgaven er skrevet i forbindelse med fullføring av vår bachelorgrad, Bachelor i Ernæring, ved Høyskolen Kristiania. Matvitenskap og ernæring rettet mot humanitære formål er av personlig interesse for begge. I utviklingsland er under- og feilernæring en utfordring. Ved bruk av genmodifisering og konvensjonelle avlingsmetoder er det mulig å utvikle planter med tilpasset næringsinnhold. Vitamin A-mangel er et utbredt problem blant fattige med et ensidig plantebasert kosthold. Konsekvenser av dette er blant annet blindhet og død. Hensikten med oppgaven er å vurdere om betakarotenberiking av basismatvarer kan fungere som tiltak for utsatte populasjoner.

Vi vil rette stor takk til vår veileder Hege Ulveland for råd og konstruktive tilbakemeldinger gjennom skriveprosessen. Vi vil også takke Trine Johansen Meza, Instituttleder ved Høyskolen Kristiania, for hennes kunnskapsbidrag om valgt tema. Ansatte på biblioteket ved Høyskolen Kristiania har bidratt med å løse praktiske utfordringer i arbeidsprosessen.

Høyskolen Kristiania

Oslo, april 2017

# Innhold

<b>Sammendrag</b> .....	<b>4</b>
<b>1. Innledning</b> .....	<b>5</b>
1.1 Bakgrunn .....	5
1.2 Problemstilling .....	16
<b>2. Metode</b> .....	<b>16</b>
2.1 Valg av metode.....	16
2.2 Litteratursøket .....	16
2.3 Inklusjon- og eksklusjonskriterier .....	17
2.4 Kildekritikk .....	18
2.5 Etisk vurdering .....	18
<b>3. Resultat</b> .....	<b>18</b>
3.1 Biofortified yellow cassava and vitamin A status of Kenyan children: a randomized controlled trial.....	18
3.2 Red palm oil-supplemented and biofortified cassava gari increase the carotenoid and retinyl palmitate concentrations of triacylglycerol-rich plasma in women .....	20
3.3 Biofortified cassava increases $\beta$ -carotene and vitamin A concentrations in the TAG-rich plasma layer of American women .....	23
3.4 Golden Rice is an effective source of vitamin A.....	24
3.5 Vitamin A equivalence of the $\beta$ -carotene in $\beta$ -carotene–biofortified maize porridge consumed by women .....	26
3.6 Biofortified orange maize is as efficacious as a vitamin A supplement in Zambian children even in the presence of high liver reserves of vitamin A: a community-based, randomized placebo-controlled trial .....	27
<b>4. Diskusjon</b> .....	<b>29</b>
4.1 Oppsummering av hovedfunn .....	29
4.2 Betydningen av funn .....	30
4.3 Styrker og svakheter .....	32
4.4 Mengde betakaroten .....	33
4.5 Biotilgjengelighet .....	33
4.6 Finnes lite forskning.....	37
4.7 Behov for videre forskning.....	39
<b>5. Konklusjon</b> .....	<b>39</b>
<b>Referanseliste</b> .....	<b>40</b>

## **Sammendrag**

**Bakgrunn:** Vitamin A-mangel er et utbredt helseproblem i utviklingsland. Spesielt barn og gravide kvinner er utsatt for mangeltilstand. Konsekvenser av ubehandlet mangel kan være synstap og død. Som tiltak har betakarotensyntese blitt utviklet i basismatvarer gjennom biofortification. Biofortification inkluderer utvikling av planter gjennom genmodifisering og konvensjonell planteavl. Oppgaven undersøker effekten av biofortified kassava, ris og hvit mais med betakaroten på vitamin A-statusen.

**Problemstilling:** Kan biofortification av basismatvarer med betakaroten bidra til økt vitamin A-status i utviklingsland?

**Metode:** Oppgaven ble gjennomført som en litteraturstudie. Relevant litteratur ble innhentet via systematisk søk med engelske søkeord i databasene PubMed, Medline via Ovid, samt Oria. Til sammen ble seks studier vurdert som relevante for oppgaven.

**Resultater:** Basert på resultatene i studiene viste ikke biofortified basismatvarer å medføre økt vitamin A-status hos personer i utviklingsland. Derimot ble betakaroten effektivt absorbert fra tarmen ved optimal og suboptimal vitamin A-status. Videre viste enkelte av studiene at betakaroten ble omdannet til retinol.

**Konklusjon:** Det er nødvendig med flere studier for å vurdere om biofortified basismatvarer med betakaroten vil være et effektivt tiltak for å øke vitamin A-statusen i utviklingsland. Resultatene legger grunnlag for videre forskning på området.

## **1. Innledning**

Vitamin A-mangel er en global helseutfordring (1). I mer enn 120 land i verden er dette betraktet som et folkehelseproblem. Vitaminet er nødvendig for flere av kroppens funksjoner (2). Synsprosessen, immunforsvaret, normal fosterutvikling, reproduksjon, vekst og celledifferensiering er prosesser som er avhengig av vitaminet. Spesielt unge barn, gravide og ammende kvinner er utsatt for mangeltilstand. Mangel fører til redusert vekst hos barn, synstap, økt infeksjonsfare og dødelighet. Verdens helseorganisasjon (WHO) har anslått at 250 millioner barn i verden er utsatt for mangel på vitamin A, hvorav 500 000 mister synet hvert år som følge av mangel (1). I utviklingsland har 19 millioner kvinner lav vitamin A-status. Mangel er særlig utbredt i Afrika og Sørøst-Asia. I Afrika er vitamin A-mangel årsaken til 6 % av dødsfallene hos barn under 5 år, og 8 % i Sørøst-Asia (3).

Det er nødvendig å etablere tiltak for å redusere forekomsten av vitamin A-mangel (4). Mangel oppstår ved utilstrekkelig inntak over tid (2). Vitaminet finnes i animalske og vegetabiliske kilder i ulike former. Betakaroten er et provitamin som kan omdannes til vitamin A i kroppen og finnes i frukt og grønnsaker med sterk gul-oransje farge. Grunnet tradisjon, mangel på kunnskap og økonomiske begrensninger er fattige i utviklingsland utsatt for å utvikle mangel (4). Stor andel av energiinntaket kommer fra basismatvarer som kassava, ris og hvit mais. Disse matvarene inneholder ingen eller lave konsentrasjoner av betakaroten. Ved hjelp av ulike metoder har betakarotensyntese blitt etablert i disse matvarene. Det engelske ordet biofortification (BF) innebærer teknikker for å utvikle matvarer med forbedret næringsinnhold. Dette inkluderer bruk av konvensjonelle avlingsmetoder og moderne bioteknologi. Med BF kan man integrere nye eller øke konsentrasjonen av næringsstoffer i en matvare. Denne oppgaven undersøker hvorvidt BF-basismatvarer beriket med betakaroten kan bidra til å øke vitamin A-statusen i utviklingsland.

### **1.1 Bakgrunn**

#### **1.1.1 Vitamin A**

Vitamin A er samlebetegnelsen for retinol og lignende stoffer med tilsvarende biologisk effekt (2,5). Vitaminet er fettløselig og må tilføres via kosten da kroppen selv ikke evner å syntetisere næringsstoffet. Animalske og vegetabiliske matvarer inneholder ulike former for vitaminet. Fra animalske kilder finnes vitamin A preformert som retinol og retinylester, og

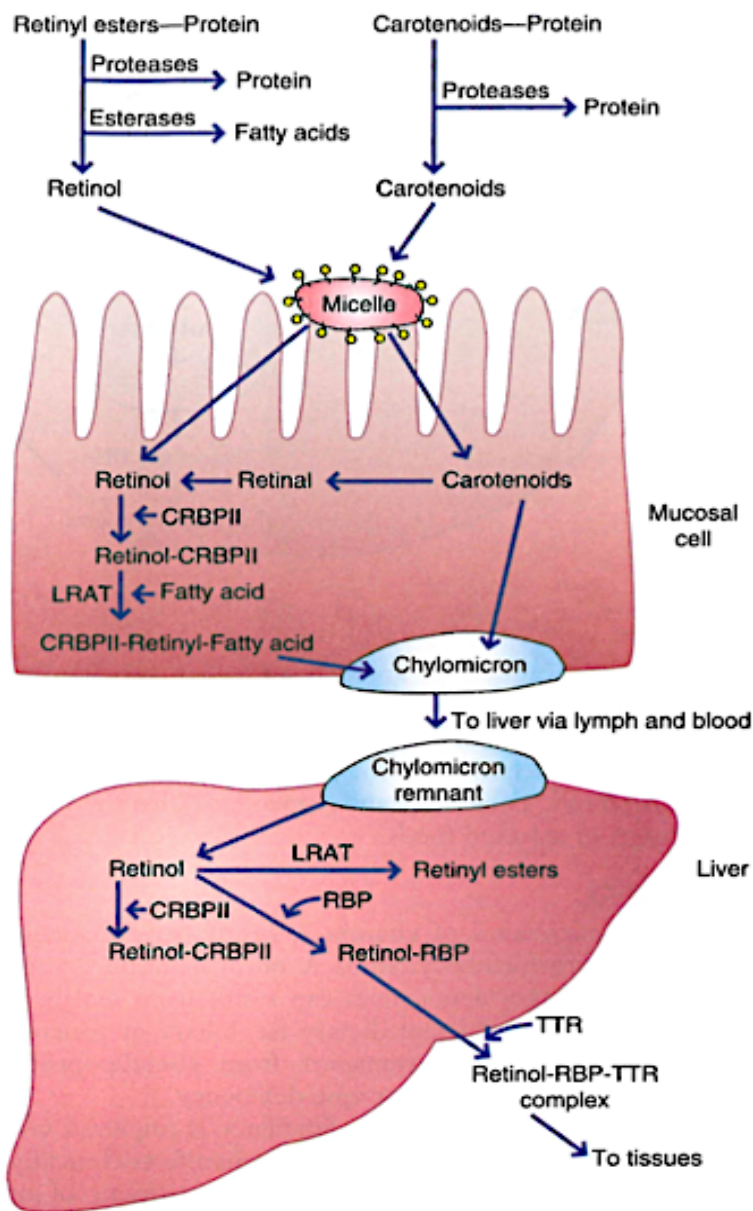
gode kilder er lever, melk, kjøtt og fet fisk. I planter finnes vitaminet i form av ulike karotenoider. Enkelte karotenoider har provitamin A-effekt som vil si at de kan omdannes til retinol i tarmens enterocytter. Retinol er den aktive formen for vitamin A. Gode kilder til karotenoider er frukt og grønnsaker med sterk gul, rød eller grønn farge.

### **1.1.2 Betakaroten og andre karotenoider**

Karotenoider må omdannes til retinol for å ha betydning på vitamin A-statusen (2, 6). Det finnes flere hundre karotenoider, og stadig flere blir identifisert. 40 - 50 forskjellige varianter finnes i maten vi spiser (6). Av disse utgjør seks karotenoider til sammen 70 % av det totale karotenoidinntaket til mennesker. De seks er lutein, zeaxanthin, lykopen, betacryptoxanin, alfakaroten og betakaroten. Betakaroten er det karotenoidet som i høyest grad kan omdannes til retinol. Absorpsjonen av betakaroten fra tarmen kan variere fra 5 - 50 % (2). I hvilken grad kroppen absorberer betakaroten fra maten kalles biotilgjengelighet og avhenger av flere komponenter. Opptaket avhenger av individets fordøyelse, ernæringsstatus og helsetilstand. Samtidig er måltidets fettinnhold, maten- og måltidets sammensetning, samt tilberedningsmetoden av betydning.

### **1.1.3 Metabolsk regulering av vitamin A**

Normal fordøyelse og absorpsjon av fett er nødvendig for opptak av retinoider og karotenoider (5). Retinylester blir omdannet til retinol i tarmlumen før absorpsjon. Retinol og karotenoider blir absorbert sammen med fett via miceller inn i enterocytene (figur 1). I enterocytene omdanner enzymet betakaroten-15,15-dioxygenase (BCMO1) noe betakaroten til retinol. Retinol bindes deretter til lange palmitatfettsyrer og danner retinylpalmitat. Videre pakkes substratene inn i kylomikroner. Kylomikronene skilles ut fra enterocytene og transporteres ut i blodet via lymfesystemet (6). Fra blodet blir kylomikronene fraktet til leveren hvor substratene blir tatt opp. Hovedlageret til vitamin A finnes i leveren som retinylpalmitat. Vitamin A er også lagret som retinylester i fettceller, nyrer og lunger. En frisk person med normal vitamin A-status vil ha et lager som dekker flere måneders forbruk (5). I leveren bindes retinol til retinolbindende protein (RBP) som blir skilt ut i blodet (2). Vitamin A skilles ut fra kroppen via urin, galle og feces.



Figur 1. Metabolismen til vitamin A (2).

### 1.1.4 Funksjon og mangel

Alle celler i kroppen er avhengig av vitamin A (2). Vitamin A-mangel rammer mennesker i alle aldre, men spesielt kvinner og barn er utsatt (figur 2). Funksjonene til vitaminet kan deles i to kategorier; synsprosessen og kroppens systemiske funksjoner. Under systemiske funksjoner inngår celledifferensiering, immunforsvaret, reproduksjon og vekst.

