

UNIVERSITETET FOR MILJØ- OG BIOVITENSKAP



Innhold

Forord	2
Sammendrag	3
Abstract	5
1.0 INTRODUKSJON	6
2.0 PREEKLAMPSI	8
2.1 Definisjon.....	8
2.2 Etiologi og patogenese	8
2.3 Det kliniske bilde ved preeklampsi.....	9
2.4 Behandling av preeklampsi	9
2.5 Risikofaktorer ved preeklampsi.....	9
2.6 Konsekvenser av preeklampsi	10
3.0 KOSTANBEFALINGER	10
3.1 Helsedirektoratets kostråd.....	10
3.2 Kostråd for gravide	11
3.3 Hva er karbohydrater og sukker?	11
3.4 Funksjon og opptak av karbohydrater	12
4.0 DEN NORSKE MOR OG BARN UNDERSØKELSEN	13
5.0 HENSIKTEN MED STUDIEN.....	15
6.0 METODE OG MATERIALET	15
6.1 Studiedesign	15
6.2 Utvalg.....	15
6.3 Kostdata.....	16
6.4 Utfallsvariabelen.....	16
6.5 Andre variabler	16
6.6 Statistiske analyser	17
6.7 Metodekritikk	18
7.0 RESULTATER	19
8.0 DISKUSJON.....	20
9.0 OPPSUMMERING.....	23
Referanser	24
Vedlegg: Artikkel: Dietary sugars and preeclampsia	

Forord

Min interesse for kosthold og preeklampsi ble etablert gjennom masterstudiet på Ås og faget ”Diet and Health” hvor vi så på ernæring i et internasjonalt - og i et livsløpsperspektiv. I dette faget var vi samtidig innom temaet preeklampsi, sukker og gravide, noe som vakte nysgjerrighet hos meg som mastergradsstudent og jordmor.

I mitt arbeid som jordmor har jeg hatt gravide med preeklampsi i fødsel. Disse kvinnene har hatt preeklampsi i varierende grad fra mild til alvorlig, med karakteristiske symptomer som høyt blodtrykk, synsforstyrrelser og pannehodepine. Ved to tilfeller har jeg opplevd at den gravide har fått kramper, noe som krever umiddelbar handling, samt oppfølging av både mor og barn etterpå. Preeklampsi kan medføre store konsekvenser og resultere i økte utgifter for samfunnet. Kan kosten vår være med å bidra, ville dette være gunstig i et forebyggende folkehelseperspektiv.

Jeg vil få takke alle mine veiledere som har bidratt på hvert sitt felt med solid kunnskap, gode råd, innspill, spørsmål og diskusjoner slik at denne masteroppgaven ble en realitet. Tusen takk til Anne Lise Brantsæter (PhD, klinisk ernæringsfysiolog og postdoktor), Geir Aamodt (PhD, forsker og førsteamanuensis II), Grete Patil (PhD og førsteamanuensis), Nina Harsem (PhD og gynekolog) og Ingrid Ravn (sykepleier og stipendiat).

Jordmødre har både tatt navlestrengsprøver av barnet og blodprøver av mor etter fødsel som et bidrag til Mor og barn undersøkelsen (MoBa). Det har vært utrolig flott å ha bidratt til undersøkelsen og samtidig få muligheten til å bruke noen av dataene i masteroppgaven min. Jeg har samtidig vært heldig som har fått økonomisk støtte fra både Jordmorforeningen og Sandvik forskningsstipend slik at jeg fikk muligheten til å få tilgang til kostdataene i MoBa. Jordmødrene fyller i tillegg ut et skjema med informasjon om fødselen som videresendes til Medisinsk fødselsregister i Bergen. Det har vært positivt å få lov til å benytte informasjon herfra også.

Til slutt vil jeg få takke min kjære familie som har vært svært støttende under arbeidet med masteroppgaven min.

Slemmestad, 8. mai 2011

Iren Borgen

Sammendrag

Bakgrunn og hensikt: Preeklampsi er et syndrom unikt for svangerskap hos mennesker og karakterisert av høyt blodtrykk og proteinuri. På verdensbasis er preeklampsi en vanlig komplikasjon og en av hovedårsakene til både sykdom og død hos gravide og deres foster. I Norge er prevalensen på ca. 4 %. Patogenesen er ukjent, men antas å være multifaktoriell. Kostholdet gravide har under svangerskapet kan være en mulig medvirkende faktor til preeklampsi. Hensikten med denne studien var å undersøke om gravides inntak av sukker og matvarer med et høyt innhold av tilsatt eller naturlig sukker hadde noen sammenheng med utvikling av preeklampsi. Denne masteroppgaven består av to deler, først en innledende ”kappe” med utfyllende bakgrunnsinformasjon om preeklampsi og kosthold og en diskusjonsdel med blant annet kritikk av metoden. Den andre delen av oppgaven er et manuskript til en forskningsartikkel med tittelen: *”Mors inntak av sukker og matvarer med et høyt innhold av tilsatt eller naturlig forekommende sukker og utvikling av preeklampsi hos førstegangsfødende norske kvinner”*.

Metode: Denne studien omfatter 33 549 førstegangsfødende gravide kvinner med enkeltfødslar. Datasettet er en del av Den norske mor og barn undersøkelsen (MoBa) og kvinnene ble rekruttert i perioden fra 2002-2008. Deltakerne besvarte et omfattende kostholdsspørreskjema (Q2) og et spørreskjema som omhandlet generelle helsespørsmål (Q1). Informasjon fra Medisinsk fødselsregister var koplet til datasettet som inngikk i studien. Med utgangspunkt i innholdet av sukker og karbohydrat valgte vi å sammenlikne inntaket (gram/dag) av 37 matvarer/matvaregrupper hos de som utviklet eller ikke utviklet preeklampsi. Vi benyttet ujustert regresjonsanalyse (p-for trend) og T-test til å undersøke om inntaket var forskjellig mellom ulike grupper. Logistisk regresjon ble benyttet for å undersøke assosiasjoner mellom matvarer og preeklampsi etter justering for konfunderende faktorer. Relativ risiko ble beregnet som odds ratio (OR).

Resultater: Av de 33 549 førstegangsfødende kvinnene, utviklet 1794 (5,3 %) preeklampsi. I den ujusterte analysen fant vi høyere inntak av sukker og en rekk matvarer hos kvinner med preeklampsi. Inntaket av tilsatt sukker var ikke lenger signifikant forskjellig mellom gruppene etter justering for KMI, fysisk aktivitet, alder, utdanningsnivå og andre konfunderende faktorer. I de justerte analysene fant vi imidlertid at en rekke matvarer var signifikant assosiert med risiko for preeklampsi. Inntak av sukkerholdig saft, brus, pizza/taco, hvitt brød, pommes frites

og corn flakes medførte økt risiko, mens inntak av frisk frukt, tørket frukt, grove kornprodukter og honning medførte redusert risiko for å utvikle preeklampsi.

Konklusjon: Denne studien viste ulik betydning for utvikling av preeklampsi for matvarer med mye tilsatt sukker og matvarer med naturlig forekommende sukker. Resultatene støtter de overordnede kostrådene som blant annet anbefaler å inkludere frukt og grove kornprodukter samt redusere inntaket av sukkerholdig drikke. Graviditeten er en tid da mange kvinner er ekstra motiverte for å endre kostholdet og kan ha stor betydning både for dem selv og barnet i et generasjonsperspektiv.

Abstract

Background and aim: Preeclampsia is a syndrome unique for human pregnancy and characterized by hypertension and proteinuria. Worldwide, preeclampsia is a common complication and a main cause of both morbidity and mortality among pregnant women and her offspring. In Norway, the prevalence is about 4%. The pathogenesis is unknown, but a multifactorial aspect is suggested. Maternal diet has been suggested among possible factors contributing to developing of preeclampsia. The aim of this master thesis was to investigate the association between maternal dietary intake of sugars and foods with a high content of added or naturally sugar and the risk of preeclampsia. The thesis consists of two parts, first an introduction (in Norwegian) providing extended background and discussion, and second the manuscript entitled: "*Maternal intake of sugar and food items with a high content of added or natural sugars and development of preeclampsia in nulliparous Norwegian women*"

Material and method: A total of 33 549 nulliparous pregnant women participating in the Norwegian Mother and Child Cohort study (MoBa) were included in the study. Participants answered a food frequency questionnaires and a health questionnaire during pregnancy. Information about preeclampsia was obtained from the Medical Birth Registry of Norway. We examined 37 food items based on their content of sugar and carbohydrates. Linear regression, independent samples T- tests and a logistic regression were used in the analyses. The relative risk of preeclampsia was estimated as odds ratios (OR) and was adjusted for maternal characteristics and demographic variables.

Results: The intake of added sugar was higher in women who developed preeclampsia than in healthy women in the unadjusted analysis, but not in the adjusted model. Several food items with a high content of added sugar were associated with preeclampsia; we observed increased risk in women who reported high intakes of sweet drinks, pizza/taco, white bread, corn flakes, and French fries. High intake of foods with natural sugars such as fresh fruits, dried fruits, high grain cereals and honey were associated with decreased risk for developing preeclampsia.

Conclusions: These results suggest that foods with a high content of added sugar and foods with naturally occurring sugars are differently associated with risk of preeclampsia. The findings support the overall dietary advice to include fruit and unrefined grain products, and to reduce the intake of sweet drinks during pregnancy. In pregnancy, women may be highly motivated to receive dietary advice because a healthy diet may be beneficial for both mother and child according to a generation perspective.

