



Kost til gravide

Olsen, Sjúrdur F.; Dragsted, L. O.; Hansen, H. S.; Michaelsen, K. F.; Milman, N.; Ovesen, L.; Tabor, A.

Publication date:
2005

Document Version
Også kaldet Forlagets PDF

[Link back to DTU Orbit](#)

Citation (APA):
Olsen, S. F., Dragsted, L. O., Hansen, H. S., Michaelsen, K. F., Milman, N., Ovesen, L., & Tabor, A. (2005). Kost til gravide.

DTU Library

Technical Information Center of Denmark

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Kost til gravide

Det videnskabelige grundlag for råd om kost i forbindelse med graviditet



Kost til gravide

Det videnskabelige grundlag
for råd om kost i forbindelse
med graviditet.

En rapport fra Ernæringsrådet

af

Sjúrður F. Olsen

Lars O. Dragsted

Harald S. Hansen

Kim Fleischer Michaelsen

Nils Milman

Lars Ovesen

Tove Petersen

Ann Tabor

Kost til gravide

Grafisk produktion: Boje & Mobeck as

ISSN.nr. 0909-9859

Publikationsår: 2005

Publ. nr. 38 – Ernæringsrådet

Pris: 80 kr. ekskl. moms.

Indholdsfortegnelse

Forord 5

Resumé 6

Summary 7

Kommissorium 8

1. Officielle råd om kost til gravide 9

- 1.1 Oversigt over officielle råd 9
- 1.2 Generelle råd om kost til gravide 9
 - 1.2.1 Næringsstofanbefalinger 11
 - 1.2.2 Kstsammensætning 14
 - 1.2.3 Multivitamin-mineraltilskud 15
 - 1.2.4 Maternel vægt og vægtøgning i graviditeten 18
- 1.3 Specifikke råd om kost til gravide 24
 - 1.3.1 Forebyggelse af jernmangel og dens
følgevirkninger 24
 - 1.3.2 Forebyggelse af neuralsrørmisdannelser
med folsyretilskud 32
 - 1.3.3 Misdannelser forårsaget af for højt
indtag af A-vitamin 37
 - 1.3.4 Calcium og knoglestatus 40
 - 1.3.5 Råd angående fiskeindtagelse – positive
og negative aspekter af fiskeindtagelse 42
 - 1.3.6 Skadelige virkninger af alkohol 49
 - 1.3.7 Mulige skadelige virkninger af koffein 58

2.	Områder vedrørende kost og graviditet, hvor der ikke foreligger officielle råd	63
2.1	Essentielle fedtsyrer	64
2.2	Transfedtsyrer	71
2.3	D-vitamin	72
2.4	Calcium, og C- og E-vitamin og forebyggelse af præeklamsi	74
2.5	Langtidsvirkninger af kosten	76
2.5.1	Barnets senere forplantningsevne	76
2.5.2	Barnets risiko for cancer	78
2.5.3	Barnets risiko for hjerte-kar-sygdomme	81
3.	Sammenfatninger og konklusioner	85
4.	Ordforklaringer	95
5.	Referencer	101
6.	Appendiks 1: Danske og udenlandske råd og anbefalinger om kost til gravide	133
	Appendiks 2: Interessekonflikterklæring	138

Forord

Graviditetsperioden stiller ekstra krav til kosten både af hensyn til moderen og til fosteret. En afgørende faktor for en succesfuld graviditet er således den rigtige ernæring, der kan være med til at nedsætte risikoen for komplikationer og sørge for, at fosteret får gode betingelser for vækst og udvikling både på kort og på lang sigt.

Særlig viden om, hvordan perioden som gravid påvirker mor og barn, er nødvendig for at forebygge mangler og optimere den generelle sundhedstilstand for moder og barn. Den gravides kost er et forskningsfelt, hvor der de senere år er tilvejebragt megen ny viden og foreslået flere spændende nye hypoteser om betydningen af kvindens kost for barnets helbred og udvikling, såvel på kort som på langt sigt. Ernæringsrådet har derfor vurderet, at der er behov for at foretage en opdatering af det videnskabelige grundlag for de officielle råd om kost til gravide og foretage en vurdering af, om der er kommet nye områder, som kan have en berettiget plads i rækken af råd.

På den baggrund nedsatte Ernæringsrådet i 2003 en arbejdsgruppe, som havde til formål at præsentere en oversigt over officielle råd om kost til gravide efter en gennemgang af relevant videnskabelig litteratur. Arbejdsgruppen skulle undersøge, om der er behov for ændringer i de eksisterende råd samt overveje, om der findes nye områder, hvor der er grundlag for at give råd om kost i forbindelse med graviditet.

Ernæringsrådet håber, at rapporten vil blive brugt som redskab til at optimere rådgivningen om kostmæssige forhold til gravide – herunder være baggrundsmateriale i forbindelse med eventuelle ændringer, udvidelser eller opdateringer af rækken af kostråd til gravide.

Bjørn Richelsen
Formand for Ernæringsrådet

Resumé

Ernæringsrådet har undersøgt, om senere års forskningsresultater kan have ændret grundlaget for de eksisterende råd angående kost til gravide fra Sundhedsstyrelsen og Fødevarestyrelsen, samt om der muligvis er andre områder, hvor man kunne overveje at give råd.

Anbefalingen om en vægtstigning på 10-15 kg i graviditeten for normalvægtige kvinder og 8 kg for overvægtige kvinder findes velbegrunder, men man bør overveje at udbygge rådet med anbefaling om prækonceptionelt vægttab og med retningslinjer for vægtkontrol hos overvægtige kvinder. Anbefalingen om perikonceptionelt folsyretilskud til forebyggelse af neuralrørsdefekter er velbegrunder men kommer ikke uplanlagte graviditeter til gavn. Jernmangelforebyggelsen bør individualiseres, og rådet om et calciumtilskud bør suppleres med mængdeangivelse.

Øvrige anbefalinger om at undgå alkohol og for meget A-vitamin, kaffe og visse fisk, der ligger højt i fødekæden, samt om at følge de officielle kostråd, som også gælder den øvrige befolkning, tage en multivitamin-mineraltabelt dagligt i hele graviditeten, og tage calcium, hvis man ikke drikker mælk, fandtes velbegrunderede. Der findes gode argumenter for at supplere de officielle anbefalinger med et råd om D-vitamintilskud.

Summary

The Danish Nutrition Council has examined the latest scientific literature on nutrition during pregnancy to evaluate, whether the basis for the official recommendations from the National Board of Health and the Danish Veterinary and Food Administration give rise to any alterations. Also, the basis for introducing recommendations in new areas concerning nutrition was evaluated.

Women of normal weight are recommended to gain 10-15 kg during pregnancy, whereas overweight women are recommended a weight gain of eight kilo; these recommendations should be accompanied with guidance on weight control, and a recommendation for pre-conceptional weight loss should be considered. The recommendation of periconceptional folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects is well substantiated but does not benefit unplanned pregnancies. Individualised recommendations should be provided in the prevention of iron deficiency, and the recommendation for calcium should include information on quantity.

The recommendations to avoid alcohol and high vitamin A consumption, coffee and certain types of fish high in the food chain, to follow the official dietary recommendations that apply to the general population, the recommendations to take a multi-vitamin mineral supplement each day during the whole pregnancy, and a calcium supplement, if the intake of milk products is absent, are all well-documented. Strong arguments exist for adding a recommendation for vitamin D.

Kommissorium

Ernæringsrådet nedsatte i efteråret 2003 en arbejdsgruppe med følgende kommissorium:

- At præsentere en oversigt over officielle råd om kost i forbindelse med graviditet i Danmark.
- At foretage en sammenstilling af disse med tilsvarende råd i andre lande, som vi gerne vil sammenligne os med.
- At overveje, på baggrund af en gennemgang af relevant videnskabelig litteratur, om der er ændringer i grundlaget for de eksisterende danske råd.
- At overveje, ligeledes på baggrund af gennemgang af relevant videnskabelig litteratur, om der er nye områder, hvor der er grundlag og behov for at give råd om kost i forbindelse med graviditet.

Arbejdsgruppen bestod af:

Adj. professor, afdelingslæge, dr.med., ph.d., M.Sc. Sjúrdur F. Olsen (formand)

Professor, cand.scient., ph.d. Lars O. Dragsted

Adj. professor, docent, dr.scient. Harald S. Hansen

Professor, overlæge, dr.med. Kim Fleischer Michaelsen

Overlæge Nils Milman

Sundhedschef, læge Lars Ovesen

Afdelingslæge Tove Petersen (sygemeldt efter aug. 2004)

Professor, overlæge, dr.med. Ann Tabor.

Tak til læge, ph.d. Ulrik Kesmodel, ph.d.-studerende Bodil Hammer Bech og lektor, læge, ph.d. Christian Mølgaard for bidrag til enkelte afsnit om hhv. alkohol, koffein og calcium.

1:

Officielle råd om kost til gravide

1.1 Oversigt over officielle råd

I dette afsnit bringes en oversigt over råd om kost til gravide i Danmark (Tabel 1). Råd om kost til gravide i Norge, Sverige, Island, England og USA fremgår af appendiks 1.

Tabel 1.

Eksisterende officielle råd om kost til gravide i Danmark.

	Fødevarestyrelsen	Sundhedsstyrelsen
Kostsammensætning	Gravide anbefales, som den øvrige del af den raske danske befolkning, at følge de officielle kostråd om kostens overordnede sammensætning (se afsnit 1.2.2).	Gravide anbefales, som den øvrige del af den raske danske befolkning, at følge de officielle kostråd om kostens overordnede sammensætning (se afsnit 1.2.2).
Folsyre/folat	Kvinder der planlægger at blive gravid eller lige er blevet det, anbefales at spise 0,4 mg folsyre dagligt via en vitaminpille.	Tilskud på 400 mikrogram dagligt i form af en folsyretablet eller en multivitamin-tablet fra graviditeten planlægges til og med 3 måneder henne i graviditeten. I særlige tilfælde anbefales 5 mg/dag.
A-vitamin	Spis ikke for meget A-vitamin, undgå lever, paté (leverpostej kan man godt spise), tag ikke kosttilskud med A-vitamin, som er højere end de anbefalede 800 RE (alm. vitaminpille er helt fint). Lever frarådes, specielt i de første måneder. Undgå levertran.	Undgå større mængder A-vitamin. Undgå derfor lever og paté, der indeholder for meget A-vitamin. Leverpostej kan du godt spise.
Jern	Er jernstatus lav, bør man, ud over en multivitamin-tablet, tage jerntilskud på 50-70 mg om dagen senest fra 20. uge og graviditeten ud.	Det anbefales at tage en tablet med 50-70 mg ferrojern dagligt fra graviditetens 20. uge.
Calcium		Hvis du ikke spiser eller drikker mælkeprodukter, anbefales tilskud af kalk (calcium).

fortsættes

Tabel 1. *fortsat*

Eksisterende officielle råd om kost til gravide i Danmark.

	Fødevarestyrelsen	Sundhedsstyrelsen
Vitamin-mineral-tablet	En multivitamin-mineraltablet dagligt under graviditet og amning.	Anbefaler at spise en multivitamintablet hver dag. Tabletten skal indeholde folsyre, mindst 400 mikrogram. Tilskuddet skal tages, fra du ønsker at blive gravid, og indtil du går ind i 4. graviditetsmåned.
Koffein	Højst 3 kopper kaffe om dagen. Andre koffeinholdige fødevarer, te og cola, bør man også begrænse.	Undgå koffein, fx i kaffe, te og cola i store mængder. Det er ikke godt at drikke mere end 3 kopper kaffe om dagen. Drikker du andre koffeinholdige drikkevarer, er det godt at nøjes med, hvad der svarer til 3-4 kopper. Urtete og grøn te indeholder ikke koffein.
Alkohol	Når man er gravid, bør man ikke drikke alkohol.	Undgå alkohol. Hvis du alligevel drikker alkohol, så drik aldrig mere end 1 genstand i døgnet og drik ikke hver dag.
Fisk	Spis 2-300 g fisk om ugen. Spis både magre og fede fisk. Kvinder, der overvejer at blive gravide, er gravide eller ammende, bør ikke spise over 100 g om ugen af store rovfisk som tun, rokke, helleflynder, olie fisk (oscolar), sværdfisk, sildehaj, gedde, aborre og sandart (se afsnit 1.3.5 vedr dåsetun). Store fede fisk, specielt fra Østersøen og den Botniske Bugt, kan have et højt indhold af dioxin. Hvis bare man spiser forskellige fiskearter, er der ingen sundhedsmæssige problemer. Undgå levertran.	Det er godt, hvis du spiser 2-300 g fisk om ugen. Visse fisk skal man imidlertid undgå. Undgå større mængder af rovfiskene tun, rokke, helleflynder, olie fisk/smørfisk, sværdfisk, sildehaj, gedde, aborre og sandart. Du kan uden problemer spise mindre end 100 g af de nævnte fisk pr. uge. Du kan sagtens spise tun på dåse.
Vægt		Det er almindeligt at tage 10-15 kg på under graviditeten. Hvis du er overvægtig, vil det være udmærket, hvis du nøjes med at tage omkring 8 kg på. Hvis du derimod er meget tynd, kan 14-15 kg være passende.

Grå felter: ingen specifikke råd på området.

Kilder: Sundhedsstyrelsens "Barn i vente", 4. udgave, 2005 (1), Fødevarestyrelsens hjemmesider, Internettet (2;3), Sundhedsstyrelsens hjemmeside, Internettet (4).

Sundhedsstyrelsen har desuden råd til gravide, som dækker over områderne rygning, narkotiske stoffer, medicin, arbejdsmiljø og motion. Disse områder ligger uden for rammerne for nærværende rapport.

For fysisk aktivitet og motion gælder yderligere, at området er detaljeret dækket i en omfattende håndbog med titlen ”Fysisk aktivitet – håndbog om forebyggelse og behandling”, som Sundhedsstyrelsen udgav i 2003. Håndbogen, der er skrevet af Bente Klarlund Pedersen og Bengt Saltin, findes på Sundhedsstyrelsens hjemmeside (www.sst.dk/haandbogfysiskaktivitet). Der er siden kommet et kapitel, der specielt beskæftiger sig med graviditet og fysisk aktivitet, som kan downloades fra: http://www.sst.dk/publ/Publ2004/Haandbog_Fysisk_aktivitet_gravide.pdf (Internettet, d. 19.04.05).

1.2 Generelle råd om kost til gravide

1.2.1 Næringsstofanbefalinger

Generelle næringsstofanbefalinger

De nordiske lande har siden slutningen af 1970'erne i fællesskab udarbejdet nordiske næringsstofanbefalinger (5), som de danske anbefalinger følger.

Næringsstofanbefalingerne har til formål at:

- Dække det primære behov for næringsstoffer, dvs. tilgodese individets fysiologiske behov for vækst og funktion.
- Give forudsætninger for et generelt godt helbred og nedsætte risikoen for kostrelaterede sygdomme.

Næringsstofanbefalingerne kan anvendes:

- Som retningslinier ved planlægning af kost til grupper.
- Som grundlag for undervisning og oplysning om kost.
- Som grundlag for ernæringspolitiske beslutninger.
- Som norm for vurdering af kost.

Anbefalinger til brug ved planlægning af kost til grupper omfatter:

- Anbefalinger for fordelingen af kostens energigivende næringsstoffer (protein, fedt, kulhydrat og alkohol).

- Anbefalinger for indtagelse af flere livsnødvendige (essentielle) mikronæringsstoffer.
- Referenceværdier for energiindtagelse.

Anbefalingerne gælder for sunde personer, men ikke for personer, der på grund af sygdom har specielle krav til kosten.

Anbefalinger for indtagelse af mikronæringsstoffer beregnes som middelbehovet, dvs. den indtagelse, der opfylder minimumsbehovet hos halvdelen af den undersøgte raske befolkning. Hertil lægges en "sikkerhedsfaktor", således at behovet for et næringsstof hos over 95% af alle raske personer vil være dækket.

For energiindtagelsen er der angivet referenceværdier. De individuelle energibehov varierer betydeligt omkring referenceværdien, blandt andet på grund af forskelle i fysisk aktivitet. Anbefalingerne for de energigivende næringsstoffer: protein, fedt og kulhydrat, angives som en procentdel af den samlede energiindtagelse, energiprocenten. Den anbefalede energifordeling anses som optimal med henblik på at forebygge livsstilssygdomme.

Næringsstofanbefalingerne bliver revideret med regelmæssige mellemrum i takt med, at ny viden publiceres. Den seneste revision er afsluttet i 2004 (5).

Næringsstofanbefalinger til gravide

Behovet for mikronæringsstoffer er øget under en normal graviditet. Det skyldes først og fremmest de øgede behov til fosterets normale vækst og udvikling, og kun i mindre grad øgede behov hos moderen i forbindelse med væksten af hendes væv. De nordiske næringsstofanbefalinger indeholder rekommandationer om en øget indtagelse af næringsstoffer og en højere referenceværdi for energiindtagelsen under graviditet, svarende til en forøgelse på 15-40% for mikronæringsstoffer (Tabel 2) og en 10-20% forøgelse af energibehovet.

I en normal velafbalanceret kost vil det øgede energibehov og den dermed forbundne øgede fødeindtagelse almindeligvis betyde, at det ekstra behov for de fleste mikronæringsstoffer kan tilgodeses under graviditeten, hvor biotilgængeligheden af flere mikronæringsstoffer, bl.a. jern, calcium, zink og selen, yderligere er øget (6). Det skal dog

understreges, at behovet for jern ofte ikke opfyldes alene fra kosten (se afsnit 1.3.1). Derudover anbefales tilskud af folsyre til kvinder, der planlægger graviditet (se afsnit 1.3.2). Endelig anbefales i de nordiske næringsstofanbefalinger tilskud af B₁₂-vitamin til gravide, som spiser en veganerkost (dvs. uden animalske fødevarer).

Tabel 2.

Anbefalet daglig indtagelse af vitaminer hos henholdsvis fertile (18-30 år) og gravide kvinder

Vitamin	Fertil	Gravid
A-vitamin (RÆ ¹)	700	800
D-vitamin (µg)	7,5	10
E-vitamin (α-TÆ ²)	8	10
Tiamin (mg)	1,1	1,5
Riboflavin (mg)	1,3	1,6
Niacin (NÆ ³)	15	17
B ₆ -vitamin (mg)	1,3	1,5
Folat (µg)	400	500
B ₁₂ -vitamin (µg)	2	2
C-vitamin (mg)	75	85

1. Retinolækvivalenter; 1 retinolækvivalent = 1 µg retinol = 12 µg β-karoten
 2. α-Tokoferolækvivalenter; 1 α-tokoferolækvivalent = 1 mg RRR-α-tokoferol
 3. Niacinækvivalenter; 1 niacinækvivalent = 1 mg niacin = 60 mg tryptofan
- Kilde: Nordic Nutrition Recommendations 2004 (5).

Indtagelse af næringsstoffer

Der findes ingen danske repræsentative undersøgelser af gravidens kostindtagelse, herunder deres indtagelse af mikronæringsstoffer. Men overføres indtagelsesdata fra den ikke-gravide population af kvinder i den danske kostundersøgelse, og forudsættes en uændret kostsammensætning, kan forventes en utilstrækkelig indtagelse af D-vitamin, jern og folat i forhold til rådene. Behovet for D-vitamin kan formentlig i nogen grad dækkes ind gennem soleksponering (i sommermånederne), mens der allerede i de eksisterende råd er taget hensyn til den utilstrækkelige indtagelse af folat og jern gennem kosten. Endelig vil en tilstrækkelig indtagelse af flere af de øvrige vitaminer og

mineraller (fx jod, selen, zink, B₆-vitamin) være vanskelig at opnå for mange gravide med mindre sunde kostvaner, hvis ikke de supplerer kosten med et multivitamin-mineraltilskud.

1.2.2 Kostsammensætning

I 1970'erne blev de første danske kostråd formuleret. Kostrådene, som blev revideret i 1994 og senest igen i 2005 (7), er råd om kostens sammensætning for den raske befolkning, herunder også gravide. Efterfølges disse kostråd af gravide, sikres en tilstrækkelig indtagelse af stort set alle næringsstoffer (forbeholdet gælder D-vitamin, jern, folat og calcium – se de respektive afsnit). Kostrådene lyder:

- Spis frugt og grønt – 6 om dagen
- Spis fisk og fiskepålæg – flere gange om ugen
- Spis kartofler, ris eller pasta og groft brød – hver dag
- Spar på sukker – især fra sodavand, slik og kager
- Spar på fedtet – især fra mejeriprodukter og kød
- Spis varieret – og bevar normalvægten*
- Sluk tørsten i vand
- Vær fysisk aktiv – mindst 30 minutter om dagen.

*) Rådet om at bevare normalvægten gælder naturligvis ikke gravide (se afsnit 1.2.4).

Evidensen bag anbefalingen

De eksisterende råd har først og fremmest udgangspunkt i nogle almindelige betragtninger om, at en sund kostsammensætning, i forbindelse med en generel sund livsstil vedrørende alkohol og rygning samt fysisk aktivitet, er medvirkende til at sikre den største sundhed for moder og barn.

Der er gennemført en række undersøgelser af sammenhængen mellem indtagelsen af visse af fødevarergrupperne i kostrådene og graviditetens forløb og forekomsten af helbredsproblemer hos barnet. Et eksempel er sammenhængen mellem indtagelsen af fisk under graviditeten og graviditetens længde samt fødselsvægt (se afsnit 2.1). Det er imidlertid usikkert, om kostsammensætningen (på fødevarergruppeniveau) i øvrigt har nogen betydning for graviditetsforløb, fødselsvægt eller efterfølgende helbredsproblemer hos barnet.

I de industrialiserede lande synes fødselsvægten at være uafhængig af moderens energiindtagelse inden for grænserne af en sædvanlig indtagelse (8;9), og der er kun fundet svage (10-12) eller ingen sammenhæng (13) mellem indtagelsen af specifikke makro- og mikro-næringsstoffer (undtagen for alkohol, se afsnit 1.3.6) eller kostens ernæringsmæssige kvalitet (fx næringsstofæthed) under graviditeten og barnets fødselsvægt.

Andre positive virkninger af anbefalingen

En positiv virkning, som ofte fremhæves, er at graviditeten er et tidspunkt, hvor kvinden er motiveret for at forbedre sine kostvaner, og at sundere vaner etableret i forbindelse med graviditeten i større udstrækning vedligeholdes efter graviditeten. Der er imidlertid ikke publiceret videnskabelige undersøgelser til støtte for dette argument. Der er ingen negative virkninger ved indtagelse af en kost svarende til anbefalingen.

Konklusion

Gravide tilrådes at følge de anbefalinger for kostens sammensætning, som gælder for den raske befolkning, dvs.: Spis frugt og grønt – 6 om dagen, spis fisk og fiskepålæg – flere gange om ugen, spis kartofler, ris eller pasta og groft brød – hver dag, spar på sukker – især fra sodavand, slik og kager, spar på fedtet – især fra mejeriprodukter og kød, spis varieret – og bevar normalvægten (*råd om at bevare normalvægten gælder naturligvis ikke gravide*), sluk tørsten i vand, vær fysisk aktiv – mindst 30 minutter om dagen. Den anbefalede kost sikrer en god og balanceret tilførsel af næringsstoffer i en periode med øget behov. Der er imidlertid ingen videnskabelig evidens for, at en kostsammensætning, som følger anbefalingerne, har en mere gavnlige effekt på graviditetsforløbet eller på barnets sundhed, sammenlignet med den sædvanlige kostsammensætning i den vestlige verden.

1.2.3 Multivitamin-mineraltilskud

De officielle råd

Fødevarestyrelsen (14)

”Fødevarestyrelsen anbefaler, at gravide og ammende supplerer deres kost med en vitaminpille (multivitamin-mineraltablet) dagligt. Hvis en blodprøve viser, at jernstatus er lav, bør man tage et jernstilsud på 50-70 mg/dag senest fra 20. graviditetsuge og resten af graviditeten”

Sundhedsstyrelsen (1)

”Sundhedsstyrelsen anbefaler at spise en multivitamintablet hver dag. Tableten skal indeholde folsyre, mindst 400 mikrogram. Tableten skal tages, fra du ønsker at blive gravid, og indtil du går ind i 4. graviditetsmåned”.

Evidensen bag anbefalingen

Der er kun publiceret få videnskabelige undersøgelser til belysning af effekten af multivitamin-mineraltilskud (MVM) for graviditetsforløbet.

En engelsk kohorte undersøgelse fandt ikke sammenhæng mellem indholdet i blodet af en række mikronæringsstoffer og fødselsvægt eller placentavægt, tydende på, at større indtagelse af mikronæringsstoffer ikke vil have effekt på disse variable (15). Det understøttes af en amerikansk case-control undersøgelse af næsten 10.000 kvinder (National Maternal and Infant Health Survey), der ikke viste sammenhæng mellem perikonceptionelt (i denne og i de fleste andre undersøgelser fra 3 mdr. før til 3 mdr. efter det formodede tidspunkt for konception) påbegyndt MVM-tilskud og risiko for præmatur fødsel eller lav fødselsvægt (16). Ved undersøgelse af samme population fandtes imidlertid lavere risiko for føtal død blandt rygere, som regelmæssigt tog tilskud sammenlignet med rygere, som ikke tog tilskud (17). Yderligere to amerikanske prospektive kohorte-undersøgelser har studeret sammenhængen mellem risiko for præmatur fødsel og indtagelse af tilskud. Den ene (gennemført blandt socialt og økonomisk meget dårligt stillede kvinder) fandt en halvering af risikoen for præmatur fødsel og lav fødselsvægt hos de kvinder, som indtog MVM-tilskud sammenlignet med kvinder, der ikke brugte tilskud (18), medens den anden og mindre undersøgelse ikke kunne påvise signifikante risikoforskelle blandt brugere og ikke-brugere (19).

Betydningen af MVM perikonceptionelt for risikoen for medfødte fødselsdefekter er undersøgt i flere prospektive undersøgelser (20-23).

De randomiserede undersøgelser (kun 2 undersøgelser er inkluderet) har været genstand for en Cochrane-gennemgang, som ikke fandt evidens for, at MVM nedsætter risikoen for neuralrørsdefekt, eller at MVM i forbindelse med folsyretilskud (højdosering) er mere effektiv end folsyre alene (24). Gennemgangen gav heller ikke sikre videnskabelige

holdepunkter for, at tilskud af MVM (eller folsyre) havde betydning for risikoen for andre medfødte misdannelser.

I flere case-control undersøgelser (25-28), men ikke alle (29), er der fundet lavere risiko for forekomst af fødselsdefekter i gruppen, der angav at indtage MVM (der var formodentlig stor variation i indholdet af forskellige mikronæringsstoffer, som ikke er beskrevet). Ud over neuralrørsdefekter er det især forekomsten af medfødte defekter i hjerte, ansigt og ekstremiteter, der er undersøgt.

En stor international case-control undersøgelse (1.051 cases) har vist invers sammenhæng mellem brug af MVM under graviditet og forekomst af hjernetumorer hos børnene, med 30% (95% konfidensinterval: 0-40%) lavere risiko blandt gravide, der tog tilskud. Risikoreduktionen var størst hos børn diagnosticeret før 5-års-alderen, og hvis kvinderne havde taget tilskuddet gennem hele graviditeten (30). Andre case-control undersøgelser har fundet tilsvarende risikoreduktioner, hvad angår forekomsten af primitive neuroektodermale tumorer, fortrinsvis medulloblastomer og neuroblastomer, hos børnene (31;32).

Andre positive og negative effekter af MVM

To mindre prospektive studier har fundet signifikant nedsat forekomst af kvalme og opkastninger tidligt i graviditeten blandt kvinder, som brugte MVM (33;34).

Det har været fremhævet, at indtagelse af multivitaminer (med eller uden folsyre, se i øvrigt afsnit 1.3.2) kan øge risikoen for tvillingegraviditeter. I et ungarsk kontrolleret primært præventionsstudie kunne påvises en 40% højere forekomst af flerfoldsgraviditeter i gruppen, der fik MVM-tilskud, sammenlignet med forekomsten i placebo-gruppen (20). En amerikansk case-control undersøgelse kunne ligeledes påvise en større (men ikke-signifikant) prævalens af brugere af MVM blandt kvinder med flerfoldsgraviditeter (35), mens en svensk kohorte undersøgelse viste samme forekomst af tvillingegraviditet hos brugere som hos ikke-brugere af multivitaminer (36). I den ungarske undersøgelse fandtes en let øget forekomst af føtal død i gruppen, der fik MVM, som blev forklaret ved den øgede forekomst af flerfoldsgraviditeter og en øget fertilitet i interventionsgruppen (37).

En negativ virkning kan være, at en eventuel unødvendig anbefaling af MVM-tilskud kan tilskynde den gravide til at indtage mere end anbefalingerne, så toksiske indtagelser kan opnås ("hvis lidt er godt, er mere bedre").

Konklusion

Anbefalingen om, at gravide skal tage en multivitamin-mineraltablet dagligt (med et indhold svarende til de anbefalede tilførsler), hviler på et videnskabeligt usikkert grundlag. Der er ikke evidens for, at et tilskud har betydning for graviditetsforløbet. Der er heller ikke evidens for, at multivitamin-mineraltilskud, indtaget før konceptionstidspunktet og nogle måneder ind i graviditeten, nedsætter risikoen for medfødte fødselsdefekter, inkl. neuralrørsdefekter, ud over, hvad der kan opnås med folsyre alene. En case-control undersøgelse har vist en sammenhæng mellem multivitamin-mineraltilskud under graviditeten og nedsat risiko for senere udvikling af hjernetumorer hos barnet. Der er ikke beskrevet bivirkninger ved brug af multivitamin-mineraltilskud. Et multivitamin-mineraltilskud vil, i det mindste delvis, kunne dække moderens og barnets behov for de næringsstoffer, der kun vanskeligt kan dækkes gennem en gennemsnitskost (fx jern, D-vitamin). Med en præcisering af, at multivitamin-mineraltilskud bør indtages gennem hele graviditeten, findes der ikke holdepunkter for, at officielle anbefalinger bør ændres.

1.2.4 Maternel vægt og vægtøgning i graviditeten

Den gravides vægt – såvel ved konceptionstidspunktet som ved fødslen – har indflydelse på udfaldet af graviditeten for både mor og barn.

Ved definition af normalvægt anvendes body-mass index (BMI), der beregnes ved at dividere vægten i kilogram (kg) med kvadratet af højden i meter (m). Til beregning af BMI hos gravide anvendes enten den prækonceptionelle vægt, eller hvis denne ikke er kendt, den først målte vægt i graviditeten.

De forskellige vægtklasser hos ikke-gravide voksne kan inddeles som:

Undervægt	BMI < 18,5 kg/m ²
Normalvægt	BMI 18,5 – 24,9 kg/m ²
Overvægt	BMI 25 – 29,9 kg/m ²
Fedme	BMI > 30 kg/m ²
Ekstrem fedme	BMI > 40 kg/m ²

Det officielle råd

Sundhedsstyrelsen

Følgende findes i bogen ”Barn i vente”, Sundhedsstyrelsen (1):

”Det er almindeligt at tage mellem 10-15 kg på under graviditeten – alt i alt en betydelig forøgelse af vægten fra før, du blev gravid. Der stilles derfor store krav til den mad, du spiser. Det er usundt at tage alt for mange kilo på under graviditeten ved at spise forkert. Hvis du er overvægtig, er det godt, hvis du kan undgå at tage for meget på. Det vil være udmærket, hvis du kan nøjes med at tage 8 kg på. Hvis du derimod er meget tynd, kan 14-15 kg være passende for dig.”

Lignende anbefalinger gives i Island og USA, hvor vægtøgningen tilrådes afhængig af den prægravides BMI, således at undervægtige kvinder tilrådes en større vægtstigning (13-17 kg), medens overvægtige og fede kvinder kun tilrådes en vægtstigning på 6-8 kg. Andre lande som Norge, Sverige og Storbritannien har fortsat udelukkende en generel anbefaling om en vægtstigning på 10-15 kg.

Evidensen bag rådet

Baggrund for vægtøgning i graviditeten

En vægtstigning på 10-15 kg svarer til den graviditetsassocierede vægtøgning og fedtdepoter nødvendige for amning. Det meste af vægtstigningen under graviditeten skyldes uterus og dens indhold, det øgede blodvolumen og det øgede interstitielle væskevolumen. Mængden af fedtvæv øges med ca. 3 kg ved en vægtstigning på 12 kg.

Komplikationer forbundet med overvægt og fedme

Overvægt og fedme før graviditeten er associeret med en øget risiko for komplikationer i graviditeten, under fødslen og for barnet. Den

relative risiko er 2-20, afhængig af overvægtens grad. Alle studier anvender ikke nøjagtigt de ovenfor anførte definitioner for overvægt og fedme. Nedenfor refererer overvægt derfor til alle kvinder med et prækonceptionelt BMI > 25 kg/m².

Komplikationer i graviditeten

Det er vist i talrige studier, at overvægt øger risikoen for alvorlige svangerskabskomplikationer som forhøjet blodtryk, svangerskabsforgiftning og gestationel diabetes.