Nattblindhet er blant det første symptomet på vitamin A-mangel (2). Over 9.8 millioner kvinner i utviklingsland opplever nattblindhet under svangerskap (1). Rhodopsin er et stoff som er viktig for synets evne til å motta og registrere sanseintrykk (2). Mangel på vitamin A

fører til utilstrekkelig rhodopsinproduksjon som igjen fører til blindhet. I utviklingsland er vitamin A-mangel hovedårsaken til synstap hos barn. Øyesykdommen Xeroftalmi er utbredt i utviklingsland og rammer over fem millioner barn hvert år (1). Sykdommen fører til tap av slimproduserende celler som fører blant annet tørre øyne (6). Videre fører tilstanden til sår og etter hvert arrdannelse. Tilstanden kan reverseres dersom inntaket økes til et tilfredsstillende nivå tidlig i forløpet. Varig blindhet og død kan være utfallet av ubehandlet Xeroftalmi.

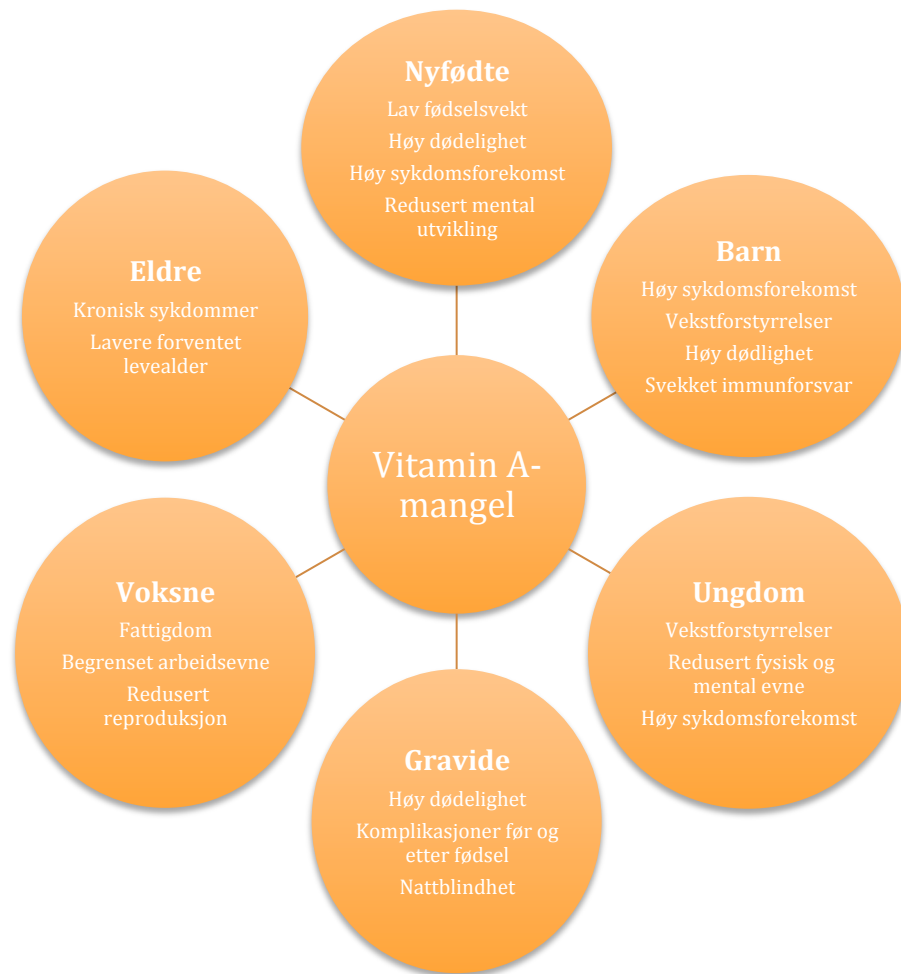
Vitamin A er nødvendig for normal cellevekst (2). Mangel hos mor under svangerskapet kan medføre forstyrrelser i fosterutviklingen og øker risikoen for spontanabort. Dersom normal cellevekst hemmes kan det føre til misdannelser i organer hos fosteret. Konsekvensene blir mer alvorlige om celleveksten hemmes tidlig i svangerskapet (6). Lav vitamin A-status hos mor kan medføre lav fødselsvekt og øker risikoen for dødelighet blant nyfødte (1).

Barn og unge med mangeltilstand er utsatt for vekstforstyrrelser (5). Lav høyde i forhold til alder og svekket mental utvikling er konsekvenser av lavt vitamin A-inntak (6). For voksne kan vitamin A-mangel gi nedsatt reproduksjonsevne. Den forventede levealderen er lavere for personer med mangeltilstand (7).

Et tilstrekkelig inntak av vitamin A er viktig for et optimalt immunforsvar (2, 6). Mangel fører til reduksjon i antall immunforsvarsceller. Vitaminet er viktig for celler som både oppdager og ødelegger virus. Samtidig er det nødvendig for reparasjon av celler.

Mennesker med mangeltilstand er mer utsatt for infeksjoner og er mindre motstandsdyktige ved smitte. Ved infeksjonssykdom svekkes immunforsvaret som igjen fører til et økt behov for vitamin A. Konsekvenser av langvarig mangel på vitamin A er knyttet til blodmangel, diaré sykdommer og høy risiko for luftveissykdommer, samt andre infeksjoner. Mangel fører derfor til flere infeksjonssykdommer, lengre sykdomsforløp og kan tilslutt medføre død.





Figur 2. Konsekvenser av vitamin A-mangel for forskjellige aldersgrupper (2, 7).

### 1.1.5 Anbefalt inntak

Det foreligger ikke anbefalinger for daglig inntak av karotenoider da det ikke klassifiseres som et essensielt næringsstoff (6). Derimot blir betakaroten og andre karotenoider vurdert som viktige kilder til vitamin A. Antall karotenoidmolekyler som kreves for å danne et retinolmolekyl betegnes som vitamin A-ekvivalensen (2, 6). Anbefalingene for vitamin A-inntak er gitt i Retinol Aktivitets Ekvivalenter (RAE) (tabell 1). 1 RAE tilsvarer aktiviteten av 1 µg retinol. Innholdet i forskjellige matvarer er målt og oppgitt som RAE (2).

1 RAE =

1 µg retinol

12 µg betakaroten

24 µg andre karotenoider

Tabell 1. Anbefalt daglig inntak av vitamin A (2, 8).

	Alder	Mengde RAE
<b>Barn</b>	1 - 2 år	300 RAE
	2 - 5 år	350 RAE
	6 - 9 år	400 RAE
<b>Kvinner</b>	10 - 13 år	600 RAE
	14 - >75 år	700 RAE
<b>Gravide</b>		800 RAE
<b>Ammende</b>		1.100 RAE
<b>Menn</b>	10 - 13 år	600 RAE
	14 - >75 år	900 RAE

Absorpsjonen av betakaroten varierer i ulike populasjoner (6). Genetiske variasjoner er ikke iberegnet anbefalingene for vitamin A-inntak.

### 1.1.6 Måle vitamin A-status

Det er flere begrensninger knyttet til måling av vitamin A-status (6). Det er ikke utarbeidet gode metoder som både gir presise målinger, er enkle å gjennomføre og i tillegg billige. Lav konsentrasjon av retinol og RBP i blodet indikerer vitamin A-mangel. S-retinol reguleres slik at det opprettholder et stabilt nivå i blodet ved normal vitamin A-status, og vil ikke påvirkes av inntaket. Det vil kun skje endring i s-retinol dersom lagret i leveren blir kraftig redusert til under 0.07 mmol/g (1). Derfor mener WHO at måling av s-retinol er en gunstig metode for å vurdere vitamin A-statusen på populasjonsnivå. Det er derimot ikke et godt måleverktøy på individnivå fordi vitamin A-statusen påvirkes ikke nødvendigvis av enkeltintervensjoner (6). Vitamin A-statusen kan vurderes ut ifra s-retinolkonsentrasjonen (tabell 2).

Tabell 2. Vurdering av vitamin A-status (6).

Vitamin A-status	s-retinol ( $\mu\text{mol/L}$ )
Mangel	< 0.35
Suboptimal	0.35 - 0.70
Optimal	>1.05 - 3.00
Forhøyet	Øvre grense >3
Toksisk	>3 og sirkulerende retinylester i fastende serum

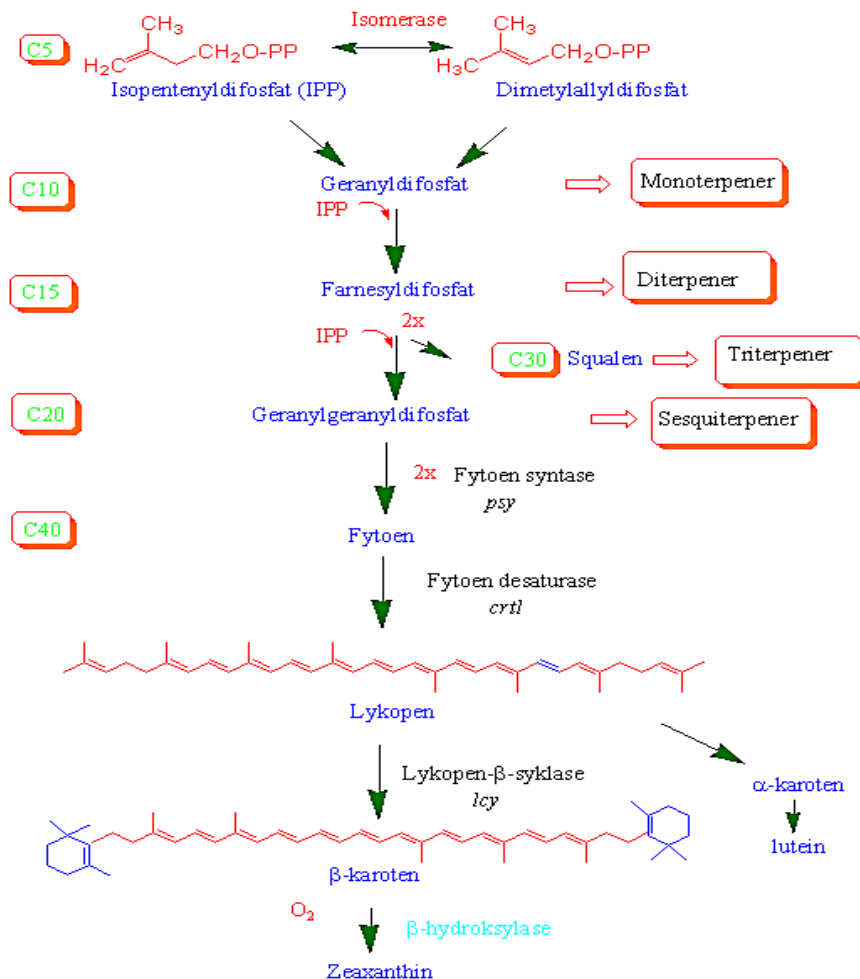
En prøve fra leverens totale retinol-lager (TBRs) anses som gullstandard for å estimere vitamin A-status ettersom leveren er hovedlageret til vitaminet (6). Denne metoden er kostbar og blir av den grunn begrenset brukt som målemetode i studier. Derimot har flere studier anvendt forskjellige isotoper for å måle endringer i TBRs etter en intervensjon, og anses å være en god målemetode (6, 9).

### 1.1.7 Biofortification

Det har blitt gjort forsøk på å bedre vitamin A-statusen til personer i utviklingsland (9). Tilskuddsprogrammer med preformert vitamin A har blitt gjennomført på barn, gravide og ammende. Enkelte land har beriket sukkeret med vitamin A som tiltak for å redusere forekomsten av mangel. Disse metodene er kostbare og når ikke nødvendigvis de menneskene som trenger det mest (7). Et alternativ for å nå et stort antall fattige som bor i rurale og isolerte områder i Afrika og Sør-Asia, er BF av basismatvarer. BF er teknikker som brukes for å øke næringsinnholdet i en plante. I dette tilfellet blir betakarotensyntese etablert eller forsterket i utvalgte basismatvarer (figur 3) (10). Det kan nå titalls millioner mennesker på en bærekraftig måte. En bærekraftig utvikling betyr at dagens behov blir møtt uten å ødelegge mulighetene for at kommende generasjoner skal få dekket sine behov (11). Det kan nå til landets mest sårbare mennesker, og tar utgangspunkt i hva fattige dyrker og spiser (7). BF er både kostnadseffektivt og kan deles for dyrking rundt i verden.

BF inkluderer både genmodifisering og konvensjonell planteavl (4). Ved konvensjonell avlingsmetode krysses planter for å oppnå ønskede egenskaper. For å avle frem planter med høyt innhold av betakaroten, krysses planter med betakaroten over flere generasjoner. Genmodifisering er en annen metode. Egenskaper fra en organisme blir overført til en annen. På den måten er det mulig å etablere betakarotensyntese i en plante som naturlig ikke har

denne egenskapen.



Figur 3. Biosyntese av betakaroten (12).