1.0 INTRODUKSJON

Preeklampsi, eller svangerskapsforgiftning, er globalt en av de viktigste årsakene til sykdom og død hos gravide og deres fostre (Sibai et al. 1997, Redman et al. 2010). Denne tilstanden opptrer i 3-10% av alle svangerskap på verdensbasis (Broughton 2001). Dette er en multifaktoriell tilstand som er unikt i svangerskap hos mennesker (Sibai et al. 2005). Preeklampsi har vært og er fortsatt gjenstand for mye forskning, men årsaken er fortsatt ukjent. Faktorer som genetik, førstegangsfødende, kosthold, kroppsmasseindeks (KMI) og tvillingsvangerskap har blitt sett i sammenheng med utvikling av preeklampsi (Sibai 2005).

For å bedre og fremme folkehelsen for gravide med preeklampsi er kunnskap hos helsepersonell av betydning slik at preeklampsi oppdages og nødvendig behandling settes i gang for å sikre en best mulig graviditet for mor og barn. I Norge er svangerskapsomsorgen organisert slik at det tas rutinemessig blodtrykkskontroller og urinprøver i et forebyggende aspekt for nettopp å kunne avdekke en preeklampsi. Det er samtidig avgjørende at den enkelte gravide får god informasjon slik at hun gjenkjenner eventuelle symptomer og kan ta kontakt for å få nødvendig hjelp. Ved å formidle kunnskap kan man bidra til å fremme folkehelsen for gravide.

Norske helsemyndigheter ønsker å fremme folkehelsen til gravide gjennom blant annet kostanbefalinger for å sikre et variert og næringsrikt kosthold i graviditeten og sikre gode vekstvilkår for barnet. Dette kan speile noe av samfunnets innsats for å opprettholde, men også fremme folkehelsen for de gravide som en gruppe. Følgende definisjon på folkehelsearbeid er valgt for å vise preeklampsi og kostholdets relevans innenfor folkehelse:

”Er samfunnets totale innsats for å opprettholde, bedre og fremme folkehelsen. I dette ligger nødvendigheten av å styrke verdier som gir de enkelte individ og grupper mulighet for ansvar, delaktighet, solidaritet, mestring og kontroll over eget liv og situasjon” (NOU, 1998:18, s.91, Det er bruk for alle).

Kunnskap om kosthold og formidling av denne er viktig slik at den enkelte gravide kan gjøre gode, selvstendige valg for seg og det kommende barnet sitt. På denne måten kan den gravide ta kontroll over eget kosthold under svangerskapet.

Et annet aspekt er studier som har vist at forhold under svangerskapet kan påvirke barnets fremtidige helse (Barker 1997 og Gluckman et al. 2008). Et helsefremmende og variert

kosthold hos gravide får da en ekstra dimensjon når den i tillegg, men i noe indirekte grad, kan “fremme folkehelsen” for den neste generasjon og sees i et livsløpsperspektiv.

Kvinner med alvorlig preeklampsi forløses ofte med keisersnitt. Om barna er premature overflyttes de til nyfødtintensiv for videre observasjon og behandling. Separering av mor og barn kan påvirke tilknytningen mellom de to (Smith 2002). Videre er keisersnitt en økt kostnad for samfunnet i forhold til en normal fødsel. Dersom relativt enkle endringer i kostholdet kan bidra til å forebygge preeklampsi vil det være av helse- og samfunnsmessig stor verdi og samtidig bidra til å fremme folkehelsen på mange felt.

I ernæringsforskning brukes kostholdsdata for å undersøke mulige sammenhenger mellom kosthold og helseutfall. Data om matvareinntak og næringsstoffer kan benyttes på ulike måter. Analyse av kostholdsmønstre er en metode for å se på summen av alle matvarer og hvilke matvarer det er vanlig å spise sammen (Brantsæter et al. 2009). Ofte undersøkes betydningen av enkelt næringsstoffer, som for eksempel inntaket av vitamin D fra mat og kosttilskudd (Haugen et al. 2009), eller betydningen av enkelte matvarer. Hypotesen i vår studie var å undersøke om matvarer med høyt innhold av tilsatt sukker eller naturlig sukker og raffinerte karbohydrater hadde betydning for utvikling av preeklampsi. Data fra Den norske mor og barn undersøkelsen (MoBa) gir en unik mulighet for å undersøke mulige sammenhenger mellom kostholds faktorer og sykdomsutfall i et kohort-design.

Målet med denne studien var å undersøke inntaket av sukker og spesifikke matvarer som en mulig medvirkende faktor i utvikling av preeklampsi.

Denne masteroppgaven består av en overbyggende ” kappe” med blant annet bakgrunnsinformasjon om preeklampsi og kosthold, en diskusjonsdel samt en vitenskapelig artikkel med tittelen: *”Mors inntak av sukker og matvarer med et høyt innhold av tilsatt eller naturlig forekommende sukker og utvikling av preeklampsi hos førstegangsfødende norske kvinner”*.

2.0 PREEKLAMPSI

2.1 Definisjon

Norsk gynekologisk foreningen (2011) definerer preeklampsi ved: Blodtrykk $\geq 140/90$ mmHG etter 20 svangerskapsuke kombinert med utskillelse av proteiner i urinen (proteinuri) ≥ 0.3 gram per 24 timer ($\geq +1$ urinstix) ved to anledninger med 4-6 timers intervall. Preeklampsi kan variere i alvorlighetsgrad og klassifiseres som lett preeklampsi ved blodtrykk $\geq 140/90$ kombinert med proteinuri mens ved alvorlig preeklampsi er blodtrykket $\geq 160/110$ og proteintapet er over 3 gram per døgn. Eklampsi (fødekramper) og HELLP (Hemolyse, forhøyet lever enzymer og lavt blodplatetall) syndrom regnes for å være alvorlige former for preeklampsi. I sistnevnte tilfelle oppstår en ødeleggelse av de røde blodlegemer, leverenzymnivået i blodet er økt og syndromet opptrer med et redusert antall blodplater. Disse blodplatene er viktig for å få blødning til å stoppe, og tilstanden kan lede til en organsvikt hos den gravide. Ved slike tilstander er den beste og eneste behandlingen å avslutte svangerskapet.

2.2 Etiologi og patogenese

Årsaken til preeklampsi er ukjent. Flere multifaktorielle forhold er vurdert, slik som immunologiske, genetiske og inflammatoriske faktorer. Det er særlig to ulike teorier for hva som utløser preeklampsi og to ”skoleretninger” er trukket frem; ”vaskularistene” og ”immunologistene” (Sibai et al. 2005). Vaskularistene ser en sammenheng mellom redusert blodtilførsel (iskemi), oksidativt stress (en kjemisk ubalanse) og karsykdommer, mens immunologistene mener at et samspill mellom immunforsvaret til mor og far er viktig (Sibai et al. 2005).

Morkaken (placenta) spiller en sentral rolle i utviklingen av preeklampsi. Man ser for seg at syndromet utvikler seg på to plan. Først sees en patologisk placentadannelse som resulterer i en redusert blodgjennomstrømning i placenta fordi invasjonen av trofoblastcellene er mangelfull inntil morens spiralarterier. Disse spiralarteriene endrer sin form da de kan bli smalere eller tilstoppet noe som igjen kan føre til en forstyrret funksjon i placenta samt lite oksygen i omkringliggende vev. Hvorfor dette skjer er ikke sikkert kjent, men noen studier belyser mulige immunologiske reaksjoner mellom mor og foster (Sibai et al. 2005).

For det andre kan en redusert blodtilførsel i placenta føre til frigivelse av skadelige stoffer fra endothelcellene og videre ut i morens sirkulasjon, noe som kan medføre symptomer på preeklampsi. Det sees en endret funksjon av endotelcellene, og under graviditeten er det også observert økt grad av oksidativt stress.

Ved normale graviditeter er det funnet en økt grad av betennelsestilstand (inflammasjon) forårsaket av selve graviditeten, men denne tilstanden er forsterket hos de som utvikler preeklampsi (Sibai et al. 2005). Det er forhold hos mor som er avgjørende for om hun utvikler preeklampsi som følge av denne placentasykdommen. Genetiske forhold, fedme og diabetes er tilstander hos den gravide som er sett på som risikofaktorer for preeklampsi (Sibai et al. 2005).

2.3 Det kliniske bilde ved preeklampsi

Preeklampsi er en komplikasjon som oftest oppstår i løpet av siste halvdel av svangerskapet og kan få store konsekvenser for både mor og barn. Praktiserfaringer viser at preeklampsi kan utvikle seg gradvis over dager eller uker, men også i de mest alvorlige tilfeller kan tilstanden forandre seg på bare noen timer under selve fødselen. I andre tilfeller merker ikke den gravide noen symptomer før det tilfeldigvis observeres proteiner i urinen og et stigende blodtrykk i forbindelse med svangerskapskontrollene. I mer alvorlige tilfeller kan gravide ha symptomer som hodepine, synsforstyrrelser, epigastriesmerter, kvalme og utvikle kramper (Norsk gynekologisk forening 2008).

2.4 Behandling av preeklampsi

Den eneste kjente behandlingen som kurerer tilstanden er forløsning av mor. Ved mindre alvorlig preeklampsi er oppfølging av den gravide og hennes foster med hyppige kontroller av blodtrykk og urin samt ultralyd tilstrekkelig. I tillegg kan avlastning og medikamentell behandling med blodtrykksenkende midler være gunstig for å forlenge svangerskapet. Praktiserfaringer viser at behandling med magnesiumsulfat er egnet dersom den gravide får kramper. Behandlingen har også vist seg å være gunstig som krampeprofylakse. Lungemodningsmedikamenter (steroider) gis slik at fosteret bedrer sin overlevelse ved eventuelt en prematur forløsning (Norsk gynekologisk forening 2008).