Risikoen for at udvikle forhøjet blodtryk stiger med stigende BMI (38). Den relative risiko blandt 216 amerikanske kvinder med hypertension debuterende i løbet af graviditeten var 2,0 (95% konfidensinterval (KI) 1,0-2,3) for kvinder med et BMI på 25-29,9 kg/m² og 2,6 for kvinder med et BMI over 30 kg/m² (95% KI 1,6-4,4). Ligeledes stiger risikoen for at udvikle svangerskabsforgiftning med stigende BMI (38): for kvinder med et BMI over 30 kg/m² var den relative risiko 2,1 (95% KI 1,0-4,6). I en stor amerikansk kohorte undersøgelse, omfattende 16.102 kvinder, fandtes risikoen for at udvikle gestationel diabetes signifikant øget med en relativ risiko på 2,6 for kvinder med BMI mellem 30 og 34,9 kg/m² og på 4,0 for BMI over 35 kg/m² (39). En nylig kohorte undersøgelse bekræftede, at de samme forhold gør sig gældende i Danmark (40).

Komplikationer under fødslen

Overvægt er forbundet med øget risiko for vesvækkelse, kejsersnit og operative komplikationer (39;41). For førstegangsfødende var risikoen for at blive forløst ved kejsersnit 34% ved BMI 30-34,9 kg/m² og 47% ved BMI > 35 kg/m², hvilket skal sammenholdes med en kejsersnitsfrekvens på 21% blandt kvinder med BMI < 30 kg/m². I to svenske undersøgelser sås øget blodtab under operationen. Der er desuden øget risiko for komplikationer i forbindelse med kejsersnittet i form af anæstesikomplikationer, infektioner, retineret væv og hæmatomer (42;43).

Komplikationer for fosteret / barnet

I en svensk undersøgelse steg den perinatale mortalitet med stigende maternel vægt, særligt for førstegangsfødende (44). Sammenholdt med undervægtige var den relative risiko således 2,2 (95% KI 1,2-4,1) for normalvægtige, medens den var 3,2 (95% KI 1,6-6,2) for

overvægtige og 4,3 (95% KI 2,0-9,3) for fede. Mekanismen bag sammenhængen mellem overvægt og risikoen for dødfødsel er ukendt, men den synes afhængig af graden af overvægt (42;45).

En del af forklaringen er, at risikoen for medfødte misdannelser, specielt neuralrørsdefekter, er øget hos overvægtige gravide (46;47). Dette er vist i mange studier, bl.a. fra Frankrig, Israel og USA. Blandt overvægtige var risikoen for neuralrørsdefekter således øget med en faktor 2, medens den hos fede var øget med en faktor 3 (44). Det skal bemærkes, at ultralydskanning er mindre sensitiv med hensyn til at påvise føtale misdannelser hos overvægtige gravide (48).

Overvægt synes ikke at være forbundet med en øget risiko for intrauterin væksthæmning (39;49), men derimod findes i flere amerikanske undersøgelser en øget risiko for føtal makrosomi ved maternal overvægt (39;49;50). Yderligere har børn af overvægtige mødre øget hyppighed af lav Apgar score ved fødslen (45;46).

Særlige forhold ved ekstrem fedme

De omtalte komplikationer under graviditeten, fødslen og for barnet, som ses hos overvægtige gravide, optræder endnu hyppigere hos ekstremt fede (BMI >40 kg/m²) gravide.

I en stor svensk registerundersøgelse, der inkluderede 172.806 gravide i perioden 1992-2001, var 3.480 kvinder ekstremt fede (45). De fede kvinder havde en relativ risiko for præeklamsi på 4,82 (95% KI 4,04 – 5,74) og for dødfødsel på 2,79 (1,94-4,02). Risikoen for fødselskomplikationer var også øget med en relativ risiko for instrumentel forløsning på 1,34 (1,16-1,56), for kejsersnit på 2,69 (2,49-2,90) og for fastsiddende skuldre på 3,14 (1,86-5,31). For barnet var risikoen for at blive født med en for gestationsalderen lav fødselsvægt, øget med en faktor 3,82 (3,50 – 4,16) og risikoen for tidlig neonatal død øget med en faktor 3,41 (2,07-5,63).

Komplikationer forbundet med undervægt

Medens overvægtige kvinder har større risiko for at føde børn med høj fødselsvægt, har undervægtige kvinder en tendens til at få børn med lav fødselsvægt (51). Flere undersøgelser har vist en sammenhæng mellem undervægt hos den gravide og øget risiko for intrauterin væksthæmning og præterm fødsel. I en stor amerikansk retrospek-

tiv undersøgelse af mere end 15.000 kvinder, hvoraf 13% havde et BMI < 19,8 kg/m², var den relative risiko for intrauterin væksthæmning således 1,67 (95% KI 1,2 – 2,04), for fødselsvægt under 2500 g 1,13 (1,0 – 1,3) og for præterm fødsel 1,22 (1,02-1,46). Derimod var risikoen for at få foretaget kejsersnit nedsat (relativ risiko 0,8 (0,71-0,91)). Når kvinderne fødte vaginalt, var risikoen for læsioner i fødselsvejen øget (52).

I en svensk undersøgelse synes risikoen for dødfødsel nedsat blandt undervægtige (44), som refereret i afsnittet ovenover om overvægt.

Komplikationer forbundet med lav vægtøgning i graviditeten

Lav vægtstigning i graviditeten (defineret som en vægtøgning < 0,27 kg/uge) er associeret til fødselsvægt under 2500 g (relativ risiko (RR) 1,22 (95% KI 1,13-1,33)), og under 1500 g (RR 1,23 (1,03-1,45)), samt præterm fødsel (RR 1,11 (1,02-1,2)) (52). Hos undervægtige kvinder synes indflydelsen af den gravides vægtstigning i graviditeten at være større end den prægravides vægt med hensyn til risikoen for præterm fødsel (52). En metaanalyse fra 1997 (53), der omfattede i alt 11 studier, fandt, at en lavere vægtøgning i graviditeten var associeret til en øget risiko for præterm fødsel. Specielt var vægtstigningen i anden halvdel af graviditeten vigtig. Risikoen fandtes øget med 50-100%.

Der foreligger kun få undersøgelser over, hvornår i løbet af graviditeten vægtøgningen har størst betydning. I en undersøgelse fra Malawi fandtes lav vægtstigning i sidste del af graviditeten associeret til mindre længde hos barnet ved fødslen (54). En senere undersøgelse i Guatemala fra samme forskergruppe sammenlignede vægtstigningen fra 1. til 2. trimester med vægtstigningen fra 2. til 3. trimester af graviditeten (55). Her fandtes kun den tidlige vægtstigning associeret til fosterets femurlængde, vurderet ved ultralydskanning, der anvendes som surrogatmål for fosterets vækst.

Komplikationer forbundet med stor vægtøgning i graviditeten

Baggrunden for den mindste anbefalede vægtstigning i løbet af hele graviditeten (6-8 kg for de fede kvinder), er en afvejning mellem en øget risiko for ketose ved et lavt kalorieindtag (56) og en begrænsning af den post-gravides vægtretension. Begrundelsen er imidlertid lidet

evidensbaseret. En større vægtøgning kan muligvis øge risikoen for graviditets- og fødselskomplikationer.

I en dansk undersøgelse (57) blev gravide med et BMI > 30 kg/m² randomiseret til enten at modtage intensiv kostvejledning samt fysisk aktivitet eller være kontrolgruppe. Blandt de 50 kvinder, der gennemførte undersøgelsen, kunne vægtstigningen i interventionsgruppen holdes inden for ca. 6 kg, tilsyneladende uden at påvirke det nyfødte barn. Samtidig var der en ikke-statistisk tendens til færre komplikationer i graviditeten i interventionsgruppen. Undersøgelsens begrænsning er dens størrelse, men det er interessant, at de gravide kunne begrænse deres vægtstigning.

Kommentar

Der er påfaldende få randomiserede interventionsundersøgelser inden for hele dette område. De formodede og skønnede sammenhænge mellem henholdsvis <kostændring og vægtændring> og <vægtændring og komplikationer> beror således, i næsten alle tilfælde, på observerende studier, hvilket sætter grænser for, hvor sikkert man kan udtale sig om, hvorvidt der er tale om årsag-virkningssammenhænge. Ikke desto mindre findes det rigtigt at rådgive på det foreliggende grundlag, idet sammenhængene i de observerende undersøgelser gennemgående er stærke og konsistente hen over forskellige studiepopulationer, og idet de pågældende komplikationer er af alvorlig karakter.

Konklusion

Rådet til normalvægtige kvinder om en vægtstigning på 10-15 kg i løbet af graviditeten er velbegrunder. Den største vægtstigning (14-15 kg) tilrådes undervægtige kvinder, hos hvem vægtstigningen har størst indflydelse på risikoen for komplikationer. Siden Sundhedsstyrelsens vejledning er der kommet flere arbejder, der belyser den øgede risiko for såvel mor som barn, når kvinden er overvægtig før graviditeten. Man bør på denne baggrund overveje at udvide de officielle råd med at anbefale overvægtige kvinder, der planlægger graviditet, prækonceptionelt vægttab. Rådet til overvægtige kvinder om at begrænse vægtstigningen til 8 kg er ligeledes velbegrunder. Der er behov for en videnskabelig udredning vedrørende både præ- og postkonceptionel vægtkontrol. Der er tale om en sårbar periode, hvor kostomlægninger kan medføre uhensigtsmæssig næringsstofsammensætning, som i værste fald kan medføre skader på fosteret.

1.3 Specifikke råd om kost til gravide

1.3.1 Forebyggelse af jernmangel og dens følger

De officielle råd

Både Sundhedsstyrelsen og Fødevarestyrelsen har på deres hjemmesider råd om jernprofylakse i graviditeten. Sundhedsstyrelsen anbefaler generel jernprofylakse, mens Fødevarestyrelsen anbefaler individuel jernprofylakse.

Sundhedsstyrelsen

På sundhedsstyrelsens hjemmeside lyder rådet (58):

”Danske undersøgelser har vist, at ca. en femtedel af gravide udvikler jernmangelanæmi sidst i graviditeten, hvis de ikke tager jerntilskud. Det skyldes dels, at kvinder almindeligvis har små jerndepoter, når de bliver gravide, dels at de ikke får tilstrækkelige mængder jern i kosten til at dække det øgede behov. Sundhedsstyrelsen anbefaler derfor jerntilskud til alle i slutningen af graviditeten. Alle gravide anbefales: Et dagligt jerntilskud på 50-70 mg ferrojern fra 20. graviditetsuge, svarende til tidspunktet, hvor den gravide plejer at mærke liv, og resten af graviditeten.”

Fødevarestyrelsen

På Fødevarestyrelsens hjemmeside står følgende råd (14):

”En vitaminpille (multivitamin-mineraltablet) dagligt under graviditet og amning anbefales. Hvis en blodprøve viser, at jernstatus er lav, bør man tage et jerntilskud på 50-70 mg/dag, senest fra 20. graviditetsuge og resten af graviditeten.”

Denne anbefaling er baseret på en rapport skrevet af en ekspertgruppe nedsat af Fødevaredirektoratet, nu Fødevarestyrelsen (59).

Evidensen bag rådet

Jerns betydning for moderen, fosteret og det nyfødte barn

Jern er nødvendigt for dannelsen af hæmoglobin i de røde blodle-

gemer, myoglobin i muskelcellerne og en række livsvigtige enzymer både hos moder og barn.

Jern spiller en vigtig rolle i barnets tidlige udvikling pga. dets betydning for livsvigtige stofskifteprocesser. Den største mængde jern går til dannelse af hæmoglobin i de røde blodlegemer (60). Jern er ligeledes nødvendigt for centralnervesystemet, fordi jernholdige enzymer er involveret i hjernens stofskifteprocesser (61;62). Undersøgelser på dyr har vist, at svær jernmangel hos fosteret kan medføre blivende skader på centralnervesystemet. Om det samme kan ske hos mennesket er uvist, idet jernforsyningen til fosteret prioriteres højt, og der af den grund sjældent ses svær jernmangel (61-63).

Det nyfødte barns jernstatus afhænger af kvindens jernstatus under graviditeten (64). Børn af mødre, der har fået jerntilskud under graviditeten, har større jernreserver ved fødslen og hermed en mindre risiko for at udvikle jernmangel i de første leveår, end børn af mødre, der ikke har fået jerntilskud (64-66). En anden betydelig kilde til nyfødtes jernreserver, er den mængde blod, der bliver overført fra moderkagen (placenta) til barnet, inden navlestrengen afklemmes. Hvis man venter med at afklemme navlestrengen, til blodkarrene er holdt op med at pulsere, kan man øge barnets blodvolumen med op til en trediedel og dermed overføre en ikke ubetydelig mængde jern fra moderkagen til barnet.

Fleere undersøgelser peger på, at jernmangelanæmi under graviditet øger risikoen for tidlig fødsel og lav fødselsvægt (64;67). Det er et argument for, at jerntilskud bør startes tidligt i graviditeten for at opnå fuld effekt på fødselsvægten (67-69).

Gravidens jernbehov

Hos gravide anslås behovet for absorberet jern at stige støt gennem graviditeten fra 0,8 mg/dag i de første 10 graviditetsuger til 7,5 mg/dag mod slutningen af graviditeten. Det gennemsnitlige behov for absorberet jern under hele graviditeten er vurderet til 4,4 mg/dag (70). Jernabsorptionen øges gradvist under hele graviditeten (71), især efter 20. uge.

Det absorberede jern bruges til at: 1) øge antallet af den gravides røde blodlegemer, 2) dække blodtab og dermed jernstab ved fødslen

3) dække fosterets jernbehov. Det nyfødte barns jernindhold må forventes at afhænge af moderens jernstatus og af fødselsvægten. Et barn med høj fødselsvægt må formodes at stille større krav til jerntilførsel og dermed den gravides jernstatus, end et barn med lavere fødselsvægt.

Det totale jernbehov under en normal graviditet er ca. 1200 mg. Omkring halvdelen af denne mængde jern bliver returneret til jerndepoterne, når moderens blodvolumen efter fødslen falder til samme niveau som før graviditeten. Under en graviditet er jernbehovet derfor netto omkring 600 mg (70).

Jernindtaget med kosten.

Der findes ingen publicerede undersøgelser af gravide danske kvinders jernindtagelse med kosten. Derfor må man støtte sig til kostdata hos ikke-gravide. En norsk undersøgelse konkluderede, at kvinder ikke ændrer kostvaner i en grad, som betyder ændring i jernindtaget, målt ved hhv. 17. og 33. graviditetsuge (72). Hos fertile, ikke-gravide danske kvinder er det gennemsnitlige indhold af jern i kosten omkring 9 mg/dag (73).

Jernbalancen afhænger bl.a. af jernindholdet i kosten og jernets bio-tilgængelighed, dvs. hvor godt jernet absorberes i tarmen. Man har skønnet, at de fleste fertile kvinder i de nordiske lande formentlig har en jernindtagelse med kosten, som er for lav til at opfylde behovet under graviditet (5). Den motionsfattige livsstil, der kendetegner vort samfund, indebærer en lav energiindtagelse, som medfører en lav jernindtagelse.

I kosten findes jern som hæmjern og ikke-hæmjern. Størstedelen af kostens jern består af ikke-hæmjern, men hæmjern spiller alligevel en vigtig rolle som jernkilde, fordi det absorberes lettere end ikke-hæmjern (59). Jernabsorptionen kan derfor øges gennem indtagelse af fødevarer med et højt indhold af hæmjern, som fx okse- og svinekød, fjerkræ og fisk (59). Kalve- og svinelever har et højt jernindhold med en høj biotilgængelighed. Imidlertid fraråder Fødevarestyrelsen, at gravide spiser svinelever og svineleverpaté pga. det høje indhold af A-vitamin, som kan medføre foster misdannelser (se afsnit 1.3.3).

Jernabsorptionen hæmmes af: 1) calcium, som findes i størst mængde i mælk og ost, 2) polyphenoler i kaffe og te, 3) fytinsyre i kornprodukter (59). Selv under optimale absorptionsforhold vil højst 30% af kostens jernindhold kunne optages. I dansk gennemsnitskost vil i praksis kun 15-20% af jernet kunne absorberes. En højere indtagelse af fødejern, med en højere biotilgængelighed, forudsætter derfor store ændringer i kostvanerne. Da kostens jernindhold langt fra kan dække jernbehovet hos gravide, har de nordiske næringsstofanbefalinger valgt ikke at give tal for anbefalet jernindtagelse fra kosten under graviditet (5). I de seneste anbefalinger fra USA angives en jernindtagelse med kosten på 27 mg/dag i de sidste to trediedele af graviditeten, forudsat jernet har en biotilgængelighed på mindst 25%.

Vurdering af jernstatus

En lav hæmoglobin bruges ofte som indikator for jernmangel, men er uegnet til at vurdere jernstatus. Man kan have anæmi af andre årsager end jernmangel – og man kan have tømte jernreserver uden at have anæmi.

Kroppens jernreserver findes i knoglemarv, lever og milt, hvor jernet er bundet til et jernbindende protein, der kaldes ferritin. Serum ferritin-koncentrationen er en god biomarkør for kroppens jernstatus (74). En serum ferritin-koncentration på 1 µg/L svarer til 8 mg jernreserver. En serum ferritin-koncentration på under 15 µg/L er ensbetydende med manglende jernreserver (120 mg), dvs. jernmangel (74;75). Jernmangelanæmi foreligger, når både serum ferritin og hæmoglobin ligger under den nedre normalgrænse.

Jernstatus hos fertile kvinder før graviditet

Flere danske undersøgelser har vist, at jernstatus generelt er lav hos fertile kvinder (76;77). Således har omkring 40% af fertile kvinder enten små jernreserver under 240 mg (serum ferritin-koncentration under 30 µg/L), eller slet ingen jernreserver. Kvinder med små jernreserver starter et svangerskab med en ugunstig jernstatus – og det gælder, som nævnt, for mindst 40% af danske kvinder. Kun ca. 20% har jernreserver, som er større end 500 mg (serum ferritin-koncentration over 70 µg/L) (76), og det svarer omtrent til nettojerntabet under en graviditet (70). Disse kvinder kan derfor gennemføre en graviditet uden at tage jerntilskud.

Jernprofylakse til gravide, hvilken dosis er den rigtige?

Ved første svangrekontrol i 14.-18. graviditetsuge har kun omkring 20% af danske kvinder en serum ferritin-koncentration over 70 µg/L (65;78). Det betyder, at ca. 80% af kvinderne skal indtage profylaktisk jerntilskud for at forebygge jernmangel og jernmangelanæmi.

Der er solid dokumentation for, at gravide kvinder, der ikke får jerntilskud, har lavere jernstatus og hyppigere udvikler jernmangel end gravide, der får tilskud (65;79). Denne forskel i jernstatus er til stede mange måneder efter, at kvinden har født.

Jernoptagelsen i tarmen foregår ved hjælp af en særlig transportør af divalente metaljoner. Det indebærer, at divalente metaljoner ”konkurrerer” med hinanden om at blive absorberet. Et jerntilskud kan derfor have en negativ indvirkning på absorptionen af andre divalente metaller som zink, kobber, krom, molybdæn, mangan og magnesium. For eksempel er det vist, at et tilskud på 60 mg ferrojern til gravide medfører et fald i absorptionen af zink (80). Omvendt påvirker et zinktilskud på 15 mg/dag (svarende til indholdet i en multivitamin-mineraltablet) ikke absorptionen af et tilskud på 60 mg ferrojern/dag (81).

Det oxidative stress, der forårsages af reaktive iltforbindelser, stiger under graviditet og når maksimum i den anden trediedel af graviditeten (82). Celleskade forårsaget af reaktive iltforbindelser (frie radikaler) antages at være væsentlig for udvikling af kræft, hjerte-kar-sygdom og andre aldersrelaterede lidelser. Jerntilskud bidrager med stor sandsynlighed til at øge det oxidative stress (59). Desuden er der ved indtagelse af jerntabletter risiko for skade på tarmepitelet pga. en lokal høj koncentration af frie radikaler (59). Af de nævnte årsager bør en profylaktisk jerdosis være så lav som mulig under hensyntagen til formålet, nemlig forebyggelse af jernmangel og jernmangelanæmi.

I en undersøgelse af danske gravide blev kvinderne ved lodtrækning udtrukket til enten at indtage tabletter, som ikke indeholdt jern (placebotabletter) eller til at tage tabletter, der indeholdt 66 mg ferrojern (65). Halvdelen af kvinderne, der fik placebotabletter, udviklede jernmangel og en fjerdedel fik jernmangelanæmi, mens kun 10% af de kvinder, som fik jerntilskud, fik jernmangel og ingen udviklede jernmangelanæmi. I det seneste studie af danske gravide var formålet

at finde frem til den mindste jern dosis, der kunne forebygge jernmangelanæmi. De gravide blev ved lodtrækning udtrukket til at tage jerntilskud på henholdsvis 20, 40, 60 og 80 mg ferrojern dagligt fra 18. graviditetsuge (78). Resultaterne viser, at 20 mg ferrojern/dag er for lidt til at hindre jernmangel. Derimod er 40 mg ferrojern/dag tilstrækkeligt til at forebygge jernmangelanæmi hos næsten alle kvinder.

For at holde jerntilskuddet på så lavt et niveau som muligt bør man sikre optimale absorptionsforhold. En række komponenter i føden kan nedsætte absorptionen af jerntilskud, specielt ved lave jern doser (59), og undersøgelser har vist, at absorptionen af doser på mellem 30 til 90 mg ferrojern bliver næsten halveret, når jernet tages sammen med et måltid (83). I overensstemmelse hermed fandt den danske undersøgelse en højere jernstatus hos gravide, der tog jern tabletter mellem måltiderne, end hos gravide, der tog tabletterne sammen med et måltid (78).

Mulige mavegener ved jerntilskud

Bivirkninger i form af mavegener optræder efter indtagelse af høje jern doser på over 180 mg/dag (84). I placebokontrollerede undersøgelser er der imidlertid lignende forekomst af mavegener (forstoppelse m.v.) hos kvinder, der tager placebo sammenlignet med kvinder, der tager fra 20 til 105 mg ferrojern dagligt (85;86). Hyppigheden af mavegener var ikke forskellig hos kvinder, der tog 20, 40, 60 eller 80 mg ferrojern dagligt under graviditeten, og de mavegener, der blev registreret før starten på jerntilskud, var heller ikke forskellige fra de gener, der blev registreret under jerntilskud (78). Jerntilskud på 80 mg ferrojern eller mindre synes således ikke at give mavegener.

Moderens jernstatus efter fødslen afhænger af jerntilskud under graviditeten

I betragtning af de fysiske og mentale krav, der stilles til en nybagt moder, er det uhensigtsmæssigt, hvis hun efter fødslen ikke er i god form pga. jernmangelanæmi. Jernstatus efter fødslen afhænger først og fremmest af, om der er givet jerntilskud under graviditeten. Hvis der ikke er givet jerntilskud, har mere end 10% af mødrene jernmangelanæmi otte uger efter fødslen. Til sammenligning er hyppigheden af jernmangelanæmi kun 2% hos mødre, der har fået af jerntilskud (65). Dette forhold er et yderligere argument for profylaktisk jerntilskud under graviditet.

Ved ca. 10% af fødslerne er blodtabet så stort, at moderen får akut blodmangel (blødningsanæmi) i tiden efter fødslen (65). Organismen reagerer med at øge produktionen af røde blodlegemer, hvilket forudsætter tilstedeværelsen af tilstrækkelige jernreserver. Der er ingen placebokontrollerede undersøgelser over virkningen af jerntilskud efter fødslen.

Generel eller individuel jernprofylakse?

Sundhedsstyrelsen anbefaler generel jernprofylakse, hvor alle gravide tilrådes at tage 50-70 mg ferrojern dagligt (58). Fødevarestyrelsen har valgt at fastholde den anbefaling om individuel jernprofylakse (14), som en arbejdsgruppe kom frem til i 2002 (59). Forskellen beror blandt andet på, at de økonomiske konsekvenser for sundhedsvæsenet ikke er endelig afklaret.

Individuel jernprofylakse

Individuel profylakse betyder, at kun kvinder, der allerede har eller er i risiko for at udvikle jernmangel, skal anbefales jerntilskud. Individuel jernprofylakse bør tilrådes både ud fra et fysiologisk og et ernæringsmæssigt synspunkt. Jerntilskud kan have en negativ indvirkning på absorptionen af andre vigtige divalente metaller (80) og øger det oxidative stress (82). Den profylaktiske jerdosis bør derfor være så lille som mulig under hensynet til at kunne forebygge jernmangel - og den målsætning nås bedst ved en individuel profylakse.

Ved måling af serum ferritin-koncentrationen kan man inddele kvinder i tre hovedgrupper: 1) kvinder med lav jernstatus, der enten har jernmangel eller er i risiko for at udvikle jernmangelanæmi, 2) kvinder med "normal" jernstatus og 3) kvinder med høj jernstatus, for hvem jerntilskud ikke er nødvendigt eller kan være skadeligt. Her tænkes specielt på kvinder med arvelig disposition til jernoverskud (arvelig hæmokromatose). Hæmokromatose medfører en abnorm høj absorption af jernet i kosten. Med tiden ophobes jernet i kroppens organer, fx lever, bugspytkirtel og hjerte, hvor det kan medføre organskade i form af skrumpeliver, sukkersyge og hjertesvigt. Jerntilskud bør derfor ikke benyttes hos personer med arvelig hæmokromatose, da det kan forværre sygdommen. Der ses dog ingen fosterskader hos børn af mødre, som har sygdommen i let grad. Omkring 3.500 ud af hver million personer er homozygote og 100.000 ud af hver million personer heterozygote (87). Med ca. 60.000 fødsler årligt i Danmark

betyder det, at 210 gravide er homozygote, og 6.000 gravide er heterozygote. Heterozygote personer har forhøjet jernstatus og kan i sjældne tilfælde udvikle hæmokromatose sygdommen.

Fødevarestyrelsens anbefaling, der bygger på styrelsens jernrapport fra 2002 (59), påpeger, at alle kvinder med en serum ferritin-koncentration på under 70 µg/L bør anbefales et tilskud på 50-70 mg ferrojern/dag senest fra 20. graviditetsuge. Rapporten nævner samtidigt, at tilskuddet muligvis kan nedsættes til 40 mg ferrojern/dag, men at en sådan ændring afventer dokumentation. Arbejdsgruppen anser nu, at denne dokumentation foreligger i kraft af den seneste danske undersøgelse (78).

På baggrund af den foreliggende dokumentation foreslår arbejdsgruppen følgende: Serum ferritin-koncentrationen måles på alle kvinder tidligst muligt i graviditeten. Gravide, der har serum ferritin over 70 µg/L (høj jernstatus), behøver ikke jerntilskud (men bør tage en daglig multivitamin-mineraltablet, som kan indeholde fra 14 til 27 mg ferrojern). Kvinder med serum ferritin på 30 til 70 µg/L (normal jernstatus), bør tilrådes at tage 40 mg ferrojern dagligt. Kvinder med serum ferritin på under 30 µg/L (lav jernstatus) bør tilrådes 70-100 mg ferrojern dagligt.

Generel jernprofylakse

Som følge af den nye dokumentation på området foreslår arbejdsgruppen følgende: Såfremt der anvendes generel profylakse fra 14. graviditetsuge, kan den for øjeblikket anbefalede jern dosis på 50-70 mg ferrojern dagligt sættes ned til 40-50 mg ferrojern dagligt.

Konklusion

Der er gode argumenter for at anbefale profylaktisk jerntilskud til gravide for at forebygge jernmangel. Man bør af flere grunde stille mod at give den mindste effektive jern dosis: jern kan nedsætte absorptionen af andre nødvendige divalente metaljoner (fx zink) og øge mængden af frie radikaler (øget oxidativt stress) og hos individer med en høj jernabsorption (fx hæmokromatose) indebære risiko for jernoverskud. Jerntilskud kan enten gives i en fast dosis til alle gravide, dvs. generel profylakse, eller i en individuel dosis, som afpasses efter jernstatus, dvs. individuel profylakse. Brugen af individuelt jerntilskud anbefales, idet det giver mulighed for at graduere dosis

efter behov. Det forudsætter dog måling af jernstatus på en blodprøve (serum ferritin) tidligt i graviditeten. Der er sket ændringer i grundlaget for generel jernprofylakse til gravide, som indebærer, at den nuværende generelle anbefaling på 50-70 mg ferrojern/dag kan sættes ned til 40-50 mg ferrojern/dag. De nævnte doser er baseret på et jerntilskud indtaget mellem måltiderne, hvor absorptionen er størst. Da jern har betydning for udviklingen af fosterets centralnervesystem og for fødselsvægten, bør jernprofylakse, ud fra en fysiologisk betragtning, startes tidligt i graviditeten, gerne fra starten af andet trimester. Jerntilskud har i de anbefalede doser ingen kendte bivirkninger.

1.3.2 Forebyggelse af neuralrørmisdannelser med folsyretilskud

Det officielle råd

Fødevarestyrelsen

På fødevarestyrelsens hjemmesider, "Gravide og ammende, forside" (14) og "Gravide og ammende, mad til gravide" (88) står følgende:

"Kvinder, der planlægger at blive gravide, eller lige er blevet det, anbefales at få 0,4 milligram folsyre dagligt (også kaldet folinsyre) via en vitaminpille. 0,4 milligram (mg) er lig med 400 mikrogram (µg). Folsyre nedsætter risikoen for at føde et barn med neuralrørsdefekt, som er en sjælden lidelse, der kan resultere i rygmarvsbrok, der kan medføre alvorlige handicap eller manglende udvikling af hjernen".

"Kvinder, som planlægger graviditet, anbefales at indtage 0,4 mg folat dagligt begyndende en måned før planlagt befrugtning til og med tre måneder efter befrugtningen for at nedbringe risikoen for alvorlige former for rygmarvsbrok."

Sundhedsstyrelsen

På Sundhedsstyrelsens hjemmeside "Jern og folsyre til gravide" (58) står:

"Kvinder, der planlægger graviditet, anbefales dagligt at indtage mindst 400 mikrogram af B-vitaminet folat for at forebygge, at de føder børn med visse typer af misdannelser i hjerne og rygmarv (neuralrørsdefekter). En kost efter kostanbefalingerne gør det mu-

ligt at få tilstrækkeligt folat gennem kosten alene, men det vil kræve kostomlægning for de fleste.

Kvinder, der tidligere har aborteret eller har født et barn med neuralrørsdefekt, samt kvinder, der selv eller hvis partner har neuralrørsdefekt, anbefales: Tilskud af 5 mg folsyre dagligt (lægeordineret) fra graviditeten planlægges til og med 2 måneder henne.

Alle andre kvinder anbefales: Tilskud på 400 mikrogram dagligt i form af en folsyretablet eller en multivitamin-tablet fra graviditeten planlægges til og med 3 måneder henne i graviditeten.”

Evidensen bag rådet:

Folat/folsyre er et vandopløseligt vitamin, der tilhører gruppen af B-vitaminer. Folat forekommer naturligt i visse fødevarer; vigtige kilder er spinat, bønner, ærter samt mange frugter og grøntsager. Folsyre er den syntetiske form af dette vitamin, og det er folsyre, der findes i kosttilskud. Syntetisk folsyre har en mere enkel kemisk struktur end det naturligt forekommende folat, og det optages lettere i mavetarmkanalen; man siger, at folsyre har en højere biotilgængelighed end folat.

Neuralrørsdefekter er en type misdannelser af nervesystemet, som skyldes en defekt lukning tidligt i fostertilværelsen, af det såkaldte neuralrør. Misdannelserne kan optræde i hjernen, kraniet og rygmarven og varierer i sværhedsgrad fra at være overvejende af kosmetisk art til at medføre svære handicaps og evt. føre til fosterdød eller dødfødsel.

Epidemiologisk evidens for effekt på neuralrørsdefekter

At folsyretilskud omkring befrugtningstidspunktet mindsker risikoen for neuralrørsdefekter hos fosteret, er en af de mest velunderbyggede sammenhænge inden for hele kost-graviditets-området. En Cochrane-gennemgang fra 2001 konkluderede, at brug af folsyre i perioden omkring befrugtningstidspunktet, er forbundet med en 72% lavere risiko for at føde et barn med neuralrørsdefekt (24). Der er udført meget omfattende forskning på området, og kun de tre undersøgelser, som bidrager med den største evidens, vil blive omtalt i det følgende.

Det såkaldte MRC studie (MRC står for Medical Research Council, dvs. det engelske lægevidenskabelige forskningsråd) omfattede ca. 1.000 kvinder, der tidligere havde født et barn med neuralrørsdefekt, og som ønskede at blive gravide igen (23). Studiet foregik ved lodtrækning (dvs. det var et randomiseret studie). Den ene halvdel af kvinderne fik 4 mg folsyre dagligt, mens den anden halvdel fik en kontroltablett uden folsyre. De kvinder, der fik folsyre, fødte børn med markant mindre forekomst af neuralrørsdefekter end de øvrige kvinder. Det var hermed vist, for første gang i et randomiseret studie, at folsyre, givet i meget store doser inden graviditeten indtraf, kunne forebygge, at en kvinde igen fik et barn med en neuralrørsdefekt.