### 1.1.8 Betkarotenberiket ris

I enkelte befolkninger er ris den viktigste næringskilden og utgjør 80 % av det daglige energiinntaket (13). Vitamin A forekommer ikke naturlig i den spiselige delen av ris. For en person som spiser mye ris kan det føre til utilstrekkelig vitamin A-inntak over tid (14). 93 % av kvinner og barn i Bangladesh har et utilstrekkelig vitamin A-inntak grunnet høyt riskonsum (13). Det er ikke mulig å fremavle betakaroteninnholdig ris ved konvensjonelle avlingsmetoder (14). For å redusere forekomsten av vitamin A-mangel har det blitt utviklet en genmodifisert ristype som inneholder betakaroten. Målet er å tilby ristypen kostnadsfritt til fattige bønder, og at risen skal kunne dyrkes på lik linje som vanlig ris.

Endosperm er den innerste delen av riskornet og fungerer som et lagringsvev (15). Næringsstoffer som lagres i vevet er stivelse, protein og fett. Naturlig inneholder ikke risplanten enzymer som danner betakaroten (16). For å kunne danne betakaroten er risens endosperm avhengig av at gener for enzymene blir overført fra en annen organisme. Genene overføres via jordbakterien *Agrobacterium tumefaciens*. *Agrobacterium tumefaciens* har evnen til å overføre sitt arvemateriale til en plantecelle (17). Gener blir hentet fra ulike organismer og overført til risens endosperm (16). Enzymet *fytoen syntase (PSY)* er hentet fra påskelilje eller betakaroteninnholdig mais. *PSY* utgjør det første trinnet i betakarotensyntesen i endospermen (figur 3). To geranylgeranyl difosfat (GGDP) brukes som substrater for å danne et fytoen. Sammen med *PSY* blir enzymet *fytoen desaturase (crtI)* fra bakterien *Erwinia uredovora* integrert i endosperm. *CrtI* omdanner fytoen til lykopen. Lykopen omdannes deretter til betakaroten. Kjentegn for riskorn som inneholder betakaroten er at de har en gul farge, derav navnet Golden Rice (figur 4). Målet er å fremavle ristyper med høy konsentrasjon av betakaroten. Forskere har utviklet en Golden Rice-type som inneholder 37 µg/g tørr ris (14).



Figur 4. Golden Rice og hvit ris (18).

### 1.1.9 Betakarotenberiket kassava

Kassava er en dominerende næringskilde for mange mennesker i utviklingsland (19). Enkelte populasjoner i Afrika, Asia og store deler av Latin Amerika har et høyt kassavakonsum. Kassava er en rotgrønnsak som utgjør 50 % av det daglige energiinntaket til mer enn 200 millioner mennesker i Afrika sør for Sahara (20). I tillegg er rotgrønnsaken basismatvare til om lag 700 millioner mennesker verden rundt. Næringsmessig er kassava rik på stivelse, men fattig på proteiner og flere essensielle næringsstoffer (21). Planten inneholder giftstoffet cyanid. Riktig tilberedning er derfor nødvendig for å redusere nivåene av giftstoffer.

Matplanten er enkel å dyrke og godt egnet til avlinger i tørre områder (19). Planten er i tillegg økonomisk lønnsom å dyrke og er resistent for mange sykdommer.

De fleste kassavaplantar som dyrkes i Afrika har hvite røtter og mangler provitamin A (19). Mange befolkningsgrupper med høyt kassavakonsum, som i tillegg har fravær av andre gode kilder til vitamin A, er utsatt for mangel. Det finnes imidlertid en gul kassavavariant som inneholder betakaroten (7). Ved hjelp av konvensjonelle krysningsteknikker har det vært mulig å utvikle afrikanske kassavaplantar med betakaroteninnhold (22). Den frivillige organisasjonen HarvestPlus har jobbet med utvikling av kassavaplantar med høye betakarotenkonsentrasjoner gjennom kryssavling. BioCassava Plus er derimot et BF-program der genmodifisering er anvendt for å konstruere betakarotendannelse i kassavaroten.

Næringsverdien til kassava forbedres ved konvensjonelle avlinger og genmodifisering (23). Begge metodene har sine fordeler og begrensninger. Ved konvensjonelle avlingsmetoder forsterkes egenskapene ved å krysse planter med det samme genetiske arveanlegget. Avkom med ønskede egenskaper velges så for videre avlinger. Målet er å oppnå tilstrekkelig betakarotenkonsentrasjon i kassava for å møte det daglige behovet til barn og voksne. Målet er likt for BF-kassava som utvikles gjennom genmodifisering. Via *Agrobacterium tumefaciens*-metoden blir gener for enzymet *fytoen syntase* (*crtB*, bakterieutgaven av *PSY*) overført fra bakterien *Erwinia herbicolor* til kassavaroten (20). To GGDP fungerer som substrat for første trinn i betakarotensyntesen (figur 3). Biotilgjengeligheten til betakarotenrik kassava er lik for varianten fremstilt ved genmodifisering som for varianten fremavlet med konvensjonelle avlinger (10). Med biotilgjengeligheten menes den grad næringsstoffet blir absorbert fra tarmen (24). Det er oppnådd BF-kassava med betakarotenkonsentrasjon på 2.55 mg/100 g (10). BF-kassava med betakaroten har en gul farge og skiller seg fra den vanlige afrikanske varianten (figur 5) (25).



Figur 5. Kassava og BF-kassava (26)

### 1.1.10 Betakarotenberiket mais

For mer enn 200 millioner mennesker er mais en viktig næringskilde (27). Mais anses å være den tredje viktigste basismatvaren i verden, spesielt for mange områder i Afrika (28). Det finnes flere varianter av mais (29). Hvit mais mangler provitaminet betakaroten (28). Den tradisjonelle gule maisvarianten inneholder lave mengder betakaroten (30). I afrikanske land konsumeres først og fremst hvit mais (27). Dette gir grunnlag for BF av mais som tiltak mot vitamin A-mangel. På lik linje som kassava kan mais rik på betakaroten produseres gjennom konvensjonelle avlinger eller ved genmodifisering (30). Mais med høyt innhold av betakaroten har en dyp gul-oransje farge (figur 6) (27).

Genmodifiseringen av betakarotenrik mais er basert på samme prinsipp som Golden Rice (30). Endospermvevet i mais har mye fellestrekk med ris. Enzymene *crtB* og *crtI* som fører til betakarotendannelse er hentet fra bakterien *Erwinia herbicola*. I likhet med ris og kassava fungerer to GGDP som substrat for dannelsen av betakaroten (figur 3). HarvestPlus har utviklet BF-mais med betakarotenkonsentrasjon på 17-24  $\mu\text{g/g}$  (9). Det ble utviklet gjennom konvensjonell avling ved å krysse fem maislinjer med høyt betakaroteninnhold.



*Figur 6. Mais med forskjellig betakaroteninnhold (31).*

## **1.2 Problemstilling**

Vitamin A-mangel er et utbredt problem i utviklingsland. Mangel på vitaminet skyldes et ensidig plantebasert kosthold uten gode kilder til vitamin A. Det har derfor blitt anvendt BF-metoder for å øke betakaroteninnholdet i basismatvarene ris, kassava og mais. Formålet med oppgaven vurderer om BF-basismatvarer kan være et tiltak for øke vitamin A-statusen.

*Kan biofortifisering av basismatvarer med betakaroten bidra til økt vitamin A-status i utviklingsland?*

## **2. Metode**

### **2.1 Valg av metode**

Oppgaven ble gjennomført som en litteraturstudie. Bruk av andre metoder ville inkludert ressurskrevende forskning som ikke praktisk ville vært gjennomførbart med våre forutsetninger. I denne litteraturstudien ble aktuell faglitteratur benyttet for å besvare problemstillingen. Oppgaven ble bygget på fagteori og publiserte studier. I prosessen var det behov for systematisk innhenting av informasjon og strukturert bearbeiding av innsamlet materiale.

### **2.2 Litteratursøket**

Det ble foretatt et omfattende søk for å etablere kunnskap om valgt tema. Vitamin A-mangel er et utbredt problem i utviklingsland grunnet fattigdom og ensidig kost (4). Det var ønsket å se på studier som undersøkte om BF-matvarer kunne bidra til økt vitamin A-status hos personer i utviklingsland. Nyttig informasjon ble tilsendt via mail fra Bioteknologirådet og av



professor Peter Beyer, en av grunnleggerne bak Golden Rice-prinsippet. Relevant litteratur for å besvare problemstillingen ble innhentet ved systematisk søk via søkemotorene PubMed og Medline gjennom Ovid, samt Oria. Søket ble gjennomført med engelske søkeord. Dette gav et vidt resultat som måtte begrenses. Inklusjon- og eksklusjonskriterier ble deretter bestemt. Prosessen er dokumentert slik at det skal kunne etterfølges og gjentas (tabell 3).

Tabell 3. Søkestreng i Medline.

Kategorier	Søkeord	Antall treff
Endring av plantens egenskaper med BF	Biofortification/ or Plant Breeding/	577
	(Biofortifi* or Plant Breeding).tw.	2169
Vitamin A, karotenoider og betakaroten	Carotenoids/ or Beta carotene/ or Retinoids/ or Acitretin/ or Etretrate/ or Fenretinide/ or Isotretinoin/ or Retinaldehyde/ or Vitamin a/	52.627
	(Vitamin A or Beta carotene).tw.	32.309
<b>Sammenkobling av søkeordene</b>		<b>169</b>

### 2.3 Inklusjon- og eksklusjonskriterier

Matvarene som ble inkludert var basismatvarer for populasjoner i utviklingsland der forekomsten av vitamin A-mangel er høy. Studier som omhandlet BF av ris, kassava og mais med betakaroten ble inkludert. Videre ble studier som vurderte effekten av disse BF-basismatvarene gjennomført på mennesker, inkludert. Etersom søket gav begrenset med studier, ble alle studier som oppfylte kravene tatt med for å besvare problemstillingen. Studiedesign hvor deltakerne ble fulgt over tid der BF-matvarene var gitt ved flere anledninger var foretrukket. I tillegg var det ønskelig at forsøkene inkluderte et stort antall deltakere for valide resultater. Det var ønsket å se om tiltaket om inntak av matvarene førte til økt vitamin A-status hos mennesker i utviklingsland. Kun to studier oppfylte disse kravene. Det ble derfor inkludert studier gjennomført på frisk amerikanere for å se effekten av et enkeltinntak av BF-matvarer.

Studier som ikke oppfylte inklusjonskriteriene, ble ekskludert. Studier på betakarotennholdige planter som ikke ble ansett som basismatvare, ble utelukket fra oppgaven. BF av basismatvarer rettet mot andre næringsstoffer enn vitamin A var ikke relevant for oppgavens problemstilling. Vi begrenset samtidig oppgaven til betakaroten og ekskluderte andre karotenoider. Studier der det ble benyttet tilskudd i andre former enn BF-planter som tiltak, ble ikke tatt med. Alle forsøk gjort på dyr ble ekskludert da resultatene ikke kan direkte overføres til mennesker. Litteratursøket resulterte i seks studier som omhandlet vårt tema og kunne bidra til å besvare problemstillingen.

## **2.4 Kildekritikk**

Studiene har blitt publisert i anerkjente tidsskrifter i tidsrommet 2009 til 2016. Fire av seks inkluderte studier har blitt publisert i tidsskriftet American Journal of Clinical Nutrition. Resterende studier har blitt publisert i tidsskriftene British Journal Of Nutrition og Nutrition Research. Oppgaven ble basert på tilgjengelig og relevant informasjon.

## **2.5 Etisk vurdering**

I denne oppgaven ble litteraturen hentet fra publiserte artikler og studier der etiske hensyn allerede var vurdert, samt lærebøker og offentlige publikasjoner. I tillegg ble etiske retningslinjer i forhold til henvisning av referanser og innhenting av informasjon ivaretatt. Oppgaven har blitt skrevet med Vancouver-metoden og referansene ble ført etter denne formen. Informasjon som ble hentet har blitt kildehenvist fortløpende i teksten.

# **3. Resultat**

## **3.1 Biofortified yellow cassava and vitamin A status of Kenyan children: a randomized controlled trial**

Studien ble gjennomført som en randomisert kontrollert studie (RCT) av Talsma E F et al. (19). Formålet var å se effekten BF-kassava hadde på s-retinolkonsentrasjonen til skolebarn med suboptimal vitamin A-status i Kenya. Studien ble utført i 2012 og publisert i American Journal of Clinical Nutrition i 2016.

Barn fra tre barneskoler i Kibwezi i Kenya ble rekruttert til å delta i studien (19).

Helsetilstanden til 1257 barn i alderen fem til 13 år ble kartlagt og vurdert før inklusjon. Barn

syke av infeksjon eller annen sykdom de siste 14 dagene før studiestart ble ekskludert. Videre eksklusjon av forsøkspersoner ble gjort på bakgrunn av blodprøveverdier for RBP og s-retinol. Vitamin A-statusen ble evaluert ettersom studien ønsket å se effekten av tiltaket hos barn med mangel eller suboptimal status. 342 barn ble inkludert til studien der 335 barn fullførte. Ved studiestart hadde ¼ av barna vitamin A-mangel.