2.5 Risikofaktorer ved preeklampsi

Det er flere risikofaktorer assosiert med preeklampsi, og det er funnet en økt risiko hos førstegangsfødende (Sullivan et al. 1994). En mulig forklaring på dette er at barnet utfordrer morens immunforsvar og at morens immunforsvar "lærer" å akseptere barnets tilstedeværelse (Redman et al. 2010). Dessuten disponerer tvillingsvangerskap (Sibai et al. 2005) for preeklampsi trolig på grunn av den store placentaen. Kvinner med diabetes (Kaaja 1998) og kronisk hypertensjon (Sibai et al. 2005) har vist å ha en økt risiko for å utvikle preeklampsi. Den gravidens alder spiller også en sentral rolle. Kvinner over 35 år har en økt risiko for å utvikle preeklampsi (Norsk gynekologisk forening 2008). Det samme er tilfelle med en høy

KMI (Sibai et al. 2005). Det sees også en arvelig disposisjon til preeklampsi (Arngrimsson et al. 1990) samt at infeksjoner er en risikofaktor (Sibai et al. 2005).

2.6 Konsekvenser av preeklampsi

Den eneste kjente behandlingen som kurere preeklampsi er som nevnt tidligere forløsning av mor (Norsk gynekologisk foreningen 2008). Kvinner med preeklampsi blir observert tett etter en fødsel eller et keisersnitt med tanke på blodtrykkstigning og kramper. Blodtrykket normaliserer seg oftest innen 10-12 uker etter fødsel, men preeklampsi kan samtidig få konsekvenser for kvinnens senere helse. Studier viser en økt risiko for både diabetes, høyt blodtrykk og nyresykdommer senere i livet hos kvinner med preeklampsi i svangerskapet (Sibai et al. 2005).

Placenta har en viktig rolle gjennom å tilføre fosteret næring og oksygen samt transportere avfallstoffer fra barnet. Preeklampsi kan påvirke fosteret på grunn av den reduserte blodgjennomstrømningen gjennom placenta og resultere i lite næring til barnet og dermed resultere i lav fødselsvekt. Flere konsekvenser kan være for tidlig fødte barn og i ytterste konsekvens fosterdød (Sibai et al. 2005). Andre langtidseffekter er utvikling av hjertesykdommer, høyt blodtrykk og diabetes i voksen alder (Sibai et al. 2005 og WHO 2003).

3.0 KOSTANBEFALINGER

3.1 Helsedirektoratets kostråd

I Norge har vi i flere tiår hatt anbefalinger for en helsefremmende sammensetning av kostholdet. Rapporten ”Kostråd for å fremme folkehelsen og forebygge sykdommer” danner grunnlaget for de nyeste kostrådene fra januar 2011. Målet med de tretten kostrådene er å få et grunnlag til å komponere et kosthold som bidrar til å forebygge kroniske sykdommer slik som hjerte- og karsykdommer, type 2-diabetes og fedme. De forskjellige rådene er rettet mot friske voksne, men kan også benyttes overfor grupper som barn og gravide. Det understrekes at rådene i slike tilfeller bør tilpasses de ulike gruppenes behov. (Helsedirektoratet 2011). Tre av kostrådene presentert nedenfor er relevante i denne studien.

Råd 3. Det anbefales å spise minst fem porsjoner bestående av frukt, bær og grønnsaker per dag. Alle bør spise til sammen minimum 5 porsjoner som tilsvarer minst 500 gram av frukt, bær og ikke minst grønnsaker. Det er tilrådelig å spise variert og innta grønnsaker, frukt og bær

av ulike farger inkludert, blå, grønne, gule og røde typer. Anbefalingene tilsier at 50% av inntaket bør bestå av grønnsaker og de resterende 50% av frukt og bær. En porsjon betyr det samme som omtrent 100 gram av for eksempel en gulrot eller en frukt (appelsin eller eple). Ett glass juice tilsvarer omkring en porsjon. Tørket frukt inngår også i de nye anbefalingene og det anbefales å ha et inntak av disse produktene som ikke er tilsatt sukker.

Råd 4. Fire porsjoner fullkornprodukter daglig anbefales. Dette tilsvarer ca. 70-90 gram per dag og halvparten av kornproduktene anbefales å komme fra fullkornprodukter. Samtidig anbefales begrensninger i inntak av kornprodukter rike på sukker, salt og fett slik som snacks, pizza og frokostblandinger.

Råd 9. Vann anbefales som drikke, mens inntak av saft og brus bør begrenses da disse produktene inneholder tilsatt sukker.

Det anbefales å begrense inntaket av tilsatt sukker til mindre enn 10% av det totale energiinntaket (Helsedirektoratet 2011).

3.2 Kostråd for gravide

Helsemyndighetene anbefaler at gravide skal spise variert og sunt slik at både mor og barn får et best mulig utgangspunkt. Det anbefales inntak av folat og vitamin D under svangerskapet.

Andre anbefalinger er:

- Å spise minst fem porsjoner frukt, bær og grønnsaker hver dag hele året.
- Å spise fisk til middag to-tre ganger per uke, samt fisk som pålegg flere ganger i uken. Halvparten av fisken anbefales å være fet fisk.
- Å velge magre meieriprodukter som skummet- ekstra lett og lett-melk, men også lett yoghurt.
- Å velge vegetabilsk margarin på brød og vegetabilsk olje i matlaging eller flytende margarin.
- Å velge magert kjøtt og magre kjøttprodukter (Matportalen 2011).

3.3 Hva er karbohydrater og sukker?

Karbohydrater er et næringsstoff som er sentralt for å sikre kroppens alminnelige funksjoner, vekst og utvikling (Matportalen 2011). Karbohydrater deles inn i tre hovedgrupper etter hvordan de er bygget opp av såkalte sakkarider (sukkerarter). De består av stoffer slik som oksygen (O), karbon (C) og hydrogen (H) med forskjellige molekylstrukturer (Korsnes 2009).

Den første gruppen heter monosakkarider og omfatter glukose, galaktose og fruktose. Kilder i kosten kan være honning, bær og frukt. Den andre gruppen er disakkarider som er sukrose, maltose og laktose. Eksempler i kosten som inneholder disakkarider er blant annet mat og drikke som er tilsatt sukker, melk og maltekstrakt. Den siste gruppen er polysakkarider som representerer stoffer som stivelse, glykogen og kostfibre. Matvarer innenfor denne gruppen er grønnsaker, kornprodukter og poteter (Korsnes 2009).

Sukker er en undergruppe av karbohydratene. Sukker representerer den enkleste formen av karbohydratene (Henriksen et al. 2007). Det finnes forskjellige typer sukker som finnes naturlig i den enkelte matvaren. En frukt inneholder fruktsukker (fruktose), mens melk inneholder melkesukker, laktose. Mono- og disakkarider som finnes naturlig i juice, bær og frukt hører ikke med under betegnelsen tilsatt sukker (Henriksen et al. 2007). Andre typer sukker tilføres både maten og det vi drikker som en komponent eller i matlaging. Dette sukkeret betegnes som tilsatt sukker. Viktige kilder for tilsatt sukker er godterier, kaker, brus og syltetøy.

3.4 Funksjon og opptak av karbohydrater

Karbohydratkomponentene er ofte festet til proteiner, forskjellige fettstoffer og representerer en del av bindingsstrukturene i cellene våre. Disse komponentene av karbohydrater spiller også en viktig funksjon utenfor cellene i form av bestemte signalstoffer og reseptorer. Karbohydrater er også bestanddeler i blodet vårt og i vevsvæske (Korsnes 2009). Når det gjelder opptak av karbohydrater i kroppen og stoffskifte (metabolisme) så spaltes karbohydratene til monosakkarider (fruktose og glukose) for å kunne bli absorbert i kroppen. Det forhøyede nivået av glukose medfører en utskillelse av insulin fra bukspyttkjertelen. Dette insulinet er sentralt for at glukosen kan absorberes i både fett og muskelvev. Glukose foretrekkes som energikilde i de aller fleste cellene i kroppen, men kan i redusert grad lagres i muskel og lever i form av glykogen. Røde blodlegemer, hjernecellene samt nervecellene har behov for en regelmessig forsyning av glukose fra blodet (Korsnes 2009).

Fruktose har et langsommere opptak i kroppen enn glukose. Fruktosenivået i blodet etter inntak av 1 gram fruktose per kilo kroppsvekt øker til omtrent 0,5 mmol/l. Det tilsvarende for glukose er 10 mmol/l. Fruktose ledes direkte til leveren og påvirker ikke nivået av blodsukkeret (Henriksen et al. 2007).

Frukt har en positiv effekt på helsen vår og trolig er dette på grunn av et samspill mellom mange stoffer i selve frukten som medvirker til denne forebyggende helseeffekten. Hvilke stoffer og hvilke mekanismer som forklarer en slik effekt er ikke avklart. Frukt gir lite energi, men mye fiber, vitaminer og mineraler. Trolig er det samspillet mellom forskjellige antioksidanter i frukten og deres kjemiske egenskaper som bidrar til at kroppens celler og ulike organer beskyttes mot skade i kroppen vår (Helsedirektoratet 2007).