Kort tid efter blev der offentliggjort et andet studie fra Ungarn (89). Her blev ca. 6.000 kvinder, der planlagde graviditet (uanset kvindernes evt. tidligere graviditetsudfald), randomiseret til enten at få et kosttilskud med bl.a. 0,8 mg folsyre dagligt eller til en kontrolgruppe, som ikke fik et sådant tilskud. Der sås ingen tilfælde af neuralrørsdefekter i folsyregruppen, mens forekomsten i kontrolgruppen var af samme størrelsesorden, som man kunne forvente i normalbefolkningen. Hovedbudskabet fra denne undersøgelse var, at meget mindre mængder tilskud af folsyre også kunne have en forebyggende virkning. På grundlag af disse data kunne man imidlertid ikke udelukke, at virkningen måske beroede på, at der blev givet andre vitaminer og mineraler samtidig med folsyre.

Det tredje væsentlige interventionsstudie blev udført i Kina (90). Mere end 200.000 kvinder, som kunne forventes at blive gravide inden for relativ kort tid, blev opfordret til at tage 0,4 mg folsyre dagligt indtil 12. graviditetsuge, og ca. halvdelen rapporterede efterfølgende at have taget folsyretilskuddet som anbefalet. Forekomsten af neuralrørsdefekter var lavere blandt de kvinder, der havde fulgt rådet. Undersøgelsen blev udført i to forskellige områder af Kina, et, hvor forekomsten af neuralrørsdefekter i forvejen var høj, og et, hvor forekomsten i forvejen var lav. Det var bemærkelsesværdigt, at den observerede reduktion i forekomsten af neuralrørsdefekter var størst i det første område. En svaghed ved dette studie var, at man, i modsætning til de to ovennævnte studier, ikke havde anvendt randomisering til at danne de to grupper, der skulle sammenlignes. Ikke desto mindre er det manges opfattelse, at det med denne undersøgelse blev slået fast, at folsyre, givet alene, kunne forebygge en betydelig andel af denne

type misdannelser. Undersøgelsens resultat underbyggede således det råd, der allerede var blevet indført i mange lande om, at kvinder, der planlægger graviditet, skal tage et dagligt tilskud på 0,4 mg folsyre i den periode, hvor disse misdannelser kan opstå.

Andre positive og negative virkninger af et øget folsyreindtag

Blandt de øvrige positive virkninger, man har sat i forbindelse med folsyre, er, at et øget indtag muligvis kan mindske risikoen for hjertekar-sygdomme og tyktarmscancer i befolkningen (91). Der er imidlertid endnu ikke publiceret resultater fra kontrollerede randomiserede interventionsundersøgelser, der kan underbygge denne antagelse.

Den væsentligste ”bivirkning”, som man har sat i forbindelse med et øget folsyreindtag, er muligheden for ”maskering” af B₁₂-vitaminmangel hos individet (92). Ved B₁₂-vitaminmangel opstår blodmangel (dvs. lav blodprocent eller anæmi); blodmangel forårsaget af B₁₂-mangel ses især hos ældre mennesker. Blodprocenten kan ”normaliseres” ved et øget indtag af folsyre. B₁₂-mangelen kan imidlertid også medføre andre skadevirkninger, herunder skader på centralnervesystemet, som folsyretilskud ikke kan rette op på, hvorfor det er væsentligt at påvise B₁₂-mangel så tidligt som muligt. Mange tilfælde af B₁₂-mangel opdages netop ved, at man konstaterer, at personen har blodmangel. Det har derfor været beskrevet som en mulig uheldig følgevirkning ved at øge folsyreindtaget i befolkningen, at man kan ”maskere” en B₁₂-mangel og nogle af dens følger. Dette må dog anses for at være et negligereabelt problem hos yngre kvinder i fertil alder, og diskuteres da også mere i relation til berigelse af fødevarer med folsyre, som er en intervention, der uundgåeligt også vil omfatte den ældre del af befolkningen (93;94).

Der har været rejst mistanke om, at folsyretilskud op til graviditeten kan øge chancen for tvillingegraviditet (95;96). Evidensen for en sådan sammenhæng svækkedes dog betydeligt ved resultaterne fra det ovennævnte kinesiske studie, hvor man så en lavere forekomst af tvillinger blandt de kvinder, der tog folsyre (97).

Et nyt opfølgingsstudie fra et randomiseret studie i Aberdeen har forbundet folsyretilskud i graviditeten med øget forekomst af brystcancer hos kvinderne, men sammenhængen var ikke statistisk signifikant. Forskerne påpegede selv muligheden for, at sammenhængen

meget vel kunne skyldes en tilfældighed, og de foreslår, at man foretager lignende opfølgninger fra andre studier med folsyre for at afkræfte eller bekræfte fundet (98).

Virkningsmekanismer

Man ved, at folat er involveret i en række væsentlige biokemiske processer i kroppen, herunder dannelse af kroppens DNA og RNA. Ikke desto mindre har man kun meget sparsomt kendskab til den egentlige virkningsmekanisme bag den forebyggende effekt af folsyre på neuralrørsdefekter. Nye rapporter om højere forekomst af antistoffer imod folatreceptorer blandt kvinder, der har født børn med neuralrørsmisdannelser, har skabt stor interesse om, hvorvidt en bagvedliggende mekanisme kunne være, at sådanne antistoffer forhindrer optagelse af folat på cellulært niveau (99).

Har forholdene ændret sig, siden rådet blev givet?

Man kan diskutere, om en højere dosis ville være mere effektiv. Der foreligger desværre ikke entydig evidens til at fastlægge den laveste effektive dosis, dvs. den mindste dosis, der medfører en maksimal ønsket effekt; en god diskussion af problematikken findes i en rapport fra Fødevarerdirektoratet, nu Fødevarestyrelsen (100). Der foreligger ikke randomiserede undersøgelser af effekten af forskellige doser af folsyretilskud på forekomsten af neuralrørsdefekter, og af etiske grunde vil disse formentlig heller ikke blive gennemført i fremtiden. Man har forsøgt at skønne størrelsen af en forventet effekt indirekte på baggrund af undersøgelser af relationen mellem indtagelsen af folsyre og niveauer af indtagsmarkører (serumfolat og erythrocytfolat) og kendskabet til relationen mellem de pågældende markører og risikoen på neuralrørsdefekter. Forskellige forfattere kommer imidlertid frem til forskellige konklusioner. Nicholas Wald, som er en af personerne bag det ovennævnte MRC studie, mener, at man faktisk kan få yderligere gavn af helt op til 5 mg folsyre dagligt (101-103). Kritikerne af dette synspunkt har bl.a. fremført (104), at Walds analyser bygger på meget usikre antagelser, og at det er sandsynligt, at den største del af tilfældene faktisk forebygges med 0,4 mg folsyre. Det skal i denne forbindelse igen fremhæves, at især det kinesiske studie (90) underbygger, at en dosis på 0,4 mg folsyre har en markant gavnlige effekt.

Ernæringsrådet publicerede i 2003 en rapport (105), som viste, at kun et mindretal af danske kvinder, der planlægger deres graviditet,

tager folsyre som anbefalet, og rapporten anbefalede ”iværksættelse af nye og anderledes effektive tiltag”. Fødevederedirektoratet, nu Fødevestystyrelsen, kom samtidig med en rapport (100), der pegede på berigelse af fødevarer med folsyre som en mulighed. En sådan strategi ville også gavne uplanlagte graviditeter. Siden Fødevederedirektoratets, nu Fødevestystyrelsens rapport er der fremkommet en tidsserieanalyse (106), omfattende flere europæiske lande, som konkluderer, at det ikke er muligt at påvise reduktioner i forekomster af neuralrørsdefekter i tilslutning til indførelse af anbefalingen om at tage perikonceptionelt folsyre i disse lande; dette resultat leder forfatterne til at pege på berigelse af fødevarer med folsyre som et alternativ. En mere detaljeret diskussion heraf ligger dog uden for rammerne af denne rapport.

Konklusion

Det er velbegrunderet at anbefale perikonceptionelt tilskud med folsyre mhp. på at forebygge neuralrørsdefekter. Det er veldokumenteret, at den anbefalede dosis på 0,4 mg folsyre per dag kan forebygge en betydelig andel af tilfælde med neuralrørsdefekter. Anbefalingen gælder kvinder, der planlægger graviditet. Uplanlagte graviditeter har i dag ikke nytte af vor viden om den forebyggende virkning af perikonceptionelt folsyretilskud. Dertil kommer, at undersøgelser har vist, at anbefalingen kun følges af et mindretal af danske kvinder, der planlægger graviditet, og i andre lande har man ikke kunnet påvise målbar reduktioner i forekomsterne af neuralrørsdefekter i tilslutning til anbefalingens indførelse i disse lande. Der findes derfor anledning til at overveje revision af forebyggelsesstrategien på dette område. Man bør overveje at gennemføre mere intensive og effektive kampagner end hidtil, lige såvel som man bør genoverveje grundlaget for at gennemføre berigelse af fødevarer med folsyre i Danmark.

1.3.3 Misdannelser forårsaget af for højt indtag af A-vitamin

Det officielle råd:

Fødevestystyrelsen

På Fødevestystyrelsens hjemmesider står følgende:

Fødevestystyrelsen, ”Gravide og ammende, forsider” (14):

”For meget A-vitamin kan skade fosteret. Derfor fraråder Fødevarestyrelsen gravide at spise lever og paté, da lever er meget rig på A-vitamin. Leverpostej kan man godt spise. Desuden bør man ikke tage kosttilskud med et indhold af A-vitamin, som er højere end det anbefalede (som er 800 RE). Man kan roligt tage en almindelig vitaminpille dagligt – og man kan også roligt spise masser af gulerødder og andre grøntsager, som har et højt indhold af betacaroten. Betacaroten omdannes delvis til A-vitamin i kroppen.”

Fødevarestyrelsen, ”Gravide og ammende, mad til gravide” (88):

”Lever frarådes, specielt i de første måneder, da det kan indeholde for meget A-vitamin.”

Fødevarestyrelsen, ”Gravide og ammende, råd om fisk” (107):

”Gravide bør ikke spise levertran på grund af det høje indhold af A-vitamin. Store doser A-vitamin kan skade fosteret.”

Sundhedsstyrelsen

Følgende findes i bogen ”Barn i vente”, Sundhedsstyrelsen (1):

”Undgå store mængder A-vitamin, da det kan skade barnet. Undgå derfor lever og paté, der indeholder meget A-vitamin. Leverpostej kan du godt spise”

Evidensen bag rådet:

A-vitamin er en gruppe af fedtopløselige vitaminer. Retinol, som er en af de mest aktive former for A-vitamin, findes i animalske fødevarer, herunder især lever og æg. Visse frugter og grøntsager (f.eks. gulerødder) indeholder desuden farvepigmenter, som betegnes karotener. Disse kan konverteres til A-vitamin i kroppen og betegnes derfor også ”provitamin A”, mens retinol somme tider betegnes ”præformeret A-vitamin”. Karotener, især β -karoten (også kaldt betacaroten), er en væsentlig kilde til A-vitamin i den danske befolkning. Det skal bemærkes her, at der ikke har været rejst mistanke om, at karotener kan forårsage misdannelser.

At store mængder af (”præformeret”) A-vitamin kan forårsage misdannelser, er blevet beskrevet for flere dyrearter (108). Misdannel-

serne, som ofte samles under betegnelsen neuralkamsmisdannelser, menes at skyldes en skade på celler, der migrerer fra neuralkammen tidligt i fostertilværelsen. Der er tale om en gruppe misdannelser, som kan forekomme i vidt forskellige organsystemer, herunder i centralnervesystemet, hjerte-kar-systemet, kraniet, ansigtet og i tymus. Anomalier af denne art blev tidligt påvist hos børn født af kvinder, der blev gravide, mens de var i behandling med isotretinoin, som er et hudlægemiddel, som anvendes til behandling for akne, og som er nært beslægtet med A-vitamin (109). Der foreligger meddelelser om enkeltstående tilfælde (kasuistikker), hvor der har været rapporteret et højt kostindtag af A-vitamin i graviditeten hos kvinder, der har født misdannede børn (110). En række case-control studier (111-113) er blevet udført på området, men generelt med usikre og varierende metoder og resultater.

Epidemiologisk evidens for effekt

Det eneste prospektive studie på området omfattede ca. 22.000 kvinder i Californien, hvor indtaget af A-vitamin fra kosten og kosttilskud blev bestemt (114). Dette studie viste en sammenhæng mellem A-vitamin og neuralkamsmisdannelser. Det mest opsigtsvækkende – og alarmerende – ved studiet var dog, at stigningen i misdannelseshypigheden allerede så ud til at indfinde sig, når indtagelsen kom op over 10.000 I.E. (=3000 µg RE) dagligt perikonceptionelt, idet denne værdi kun er tre gange over den anbefalede indtagelse for A-vitamin. Der har imidlertid været rejst en del kritik af studiet. Kritikken har gået på den usikre case identifikation (som udelukkende baseredes på oplysninger indhentet fra lægen og moderen), og på metoderne til at klassificere misdannelserne og til at bestemme eksponeringen for A-vitamin (115).

Virkningsmekanismer

Man har formodninger om, at den teratogene virkning af A-vitamin finder sted ved en fejlagtig aktivering af kroppens A-vitaminreceptorer. I kaniner, der er den dyreart, der ligner mennesket mest med hensyn til omsætningen af A-vitamin, opkoncentreres to embryotoksiske omdannelsesprodukter af retinol hos fostrene (116). Det er muligt, noget tilsvarende gør sig gældende hos mennesker.

Har tingene ændret sig, siden rådet blev givet?

Der er ikke nye prospektive undersøgelser på området.

Konklusion

Det er veldokumenteret, at en høj indtagelse af A-vitamin (som retinol og retinsyre) i den perikonceptionelle periode kan give misdannelser hos fosteret. Man kan diskutere, om formodningen om den lave tærskel (3.000 µg retinolækvivalenter svarende til omkring 4 gange anbefalet daglig tilførsel) for det toksiske niveau af A-vitamin er korrekt. Formodningen bygger på et enkeltstående prospektivt studie, og kun nye prospektive studier vil bidrage til en egentlig afklaring. Det synes rimeligt at antage en forsigtig holdning, der kommer til udtryk ved de nugældende anbefalinger om ikke at spise lever, paté, levertran eller tilskud med A-vitamin ud over et almindeligt multivitamin-mineraltilskud.

1.3.4 Calcium og knoglestatus

Sundhedsstyrelsen

Følgende findes i Sundhedsstyrelsens ”Barn i vente” (1):

”Hvis du ikke spiser eller drikker mælkeprodukter, anbefales tilskud af kalk (calcium).”

Evidensen bag rådet:

Baggrunden for rådet formodes at være en sikring af en god knoglestatus hos mor og barn. Det er næsten umuligt at opnå det anbefalede indtag på 800 mg calcium dagligt, hvis der ikke indgår mælk eller mælkeprodukter i kosten.

Ifølge de nye nordiske næringsstofanbefalinger anbefales det, at kvinder op til 20-års-alderen får 900 mg calcium dagligt (5). Derefter er anbefalingen for kvinder 800 mg dagligt. For gravide er anbefalingen 900 mg. Der argumenteres for, at der ikke er et øget behov i graviditeten, men da en del bliver gravide, før skelettet er udviklet, anbefales den samme indtagelse som hos kvinder op til 20 år.

Kostens betydning for knoglestatus er gennemgået i en omfattende rapport udgivet af Sundhedsministeriet i England (117). I den er anbefalingen for indtagelsen af calcium, at den ikke behøver være

anderledes under en graviditet end de generelle anbefalinger for kvinder, der i England ligger på 700 mg pr. dag. Under graviditeten stiger moderens 1,25 dihydroxy-D-vitaminiveau (der er den fysiologisk aktive D-vitaminmetabolit) med op til 70%, bl.a. som følge af syntese i placenta. Dette resulterer dels i en betydelig øgning af den gastrointestinale absorption af calcium hos moderen og dels en aktiv transport af calcium til fosteret.

Calciumhomøostasen og knogleomsætning i forbindelse med graviditet og amning er gennemgået for nyligt (118). Af denne fremgår, at knogleomsætningen øges i løbet af graviditeten, idet knogleresorption dominerer i første trimester, og knogleformation øges i tredje trimester. Enkelte studier har tydet på, at knoglemassen mindskes under graviditeten, men det er ikke endeligt afklaret, og selv om knoglemassen i mindre grad skulle nedsættes, har dette i sig selv ikke negative effekter.

I en oversigtsartikel om mikronæringsstofbehovet for knogler hos moderen og fosteret under graviditeten (119) konkluderes det, at de fysiologiske adaptationer, der sker under graviditeten for at sikre fosterets knoglemineralisering, sker uafhængigt af moderens mineralindtagelse, hvis det ellers ligger inden for det, der kaldes normalt indtag. Da det er usikkert, om disse fysiologiske mekanismer påvirkes af en meget lav indtagelse, anbefales det, at gravide med en meget lav calciumindtagelse får calciumtilskud.

Rådet om at gravide, som ikke indtager mælkeprodukter, bør tage calciumtilskud, kan med fordel suppleres med angivelse af mængde. Danske kvinders (18-44 år) gennemsnitsindtag af calcium er 990 mg/dag (296), hvilket ligger over de nordiske anbefalinger på 900 mg/dag for gravide (5). Ca. 60% af danskernes calciumindtag stammer fra mælk og ost (296). Indtil der foreligger en videnskabelig udredning på området, foreslås, at kvinder, der ikke indtager mælkeprodukter, tager et tilskud af calcium på 500 mg/dag.

Konklusion

Behovet for calcium under graviditeten anses for at være det samme som for kvinder, der ikke er gravide. Behovet for calcium til fosterets knoglemineralisering dækkes af en betydelig øgning af calciumabsorptionen under graviditeten, medieret af en stigning i moderens

1,25 dihydroxy-D-vitamniveau. Selvom der er enkelte studier, der tyder på en beskeden nedgang i moderens knoglemineralisering under graviditeten, er der ikke noget, der tyder på, at det har negative konsekvenser. Selv om der ikke er overbevisende evidens for skadelige virkninger på moderens og fosterets knoglemineralisering, hvis calciumindtagelsen er lav, finder arbejdsgruppen den eksisterende anbefaling om at give et calciumtilskud til kvinder, der ikke indtager mælk eller mælkeprodukter, for rimelig. Anbefalingen kunne med fordel suppleres med angivelse af anbefalet mængde calcium pr. dag. Der er behov for en udredning på området til fastsættelse af dosis, men indtil en sådan foreligger, foreslås 500 mg/dag.

1.3.5 Råd angående fiskeindtagelse – positive og negative aspekter af fiskeindtagelse

Det officielle råd

Fødevarestyrelsen

Følgende findes på Fødevarestyrelsens hjemmesider:

Fødevarestyrelsen, Gravide og ammende, forside (14) & Gravide og ammende, råd om fisk (107):

”Fisk indeholder mange vigtige næringsstoffer som D-vitamin, jod, selen og omega-3 fedtsyrer. Derfor anbefaler Fødevarestyrelsen, at man spiser 200-300 gram fisk om ugen, og at man sørger for både at spise fede og magre fisk. Dette kostråd gælder også for gravide og ammende, men der er nogle ting, gravide skal være særligt opmærksomme på:

- Gravide bør ikke spise levertran på grund af det høje indhold af A-vitamin. Store doser A-vitamin kan skade fosteret.
- Kviksølv kommer fra forurening af miljøet, og det findes primært i fisk og fiskevarer. Det ophobes gennem fødekæden og findes derfor i de højeste koncentrationer i store gamle rovfisk. Undersøgelser tyder på, at stoffet kan skade hjernens udvikling, hvis fostre eller børn får for meget af det. Kvinder, der overvejer at blive gravide, er gravide, ammende samt børn under 14 år bør ikke spise over 100 gram om ugen af store rovfisk som tun, rokke,

helleflynder, olie­fisk (oscolar), sværd­fisk, silde­haj, gedde, aborre og sandart. Dåsetun har dog generelt et lavere indhold af kviksølv, idet dåsetun typisk er fremstillet af små tunfisk, som dermed ikke har ophobet så meget kviksølv.

”Det er kun rovfiskene, den omtalte gruppe af personer skal holde igen med. Alle andre fisk kan man roligt spise, og de indeholder oven i købet en række sunde og nødvendige vitaminer og mineraler samt de gode omega-3 fedtsyrer. Omega-3 fedtsyrer er vigtige for fosterets og barnets udvikling af hjernen.

Fødevarestyrelsen anbefaler, at man spiser 200-300 gram fisk om ugen, men varier mellem fede og magre fisk og forskellige fiskearter.”

Fødevarestyrelsen, Presse, Arkiv, Fisk (120):

Fødevarestyrelsen har også, ud over ovenfor nævnte forbehold for kviksølvindholdet i rovfisk og A-vitaminindholdet i levertran, følgende forbehold angående indtagelse af specielle fisk:

”For alle forbrugere gælder først og fremmest hovedreglen om, at fisk er sundt.....store fede fisk, specielt fra Østersøen og den Botniske Bugt kan have et højt indhold af dioxin. Når bare man spiser forskellige fiskearter, er der ingen problemer. Det gælder også for gravide.”

Sundhedsstyrelsen

Følgende findes i Sundhedsstyrelsens ”Barn i vente” (1):

”Du kan vælge både magre og fede fisk. Det er godt, hvis du spiser 200-300 g fisk om ugen. Visse fisk skal du imidlertid undgå.

Undgå større mængder af rovfiskene tun, rokke, helleflynder, olie­fisk/smørfisk, sværd­fisk, silde­haj, gedde, aborre og sandart.

Disse fisk er sidst i fødekæden og indeholder derfor flere miljøgifte, blandt andet methyl­kviksølv, som kan skade barnets nervesystem. Du kan uden problemer spise mindre end 100 g af de nævnte fisk pr. uge. Du kan sagtens spise tun på dåse. Det kommer fra små tunfisk, som

endnu ikke har fået så mange miljøgifte i sig. Det er derfor mest skadeligt at spise af de store tunfisk, fx tunbøf.”

Positive virkninger af indtag af fisk

Evidensen bag de positive ernæringsmæssige aspekter af at spise fisk

Fisks positive ernæringsmæssige betydning i forbindelse med graviditeten relateres, udover indholdet af vitaminer og mineraler, især til deres indhold af langkædede n-3 fedtsyrer (også kaldt omega-3 fedtsyrer), og n-3 fedtsyrernes betydning for optimal udvikling af hjernen og nervevæv hos barnet. Dette emne behandles i afsnittet ”2.1 Essentielle fedtsyrer”.

Skadelige virkninger på fosteret af forureningsstoffer fra fisk

Evidensen bag forbeholdet for kviksølvforurening:

Ca. 70% af kviksølv i fødevarerne stammer fra menneskets aktiviteter, resten er af vulkansk oprindelse. Kviksølv, der er udledt til vandløb eller til havet, omdannes af bakterier til organisk bundet kviksølv, bl.a. methylkviksølv. Dette er væsentligt mere fedtopløseligt og biotilgængeligt end det uorganiske kviksølv. Det har været diskuteret, hvad den kemiske struktur af organisk bundet kviksølv betyder for vurderingen af stoffets toksicitet (121), men denne diskussion påvirker ikke fortolkningen af de epidemiologiske data om kviksølvs toksicitet. Kviksølv ophobes i fødekæden, og blandt de fisk, der kan købes herhjemme, er det især de store rovfisk som tun, helleflynder, sværdfisk, sildehaj, rokke, gedde, aborre og sandart, der kan indeholde høje koncentrationer af kviksølv, overvejende i form af methylkviksølv. Indholdet i muslinger og skaldyr er herhjemme af samme størrelsesorden som i fisk. I danske undersøgelser varierer indholdet i fisk og skaldyr fra 5-92ppb ($\mu\text{g}/\text{kg}$) med en median omkring 42ppb (122).

Selvom udledningen af kviksølv i de senere år ser ud til at være faldende, er det endnu ikke slået igennem i indholdet i fisk og skaldyr fra danske farvande. I udenlandske undersøgelser af store rovfisk, bl.a. tun fra Middelhavet og Atlanterhavet, er der fundet langt højere niveauer, helt op til 2.500ppb med middelværdier fra 400 til 1200ppb, mens undersøgelser af dåsetun ligger omkring 200ppb (123-125).

Methylkviksølv har en eliminationshalveringstid på ca. 2 måneder i mennesker, og målinger af indholdet i hår anvendes som en velvalideret biomarkør for kroppsbelastningen. Der er bl.a. vist en god sammenhæng mellem koncentrationen i hår og i blod. En koncentration i hår på 10ppm svarer til en daglig indtagelse af ca. 1 µg/kg kropsvægt. Der er også stærke korrelationer mellem kviksølv i moderens hår, i navlestrengsblod, i væv fra navlestrengen og i barnets hjerne.

Methylkviksølv er fra dyreforsøg kendt som toksisk for nervesystemet med fostre og unger, som de mest følsomme. Mekanismen er ikke kendt i detaljer, men forstyrrelser i transporten af aminosyren cystein med deraf følgende mangel på glutathion og oxidativt stress i astrocytter er en mulig mekanisme og kunne forklare, at man ser celledød i hjernen hos forsøgsdyr, der har været belastet med methylkviksølv.

Kviksølvs giftighed for menneskefostre blev kendt fra forgiftningsulykker i Japan (Minamata-ulykken), hvor industrielle udledninger af kviksølvforurenede spisefisk, og i Irak, hvor kviksølvbejdsset korn blev brugt til brød. I begge tilfælde blev der observeret varige neurologiske forandringer hos børn af forgiftede mødre, bl.a. mental retardering og kramper. I Japan blev 22 tilfælde registreret, mens større eller mindre udsættelse for kviksølv hos 83 irakiske gravide blev registreret ved hjælp af hårprøver, og resultatet af graviditeterne blev fulgt op i senere undersøgelser. Et dosis-responsforløb blev fundet med effekter helt ned til 10-20ppm i mødrenes hår. Undersøgelserne kan imidlertid undervurdere effekten, da de ikke har gode kontrolgrupper, og da materialet statistisk set er lille. Der er siden gennemført to store kohorte undersøgelser af gravide, der er udsat for kviksølv gennem indtagelse af fisk, fra henholdsvis Seychellerne (126-128) og Færøerne (129;130), begge med flere opfølgninger.

I undersøgelserne fra Seychellerne er der ikke fundet konsistent sammenhæng mellem indholdet af kviksølv i mødrenes hår og resultater af forskellige kognitive tests på 779 børn ved opfølgninger 6,5, 19, 29, 66 eller 107 måneder efter fødslen. Middelindholdet i mødrenes hår var 6,9ppm (variationsbredde ikke angivet). I alt er der målt på 21 neuropsykologiske tests. Udsættelse for kviksølv på Seychellerne hidrører primært fra en høj indtagelse af fisk.

I undersøgelserne fra Færøerne fulgtes en kohorte af 1.022 børn, født mellem 1986 og 1987. Middelindholdet i mødrenes hår var her 4,3ppm (0,6-39,1ppm; 130 prøver lå over 10ppm). I denne undersøgelse blev der observeret en signifikant negativ sammenhæng mellem udsættelsen for kviksølv og resultater fra 7 ud af 20 neuropsykologiske tests, specielt i relation til hukommelse, opmærksomhed og indlæring. Sammenhængene mellem testresultater og kviksølvindhold synes at være af betydning ved udsættelser svarende til 10ppm eller mere i mødrenes hår. Kliniske og neurofysiologiske tests viste ikke konsistente signifikante sammenhænge i den første undersøgelse (130), men en række senere undersøgelser har vist en sammenhæng mellem moderens udsættelse for kviksølv og neurofysiologiske parametre relateret til hørelse og til hjertefunktion hos barnet (131;132), ligesom længdevækst og vægtøgning hos børnene er signifikant nedsat, hvis mødrene har høj kviksølvindtagelse (133). De senere undersøgelser viser sammenhænge ned til ca. 8-9ppm kviksølv i mødrenes hår, altså god overensstemmelse med de neuropsykologiske resultater. Udsættelse for kviksølv på Færøerne hidrører primært fra hvalkød og i mindre omfang fra fisk.

Mindre undersøgelser af 237 børn fra New Zealand, hvor hajkød er hovedkilden til kviksølv fra kosten, samt af 351 børn fra Amazonlandet, hvor der er særligt forurenede fisk, og af 113 børn fra Madeira, hvor hovedkilden er en høj indtagelse af lavt forurenede fisk, viser resultater i overensstemmelse med dem fra Færøerne (134-136).

Det er uklart, hvad årsagen er til forskellen mellem undersøgelserne fra Seychellerne og fra Færøerne og andre steder. Forskellige nationale og internationale komiteer har fastsat grænser for sikker daglig indtagelse af kviksølv under graviditeten til mellem 0,1-0,3 µg/kg kropsvægt (122). Dette svarer til en indtagelse på 100-300 g danske fisk/dag, men kun 10-30 g/dag af tun og andre meget belastede fiskearter.

I tabeloversigten bagest i rapporten, der viser kostråd fra forskellige lande, fremgår, at der er lagt vægt på forskellige fiskearter i de forskellige landes råd. Dette afspejler, at der er forskelle i kostvanerne og i markederne for fisk mellem landene, og at der lokalt kan være særlige forhold, der øger belastningen med methyلكviksølv af visse fiskearter i indsøerne eller i bestemte havområder.

Har tingene ændret sig, siden rådet blev givet?

De neurofysiologiske effekter i de færøske undersøgelser er kommet til, siden rådet blev givet, men de underbygger blot grundlaget.

Evidensen bag forbeholdet for dioxiner:

På Fødevarestyrelsens hjemmeside er, som nævnt ovenfor, et yderligere råd vedrørende fisk:

Store fede fisk, specielt fra Østersøen og den Botniske Bugt, kan have et højt indhold af dioxin. Når bare man spiser forskellige fiskearter, er der ingen sundhedsmæssige problemer. Det gælder også for gravide.

Evidensen bag rådet om dioxiner:

Dioxiner er forbrændingsprodukter, der opstår ved ufuldstændig forbrænding af klorholdigt materiale og som biprodukt i visse dele af den kemiske industri. Dioxiner er meget fedtopløselige og svære at nedbryde. Den mest biologisk aktive form, 2,3,7,8-TCDD (TCDD), er meget persistent med en halveringstid i kroppen på 7,5 år. Dioxinerne følger fedtet i fødekæden og ophobes derfor i fede fisk.

Nogle af de polychlorerede biphenyler (PCB), der har været anvendt meget i elinstallationer m.m., har samme virkninger som dioxin, og de regnes derfor med i den samlede belastning. For dioxinerne og de dioxinlignende PCB'er er der af WHO fastsat et index for deres TCDD-lignende effekter, de såkaldte WHO-TEF værdier (WHO's Toxicity Equivalence Factors). Herved er det muligt at summere indholdet af dioxiner og PCB'er til en samlet værdi for deres toksicitet, den såkaldte WHO-TEQ (WHO's Toxic Equivalent), der kan sammenholdes med de gældende grænseværdier. Eksperimentelle undersøgelser af blandede dioxiner og PCB'er har vist en biologisk effekt som forventet ud fra de beregnede WHO-TEQ'er (137).

For sild bidrager dioxiner og dioxinlignende PCB'er omtrent lige meget til den samlede WHO-TEQ, der ligger fra 1-20ppt, højest i sild fra Østersøen og den Botniske Bugt. I de senere år har niveauet i de danske farvande, med undtagelse af Østersøen, ligget under 2ppt. Niveauet i andre fisk fra disse farvande er af samme størrelsesorden, selvom dioxinlignende PCB her bidrager mest. Der er dog relativt få sammenlignelige analysedata. Niveauerne af dioxiner og PCB er faldet meget gennem de seneste 25 år som følge af forbud og restriktioner i

anvendelser og udledninger, men det ser ud til, at niveauerne er ved at stabilisere sig. De gældende grænseværdier herhjemme for indhold af dioxiner i fisk er 4 ng WHO-TEQ/kg fisk (vådvægt) og det halve for fiskeolier til konsum. Det generelle råd om at spise 2-300 g fisk om ugen ville derfor kunne medføre en belastning på 0,8-1,2 ng WHO-TEQ/dag, hvis der kun indtages fede fisk og indholdet i gennemsnit lå tæt på grænseværdien. Dette svarer, for en person på 60 kg, til en daglig gennemsnitsbelastning på 2-3pg WHO-TEQ/kg legemsvægt.

Dioxiner påvirker udviklingen af kønsorganerne i rottefostre af hankøn (138-142). Effekten ses efter meget lave doser indgivet til de drægtige hunrotter. EU's Videnskabelige Komite for Fødevarer (SCF) har vurderet, at effekterne ses efter doser, som modsvarer kropsbelastninger på mellem 40 og 200 ng TCDD/kg kropsvægt (143;144). I en af undersøgelserne blev en kropsbelastning på 20 ng/kg vurderet som den højeste dosis, hvor man ikke så nogen effekt, den såkaldte NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) (145). Det er disse undersøgelser, der ligger til grund for fastsættelsen af grænseværdier i fødevarer. Som følge af den lange halveringstid kan man beregne, at blot 10 pg/kg kropsvægt/dag over en periode på 30 år vil føre til en kropsbelastning hos mennesker, der svarer til NOAEL i ovennævnte rotteforsøg (122). SCF og FAO/WHO har derfor fastsat en grænse for indtagelse svarende til 2pg WHO-TEQ/kg kropsvægt/dag, altså med en sikkerhedsfaktor på 5. Som det ses af beregningen af indtagelsen ovenfor, ligger dette lige i underkanten af den indtagelse, vi ville få, hvis fiskene alle var forurenede med PCB og dioxin, svarende til grænseværdien. Det er derfor vigtigt at variere sin indtagelse af fisk.