Studiedeltakerne spiste måltid med kassava seks dager i uken i 18.5 uker (19). Kassavaen ble tilberedt ved koking. Måltidet inneholdt i tillegg fett i form av olje. Deltakerne ble randomisert til tre intervensjonsgrupper (tabell 4). Måltidene ble servert på skolene og intervensjonsgruppene ble separert på ulike rom for å unngå bias. Ved hvert måltid ble barna observert for å forhindre deling av mat og søling. Mengden kassava hver studiedeltaker inntok ble rapportert etter hvert måltid.

*Tabell 4. Antall deltakere, intervensjonsgruppe, måltid og porsjonsstørrelse (19).*

Gruppe og antall	Måltid (Totalt vitamin A-innhold)	Porsjonsstørrelse
Kontroll n = 113	Hvit kassava og placebotilskudd (0 mg)	5-8 år: 325 g 9-13 år: 375 g
BF-kassava n = 109	BF-kassava og placebotilskudd (3.04 - 5.44 mg/g - omtrent 220 µg RAE)	5-8 år: 325 g 9-13 år: 375 g
Betakarotilskudd n = 113	Hvit kassava og betakarotilskudd (1.035 mg/g - omtrent 175 µg RAE)	5-8 år: 325 g 9-13 år: 375 g

Blodprøver ble tatt ved studiestart og slutt (19). Resultatene viste ingen signifikant forskjell (95 % KI 0.00, 0.07) i s-retinolkonsentrasjonen for gruppen med BF-kassava og gruppen med betakarotilskudd sammenlignet med kontrollgruppen (tabell 5). For gruppen med BF-kassava og gruppen med betakarotilskudd økte betakarotenkonsentrasjonen med henholdsvis 524% (95 KI 448%, 608%) og 166% (95 KI 134%, 202%). Denne økningen utgjorde signifikant forskjell. Det var ingen endringer i forekomsten av vitamin A-mangel for hver av de tre gruppene fra studiestart til slutt.

Tabell 5. Utfall av vitamin A-status for de tre forskjellige intervensjonsgruppene (19).

Outcome/intervention group	n	Estimate	Intervention effect	
			Crude <sup>2</sup> (95% CI)	Adjusted <sup>3</sup> (95% CI)
<b>Serum retinol concentration, <math>\mu\text{mol/L}</math></b>				
Control	113	0.77 + 0.01 <sup>4</sup>	Reference	Reference
Yellow cassava	109	0.81 $\pm$ 0.01	0.05 (0.01, 0.10)	0.04 (0.00, 0.07)
$\beta$ -carotene supplement	113	0.81 $\pm$ 0.01	0.05 (0.00, 0.09)	0.04 (0.00, 0.07)
<b>Prevalence of vitamin A deficiency,<sup>5</sup> n (%)</b>				
Control	113	34 (30.1)	Reference	NA
Yellow cassava	109	29 (26.6)	-3.5% (-15.1%, 8.3%)	NA
$\beta$ -carotene supplement	113	33 (29.2)	-0.9% (-14.9%, 9.1%)	NA
<b>Serum <math>\beta</math>-carotene concentration, <math>\mu\text{mol/L}</math></b>				
Control	113	0.42 <sup>6</sup>	Reference	Reference
Yellow cassava	109	0.94 <sup>6</sup>	537% (453%, 633%)	524% (448%, 608%)
$\beta$ -carotene supplement	112	0.65 <sup>6</sup>	164% (130%, 203%)	166% (134%, 202%)
<b>Serum retinol-binding protein concentration, <math>\mu\text{mol/L}</math></b>				
Control	112	0.62 $\pm$ 0.01	Reference	Reference
Yellow cassava	108	0.62 $\pm$ 0.01	0 (-0.04, 0.04)	0 (-0.04, 0.04)
$\beta$ -carotene supplement	113	0.65 $\pm$ 0.01	0.03 (-0.01, 0.07)	0.03 (-0.01, 0.07)

Fotnoter:

1 Intervensjonsgrupper ble inndelt via randomisering. NA, ikke angitt

2 Randomiseringen er strategisk justert for studiedesignet

3 Justeringer basert på bakgrunn av informasjonen for hver deltaker ved studiestart

4 Gjennomsnitt +/- SD

5 s-retinol < 0.7  $\mu\text{mol/L}$

Studien viste ingen signifikante økning i s-retinolkonsentrasjonen mellom gruppene (19). Derimot var det signifikant økning i betakarotenkonsentrasjonen. Det var ingen økning i vitamin A-status hos barn i Kenya ved inntak av BF-kassava.

### 3.2 Red palm oil-supplemented and biofortified cassava gari increase the carotenoid and retinyl palmitate concentrations of triacylglycerol-rich plasma in women

Studien ble utført som en dobbeltblindet randomisert overkrysningsstudie av Chenghai Z et al. (22). Hensikten var å undersøke om BF-kassava evnet å øke retinylpalmitat-konsentrasjonen i triglyseridene i blodet. Effekten av betakaroten fra BF-kassava og effekten til betakaroten fra rød palmeolje ble i tillegg sammenlignet. Studien ble gjennomført i USA og publisert av Nutrition Research i august 2015.

Friske amerikanske kvinner ble rekruttert til å delta i studien (22). Kvinner med ulike former for sykdom eller allergi for komponenter i intervensjonsmåltidene, som kassava eller rød palmeolje ble ekskludert fra studien. Videre eksklusjon var kvinner som brukte tilskudd eller

medisiner med innvirkende effekt på vitamin A-statusen. Totalt 12 friske kvinner deltok i studien der åtte fullførte.

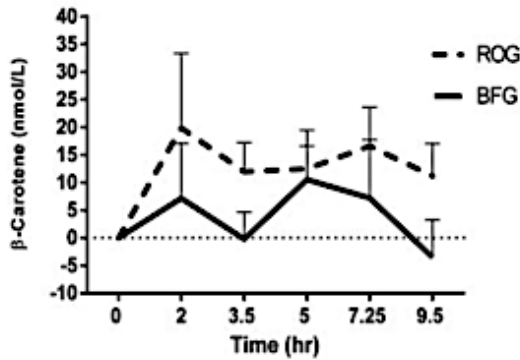
For å sammenligne egenskapene til BF-kassava ble det sammensatt tre ulike kassavamåltider hvor de alle inneholdt en kilde til vitamin A (22). Måltidene ble laget med tradisjonell afrikansk tilberedningsmetode kalt gari. Før hvert testmåltid var deltakerne på diett med lavt vitamin A-inntak. Deltakerne spiste totalt tre måltider gari gjennom forsøksperioden (tabell 6). Det var to uker mellom hvert kassavamåltid. Måltidene ble servert på forskningssenteret og spist under tilsyn. Tilskuddet ble gitt i en blå kapsel for å randomisere innholdet.

*Tabell 6. Måltidssammensetning, porsjonsstørrelse og betakaroteninnhold (22).*

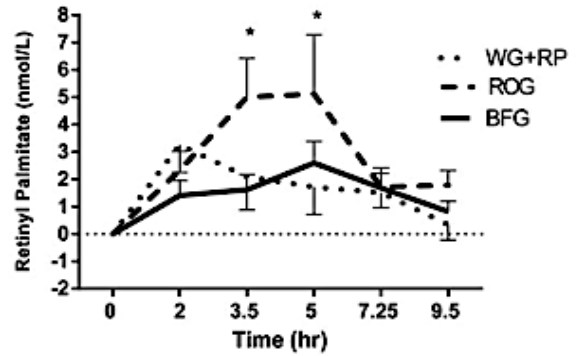
<b>Måltidssammensetning</b>	<b>Porsjonsstørrelse/g</b>	<b>Betakaroteninnhold</b>
BF-kassava (BFG)	225.9 g	1 mg
Hvit kassava med rød palmeolje (ROG)	205.6 g	1 mg
Hvit kassava med retinylpalmitat (WG-RP)	200 g	0 mg

Det ble tatt totalt seks blodprøver av hver deltaker i forbindelse med hvert måltid (22). Første blodprøve ble tatt fastende før hvert kassavamåltid og deretter 2, 3.5, 7.25 og 9.5 timer etter. Deltakerne inntok ikke annen mat før hver blodprøve var tatt for å unngå påvirkning fra andre matvarer.

Resultatene viser at mengden triglyserider i blodet økte innen to timer etter kassavamåltidene (22). Blodnivåene forble høye i tre timer før det videre sank. Konsentrasjonen av betakaroten og retinylpalmitat økte i blodet etter inntak av BFG og ROG (figur 7 og 8).

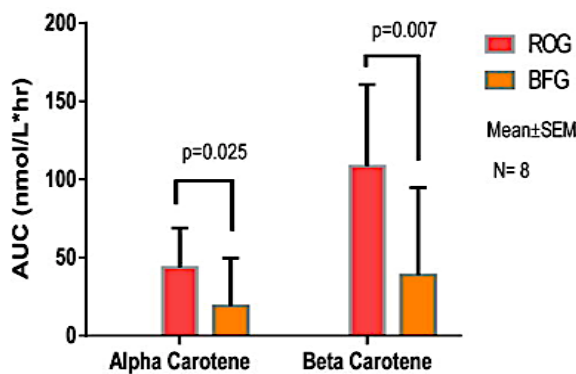


Figur 7. Økt betakarotenkonsentrasjon etter inntak av BFG og ROG (22).

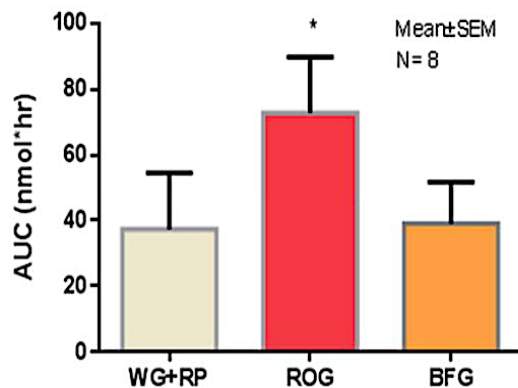


Figur 8. Økt retinylpalmitat-konsentrasjon etter inntak av de ulike måltider (22).

Resultatene ble beregnet med area-under-the-curve (AUC) (22). Metoden ble brukt for å beregne mengden betakaroten som ble absorbert fra tarmen. Resultatet viste økt konsentrasjon av betakaroten for begge intervensjonsgruppene (figur 9). Økningen var høyere for ROG enn for BFG ( $p = 0.007$  for betakaroten). Studien refererer til at økningen av retinylpalmitat var signifikant høyere ved studieslutt enn ved start for begge gruppene, men ingen  $p$ -verdi eller KI var oppgitt. Nivået av retinylpalmitat for BFG var tilsvarende WG-RP som fikk tilskudd med 0.3 mg ren retinylpalmitat (figur 10). ROG-gruppen hadde høyere retinylpalmitat-konsentrasjon enn de to andre gruppene ( $p = 0.019$ ).



Figur 9: AUC resultater for betakaroten etter inntak av ROG og BFG (22).



Figur 10: AUC for retinylpalmitat etter inntak av ROG, BFG og WG-RP (22).

Studien viste at måltidene BFG og ROG gav økte konsentrasjon av betakaroten- og retinylpalmitat i blodet hos deltakerne (22). Resultatene viste i tillegg at betakaroten ble

absorbert og at det effektivt ble omdannet til retinylpalmitat. Studien konkluderte med effektiv omdannelse fra betakaroten til retinol med en ekvivalens på 2.3:1 for ROG og 4.2:1 for BFG-gruppen.

### **3.3 Biofortified cassava increases $\beta$ -carotene and vitamin A concentrations in the TAG-rich plasma layer of American women**

La Frano M R et al. gjennomførte en randomisert overkrysningsstudie (25). Hensikten var å estimere effekten BF-kassava hadde på betakaroten- og vitamin A-konsentrasjonen i blodet hos kvinner. Studien undersøkte i tillegg fett sin innvirkning på betakarotenabsorpsjonen. Studien ble utført i USA og publisert av British Journal Of Nutrition i 2013.

Utvelgelsen av forsøkspersoner stilte krav til at kvinnene var friske og hadde normal kroppsvekt (25). Personer med sykdom, eller som brukte medisiner og tilskudd med betydning for vitamin A-statusen, ble utelukket fra forsøket. Det samme ble personer med allergi for kassava, peanøtt eller peanøttolje. Totalt ble 12 kvinner inkludert der 10 fullførte studien.

Hver studiedeltaker spiste til sammen tre kassavamåltider med forskjellig sammensetning (tabell 7) (25). Måltidene ble konsumert med to ukers mellomrom. Studien foregikk på et forsøkssenter der maten ble servert og spist under tilsyn. Måltidene bestod av kassavagrøt tilberedt etter standardisert oppskrift med et utgangspunkt på 100 g kassava.

*Tabell 7. Måltidssammensetning, betakaroteninnhold og mengde fett (25).*

Måltid	Betakaroteninnhold	Fettmengde
BF-kassava med 15 ml peanøtt- eller rapsolje (BFO)	2 mg	20 g
BF-kassava uten olje (BF)	2 mg	6 g
Hvit kassava med olje (WC-RP)	0.3 mg retinylpalmitat	20 g

Det ble til sammen tatt seks blodprøver av hver studiedeltaker (25). Den første prøven ble tatt 30 minutter før inntak av måltidet og deretter 2, 3.5, 7.25 og 9.5 timer etter. Deltakerne inntok ikke nytt måltid før den siste blodprøven var tatt.