De aller fleste frukter, bær og grønnsaker inneholder fytokjemikalier, planteforbindelser som påvirker biologiske funksjoner i kroppen vår. Flesteparten av fytokjemikaliene er såkalte antioksidanter og har i utgangspunktet en mulighet til å dempe oksidativt stress. Flere av fytokjemikaliene kan også virke inn på sentrale cellulære prosesser som for eksempel betennelsesreaksjoner, reparasjonssystemer og signalsystemer sannsynligvis via egenskaper som antioksidanter eller gjennom andre alternative mekanismer (Helsedirektoratet 2007). Frukt og grønnsaker inneholder flere hundre stoffer som har en biologisk effekt som fytosteroler og antioksidanter. Disse kan enten i kombinasjon eller hver for seg medføre at åreveggen blir mindre mottakelig for en åreforkalkning (Astrup et al. 2005).

De nordiske anbefalingene trekker frem flere positive helseeffekter av både frukt og grønnsaker. En rekke mulige forebyggende mekanismer er foreslått slik som stimulering av immunsystemet, antioksidanter, blodtrykk reduserende, antibakteriell samt antiviral beskyttende effekt. Frukten er også rik på vitaminer som for eksempel folat og vitamin C, fiber, men også mineraler som magnesium og kalium (Becker et al. 2004).

4.0 DEN NORSKE MOR OG BARN UNDERSØKELSEN

Den norske mor og barn undersøkelsen (MoBa) er en prospektiv kohort undersøkelse. Hensikten med undersøkelsen er få økt kunnskap om miljøeksponeringer og sykdom for om mulig å finne forebyggende tiltak mot forskjellige sykdommer (Folkehelseinstituttet 2003). Undersøkelsen følger 100 000 barn fra fosterlivet og inn i voksen alder. Deltakerprosenten fra 1999-2005 var på 42,7 % og målgruppen var alle kvinner som fødte i Norge (Magnus et al. 2006). Rekruttering og første fase av MoBa ble gjennomført i samarbeid med mer enn 50 sykehus i Norge med unntak av Rikshospitalet og Universitetssykehuset i Tromsø.

Datainnsamlingen har foregått ved at gravide fikk en forespørsel om deltakelse i forbindelse med ultralydscreening på sykehuset. De som samtykket til deltakelse i MoBa leverte en urinprøve og en blodprøve i forbindelse med ultralydundersøkelsen samt en ny blodprøve etter fødselen. Det ble også tatt navlestrengsblod under fødselen. Dette biologiske materialet er unikt for framtidig forskning. Far bidrar til undersøkelse ved å besvare et spørreskjema og gjennom en blodprøve ved ultralydscreening. Det er tre spørreskjemaer som besvares av kvinnen under svangerskapet og fire spørreskjemaer som dekker tiden fremover til barnet er sju år gammelt. Undersøkelsen har fokus på tre hovedområder: *Barnet i mors liv*, *Barnets senere helse* og *Kvinnehelse*.

Deltakelsen til MoBa er frivillig og alle de inviterte har blitt bedt om å undertegne en samtykkeerklæring. Mor og far kan når som helst trekke seg fra undersøkelsen og samtidig få alle opplysningene slettet (Folkehelseinstituttet 2003).

En så stor befolkningsundersøkelse som MoBa er et kostbart prosjekt, og driftsutgiftene i 2006 var omkring 35 millioner kroner. Dette kommer i tillegg til Folkehelseinstituttets egne midler hvor ca. en tredjedel dekkes av helsemyndighetene i Norge. Det resterende er økonomiske midler gjennom både nasjonale og internasjonale forskningsfond som EUs rammeprogram og National Institutes of Health i USA (Magnus et al. 2006).

Alle data som samles inn oppbevares hos Nasjonalt folkehelseinstitutt i Oslo og Bergen. En biobank inneholder det innsamlede biologiske materialet. Personvernet er prioritert høyt i denne undersøkelsen. Dataene til bruk for forskerne er anonymiserte. Den informasjonen som innhentes lagres på en aidentifisert måte som betyr at bare ytterst få har tilgang til å koble navn og personnummer. Resultatene fra MoBa undersøkelsene presenteres på gruppenivå slik at verken mor eller barn kan identifiseres.

5.0 HENSIKTEN MED STUDIEN

Hensikten med studien er å finne ut om det er en mulig sammenheng mellom kosthold og preeklampsi. Studien vil ha fokus på matvarer med tilsatt eller naturlig innhold av sukker og raffinerte karbohydrater. Følgende problemstilling er valgt:

- Hvordan er forholdet mellom sukkerinntak og sukkerholdige matvarer hos gravide som senere utvikler preeklampsi sammenlignet med de som ikke utvikler preeklampsi?

Dette har blitt undersøkt i analyser av to påfølgende del-problemstillinger:

- 1a. Kartlegge forskjeller i energi, sukker og matvareinntak mellom de som utvikler og de som ikke utvikler preeklampsi.
- 1b. Undersøke om inntak av enkelte matvarer påvirker risikoen for preeklampsi

6.0 METODE OG MATERIALET

6.1 Studiedesign

Denne studien er en prospektiv observasjonsstudie. Deltakerne rapporterte sitt daglige kosthold i de første fire månedene av svangerskapet og senere ble det registrert hvem av dem som utviklet preeklampsi. Det er et viktig poeng at kostdata ble samlet inn før kvinnene ble syke for ellers risikerer man at syke og ikke-syke rapporterer kostholdet forskjellig.

6.2 Utvalg

Vår studie har brukt data fra versjon 4 av datafilene gjort tilgjengelig for forskere i MoBa. Disse filene omfatter kvinner som ble rekruttert fra 1999 til 2008, men vi har bare med kvinner som har svart på et eget kostspørreskjema utviklet for MoBa og tatt i bruk i 2002. For å bli inkludert i denne studien måtte kvinnen ha svart på to spørreskjemaer i MoBa. Det første (Q1) inneholder generelle spørsmål om livsstil og helse og besvares rundt uke 15-17 i svangerskapet samtidig med at kvinnene leverer samtykke til å være med i studien. Det andre (Q2) er et eget kostspørreskjema som blir sendt til kvinnene noen uker senere og besvares rundt uke 22 i svangerskapet. Vi inkluderte bare kvinner som var førstegangsfødende og fikk ett barn (enkeltfødsler). I alt hadde 39 199 førstegangsfødende besvarte spørreskjema (Q1) og var registrert i Medisinsk fødselsregister (MFR) med enkeltfødsler. Av disse hadde 34 130 (87 %) også besvart Q2 (tatt i bruk 2002). Vi ekskluderte 581 kvinner fordi de ikke hadde et troverdig

matinntak basert på energiinntaket (<1076 kcal/d eller >4780 kcal/d). Dermed fikk vi et deltakerantall på 33 549 kvinner.

6.3 Kostdata

Kostholdsskjemaet i MoBa er et semi-kvantitativt frekvensspørreskjema som består av 14 sider med totalt 40 hovedspørsmål som spør om gjennomsnittlig inntak av i alt 255 matvarer/matretter. Ordlyden er ”Hvor ofte har du i gjennomsnitt spist _____ etter at du ble gravid?” Porsjonsstørrelser er bare angitt for drikke, brødsiver og frukt, men det er svaralternativer for hver enkelt matvare eller matrett som varierer fra aldri til flere ganger daglig. Manglende svar for en matvare tolkes som ”ikke spist.” Frekvensene omgjøres til matvaremengder og næringsstoffinntak ved hjelp av den norske matvaretabellen (MTV-2006) og et kostberegningsprogram som heter FoodCalc. Kostdata i denne studien er presentert som inntak i gram per dag. De 255 matvarene ble redusert til i alt 100 ulike matvarer/matvaregrupper. Ut fra den aktuelle hypotesen om sukker valgte vi på forhånd ut 37 matvarer med høyt innhold av tilsatt sukker eller naturlig sukker eller ”skjult sukker.” I tillegg tok vi med beregnet inntak av total energi, tilsatt sukker og mono- og disakkarider.

6.4 Utfallsvariabelen

Utfallsvariabelen preeklampsi omfatter følgende diagnoser registrert i medisinsk fødselsregister: tidlig eller sen preeklampsi, mild, uspesifisert eller alvorlig preeklampsi, eklampsi og HELLP syndrom.

6.5 Andre variabler

Vi har valgt følgende justeringvariabler i studien vår: Alder, utdanning, KMI, høyde, røyking i svangerskapet, høyt blodtrykk før svangerskapet, fysisk aktivitet i svangerskapet og totalt energiinntak. Disse variablene kalles forklaringsvariabler og kan være med på å forklare utfallsvariabelen, preeklampsi. Forklaringsvariablene kalles også konfunderende eller effektforvekslende variabler dersom de også forklarer forskjeller i den variabelen man undersøker, her kostholdsvariablene. Alder ble kategorisert til fire grupper (<25 år, 25-29 år, 30-34 år og 35 år og oppover), røyking ble kategorisert til tre grupper (daglig, av og til, og ikke røykere), fysisk aktivitet ble kategorisert til fire grupper (ingen, mindre enn en gang i uken, 1-2 ganger i uken, 3 ganger i uken eller mer), utdanning ble kategorisert i fire grupper (<12 år, 12 år, 13-16 år, 17 år og oppover). Vi beregnet kvinnes KMI som et uttrykk for vektstatus ved at vekt ble dividert på høyde opphøyd i annen potens (kg/m^2). Kvinner som hadde rapportert høyde under 140 cm, vekt under 35 kg eller vekt høyere enn 200 kg ble kodet som ”manglende data.” KMI ble kategorisert etter WHO kriterier for voksne (<18.5, 18.5-24.9, 25-29.9, 30-34.9

og 35+) og høyde ble kategorisert i kvartil grupper (1,40-1,64m, 1,65-1,68m, 1,69-1,72m, 1,73-1,98m). Høyt blodtrykk før svangerskapet ble dikotomisert til to grupper (ja og nei) og totalt energiinntak som kcal/dag.