Da dioxinbelastningen opbygges over mange år, har kosten under selve graviditeten meget lille betydning samlet set. Det er beregnet, at en gravid, der holder helt op med at spise fisk, kun sænker sin belastning med få procent, ligesom en indtagelse af særligt forurenede fisk under hele graviditeten heller ikke får nogen særlig betydning. Det er derfor spisevanerne over en længere tidsperiode gennem barndom, ungdom og tidlig voksenalder, der er af betydning for den gravides kropsbelastning med dioxiner og PCB. De gode vaner med at spise 2-300 g fisk om ugen og variere mellem fiskearter, der kommer fra forskellige farvande, er derfor en udmærket forholdsregel for alle, også for kvinder i den fødedygtige alder. Mager fisk som kulmule, gråsej,

rødspætte og torsk fra Atlanterhavet og Nordsøen skal derfor hyppigt erstatte fede fisk som laks, sild og ål fra Østersøen på spisebordet.

Har tingene ændret sig, siden rådet blev givet?

Selvom forureningen af havområderne har ændret sig lidt til det bedre, er der god grund til at fastholde rådet om at spise forskellige fiskearter.

Konklusion

Det generelle råd om at indtage 2-300 g fisk om ugen er fortsat vigtigt og velbegrunder, også for gravide, bl.a. som følge af indholdet af n-3 fedtsyrer, selvom det frarådes gravide at spise visse fisk på grund af forureninger.

Der er god evidens for, at forurening med kviksølv og især med methylkviksølv gennem kosten kan skade hjernens udvikling hos fosteret. Rådet om at undgå at spise større mængder af tun, rokke, helleflynder, olie fisk, sværd fisk, sildehaj, gedde, aborre og sandart må siges at være velbegrunder og afbalanceret. Belastningen med dioxiner og PCB hos kvinder i den fødedygtige alder ligger tæt på den grænse, WHO har fastsat som sikker. Det er kosten fra barndommen helt frem til graviditeten, der betyder noget for den gravides belastning, mens kosten under selve graviditeten betyder relativt lidt. Det nuværende råd om, at gravide skal spise forskellige fiskearter, er velbegrunder.

1.3.6 Skadelige virkninger af alkohol

Alkohols negative påvirkninger af fosteret og af graviditetens forløb har været kendt fra før vor tidsregning og er i moderne tid blevet understøttet af en lang række observerende epidemiologiske studier og dyreeksperimentelle forsøg.

Mange lande fraråder helt alkohol i graviditeten, andre angiver grænserne for et formodet sikkert, lille forbrug.

Det officielle råd

Sundhedsstyrelsen

Anbefalingerne i Danmark blev sidst revideret af Sundhedsstyrelsen i 1999 (146). De bygger på en litteraturgennemgang frem til og med 1998 og lyder:

”Undgå så vidt muligt alkohol i graviditeten.

Hvis du drikker alkohol, så drik aldrig mere end 1 genstand i døgnet. Drik ikke hver dag.”

Fødevarestyrelsen

På Fødevarestyrelsens hjemmeside lyder rådet (14):

”Når man er gravid, bør man ikke drikke alkohol. Alkohol kan give alvorlige fosterskader, hvis gravide drikker i større mængder. Man ved, at både et dagligt forbrug på over en genstand og de enkelte gange, hvor man drikker mere end fire, øger risikoen for skader på fosteret. Man kan ikke sætte en grænse for hvilken mængde alkohol, der er skadelig.”

Evidensen bag rådet:

Biokemiske og fysiologiske forhold

Alkohol (ethanol) optages hurtigt fra mave-tarmkanalen og omdannes i leveren vha. enzymet alkoholdehydrogenase (ADH) til acetaldehyd og videre vha. enzymet aldehyd dehydrogenase til acetat.

Aktiviteten af de to enzymer og dermed omsætningshastigheden varierer fra person til person. Det er uklart, om alkohols skadevirkninger skyldes alkohol eller acetaldehyd.

Alkohol passerer let via placenta til fosteret. Der er en tæt sammenhæng mellem blodkoncentrationen af alkohol hos mor og foster. Alkohol kan medføre iltmangel hos fosteret ved at hæmme blodgennemstrømningen i navlesnoeren (147). Alkohol kan desuden medføre kromosomdefekter, hvilket kan være virkningsmekanismen ved spontan abort. Alkohol øger dannelsen af prostaglandiner, og kan derved hæmme celledelingen. Desuden hæmmer alkohol omdannelsen af

retinol til retinolsyre (nødvendigt for den normale celleudvikling) og udviklingen af det serotonerge og det dopaminerige system.

Der er således plausible virkningsmekanismer, når det gælder alkohols betydning for abort, væksthæmning, misdannelser og neurologiske skader hos fosteret.

Indtagelse

Da et stort alkoholforbrug og beruselse ikke er socialt accepteret i graviditeten, er det forventeligt med en vis underrapportering af gravides alkoholindtagelse (148). Det gælder dog sandsynligvis især gravide med misbrug. Alkoholindtagelse er almindelig blandt danske gravide. En undersøgelse af 478 danske kvinders alkoholindtagelse i første del af graviditeten viste, at 29% var helt afholdende, 92% drak maksimalt 3 genstande ugentligt, 7% drak 3-6 genstande ugentligt og 1% over 6 genstande ugentligt. 40% havde mindst én episode i første halvdel af graviditeten, hvor de drak meget på én gang (binge drinking), især i de første uger, før de opdagede, at de var gravide (149), især første-gangsfødende. Efter at graviditeten er erkendt rapporterer kun godt 1% binge-episoder (episoder, hvor der indtages meget alkohol over kort tid).

Påvirkninger af mor og barn

Alkohol kan påvirke fekunditeten, øge risikoen for spontan abort, virke væksthæmmende på fosteret, muligvis øge risikoen for præterm fødsel og dødfødsel og kan medføre misdannelser og udviklingsforstyrrelser i form af Føtal Alkoholsyndrom (FAS) og en række mere specifikke intellektuelle funktionsforstyrrelser.

Fekunditet/fertilitet

Sundhedsstyrelsens konklusion er, at alkohol i større mængder (> 7 genstande pr. uge) kan påvirke fekunditeten. Der findes dog modstridende undersøgelser.

Nyere undersøgelser: Også efter 1999 er der modstridende undersøgelser vedrørende alkohol og fekunditet:

I et prospektivt studie af 7.393 kvinder havde kvinder med høj alkoholindtagelse en øget risiko for infertilitet sammenlignet med kvinder med moderat indtagelse. Kvinder med lav alkoholindtagelse havde nedsat risiko for infertilitet sammenlignet kvinder med moderat indtagelse (150).

I en undersøgelse af hvor lang tid, der var gået, før ønsket graviditet indtrådte (TTP) hos 2.112 kvinder, fandtes TTP at være signifikant længere, hvis partneren indtog mere end 20 genstande ugentligt (151). I en dansk studiepopulation fandt man ingen betydelig sammenhæng mellem alkoholforbrug og TTP (152).

Der foreligger ingen undersøgelser om betydningen af binge drinking for fekunditeten.

Spontan abort

Sundhedsstyrelsen konkluderer, at der muligvis er øget risiko for spontan abort i første og andet trimester ved indtagelse af 7 genstande om ugen eller mere (146).

Nyere undersøgelser: Risikoen for spontan abort i første trimester øges med stigende alkoholindtagelse. Kvinder, der indtager > 5 genstande ugentligt, har mere end tre gange øget risiko. Der var ingen sammenhæng med spontan abort i andet trimester (153).

Der foreligger ingen undersøgelser om betydningen af binge drinking, men dyreforsøg har vist, at binge drinking øger risikoen for spontan abort.

Fostervækst og fødselsvægt

Sundhedsstyrelsen konkluderer, at indtagelse af 7 genstande om ugen eller mere, nedsætter den gennemsnitlige fødselsvægt og øger risikoen for væksthæmning. Ti genstande om ugen eller mere kan medføre nedsat fødselslængde, og 8-10 genstande nedsat hovedomfang.

Nyere undersøgelser: I en prospektiv kohorte undersøgelse blev 8.556 gravides alkoholindtagelse sammenholdt med fødselsvægt og hovedomfang hos deres børn ved fødslen og som 5-årige. Samlet alkoholindtagelse og binge drinking blev registreret. Der fandtes ingen sammenhæng mellem let og moderat alkoholindtagelse (hverken

tidligt eller sent i graviditeten) og hovedomfang og fødselsvægt hos børnene ved fødslen og som 5-årige (154).

Forfatterne anfører, at der muligvis er en tærskelværdi, under hvilken alkohol ikke har negativ indvirkning på fosteret.

Præterm fødsel

Sundhedsstyrelsen konkluderer, at indtagelse af 10 genstande eller mere om ugen kan øge risikoen for præterm fødsel (146).

Nyere undersøgelser: Alkoholindtagelse før og under graviditeten og risiko for præterm fødsel og intrauterin væksthæmning undersøges i en case-control undersøgelse. Der fandtes ikke øget risiko for præterm fødsel hos kvinder, som drak 1-2 genstande dagligt, men 3 eller flere genstande dagligt øgede risikoen (155). To store danske prospektive studier er publiceret inden for de seneste år: I et kohorte studie med 18.228 graviditeter fandt man en knap tre gange øget risiko for kvinder, der drak 10 genstande pr. uge eller mere, og risikoen var størst, hvis man drak alkohol sidst i graviditeten (156). I en anden kohorte undersøgelse af 40.892 gravide var risikoen for præterm fødsel hos gravide, som indtog 4-7 genstande og 7 eller flere genstande pr. uge let, men ikke signifikant øget. Ved indtagelse af under 4 genstande pr. uge kunne der ikke vises øget risiko. Typen af alkohol havde ingen betydning (157).

Dødfødsel

Sundhedsstyrelsen konkluderer, at indtagelse af 7-21 genstande om ugen øger risikoen for dødfødsel muligvis pga. en øget risiko for moderkageløsning, men området er meget sparsomt belyst (146).

Nyere undersøgelser: I en kohorte undersøgelse af 24.768 gravide fandtes indtagelse af 5 genstande pr. uge eller mere at øge risikoen for dødfødsel sammenlignet med indtagelse af under 1 genstand pr. uge som følge af føtoplacentær dysfunktion. Risikoen steg med stigende alkoholindtagelse (153).

Misdannelser

Sundhedsstyrelsen vurderer: Indtagelse af 7-14 genstande pr. uge øger risikoen for misdannelser. Typen af misdannelse ser ud til at være relateret til den indtagne mængde alkohol.

Føtal alkoholsyndrom (FAS) omfatter både fysiske og mentale defekter. FAS ses efter langvarig indtagelse af over 50 genstande om ugen. Hyppigheden skønnes at være ca. 1 promille. FAS omfatter specielle ansigtstræk, hjerneskade og væksthæmning (både vægt, længde og hovedomfang). Omkring halvdelen af børn med FAS har tillige medfødte misdannelser i andre organer, fx hjertefejl, læbe-gane-spalte, klumpfod, misdannelser i urinveje og kønsorganer, og en del har dårlig udvikling af synsnerven.

Nyere undersøgelser: I en case-control undersøgelse af betydningen af alkoholindtagelse under graviditet for risikoen for læbe-gane spalte fandtes ingen sammenhæng med lav alkoholindtagelse (158).

Langtidsvirkninger på barnet

Sundhedsstyrelsens vurdering: Alkoholikeres børn har øget risiko for mental retardering. For ikke-alkoholikeres børn er undersøgelserne mindre konklusive, men der er næppe øget risiko for neuropsykologiske deficit ved et forbrug på under 1-2 genstande pr. dag. Over 14 genstande pr. uge kan måske medføre nedsat IQ, indlæringsvanskeligheder, længere reaktionstid og hyperaktivitet. Binge drinking er fundet at være associeret til nedsat IQ og adfærdsproblemer i 7-årsalderen men er i øvrigt sparsomt undersøgt. Mht. motorisk udvikling er der kun beskrevet sammenhæng for børn af alkoholikere. FAS er en livsvarig tilstand, som omfatter både fysiske og neurologiske symptomer. Hjerneskadesymptomerne kan som nævnt vise sig ved neurologiske symptomer i nyfødthedsperioden eller senere i barndommen, når barnet udviser alvorlige indlæringsmæssige og adfærdsmæssige forstyrrelser. Nogle børn vil aldrig få en alkoholrelateret diagnose, men vil være at finde blandt mange andre diagnoser som fx hyperkinetisk syndrom (hyperaktivitet), retarderet psykomotorisk udvikling m.m. Man mistænker desuden prænatal alkoholudsættelse for at kunne medføre nedsat verbal hukommelse og planlægning af målrettet handling (eksekutive funktioner) og andre kognitive problemer, også uden fysiske defekter (146).

Nyere undersøgelser: Prænatal alkoholudsættelse hos rotter gav sensoriske, kognitive og adfærdsmæssige skader uden fysiske abnormiteter (159). Føtal alkoholudsættelse havde betydning for udviklingen af rotters hippocampus, og der fandtes en særlig følsomhed i 3. trimester (160).

En række studier har bekræftet, at prænatal udsættelse for alkohol kan medføre specifikke kognitive og emotionelle defekter, også hos børn af mødre, der drikker helt ned til 7-13,9 genstande/uge.

Prænatal udsættelse for alkohol kan påvirke evnen til målrettet handling som fx vanskeligheder med planlægning, mental fleksibilitet og problemløsning.

I en undersøgelse af 316 børn af mødre med højt alkoholforbrug fandtes nedsat evne til målrettet handling (161). Denne type problemer er tidligere beskrevet i en gennemgang af Kodituwakku i 2001 (162).

Alkoholrelaterede problemer er signifikant hyppigere hos 21-årige, som allerede i fostertilstanden var udsat for alkohol. Sammenhængen bestod uafhængigt af effekten af opvækstforholdene (163).

I en metaanalyse (9 studier) blev effekten af alkoholindtagelse i graviditeten på børns mentale udvikling vurderet ved at bruge Mental Development Index (MDI). Der sås på tre niveauer af udsættelse under graviditeten, og børnene blev fulgt til godt 2-års-alderen. De blev vurderet efter 6-8 mdr., 12-13 mdr. og 18-24 mdr.

Der fandtes sammenhæng mellem prænatal alkoholudsættelse og MDI hos 12-13 måneder gamle børn men ikke hos de øvrige aldersgrupper. Denne inkonsistens skyldes måske, at MDI ved 6 måneder især lægger vægt på motoriske færdigheder, mens den for 12 måneder gamle børn lægger vægt på synsopfattelse, rumlige relationer, korttidshukommelse, opmærksomhed og sprogforståelse, som kan være særligt følsomme for prænatal udsættelse for alkohol. Ved 18 måneder er vægten i MDI mere på det ekspressive sprog. Det er således muligt, at resultatet afspejler forskellen i det, man måler på, mere end forskelle på børn på forskellig alder (164). Det kan også være, at der er tale om tilfældige fund, som netop ikke genfindes ved længere opfølgning.

I en longitudinel undersøgelse af dårligt stillede børn i 14-års-alderen med IQ noget under gennemsnittet fandtes moderens gennemsnitlige alkoholforbrug i 1. trimester at være associeret med ringere indlæring men ikke med hukommelse. Det var især de sproglige områder, der var påvirkede. Forfatterne konkluderer, at der er et kontinuum af ef-

fekter relateret til prænatal alkoholudsættelse. Binge drinking i 1. trimester var associeret med dårligere sproglig udvikling, men ikke med mindre generel indlæring og hukommelse (165).

Det senest publicerede studie har imidlertid ikke vist sammenhæng mellem gennemsnitligt alkoholforbrug og IQ og adfærd blandt 7-årige børn i USA (166). Derimod bekræftede studiet et tidligere fund, at gentagne binge-episoder i graviditeten var associeret med generelt lavere intelligens og adfærdsmæssige problemer.

Sammenfattende kommentar

Der er ikke tvivl om, at alkohol i moderate eller større mængder i graviditeten kan være skadeligt for fosteret. En væsentlig debat i litteraturen drejer sig imidlertid om, hvorvidt der er tale om stigende effekt med stigende forbrug (dosis-respons sammenhæng) eller tærskel-effekter. Det er af flere grunde vanskeligt at afklare dette spørgsmål med epidemiologiske studier. Det er notorisk vanskeligt at indhente valide oplysninger om alkoholforbrug under graviditet. Der findes ikke gode biomarkører for et moderat indtag, og ved anvendelse af selvrapporterede oplysninger (fx selvudfyldte spørgeskemaer) er det uomgængeligt, at der vil være en vis grad af fejlrapportering med hensyn til alkoholeksponering. En sådan misklassifikation kan maskere en eventuel tærskel-effekt som en dosis-respons sammenhæng. Desuden vil underrapportering medføre, at en eventuel tærskelværdi kan blive sat for lavt. Det er også blevet fremhævet, at nogle tilsyneladende dosis-respons sammenhænge er beskrevet på baggrund af ganske få tilfælde med et meget højt forbrug (164).

Der er ikke dokumentation for, at mindre end en genstand dagligt medfører skadevirkning for fosteret i form af misdannelser eller vækstretardering. Heller ikke abortrisiko, præterm fødsel eller dødfødsel ser ud til at være øget ved lille til moderat alkoholindtagelse under graviditeten (167). På den anden side er der ikke stærk evidens for, at alkohol i mængder op til en genstand dagligt er sikkert for fosteret; dokumentation for dette kræver meget store undersøgelser, som ikke foreligger i dag.

Den største bekymring, når det gælder lav indtagelse af alkohol i graviditeten, er, at der kunne være påvirkning af børnenes intellektuelle udvikling og funktion på længere sigt, selvom der ikke er åbenlyse misdannelser eller psykisk udviklingshæmning. Forskningen i de specifikke kognitive skader, som følge af prænatal alkoholudsættelse, er ofte foretaget på individer, der har været udsat for massiv eksposition eller i forvejen dårligt stillede børn. Det er i denne sammenhæng værd at bemærke, at det stadigt stigende antal studier af neuropsykologisk udvikling kun sjældent bekræfter hinandens fund, og at der derfor i vidt omfang savnes konsistens i de allerede beskrevne sammenhænge. I den til dato eneste metaanalyse af småbørns mentale udvikling bemærkes det, at data fra mange undersøgelser af børn publiceres i flere omgange, og at det reelle antal studier af børn er begrænset (164).

Binge drinking er et hyppigt fænomen i de første uger, inden graviditeten erkendes, især hos førstegangsfødende. To studier har vist en sammenhæng mellem binge drinking og dårligere sproglig udvikling hhv. generelt lavere intelligens og adfærdsmæssige problemer hos børnene (166). Desuden har dyreforsøg vist, at et drikkemønster med indtagelse af store mængder på en gang formentlig er mere skadeligt end et tilsvarende indtag fordelt over længere tid.

Konklusion

Alkohol kan være skadeligt for fosteret, og anbefalingen om at undgå alkohol i graviditeten, og – hvis man drikker alkohol – aldrig at drikke mere end 1 genstand i døgnet og ikke drikke hver dag, findes derfor velbegrundet. Det er dog vanskeligt at definere et laveste sikkert niveau af indtag af alkohol i graviditeten på grundlag af foreliggende undersøgelser. Man bør yderligere overveje at fraråde indtagelse af store mængder alkohol over kort tid (*binge drinking*) for kvinder, der planlægger graviditet.

1.3.7 Mulige skadelige virkninger af koffein

Det officielle råd

Fødevarestyrelsen

På Fødevarestyrelsens hjemmeside står (14):

”Gravide bør højst drikke 3 kopper kaffe om dagen. Koffein i større mængder kan skade fosteret. Andre koffeinholdige fødevarer, te og cola, bør man også begrænse.”

Sundhedsstyrelsen

I Sundhedsstyrelsens ”Barn i vente” står (1):

”Undgå koffein fx i kaffe, te og cola i store mængder. Det er ikke godt at drikke mere end 3 kopper kaffe om dagen. Drikker du andre koffeinholdige drikkevarer, er det godt at nøjes med, hvad der svarer til 3-4 kopper. Urtete og grøn te indeholder ikke koffein.”

Evidensen bag rådet

Biokemiske og fysiologiske forhold

Koffein er et metyleret xanthin (1,3,7 trimethylxanthin) med en mild stimulerende virkning på centralnervesystemet. Halveringstiden øges i løbet af graviditeten til ca. 10,5 timer i tredje trimester sammenlignet med en halveringstid på 2,5 – 4,5 timer hos ikke-gravide kvinder. Det går let over placentabarrieren, og kan ikke metaboliseres af fosteret eller placenta. Ved indtagelse af koffein vil fosteret derfor være udsat i lang tid.

Koffein nedbrydes via demetylering i leveren til bl.a. paraxantin, teobromin og teofyllin. Enzymsystemet cytokrom P-450 (CYP1A2) står for mindst 95% af den totale metabolisme. Ca. 2 % af koffeinen udskilles uomdannet i urinen hos voksne, men hos nyfødte udskilles langt den overvejende del uomdannet. Rygere nedbryder koffein hurtigere, fordi P-450 stimuleres af polycykliske, aromatiske kulbrinter, som findes i tobaksrøg.

Foruden den centralstimulerende og muskelstimulerende effekt giver koffein øget diurese og øget sekretion af mavesyre. Koffein medfører toleransudvikling, og pludselig seponering kan give abstinenser i form af hovedpine (168).

Sædvanligvis regner man med, at op til 400 mg koffein dagligt er uskadeligt for raske ikke-gravide voksne. Det vil sige, at der ikke er negative virkninger som fx forgiftning, hjerte-kar-påvirkning og påvirket knoglestatus (169).

Indtagelse

Koffein findes i kaffe, te, cola, kakao, chokolade, energidrikke og visse medikamenter. Det findes i ca. 60 forskellige planter, hvorfra det udtrækkes, og er et meget udbredt nydelsesmiddel. I Skandinavien indtages langt den største mængde (ca. 80%) som kaffe. Der er ca. 100 mg koffein i en kop kaffe (40-80 mg pr. deciliter) og ca. det halve i en kop te eller i ½ l cola.

Påvirkning af mor og barn

Det er usikkert, om koffeinindtaget i forbindelse med graviditet har helbredsmæssig betydning (170). Der er inkonsistens i undersøgelsesresultaterne, således at nogle helt frikender koffein, mens andre finder sammenhæng med abortrisiko og intrauterin væksthæmning ved høj daglig indtagelse (> 300 mg). Et hovedproblem er vanskelighederne ved at få nøjagtige oplysninger om koffeinindtagelsen. Især kaffeindtagelsen, som udgør hovedkilden til koffeinindtagelsen, kræver nøje oplysninger om bønnetype, fremstillingsmetode og kopstørrelse. Det er vist, at antal mg koffein i en kop kaffe kan variere med en faktor 7-8 (171). Det har enkelte studier søgt løst ved at måle koncentrationen af paraxantin, koffeins primære metabolit, i plasma og anvende det som et mål for koffeinindtagelse (172).

Spontan abort

Indtagelse af koffein synes at være forbundet med større risiko for spontan abort, men det kan alene skyldes at højrisiko-graviditeter, dvs graviditeter med dårligere placentafunktion og øget abortrisiko, sjældnere ledsages af kvalme og kaffeaversion og derfor sandsynligvis heller ikke af en reduktion af kaffeforbruget (173). Derfor kan et højt kaffeforbrug og dermed en høj koffeinindtagelse blot være et tegn på en dårlig graviditet. Enkelte studier har dog vist sammenhæng

mellem koffeinindtagelse og abort hos gravide kvinder med kvalme (174;175). Andre studier har fundet en sammenhæng mellem koffeinindtagelse og spontan abort efter kontrol for kvalme (176).

Misdannelser

Der er ikke hos mennesker beskrevet teratogenicitet som følge af koffein (177), men vaskulære misdannelser, ganespalte, ekstremitets- og knoglemisdannelser kan fremkaldes hos dyr ved meget høje doser koffein (178).

Fostervæksthæmning

Koffeinindtagelse i graviditeten medfører muligvis væksthæmning hos fosteret. Et studie har fundet en sammenhæng mellem et højt paraxanthinindhold i plasma i 3. trimester og lav fødselsvægt, dog kun hos rygere (172). Et problem ved studier af koffeinindtagelse og væksthæmning er, at kvinder med en høj koffeinindtagelse ryger mere end kvinder, der ikke drikker kaffe, og rygning vides med sikkerhed at medføre intrauterin væksthæmning.

For tidlig fødsel

Koffeinindtagelse har ikke vist overbevisende sammenhæng med for tidlig fødsel (171;179).

Dødfødsel

I en veludført kohorte undersøgelse fandtes gravide, som drak 8 eller flere kopper kaffe dagligt i graviditeten, at have en fordoblet risiko for dødfødsel sammenlignet med kvinder, der ikke drak kaffe. Der var ingen sammenhæng med død det første leveår (spædbarnsdød) (180). Sammenhængen med dødfødsel er kontroversiel, idet den kun er vist i et enkelt studie. Hvis sammenhængen er kausal, er der på den anden side her tale om et meget alvorligt udfald.

Vuggedød

To case-control studier har imidlertid fundet øget risiko for vuggedød ved høj indtagelse af koffein i graviditeten.

Der er signifikant øget risiko for vuggedød efter udsættelse for mere end 400 mg koffein dagligt i graviditeten (181). I et senere studie fandt man det samme risikostimat men konkluderede, at der ikke

var en sammenhæng, idet resultatet ikke var signifikant ($p=0.053$) (182).

Adfærdsforstyrrelser

Adfærdsforstyrrelser hos afkommet som følge af koffeinindtagelse er ikke vist hos mennesker.

Sammenfatning

Tre nyere litteraturgennemgange (170;177;183) har sammenfattet den aktuelle viden om koffeins virkning på graviditeten: Christian vurderede i 2001 (177), at koffein ikke er teratogent i de doser, der normalt indtages, at koffein formentlig medfører en målelig, men ubetydelig nedsættelse af fødselsvægten, og at det er meget usikkert, om koffein kan medføre abort. Leviton konkluderede i 2002 (183), at der ikke er evidens for skadelige virkninger af koffein i forbindelse med graviditet. Forfatteren påpeger, at kvalme, som er en markør for god implantation, medfører lavere koffeinindtagelse, hvorfor undersøgelserne har indbygget confounding. Desuden synes der at være en restconfounding, dvs. at det ikke er muligt at korrigere fuldstændigt for effekten af rygning. Det anføres endvidere, at sammenhængen især er vist i metodologisk svage studier (183). Bech konkluderede i 2003 (170), at der ikke er evidens for, at op til 300 mg koffein dagligt har skadelig virkning på graviditeten. Det er en diskussion, om man bør angive højst tilladelige indtagelse for koffein (184;185). Olsen et al. 2001 (185) anbefaler, at højt koffeinforbrug blandt gravide frarådes i afventen på bedre undersøgelser. Koren (184) finder, at det er et problem at gribe ind i kvindernes livsstil på et usikkert grundlag.

Konklusion

Anbefalingen om højst tre kopper kaffe dagligt, svarende til ca. 300 mg koffein, synes rimelig, især på baggrund af den mistanke, der er om sammenhæng mellem en høj indtagelse af kaffe/koffein og øgede risici for henholdsvis abort og dødfødsel. På den anden side er der ikke evidens for at anbefale total afholdenhed, idet der ikke er sikre holdepunkter for skadevirkninger på barnet, når forbruget er under 300 mg koffein om dagen.

2:

Områder vedrørende kost og graviditet, hvor der ikke foreligger officielle råd

I dette kapitel gennemgås emner, hvor der – på mere eller mindre vel-dokumenteret grundlag – formodes at foreligge sammenhænge mellem den gravides kost og barnets eller den gravides eget helbred, men hvor der ikke foreligger officielle kostråd (186).

Hovedformålet med kapitlet er at undersøge, om der er andre emner end dem, der er behandlet i kapitel 1, hvor man bør overveje at give råd.

Et andet formål er at orientere om emner, som jævnligt omtales i medierne, og som kan give anledning til bekymring blandt de gravide eller kvinder, der planlægger graviditet, og dermed foranledige vanskelige spørgsmål til jordemødre, læger og andre professionelle personer, som har kontakt til kvinderne. Samtidig tjener kapitlet til at give en kort orientering om væsentlige, nye forskningsemner inden for området kost og graviditet. Det er klart, at emnevalget for dette kapitel er langt mere arbitrært end for kapitel 1, som er entydigt defineret ved de officielle råd, der foreligger i Danmark.

De første fire afsnit af kapitlet vil omtale visse næringsstoffer, hvor der vurderes at være en stigende evidens for, at de kan have væsentlig indflydelse på kvindens eller barnets helbred og udvikling, herunder

- essentielle fedtsyrer
- transfedtsyrer
- D-vitamin
- calcium og C- og E-vitamin.

Det femte afsnit vil fokusere på virkninger, som kosten i graviditeten kan tænkes at have på barnets helbred, men som først viser sig senere i livet, herunder barnets senere

- forplantningsevne
- cancerrisiko
- risiko for at få hjerte-kar-sygdomme.

2.1 Essentielle fedtsyrer

Resultater fra senere års forskning har peget på, at kostens indhold af essentielle fedtsyrer og transfedtsyrer kan have betydning for såvel kvindens eget helbred som barnets helbred og udvikling.

Baggrund

Essentielle fedtsyrer er flerumættede fedtsyrer, som hører til de to fedtsyrefamilier n-6 og n-3, og som i kosten overvejende repræsenteres af henholdsvis linolsyre og α -linolensyre (også betegnet alpha-linolensyre) (187). I en del af litteraturen anvendes betegnelsen omega6 (ω_6) og omega3 (ω_3) i stedet for n-6 og n-3 for disse fedtsyrer. Linolsyre kan i kroppen, i større eller mindre udstrækning, omdannes til andre n-6 fedtsyrer, især arachidonsyre. α -Linolensyre kan tilsvarende omdannes til andre n-3 fedtsyrer som eicosapentaensyre (EPA) og docosahexaensyre (DHA). En høj indtagelse af fedtsyrer fra den ene familie kan i nogen grad hæmme omdannelsen af fedtsyrer i den anden familie. Det er nødvendigt at se på hver af disse fedtsyre familier separat i kosten og sandsynligvis også at skelne mellem α -linolensyre og dens afledte langkædede fedtsyrer, EPA og DHA, som især findes i fisk og fiskeolier.

Det er usikkert, i hvor stor udstrækning α -linolensyre kan omdannes til DHA hos mennesker (188;189). Hos bavianer resulterer bavianmoderens indtagelse af α -linolensyre i akkumulering af DHA i hjernen hos fosteret, og en sammenligning med DHA i kosten viser, at DHA er 8-fold bedre end α -linolensyre (190). Hos rotter synes α -linolensyre og DHA i kosten at være lige effektive med hensyn til akkumulering af DHA i hjernen (191). Der foreligger ingen tilsvarende data for mennesker.

α -Linolensyre findes overvejende i nogle planteolier (især i hørfrøolie, som normalt ikke spises, men i mindre mængde i valnøddeolie, rapsolie, sojaolie, og olivenolie), samt i lave koncentrationer i grønne blade. Linolsyre forekommer især i de almindelige planteolier (majsolie, solsikkeolie, tidselolie, sojaolie og vindruekerneolie) og deraf afledte produkter (bløde margariner, salatdressinger, etc.). Arachidonsyre, EPA og DHA forekommer normalt ikke i planter, men kun i mindre mængder i dyrisk væv, og de to langkædede n-3 fedtsyrer (EPA og DHA) forekommer især i fede fisk og fiskeolier.

Danskerne indtager i gennemsnit ca. 4,7 E% polyumættet fedt hvoraf 0,9 E% er n-3 fedtsyrer (5), svarende til henholdsvis 11,8 g/dag og 2,3 g/dag ved 10 MJ/dag. Indtagelsen af EPA og DHA ligger på omkring 500 mg/dag (192;193). Indtagelsen af arachidonsyre er 100-300 mg/dag (194) afhængigt af, hvor stor en mængde animalske produkter, der indtages.

I USA vurderes indtagelsen af EPA + DHA at være 100-150 mg/dag afhængigt af forekomsten af fisk i kosten (195). Vegetarer indtager væsentligt mindre og veganere i praksis intet (195). Indtagelsen i USA og UK af α -linolensyre er 1,1-1,6 g/d (195;196).

De flerumættede fedtsyrer har mange funktioner i kroppen. De indgår som byggestenen i cellernes membraner (især linolsyre, arachidonsyre og DHA), er forstadier (især arachidonsyre) til bioaktive lokalhormoner (prostaglandiner, leukotriener, endocannabinoider mm.), de er regulatorer af ekspressionen af specifikke proteiner og enzymer (fx enzymer involveret i fedtsyremetabolisme og termogenese), de kan, som frie fedtsyrer (især n-3 fedtsyrerne), regulere ion-kanalers funktion, og linolsyre har en specifik funktion ved opretholdelse af hudens vandpermeabilitetsbarriere.

DHA forekommer i høje koncentrationer i fosfolipider, specifikt i hjernevæv hos alle pattedyr og fugle (197), hvor den fra dyreforsøg vides at være vigtig for hjernens funktion, herunder indlæring og hukommelse (187). I øjets nethinde er der stor koncentration af DHA-rige fosfolipider, som er vigtige for synsopfattelsen.