AUC viste signifikante forskjeller i triglyserider i blodet etter inntak av måltidene (25). BFO-måltidet ( $p = 0.0002$ ) og WC-RP-måltidet ( $p = 0.0001$ ) var forskjellige fra BF-måltidet (tabell 8).

Tabell 8: AUC-resultatet for betakaroten og retinylpalmitat (25).

Variable	Biofortified cassava with oil		Biofortified cassava without oil		White cassava retinyl palmitate with oil	
	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
TAG (mmol $\times$ h/l)	6.65*	1.59	2.11	0.54	6.83*	1.36
$\beta$ -Carotene (normalised, nmol $\times$ h/l)	32.41†	20.91	21.45	13.18	0‡	
Retinyl palmitate (nmol $\times$ h/l)	86.93*	12.75	75.88*	11.56	48.38	9.25

Fotnoter

\* Gjennomsnittsverdien var signifikant forskjellig fra BF-måltidet.

† Gjennomsnittsverdien var signifikant forskjellig fra WC-RP

‡ Ikke angitt

Betakarotenkonsentrasjonen var høyere i blodet etter BFO-måltidet sammenlignet med WC-RP ( $p = 0.05$ ) (25). Effekten av tilsatt olje i maten var ikke signifikant forskjellig ( $p = 0.4$ ) ved sammenligning av BFO og BF. BF-måltidet ikke signifikant forskjellig fra WC-RP-måltidet ( $p = 0.16$ ). Retinylpalmitat-konsentrasjonen økte i alle gruppene. AUC viste at økningen av retinylpalmitat var signifikant høyere for BFO- og BF-måltidene enn for WC-RP ( $p = 0.02$  og  $0.05$ ). Både BFO og BF økte signifikant ( $p = 0.0001$  for begge), men det var ingen forskjell i økningen mellom de to måltidene ( $p = 0.35$ ).

Resultatene viste at ved inntak av BF-kassava økte konsentrasjonen av betakaroten og retinylpalmitat i blodet (25). Både betakaroten fra kassava i måltidene med og uten olje ble effektivt absorbert og omdannet til vitamin A. Vitamin A-ekvivalensen til BF-kassava med og uten olje var 4.2:1 og 4.5:1.

### 3.4 Golden Rice is an effective source of vitamin A

Studien ble gjennomført av Tang G et al. i USA (32). Formålet med studien var å vurdere den potensielle effekten Golden Rice kunne ha på vitamin A-status hos mennesker. American Journal of Clinical Nutrition publiserte studien i 2009.

Personer som brukte medisiner eller tilskudd med innvirkende effekt på vitamin A-statusen, ble ekskludert (32). I tillegg ble forsøkspersoner med sykdom eller annen helserelatert utfordring utelukket fra studien. Fem friske voksne amerikanere ble inkludert.



Studiedeltakerne var tre kvinner og to menn i alderen 41 - 70 år med god ernæring- og vitamin A-status.

Varighet på forsøket var 36 dager (32). Første studiedag fikk deltakerne en referansedose for å sammenligne effekten av Golden Rice med annen vitamin A-kilde. De fikk servert standardiserte måltider som inneholdt 200 g kokt hvit ris hver dag gjennom studieforløpet. På dag åtte erstattet Golden Rice delvis eller helt den hvite risen. Deltakerne fikk enten 130 g Golden Rice og 70 g hvit ris eller 200 g Golden Rice. Fullstendig erstatning med Golden Rice gav et betakaroteninnhold på 1.53 mg og delvis erstatning gav 0.99 mg. Risen ble kokt med 10 g smør.

Det ble brukt forskjellige isotoper for å sammenligne omdannelsen av betakaroten fra Golden Rice med en referansedose av retinylacetat (tabell 9) (32). Isotoper er variasjoner av et grunnstoff. Det vil si samme antall protoner, men ulikt antall nøytroner. Golden Rice ble merket med isotopet deuterium  $^2\text{H}$  og retinylacetat ble merket med  $^{13}\text{C}_{10}$ . Totalt ble 30 blodprøver tatt av hver deltaker fordelt på ulike dager i studieforløpet. På studiedag en og åtte ble det tatt blodprøver på ulike tidspunkt gjennom dagen.

Tabell 9. Deltakernes blodrespons etter inntak av referansedosen og Golden Rice (32).

Subject no.	GR $\beta$ -C	$^{13}\text{C}_{10}$ RAc	AUC [ $^2\text{H}_5$ ]retinol	AUC [ $^{13}\text{C}_{10}$ ]retinol	Retinol equivalent	Conversion factor	
						By weight	By mole
	mg	mg	$\mu\text{g} \cdot \text{d}$	$\mu\text{g} \cdot \text{d}$	mg		
1	0.99	1.01	19.4	67.5	0.25	4.0	2.1
2	1.53	1.01	38.8	57.9	0.94	2.6	1.4
3	0.99	0.43	74.3	53.9	0.51	1.9	1.0
4	0.99	1.01	34.4	124.2	0.24	4.1	2.2
5	1.53	1.01	32.8	119.9	0.24	6.4	3.4
Mean $\pm$ SD	1.21 $\pm$ 0.30	0.89 $\pm$ 0.26	39.9 $\pm$ 20.5	84.7 $\pm$ 34.5	0.36 $\pm$ 0.17	3.8 $\pm$ 1.7	2.0 $\pm$ 0.9

Fotnoter

GR  $\beta$ -c: Golden Rice betakaroten, RAc: retinylacetat, AUC: area under the curve

Målinger av betakaroten etter inntak av Golden Rice ble tatt på studiedag åtte og i følgende 25 dager (32). Måltidet som inneholdt 0.99 mg betakaroten gav mellom 0.24 – 0.51 mg retinol, og måltidet med betakaroteninnhold på 1.53 mg gav 0.24 - 0.94 mg retinol.

Nivåene fra blodprøvene ble beregnet med AUC (32). AUC for Golden Rice viste at retinolnivået var på 39.9 +/- 20.7  $\mu\text{g}$  per dag. AUC for referansedosen med retinylacetat viste et retinolnivå på 84.7 +/- 34.6  $\mu\text{g}/\text{dag}$ . Studien konkluderte med at betakaroten fra Golden Rice effektivt ble omdannet til retinol i kroppen med en gjennomsnittlig vitamin A-ekvivalensen på 3.8:1.

### 3.5 Vitamin A equivalence of the $\beta$ -carotene in $\beta$ -carotene–biofortified maize porridge consumed by women

Overkrysningsstudien gjennomført i USA av Shanshan L et al. hadde som hensikten å vurdere vitamin A-ekvivalensen til BF-mais hos kvinner (28). I 2010 ble studien publisert i American Journal of Clinical Nutrition.

Helse- og livsstilsfaktorer ble kartlagt ved intervju før inklusjon av forsøkspersonene (28). Personer med nylig eller nåværende bruk av vitamin A-tilskudd, historikk med spiserestriksjoner eller bruk av hormonelle prevensjonsmidler, ble ekskludert. Inklusjonskriteriene for studien var at deltakerne måtte ha god helse og sunne livsstilsvaner. Seks amerikanske ikke-røykende kvinner i alderen 18 - 30 år ble inkludert og fullførte studien.

Hver studiedeltaker spiste tre ulike porsjoner maisgrøt med to ukers mellomrom (tabell 10) (28). Måltidene med maisgrøt ble tilberedt og servert på forsøkssenteret og spist under tilsyn. Porsjonsstørrelsen var på 250 g og inneholdt 9 g peanøtt- eller solsikkeolje.

Tabell 10: Måltid, mengde og betakaroteninnhold i porsjonene (28).

Måltid	Type maisgrøt	Total betakaroten
1	BF-maisgrøt	527 $\mu$ g (0.98 $\mu$ mol)
2	Hvit maisgrøt tilsatt betakaroten	595 $\mu$ g (1.11 $\mu$ mol)
3	Hvit mais tilsatt retinylpalmitat (referansedose)	286 $\mu$ g (1.00 $\mu$ mol)

Fastende blodprøver ble tatt før inntak av første måltid og umiddelbart etter (28). Ytterligere blodprøver ble innsamlet 2, 3.5, 5, 7 og 9 timer etter inntaket.

Resultatet fra blodprøvene ble beregnet med AUC (tabell 11) (28). Basert på disse målingene referer studien til at vitamin A-ekvivalensen i gjennomsnitt er 6.48:1.

Tabell 11: Beregning med AUC av retinylpalmitat- og betakarotenkonsentrasjon i timene etter måltidene (28).

	Retinyl palmitate AUC values			$\beta$ -Carotene AUC values	
	White maize with $\beta$ -carotene reference dose	$\beta$ -Carotene-biofortified maize	White maize with vitamin A reference dose	White maize with $\beta$ -carotene reference dose	$\beta$ -Carotene-biofortified maize
Subject no.					
1	99.4 <sup>1</sup>	17.8 <sup>2</sup>	41.2 <sup>3</sup>	5.6 <sup>1</sup>	2.2 <sup>2</sup>
2	102.8	31.3	64.3	14.7	1.8
3	48.7	13.3	94.1	10.4	— <sup>4</sup>
4	85.6	25.6	76.7	31.5	11.1
5	36.2	26.1	95.7	16.4	7.6
6	112.8	42.1	109.7	12.3	2.8
Mean $\pm$ SD	80.9 $\pm$ 31.3	26.0 $\pm$ 10.2	80.3 $\pm$ 24.9	15.2 $\pm$ 8.8	4.3 $\pm$ 4.2

*Fotnoter*

1 Utregnet som nmol x h/l  $\mu$ mol betakaroten referansedose

2 Utregnet som nmol x h/l  $\mu$ mol trans-betakaroten-ekvivalens

3 Utregnet som nmol x h/l  $\mu$ mol vitamin A-referansedose

4 Kun spor av betakaroten ble funnet

### 3.6 Biofortified orange maize is as efficacious as a vitamin A supplement in Zambian children even in the presence of high liver reserves of vitamin A: a community-based, randomized placebo-controlled trial

Denne RCT-studien ble gjennomført av Gannon B et al. for å vurdere om inntak av BF-mais ville føre til endring i kroppens totale vitamin A-lager (TBRs) hos barn i Zambia (9). Studien ble utført i 2012 og publisert i American Journal of Clinical Nutrition i 2014.

Intervensjonen ble gjennomført i Nyimba-distriktet. Området har vist i undersøkelser å ha høy prevalens av suboptimal vitamin A-status (9). Barn ble ekskludert fra forsøket dersom de hadde deltatt i andre tiltaksprogram for å øke vitamin A-statusen de siste seks månedene før studiestart. Det var i tillegg krav om at barna var friske uten infeksjoner og andre sykdommer. Forsøkspersonene var normalvektige barn mellom fem og syv år. Til sammen ble 143 barn inkludert til å delta i studien. 22 av deltakerne (17 %) hadde suboptimal vitamin A-status basert på s-retinol ved start.

Studien foregikk over 90 dager (9). Deltakerne ble inndelt ved randomisering i tre intervensjonsgrupper (tabell 12). Måltidene ble laget etter standardisert oppskrift. Deltakerne fikk intervensjonsmåltider til frokost, mellommåltid og lunsj seks dager i uken. Frokosten ble servert i form av maisgrøt som inneholdt i gjennomsnitt 2.6  $\mu$ g/g betakaroten. Lunsj og middag ble servert som nshima, en rett bestående av maismel og vann. Måltidet inneholdt i gjennomsnitt 4.09  $\mu$ g/g betakaroten. Barna som ble servert BF-mais spiste i egne rom for å unngå deling og søling mellom studiegruppene. Matinntaket ble målt og rapportert.

Tabell 12: Intervensjonsgrupper og måltid (9).

Gruppe og antall deltakere	Måltid
Negativ kontroll (VA-) N=44	Hvit mais med placebotilskudd
Test gruppe (BF-mais) N=44	BF-mais med placebotilskudd
Positiv kontroll (VA +) N=45	Hvit mais med vitamin A-tilskudd

Isotopen  $^{13}\text{C}$ - RID-test ble brukt å måle TBRs før og etter intervensjonen (9). Det ble til sammen tatt fire blodprøver for å vurdere responsen av intervensjonen.

Resultatene ble basert på endringene i TBRs fra studiestart til slutt (tabell 13) (9). Det var ikke normalfordelte endringer i TBRs ( $p = <0.0001$ ). Gjennomsnittsendring i TBRs (95% KI) var for VA- på 13 (-19 – 44)  $\mu\text{mol}$ . For BF-mais ble det observert en endring på 84 (21 – 146)  $\mu\text{mol}$ , 98 (24 – 171)  $\mu\text{mol}$  for VA+. Ved beregningen fra ikke-parametriske tester var det ingen signifikant forskjell i VA+ og gruppen som konsumerte BF-mais ( $p = 0.34$ ). Begge gruppene var høyere enn VA- ( $p = 0.0034$ ).

Tabell 13: Endringene av TBRs og s-retinol ved studiestart og slutt (9).