6.6 Statistiske analyser

I analysene våre har vi benyttet statistikkprogrammet SPSS 17. Innledningsvis undersøkte vi om det var forskjeller i inntaket av tilsatt sukker og mono- og disakkarider mellom undergrupper basert på alder, KMI, utdanning, røyking, høyde, blodtrykk, fysisk aktivitet og totalt energiinntak. Vi så på hvordan inntaket fordelte seg innenfor de ulike kategoriene og om det var en trend i forhold til ordnede kategorier. Til denne analysen benyttet vi independent sample T-test når det kun var to underkategorier (blodtrykk) og enkel lineær regresjonsanalyse når det var flere underkategorier. Sukker var da avhengig variabel og alderskategoriene uavhengig variabel. Analysen angir en p for trend, det vil se om det er økende eller avtakende sukkerinntak på tvers av gruppene.

For å svare på den første del-problemstillingen (1a.) har vi brukt ”independent sample T-test” for gruppene med og uten preeklampsi og de enkelte matvarene. Vi så på inntak av tilsatt sukker og enkeltmatvarene i de to gruppene, konfidensintervallet for forskjellen mellom gruppene og p-verdi som anga sannsynligheten for om forskjellen var tilfeldig eller ikke. Signifikans nivået ble satt til $p < 0.05$. Jo lavere p-verdi jo større er sannsynligheten for at forskjeller mellom to grupper er statistisk forskjellig.

For å besvare den andre del-problemstilling (1b.) ble det benyttet en logistisk regresjonsanalyse. Denne analysen angir om risiko for preeklampsi er assosiert med inntak av de enkelte matvarene uavhengig av de såkalte konfunderende variablene. Kostholdsvariablene ble rangert i kategorier for at en kategori kan angi en referansegruppe. Vi valgte de som hadde spist lite eller ingen ting av matvaren som referansekategori. Matvarevariablene ble kategorisert i to eller flere kategorier/grupper basert på de innledende analysene av fordelingen til variablene. Matvarer med få ikke-konsumenter ble kategorisert i kvartiler (4-deler), mens de med få konsumenter ble delt i ikke spist/spist gruppe. For de øvrige ble ikke-konsumenter gruppert i en kategori, mens konsumenter ble delt i tre like store grupper (tertiler) slik at det totalt ble fire kategorier. Vi forsøkte også en subjektiv inndeling av enkelte inntak som for eksempel brus og saft med de som rapporterte mer enn 1 liter daglig som høykonsumenter.

Analysen angir OR og 95 % konfidensintervall (95 % CI) for utfallet innen hver underkategori sammenliknet med referansekategorien. Konfidensintervallet beskriver usikkerheten eller feilmarginen av et estimat. Det er vanlig å se på 95 % CI. Hvis OR er >1 betyr det at det er en økt risiko for preeklampsi, men hvis OR er <1 betyr det at risikoen for preeklampsi er redusert. Estimaten for OR regnes som statistisk signifikant når konfidensintervallet ikke inneholder 1.

6.7 Metodekritikk

I denne studien har vi brukt data fra selvrapporterte kostholdsskjema. Det finnes ingen metode for innsamling av kostholdsdata som kan måle kostholdet til en gruppe uten at det er usikkerhet knyttet til dataene. Matvarefrekvensspørreskjema har flere kjente svakheter. Underrapportering er en type svakhet og da spesielt underrapportering av ”usunne matvarer” fremfor ”sunne matvarer” (Brantsæter et al. 2008 og Olafsdottir et al. 2006). På den andre siden er disse spørreskjemaene en hensiktsmessig og kostnadseffektiv metode når man skal studere en stor populasjon. Disse kostskjemaer egner seg for å beregne inntaket og rangere deltakerne etter lavt eller høyt inntak av næringsstoffer, matvarer og total energi (Brantsæter et al. 2008).

I denne studien har vi valgt å kontrollere for alder, røyking, utdanning, KMI, høyde, totalt energiinntak, høyt blodtrykk og fysisk aktivitet. Vi kan likevel ikke si at vi har justert for alle mulige konfunderende faktorer. Vi har tatt utgangspunkt i potensielle kjente kontrollvariabler som de åtte nevnt over. Det er viktig å påpeke at vi i vår studie bare kan si noe om sammenhenger og ikke årsaker til preeklampsi.

Videre kan det stilles spørsmål om kvinnene som deltar i MoBa er representative for den totale norske gravide befolkningen. MoBa inneholder seleksjonsbias (Nilsen et al. 2009), men selv om det er vist at MoBa ikke er representativ for den gravide befolkningen i Norge så påvirker dette ikke sammenhenger mellom eksponering og sykdom. Dette er diskutert i artikkelen til Nilsen et al. (2009).

En styrke ved studien vår er det store utvalget på 33 549 gravide kvinner som representerer ulike deler av Norge med hvert sitt individuelle matvareinntak, matvaner, alder og andre sosiodemografiske faktorer.

7.0 RESULTATER

I vår studiepopulasjon på 33 549 førstegangsfødende var det 1794 kvinner (5,3 %) som utviklet preeklampsi og 31 755 (94,7 %) som ikke utviklet preeklampsi. Populasjonen inkluderte bare kvinner med enkeltfødslar og de som hadde et troverdig matinntak vurdert ut fra beregnet energiinntak. Grensene for troverdig energiinntak i MoBa er tidligere bestemt å være mellom 1076 og 4780 kcal daglig.

Inntaket av tilsatt sukker inkludert mono- og disakkarider varierte med alder, utdanningslengde, KMI, høyde, røykestatus, fysisk aktivitetsnivå, totalt matinntak og om kvinnene hadde høyt blodtrykk før svangerskapet er vist i tabell 1. Inntaket av mono- og disakkarider avtok med økende alder, utdanning og KMI og var lavere i blant ikke-røykere. Inntaket av tilsatt sukker var høyest i aldersgruppen under 25 år og lavest i aldersgruppen over 35 år. Tilsvarende var sukkerinntaket høyest i gruppen med kort utdanning (< 12 år) og lavest hos de med lang utdanning (17 år eller mer). I studiepopulasjonen var få røykere, men av disse var det økt inntak av både tilsatt sukker og mono- og disakkarider. Inntaket var høyere hos dagligrøykerne enn hos de som var ”av- og til røykere”. De kvinnene som hadde et høyt blodtrykk før svangerskapet hadde høyere sukkerinntak enn de som ikke hadde høyt blodtrykk. 64,5 gram per dag versus 155,1 gram per dag (tabell 1). Kvinner som var lite fysisk aktive hadde høyere inntak av tilsatt sukker enn de som var aktive ofte, mens inntaket av mono- og disakkarider økte med økende aktivitet.

Resultater i forhold til del-problemstilling (1a.). ”Kartlegge forskjeller i matvareinntak mellom de som utvikler preeklampsi og de som ikke utvikler preeklampsi” følger nedenfor:

Blant kvinner med preeklampsi (n= 1794) så vi en høyere andel av tilsatt sukker både absoluttinntaket og som prosent av energi inntak. Det var ingen forskjeller i inntaket av energi eller mono- og disakkarider for de to gruppene (tabell 2). Videre fant vi et høyere inntak av flere matvarer hos de som utviklet preeklampsi. Disse var: brus, saft, hvitt brød, pizza/taco, kokte poteter, og pommes frites (alle med $p < 0.05$). De som utviklet preeklampsi hadde lavere inntak av flere av de matvarene vi undersøkte. Det var honning, syltetøy, grove kornprodukter, sukker/honning i te og kaffe, frisk frukt, tørket frukt, og biola melk/biola yoghurt, (alle med $p < 0.05$).

Resultater i forhold til del-problemstilling (1b.). ”Å undersøke om inntaket av sukker og enkelte matvarer påvirker risikoen for preeklampsi.”

Tabell 3 viser resultatene fra de logistiske regresjonsanalysene. Inntaket av tilsatt sukker var ikke lenger signifikant forskjellig mellom gruppene etter justering for KMI, fysisk aktivitet, alder, utdanningsnivå og andre konfunderende faktorer. I de justerte analysene fant vi imidlertid at en rekke matvarer var signifikant assosiert med risiko for preeklampsi. Inntak av sukkerholdig saft, brus, pizza/taco, hvit brød, pommefrites og corn flakes medførte økt risiko, mens inntak av frisk frukt, tørket frukt, grove kornprodukter og honning medførte redusert risiko for å utvikle preeklampsi. Den sterkeste assosiasjonen fant vi ved å gjøre en mer ekstrem inndeling av saft. Et inntak på minst en liter saft daglig var assosiert med dobbel risiko for preeklampsi sammenliknet med intet inntak (OR: 2,10, 95 % CI: 1,26, 3,50).