Indtaget af flerumættede fedtsyrer (n-6 og især n-3) er også sat i forbindelse med fedme, atherosclerose og type 2-diabetes. Kostens

indhold af arachidonsyre fra kød og af n-3 fedtsyrer fra fisk kan hos nogle mennesker med speciel genotype (genvariant af promotor for 5-lipoxygenase-enzymet, som danner leukotriener), sandsynligvis have betydning for udvikling af atherosclerose, idet arachidonsyre synes at fremme, og EPA + DHA at hæmme, intima-medietykkelse i blodårerne i denne subpopulation (198).

Moderen overfører essentielle fedtsyrer til fosteret in utero (187) og yderligere post partum med modermælken (både linolsyre, arachidonsyre, α -linolensyre og DHA), og forekomsten i mælken er, især for n-3 fedtsyrerne, afhængig af deres forekomst i kosten (199). Studier af gravide hollandske kvinder viser, at moderens n-3 fedtsyrestatus (målt i plasma) bliver ringere igennem graviditeten, samt at flegangs-fødende kvinder får en tiltagende ringere n-3 fedtsyrestatus (200). Moderens faldende niveau af DHA i plasma kan forebygges med tilskud af 200 mg/dag af DHA i 2. og 3. trimester (201). Moderens DHA-status normaliseres inden for et år efter graviditeten uden ekstra DHA-tilskud (202).

Fedtsyrer af n-6 og n-3 familierne betegnes essentielle, idet manglende tilførsel med kosten medfører mangelsymptomer. Mangelsymptomer (her hudsymptomer) for n-6 fedtsyrer er påvist hos raske spædbørn, som blev opfostret igennem måneder med en kost (skummetmælk), hvor linolsyreindholdet var mindre end 1 E% (203). Hudsymptomerne (skællethed) skyldes mangel på linolsyreholdige ceramider i hudens vandpermeabilitetsbarrierer, og en defekt barriere resulterer også i nedsat kropsvækst p.g.a. energitab ved fordampning af vand fra huden (204;205). Hos voksne syge mennesker er tilsvarende skællethed af huden blevet observeret efter nogle uger med fedtfri parenteral ernæring. En fedtfri parenteral ernæring resulterer i højt niveau af insulin i blodet og deraf følgende nedsat lipolyse i fedtvæv, således at fedtvævenes lagre af linolsyre ikke kan frigøres. Der anvendes ikke længere fedtfri parenteral ernæring ved behandling af patienter. For sunde voksne mennesker synes symptomer på n-6 fedtsyremangel ikke at kunne induceres ved fedtfri oral ernæring over et ½ år p.g.a. forekomsten af store endogene lagre af linolsyre i fedtvævene.

Tilsvarende resistens mod at udvikle mangelsymptomer ses hos voksne forsøgsdyr. Studier af unge forsøgsdyr i vækst viser, at behovet

for linolsyre (eller andre n-6 fedtsyrer) er mindre end 1 E% (206). Under eksperimentelle betingelser har man hos forsøgsdyr også set andre symptomer ved mangel på n-6 fedtsyrer, som fx nyredegeneration, malfunktion af fødselsmekanismen og nedsat fertilitet (204). Sådanne symptomer er ikke set hos mennesker.

Egentlige kliniske mangelsymptomer (forsinket synsudvikling) for n-3 fedtsyrer er påvist hos meget præmature børn, som har fået modermælkserstatning med meget lavt indhold af α -linolensyre (187). Man må forvente, at fostre med samme postkonceptionelle alder, men som stadig er in utero, også har behov for tilførsel af n-3 fedtsyrer. Det vides imidlertid ikke med sikkerhed, i hvilken grad DHA i moderens kost, i sidste del af en ellers normal graviditet, er essentiel for fosterets senere synsudvikling (se nedenfor). Der er heller ikke entydigt vist forsinket synsudvikling hos mature børn, der har fået modermælkserstatning med meget lavt indhold af α -linolensyre, sandsynligvis fordi disse børn har et større lager af n-3 fedtsyrer, som de har fået tilført in utero. Tilsvarende forsinket synsudvikling (samt ændret elektroretinogram) er set hos n-3-manglende forsøgsdyr. Fra dyreforsøg vurderes det, at minimumsbehovet for α -linolensyre andrager ca. 0,26-0,4 E%, en vurdering, der er baseret på optimal ratio af fedtsyrer i hjernen (207). Det er usikkert, i hvor høj grad denne ratio af fedtsyrer kan korreleres til funktionelle parametre. Der foreligger ikke studier, som vurderer behovet ud fra synsfunktion eller andre neurologiske parametre.

Analyse af fedtsyresammensætningen i hjerne hos obducerede mature spædbørn har vist, at der var nedsat indhold af DHA hos de børn, som var opfostret med modermælkserstatning med lavt α -linolensyreindhold og intet indhold af EPA + DHA (208). Dette tyder på, at det er vigtigt, at disse fedtsyrer forekommer i tilstrækkelig mængde i moderens mælk. Det vides dog ikke, hvad den optimale koncentration i mælken skal være. I Danmark udgør de langkædede n-3 fedtsyrer 0,35-0,53% af fedtsyrerne i modermælken, og dette er i den øvre ende ved en sammenligning mellem flere vestlige lande. Især USA, Canada og Australien ligger lavere (187).

Den helbredsmæssige betydning for barnets sundhed

En del studier peger i retning af, at især n-3 fedtsyrer fra fisk kan have positive sundhedsmæssige effekter, både for moderen og for barnet.

Graviditetsslængde

For tidlig fødsel er forbundet med en øget dødelighed og en øget sygdomsrisiko (fx for infektioner) i de første levemåneder, ligesom for tidligt fødte børn har større risiko for både psykisk og motorisk udviklingshæmning. Der er interventionsstudier, der viser, at marine n-3 fedtsyrer kan forebygge for tidlig fødsel (209-211), mens andre interventionsstudier ikke har kunnet påvise dette (212-214).

Optimal hjerneudvikling

Som omtalt ovenfor er n-3 fedtsyrer essentielle for en normal synsfunktion hos meget-for-tidligt fødte børn, men man ved ikke, i hvilken grad tilførsel af n-3 fedtsyrer med moderens kost er essentiel for denne funktion hos det ufødte barn; moderen kan tænkes at have tilstrækkelige lagre i fedtvævene til at dække fosterets behov, selvom hun ikke får tilført n-3 fedtsyrer med kosten. Fra dyreforsøg vides imidlertid, at udbredt mangel på n-3 fedtsyrer i graviditeten nedsætter indlæring og hukommelse, en nedsættelse, der i en vis grad er reversibel ved tilførsel af n-3 fedtsyrer til afkommet (215).

Der er observeret sammenhæng mellem modermælksens indhold af DHA og børnenes synsfunktion (bedømt ved visual acuity) i 4 måneders alderen (216). En metaanalyse af 14 interventionsstudier med berigelse af modermælksstatning med DHA og arachidonsyre til børn, der er født til tiden, har konkluderet, at der er en positiv dosis-responseeffekt af DHA-ækvivalenter på "visual acuity" ved 4-måneders-alderen (216). Ved brug af DHA-ækvivalenter har man taget højde for, at mælksens indhold af α -linolensyre er ca. 1/10 så effektiv som indholdet af DHA med henblik på tilvækst af DHA i hjernevæv – bestemt ud fra forsøg med aber.

To mindre interventionsstudier med modermælksstatning beriget med EPA + DHA (og evt. langkædede n-3 fedtsyrer) sammenlignet med ikke-beriget modermælksstatning til spædbørn, som er født til tiden, har yderligere vist, at denne berigelse kan have positive effekter på forskellige parametre forbundet med tidligere hjerneudvikling (217;218). Dette kunne tyde på, at moderens indtagelse af n-3 fedtsyrer før og efter fødslen har betydning for barnets hjerneudvikling gennem modermælksens indhold af disse fedtsyrer. Den ikke-berigede modermælksstatning er ikke umiddelbart sammenlignelig med

modermælk, som altid vil have et større eller mindre indhold af de tilførte fedtsyrer.

Et randomiseret interventionsstudie med EPA + DHA til norske gravide kvinder (10 ml torskelertran/dag i perioden 18 uger pre-partum til 3 måneder post partum) viste, at børnene i 4-års-alderen havde 4,1 point højere værdi på en IQ-skala (n=48) sammenlignet med kontrolgruppen (n=36), omend der ikke var effekter af denne intervention på målinger foretaget i 9-måneders-alderen (219). Forfatterne foreslår, at det skyldes bedre regulering af blodtilførslen til uterus og ikke nødvendigvis flere n-3 fedtsyrer til hjernen. Innis et al (220) har fundet, at DHA-indholdet i udvalgte fosfolipider i plasma/erythrocytter korrelerede positivt med udvikling af parametre for synsfunktion og for fonetisk opfattelse hos ammede spædbørn inden for det første år. Der er behov for at konfirmere disse observationer i andre studier.

Forebyggelse af sygdomme hos barnet senere i livet

Dyreforsøg har vist, at mængden af langkædede n-3 fedtsyrer i moderens kost kan påvirke afkommets sygdomsrisiko i voksenalderen. Således kan total mangel på n-3 fedtsyrer hos rottemødre påvirke blodtrykket for afkommet senere i livet, selv om afkommet senere har fået disse fedtsyrer med kosten (221). Fiskeolie-tilskud til gravide rotter med marginal proteinindtagelse havde en positiv effekt på niveauet i blodet af glucose, insulin, kolesterol og homocystein hos det voksne afkom (222).

Et randomiseret studie af børn, som var opfostret med modermælks-erstatning, med eller uden arachidonsyre + DHA, har vist, at den gruppe, der fik modermælkerstatning beriget med arachidonsyre + DHA, havde ved 6-års-alderen lavere middelblodtryk og diastolisk blodtryk (223). Ligeledes har et stort case-control studie i Norge vist en nedsat risiko for udvikling af type I-diabetes blandt børn, der fik tilskud af torskelertran i det første leveår (224).

Udvikling af atopisk allergi kan muligvis forebygges med fiskeolie-tilskud til moderen under graviditet (se dog nedenfor om negative effekter). En gruppe gravide, som havde atopisk allergi, blev randomiseret til et tilskud på 3,7 g EPA + DHA pr dag i de sidste 20 uger

af graviditeten. Børnene af de mødre, som fik tilskud, havde mindre atopisk dermatitis ved 1-års-alderen og lavere allergent-specifikt immunrepons, end børnene af de mødre, som ikke fik tilskud (225). Forfatterne viste også, at de nyfødte børn havde lavere indhold af isoprostaner i navlesnorsblodet, som kunne være en indikation for nedsat oxidativt stress (226). 3,7 g marine n-3 fedtsyrer pr. dag er næsten umuligt at indtage med en normal dansk kost (det svarer til pr. dag ca. 250 g laks eller sild eller 850 g rødspætte).

Mulige negative effekter for barnet

En tilsyneladende modsat konklusion angående beskyttelse mod atopisk dermatitis fås fra et prospektivt kohorte studie med 224 gravide kvinder med atopisk dermatitis. Hos de børn, som udviste positiv allergi-respons ved 6 måneders og 1-års-alderen fandtes, at deres mødres colostrum/mælk havde indeholdt mere DHA end modermælken hos de børn, som ikke udviklede allergi (227).

Ud over forureningsaspektet har der desuden været bekymring for uønskede bivirkninger angående fiskeoliers immunsuppressive effekter med hensyn til nedsat infektionresistens, fx over for tuberkulose (228). Der er dog ikke påvist nogen uheldige effekter desangående i humane studier, men omvendt er det heller ikke blevet grundigt undersøgt. Ligeledes har der været bekymring for øget oxidativt stress ved øget indtagelse af fiskeolier, p.g.a. de flerumættede fedtsyrer, som menes let at kunne oxidere. Imidlertid ser det ud til, at fiskeolier opregulerer enzymer i det oxidative forsvar, og en rimelig pålidelig parameter for oxidativt stress (isoprostaner i urinen) falder ved indtagelse af fiskeolier (229).

Betydning for moderens egen sundhed

En del studier har teoretisk argumenteret for positive effekter af tilskud af fiskeolier på sygdomme hos ikke-gravide patienter med depression, epilepsi og skizofreni (230-232). Moderen leverer flerumættede fedtsyrer til fosteret og via mælken til barnet, og det har været hævdet, at moderen uden ekstra tilførsel kan komme i ”mangel” på især DHA i nervevæv. Senest er der også fremkommet korrelationsstudier, som kunne tyde på en beskyttende funktion af n-3 fedtsyrer mod post partum depression (233;234). Resultaterne er dog ikke entydige, og studierne er endnu kun gennemført med relativt få patienter. Der er ikke foretaget interventionsstudier.

Konklusion

Hjernen og øjets netinde har et særligt stort indhold af docosahe-
xaensyre (DHA), som vides at være essentiel for disse vævs funktion.
Det er endnu uklart, i hvor stor udstrækning α -linolensyre fra den
gravides kost endogent kan omdannes til DHA til indbygning i foste-
rets væv. Adskillige forskningsresultater peger i retning af, at det kan
være gavnligt for barnets neuronale udvikling, at gravides kost inde-
holder langkædede n-3 fedtsyrer, DHA og eicosapentaensyre (EPA),
som især findes i fede fisk. Ingen af studierne er dog tilstrækkeligt
konklusive, og det er derfor for tidligt at anbefale et specifikt indtag
af langkædede n-3 fedtsyrer. Arbejdsgruppen kan tilslutte sig de nor-
diske næringsstofanbefalinger for indtaget af essentielle fedtsyrer hos
gravide og ammende på mindst 5% af energien, hvoraf 1 E% bør
udgøres af n-3 fedtsyrer (α -linolensyre, EPA og DHA). Anbefalingen
om 200-300 g fisk om ugen, som omtalt tidligere, vil, afhængig af
type af fisk, bidrage med 470 – 6350 mg EPA + DHA pr uge, sva-
rende til 0,02-0,34 E% ved en indtagelse på 10 MJ/dag.

2.2 Transfedtsyrer

Transfedtsyrer forekommer naturligt i små mængder i ruminant mælk
og kød p.g.a. bakteriers omsætning af flerumættede fedtsyrer til trans-
fedtsyrer i vommen hos drøvtyggere. Industrielle transfedtsyrer dan-
nes under partiel hydrogenering af plante- og fiskeolier ved fremstil-
ling af forskellige fedtstoffer, fx margariner, for at opnå en række
tekniske egenskaber, som fx mulighed for opbevaring i fast form (sta-
belfast) ved stuetemperatur. Der er evidens for, at industrielle trans-
fedtsyrer kan øge risikoen for koronar hjertesygdom (235).

Observerende studier har fundet korrelation med lavere fødselsvægt
(236), kortere graviditetstidslængde (237) og øget risiko for svanger-
skabsforgiftning ved høj eksponering af transfedtsyrer bedømt på
grundlag af biomarkører (238). Transfedtsyrer anses ikke længere at
være et problem i Danmark efter 1. januar 2004, hvor de industrielt
fremstillede transfedtsyrer i praksis er udgået af det danske marked.
I Danmark gælder følgende bekendtgørelse: *"Fra 1. januar 2004 må
indholdet af industrielt fremstillede transfedtsyrer ikke overstige 2 g pr.
100 g olie eller fedt."* Før dette tidspunkt kunne transfedtsyrer fore-

komme i enkelte forarbejdede fødevarer i endog meget høje koncentrationer (235).

Det skal dog bemærkes, at industrielt fremstillede transfedtsyrer fortsat kan være et problem i flere lande, hvor et sådant forbud ikke forekommer. I de nye nordiske anbefalinger (5) anbefales at *”trans fatty acids from partially hydrogenated fats should be limited as much as possible”*.

Konklusion

Observerende studier har fundet, at et højt plasma/erythrocytindhold af transfedtsyrer (som udtryk for en høj indtagelse) er forbundet med lavere fødselsvægt, kortere graviditetstidslængde og øget risiko for svangerskabsforgiftning. Transfedtsyrer anses dog ikke længere for at være et problem i Danmark efter 1. januar 2004, hvor de industrielt fremstillede transfedtsyrer, som i nogle forarbejdede fødevarer kunne forekomme i endog meget høje koncentrationer, ved ministeriel bekendtgørelse er udgået af det danske marked. Det skal dog bemærkes, at industrielt fremstillede transfedtsyrer fortsat kan være et problem i flere lande, hvor et sådant forbud ikke forekommer. Danske gravide, der rejser i udlandet, frarådes at spise forarbejdede fødevarer indeholdende industrielle transfedtsyrer, ofte mærket som ”partielt hærde fedt”. I de nye nordiske anbefalinger rekommanderes, at indtagelsen af transfedtsyrer fra industrielle fedtstoffer begrænses mest muligt.

2.3 D-vitamin

Under graviditet sker der store ændringer i moderens calciumstofske, bl.a. øges calciumoptagelsen fra tarmen, og calciumudskillelsen i nyrerne øges. Knogleomsætningen (”turnover”) øges, medens det samlede knoglemineralindhold ikke synes at ændres (119). Paritet øger næppe det præmenopausale knogletab (239) og øger derfor ikke risikoen for postmenopausal osteoporose (240). Ændringer i calcium- og knogleomsætning under graviditet skyldes formentlig et kompliceret samspil mellem mange faktorer, hvori indgår hormoner, vækstfaktorer og cytokiner (241). Betydningen af de klassiske aktører, D-vitamin og PTH, i dette samspil, er usikker, hvorfor anbefalingen for D-vitamin også er usikker, og der er ingen sikker evidens for at graviditet øger behovet for D-vitamin.

Det nyfødte barns D-vitaminstatus er direkte associeret med moderens status omkring fødselstidspunktet (242-244). Nyfødtes D-vitaminstatus må derfor forventes at være afhængig af moderens D-vitamin tilførsel, men der mangler gode eksperimentelle data til støtte for dette (245). Svær D-vitaminmangel (serum 25-hydroxy vitamin D (25-OHD): <10 nmol/l) hos moderen kan medføre rickets hos den nyfødte, men en så udtalt mangel er dog sjældent forekommende. Der er visse holdepunkter for, at nedsat D-vitaminstatus (over ”ricketsgrænsen”) hos moderen kan influere på barnets knoglevækst, og nogle studier har fundet, at normale sæsonvariationer i moderens D-vitaminstatus (lavere om vinteren end om sommeren) kan genfindes i tilsvarende variationer i den nyfødtes knoglemineralindhold (246). Det er ikke tilstrækkeligt undersøgt, om D-vitamin tilskud til moderen har betydning for barnets knoglemineralindhold (247).

En Cochrane-gennemgang kunne identificere 6 studier, de fleste i populationer med lav D-vitaminstatus (asiatisk herkomst), hvor forskellige effektvariable af et D-vitamin tilskud til mødre med lav D-vitaminstatus var undersøgt (248). Stort set alle de inkluderede undersøgelser fandt højere 25-OHD i blodet hos gravide og hos deres nyfødte efter tilskud, sammenlignet med placebo. Enkelte af undersøgelserne kunne desuden rapportere om større vægtstigning i graviditeten (249;250), færre børn med lav fødselsvægt (251), og større vægtstigning og længdevækst i børnenes første leveår (252) samt færre defekter i tandemaljen hos børnene som 3-årige (253) blandt de kvinder, der under graviditeten fik D-vitamin tilskud, sammenlignet med placebo.

Der er ingen undersøgelser af danske gravide kvinders D-vitaminstatus. Fertile danske kvinders D-vitaminstatus er heller ikke undersøgt, men på basis af udenlandske undersøgelser må forventes, at en ikke ubetydelig del af danske gravide kvinder vil have lav status (254). Lav D-vitaminstatus er et særligt stort problem hos gravide indvandrerkvinder. I en norsk undersøgelse af gravide kvinder af pakistansk herkomst, havde 83% D-vitaminmangel (defineret som serum 25-OHD < 30 nmol/l) (255). Det er også overvejende i populationer med anden etnisk herkomst, at de relativt få tilfælde med ”medfødt” rickets er beskrevet (256;257).

Konklusion.

Den gravides D-vitaminstatus er positivt associeret med neonatal D-vitaminstatus, og tilskud af D-vitamin til gravide med lav status øger status hos både moder og barn. Det er ikke tilstrækkeligt undersøgt, om D-vitaminstatus hos moderen har betydning for barnets vækst og knogleudvikling. D-vitaminstatus blandt danske gravide er ukendt, men status er formentlig lav og specielt lav hos gravide kvinder af anden etnisk herkomst. Det er rimeligt at sikre alle gravide et indtag af D-vitamin svarende til de anbefalede tilførsler. Da et tilstrækkeligt indtag af D-vitamin ikke kan opnås gennem kosten alene, er tilskud nødvendigt, som sikrer den gravide en indtagelse på 10 mikrogram pr. dag.

2.4 Calcium, og C- og E-vitamin og forebyggelse af præeklamsi

Svangerskabsforgiftning karakteriseres ved forhøjet blodtryk og protein i urinen og er en tilstand, som kan true både kvindens og fosterets liv. Kvindens kost har været undersøgt grundigt i forhold til svangerskabsforgiftning, og to områder fortjener omtale her.

Svangerskabsforgiftning og calcium

Hypotesen om, at lav calciumindtagelse er forbundet med en øget risiko for svangerskabsforgiftning inspireredes af observationer fra visse områder af Mellemamerika. Man havde således observeret en lav forekomst af præeklamsi hos Maya indianere i Guatemala, der har en meget høj indtagelse af calcium fra en traditionel kost bestående af majs i limesaft lage (258). Hypotesen er biologisk plausibel, idet calcium har indflydelse parathyreoidea hormonet, som regulerer muskelcellers calciumindhold og dermed også muskeltonus.

I et relativt nyt Cochrane review (259) identificerede man 11 randomiserede kontrollerede interventionsundersøgelser af god kvalitet. Når alle disse undersøgelser blev slået sammen, fandt man en nedsat risiko for hypertension i graviditeten i grupperne, der fik calciumtilskud, svarende til en relativ risiko på 0,58 (95 % KI 0,43-0,79, n=6.634), ligesom man fandt en lavere risiko for svangerskabsforgiftning svarende til en relativ risiko på 0,35 (95% KI 0,20-0,60, n=6.894). Det skal dog bemærkes, at man observerede en stor uens-

artethed (heterogenitet) mellem undersøgelserne mht. den effekt, som de hver for sig syntes at vise. Især var det påfaldende, at det største studie (n= 4.336) ikke viste nogen effekt (260), hvilket betyder, at effekten, der blev fundet i den aggregerede analyse med alle studier bæres oppe af en række små studier. En ny stor randomiseret interventionsundersøgelse er på vej. Den udføres i WHO regi og skal omfatte ca. 8.500 kvinder. Den skal bl.a. afklare, om der evt. kun er effekt blandt kvinder med en i forvejen forhøjet risiko (fx kvinder, der har haft svangerskabsforgiftning i en tidligere graviditet), eller kun blandt kvinder, der i forvejen har en lav indtagelse af calcium.

Konklusionen i forhold til nærværende rapport er, at det er for tidligt at indføre anbefalinger på dette grundlag.

Svangerskabsforgiftning og C- og E-vitamin

Disse to vitaminer klassificeres sædvanligvis som antioxidanter, men har også andre biokemiske egenskaber end den antioxidative virkning. Ifølge den såkaldte to-stadie model for svangerskabsforgiftning, forudgås denne tilstand af lav blodgennemstrømning gennem moderkagen samt af en såkaldt aktiveret endotelfunktion i moderens blodkar. Den lave blodgennemstrømning gennem moderkagen menes at forårsage en tilstand af oxidativt stress, og flere studier har observeret lavere niveauer af antioxidanter i plasma og placenta hos kvinder med svangerskabsforgiftning, hvilket førte til hypotesen, at tilførsel af antioxidanter kan mindske risikoen for svangerskabsforgiftning (261;262).

Der findes kun en randomiseret kontrolleret undersøgelse, hvor man har forsøgt at forebygge svangerskabsforgiftning med antioxidanter. Det var en undersøgelse med 283 kvinder i høj risiko for svangerskabsforgiftning, hvor man på halvdelen afprøvede effekten af meget høje doser af C-vitamin og E-vitamin (1 g C-vitamin og 400 I.E. E-vitamin pr. dag) (263). Man fandt en betydelig mindsket forekomst ved denne intervention. Der er dog kun dette ene interventionsstudie, og der findes ingen observerende prospektive studier med samme høje doser, og observerende undersøgelser med lavere mængder C-vitamin og E-vitamin viser usikre sammenhænge (264). En stor interventionsundersøgelse udføres i øjeblikket i USA. Et helt nyt randomiseret studie tyder på, at C-vitamintilskud yderligere kan nedsætte risikoen for tidlig fødsel, men disse resultater må anses for at være preliminære (265).

Foreløbig er *konklusionen*, at der ikke er grundlag for at anbefale C-vitamin og E-vitamin i forebyggelse af svangerskabsforgiftning.

2.5 Langtidsvirkninger af kosten

2.5.1 Barnets senere forplantningsevne

På Fødevarestyrelsens hjemmeside står der følgende (266):

”Hormonforstyrrende stoffer sættes bl.a. i forbindelse med nedsat frugtbarhed, misdannelser af kønsorganerne og bryst- og testikelkræft. På trods af megen forskning i hormonforstyrrende stoffer er det dog begrænset, hvad vi ved om stoffernes påvirkning af mennesker i de mængder, som vi udsættes for i dagligdagen.

Fostre (og dermed gravide) og børn er særligt udsatte, fordi de selv kun producerer kønshormoner i meget små mængder. På specielle tidspunkter i udviklingen, hvor bestemte organer dannes, vil de efter al sandsynlighed være særligt sårbare over for påvirkning af hormonsystemerne.

Verdenssundhedsorganisationen WHO har for nylig gennemgået al den viden, der findes om hormonforstyrrende stoffer. Konklusionen er, at der ikke er noget bevis for, at det er farligt for mennesker at være i kontakt med stofferne. Men hvis mistanken om, at stofferne forstyrrer hormonsystemerne - og derved den menneskelige forplantningsevne - er rigtig, kan det på længere sigt få alvorlige konsekvenser for befolkningen.”

Herefter gives en række eksempler på forureninger og naturlige indholdsstoffer med hormonlignende egenskaber.

Baggrund

I begyndelsen af 1990'erne blev der international opmærksomhed om, at forstyrrelser i hormonstofskeftet kunne føre til abnorm udvikling af fostre. Baggrunden kom fra tre forskellige hold.

For det første havde der i flere egne af verden været miljøkatastrofer med udledning af kemikalier, der ændrede kønsudviklingen hos vilde

dyr og hos fisk, primært en femininisering af det hanlige afkom og misdannelser af kønsdelene (267). Disse kemikalier havde en østrogenlignende effekt.

For det andet havde den omfattende brug af det syntetiske østrogen, diethylstilbøstrol, til gravide, især i USA, ført til øget hyppighed af misdannelser i kønsorganerne hos begge køn. Hos drenge sås bl.a. en øget hyppighed af misdannelser af urinrørets udmundning (hypospadi) og problemer med den normale nedstigning af testiklerne (kryptorkisme).

For det tredje var der over en årrække konstateret en generel stigning i disse misdannelser hos drenge, tillige med et tilsyneladende fald i sædkvaliteten hos raske mænd (268) og en øget hyppighed af testikelcancer. Dette ledte til fremsættelsen af østrogenhypotesen (269), der pegede på miljøfremmede stoffer med østrogene effekter, som årsag til denne nye epidemi. Danmark har en særlig fremtrædende rolle, eftersom testikelkræft er steget kraftigere her, end i de omgivende lande (270). En større udredning om disse problemer blev igangsat tidligt herhjemme af Miljøstyrelsen (271).

Mange forskellige tests blev udviklet til at identificere østrogenlignende stoffer, men det blev hurtigt klart, at der er mange østrogenlignende stoffer, hvoraf en betydelig del er naturligt forekommende. Disse stoffer har vi været udsat for igennem mange år, og det er derfor svært at forestille sig, at de kan forklare stigningen i nye tilfælde. Dog har man valgt, af flere årsager, at udfase brugen af en række syntetiske stoffer, der bl.a. kan have østrogenlignende effekter, herunder nonylfenoler, visse phtalater, bisphenol A, PCB'er, og persistente bekæmpelsesmidler såsom DDT. De farligste er udfaset generelt, mens nogle kun er forbudt til specielle anvendelser, fx i legetøj. Men man har også identificeret stoffer, der ikke har østrogene virkninger, og som alligevel giver skader på det hanlige afkom i dyreforsøg (272;273). Disse stoffer kan virke gennem antiandrogene mekanismer, og er altså stoffer, der hæmmer virkningen af mandligt kønshormon. Herved kan de indirekte få en "østrogenlignende" virkning. Der er ikke i dag overblik over hvilke kilder, der kan være til anti-androgene stoffer i kosten, og det er forventeligt, at man i de kommende år vil identificere sådanne stoffer og søge at få dem elimineret.

Der er påvist en statistisk sammenhæng mellem de forskellige skader på kønsorganerne. Der er således en øget risiko for testikelcancer hos individer med enten hypospadi eller kryptorkisme. Dette antyder, at der er en biologisk sammenhæng mellem årsagsfaktorerne, og denne sammenhæng betegnes det testikulære dysgenese syndrom (TSD) (274). Teorien forudsiger, at miljøfaktorer i fostertilstanden fører til fejl i udviklingen af testiklerne, således at både Sertoliceller og Leydigceller i testiklen har forringet funktion. Nedsat funktion af Sertoliceller kan især medvirke til nedsat sædkvalitet og øget risiko for testikelcancer, mens forstyrrelser i Leydigcellerne kan medføre øget risiko for hypospadi og kryptorkisme.

Der er således god grund til at antage, at der er en sammenhæng mellem hormonforstyrrende miljøfaktorer og TSD, men der er ikke sikker evidens for, at de stoffer, der nu udfases, eller andre kendte faktorer, har haft del i den forøgede forekomst af hypospadi, kryptorkisme eller testikelcancer. Det er derfor ikke muligt at give specifikke kostråd til gravide om fødevarer eller andre faktorer, der bør undgås.

Konklusion

Der er belæg for, at kemiske påvirkninger under graviditeten kan påvirke det hanlige afkoms kønsorganer og senere forplantningsevne. De stoffer, der er mistænkt for at øve denne indflydelse, er nu under udfasning. Den nuværende tekst på Fødevarestyrelsens hjemmeside henviser til WHO's ekspertpanel, der har udtalt, at vores viden på området er utilstrækkelig, og at det derfor ikke er muligt, med den tilgængelige viden i dag, at give mere specifikke råd.

2.5.2 Barnets risiko for cancer

Baggrund

Påvirkninger i fostertilstanden kan føre til øget risiko for cancer i barndommen og senere i livet. Dette er velkendt fra dyreforsøg, hvor påvirkning med mutagene stoffer, der ændrer koden i arvemassen, kan øge kræfthyppigheden hos afkommet, såkaldt transplacental carcinogenese. Det er endda sådan, at man helt præcist kan fremkalde kræft i bestemte organer hos afkommet ved at behandle med mutagener på de tidspunkter i gestationen, hvor organogenesis for det pågældende organ er særlig aktiv. Ved at påvirke i den kritiske

periode med det stærke mutagen, ethylnitrosourea, kan hyppigheden af hjernetumorer nå op på 100% indenfor de første få måneder af afkommets liv (275).

Stoffer med en mutagen effekt findes udbredt i kosten og i miljøet i lave koncentrationer, men for de flestes vedkommende ved vi kun meget lidt om deres evne til at skade fosteret hos mennesker. Der er overvejende tale om stoffer, der er forureninger fra forbrænding eller fra tilberedningen af maden, primært stegning, bagning og grillning, men nogle mutagener dannes helt naturligt ved reaktion mellem naturligt forekommende stoffer i maden eller som led i vores normale stofskifte. Efterlevelse af det almindelige råd om at undgå at overstege eller branke maden, vil sænke risikoen for udsættelse for en del af disse stoffer, og rådet bør derfor også følges nøje af gravide.

Der er gennemført en række epidemiologiske studier af mødres kost i relation til risiko for cancer hos deres børn. Eftersom leukæmier og tumorer i nervesystemet, især i hjernen, er de mest almindelige i barndommen, vedrører studierne oftest disse tumorer eller hormonbetingede tumorer såsom testikelkræft, vaginale cancere og brystkræft. Hypotesen bag undersøgelserne af leukæmier og tumorer i nervesystemet har været, at nitrosoforbindelser, der kan dannes i visse madvarer, kunne give anledning til transplacentale tumorer hos mennesker i analogi med observationerne fra dyreforsøg. Indtagelse af nitratsaltet kød og risiko for hjernetumorer i barndommen har været genstand for adskillige case-control studier, der blev gennemgået i et review i 1999 (276). Her blev ikke fundet nogen konsistent sammenhæng. I et nyligt review er der gennemført en metaanalyse af de studier, der kunne opfylde veldefinerede kvalitetskriterier (277). Konklusionen her blev, at der er en signifikant overhyppighed af hjernetumorer hos børn af mødre med en høj indtagelse af nitratsaltet kød, herunder fx pølser og hot-dogs. Det er udelukkende case-control studier, der ligger bag denne konklusion, og der mangler prospektive studier, der bl.a. kunne udelukke "recall bias".