	VA-	Orange	VA+	P value <sup>2</sup>
Total body reserves of retinol, <sup>3</sup> $\mu\text{mol}$				
Baseline <sup>4</sup>	686 (567, 805) <sup>5</sup> [44]	685 (590, 779) [44]	723 (630, 816) [45]	0.35
Endline <sup>4</sup>	665 (560, 769) <sup>b</sup> [44]	806 (664, 947) <sup>a</sup> [44]	811 (679, 944) <sup>a</sup> [45]	0.0040
Change <sup>4</sup>	13 (-19, 44) <sup>b</sup> [44]	84 (21, 146) <sup>a</sup> [44]	98 (24, 171) <sup>a</sup> [45]	0.0034
Liver retinol concentration, <sup>3</sup> $\mu\text{mol/g}$				
Baseline <sup>4</sup>	1.02 (0.83, 1.22) [44]	1.04 (0.94, 1.15) [44]	1.11 (0.97, 1.25) [45]	0.29
Endline <sup>4</sup>	0.96 (0.83, 1.10) <sup>b</sup> [44]	1.09 (0.90, 1.28) <sup>a</sup> [44]	1.17 (0.98, 1.35) <sup>a</sup> [45]	0.0042
Change <sup>4</sup>	0.04 ( 0.10, 0.02) <sup>b</sup> [44]	0.06 ( 0.07, 0.19) <sup>a</sup> [44]	0.11 (0.00, 0.22) <sup>a</sup> [45]	0.0055
Serum retinol concentration, <sup>6</sup> $\mu\text{mol/L}$				
Baseline	0.99 $\pm$ 0.29 [42] <sup>7</sup>	0.96 $\pm$ 0.27 [43]	0.97 $\pm$ 0.25 [43]	0.83
Endline <sup>4</sup>	0.97 (0.86, 1.09) [43]	0.94 (0.83, 1.06) [43]	0.97 (0.90, 1.05) [43]	0.39
Change	0.042 $\pm$ 0.26 [41]	0.065 $\pm$ 0.25 [43]	-0.030 $\pm$ 0.21 [43]	0.16
Prevalence of low serum retinol (% <0.7 $\mu\text{mol/L}$ ) <sup>8</sup>				
Baseline	16.7 [42]	16.3 [43]	18.6 [43]	0.97
Endline	7.0 [43]	4.7 [43]	14.0 [43]	0.33

#### Fotnoter

1 Resultatene er basert på analyser av deltakerne etter intervensjon

2 p-verdier

3 Studiestart resultatene er av de to første blodprøvene. Resultatene fra studieslutt er fra de to siste blodprøvene.

4 Indikerer normalfordelt resultater. P-verdien er beregnet fra ikke-parametriske tester

5 Medianen, 95% KI

6 Endringer fra studiestart til studieslutt

7 Gjennomsnittet +/- SD

8 Målinger gjennomført av den fjerde blodprøven

Resultatene viste en signifikant forskjell mellom gruppene som konsumerte VA- og BF-mais i TBRs (9). Derimot var det ingen signifikant endringene i s-retinol fra studiestart til slutt for de ulike for gruppene ( $p = 0.12$ ). Det var heller ingen signifikant forskjell mellom hver blodprøve ( $p = 0.82$ ).

## 4. Diskusjon

### 4.1 Oppsummering av hovedfunn

I denne oppgaven ble seks studier inkludert for å besvare problemstillingen. RCT-studien gjennomført av Talsma E F et al. resulterte i økt konsentrasjon av betakaroten i blodet etter inntak av BF-kassava (19). Det var ingen økning i s-retinol eller endring i forekomsten av vitamin A-mangel fra studiestart til slutt. Gannon B et al. fant ved sin RCT-studie at betakarotenkonsentrasjonen økte etter intervensjonen, men viste derimot ikke endringer i TBRs (9). Resultatene for studiene gjort av Chenghai Z et al. og La Frano M R et al. viste at betakaroten ble absorbert i blodet etter BF-måltider, og videre omdannet til retinylpalmitat (22, 25). Tang G et al. og Shanshan L et al. gjennomførte studier som resulterte i effektiv

absorpsjon av betakaroten og videre omdanning til retinol etter inntak av BF-måltidene (30, 32).

## **4.2 Betydningen av funn**

Basert på funnene i studiene har ikke BF-basismatvarer med vist å øke vitamin A-statusen til personer i utviklingsland. Derimot har betakaroten vist å effektivt bli absorbert fra tarmen både ved optimal og suboptimal vitamin A-status. Noen av studiene har vist at betakaroten kan omdannes til retinol, men disse studiene har ikke målt om BF-matvarene kan øke vitamin A-statusen. Intensjonen bak utviklingen av BF-basismatvarer med betakaroten er å minske symptomer på vitamin A-mangel i utviklingsland. Dette vil kunne ha betydning på individ- og samfunnsnivå.

### **4.2.1 Individnivå**

Livskvalitet hos mennesker er forbundet med muligheten enkeltindivider har til å oppleve tilfredshet i livet (33). Begrepet er knyttet til flere punkter. Muligheten enkeltindividet har til å arbeide og ha inntekt, ha sosiale relasjoner og god helsetilstand påvirker livskvaliteten. Mangel på vitamin A kan gi alvorlige konsekvenser på individnivå. Ved tap av synet blir livskvaliteten til personen svekket. For barn vil synstap hindre muligheten til fullverdig skolegang (34). Det vil påvirke lese- og skriveferdighetene, og kan resultere i analfabetisme (35).

Blindhet hos barn vil være en psykisk påkjenning (36). Det vil minske evnen til delta i lek og sosiale aktiviteter (34). En synsnedsettelse fører til mindre selvstendighet og barnet blir avhengig av hjelp på flere områder. Opplevelsen av å være selvstendig bidrar til et positivt selvbilde. Derfor vil et barn som mister synet oppleve mindre mestringsfølelse, som igjen påvirker den psykiske helsen (37). Synstap som følge av vitamin A-mangel vil kunne føre til depresjon og ensomhet, og reduserer muligheten til en fullverdig barndom. Synstap som følge av vitamin A-mangel kan reverseres dersom tilstanden behandles tidlig i forløpet (5). Barn kan derfor ha midlertidig synstap i oppveksten. Dersom synstapet har påvirket læringsevnen for enkeltindividet i oppveksten, kan det medføre konsekvenser i voksen alder til tross for at synet er tilbake. Manglende skrive- og leseferdigheter gjør det utfordrende å mestre enkelte arbeidsoppgaver og begrenser arbeidsmulighetene (35).

I Nigeria er det vist sammenheng mellom blindhet og fattigdom (36). En undersøkelse viste at blinde voksne har lavere inntekt enn voksne uten synstap. Det er grunn til å tro at blindhet fører til mer fattigdom. Blindhet hos voksne hindrer evnen til å fungere i arbeid og gir lav sosioøkonomisk status (38). Sosioøkonomisk status er betegnelsen for utdanning, inntekt og yrke. Mangel på inntekt vil føre til at de grunnleggende fysiske behovene som mat, klær og hus ikke blir dekket (39). Fattigdom reduserer i tillegg muligheten til behandling ved sykdom (36).

Ettersom vitamin A-mangel fører til at kvinner og barn mister livet hvert år, kan mangel på vitaminet knyttes til tung psykisk belastning for de etterlatte (40, 41). Å miste et barn eller en nærstående vil kunne føre til sterkt savn og langvarig sorg (41,42). Konsekvenser av sorg kan være søvnvansker, depresjon, angst og selvmordstanker. En undersøkelse fra Tanzania viser at mange barn i lavinntektsland har opplevd å miste en forelder (40). Barn som mister en eller begge sine foreldre har større sannsynligheten for å skilles fra nær familie. Mange lever i ustabile boforhold, blir plassert i institusjoner og får mindre tilgang på sosiale tjenester. Dette bidrar til at flere barn blir utsatt for barnearbeid og blir mishandlet. Dersom færre hadde mistet nærstående familie grunnet vitamin A-mangel, ville dette bidratt til å forebygge psykiske helseproblemer og følgende konsekvenser.

#### **4.2.2 Samfunnsnivå**

Ved å øke vitamin A-statusen på individnivå vil dette kunne overføres til samfunnsnivå. BF av basismatvarer vil være et mulig tiltak for å bedre den generelle folkehelsen i utviklingsland (7). En bedring av befolkningens vitamin A-status vil være en investering i den generelle folkehelsen, og vil kunne føre til en positiv fremgang på flere områder (43). Flere vil være arbeidsdyktige som igjen fører til økonomisk utvikling og høyere sosioøkonomisk status i landet. Videre vil en høyere sosioøkonomisk status bedre folkehelsen og skape mindre ulikheter. En bedre folkehelse vil fungere som et virkemiddel for å nå andre samfunns mål, som likestilling mellom kjønnene og mindre ulikheter i befolkningen (11). Analfabetisme er med på å hindre økonomisk, sosial og kulturell utvikling (35). Dersom stor andel av et lands befolkning er analfabet vil færre ta utdanning og være i jobb. Tiltak for å bedre vitamin A-statusen kan være en faktor som bidrar til utvikling i lavinntektsland.

BF vil være et bærekraftig tiltak for å bedre vitamin A-statusen i utsatte befolkninger (7, 11). Det vil møte behovet for vitamin A til nåværende befolkning og samtidig legge til rette for

behovene til neste generasjon. Fordi BF-matvarer vil kunne dyrkes på lik linje som de opprinnelige matplantene, vil det være lett for bønder å adoptere. For at et tiltak skal være samfunnsnyttig, er det ønsket å nå stor andel av befolkningen, også de mest utsatte. Med BF av basismatvarer har man muligheten til å nå mennesker som bor avsidesliggende til på en økonomisk måte. Frøene til plantene kan utveksles rundt i verden og kan dyrkes år etter år. BF har mulighet til å utgjøre en forskjell for alle samfunnsgrupper.

### **4.3 Styrker og svakheter**

For å besvare problemstillingen var det foretrukket studier med stort antall deltakere fra den utsatte befolkningene. Det var ønsket intervensjonsstudier der deltakere med suboptimal status ble fulgt over tid. Både Talsma E F et al. og Gannon B et al. gjennomførte RCT-studier der disse kriteriene ble oppfylt (9, 19). Dette anses som den beste metoden for å måle effekten av en intervensjon (5). Metoden minsker muligheten for bias og systematiske feil som kan oppstå gjennom studieførløpet. Begge studiene har brukt valide metoder for å måle vitamin A-statusen (6). Talsma E F et al. målte endringer i s-retinol og Gannon B et al. målte TBRs med isotoper fra blodprøver (9, 19). En annen styrke vil være at studiene er gjennomført i områder der stor andel av befolkningen har dårlig ernæringsstatus og er i risiko for suboptimal vitamin A-status. Blant eksklusjonskriteriene for studien gjennomført av Gannon B et al. var at deltakerne ikke kunne ha deltatt i tilskuddsprogrammer med vitamin A de siste seks månedene (9). Kun et fåtall av studiedeltakerne hadde suboptimal vitamin A-status, noe som var uventet. Dette kan trolig knyttes til at seks måneder var for kort tidsrom og at flere hadde bygget opp gode vitamin A-lagre. I området der studien ble gjennomført har også sukkeret blitt beriket med vitamin A, noe som kan ha påvirket statusen til deltakerne. Disse faktorene kan påvirke resultatet i studien.

Studien utført av Tang G et al. oppgir ikke studiedesign, men beskriver hvordan studien er gjennomført (32). Isotoper ble brukt for å sammenligne effekten av betakaroten fra Golden Rice med en vitamin A-referansedose. Isotoper er et godt verktøy for å estimere vitamin A-ekvivalensen. En svakhet med studien er at forsøket var gjennomført på få friske voksne i USA. Videre anses det som svakhet at forsøksmåltidet kun var gitt ved en anledning. Effekten Golden Rice har på vitamin A-statusen kan ikke vurderes ut ifra den umiddelbare responsen etter ett enkelt måltid. Derimot gir det en indikasjon på om betakaroten blir



absorbert og omdannet til retinol i tarmen. Dette er et sentralt moment for at betakaroten skal kunne ha innvirkning på vitamin A-statusen.

I likhet med studien til Tang G et al. var studiene gjennomført av Chenghai Z et al., La Frano M R et al. og Shanshan L et al. utført på få voksne amerikanske deltakere (22, 25, 28). Forsøkspersonene var friske og hadde god ernæringsstatus. Dette står i kontrast til den generelle helsetilstanden til mennesker i utviklingsland (1). I tillegg kan genetiske faktorer påvirke graden betakaroten omdannes til retinol (6). Fordi utvalgte deltakere ikke samsvarte med karakteristiske kjennetegn i utviklingsland kan ikke resultatene direkte overføres til målpopulasjonen. Studiene ble gjennomført som overkrysningsstudier der et BF-måltid ble vurdert opp mot to kontrollmåltider fra blodprøver. Dette gjør det mulig å vurdere om betakaroten fra BF-matvarene kan tas opp i kroppen og omdannes til retinol. Disse studiene legger ikke grunnlag for å vurdere hvorvidt vitamin A-statusen ble påvirket av BF-måltidene.