8.0 DISKUSJON

I vår studie som inkluderte 33 549 førstegangsfødende kvinner, ønsket vi å undersøke forholdet mellom sukkerinntak og sukkerholdige matvarer hos gravide som utviklet preeklampsi sammenliknet med de som ikke utviklet preeklampsi. Resultatene viste at det var en økt risiko for utvikling av preeklampsi ved inntak av taco, pizza, corn flakes, hvitt brød, brus og saft, mens det var en redusert risiko ved inntak av frisk frukt, tørket frukt, grove kornprodukter og honning.

Studien viste ingen sammenheng mellom matvarer som kaker og godterier som man kunne ha forventet. En mulig årsak kan være underreportering av ”usunne matvarer” slik det ble referert til i studien til Brantsæter et al. (2008). Produkter som taco og pizza inneholder ofte raffinerte karbohydrater, de såkalte ”usunne karbohydratene”. Sukkerholdig saft inneholder forholdsvis mye tilsatt sukker. En kan spørre om det kan være at de som spiser taco/ pizza, drikker brus og saft er de som har en ”usunn livsstil” på andre måter også. Et usunt kosthold kan i tillegg finnes hos de som mulig skårer lavt på andre livstilsfaktorer. Resultatene i denne studien viste at sukkerinntaket var høyest hos de med kortest utdanning. Kvinner som var lite fysisk aktive hadde et høyere inntak av tilsatt sukker, mens de som røykte hadde et høyere inntak av både tilsatt sukker og mono- og disakkarider. Det er altså et samspill mellom kosthold og andre livstilsfaktorer. Mange av disse livstilsfaktorene er selv mulige risikofaktorer for preeklampsi. En høy KMI sees i sammenheng med preeklampsi (Sibai et al. 2005). Kosthold og overvekt hører sammen og et høyt sukkerinntak vil kunne bidra til økt overvekt.

Den friske- og tørkede frukten består av ulike komponenter som kan ha en positiv effekt på å redusere risikoen for preeklampsi. Frukt er rik på antioksidanter, fiber, vitaminer og mineraler som mulig kan fortrenge effekten av sukker. Inntaket av juice og bær ble ikke assosiert med forekomst av preeklampsi på samme måte som frisk frukt og tørket frukt. Imidlertid kan dette skyldes en reduksjon av komponenter når frukten blir omgjort til juice. Videre har fruktose et langsommere opptak i kroppen (0,5 mmol/l) enn glukose (10 mmol/l) (Henriksen et al. 2007). En mulig biologisk mekanisme kan være den økte betennelsestilstanden i forbindelse med hyperglykemi. Clausen et al. (2001) fant at et høyt inntak av sukrose var sett i sammenheng med en økt risiko for preeklampsi. Forfatterne foreslo at et høyt inntak av sukrose kan forklare en effekt av hyperglykemi på morens endotelceller (Clausen et al. 2001). Frukt inneholder antioksidantene og fytostereoler som er vist å ha en gunstig effekt på åreveggen slik at den blir mindre mottagelig for åreforkalkning (Astrup et al. 2005). Videre er det vist at fytokjemikalier i frukten kan påvirke cellulære prosesser i kroppen slik som betennelsesreaksjoner (Helsedirektoratet 2007).

Frederick et al. (2005) fant en redusert risiko for utvikling av preeklampsi hos gravide som hadde et kosthold rik på magnesium, kalium og fiber. Inntak av matvarer som frukt, grønnsaker og mørkt brød var assosiert med en lavere risiko for preeklampsi. Det samme resultatet var funnet hos Qui et al. (2008).

Clausen et al. (2001) studerte inntaket av sukker, energi og flerumettede fettsyrer hos norske gravide kvinner. De rapporterte en sammenheng mellom matvarer bestående av disse komponentene og en utvikling av preeklampsi. Individuelle matvarer som sukkerholdig brus var også assosiert med en økt risiko for å utvikle preeklampsi. Forfatterne fant ingen sammenheng mellom matvarer som frukt, grønnsaker, fisk og kjøtt.

Brantsæter et al. (2009) identifiserte fire kostholdsmønstre og risikoen for preeklampsi. Denne studien viste at kostholdsmønster bestående av et høyt innhold av frukt, grønnsaker og grønnsaksolje var assosiert med en redusert risiko for preeklampsi, mens et kostholdsmønster karakterisert av sukkerholdig drikke, junk food og bearbeidet kjøtt er sett i sammenheng med en økt risiko for preeklampsi.

Ulike studier har implisert at kostholdet hos gravide kan påvirke fosterets helse. Barker (1997) indikerer en sammenheng mellom næringsforhold i mors liv og sykdommer senere i

voksenlivet slik som hjerte- og karsykdommer, høyt blodtrykk og diabetes. Dette fenomenet er kalt "Barker-hypotesen" og inkluderer sammenhengen mellom underernæring i fosterlivet og risiko for sykdom i fremtiden. Organer og vev i kroppen går gjennom kritiske faser under utvikling i fosterlivet hvor cellene skal dele seg. En slik celledeling kan påvirkes og reduseres ved underernæring, men også gjennom forandring i andre faktorer som hormoner slik som insulin og veksthormoner. Korte perioder med underernæring kan medføre en permanent forandring av både funksjonen samt strukturen i et organ (Barker 1997). Å se ernæring både i et folkehelseperspektiv og et generasjonsperspektiv blir derfor av stor betydning. Verdens helseorganisasjon (WHO 2003) knytter også kroniske sykdommer opp i mot utvikling og ernæringsforhold i fosterlivet.

American Institute for Cancer Research og World Cancer Research Fund (2007) ønsker å begrense inntak av energitett mat og sukkerholdige drikker fordi den er økende på verdensbasis og en mulig bidragsgiver til økningen i fedme globalt. Helsedirektoratet (2011) støtter anbefalingen om å begrense inntak av saft og brus da disse ofte er tilsatt sukker og tilfører kroppen lite næringsstoffer og energi. Videre tilrår Helsedirektoratet (2011) fullkornprodukter samt begrensning av kornprodukter med et høyt innhold av sukker, salt og fett slik som i pizza og frokostblandinger. Det anbefales samtidig å inkludere frukt i det daglige kostholdet (Helsedirektoratet 2011).

Det kan være vanskelig å fylle ut et kostholdsspørreskjema der det forventes at man tenker abstrakt og angir et gjennomsnitt over tid. Det er vist at flere deltakere bevisst eller ubevisst rapporterer feil svaralternativ. Selvrapporterte kostdata gir ikke nødvendigvis et "korrekt bilde" av inntaket, men kan være en markør på hvilket bilde deltakerne ønsker å gi eller har av seg selv. Alternative metoder kunne ha vært å filme matinntaket eller intervju deltakerne, men dette ville ha vært svært tidkrevende og kostbart. Kostskjemaene har kjente utfordringer, men er funnet å være et nyttig verktøy for å rangere gravide kvinners inntak av mat, energi og næringsstoffer (Brantsæter et al. 2008).

Videre kan analysene vi har benyttet diskuteres fordi vi har undersøkt en og en matvare av gangen. Gravide spiser jo en rekke matvarer samtidig, men vi mener at det var av interesse å identifisere enkelte matvarer og undersøke disse i forhold til en mulig assosiasjon med utvikling av preeklampsi. Dette kan gi nyttig kunnskap om enkeltmatvarer.

9.0 OPPSUMMERING

Tilsatt sukker og naturlig forekommende sukker viste å ha en ulik påvirkning på utvikling av preeklampsi. Kostholds-komponenter er bare en faktor som kan virke inn på en utvikling av denne sykdommen. Videre studier er nødvendig for å adressere viktigheten av matvarer og preeklampsi i et forebyggende perspektiv. Vi kan ikke bruke resultatene fra en observasjonsstudie til å konkludere at sukker eller sukkerholdig mat er en årsak til preeklampsi, men en assosiasjon til denne sykdommen. Det er vanskelig å gjennomføre kontrollerte intervensjonsstudier av denne typen eksponering. Observasjonsstudier gir likevel nyttig innsikt om mulige årsakssammenhenger. Når flere epidemiologiske studier viser samme resultater gir det større tyngde enn enkeltfunn. Denne studien bygger opp under eksisterende kostanbefalinger om at gravide bør redusere inntaket av sukkerholdig drikke og inkludere frukt og grove kornprodukter. I løpet av svangerskapet er de fleste kvinner ekstra motiverte for å gjøre endringer i kostholdet som kan få betydning for dem selv og barnet i et generasjonsperspektiv.

Referanser

Arngrimsson R, Björnsson S, Geirsson RT, Björnsson H, Walker JJ, Snaedal G. Genetic and familial predisposition to eclampsia and pre- eclampsia in a defined population. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1990; Vol. **97**: 762-769.

Astrup A, Dyerberg J og Stender S. 2005. Menneskets ernæring. 2. udgave. Munksgaard, Danmark. s. 92-102. ISBN 87-628-0540-1.

Barker DJP. Fetal nutrition and cardiovascular disease in later life. *British Medical Bulletin*. 1997; **53** (No.1): 96-108.

Becker W, Konde Å og Ohlander EM. 2004. Nordic Nutrition Recommendations 2004. Scanprint as, Århus. s. 7-228. ISBN 92-893-1062-6.

Brantsæter AL, Haugen M, Alexander J, Meltzer HM. Validity of a new food frequency questionnaire for pregnant women in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Maternal and Child Nutrition*. 2008; **4**: 28-43.

Brantsæter AL, Haugen M, Samuelsen SO, Torjusen H, Trogstad L, Alexander J, Magnus P, Meltzer HM. A dietary Pattern Characterized by High intake of Vegetables, Fruits, and Vegetable Oil Is Associated with Reduced Risk of Preeclampsia in Nulliparous Pregnant Norwegian Women. *J. Nutr.* 2009; **139**:1162-1168.