Der er dog behov for at skabe et bedre videnskabeligt grundlag for at vurdere, om der kan være et reelt problem med kræftirisiko fra visse grupper af fødevarer, for derigennem at skabe et grundlag for rådgivning på området. Flere af de generelle kostråd er også egnede til at

nedsætte risikoen for kræft, og der kan derfor være god grund til også at understrege disse i relation til gravides kost og afkommets senere kræft risiko.

Også stoffer der ikke er mutagene, men som er i stand til at forstyrre den normale organogenese har en tilsvarende effekt. Dette er som nævnt i forrige afsnit kendt både fra dyr og mennesker for stoffer med hormonforstyrrende effekt. Således er en øget hyppighed af vaginale cancertilfælde hos unge kvinder sat i forbindelse med behandlingen af deres mødre under graviditeten med lægemidlet diethylstilbøstrol, tilbage i perioden fra 1940'erne til lidt efter 1970, overvejende i USA (278;279). Anvendelse af medikamenter og miljøfremmede stoffer med en kendt hormonforstyrrende effekt er, som nævnt i forrige afsnit, stoppet eller under udfasning, og denne gruppe stoffer vil derfor ikke blive behandlet videre her. Der findes endnu ikke epidemiologiske studier, hvor man direkte kan studere sammenhæng mellem kosten i graviditeten og risiko for kræft i voksenlivet.

Derimod er der en række studier, hvor man har påvist sammenhænge mellem forhold registreret før eller under fødslen og senere kræft risiko (280). Dette gælder især brystkræft, hvor flere studier har vist, at høj fødselsvægt hos piger er forbundet med en øget risiko for brystkræft, når de bliver voksne (281;282). Visse studier har også fundet, at svangerskabsforgiftning er forbundet med lavere brystkræft risiko i voksenlivet hos afkommet (283). En fortolkning af disse fund er, at de afspejler, at faktorer i miljøet, herunder muligvis moderens kost, kan påvirke fosterets senere cancer risiko. Man har foreslået, at dette kunne ske via en østrogenpåvirkning. Der er i oversigtsartikler inden for området peget på en teoretisk mulig uheldig effekt af kostens indhold af polyumættet fedt, igen gennem en postuleret østrogen mekanisme (284).

Konklusion

Der findes eksempler på, at lægemidler, der er givet til moderen under graviditeten, har medført øget risiko for cancer for barnet, såvel i barndommen som senere i voksenlivet, og der er også indirekte evidens for, at visse kostfaktorer kan have betydning, selvom det endnu ikke er lykkedes at identificere dem. Der er ikke på nuværende tidspunkt grundlag for en særlig rådgivning til gravide om kostfaktorer

og risiko for kræft hos barnet, hverken i barndommen eller senere i voksenlivet.

2.5.3 Barnets risiko for hjerte-kar-sygdomme

Baggrund

Der er de sidste årtier publiceret mange epidemiologiske studier, der har vist stærke sammenhænge mellem fødselsvægt og risikoen for at udvikle en række livsstilssygdomme senere i livet. Specielt har man vist sammenhænge mellem lav fødselsvægt og højere forekomst af metabolisk syndrom og hjerte-kar-sygdomme senere i livet. Der er dog usikkerhed om, hvad mekanismerne er bag disse sammenhænge. Mange af disse studier, har nævnt moderens ernæring under graviditeten som en mulig faktor. Der hersker dog stor usikkerhed om, hvilken rolle ernæringen spiller for den lave fødselsvægt i disse studier. Det er kun få studier der har analyseret mulige sammenhænge mellem moderens kost og forekomsten af livsstilssygdomme eller risikofaktorer for livsstilssygdomme senere i livet hos barnet. Blandt disse er det specielt sammenhængen mellem moderens calciumindtagelse i graviditeten og blodtrykket hos barnet, der er af interesse og er beskrevet i dette afsnit. To nyere publikationer med efterundersøgelser af voksne, der blev født under og efter den hollandske hungerkatastrofe 1944-45, har vist at svær underernæring i graviditeten kan have betydning for lipidprofilerne og risikoen for hjerte-kar-sygdomme, selvom fødselsvægten ikke var påvirket (285;286).

Blodtryk

I en randomiseret undersøgelse fra Argentina målte man blodtryk ved en efterundersøgelse af 591 syv år gamle børn, hvis mødre i graviditeten var randomiseret til et calciumtilskud på 2 g dagligt (287). I hele gruppen var der en ikke-signifikant tendens til lavere systolisk blodtryk (BT) i interventionsgruppen (-1,4 mm Hg), men blandt de børn, der havde et BMI over medianen, fandtes signifikant lavere systolisk BT (-5,8 mm Hg; 95% KI: -9,8, -1,7). Desuden var den relative risiko for at have et højt BT signifikant lavere (0,59) i interventionsgruppen.

I en anden randomiseret undersøgelse fra USA, hvor mødrene også blev randomiseret til calciumtilskud på 2 gram dagligt, blev børnene efterundersøgt ved 3 måneders alderen; en mindre gruppe af børnene

blev også undersøgt ved 2 års alderen (288). Der var en ikke-signifikant tendens til et lavere systolisk blodtryk ved 3 mdrs. alderen (-2,2 mm Hg), men ved 2 års alderen var forskellen signifikant (-4,8 mm Hg).

Observerende studier har fundet lignende sammenhænge. I et studie med 212 mødre, hvor kosten blev registreret med et fødevare-frekvensskema, og blodtrykket blev målt ved 1, 6 og 12 måneders alderen, fandt man, at moderens calciumindtagelse i graviditeten var signifikant negativt associeret med det systoliske BT ved 1 mdrs. alderen og til det diastoliske BT ved 6 mdrs. alderen (289). Desuden fandt man også signifikant negative sammenhænge mellem moderens indtagelse af kalium og magnesium og barnets blodtryk. I et andet observationelt studie, hvor 294 tvillinger blev efterundersøgt ved 9 års alderen, var der ikke forskel på BT hos børn, hvis mødre havde taget calciumtilskud i graviditeten, sammenlignet med børn, hvis mødre ikke havde taget tilskud. Derimod var der lavere triglycerider, total og LDL kolesterol i gruppen, hvis mødre havde fået tilskud.

I et par studier har man undersøgt sammenhængen mellem BT og andre kostfaktorer. I et studie af 40 årige fra Aberdeen, hvor man havde kostdata fra graviditeten, fandt man en kompleks sammenhæng, hvor sammenhængen mellem kulhydratindtagelse og blodtryk syntes at afhænge af indtagelsen af animalsk protein (290). Hvis moderen havde en høj indtagelse af animalsk protein og en lav indtagelse af kulhydrat, var blodtrykket højere. Denne hypotese blev testet af den samme forskergruppe i et andet epidemiologisk studie, hvor mødrene i graviditeten blev anbefalet at spise 450 g kød om dagen og spare på fødevarer med højt kulhydratindhold (291). De børn, hvis mødre havde haft en høj indtagelse af kød og fisk, havde højere systolisk blodtryk. Forfatterne gør opmærksom på, at sammenhængen ligesåvel kunne være forårsaget af indtagelsen af mættet fedt eller salt, som også blev ændret ved interventionen.

Et studie fra Filippinerne viste, at moderens proteinenergiprocent under graviditet var omvendt relateret til drengenes systoliske blodtryk i puberteten, mens det for pigernes vedkommende var moderens fedtenergiprocent under graviditet, der var omvendt relateret til deres systoliske blodtryk i puberteten (292).

Et stort indtag af miljøgifte gennem kosten kan måske også påvirke blodtrykket. I et studie fra Færøerne fandt man, at børn med et højt niveau af kviksølv i navlesnorsblod havde højere systolisk blodtryk i 7 års alderen (293).

Andre risikoparametre

Et enkelt studie har fundet en sammenhæng mellem kosten i graviditeten og glucose-/insulinmetabolismen hos afkommet ved 40 års alderen. Man fandt, at insulin-responset efter en oral glucosebelastning var lavere, hvis mødrene havde en høj protein- eller fedtindtagelse i tredje trimester (294). I et hollandsk studie fandt man en sammenhæng mellem α -linolensyre målt i navlesnorsblod og glukosetolerance i 7-års-alderen (295).

Konklusion

Enkelte randomiserede studier og observationelle studier peger på, at et højt calciumindtag i graviditeten kan medføre et lavere blodtryk hos barnet senere i livet. I de randomiserede studier blev der givet et meget højt calciumtilskud på 2 g/dag, et indtag der ligger over, hvad man kan opnå gennem en rimelig kost. Da effekten på blodtrykket ikke var det primære mål for undersøgelserne og da langtidseffekten ikke kendes med sikkerhed, finder arbejdsgruppen ikke, at der er belæg for at anbefale et øget calciumindtag i graviditeten, hvad angår forebyggelse af hjerte-kar-sygdomme.

3:

Sammenfatninger og konklusioner

Officielle råd om kost til gravide

Generelle kostråd

Kostens sammensætning

Gravide tilrådes at følge de anbefalinger for kostens sammensætning, som gælder for den raske befolkning, dvs.: Spis frugt og grønt – 6 om dagen, spis fisk og fiskepålæg – flere gange om ugen, spis kartofler, ris eller pasta og groft brød – hver dag, spar på sukker – især fra sodavand, slik og kager, spar på fedtet – især fra mejeriprodukter og kød, spis varieret – og bevar normalvægten (*råd om at bevare normalvægten gælder naturligvis ikke gravide*), sluk tørsten i vand, vær fysisk aktiv – mindst 30 minutter om dagen. Den anbefalede kost sikrer en god og balanceret tilførsel af næringsstoffer i en periode med øget behov. Der er imidlertid ingen videnskabelig evidens for, at en kostsammensætning, som følger anbefalingerne, har en mere gavnlige effekt på graviditetsforløbet eller på barnets sundhed, sammenlignet med den sædvanlige kostsammensætning i den vestlige verden.

Multivitamin-mineraltilskud

Anbefalingen om at gravide skal tage en multivitamin-mineraltablet dagligt (med et indhold svarende til de anbefalede tilførsler), hviler på et videnskabeligt usikkert grundlag. Der er ikke evidens for, at et tilskud har betydning for graviditetsforløbet. Der er heller ikke evidens for, at multivitamin-mineraltilskud, indtaget før konceptionstidspunktet og nogle måneder ind i graviditeten, nedsætter risikoen for medfødte fødselsdefekter, inkl. neuralrørsdefekter, ud over, hvad der kan opnås med folsyre alene. En case-control undersøgelse har vist en sammenhæng mellem multivitamin-mineraltilskud under graviditeten og nedsat risiko for senere udvikling af hjernetumorer hos barnet.

Der er ikke beskrevet bivirkninger ved brug af multivitamin-mineraltilskud. Et multivitamin-mineraltilskud vil, i det mindste delvis, kunne dække moderens og barnets behov for de næringsstoffer, der kun vanskeligt kan dækkes gennem en gennemsnitskost (fx jern, D-vitamin). Med en præcisering af, at multivitamin-mineraltilskud bør indtages gennem hele graviditeten, findes der ikke holdepunkter for at officielle anbefalinger bør ændres.

Kvindens vægt op til graviditeten og vægtøgning i graviditeten

Rådet til normalvægtige kvinder om en vægtstigning på 10-15 kg i løbet af graviditeten er velbegrundet. Den største vægtstigning (14-15 kg) tilrådes undervægtige kvinder hos hvem vægtstigningen har størst indflydelse på risikoen for komplikationer.

Siden Sundhedsstyrelsens vejledning er der kommet flere arbejder, der belyser den øgede risiko for såvel mor som barn, når kvinden før graviditeten er overvægtig. Man bør på denne baggrund overveje at udvide de officielle råd, med at anbefale overvægtige kvinder, der planlægger graviditet, prækonceptionelt vægttab. Rådet til overvægtige kvinder om at begrænse vægtstigningen til 8 kg er ligeledes velbegrundet. Der er behov for en videnskabelig udredning vedrørende både præ- og postkonceptionel vægtkontrol. Der er tale om en sårbar periode, hvor kostomlægninger kan medføre u hensigtsmæssig næringsstofsammensætning, som i værste fald kan medføre skader på fosteret.

Specifikke kostråd

Forebyggelse af jernmangel og dets følger

Der er gode argumenter for at anbefale profylaktisk jerntilskud til gravide for at forebygge jernmangel. Man bør af flere grunde stille mod at give den mindste effektive jern dosis: jern kan nedsætte absorptionen af andre nødvendige divalente metaljoner (fx zink) og øge mængden af frie radikaler (øget oxidativt stress) og hos individer med en høj jernabsorption (fx hæmokromatose) indebære risiko for jernoverskud. Jerntilskud kan enten gives i en fast dosis til alle gravide, dvs. generel profylakse, eller i en individuel dosis, som afpasses efter jernstatus, dvs. individuel profylakse. Brugen af individuelt jerntilskud anbefales, idet det giver mulighed for at graduere dosis efter be-

hov. Det forudsætter dog måling af jernstatus på en blodprøve (serum ferritin) tidligt i graviditeten. Der er sket ændringer i grundlaget for generel jernprofylakse til gravide, som indebærer, at den nuværende generelle anbefaling på 50-70 mg ferrojern/dag kan sættes ned til 40-50 mg ferrojern/dag. De nævnte doser er baseret på et jerntilskud indtaget mellem måltiderne, hvor absorptionen er størst. Da jern har betydning for udviklingen af fosterets centralnervesystem og for fødselsvægten, bør jernprofylakse, ud fra en fysiologisk betragtning, startes tidligt i graviditeten, gerne fra starten af andet trimester. Jerntilskud har i de anbefalede doser ingen kendte bivirkninger.

Forebyggelse af neuralrørsmisdannelser med folsyretilskud

Det er velbegrunderet at anbefale perikonceptionelt tilskud med folsyre mhp. på at forebygge neuralrørsdefekter. Det er veldokumenteret, at den anbefalede dosis på 0,4 mg folsyre pr. dag kan forebygge en betydelig andel af tilfælde med neuralrørsdefekter. Anbefalingen gælder kvinder, der planlægger graviditet. Uplanlagte graviditeter har i dag ikke nytte af vor viden om den forebyggende virkning af perikonceptionelt folsyretilskud. Dertil kommer, at undersøgelser har vist, at anbefalingen kun følges af et mindretal af danske kvinder, der planlægger graviditet, og i andre lande har man ikke kunne påvise målbare reduktioner i forekomsterne af neuralrørsdefekter i tilslutning til anbefalingens indførelse i disse lande. Der findes derfor anledning til at overveje revision af forebyggelsesstrategien på dette område. Man bør overveje at gennemføre mere intensive og effektive kampagner end hidtil, lige såvel som man bør genoverveje grundlaget for at gennemføre berigelse af fødevarer med folsyre i Danmark.

Misdannelser forårsaget af høj indtagelse af A-vitamin

Det er veldokumenteret, at en høj indtagelse af A-vitamin (som retinol og retinsyre) i den perikonceptionelle periode kan give misdannelser hos fosteret. Man kan diskutere, om formodningen om den lave tærskel (3000 µg retinolækvivalenter, svarende til omkring 4 gange anbefalet daglig tilførsel) for det toksiske niveau af A-vitamin er korrekt. Formodningen bygger på et enkeltstående prospektivt studie, og kun nye prospektive studier vil bidrage til en egentlig afklaring. Det synes rimeligt at antage en forsigtig holdning, der kommer til udtryk ved de nugældende anbefalinger om ikke at spise lever, paté, levertran eller tilskud med A-vitamin, ud over et almindeligt multivitamin-mineraltilskud.

Calcium og knoglestatus

Behovet for calcium under graviditeten anses for at være det samme som for kvinder, der ikke er gravide. Behovet for calcium til fosterets knoglemineralisering dækkes af en betydelig øgning af calciumabsorptionen under graviditeten, medieret af en stigning i moderens 1,25 dihydroxy-D-vitamin-niveau. Selvom der er enkelte studier, der tyder på en beskedent nedgang i moderens knoglemineralisering under graviditeten, er der ikke noget, der tyder på, at det har negative konsekvenser. Selv om der ikke er overbevisende evidens for skadelige virkninger på moderens og fosterets knoglemineralisering, hvis calciumindtagelsen er lav, finder arbejdsgruppen den eksisterende anbefaling om at give et calciumtilskud til kvinder, der ikke indtager mælk eller mælkeprodukter for rimelig. Anbefalingen kunne med fordel suppleres med angivelse af anbefalet mængde calcium pr. dag. Der er behov for en udredning på området, men indtil en sådan foreligger, foreslås 500 mg/dag.

Råd angående indtag af fisk

Det generelle råd om at indtage 2-300 g fisk om ugen er fortsat vigtigt og velbegrunder, også for gravide, bl.a. som følge af indholdet af n-3 fedtsyrer, selvom det frarådes gravide at spise visse fisk på grund af forureninger.

Der er god evidens for, at forurening med kviksølv og især med methylkviksølv gennem kosten kan skade hjernens udvikling hos fosteret. Rådet om at undgå at spise større mængder af tun, rokke, helleflynder, olie fisk, sværd fisk, sildehaj, gedde, aborre og sandart må siges at være velbegrunder og afbalanceret. Belastningen med dioxiner og PCB hos kvinder i den fødedygtige alder ligger tæt på den grænse, WHO har fastsat som sikker. Det er kosten fra barndommen helt frem til graviditeten, der betyder noget for den gravides belastning, mens kosten under selve graviditeten betyder relativt lidt. Det nuværende råd om at gravide skal spise forskellige fiskearter er velbegrunder.

Skadevirkninger af alkohol

Alkohol kan være skadeligt for fosteret, og anbefalingen om at undgå alkohol i graviditeten, og – hvis man drikker alkohol – aldrig at drikke mere end 1 genstand i døgnet og ikke drikke hver dag, findes derfor velbegrunder. Det er dog vanskeligt at definere et laveste sik-

kert niveau af indtag af alkohol i graviditeten på grundlag af foreliggende undersøgelser. Man bør yderligere overveje at fraråde indtagelse af store mængder alkohol over kort tid (binge drinking) for kvinder, der planlægger graviditet.

Mulige skadevirkninger af koffein

Anbefalingen om højst tre kopper kaffe dagligt, svarende til ca. 300 mg koffein, synes rimelig, især på baggrund af den mistanke, der er om sammenhæng mellem en høj indtagelse af kaffe/koffein og øgede risici for henholdsvis abort og dødfødsel. På den anden side er der ikke evidens for at anbefale total afholdenhed, idet der ikke er sikre holdepunkter for skadevirkninger på barnet, når forbruget er under 300 mg koffein om dagen.

Områder vedrørende kost og graviditet, hvor der ikke foreligger officielle råd

Essentielle fedtsyrer

Hjernen og øjets nethinde har et særligt stort indhold af docosaheksaensyre (DHA), som vides at være essentiel for disse vævs funktion. Det er endnu uklart, i hvor stor udstrækning α -linolensyre fra den gravides kost, endogent kan omdannes til DHA til indbygning i fosterets væv. Adskillige forskningsresultater peger i retning af, at det kan være gavnligt for barnets neuronale udvikling, at gravides kost indeholder langkædede n-3 fedtsyrer, DHA og eicosapentaensyre (EPA), som især findes i fede fisk. Ingen af studierne er dog tilstrækkeligt konklusive, og det er derfor for tidligt at anbefale et specifikt indtag af langkædede n-3 fedtsyrer. Arbejdsgruppen kan tilslutte sig de nordiske næringsstofanbefalinger for indtaget af essentielle fedtsyrer hos gravide og ammende på mindst 5% af energien, hvoraf 1E% bør udgøres af n-3 fedtsyrer (α -linolensyre, EPA og DHA). Anbefalingen om 200-300 g fisk om ugen, vil afhængig af type af fisk, bidrage med 470 – 6350 mg EPA + DHA pr uge, svarende til 0,02-0,34 E% ved en indtagelse på 10 MJ/dag.

Transfedtsyrer

Observerende studier har fundet, at et højt plasma/erythrocyt-indhold af transfedtsyrer (som udtryk for en høj indtagelse) er forbundet med lavere fødselsvægt, kortere graviditetstidslængde og øget risiko for

svangerskabsforgiftning. Transfedtsyrer anses dog ikke længere for at være et problem i Danmark efter 1. januar 2004, hvor de industrielt fremstillede transfedtsyrer, som i nogle forarbejdede fødevarer kunne forekomme i endog meget høje koncentrationer, ved ministeriel bekendtgørelse er udgået af det danske marked. Det skal dog bemærkes, at industrielt fremstillede transfedtsyrer fortsat kan være et problem i flere lande, hvor et sådant forbud ikke forekommer. Danske gravide, der rejser i udlandet, frarådes at spise forarbejdede fødevarer indeholdende industrielle transfedtsyrer, ofte mærket som "partielt hærdet fedt". I de nye nordiske anbefalinger rekommanderes, at indtagelsen af transfedtsyrer fra industrielle fedtstoffer begrænses mest muligt.

D-vitamin

Den gravides D-vitaminstatus er positivt associeret med neonatal D-vitaminstatus, og tilskud af D-vitamin til gravide med lav status øger status hos både moder og barn. Det er ikke tilstrækkeligt undersøgt, om D-vitaminstatus hos moderen har betydning for barnets vækst og knogleudvikling. D-vitaminstatus blandt danske gravide er ukendt, men status er formentlig lav og specielt lav hos gravide kvinder af anden etnisk herkomst. Det er rimeligt at sikre alle gravide et indtag af D-vitamin svarende til de anbefalede tilførsler. Da et tilstrækkeligt indtag af D-vitamin ikke kan opnås gennem kosten alene, er tilskud nødvendigt, som sikrer den gravide en indtagelse på 10 mikrogram pr. dag.

Calcium, og C- og E-vitamin til forebyggelse af præeklampsi

Calcium

I et relativt nyt Cochrane review identificerede man 11 randomiserede kontrollerede interventionsundersøgelser af god kvalitet, der havde undersøgt, om calciumtilskud i graviditeten kan mindske risikoen for hypertension og svangerskabsforgiftning. Metaanalysen underbyggede, at der kunne være sådanne effekter. De enkelte undersøgelser i metaanalysen udviste imidlertid meget varierende resultater, muligvis på grund af varierende baggrundsindtag af calcium i befolkningerne. Den største undersøgelse, udført i USA, kunne ikke påvise en effekt. Arbejdsgruppen er bekendt med, at der er en stor multicenterinterventionsundersøgelse i gang på området, og finder,

at stillingtagen angående mulige anbefalinger for danske gravide må afvente resultaterne fra denne undersøgelse.

C- og E-vitamin

En randomiseret kontrolleret interventionsundersøgelse har peget på, at C- og E-vitamin i høje doser kan reducere risikoen for svangerskabsforgiftning. Da der kun er tale om en enkeltstående interventionsundersøgelse, og da flere interventionsundersøgelser vides at være på vej, findes der for nuværende ikke grundlag for at anbefale C-vitamin og E-vitamin i forebyggelse af svangerskabsforgiftning.

Langtidsvirkninger af kosten

Barnets senere forplantningsevne

Der er belæg for, at kemiske påvirkninger under graviditeten kan påvirke det hanlige afkoms kønsorganer og senere forplantningsevne. De stoffer, der er mistænkt for at øve denne indflydelse, er nu under udfasning. Den nuværende tekst på Fødevarestyrelsens hjemmeside henviser til WHO's ekspertpanel, der har udtalt, at vores viden på området er utilstrækkelig, og at det derfor ikke er muligt, med den tilgængelige viden i dag, at give mere specifikke råd.

Barnets risiko for cancer

Der findes eksempler på, at lægemidler, der er givet til moderen under graviditeten, har medført øget risiko for cancer for barnet, såvel i barndommen som senere i voksenlivet, og der er også indirekte evidens for, at visse kostfaktorer kan have betydning, selvom det endnu ikke er lykkedes at identificere dem. Der er ikke på nuværende tidspunkt grundlag for en særlig rådgivning til gravide om kostfaktorer og risiko for kræft hos barnet, hverken i barndommen eller senere i voksenlivet.

Barnets risiko for hjerte-kar-sygdomme

Enkelte randomiserede studier og observerende studier peger på, at et højt calciumindtag i graviditeten kan medføre et lavere blodtryk hos barnet senere i livet. I de randomiserede studier blev der givet et meget højt calciumtilskud på 2 g/dag, et indtag der ligger over, hvad man kan opnå gennem en rimelig kost. Da effekten på blodtrykket ikke var det primære mål for undersøgelserne, og da langtidseffekten

ikke kendes med sikkerhed, finder arbejdsgruppen ikke, at der er belæg for at anbefale et øget calciumindtag i graviditeten, hvad angår forebyggelse af hjerte-kar-sygdomme.

Samlet konklusion

Gravide tilrådes, ligesom den øvrige del af befolkningen, at følge de officielle kostråd samt at tage en multivitamin-mineraltablet dagligt igennem hele graviditeten.

Det generelle råd til gravide om en vægtstigning på 10-15 kg i løbet af graviditeten for normalvægtige kvinder og 8 kg for overvægtige er velbegrunder, men man kan overveje at udbygge rådet med anbefaling om prækonceptionelt vægttab og med retningslinjer for vægtkontrol hos overvægtige kvinder.

Profylaktisk jerntilskud kan med fordel individualiseres og indledes tidligt i graviditeten; som generel profylakse er en mindre dosis fer-rojern på 40-50 mg/dag tilstrækkelig, set i forhold til det nugældende råd på 50-70 mg/dag fra 20. graviditetsuge.

Rådet til kvinder, der planlægger graviditet, om at tage 0,4 mg folsyre dagligt i perikonceptionsperioden til at forebygge neuralrørdefekter, er velbegrunder men følges kun af et mindretal og kommer ikke uplanlagte graviditeter til gavn.

Det er velbegrunder at udvise forsigtighed med fødevarer og kosttilskud indeholdende store mængder af A-vitamin på grund af risikoen for misdannelser.

Rådet om at tage calciumtilskud, hvis man ikke spiser eller drikker mælkeprodukter, er velbegrunder men bør suppleres med mængdeangivelse.

Rådet om en regelmæssig indtagelse af fisk i graviditeten på grund af de dermed forbundne ernæringsmæssige gevinster, og rådet om, at gravide skal undgå at spise større mængder af visse rovfisk for at undgå eksponering for kviksølv, er velbegrunder og afbalanceret.

Rådet om, at gravide skal vælge forskellige fiskearter, er ligeledes velbegrundet.

Rådet om at undgå alkohol i graviditeten, og – hvis man drikker alkohol – aldrig at drikke mere end 1 genstand i døgnet og ikke drikke hver dag, er velbegrundet men bør udbygges med, at enkeltstående større alkoholindtagelse frarådes, hvis man planlægger graviditet.

Rådet om at indtage højst 300 mg koffein dagligt i graviditeten, svarende til omkring tre kopper kaffe, synes rimeligt. Der findes for nuværende ikke tilstrækkeligt videnskabeligt grundlag for at indføre officielle råd om kost til danske gravide, hvad angår essentielle fedtsyrer og transfedtsyrer.

Der er gode argumenter for at indføre et råd om at tage et D-vitamin-tilskud, som sikrer den gravide en indtagelse på 10 mikrogram pr. dag.

Kosten under graviditeten har formentlig også betydning for forebyggelse af svangerskabsforgiftning, samt forebyggelse af negative langtidsvirkninger for barnet i form af nedsat forplantningsevne, øget cancerrisiko og risiko for hjerte-kar-sygdomme, men vores viden på disse områder er fortsat begrænset.

4:

Ordforklaringer

Anæmi	Blodmangel eller lav blodprocent.
Apgar score	Scoringssystem der tillader vurdering af barnets tilstand efter fødslen.
Arvelig hæmokromatose	En nedarvet tilstand, hvor jernoptagelsen i tarmen er abnormt høj. Med tiden ophobes jern i kroppens organer (lever, bugspytkirtel, hjerte), hvor det kan medføre organskade i form af skrumpeliver, sukkersyge og hjertesvigt. Jerntilskud bør ikke benyttes af personer med arvelig hæmokromatose, da det kan forværre sygdommen.
Atherosclerose	Åreforkalkning.
Berigelse af fødevarer	Tilsætning af vitaminer og mineraler og visse andre stoffer til fødevarer.
Binge drinking	Binge drinking er et engelsk udtryk for at indtage store mængder alkohol over kort tid (at drikke sig fuld).
Biotilgængelighed	Den procentdel af et næringsstof der kan optages i tarmen.
Case-control studie	Observerende undersøgelse. Der tages udgangspunkt i personer med den pågældende sygdom (cases) og en tilsvarende gruppe raske mennesker (controls). Herefter rekonstrueres (fx ved interview af cases og controls) personernes mulige udsættelse for den formodede sygdomsårsag tilbage i tid. Det analyseres, om der er en statistisk sammenhæng mellem udsættelse for faktoren og sygdomsrisikoen.
Cochrane oversigtsartikel	En systematisk oversigtsartikel fra et særligt bibliotek, The Cochrane Library (www.cochrane.org), som har en database over metaanalyser inden for sundhed. En metaanalyse, er en samlet systematisk og statistisk bearbejdning af mange videnskabelige undersøgelser lavet over samme emne.

Confounding/ confounder	Hvor sammenhængen mellem en faktor og et bestemt helbreds-fænomen egentlig skyldes virkningen af en anden faktor (con-founder), som sam-varierer med forekomsten af den faktor, man undersøger, og som er årsag til helbreds-fænomenet. Hvis fx indtag af vitaminer gennem kosten sam-varierer med rygning i en given undersøgelsespopulation, vil der i undersøgelsespopulationen foreligge en ("falsk" eller ikke-kausal) sammenhæng mellem forekomsten af vitaminindtag og fostervæksthæmning, idet man ved, at rygning for-årsager fostervæksthæmning; man siger, at rygning er confounder for relationen mellem vitaminindtag og fostervæksthæmning.
Deficiens	Underskud/ mangel på.
Diastolisk blodtryk	Det lave blodtryk, som blodet udøver på blodkarrenes vægge, når hjertet udvides og fyldes med blod.
Divalente metaller	Metaljoner med to positive ladninger.
Enzym	Protein som fremmer bestemte kemiske processer i kroppen.
Erythrocytter	Røde blodceller.
Fastsiddende skuldre	Efter vaginal fødsel af barnets hoved taler man om fastsiddende skuldre, når resten af fosteret ikke umiddelbart kan forløses.
Fekunditet	En kvindes evne til at føde et fuldbåret og levedygtigt barn.
Femurlængde	Lårbensknoglens længde målt ved ultralydsskanning.
Ferritin	Jernbindende protein som dannes i jernholdige celler i knoglemarv, lever og milt. Koncentrationen i blodets serum afspejler kroppens jernreserver.
Ferrojern	Uorganisk divalent jern, som kan optages i tarmen.
Frie radikaler	Kemiske forbindelser med en uparret elektron der kan skade og ned-bryde visse af kroppens væv gennem selvforstærkende kædereaktioner.
Føtal makrosomi	Fødselsvægt over 4500 g.
Gestationel diabetes	Sukkersyge, der debuterer under graviditeten.
Hyperkinetisk syndrom	Adfærdsforstyrrelse med hyperaktivitet og manglende koncentrations-evne (også betegnet ADHD eller DAMP).

Hypertension	Forhøjet blodtryk.
Hæmatom	Blodansamling.
Hæmjern	Organisk jern der findes i hæmoglobin og myoglobin.
Hæmoglobin	Jernholdigt protein i de røde blodlegemer som er nødvendig for kroppens iltoptagelse og ilttransport.
Ikke-hæmjern	Uorganisk jern der udgør størstedelen af kostens jern.
In utero	Foregår i livmoderen.
Instrumentel forløsning	Anvendelse af enten sugekop eller tang ved vaginal fødsel.
Interventionsstudie	Undersøgelse, hvor der gives en bestemt type behandling, fx en given kost, for at undersøge dens virkning. Dette i modsætning til en observerende undersøgelse.
Intima	Den indre membran af blodåre.
Intrauterin væksthæmning	Manglende intrauterin vækst af fosteret, således at dets estimerede vægt er mere end 2 standarddeviationer under det normale.
Jernbalance	Kroppen er i jernbalance, når jernoptagelsen er lig med jerntabet.
Jernmangelanæmi	Blodmangel som følge af jernmangel.
Jernreserver	Kroppens jerndepot som kan anvendes til dannelse af bl.a. hæmoglobin.
Kausal sammenhæng	Hvor man formoder, at den statistiske sammenhæng man har observeret (fx mellem en kostfaktor i graviditeten og risikoen for fosterwæksthæmning) afspejler en årsag-virkningssammenhæng. Dette i modsætning til, hvis man formoder, at den observerende sammenhæng skyldes confounding.
Kognitive problemer	Problemer der omfatter sansning, tænkning, sprog, læring, iagttagelse, opfattelse, erkendelse m.m.
Leukotriener	Lokalhormoner dannet ud fra arachidonsyre.
Mature børn	Børn født til terminen.
mg	milligram = en tusindedel af ét gram.