#### **4.4 Mengde betakaroten**

For at betakaroten skal utgjøre fysiologisk effekt i kroppen må BF-basismatvaren inneholde store nok mengder (4). 15 µg provitamin A per gram BF-mais er estimert til å dekke gjennomsnittsbehovet til barn ved inntak av 200 g mais per dag (9). Ved konvensjonelle avlingsmetoder har HarvestPlus utviklet BF-mais med betakarotenkonsentrasjon på 17 - 24 µg/g (4). Gjennom genmodifisering har man utviklet Golden Rice som inneholder 37 µg betakaroten per gram tørr ris (14). Inntak av én porsjon ris er ment til å dekke det daglige behovet for vitamin A hos en voksen person. Det gjenstår mye forskning før det kan tallfestes hvor mye betakaroten de ulike plantene bør inneholde per gram for å øke vitamin A-statusen (7). Det er derfor usikkert om måltidene i studiene inneholdt nok betakaroten for å kunne gi effekt. Ved siden av mengden betakaroten et måltid inneholder, har biotilgjengeligheten en avgjørende rolle for hvorvidt det kan påvirke vitamin A-statusen (4). Det er nødvendig med flere studier som ser på de ulike faktorene som påvirker biotilgjengeligheten for å vurdere mengden betakaroten BF-basismatvarer bør inneholde for å kunne øke vitamin A-statusen i utviklingsland.

#### **4.5 Biotilgjengelighet**

I våre studier ser vi at biotilgjengeligheten til betakaroten er variabel. Biotilgjengeligheten og vitamin A-ekvivalensen påvirkes av flere faktorer (6, 44). Individets helse- og

ernæringsstatus, samt genetiske variasjoner, kan avgjøre hvor godt kroppen absorberer betakaroten. Måltidets sammensetning og tilberedningsmetode har i tillegg innvirkning på biotilgjengeligheten.

#### **4.5.1 Absorpsjon og vitamin A-ekvivalens**

Absorpsjonen av betakaroten fra plantekilder varierer fra 5 % til 50 % hos mennesker (2). Vitamin A-ekvivalensen er antatt å være 12:1 for betakaroten fra planter og 24:1 for andre karotenoider. En oversiktsartikkel sammenlignet vitamin A-ekvivalensen fra flere studier (44). Artikkelen viste variasjon fra 3.8:1 til 28:1 for betakaroten fra ulike matvarer.

Grønne bladgrønnsaker har høyere ekvivalens grunnet kompleks oppbygging og varierer fra 10:1 til 28:1 (44). For Golden Rice ble ekvivalensen regnet å være 3.8:1 (32). Ekvivalensen for BF-kassava ligger i gjennomsnitt på 4.5:1 (25). BF-mais viste ha en noe høyere ekvivalens sammenlignet med de andre BF-matvarene, og ble berget å være 6.48:1 (28). Dette indikerer at betakaroten omdannes til retinol i høyere grad fra BF-matvarer enn fra andre planter. Dette er lovende for at BF-matvarer skal kunne bidra til økt vitamin A-status.

Resultatene i våre for studier viste at betakaroten ble absorbert fra BF-matvarene, men førte ikke til økt s-retinol i studiene som så på vitamin A-statusen. Tilsvarende resultater har blitt observert i studier der søtpotet rik på betakaroten er konsumert av kvinner i Bangladesh og hos sørafrikanske barn (19). Også her var det høye økninger i konsentrasjonen av betakaroten i blod, mens det var ingen signifikante forskjeller i s-retinolkonsentrasjonen. Andre studier der forsøkspersonene konsumerte frukt og grønnsaker rike på provitamin A viste derimot en økning i s-retinolkonsentrasjonen (44). Derimot har andre studier der frukt og grønnsaker med naturlig høyt innhold av betakaroten vist å gi økning i s-retinol hos barn, gravide og ammende kvinner.

Det er usikkert om omdannelsen fra betakaroten til retinol kan foregå i andre organer enn i tarmen (6). BCMO1 er enzymet som omdanner betakaroten til retinol i tarmens enterocytter. BCMO1 er genetisk styrt og kan medføre individuelle variasjoner for omdannelsesevnen. Studier har vist at enzymet uttrykkes i andre celletyper, blant annet leverceller. Det gir mulighet for at annet vev evner å ta opp sirkulerende betakaroten fra blodet og deretter omdanne til vitamin A ved behov. Disse faktorene vil kunne påvirke betydningen av BF-matvarer for utsatte populasjoner.

#### **4.5.2 Tilberedning**

Biotilgjengeligheten og mengden betakaroten i en matvare påvirkes av hvordan maten blir tilberedt før den inntas (44). Måltidene i studiene er tilberedt på tradisjonelt vis rettet mot målpopulasjonen. Risen ble servert kokt (32). Kassavaen ble enten kokt eller tilberedt som en grøt, kalt gari, som er mye spist i afrikanske og sør-amerikanske land (19, 22, 25). Maisen ble laget til en maisgrøt eller malt til maismel og deretter blandet med vann (9, 28). Fordi maten er tilberedt på tradisjonelle måter vil det være lettere å overføre resultatene til utviklingsland.

I studien gjort av La Frano et al. ble det opplyst at betakarotenkonsentrasjonen i kassavamåltidet ble redusert med 4 % etter varmebehandling (25). Konsentrasjonen av betakaroten minsket ved tilberedning, men i ubetydelig små mengder. Derimot økte biotilgjengeligheten av karotenoider fordi matvaren ble oppkuttet og varmebehandlet. Plantens cellevegger blir ødelagt ved bearbeiding og karotenoidene brytes fra en kompleks sammensetning i planten (6). For kassava er det nødvendig med lang tilberedningsprosess for at giftstoffene i planten skal reduseres.

#### **4.5.3 Betydningen av fett**

For å absorbere vitamin A er kroppen avhengig av fett (2). I tarmen blir vitamin A absorbert gjennom fettabsorpsjonen via miceller. Omdannelsen av betakaroten til retinol blir derimot ikke påvirket av mengde fett. De ulike sammensatte måltidene i våre studier inneholdt varierende mengde og type fett. I studien utført av Chenghai Z et al. ble fett sin effekten på absorpsjonen undersøkt (22). Studien sammenlignet et måltid bestående av hvit kassava med tilskudd av retinylpalmitat, kassava med rød palmeolje og BF-kassava uten fettkilde. To av måltidene inneholdt samme mengde betakaroten fra ulike kilder. Betakaroten fra olje gav høyere absorpsjon enn BF-kassava.

Måltider med BF-kassava og ulike fettmengder ble undersøkt i studien til La Frano M R et al. (25). Studien sammenlignet et måltid som inneholdt 20 g fett med et måltid på 6 g fett. Måltidet med et høyere fettinnhold førte til mer effektiv absorpsjon av betakaroten. Dette samsvarer med lignende forsøk. Mye tyder på at mengden fett i måltidet påvirker opptaket av betakaroten. En studie undersøkte variasjonen i opptaket av karotenoider fra rå salat i måltider med ulike typer dressinger (45). Fettinnhold i de ulike dressingene var; 0 g, 6 g og

28 g. Det ble observert bedre absorpsjon av karotenoider fra måltidene med høyt fettinnhold. Fra 6 g og høyere fettinnholdet førte dette til optimal absorpsjon. Det er likevel usikkert hvor små mengder som er nødvendig for å bedre opptaket av betakaroten fra BF-matvarer.

Selv for måltidene med lavt fettinnhold ble betakaroten absorbert. De forskjellige måltidene inneholdt noe fett, men ikke alle studiene oppga mengde per porsjon. Det er usikkert hvor mye fett BF-matvarene trenger for at betakaroten skal bli optimalt absorbert. Områder som ikke har tilgang til fett vil muligens ikke ha den samme effekten av BF-matvarer som områder med fettkilder.

#### **4.5.4 Helse- og ernæringsstatus**

Helse- og ernæringsstatus har innvirkning på kroppens evne til å omdanne betakaroten til retinol (44). Fire av de presenterte studiene er gjort på friske velernærte personer med optimal vitamin A-status. Studier gjort på dyr antyder at mangel på makronæringsstoffet protein og mikronæringsstoffene jern og sink vil kunne gi redusert vitamin A-ekvivalens (19).

Utfordringen dette medfører er at mangel på vitamin A ofte eksisterer sammen med mangel på andre viktige næringsstoffer. Hos rotter har man sett at mangel på jern påvirker lagringsevnen av retinol i leveren og gir lav plasmakonsentrasjonen. En reduksjon i betakarotenopptaket ble observert hos rotter med sinkmangel. Ettersom studiene er gjort på dyr kan ikke resultatet overføres til mennesker, men det gir en indikasjon på en mulig sammenheng. Mangel på sink har blitt foreslått som en årsak til at betakaroten ikke har blitt omdannet til vitamin A i studien gjort på kenyanske barn. Proteinmangel kan føre til forstyrrelser i produksjonen av kylomikroner, lipoprotein og RBP (2). Dannelsen av RBP er avhengig av tilstrekkelig protein, og proteinmangel kan derfor påvirke s-retinolkonsentrasjonen (6). Mye tyder på at det kan være nødvendig å samtidig behandle mangel på protein og andre næringsstoffer i behandling av personer med lav vitamin A-status.

Vitamin A-mangel reduserer immunforsvaret og øker risikoen for infeksjonen (6). Diaré og andre sykdomssymptomer kan påvirke absorpsjonen og vitamin A-ekvivalenten til betakaroten. Kroppen vil i tillegg ha økt behov for vitaminet ved sykdom. Våre studier gjort på friske velernærte personer og disse resultatene kan ikke relateres til en utviklingsgruppen fordi de ikke har samme forutsetning til å påvirke status.

## 4.6 Finnes lite forskning

Det er gjort et forsøk på å besvare problemstillingen på bakgrunn av eksisterende studier og litteratur. 90 % av investeringene rettet mot helserelatert forskning blir prioritert til helseproblemer som angår mennesker i industriland (46). Kun 10 % blir brukt til forskning i utviklingsland. Dette kan være en faktor som har ført til minimalt med forskning på dette tema.

BF er alternative metoder der man strategisk produserer matprodukter med en høyere næringsverdi (47). Spesielt utvikling av mat ved bruk av genmodifisering møter motstand. Det er flere år siden prinsippet om å danne betakarotensyntese i risens endosperm ble ferdigutviklet (14). Golden Rice er likevel ikke godkjent for dyrking. Det tar langt flere år å få godkjent en genmodifisert plante enn for planter fremavlet ved konvensjonell avling. Det har ikke vært mulig å sende frø fritt til laboratorier i utviklingsland da det stilles strenge krav til utveksling av genmodifiserte plantefrø over landegrensene. Imidlertid har det blitt godkjent feltforsøk av genmodifisert ris i enkelte land i Asia.

Det er begrenset med forskning som ser på effekten til Golden Rice på vitamin A-statusen. Forsøket der Tang G et al. undersøkte risens potensiale, ble publisert for åtte år siden (32). Tang G et al. gjennomførte en ny studie på 68 kinesiske barn som ble publisert i *American Journal of Clinical Nutrition* i 2012, men ble tilbaketrasket av etiske grunner (48). Miljøorganisasjonen Greenpeace er blant virksomheter som jobber imot genmodifisering (49). Udokumenterte antakelser er med på å spre frykt (50). Propaganda spres gjennom redigerte bilder der planter får tilført ukjente substrater via sprøyte. I tillegg blir ikke-vitenskapelig informasjon om at genmodifiserte planter fører til sykdom som kreft, autisme og tidlig død, spredt. Debatten rundt genmodifiserte planter omhandler mer enn forskning og trygghet rundt teknologien. Planter som Golden Rice må vurderes basert på solid forskning, og ikke antakelser (14). Det er nødvendig å evaluere fordeler opp mot ulemper for forbrukeren, bonden og den generelle befolkning. Mulige miljøtrusler bør også tas i betraktning.

Ettersom risens endosperm ikke inneholder enzymer som kan danne betakaroten naturlig, er det nødvendig med genmodifisering for å oppnå ønskede egenskaper (4). For kassava og mais kan både genmodifisering og konvensjonell avlsmetode benyttes. Forskere har jobbet

målrettet i flere år for å forbedre den ernæringsmessige kvaliteten til kassava. En utfordring med konvensjonelle avlinger kan være lav genetisk variasjon, noe som kan føre til innavlsdepresjon (23). Typisk ved innavlsdepresjon er redusert fruktbarhet og levedyktighet (51). Der genetisk variasjon er en utfordring kan genmodifisering vurderes som et levedyktig alternativ for å etablere betakarotensyntese i planter (23).

Planteoppdretterne ved HarvestPlus har fremavlet tilstrekkelig med genetisk variasjon i kassava og mais som inneholder betakaroten (4). Det gir derfor et potensielt utgangspunkt for å avle frem levedyktige matplanter med høy betakarotekonsentrasjon. I samarbeid med bønder tester HarvestPlus BF-plantene i aktuelle områder (7). Det blir samtidig gjort studier som sikrer at nye avlinger har tilstrekkelig mengde betakaroten for å kunne forbedre vitamin A-statusen. Likt som BF-matvarer utviklet gjennom genmodifisering, stilles det krav fra bøndene for å adoptere planter fremavlet ved konvensjonell avl (4). Bøndene krever inntekt- og matsikkerhet, og at eventuelle risikofaktorer er vurdert opp mot næringsverdien. Ved siden av å jobbe for at bøndene skal dyrke næringsrik mat, arbeider HarvestPlus for at forbrukerne skal ta i bruk BF-plantene. Det er samarbeid med lokale organisasjoner og lokalsamfunn for å gi forbrukerne kunnskap om funksjonen til betakaroten. Konvensjonell planteavl møter ikke den samme motstanden som genmodifisert mat. Derimot tar konvensjonell planteavl tid og det kan gå alt fra syv til 20 år for å utvikle planter med nye ønskede egenskaper (52). Fra 2003 til 2008 var første fase for HarvestPlus hvor det ble bevist at prinsippet med BF fungerte (53). Fase to ble den første gruppen BF-planter avlet frem og godkjent for å bidra i forsøk på mennesker, og gikk fra 2009 til 2013. I fase tre bli det fokusert på å øke avlingene og fremme engasjement rundt planten som tiltak mot vitamin A-mangel.