Broughton PF. Risk factors for preeclampsia. *N Engl J Med* 2001; **344**: 925-926

Clausen T, Slott M, Solvoll K, Drevon CA, Vollset SE, Henriksen T. High intake of energy, sucrose and polyunsaturated fatty acids is associated with increased risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; **185**: 451-8.

Folkehelseinstituttet (2003): Hva er den norske mor og barn-undersøkelsen?

http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainArea_5661&MainArea_5661=5631:0:15,2297:1:0:0:::0:0 (Lokalisert: 23.03.11)

Frederick IO, Williams MA, Dashow E, Kestin M, Zhang C, Leisenring WM. Dietary Fiber, Potassium, Magnesium and Calcium in Relation to the Risk of *Preeclampsia*. *The Journal of Reproductive Medicine*. 2005; **50**: 332-344.

Gluckman PD, Hanson M., Cooper C og Thornburg KL. Effect of In Utero and Early-Life Conditions on Adult Health and Disease. *N Engl J Med*. 2008; **359**: 61-73

Haugen M, Brantsæter AL, Trogstad L, Alexander J, Roth C, Magnus P, Meltzer HM. Vitamin D supplementation and Reduced Risk of Preeclampsia in Nulliparous Women. *Epidemiology*. 2009; **20**: 1-7.

Helsedirektoratet (2007): Grønnsaker, frukt, bær og belgfrukter.

http://www.helsedirektoratet.no/ernaering/matvarer_og_n_ringsstoffer/matvaregrupper/gr_nnsaker_frukt_b_r_og_belgfrukter_66531 (Lokalisert: 07.05.11)

Helsedirektoratet (2011): Råd om helse og fysisk aktivitet.

http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00322/Oppsummering_av_kos_322519_a.pdf (Lokalisert: 07.05.11).

Henriksen HB, Kolset SO. Sukkerforbruk og folkehelse. *Tidsskrift for Den norske lægeforening*. 2007; **127**: 2259-62

Kaaja R. Insulin Resistance Syndrome in Preeclampsia. *Semi Reprod Endocrinol*. 1998; **16**: 41-46.

Korsnes, B. 2009. Mat og helse. Cappelen Akademiske Forlag, Oslo. S. 1-184. ISBN 978-82-02-30454-6.

Magnus P, Irgens LM, Haug K, Nystad W, Skjaerven R, Stoltenberg C. Cohort profile: The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Epidemiol.* 2006; **35**, 1146-1150.

Matportalen (2011): Kostråd til gravide.

http://www.matportalen.no/rad_til_spesielle_grupper/tema/gravide/#tabs-1-2-anchor

(Lokalisert: 07.05.11)

Matportalen (2011). Karbohydrater.

http://www.matportalen.no/kosthold_og_helse/tema/naringsstoffer/karbohydrater (Lokalisert:

07.05.11)

Matvaretabellen (2006). Mattilsynet, Helsedirektoratet og Universitetet i Oslo.

<http://matportalen.no/matvaretabellen/article/1148722624.69> (Lokalisert: 08.05.11)

Nilsen TM, Vollset SE, Gjessing HK, Skjaerven R, Melve KK, Schreuder P et al. Selfselection and bias in a large prospective pregnancy cohort in Norway. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009; **23**: 597-608

Norsk gynekologisk forening (2008). Hypertensive svangerskapskomplikasjoner.

<http://www.legeforeningen.no/id/131771.0> (Lokalisert: 07.05.11)

Norsk gynekologisk forening (2008). Veileder i fødselshjelp 2008.

www.legeforeningen.no/id/131068.0 (Lokalisert: 16.02.11)

NOU 1998:18. Det er brukt for alle. Styrking av folkehelsearbeid i kommunene. Utredning fra et utvalg oppnevnt av Sosial- og helsedepartementet 16. juli 1997 avgitt til Sosial- og helsedepartementet 17. november 1998. *Statens forvaltningstjeneste, Statens trykning*, Oslo 1998: 3-503: <http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/nouer/1998/nou-1998-18.html?id=141324> (Lokalsiert: 16.02.11)

Olavsdottir AS, Thorsdottir I, Gunnarsdottir I, Thorgeirsdottir H, Steingrimsdottir L. Comparison of women`s diet assessed By FFQs and 24-hour recalls with and without underreporters: Associations with biomarkers. *Ann Nutr Metab.* 2006; **50**: 450-460.

Qui C, Coughlin KB, Frederick IO, Sorensen TK, Williams MA. *Dietary fiber intake in early pregnancy and risk of subsequent preeclampsia.* 2008; **21**: 903-909.

Redman CWG, Sargent IL. Immunology of Pre-Eclampsia. *American Journal of Reproductive Immunology.* 2010; **63**: 534-543

Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005; **365**: 785-99.

Sibai B, Ewell M, Levine R.J, Klebanoff M.A, Esterlitz J, Catalona P.M, Goldenberg R.L, Joffe G, for the Calcium for preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group, Memphis, Tennessee, Bethesda and Maryland. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; **177**: 1003-10

Smith, L. 2002. Tilknytning og barnets utvikling. HøyskoleForlaget AS, Oslo. s. 1-247 ISBN-82-7634425-9

Sullivan CA, Magann EF, Perry KG, Roberts WE, Blake PG, Martin JN. The recurrence risk of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HEELP) in subsequent gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; **171**: 940-943.

World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer. Summary. Washington, DC: AICR. 2007; 8-13.

World Health Organization (2003). Diet, Nutrition and the Prevention of chronic diseases. WHO Technical Report Series 916, Geneva 2003; 30-59.

http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_916.pdf (Lokalisert: 09.02.11)

1 **Maternal intake of sugar and food items with a high content of added or**
2 **natural sugars and development of preeclampsia in nulliparous Norwegian**
3 **women**

4
5 Iren Borgen (MpdH) ^{1,2}, Geir Aamodt (PhD) ^{1,3}, Nina Harsem (PhD)² Margaretha Haugen
6 (PhD)³, Helle Margrete Meltzer (PhD)³ and Anne Lise Brantsæter (PhD)³

7 ¹ The Norwegian University of Life Sciences, Ås, Norway; ² Oslo University hospital, Oslo,
8 Norway; ³ The Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway.

9 *Corresponding author: Iren Borgen, The Norwegian University of Life Sciences. P.O. Box
10 5003, 1432 ÅS, Norway

11 Telephone + 47 91321061

12 E-mail: ir-borg@online.no

13

14 Running title: Dietary sugars and preeclampsia

15

16 Word count: Abstract: 247

17 Word count: Introduction through Acknowledgements: 2958

18

19 **Abstract**

20 Background/Objectives: The aetiology of preeclampsia is unknown but dietary factors have
21 been hypothesized to influence the risk of the disease. The aim of this study was to investigate
22 the association between maternal dietary intake of sugars and foods with a high content of
23 added or natural sugars and preeclampsia.

24 Subjects/Methods: A total of 33,549 nulliparous pregnant women participating in the
25 Norwegian Mother and Child Cohort study (MoBa) were included in the study. Participants
26 answered a food frequency questionnaires and a health questionnaire during pregnancy.
27 Information about preeclampsia was obtained from the Medical Birth Registry of Norway.
28 The relative risk of preeclampsia was estimated as odds ratios (OR) and was adjusted for
29 maternal characteristics and demographic variables.

30 Results: The intake of added sugar was higher in women who developed preeclampsia than in
31 healthy women in the unadjusted analysis, but not in the adjusted model. Several food items
32 with a high content of added sugar were associated with preeclampsia; we observed increased
33 risk in women who reported high intakes of sweet drinks, pizza/taco, white bread and French
34 fries. High intake of foods with natural sugars such as fresh and dried fruits was associated
35 with decreased risk for developing preeclampsia.

36 Conclusions: These results suggest that foods with a high content of added sugar and foods
37 with naturally occurring sugars are differently associated with risk of preeclampsia. The
38 findings support the overall dietary advice to include fruit and unrefined grain products, and
39 to reduce the intake of sweet drinks during pregnancy.

40

41 Keywords: preeclampsia, dietary sugar, food items, pregnant women, food frequency
42 questionnaire, cohort study

43

44 **Introduction**

45 Preeclampsia is a syndrome unique for human pregnancy and characterized by hypertension
46 and proteinuria in a previously healthy woman. It is a common pregnancy complication and a
47 main cause of morbidity and mortality among both pregnant women and their offspring (Lain
48 and Roberts, 2002). In Norway, the prevalence of preeclampsia is about 4.0% reported in the
49 Medical Birth Registry of Norway (Nilsen *et al.*, 2009). The pathogenesis is still unknown,
50 but some hallmarks are identified in women with preeclampsia; disturbed placentation,
51 oxidative stress, inflammatory response to pregnancy and endothelial dysfunction (Redman
52 and Sargent, 2010).

53

54 The role of maternal diet in the aetiology of preeclampsia has received much attention and
55 many nutritional factors have been suggested among potential triggers of this syndrome (Xu
56 *et al.*, 2009). Different dietary components have been investigated as targets for intervention
57 without convincing results (Roberts *et al.*, 2003; Rumbold *et al.*, 2008). However, results
58 from observational studies indicate that high intake of sugar or sugar containing foods and
59 low intake of dietary fiber may influence the risk of preeclampsia (Brantsæter *et al.*, 2009b;
60 Clausen *et al.*, 2001; Frederick *et al.*, 2005; Qiu *et al.*, 2008).