Myoglobin	Iltbindende jernholdigt protein i muskelcellerne.
Neuralrørsdefekt	Udviklingsdefekt hos fosteret, hvor der findes en defekt i kranium eller ryggrad, således at rygmærven er blottet.
Observerende epidemiologisk undersøgelse	Undersøgelse, hvor sammenhængen mellem en bestemt faktor, fx indtag af et givet næringsstof, og et helbreds fænomen, fx en sygdom, undersøges, men hvor forskeren ikke har indvirket på forekomsten af den faktor, hvis virkning undersøges. Dette i modsætning til interventionsundersøgelse.
Oxidativt stress	Tilstand, hvor der i kroppens væv dannes flere reaktive iltforbindelser ("fri radikaler") end vævet kan nedbryde. Celleskade, forårsaget af reaktive iltforbindelser, antages at bidrage til udvikling af kræft, hjertesygdom og andre aldersrelaterede lidelser.
Parenteral	Tilførsel gennem blodåre.
Perikonceptionelt	Omkring befrugtningstidspunktet.
Placebotabletter	"Snyde-tabletter" som ikke indeholder aktivt stof.
Polyumættet fedtsyre	Fedtsyre med flere dobbeltbindinger i den kemiske struktur.
Post partum	Efter fødslen.
Postkonceptionelt	Efter befrugtning.
Premature børn	Børn født før terminen.
Profylakse	Forebyggelse.
Prospektiv undersøgelse/studie	Observerende undersøgelse hvor forekomsten af den faktor, hvis virkning ønskes undersøgt, bestemmes før forekomsten af det helbreds fænomen, som faktoren skulle påvirke. Dette i modsætning til fx case-control undersøgelser.
Prostaglandiner	Lokalhormoner dannet ud fra arachidonsyre.
Præterm fødsel	Fødsel før fulde 37 uger.
Psykomotorisk udvikling	Udvikling af de kropslige bevægelser, der sættes i gang af viljen.

Randomiseret kontrolleret studie/trial	Særlig form for interventionsundersøgelse, der bygger på tilfældighedsbestemt deling af undersøgelsesdeltagerne i behandlingsgruppe(r) og kontrolgruppe. Fordelingen af deltagerne sker ved en eller anden form for lodtrækning, hvorved det bliver uforudsigeligt, hvilken gruppe den enkelte deltager ender i. Anvendes ved sammenligning af fx forskellige behandlinger.
Retineret væv	Tilbageværende væv (in casu i livmoderen: rest af moderkagen).
Ruminant	Stammende fra drøvtyggere.
Svangerskabsforgiftning	Komplikation under graviditeten, som diagnosticeres ved forhøjet blodtryk og protein i urinen.
Termogenese	Dannelse af varme i kroppen.
Toksisk	Giftig.
Transfedtsyre	Fedtsyre, som indeholder en eller flere trans-dobbeltbindinger modsat det mere almindeligt forekommende, hvor dobbeltbindinger har en cis-struktur.
Visual acuity	Synsskarphed.
µg	mikrogram = en milliontedel af ét gram.

5:

Referencer

1. Barn i vente. Graviditet, fødsel, barselstid. Vejledning til gravide. 4. udgave. København: Sundhedsstyrelsen. 2005.
2. Fødevarestyrelsen. Internettet 2005 May 2, Available from: www.fvst.dk
3. Fødevarestyrelsen. Internettet 2005 May 2, Available from: www.altomkost.dk
4. Sundhedsstyrelsen. Internettet 2005 May 2, Available from: www.sst.dk
5. Nordic Nutrition Recommendations - Integrating nutrition and physical activity. 4th edition. Nord 2004:13. København: Nordisk Ministerråd. 2004.
6. King JC. Effect of reproduction on the bioavailability of calcium, zinc and selenium. *J Nutr* 2001;131:1355S-8S.
7. Astrup A, Andersen NL, Stender S, et al. Kostrådene 2005. Publ. nr. 36. Søborg: Ernæringsrådet. 2005.
8. Rush D. Maternal nutrition and perinatal survival. *Nutr Rev* 2001;59:315-26.
9. Susser M. Maternal weight gain, infant birth weight, and diet: causal sequences. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1384-96.
10. Ferland S, O'Brien HT. Maternal dietary intake and pregnancy outcome. *J Reprod Med* 2003;48:86-94.

11. Godfrey K, Robinson S, Barker DJP, Osmond C, Cox V. Maternal nutrition in early and late pregnancy in relation to placental and fetal growth. *BMJ* 1996;312:410-4.
12. Haste FM, Brooke OG, Anderson HR, Bland JM. The effect of nutritional intake on outcome of pregnancy in smokers and non-smokers. *Br J Nutr* 1991;65:347-54.
13. Mathews F, Yudjin P, Neil A. Influence of maternal nutrition on outcome of pregnancy: prospective cohort study. *BMJ* 1999;319:339-43.
14. Fødevarestyrelsen. Internettet 2005 May 2, Available from: http://www.altomkost.dk/madtildig/Goderaad/Gravide_og_ammende/forside.htm
15. Mathews F, Youngman L, Neil A. Maternal circulating nutrient concentrations in pregnancy: implications for birth and placental weights of term infants. *Am J Clin Nutr* 2004;79:103-10.
16. Wu T, Buck G, Mendola P. Can regular multivitamin/mineral supplementation modify the relation between maternal smoking and select adverse birth outcomes? *Am J Epidemiol* 1998;8:175-83.
17. Wu T, Buck G, Mendola P. Maternal cigarette smoking, regular use of multivitamin/mineral supplements, and risk of fetal death: the 1988 National Maternal and Infant Health Survey. *Am J Epidemiol* 1998;148:215-21.
18. Scholl TO, Hediger Ml, Bendich A, Schall JI, Smith WK, Krüger PM. Use of multivitamin/mineral prenatal supplements: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Epidemiol* 1997;146:134-41.
19. Vahratian A, Siega-Riz AM, Savitz DA, Thorp JM. Multivitamin use and the risk of preterm birth. *Am J Epidemiol* 2004;160:886-92.
20. Czeizel AE. Periconceptional folic acid containing multivitamin supplementation. *Eur J Obstet Gynecol* 1998;78:151-61.

-
21. Kirke PN, Daly LE, Elwood JH, for the Irish Vitamin Study Group. A randomised trial of low dose folic acid to prevent neural tube defect. *Arch Dis Child* 1992;67:1442-6.
 22. Milunsky A, Jick H, Jick SS, Bruell CL, MacLaughlin DS, Rothman KJ, Willett W. Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduced the prevalence of neural tube defects. *JAMA* 1989;262:2847-52.
 23. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338:131-7.
 24. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;Issue 3. Art. No. CD001056. DOI: 10.1002/14651858.CD001056.
 25. Botto LD, Mulinare J, Yang Q, Liu Y, Erickson DJ. Autosomal trisomy and maternal use of multivitamin supplements. *Am J Med Gen* 2004;125A:113-6.
 26. Botto LD, Olney RS, Erickson DJ. Vitamin supplements and the risk for congenital anomalies other than neural tube defects. *Am J Med Gen* 2004;125C:12-21.
 27. Friel JK, Frecker M, Fraser FC. Nutritional patterns of mothers of children with neural tube defects in Newfoundland. *Am J Med Genet* 1995;55:195-9.
 28. Mulinare J, Cordero JF, Erickson JD, erry RJ. Periconceptional use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 1988;260:3141-5.
 29. Mills JL, Rhoads GG, Simpson JL, Cunningham GC, Conley MR, Lassman MR, Walden ME, Depp OR, Hoffman HJ. The absence of a relation between the periconceptional use of vitamins and neural-tube defects. National Institute of Child Health and Human Development Neural Tube Defects Study Group. *N Engl J Med* 1989;321:430-5.

30. Preston-Martin S, Pogoda JM, Müller BA, Lubin F, Holly EA, Filipini G, Cordier S, Peris-Bonet R, Choi W, Little J, Arslan A. Prenatal vitamin supplementation and risk of childhood brain tumors. *Int J Cancer* 1998;Supplement 11:17-22.
31. Bunin GR, Kuijten RR, Buckley JD, Rorke LB, Meadows AT. Relation between maternal diet and subsequent primitive neuroectodermal brain tumors in young children. *N Engl J Med* 1993;329:536-41.
32. Olshan AF, Smith JC, Bondy ML, Neglia JP, Pollock BH. Maternal vitamin use and reduced risk of neuroblastoma. *Epidemiology* 2002;13:575-80.
33. Czeizel AE, Dudas I, Fritz G, Tecsöi A, Hanck A, Kunovits G. The effect of periconceptional multivitamin-mineral supplementation on vertigo, nausea and vomiting in the first trimester of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 1992;251:181-5.
34. Emilianova S, Mazotta P, Einarson A, Koren G. Prevalence and severity of nausea and vomiting of pregnancy and effect of vitamin supplementation. *Clin Invest Med* 1999;22:106-10.
35. Werler MM, Cragan JD, Wasserman CR, Shaw GM, Erickson DJ, Mitchell AA. Multivitamin supplementation and multiple births. *Am J Med Gen* 1997;71:93-6.
36. Ericson A, Källen B, Åberg A. Use of multivitamins and folic acid in early pregnancy and multiple births in Sweden. *Twin Res* 2001;4:63-6.
37. Czeizel AE, udas I, Metniki J. Pregnancy outcomes in a randomised controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation. *Arch Gynecol Obstet* 1994;255:131-9.
38. Thadhani R, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, Solomon CG, Curhan GC. High body mass index and hypercholesterolemia: risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;94:543-50.

-
39. Weiss JL, Malone FD, Emig D, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH et al. Obesity, obstetric complications, and caesarean delivery rate - A population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1091-7.
 40. Rode L, Nilas L, Wojdemann K, Tabor A. Obesity-related complications in Danish single cephalic term pregnancies. *Obstet Gynecol* 2005;105:537-42.
 41. Kaiser PS, Kirby RS. Obesity as a risk factor for caesarean in a low-risk population. *Obstet Gynecol* 2001;97:39-43.
 42. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2004;103:219-24.
 43. Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, Cnattingius S. Maternal weight, pregnancy weight gain, and the risk of antepartum stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:463-9.
 44. Ekblad U, Grenman S. Maternal weight, weight gain during pregnancy and pregnancy outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 1992;39:277-83.
 45. Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, Kramer MS. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 1998;338:147-52.
 46. Galtier-Dereure F, Bringer J. Obesity and pregnancy. *Ann Endocrinol* 2002;63:470-5.
 47. Michlin R, Oettinger M, Odeh M ea. Maternal obesity and pregnancy outcome. *Isr Med Assoc J* 2000;2:10-3.
 48. Wolfe HM, Gross TL. Obesity in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37:596-604.
 49. Kurami AS. Pregnancy outcome in women with morbid obesity. *Int J Gynecol Obstet* 2001;73:101-7.

50. Baeten JM, Bukusi EA, Lambe M. Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women. *Am J Publ Health* 2001;91:436-40.
51. Abrams B. Weight gain and energy intake during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37:515-27.
52. Ehrenberg HM, Dierker LR, Milluzzi C, Mercer BM. Low maternal weight, failure to thrive in pregnancy, and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1726-30.
53. Carmichael SL, Abrams B. A critical review of the relationship between gestational weight gain and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1997;89:865-73.
54. Neufeld L, Haas J, Pelletier D. The timing of maternal weight gain during pregnancy and fetal growth. *Am J Hum Biol* 1999;11:647-57.
55. Neufeld LM, Haas JD, Grajeda R, Martorell R. Changes in maternal weight from the first to second trimester of pregnancy are associated with fetal growth and infant length at birth. *Am J Clin Nutr* 2004;79:646-52.
56. Dewey KG, McCrory MA. Effects of dieting and physical activity on pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 1994;59 (2 Suppl):446S-53S.
57. Wolff S, Toubro S, Vangsgaard K, Legarth J, Astrup A. Limitation of gestational weight gain in obese women - a randomised controlled trial. *Int J Obesity* 2004;28, Suppl. 1: T5:O1-002.
58. Sundhedsstyrelsen. Internettet 2005 May 3, Available from: http://www.sst.dk/Borgerinfo/Graviditet_og_Boern/Gravid/Jern_folsyrer.aspx?lang=da
59. Fødevaredirektoratet. Jern - bør forsyningen i den danske befolkning forbedres? FødevareRapport no. 2002:18. København. 2002.
60. Rao R, Georgieff MK. Perinatal aspects of iron metabolism. *Acta Pædiatr* 2002;Suppl 438:124-9.

-
61. Nokes C, van den Bosch C, Bundy D. The effects of iron deficiency and anemia on mental and motor performance, educational achievement, and behavior in children. A report of the INACG. Washington, DC; 1998.
 62. Lozoff B. Perinatal iron deficiency and the developing brain. *Pediatr Res* 2000;48:137-9.
 63. Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr* 2001;131:649S-68S.
 64. Preziosi P, Prual A, Galan P, Daouda H, Boureima H, Hercberg S. Effect of iron supplementation on the iron status of pregnant women: consequences for the newborn. *Am J Clin Nutr* 1997;66:1178-82.
 65. Milman N, Agger OA, Nielsen OJ. Iron supplementation during pregnancy. Effect on iron status markers, serum erythropoietin and human placental lactogen. A placebo controlled study in 207 Danish women. *Dan Med Bull* 1991;38:471-6.
 66. Michaelsen KF, Milman N, Samuelson G. A longitudinal study of iron status in healthy infants: effects of early iron status, growth velocity and dietary factors. *Acta Paediatr Scand* 1995;84:1035-44.
 67. Rasmussen KM, Stoltzfus RJ. New evidence that iron supplementation during pregnancy improves birth weight: new scientific questions. *Am J Clin Nutr* 2000;78:673-4.
 68. Christian P, Khattry SK, Katz J, Pradhan EK, LeClerq SC, Shrestha SR, Adhikari RK, Sommer A, West KP, Jr. Effects of alternative maternal micronutrient supplements on low birth weight in rural Nepal: double blind randomised community trial. *BMJ* 2003;326:571.
 69. Cogswell ME, Parvanta I, Ickes L, Yip R, Brittenham GM. Iron supplementation during pregnancy, anemia, and birth weight: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2003;78:773-81.
 70. Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* 2000;72:257S-64S.

71. Barrett FR, Whittaker PG, Williams JG, Lind T. Absorption of non-haem iron from food during normal pregnancy. *Br Med J* 1994;309:79-82.
72. Trygg K, Lund-Larsen K, Sandstad B, Hoffman HJ, Jacobsen G, Bakketeig LS. Do pregnant smokers eat differently from pregnant non-smokers? *Paediatr Perinat Epidemiol* 1995;9:307-19.
73. Andersen NL, Fagt S, Groth V, Hartkopp HB, Møæær A, Ovesen L, et al. Danskernes Kostvaner 1995. Hovedresultater. Report No.: 235. København: Levnedsmiddelstyrelsen. 1996.
74. Milman N. Serum ferritin in Danes: studies of iron status from infancy to old age, during blood donation and pregnancy. *Int J Hematol* 1996;63:103-35.
75. Milman N, Strandberg NS, Visfeldt J. Serum ferritin in healthy Danes: relation to marrow haemosiderin iron stores. *Dan Med Bull* 1983;30:115-20.
76. Milman N, Rosdahl N, Lyhne N, Jørgensen TG, Graudal N. Iron status in 883 Danish women aged 35-65 years. Relation to menstruation and method of contraception. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:601-5.
77. Milman N, Byg KE, Ovesen L. Iron status in Danes updated 1994. II: Prevalence of iron deficiency and iron overload in 1319 Danish women aged 60-70 years. Influence of blood donation, alcohol intake, and iron supplementation. *Ann Hematol* 2000;79:612-21.
78. Milman N, Bergholt T, Eriksen L, Byg K-E, Graudal N, Pedersen P, Hertz J. Iron prophylaxis during pregnancy - how much iron is needed? A randomised, controlled study of 20 to 80 mg ferrous iron daily to pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:238-247.
79. Milman N, Bergholt T, Byg K-E, Eriksen L, Graudal N. Iron status and iron balance during pregnancy. A critical reappraisal of iron supplementation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:749-57.

-
80. O'Brien KO, Zavaleta N, Caulfield LE, Wen J, Abrams SA. Prenatal iron supplements impair zinc absorption in pregnant Peruvian women. *J Nutr* 2000;130:2251-5.
 81. O'Brien KO, Zavaleta N, Caulfield LE, Yang D-X, Abrams SA. Influence of prenatal iron and zinc supplements on supplemental iron absorption, red blood cell iron incorporation, and iron status in pregnant Peruvian women. *Am J Clin Nutr* 1999;69:516.
 82. Casanueva E, Viteri FE. Iron and oxidative stress in pregnancy. *J Nutr* 2003;133:1700S-8S.
 83. Brise H. Influence of meals on iron absorption in oral iron therapy. *Acta Med Scand* 1962;171:39-45.
 84. Sölvell L. Oral iron therapy. Side effects. In Hallberg L, Harwerth H-G, Vannotti A (eds) *Iron deficiency. Pathogenesis, clinical aspects, therapy*. London: Academic Press; 1970. p. 573-83.
 85. Kerr DNS, Davidson S. The prophylaxis of iron-deficiency anaemia in pregnancy. *Lancet* 1958;2:483-8.
 86. Makrides M, Crowther CA, Gibson RA, Gibson RS, Skeaff CM. Efficacy and tolerability of low-dose iron supplements during pregnancy: a randomised controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2003;78:145-53.
 87. Milman N, Pedersen P, Ovesen L, Melsen GV, Fenger K. Frequency of the C282Y and H63D mutations of the haemochromatosis gene (HFE) in 2501 ethnic Danes. *Ann Hematol* 2004;83:654-7.
 88. Fødevarestyrelsen. Internettet 2005 May 2, Available from: http://www.altomkost.dk/madtildig/Goderaad/Gravide_og_ammende/Mad_til_gravide/forside.htm
 89. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992;327:1832-5.

90. Berry RJ, Li Z, Erickson JD et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med* 1999;341:1485-90.
91. Bailey LB, Rampersaud GC, Kauwell GP. Folic acid supplements and fortification affect the risk for neural tube defects, vascular disease and cancer: evolving science. *J Nutr* 2003;133:1961S-8S.
92. Rothenberg SP. Increasing the dietary intake of folate: pros and cons. *Semin Hematol* 1999;36:65-74.
93. Wald NJ, Law M, Hoffbrand VA. Vitamin B-12 and folate deficiency in elderly persons. *Am J Clin Nutr* 2004;79:338-9.
94. Friel JK. Folate supplements and the masking of vitamin B-12 deficiency. *J Nutr* 2002;132:2087.
95. Czeizel AE, Metneki J, Dudas I. The higher rate of multiple births after periconceptional multivitamin supplementation: an analysis of causes. *Acta Genet Med Gemellol* 1994;43:175-84.
96. Olsen SF. Commentary: Does use of food supplements influence the twin rate? New evidence from a randomized controlled trial. *Int J Epidemiol* 2001;30:807-8.
97. Li Z, Gindler J, Wang H et al. Folic acid supplements during early pregnancy and likelihood of multiple births: a population-based cohort study. *Lancet* 2003;361:380-4.
98. Charles D, Ness AR, Campbell D, Davey SG, Hall MH. Taking folate in pregnancy and risk of maternal breast cancer. *BMJ* 2004;329:1375-6.
99. Rothenberg SP, da Costa MP, Sequeira JM, Cracco J, Roberts JL, Weedon J, Quadros EV. Autoantibodies against folate receptors in women with a pregnancy complicated by a neural-tube defect. *N Engl J Med* 2004;350:134-42.
100. Rasmussen LB, Garne E, Hansen HB, et al. Folat og neuralrørsdefekter - skal kosten beriges? København. Fødevarerdirektoratet. 2003.

-
101. Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001;358:2069-73.
 102. Wald NJ. Folic acid and neural tube defects. *Bibl Nutr Dieta* 2001;22-33.
 103. Wald NJ. Folic acid and the prevention of neural-tube defects. *N Engl J Med* 2004;350:101-3.
 104. Mills JL, Signore CC. Folic acid and the prevention of neural-tube defects. *N Engl J Med* 2004;350:2209-11.
 105. Olsen SF, Michaelsen KF, Rasmussen LB, et al. Folsyre til kvinder, der planlægger graviditet. Publ. nr. 31. Søborg: Ernæringsrådet. 2003.
 106. Botto LD, Lisi A, Robert-Gnansia E, Erickson JD, Vollset SE, Mastroiacovo P, Botting B, Cocchi G, de VC, de WH, Feijoo M, Irgens LM, McDonnell B, Merlob P, Ritvanen A, Scarano G, Siffel C, Metneki J, Stoll C, Smithells R, Goujard J. International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? *BMJ* 2005;330:571.
 107. Fødevarestyrelsen. Internettet 2005 May 2, Available from: http://www.altomkost.dk/madtildig/Goderaad/Gravide_og_ammende/fiske-raad.htm
 108. Hathcock JN, Hattan DG, Jenkins MY, McDonald JT, Sundaresan PR, Wilkening VL. Evaluation of vitamin A toxicity. *Am J Clin Nutr* 1990;52:183-202.
 109. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985;313:837-41.
 110. Biesalski HK. Comparative assessment of the toxicology of vitamin A and retinoids in man. *Toxicology* 1989;57:117-61.
 111. Martinez-Frias ML, Salvador J. Epidemiological aspects of prenatal exposure to high doses of vitamin A in Spain. *Eur J Epidemiol* 1990;6:118-23.

112. Shaw GM, Velie EM, Schaffer D, Lammer EJ. Periconceptional intake of vitamin A among women and risk of neural tube defect-affected pregnancies. *Teratology* 1997;55:132-3.
113. Werler MM, Lammer EJ, Rosenberg L, Mitchell AA. Maternal vitamin A supplementation in relation to selected birth defects. *Teratology* 1990;42:497-503.
114. Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, Nguyen US, Mannino S, Milunsky A. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med* 1995;333:1369-73.
115. Werler MM, Lammer EJ, Mitchell AA. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med* 1996;334:1195-7.
116. Tzimas G, Collins MD, Burgin H, Hummler H, Nau H. Embryotoxic doses of vitamin A to rabbits result in low plasma but high embryonic concentration of all-trans retinoic acid: risk of vitamin A exposure in humans. *J Nutr* 1996;126:2159-71.
117. Nutrition and bone health: with particular reference to calcium and vitamin D. Report of the Subgroup on Bone Health, Working Group on the Nutritional Status of the Population of the Committee on Medical Aspects of the Food Nutrition Policy. *Rep Health Soc Subj (Lond)* 1998;49:iii-24.
118. Møller UK, Nielsen LR. Kalciumhomøostase og knogleomsætning i forbindelse med graviditet og amning. *Ugeskr Laeger* 2005;167:1005-9.
119. Prentice A. Micronutrients and the bone mineral content of the mother, fetus and newborn. *J Nutr* 2003;133:1693S-9S.
120. Fødevarestyrelsen. Internettet 2005 May 1, Available from: <https://www.altomkost.dk/Presse/Presse/Nyheder/Arkiv/2003/fisk.htm>
121. Harris HH, Pickering IJ, George GN. The chemical form of mercury in fish. *Science* 2003;301:1203.

-
122. Andersen JK, Büchert A, Koch B, Ladefoged O, Leth T, Licht D, et al. Helhedssyn på fisk og fiskevarer. FødevareRapport nr. 2003:17. København: Fødevaredirektoratet. 2003.
 123. Knowles TG, Farrington D, Kerstin SC. Mercury in UK imported fish and shellfish and UK-farmed fish and their products. *Food Addit Contam* 2003;20:813-8.
 124. Storelli MM, Stuffer RG, Marcotrigiano GO. Total and methylmercury residues in tuna-fish from the Mediterranean sea. *Food Addit Contam* 2002;19:715-20.
 125. Yess NJ. Food and Drug Administration survey of methyl mercury in canned tuna. *J AOAC Int* 1993;76:36-8.
 126. Myers GJ, Davidson PW, Cox C, Shamlaye CF, Palumbo D, Cernichiari E, Sloane-Reeves J, Wilding GE, Kost J, Huang LS, Clarkson TW. Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles Child Development Study. *Lancet* 2003;361:1686-92.
 127. Davidson PW, Myers GJ, Cox C, Axtell C, Shamlaye E, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Needham L, Choi A, Wang Y, Berlin M, Clarkson TW. Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles Child Development Study. *JAMA* 1998;280:701-7.
 128. Myers GJ, Marsh DO, Davidson PW, Cox C, Shamlaye CF, Tanner M, Choi A, Cernichiari E, Choisy O, Clarkson TW. Main neurodevelopmental study of Seychellois children following in utero exposure to methylmercury from a maternal fish diet: outcome at six months. *Neurotoxicology* 1995;16:653-64.
 129. Grandjean P, White RF, Weihe P, Jorgensen PJ. Neurotoxic risk caused by stable and variable exposure to methylmercury from seafood. *Ambul Pediatr* 2003;3:18-23.

130. Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K, Murata K, Sorensen N, Dahl R, Jorgensen PJ. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 1997;19:417-28.
131. Grandjean P, Murata K, Budtz-Jorgensen E, Weihe P. Cardiac autonomic activity in methylmercury neurotoxicity: 14-year follow-up of a Faroese birth cohort. *J Pediatr* 2004;144:169-76.
132. Murata K, Weihe P, Budtz-Jorgensen E, Jorgensen PJ, Grandjean P. Delayed brainstem auditory evoked potential latencies in 14-year-old children exposed to methylmercury. *J Pediatr* 2004;144:177-83.
133. Grandjean P, Budtz-Jorgensen E, Steuerwald U, Heinzow B, Neebham LL, Jorgensen PJ, Weihe P. Attenuated growth of breast-fed children exposed to increased concentrations of methylmercury and polychlorinated biphenyls. *FASEB J* 2003;17:699-701.
134. Crump KS, Kjellstrom T, Shipp AM, Silvers A, Stewart A. Influence of prenatal mercury exposure upon scholastic and psychological test performance: benchmark analysis of a New Zealand cohort. *Risk Anal* 1998;18:701-13.
135. Grandjean P, White RF, Nielsen A, Cleary D, Oliveira Santos EC. Methylmercury neurotoxicity in Amazonian children downstream from gold mining. *Environ Health Perspect* 1999;107:587-91.
136. Murata K, Budtz-Jorgensen E, Grandjean P. Benchmark dose calculations for methylmercury-associated delays on evoked potential latencies in two cohorts of children. *Risk Anal* 2002;22:465-74.
137. Hamm JT, Chen CY, Birnbaum LS. A mixture of dioxins furans, and non-ortho PCBs based upon consensus toxic equivalency factors produces dioxin-like reproductive effects. *Toxicol Sci* 2003;74:182-91.
138. Faqi AS, Dalsenter PR, Merker HJ, Chahoud I. Reproductive toxicity and tissue concentrations of low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in male offspring rats exposed throughout pregnancy and lactation. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998;150:383-92.

-
139. Hurst CH, DeVito MJ, Setzer RW, Birnbaum LS. Acute administration of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in pregnant Long Evans rats: association of measured tissue concentrations with developmental effects. *Toxicol Sci* 2000;53:411-20.
140. Mably TA, Bjerke DL, Moore RW, Gendron-Fitzpatrick A, Peterson RE. In utero and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. 3. Effects on spermatogenesis and reproductive capability. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992;114:118-26.
141. Mably TA, Moore RW, Goy RW, Peterson RE. In utero and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. 2. Effects on sexual behavior and the regulation of luteinizing hormone secretion in adulthood. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992;114:108-17.
142. Moore RW, Potter CL, Theobald HM, Robinson JA, Peterson RE. Androgenic deficiency in male rats treated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985;79:99-111.
143. Scientific Committee on Food (EEC). Opinion of the SCF on the risk assessment of dioxins and dioxin-like PCBs in food. European Commission, Bruxelles 2000 [cited 2000 Nov 22].
144. Scientific Committee on Food (EEC). Opinion of the Scientific Committee on Food (SCF) on the risk assessment of dioxins and dioxin-like PCBs in food. Update based on new scientific information available since the adoption of the SCF opinion of 22nd November 2000. European Commission, Bruxelles 2001 May 30.
145. Ohsako S, Miyabara Y, Nishimura N, Kurosawa S, Sakaue M, Ishimura R, Sato M, Takeda K, Aoki Y, Sone H, Tohyama C, Yonemoto J. Maternal exposure to a low dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) suppressed the development of reproductive organs of male rats: dose-dependent increase of mRNA levels of 5alpha-reductase type 2 in contrast to decrease of androgen receptor in the pubertal ventral prostate. *Toxicol Sci* 2001;60:132-43.
146. Sundhedsstyrelsen. Graviditet og alkohol. København. 1999.

147. Savoy-Moore RT, Dombrowski MP, Cheng A, Abel EA, Sokol RJ. Low dose alcohol contracts the human umbilical artery in vitro. *Alcohol Clin Exp Res* 1989;13:40-2.
148. Kesmodel U, Oslen SF. Self reported alcohol intake in pregnancy: comparison between four methods. *J Epidemiol Community Health* 2001;55:738-45.
149. Kesmodel U, Kesmodel PS, Larsen A, Secher NJ. Use of alcohol and illicit drugs among pregnant Danish women. *Scand J Public Health* 2003;31:5-11.
150. Eggert J, Theobald H, Engfeldt P. Effects of alcohol consumption on female fertility during an 18 year period. *Fertil Steril* 2004;81:379-83.
151. Hassan MA, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil Steril* 2004;81:384-92.
152. Juhl M. Moderate alcohol consumption and waiting time to pregnancy. *Hum Reprod* 2001;16:2705-9.
153. Kesmodel U, Wisborg K, Oslen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake during pregnancy and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am J Epidemiol* 2002;155:305-12.
154. O'Callaghan FV, O'Callaghan M, Najman JM, Williams GM, Bor W. Maternal alcohol consumption during pregnancy and physical outcome up to 5 years of age: a longitudinal study. *Early Human Dev* 2003;71:137-48.
155. Parazzini F, Chatenoud L, Surace M, Tozzi L, Salerio B, Bettoni G, Benzi G. Moderate alcohol drinking and risk of preterm birth. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:1345-9.
156. Kesmodel U, Olsen SF, Secher NJ. Does alcohol increase the risk of preterm delivery? *Epidemiology* 2000;11:512-8.

-
157. Albertsen K, Andersen AM, Olsen J, Grøn­bæk M. Alcohol consumption during pregnancy and the risk of preterm delivery. *Am J Epidemiol* 2004;15:155-61.
 158. Meyer KA, Werler MM, Hayes C, Mitchell AA. Low maternal alcohol consumption during pregnancy and oral cleft in offspring: the Slone Birth Defects Study. *Birth-Defects-Res-Part-A-Clin Mol Teratol* 2003;67:509-14.
 159. Qiang M, Wang MW, Elberger AJ. Second trimester prenatal alcohol exposure alters development of rat corpus allosum. *Neurotoxicol Teratol* 2002;24:719-32.
 160. Livy DJ, Miller EK, Maier SE, West JR. Fetal alcohol exposure and temporal vulnerability: effects of binge-like alcohol exposure on the developing rat hippocampus. *Neurotoxicol Teratol* 2003;25:447-58.
 161. Noland JS, Singer LT, Arendt RE, Minnes S, Short EJ, Bearer CF. Executive functioning in preschool-age children prenatally exposed to alcohol, cocaine, and marijuana. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27:647-56.
 162. Kodituwakku PW, Karlberg W, May PA. The effects of prenatal alcohol exposure on executive functioning. *Alcohol Res Health* 2001;25:192-8.
 163. Baer JS, Sampson PD, Barr HM, Connor PD, Streissguth AP. A 21 year longitudinal analysis of the effects of prenatal alcohol exposure on young adult drinking. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:377-85.
 164. Testa M, Quigley BM, Eiden RD. The effects of prenatal alcohol exposure on infant mental development: a meta-analytical review. *Alcohol* 2003;38:295-304.
 165. Willford JA, Richardson GA, Leech SL, Day NL. Verbal and visuospatial learning and memory function in children with moderate prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:497-507.

166. Bailey BN, Delaney-Black V, Covington CY, Ager J, Janisse J, Hanigan JH, Sokol RJ. Prenatal exposure to binge drinking and cognitive and behavioral outcomes at age 7 years. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1037-43.
167. Kesmodel U. Alcohol in pregnancy in relation to risk of spontaneous abortion, preterm delivery, and fetal death. Ph.D. Thesis. University of Aarhus, Denmark; 2000.
168. Spigset O. Farmakologiske effekter af koffein. *Tidskr Nor Lægeforen* 2001;121:30880-81.
169. Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, Rotstein J, Hugenholtz A, Feeley M. Effects of caffeine on human health. *Food Addit Contam* 2003;20:1-30.
170. Bech BH, Olsen J. Pregnancy and caffeine. *Ugeskr Læger* 2003;165:4543-5.
171. Bracken MB, Triche WE, Belanger K, Hellenbrand K, Leaderer BP. Association of maternal caffeine consumption with decrements in fetal growth. *Am J Epidemiol* 2003;157:456-66.
172. Klebanoff MA, Levine RJ, Clemens JD, Wilkins DG. Maternal serum caffeine metabolites and small-for-gestational age birth. *Am J Epidemiol* 2002;155:32-7.
173. Signorello LB, McLaughlin JK. Maternal caffeine consumption and spontaneous abortion: a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiology* 2004;15:229-39.
174. Wen W, Shu XO, Jacobs DR, Brown JE. The associations of maternal caffeine consumption and nausea with spontaneous abortion. *Epidemiology* 2001;12:38-42.
175. Fenster L, Eskenazi B, Windham GC, Swan SH. Caffeine consumption during pregnancy and spontaneous abortion. *Epidemiology* 1991;2:168-74.