Studiene som er inkludert i oppgaven er den informasjonen som eksisterer på området. At alle studier er publisert og gjennomført i nyere tid, betyr at det er nytt fokusområde. Vi har hatt begrenset materiale å vurdere opp mot problemstillingen. Det er nærliggende at det vil være mer forskningsbasert informasjon i fremtiden. Det er flere studier som er igangsatt. Prospektive studier er kostbare og ressurskrevende i tillegg til at det tar tid å gjennomføre (5). Det er behov for mer forskning for å kunne vurdere om BF-basismatvarer med betakaroten kan bidra til økt vitamin A-statusen i utviklingsland.

## **4.7 Behov for videre forskning**

På bakgrunn av hvor utbredt vitamin A-mangel er i utviklingsland og hvor store konsekvenser dette kan medføre, er det behov for effektive tiltak. Før BF med betakaroten kan ha betydning for personer i utviklingsland, er det flere elementer som må undersøkes. Det er behov for videre forskning for å utvikle stabil betakarotensyntesen i de ulike BF-matvarene og for å sikre at plantene inneholder tilstrekkelig mengde betakaroten. For at Golden Rice skal bli tilgjengelig for bønder og forbrukerne, er det flere faktorer som avgjør (54). Det må utvikles betakarotensyntese i risvarianter som egner seg til dyrking i landene til ulike målgrupper og myndighetene må godkjenne produktet. I tillegg må studier resultere i at Golden Rice forbedrer vitamin A-statusen hos mennesker.

Det er nødvendig med flere prospektive studier som vurderer effekten til BF-basismatvarer med betakaroten. Det vil være behov for studier der mennesker i utviklingsland med suboptimal vitamin A-status følges opp over tid. Lengre omfattende studier som ser på utfall av mangelsymptomer vil være en gunstig metode for å måle effekten av tiltaket. De ulike faktorene som påvirker biotilgjengeligheten må tas i betraktning ved videre forskning.

## **5. Konklusjon**

Kan biofortification av basismatvarer med betakaroten bidra til økt vitamin A-status i utviklingsland?

Basert på funnene i studiene har ikke BF-basismatvarer med betakaroten vist å øke vitamin A-statusen til personer i utviklingsland. Derimot har studiene vist at betakaroten blir absorbert fra tarmen. I tillegg har enkelte studier vist at betakaroten kan omdannes til retinol. Dette legger grunnlag for videre forskning på området. Det er nødvendig med flere studier for å vurdere om BF-basismatvarer med betakaroten vil være et effektivt tiltak for å bidra til økt vitamin A-status for utsatte populasjoner.

## Referanseliste

1. World Health Organization. WHO | Micronutrient deficiencies [Internett]. World Health Organization. 2017 [sitert 2. februar 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.who.int/nutrition/topics/vad/en/>
2. Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL. Krause's food & the nutrition care process. 13th ed. St. Louis, Mo: Elsevier Saunders; 2012. 1227 s.
3. WHO. Global Health Risks - Mortality and burden of disease attributable to selected major risks [Internett]. Geneva; 2009 [sitert 26. april 2017]. Tilgjengelig på: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GlobalHealthRisks\\_report\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf)
4. Nestel P et al. Biofortification of staple food crops. J Nutr. april 2006;136(4):1064–7.
5. Drevon CA, Blomhoff R. Mat og medisin: lærebok i generell og klinisk ernæring. 6. utg. Kristiansand: Cappelen Damm Høyskoleforl.; 2012. 544 s.
6. Ross CA. Modern nutrition in health and disease. 11th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 1616s.
7. HarvestPlus. Biofortification: The Nutrition Revolution Is Now | HarvestPlus [Internett]. [sitert 26. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.harvestplus.org/biofortification-nutrition-revolution-now>
8. Helsedirektoratet. Anbefalinger om kosthold, ernæring og fysisk aktivitet [Internett]. [sitert 20. april 2017]. IS-2170. Tilgjengelig på: <https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/anbefalinger-om-kosthold-ernering-og-fysisk-aktivitet>
9. Gannon B et al. Biofortified orange maize is as efficacious as a vitamin A supplement in Zambian children even in the presence of high liver reserves of vitamin A: a community-based, randomized placebo-controlled trial. Am J Clin Nutr. desember 2014;100(6):1541–50.
10. Saltzman A et al. Biofortification: Progress toward a more nourishing future. Glob Food Secur. mars 2013;2(1):9–17.
11. Unites Nations Association Of Norway. Hva er utvikling? [Internett]. FN-sambandet. [sitert 26. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.fn.no/Tema/Fattigdom/Hva-er-utvikling>
12. Aarnes H. Plantemolekylærbiologi - Institutt for biovitenskap [Internett]. 2011 [sitert 26. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.mn.uio.no/ibv/tjenester/kunnskap/plantefys/genetikk/mat.html>
13. Moura FFD et al. Biofortified  $\beta$ -carotene rice improves vitamin A intake and reduces the prevalence of inadequacy among women and young children in a simulated analysis in



- Bangladesh, Indonesia, and the Philippines. *Am J Clin Nutr.* 10. august 2016;104(3):769–75.
14. Thorstensen T. Golden Rice - lang vei mot godkjenning. *GENialt.* mars 2011;(1/2011):24.
  15. UiO: Institutt for biovitenskap. Endosperm - Institutt for biovitenskap [Internett]. 2011 [sitert 20. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.mn.uio.no/ibv/tjenester/kunnskap/plantefys/leksikon/e/endosperm.html>
  16. Beyer P et al. Golden Rice: introducing the beta-carotene biosynthesis pathway into rice endosperm by genetic engineering to defeat vitamin A deficiency. *J Nutr.* mars 2002;132(3):506S–510S.
  17. Meza TJ. Hvordan genmodifisere en plante? *Bioteknologirådet.* Desember 2008;(4/2008):24.
  18. Photos I. Golden Rice grain compared to white rice [Internett]. 2011 [sitert 26. april 2017]. Tilgjengelig på: <https://www.flickr.com/photos/ricephotos/5516191737/>
  19. Talsma EF et al. Biofortified yellow cassava and vitamin A status of Kenyan children: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* januar 2016;103(1):258–67.
  20. Telengech PK et al Gene expression of beta carotene genes in transgenic biofortified cassava. *3 Biotech.* august 2015;5(4):465–72.
  21. El-Sharkawy MA. Cassava biology and physiology. *Plant Mol Biol.* november 2004;56(4):481–501.
  22. Zhu C et al. Red palm oil-supplemented and biofortified cassava gari increase the carotenoid and retinyl palmitate concentrations of triacylglycerol-rich plasma in women. *Nutr Res N Y N.* november 2015;35(11):965–74.
  23. Adenle AA et al Developing GM super cassava for improved health and food security: future challenges in Africa. *Agric Food Secur.* 2012;1:11.
  24. Bjørneboe G-E. Biotilgjengelighet. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2017 [sitert 26. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://sml.snl.no/biotilgjengelighet>
  25. La Frano MR et al. Biofortified cassava increases  $\beta$ -carotene and vitamin A concentrations in the TAG-rich plasma layer of American women. *Br J Nutr.* 28. juli 2013;110(2):310–20.
  26. HarvestPlus: Vitamin A Cassava Dissemination Officially Launched in Nigeria [Internett]. [sitert 26. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.harvestplus.org/knowledge-market/in-the-news/vitamin-cassava-dissemination-officially-launched-nigeria>
  27. Nuss ET et al. Comparative intake of white- versus orange-colored maize by Zambian children in the context of promotion of biofortified maize. *Food Nutr Bull.* mars

2012;33(1):63–71.

28. Li S et al. Vitamin A equivalence of the  $\beta$ -carotene in  $\beta$ -carotene-biofortified maize porridge consumed by women. *Am J Clin Nutr.* november 2010;92(5):1105–12.
29. Store norske leksikon: Mais [Internett]. 2015 [sitert 20. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://snl.no/mais>
30. Aluru M et al Generation of transgenic maize with enhanced provitamin A content. *J Exp Bot.* oktober 2008;59(13):3551–62.
31. Purdue Agriculture: The Power of Orange [Internett]. [sitert 26. april 2017]. Tilgjengelig på: <https://ag.purdue.edu/agricultures/Pages/Spring2015/08-OrangeCorn.aspx#.WQD3ToXITcM>
32. Tang G et al. Golden Rice is an effective source of vitamin A. *Am J Clin Nutr.* juni 2009;89(6):1776–83.
33. Barstad A. Livskvalitet. I: Store norske leksikon [Internett]. 2015 [sitert 26. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://snl.no/livskvalitet>
34. Sansetap: Aktiviteter i dagliglivet [Internett]. [sitert 26. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.sansetap.no/voksne-syn/deltakelse/adl/>
35. Welle-Strand A et al. Analfabetisme. I: Store norske leksikon [Internett]. 2014 [sitert 26. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://snl.no/analfabetisme>
36. Tafida A et al Poverty and Blindness in Nigeria: Results from the National Survey of Blindness and Visual Impairment. *Ophthalmic Epidemiol.* 2015;22(5):333–41.
37. Skre I et al. Mestrin hos ungdom: Validering av en norsk oversettelse av Adolescent Coping Orientation for Problem Experience. 2007;44(3):236–47.
38. Skirbekk S. Sosial ulikhet. I: Store norske leksikon [Internett]. 2015 [sitert 26. april 2017]. Tilgjengelig på: [http://snl.no/sosial\\_ulikhet](http://snl.no/sosial_ulikhet)
39. FN-sambandet: Fattigdom [Internett]. FN-sambandet. [sitert 26. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.fn.no/print/topic/22614>
40. Dorsey S et al. A Qualitative Study of Mental Health Problems among Orphaned Children and Adolescents in Tanzania. *J Nerv Ment Dis.* november 2015;203(11):864–70.
41. Xu Y et al. Psychological and social consequences of losing a child in a natural or human-made disaster: a review of the evidence. *Asia-Pac Psychiatry Off J Pac Rim Coll Psychiatr.* desember 2013;5(4):237–48.
42. Kristensen P. Sorg som diagnose. *Tidsskr Den Nor Legeforening.* 2013;133(8):856–8.
43. Nylenna M et al. Folkehelse. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2014 [sitert 26. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://sml.snl.no/folkehelse>

44. Haskell MJ. The challenge to reach nutritional adequacy for vitamin A:  $\beta$ -carotene bioavailability and conversion--evidence in humans. *Am J Clin Nutr.* november 2012;96(5):1193S–203S.
45. Brown MJ et al. Carotenoid bioavailability is higher from salads ingested with full-fat than with fat-reduced salad dressings as measured with electrochemical detection. *Am J Clin Nutr.* august 2004;80(2):396–403.
46. Bøhler E et al. Underernæring og infeksjoner hos barn – et destruktivt samspill med globale dimensjoner. *Tidsskr Den Nor Legeforening.* 10. juni 2011;120(15):1740–5.
47. Weil J-H. Are genetically modified plants useful and safe? *IUBMB Life.* mai 2005;57(4–5):311–4. Tilgjengelig fra:  
onlinelibrary.wiley.com/doi.10.1080/15216540500092252/abstract
48. Tang G et al. Retraction of  $\beta$ -Carotene in Golden Rice is as good as  $\beta$ -carotene in oil at providing vitamin A to children. *Am J Clin Nutr* 2012;96:658-64. *Am J Clin Nutr.* september 2015;102(3):715.
49. IRRI: Why is it taking so long to develop Golden Rice? [Internett]. IRRI. [siteret 20. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://irri.org/golden-rice/faqs/why-is-it-taking-so-long-to-develop-golden-rice>
50. Tarjem I et al. Kan GMO redde Afrikas bananer? *GENialt* [Internett]. 2. mars 2017 [siteret 20. april 2017];26(1/2017). Tilgjengelig på:  
<http://www.bioteknologiradet.no/2017/04/kan-genmodifisering-redde-afrikas-bananer/>
51. Store norske leksikon: Innavl [Internett]. 2017 [siteret 26. april 2017]. Tilgjengelig på:  
<http://snl.no/innavl>
52. EuropeanSeed: New Breeding Techniques. [Internett]. [siteret 26. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://european-seed.com/new-breeding-techniques/>
53. HarvestPlus: History [Internett]. [siteret 26. april 2017]. Tilgjengelig på:  
<http://www.harvestplus.org/about/our-history>
54. IRRI: What is the status of the Golden Rice project coordinated by IRRI? [Internett]. [siteret 20. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://irri.org/golden-rice/faqs/what-is-the-status-of-the-golden-rice-project-coordinated-by-irri>