-
176. Gianelli M, Doyle P, Roman E, Pelerin M, Hermon C. The effect of caffeine consumption and nausea on the risk of miscarriage. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003;17:316-23.
 177. Christian MS, Brent RL. Teratogen update: evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine. *Teratology* 2001;64:51-78.
 178. Nehlig A, Debry G. Potential teratogenic and neurodevelopmental consequences of coffee and caffeine exposure: a review on human and animal data. *Neurotoxicol Teratol* 1994;16:531-43.
 179. Clausson B, Granath F, Ekblom A, Lundgren S, Nordmark A, Signorello LB. Effect of caffeine exposure during pregnancy on birth weight and gestational age. *Am J Epidemiol* 2002;155:429-36.
 180. Wisborg K, Kesmodel U, Bech BH, Hedegaard M, Henriksen TB. Maternal consumption of coffee during pregnancy and still-birth and infant death in first year of life: prospective study. *BMJ* 2003;326:420.
 181. Ford RP, Schluter PJ, Mitchell EA et al. Heavy caffeine intake in pregnancy and sudden infant death syndrome. New Zealand Cot Death Study Group. *Arch Dis Child* 1998;78:9-13.
 182. Alm B, Wennergren G, Norvenius G et al. Caffeine and alcohol as risk factors for sudden infant death syndrome. Nordic Epidemiological SIDS Study. *Arch Dis Child* 1999;81:107-11.
 183. Leviton A, Cowan L. A review of the literature relating caffeine consumption by women to their risk of reproductive hazards. *Food Chem Toxicol* 2002;40:1271-310.
 184. Koren G. Caffeine during pregnancy? In moderation. *Can Fam Physician* 2000;46:1801-803.
 185. Olsen J, Obel C, Bech BH, Andersen AM. Should we advice pregnant women not to intake coffee and other products containing caffeine? *Ugeskr Læger* 2001;163:1444.

186. Olsen SF. Pregnancy and diet. The importance of the diet during pregnancy seen from an epidemiological perspective. *Ugeskr Laeger* 2003;165:4533-7.
187. Lauritzen L, Hansen HS, Jorgensen MH, Michaelsen KF. The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Prog Lipid Res* 2001;40:1-94.
188. Emken EA. Alpha-linolenic acid concersion to n-3 LC-PUFAs. *ISSFAL Newsletter* 2004;11:8-10.
189. Salem N Jr, Lin Y, Brenna JT, Pawlosky RJ. Alpha-linilenic acid conversion revisited. *ISSFAL Newsletter* 2004;11:10-2.
190. Su HM, Huang MC, Saad NM, Natanielsz PW, Brenna JT. Fetal baboons convert 18:3n-3 to 22:6n-3 in vivo. A stable isotope tracer study. *J Lipid Res* 2001;42:581-6.
191. Poumès-Ballihaut C, Langelier B, Houlier F, Alessandri JM, Durand G, Latge C, Guesnet P. Comparative bioavailability of dietary alpha-linolenic and docosahexaenoic acids in the growing rat. *Lipids* 2001;36:793-800.
192. Marckmann P, Lassen A, Haraldsdottir J, Sandstrom B. Biomarkers of habitual fish intake in adipose tissue. *Am J Clin Nutr* 1995;62:956-9.
193. Tjonneland A, Overvad K, Thorling E, Ewertz M. Adipose tissue fatty acids as biomarkers of dietary exposure in Danish men and women. *Am J Clin Nutr* 1993;57:629-33.
194. Zhou L, Nilsson A. Sources of eicosanoid precursor fatty acid pools in tissues. *J Lipid Res* 2001;42:1521-42.
195. Davis BC, Kris-Etherton PM. Achieving optimal essential fatty acid status in vegetarians: current knowledge and practical implications. *Am J Clin Nutr* 2003;78:640S-6S.
196. Sanders TA. Essential fatty acid requirements of vegetarians in pregnancy, lactation, and infancy. *Am J Clin Nutr* 1999;70:555S-9S.

-
197. Hulbert AJ, Rana T, Couture P. The acyl composition of mammalian phospholipids: an allometric analysis. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2002;132:515-27.
 198. Dwyer JH, Allayee H, Dwyer KM, Fan J, Wu H, Mar R, Lusa AJ, Mehrabian M. Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2004;350:29-37.
 199. Lauritzen L, Jorgensen MH, Hansen HS, Michaelsen KF. Fluctuations in human milk long-chain PUFA levels in relation to dietary fish intake. *Lipids* 2002;37:237-44.
 200. Al MD, van Houwelingen AC, Hornstra G. Long-chain polyunsaturated fatty acids, pregnancy, and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 2000;71:285S-91S.
 201. Montgomery C, Speake BK, Cameron A, Sattar N, Weaver LT. Maternal docosahexaenoic acid supplementation and fetal accretion. *Br J Nutr* 2003;90:135-45.
 202. van den Ham EC, van Houwelingen AC, Hornstra G. Evaluation of the relation between n-3 and n-6 fatty acid status and parity in nonpregnant women from the Netherlands. *Am J Clin Nutr* 2001;73:622-7.
 203. Hansen AE, Wiese HF, Boelsche AN, Haggard ME, Adam DJD, Davis H. Role of Linoleic acid in infant nutrition. Clinical and chemical study of 428 infants fed on milk mixtures varying in kind and amount of fat. *Pediatrics* 1963;171-92.
 204. Hansen HS. Linoleic acid and epidermal water barrier. In: Galli C and Simopoulos AP (Eds): editor. *Dietary w3 and w6 Fatty Acids: Biological Effects and Nutritional Essentiality*. London: Plenum Press; 1989.
 205. Phinney SD, Clarke SD, Odin RS, Moldawer LL, Blackburn GI, Bistrian BR. Thermogenesis secondary to transdermal water loss causes growth retardation in essential fatty acid-deficient rats. *Metabolism* 1993;42:1022-6.

206. Cunnane SC. Problems with essential fatty acids: time for a new paradigm? *Prog Lipid Res* 2003;42:544-68.
207. Bourre JM, Bonneil M, Chaudiere J, Clement M, Dumont O, Durand G, Lafont H, Nalbone G, Pascal G, Piciotti M. Structural and functional importance of dietary polyunsaturated fatty acids in the nervous system. *Adv Exp Med Biol* 1992;318:211-29.
208. Farquharson J, Cockburn F, Patrick WA, Jamieson EC, Logan RW. Infant cerebral cortex phospholipid fatty-acid composition and diet. *Lancet* 1992;340:810-3.
209. Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. Fish Oil Trials In Pregnancy (FOTIP) Team. *BJOG* 2000;107:382-95.
210. Olsen SF, Sorensen JD, Secher NJ, Hedegaard M, Henriksen TB, Hansen HS, Grant A. Randomised controlled trial of effect of fish-oil supplementation on pregnancy duration. *Lancet* 1992;339:1003-7.
211. Smuts CM, Huang M, Mundy D, Plasse T, Major S, Carlson SE. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;101:469-79.
212. Onwude JL, Lilford RJ, Hjartardottir H, Staines A, Tuffnell D. A randomised double blind placebo controlled trial of fish oil in high risk pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:95-100.
213. Helland IB, Saugstad OD, Smith L, Saarem K, Solvoll K, Ganes T, Drevon CA. Similar effects on infants of n-3 and n-6 fatty acids supplementation to pregnant and lactating women. *Pediatrics* 2001;108: NIL23-NIL32.
214. Bulstra-Ramakers MT, Huisjes HJ, Visser GH. The effect of 3g eicosapentaenoic acid daily on recurrence of intrauterine growth retardation and pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:123-6.

-
215. Moriguchi T, Salen N Jr. Recovery of brain docosahexaenoate leads to recovery of spatial task performance. *J Neurochem* 2003;87:297-309.
 216. Jorgensen MH, Hernell O, Hughes E, Michaelsen KF. Is there a relation between docosahexaenoic acid concentration in mothers' milk and visual development in term infants? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:293-6.
 217. Bouwstra H, Dijck-Brouwer DA, Wildeman JA, Tjoonk HM, van der Heide JC, Boersma ER, Muskiet FA, Hadders-Algra M. Long-chain polyunsaturated fatty acids have a positive effect on the quality of general movements of healthy term infants. *Am J Clin Nutr* 2003;78:313-8.
 218. Willatts P, Forsyth JS, DiModugno MK, Varma S, Colvin M. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant formula on problem solving at 10 months of age. *Lancet* 1998;352:688-91.
 219. Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 2003;111:e39-e44.
 220. Innis SM, Gilley J, Werker J. Are human milk long-chain polyunsaturated fatty acids related to visual and neural development in breast-fed term infants? *J Pediatr* 2001;139:532-8.
 221. Weisinger HS, Armitage JA, Sinclair Aj, Vingrys AJ, Burns PL, Weisinger RS. Perinatal omega-3 fatty acid deficiency affects blood pressure later in life. *Nat Med* 2001;7:258-9.
 222. Joshi S, Rao S, Golwilkar A, Patwardhan M, Bhonde R. Fish oil supplementation of rats during pregnancy reduces adult disease risks in their offspring. *J Nutr* 2003;133:3170-4.
 223. Forsyth JS, Willatts P, Agostoni C, Bissenden J, Casaer P, Boehm G. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infant formula and blood pressure in later childhood: follow up of a randomised controlled trial. *BMJ* 2003;326:953.

224. Stene LC, Joher G, Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Use of cod liver oil during the first yer of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr* 2003;78:1128-34.
225. Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Taylor AL, Holt PG, Prescott SL. Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-soecific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1178-84.
226. Barden AW, Mori TA, Dunstan JA, Taylor AL, Thornton CA, Croft KD, Beilin LJ, Prescott SL. Fish oil supplementation in pregnancy lowers F2-isoprostanes in neonates at high risk of atopy. *Free Radic Res* 2004;38:233-9.
227. Stoney RM, Woods RK, Hosking CS, Hill DJ, Abramson MJ, Thien FC. Maternal breast milk long-chain n-3 fatty acids are associated with increased risk of atopy in breastfeed infants. *Clin Exp Allergy* 2004;34:194-200.
228. Anderson M, Fritsche KL. (n-3) Fatty acids and infectious disease resistance. *J Nutr* 2002;132:3566-76.
229. Mori TA, Woodman RJ, Burke V, Puddey IB, Croft KD, Beilin LJ. Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on oxidative stress and inflammatory markers in treated-hypertensive type 2 diabetic subjects. *Free Radic Biol Med* 2003;35:772-81.
230. Bryhn M. Omega 3 fatty acids and depression. *Pronova Press Information* Oct 28 2002.
231. Calabrese JR, Rapport DJ, Shelton MD. Fish oils and bipolar disorder: a promising but untested treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:413-4.
232. Fenton WS, Hibbeln J, Knable M. Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000;47:8-21.

-
233. De Vriese SR, Christophe AB, Maes M. Lowered serum n-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) levels predict the occurrence of postpartum depression: further evidence that lowered n-PUFAs are related to major depression. *Life Sci* 2003;73:3181-7.
234. Otto SJ, de Groot RH, Hornstra G. Increased risk of postpartum depressive symptoms is associated with slower normalization after pregnancy of the functional docosahexaenoic acid status. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003;69:237-43.
235. Stender S, Dyerberg J. Transfedtsyrers betydning for sundheden. Publ. nr. 29. Søborg: Ernæringsrådet. 2003.
236. Koletzko B. Trans fatty acids may impair biosynthesis of long-chain polyunsaturates and growth in man. *Acta Paediatr* 1992;81:302-6.
237. Elias SL, Innis SM. Infant plasma trans, n-6, and n-3 fatty acids and conjugated linoleic acids are related to maternal plasma fatty acids, length of gestation, and birth weight and length. *Am J Clin Nutr* 2001;73:807-14.
238. Williams MA, King IB, Sorensen TK, Zingheim RW, Troyer BL, Zebelman AM, Luthy DA. Risk of preeclampsia in relation to elaidic acid (trans fatty acid) in maternal erythrocytes. *Gynecol Obstet Invest* 1998;46:84-7.
239. Tudor-Locke C, McColl RS. Factors related to variation in premenopausal bone mineral status: a health promotion approach. *Osteoporosis Int* 2000;11:1-24.
240. Sowers M. Pregnancy and lactation as risk factors for subsequent bone loss and osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996;11:1052-60.
241. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev* 1997;18:832-72.
242. Brouillon R, Van Baelen H, De Moor P. 25-hydroxyvitamin D and its binding protein in maternal and cord serum. *Clin Endocrinol Metab* 1977;45:679-84.

243. Markestad T, Aksnes L, Ulsterin M, Aarskog D. 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D of D2 and D3 origin in maternal and umbilical cord serum after vitamin D2 supplementation in human pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1984;40:1057-63.
244. Zeghoud F, Vervel C, Guillozo H, Waltant-Debray O, Boutignon H, Garabedian M. Subclinical vitamin D deficiency in neonates: definition and response to vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr* 1997;65:771-8.
245. Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 2004;79:711-26.
246. Namgung R, Tsang RC. Factors affecting newborn bone mineral content: in utero effects on newborn bone mineralization. *Proc Nutr Soc* 2000;59:55-63.
247. Congdon P, Horsman A, Kirby PA, Dibble J, Bashir T. Mineral content of the forearms of babies born to Asian and white mothers. *BMJ* 1983;286:1234-5.
248. Mahomed K, Gulmezoglu AM. Vitamin D supplementation in pregnancy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999;Issue 1 Art.No.: CD000228. DOI: 10.1002/14651858.
249. Brooke OG, Brown IRE, Bone CDM, Carter ND, Cleeve HJW, Maxwell JD, et al. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *BMJ* 1980;1:751-4.
250. Maxwell JD, Ang L, Brooke OG, Brown IR. Vitamin D supplements enhance weight gain and nutritional status in pregnant Asians. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:987-91.
251. Marya RK, Rathee S, Lata V, Mudgil S. Effects of vitamin D supplementation in pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1981;12:155-61.
252. Brooke OG, Butters F, Wood C. Intrauterine vitamin D nutrition and postnatal growth in Asian infants. *BMJ* 1981;283:1024.

-
253. Cockburn F, Belton NRE, Purvis RJ, Giles MM, Brown JK, Turner TL, Wilkinson EM, Forfar JO, Barrie WJ, McKay GS, Pocock SJ. Maternal vitamin D intake and mineral metabolism in mothers and their newborn infants. *BMJ* 1980;281:11-4.
 254. Ovesen L, Andersen R, Jakobsen J. Geographical differences in vitamin D status, with particular reference to European countries. *Proc Nutr Soc* 2003;62:813-21.
 255. Henriksen C, Brunwand L, Stoltenberg C, Trygg K, Haug E, Pedersen JI. Diet and vitamin D status among pregnant Pakistani women in Oslo. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:211-8.
 256. Ford JA, Davidson DC, McIntosh WB, Fyfe WM, Dunnigan MG. Neonatal rickets in Asian immigrant population. *BMJ* 1973;3:211-2.
 257. Thompson K, Morley R, Grover SR, Zacharin MR. Postnatal evaluation of vitamin D and bone health in women who were vitamin D-deficient in pregnancy, and their infants. *Med J Austr* 2004;181:486-8.
 258. Belizan JM, Villar J, Zalazar A, Rojas L, Chan D, Bryce GF. Preliminary evidence of the effect of calcium supplementation on blood pressure in normal pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:175-80.
 259. Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Systemic Review* 2002;Issue 1, Art No. CD001059.
 260. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, DerSimonian R, Esterlitz JR, Raymond EG, Bild DE, Clemens JD, Cutler JA. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 1997;337:69-76.
 261. Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension* 2003;41:437-45.

262. Bowen RS, Moodley J, Dutton MF, Theron AJ. Oxidative stress in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:719-25.
263. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, Parmar K, Bewley SJ, Shennan AH, Steer PJ, Poston L. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:810-6.
264. Zhang C, Williams MA, King IB, Dashow EE, Sorensen TK, Frederick IO, Thompson ML, Luthy DA. Vitamin C and the risk of preeclampsia--results from dietary questionnaire and plasma assay. *Epidemiology* 2002;13:409-16.
265. Casanueva E, Ripoll C, Tolentino M, Morales RM, Pfeffer F, Vilchis P, Vadillo-Ortega F. Vitamin C supplementation to prevent premature rupture of the chorioamniotic membranes: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2005;81:859-63.
266. Fødevarestyrelsen. Internettet 2005 April 19, Available from: http://www.foedevarestyrelsen.dk/Foedevare/Kemiske_forureninger/Organiske_miljoefforeninger/hormonstoffer.htm
267. Vos JG, Dybing E, Greim HA, Ladefoged O, Lambre C, Tarazona JV, Brandt I, Vethaak AD. Health effects of endocrine-disrupting chemicals on wildlife, with special reference to the European situation. *Crit Rev Toxicol* 2000;30:71-133.
268. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992;305:609-13.
269. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993;341:1392-5.
270. Adami HO, Bergstrom R, Mohner M, Zatonski W, Storm H, Ekblom A, Treli S, Teppo L, Ziegler H, Rahu M. Testicular cancer in nine northern European countries. *Int J Cancer* 1994;59:33-8.

-
271. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean P, Guillette LJ, et al. Male reproductive health and environmental chemicals with estrogenic effects. Report No.: 290. København, Denmark.; 1995.
 272. Fisher JS. Environmental anti-androgens and male reproductive health: focus on phthalates and testicular dysgenesis syndrome. *Reproduction* 2004;127:305-15.
 273. Gray LE, Ostby J, Furr J, Wolf CJ, Lambright C, Parks L, Veeramachaneni DN, Wilson V, Price M, Hotchkiss A, Orlando E, Guillette L. Effects of environmental antiandrogens on reproductive development in experimental animals. *Hum Reprod Update* 2001;7:248-64.
 274. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16:972-8.
 275. Koestner A. Characterization of N-nitrosourea-induced tumors of the nervous system; their prospective value for studies of neurocarcinogenesis and brain tumor therapy. *Toxicol Pathol* 1990;18:186-92.
 276. Blot WJ, Henderson BE, Boice JD Jr. Childhood cancer in relation to cured meat intake. Review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 1999;34:-111.
 277. Huncharek M, Kupelnick B. A meta-analysis of maternal cured meat consumption during pregnancy and the risk of childhood brain tumors. *Neuroepidemiology* 2004;23:78-84.
 278. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971;284:878-81.
 279. Vessey MP. Epidemiological studies of the effects of diethylstilboestrol. *IARC Sci Publ* 1989;335-48.
 280. Ekblom A. Growing evidence that several human cancers may originate in utero. *Seminars on Cancer Biology* 1998;8:237-44.

281. Ahlgren M, Melbye M, Wohlfahrt J, Sorensen TIA. Growth patterns and the risk of breast cancer in women. *N Engl J Med* 2004;351:1619-26.
282. Michels KB, Willett WC. Breast cancer - early life matters. *N Engl J Med* 2004;351:1679-81.
283. Ekbom A, Trichopoulos D, Adami HO, Hsieh CC, Lan SJ. Evidence of prenatal influence on breast cancer risk. *Lancet* 1992;340:1015-8.
284. Hilakivi-Clarke L, Cho E, deAssis S, Olivo S, Ealley E, Bouker KB, Welch JN, Khan G, Clarke R, Cabanes A. Maternal and prepubertal diet, mammary development and breast cancer risk. *J Nutr* 2001;131:154S-7S.
285. Roseboom TJ, van der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Ravelli AC, Bleker OP. Plasma lipid profiles in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1101-6.
286. Roseboom TJ, van der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Ravelli AC, Schroeder-Tanka JM, van Montfrans GA, Michels RP, Bleker OP. Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine, 1944-45. *Heart* 2000;84:595-8.
287. Belizán JM, Villar J, Bergel E, del Pino A, Di Fulvio S, Galliano SV, Karran C. Long term effect of calcium supplementation during pregnancy on the blood pressure of offspring: follow up of a randomised controlled trial. *BMJ* 1997;315:281-5.
288. Hatton DC, Harrison-Hohner J, Coste S, Reller M, McCarron D. Gestational calcium supplementation and blood pressure in the offspring. *Am J Hypertens* 2003;16:801-5.
289. McGarvey ST, Zinner SH, Willett WC, Rosner B. Maternal prenatal dietary potassium, calcium, magnesium, and infant blood pressure. *Hypertension* 1991;17:218-24.
290. Campbell DM, Hall MH, Barker DJ, Cross J, Shiell AW, Godfrey KM. Diet in pregnancy and the offspring's blood pressure 40 years later. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:273-80.

-
291. Shiell AW, Campbell-Brown M, Haselden S, Robinson S, Godfrey KM, Barker DJ. High-meat, low-carbohydrate diet in pregnancy: relation to adult blood pressure in the offspring. *Hypertension* 2001;38:1282-8.
 292. Adair LS, Kuzawa CW, Borja J. Maternal energy stores and diet composition during pregnancy program adolescent blood pressure. *Circulation* 2001;104:-1034.
 293. Sorensen N, Murata K, Budtz-Jorgensen E, Weihe P, Grandjean P. Prenatal methylmercury exposure as a cardiovascular risk factor at seven years of age. *Epidemiology* 1999;10:370-5.
 294. Shiell AW, Campbell DM, Hall MH, Barker DJ. Diet in late pregnancy and glucose-insulin metabolism of the offspring 40 years later. *BJOG* 2000;107:890-5.
 295. Rump P, Popp-Snijders C, Heine RJ, Hornstra G. Components of the insulin resistance syndrome in seven-year-old children: relations with birth weight and the polyunsaturated fatty acid content of umbilical cord plasma phospholipids. *Diabetologia* 2002;45:349-55.
 296. Danskernes kostvaner 2000-2002. Hovedresultater. København: Danmarks Fødevareforskning. 2005.

6:

Appendiks 1:

Danske og udenlandske råd og anbefalinger om kost til gravide

Nedenstående skemaer er ikke fuldstændigt udtømmende. Skemaerne indeholder således kun de områder, hvor der findes danske råd og anbefalinger, og herudfra sammenstillinger med udenlandske råd på samme område.

	MULTIVITAMIN-MINERALTABLET	A-VITAMIN	D-VITAMIN
SST (a)	Anbefaler at spise en multivitamin-tablet hver dag. Tabletten skal indeholde fol-syre, mindst 400 mikrogram. Tilskuddet skal tages, fra du ønsker at blive gravid, og indtil du går ind i 4. graviditetsmåned.	Undgå større mængder A-vitamin. Undgå derfor lever og paté, der indeholder for meget A-vitamin. Leverpostej kan du godt spise.	
FVST (b)	En multivitamin-mineraltablet dagligt under graviditet og amning.	Spis ikke for meget A-vitamin, undgå lever, paté (leverpostej kan man godt spise), tag ikke kosttilskud med A-vitamin, som er højere end de anbefalede 800 RE (alm. vitaminpille er helt fint). Lever frarådes, specielt i de første måneder. Undgå levertran.	
NMR 1996 (c)		800 RE (*)/dag	10 µg/dag
NMR 2004 (d)		800 RE (*)/dag	10 µg/dag
Multivitamin-mineraltablet (DK) (**)	-	800 µg	5 µg
Norge (e,f)			
Sverige (g)		Undgå leverretter pga. A-vitamin-indholdet, leverpostej er ok.	
Island (h)	Anbefales for nogle kvinder. Hvis der er mistanke om, at kosten ikke har en tilstrækkelig god sammensætning er det oplagt at tage en multivitamin-tablet om dagen.	Høje doser bør undgås.	Føøget behov for D-vitamin kan inddekompenseres ved regelmæssigt at spise fede fisk.
England (i,j)		Undgå lever og leverpostej, undgå A-vitamin (teratogent over 0,7 mg/d) (i). Undgå A-vitamin (inkl. lever, paté, supplement, torskelevertran) (j).	Tag ikke D-vitamin rutinemæssigt (i). 10 µg/dag (j).
U.S.A (k,l)	Under graviditeten anbefales 1 multivitamin-mineraltablet om dagen (k).	Tag ikke A-vitamin supplement (k). 770 µg/dag (l).	Spis calciumrige fødevarer og D-vitamin rigt til at hjælpe optagelsen (k). 5 µg/d (l).

(*) Retinolækvivalent; 1 retinolækvivalent = 1 µg retinol = 12 µg β-karoten; (**) Indhold i en almindelig dansk multivitamin-mineraltablet (Multi-tabs, Ferrosan (sept. 2003)); Grå felter: Ingen specifikke råd på området.

	FOLSYRE/FOLAT	CALCIUM	JERN
SST (a)	Tilskud på 400 mikrogram dagligt i form af en folsyretablett eller en multivitamin-tablett fra graviditetens planlægges til og med 3 måneder henne i graviditeten. I særlige tilfælde anbefales 5 mg/dag.	Hvis du ikke spiser eller drikker mælk (calcium).	Det anbefales at tage en tablett med 50-70 mg ferriern dagligt fra graviditetens 20. uge.
FVST (b)	Kvinder der planlægger at blive gravid eller lige er blevet det, anbefales at spise 0,4 mg folsyre dagligt via en vitaminpille.		Er jernstatus lav bør man, ud over en multivitamin-tablett, tage jerntilskud på 50-70 mg om dagen senest fra 20. uge og graviditeten ud.
NNR 1996 (c)	400 µg	900 mg	Jernbalance under graviditet kræver et jern-depot er ca. 500 mg ved konception. Mange kvinder kan ikke gennem kosten indtage nok jern de sidste 2/3-dele af graviditeten og anbefales at tage tilskud.
NNR 2004 (d)	500 µg	900 mg	Som NNR 1996
Multivitamin-mineraltablett (DK) (**)	200 µg		14 mg
Norge (e,f)	Tilskud i tablettform på 0,4 mg (=400 µg) hver dag 1 mdr. før forventet befrugtning til 2-3 mdr. inde i graviditeten (f).	Indtag 900 mg/dag under graviditet, 1200 mg under amning. Hvis du ikke drikker mælk eller spiser ost kan det være nødvendigt med et tilskud (f).	Spis jernholdige fødevarer, spis jern sammen med C-vitamin, tag evt. jerntilskud efter samråd med læge (f).
Sverige (g)	Tilskud, tal med jordemoderen.	Spis mere calcium.	Spis flere jernholdige produkter i den sidste halvdel af graviditeten, snak evt. med jordemoderen om tilskud.
Island (h)	Tag en folacintablett om dagen en måned før befrugtning og under selve graviditeten (400 µg om dagen).	Det er muligt at imødekomme de øgede behov for calcium ved at tilføje et ekstra glas mælk og ost på en skrivebrød hver dag under graviditeten.	I det islandske sundhedssystem følges gravide nøje, og selv om du spiser en sund kost, kan det være, at du har behov for ekstra jern i den senere del af graviditeten.
England (i,j)	400 µg/d før undfangelse og op til 12. graviditetsuge (i,j).		Ikke jern rutinemæssigt (bivirkninger for moderen, ikke fordel for barn) (i). Spis jernrige fødevarer, men ikke lever (tag kun supplement v. aftale med læge eller jordmoder (j)).
U.S.A (k,l)	Multivitamin med 0,4 mg/d (=400 µg) anbefales udover folatholdige fødevarer (600 µg/d) (k). 600 µg/d (l).	Spis calciumrige fødevarer og D-vitamin rigt til at hjælpe optagelsen (k). 1000 mg/d (l).	Spis jernholdige fødevarer (rutine supplement med lav-dosis jern, 30 mg/d anbefales) (k). 27 mg/d (l).

(**) Indhold i en almindelig dansk multivitamin-mineraltablett (Multi-tabs, Ferrosan (sept. 2003)); Grå felter: Ingen specifikke råd på området.

	FORURENINGSTOFFER FRA FISK	ALKOHOL	KAFFE/KOFFEIN
SST (a)	Det er godt hvis du spiser 2-300 g fisk om ugen. Visse fisk skal man imidlertid undgå. Undgå større mængder af rovfisken tun, røkke, helleflynder, olieflis/smørflis, sværdfisk, sildehaj, gedde, aborre og sandart. Du kan uden problemer spise mindre end 100 g af de nævnte fisk pr. uge. Du kan sagtens spise tun på dåse.	Undgå alkohol. Hvis du alligevel drikker alkohol, så drik aldrig mere end 1 genstand i døgnnet og drik ikke hver dag.	Undgå koffein, fx i kaffe, te og cola i store mængder. Det er ikke godt at drikke mere end 3 kopper kaffe om dagen. Drikker du andre koffeinholdige drikkevarer, er det godt at nøjes med, hvad der svarer til 3-4 kopper. Urte og grøn te indeholder ikke koffein.
FVST (b)	Spis 2-300 g fisk om ugen. Spis både magre og fede fisk. Kvinder der overvejer at blive gravide, er gravide eller ammende bør ikke spise over 100 g om ugen af store rovfisk som tun, røkke, helleflynder, olieflis (oscolar), sværdfisk, sildehaj, gedde, aborre og sandart. (se afsnit 1.3.5 vedr. dåsetun) Store fede fisk, specielt fra Østersøen og den Botniske Bugt kan have et højt indhold af dioxin. Hvis bare man spiser forskellige fiskearter, er der ingen sundhedsmæssige problemer. Undgå levertran.	Når man er gravid bør man ikke drikke alkohol.	Højst 3 kopper kaffe om dagen. Andre koffeinholdige fødevarer, te og cola, bør man også holde sig til.
NMR 1996 (c)		Undgå alkohol	
NMR 2004 (d)		Undgå alkohol	
Norge (e,f)	Undgå gedde, aborre over 25 cm, ørred over 1 kg, fjeldørred (røye) over 1 kg, fiskelever, krabbeindmad, haj, sværdfisk, røkke, fersk tunfisk (tun på dåse er ok) (e).	Undgå alkohol	Kaffe, te og cola (indtag max 100-200 mg koffein om dagen, svarende til 1-2 kopper kaffe eller 3-4 kopper te eller 1 l cola. Vær opmærksom på koffein fra anticellulite-hudcreme, indsmøring af halvdelen af kroppen kan svare til 100 mg koffein) (e).
Sverige (g)	Begræns indtaget af visse fisk. Max en gang om mdr.: Strømning og sild fra Østersøen og Botniske Bugt, vildlaks, ørred- og fjeldørred fra visse lokale områder. Undgå aborre, gedde, sandart, ålekvabbe, store helleflyndere, sværdfisk, haj, røkke, tunfisk (gælder ikke konserveret tun), lever fra torsk og kvabbe.	Undgå alkohol	
Island (h)	Begræns væsentlig indtagelse af tunfisk (både stegt og fra dåse), og af sjældne fisk og pattedyr-såsom "stofnydra" (=specifik stor fladfisk) og hrefrukjöt" (=kød fra en specifik hval). De fisk, som man her i Island spiser til hverdag, såsom sej, torsk, laks og hellefisk, er der derimod ingen begrænsninger af. Rå fisk af enhver slags bør undgås.	Undgå alkohol.	Indtagelse af kaffe, the, cola og energidrikke bør være minimal, svarende til max 12 kopper kaffe eller 3-4 kopper the om dagen, pga. koffeinmængden. Energidrikke bør undgås.
England (i,j)	Undgå visse fisk, f.eks. haj, sværdfisk, "marlin" (en slags sværdfisk. Begræns indtaget af tun (i).	Max 1-2 enheder om ugen.	Begræns indtaget af koffein (max 300 mg/d. kaffe, te, cola) (i). Begræns indtaget af koffein til max 300 mg/d (3 krus eller 4 kopper pulverkaffe, 3 krus filterkaffe, 6 kopper te, 8 dåser cola, 4 dåser "energidrik", 8 chokoladebarer á 50 g) (j).
U.S.A. (k,l)	Undgå visse fisk (sværdfisk, haj, kongemakrel, "tjlefisn") (k).	Undgå alkohol	Begræns koffein (max 300 mg/dag) (k).

Grå felter: ingen specifikke råd på området.

Appendiks 2:

Interessekonflikterklæring

I relation til aktuelle rapport

Dækkende perioden 2003 - 2005

Adj. professor, afd.læge, dr.med. & ph.d. Sjúrður F. Olsen Center for Epidemiologisk Grundforskning Statens Serum Institut	Ingen interessekonflikter
Professor, cand.scient., ph.d. Lars O. Dragsted Danmarks Fødevarerforskning	Ingen interessekonflikter
Adj. professor, docent, dr.scient. Harald S. Hansen Danmarks Farmaceutiske Universitet	Ingen interessekonflikter
Professor, overlæge, dr.med. Kim Fleischer Michaelsen Institut for Human Ernæring, KVL	Ingen interessekonflikter
Overlæge Nils Milman Hjertemedicinsk Klinik H:S Rigshospitalet	Ingen interessekonflikter
Sundhedschef, læge Lars Ovesen Hjerteforeningen	Ingen interessekonflikter
Professor, overlæge, dr.med. Ann Tabor Ultraljudklinikken H:S Rigshospitalet	Ingen interessekonflikter

Ernæringsrådet



Ernæringsrådet

Sydmarken 32D

2860 Søborg

Telefon 39 69 15 61

Fax 39 69 15 81

E-mail: er@ernaeringsraadet.dk

www.ernaeringsraadet.dk