61

62 Carbohydrates are an important source of energy and can be divided into simple (e.g. sucrose,
63 glucose and fructose) and complex carbohydrates (e.g. starch and fiber). Simple
64 carbohydrates are natural ingredients in many foods including fruits, but are also added to
65 manufacture products. In foods like soft drinks and confectionery, the presence of sugars is
66 obvious, while the occurrence in foods like yoghurt, breakfast cereals, bread spread and
67 condiments is less obvious. We hypothesized that intake of food with high content of simple
68 carbohydrates was associated with increased risk of preeclampsia.

69 The aim of the present study was to investigate the association between maternal intake of
70 sugars and specific food items with a high content of added or natural sugars and the
71 development of preeclampsia in a large prospective cohort of nulliparous women in Norway.

72 **Subjects and Methods**

73 **Population and study design**

74 The data set is part of the Norwegian Mother and Child Cohort study (MoBa) initiated by and
75 maintained at the Norwegian Institute of Public Health (Magnus *et al.*, 2006). In brief, MoBa
76 is a nation-wide pregnancy cohort that in the years from 1999 to 2009 included 108,000
77 pregnancies. The women were recruited to the study through a postal invitation in connection
78 with their first routine ultrasound screening around 18-19 weeks of gestation (Magnus *et al.*,
79 2006) .

80 The women were asked to provide biological samples and to answer questionnaires during
81 pregnancy. The data included in this study are from two questionnaires answered in
82 gestational weeks 15 (Q1) and 17-22 (Q2) respectively. Q2 is a food frequency questionnaire
83 (FFQ), while Q1 is a general questionnaire covering health, exposures, lifestyles and
84 background factors. Pregnancy and birth records from the Medical Birth Registry of Norway
85 (MBRN) are linked to the MoBa database (Irgens, 2000).

86
87 The present study uses the quality-assured data files released for research in 2009 (version 4).
88 At the time of this analysis 39,199 nulliparous women had answered the first MoBa
89 questionnaire (Q1) and were recorded in MBRN with singleton births. Of these, 34130 (87%)
90 had also answered version 2 of the FFQ. Furthermore, to be included in the study the women
91 had to have a valid energy intake (total energy >1076 - <4780 kcal/day) resulting in a final
92 study sample of 33,549 (86 %). The range of acceptable energy intake in MoBa has been
93 evaluated elsewhere (Meltzer *et al.*, 2008).

94

95 The MoBa study has been approved by the Norwegian Data Inspectorate and the Regional
96 Committee for Ethics in Medical Research. Informed, written consent was received from each
97 participant. They were given the opportunity to withdraw from the study at any time.

98 **Dietary information**

99 The dietary data used in this study were collected from February 2002 to November 2008.

100 The MoBa FFQ (downloadable at <http://www.fhi.no/dokumenter/011fbd699d.pdf>) was
101 completed in weeks 17-22 of gestation. This FFQ is a semi-quantitative questionnaire that
102 asks about the intake of 255 food items and is designed to capture dietary habits and intake of
103 dietary supplements during the first four to five months of pregnancy (Meltzer *et al.*, 2008).
104 Respondents are asked to fill in the mean intake of the food items eaten since becoming
105 pregnant. The frequency intervals ranged from never to more than 8 times a day. Portion size
106 was only given for units of fruit, bread (slices) and liquids (cups/glasses). When portion sizes
107 were not given in the questionnaire, consumption frequencies were converted into food
108 amounts (g/day) by the use of standard Norwegian portion sizes for women (Blaker &
109 Aarsland 1989). The validity of the MoBa FFQ has been thoroughly evaluated (Brantsæter *et*
110 *al.*, 2007; Brantsæter *et al.*, 2008; Brantsæter *et al.*, 2009a).

111

112 The Norwegian Food Composition Table {Norwegian Food Safety Authority, 2006 87 /id}
113 list the concentrations of a) added sugar and b) mono- and disaccharides for all food items
114 separately, although the values for mono- and disaccharides also include added sugar in
115 addition to the naturally occurring sugars such as fructose, maltose, glucose and lactose.
116 Added sugar comprises refined and industrial processed sugars such as glucose, sucrose,
117 fructose and glucose syrup.

118

119 The daily intakes (g/d) of the 255 food and beverages were aggregated into 100 non-
120 overlapping food items/groups based on structure, nutrient profile or culinary usage.
121 In the present study we examined 37 of the 100 food groups based on their content of simple
122 carbohydrates. Food groups like French fries, pizza, white bread and several other products
123 were included because of their content of refined starch, which may absorb rapidly and cause
124 increased blood glucose concentrations (Aston *et al.*, 2008).

125 Total energy intake was ranked into quartiles (Table 1 and 2) and used as a continuous
126 variable in the adjusted analysis. Dietary intakes of added sugar, mono- and disaccharides and
127 food groups were treated as continuous variables (Table 1 and 2) and according to ordered
128 intake categories (Table 3). The ordered categories were based on intake quantiles. Food
129 items with a high number of non consumers were treated either as no/yes variable or divided
130 into four groups, one no-intake group and tertiles among consumers. The lowest intake group
131 was used as the reference category and represent women with no or low intake of the food
132 item (Table 3).

133 **Preeclampsia**

134 The main outcome was preeclampsia as registered in the Medical Birth Registry of Norway
135 (MBRN). Information provided to the registry is based on forms routinely completed by
136 midwives shortly after each delivery. The diagnostic criteria for preeclampsia in Norway are
137 defined according to guidelines issued by the Norwegian Society of Obstetrics and
138 Gynecology (The Norwegian Society of Obstetrics and Gynecology, 2006); elevation of
139 maternal blood pressure to $\geq 140/90$, combined with proteinuria $> +1$ dipstick on two different
140 occasions, occurring after 20 weeks of gestation. Preeclampsia can be divided into subgroups
141 according to early or late onset and clinical severity. Preeclampsia in the present study
142 includes any of these.

143 **Other variables**

144 We adjusted for other variables known to be associated with the disease outcome; maternal
145 age, smoking during pregnancy, maternal education, body mass index (BMI), maternal height,
146 total energy intake (kcal), hypertension prior to pregnancy and exercise during pregnancy.
147 Maternal age at time of delivery was obtained from MBRN and was grouped into four
148 categories (<25, 25-29,9, 30-34,9, 35+), smoking during pregnancy into three categories (non-
149 smokers, occasional smokers and daily-smokers), exercise into four categories(no exercise,
150 less than once a week, 1-2 times weekly, 3 times weekly or more), education into four
151 categories (<12, 12, 13-16, 17+), maternal body mass index (BMI) was categorized according
152 to the WHO cut-off points for adults, and maternal height was grouped according to quartiles.
153 Hypertension prior to pregnancy was treated as a dichotomous variable. Race was not
154 included as a relevant confounder because 99% of the participants in MoBa were of
155 Caucasian ethnicity (Magnus *et al.*, 2006).

156 **Statistical methods**

157 We examined the differences in the dietary intake between the women who developed
158 preeclampsia and those who did not developed preeclampsia by using independent samples T-
159 tests. For skewed intake variables the non-parametric test (Mann-Whitney) resulted in
160 comparable p-values. We used multiple logistic regression to evaluate if the risk of
161 preeclampsia was associated with dietary variables when the model was adjusted for known
162 confounders. The confounding variables included in the adjusted models were; total caloric
163 intake, BMI, education, smoking, height, hypertension prior to pregnancy, exercise and age.
164 Dietary variables were examined in the logistic model if intake differed between women with
165 or without preeclampsia with a p-value <0.1 in bivariate analyses, and in Table 3 we present
166 those with p-trend values < 0.2. The logistic regression models give the odds for developing
167 preeclampsia for a group relative to a reference category. We reported odds ratios with 95%

168 confidence intervals. The significant level was set at $p < 0.05$. The analyses were performed
169 using SPSS 17 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA)

170 **Results**

171 Among 33,549 nulliparous women, 1794 women (5.3%) developed preeclampsia and 31,755
172 women (94.7%) did not developed preeclampsia. Intakes of added sugar and mono- and
173 disaccharides are presented according to the maternal characteristics in Table 1.

174 Intake of mono- and disaccharides decreased with increasing age, BMI, and education and
175 was lower in non-smokers and in regular exercisers. Intake of added sugar was high in the
176 youngest age category (<25 years) and lowest in the oldest age category (>35 years). High
177 intake of added sugar was seen in the low education group (<12 years) and low intake in the
178 group with high education (17+ years). Women who reported being daily smokers had the
179 highest intake of both added sugar and mono-disaccharides. High intakes of added sugar and
180 mono- and disaccharides were also seen in women with hypertension prior to pregnancy and
181 in women who reported no exercise. The estimated intake of added sugar and of mono- and
182 disaccharides increased with increasing caloric intake (Table 1).

183
184 In the crude analysis we observed that higher intake of added sugar was seen in women who
185 developed preeclampsia than in the healthy women, while the intakes of total energy and of
186 mono and disaccharides were did not differ between the groups (Table 2). Higher intakes of
187 several food items were found in women who developed preeclampsia: white bread, sugar-
188 sweetened carbonated drinks, sugar-sweetened non-carbonated drinks, pizza/taco, boiled
189 potatoes and French fries ($p < 0.05$ for all). Lower intakes of many items were also observed in
190 preeclamptic women: honey, jam, high grain cereals, sugar/honey in tea and coffee, fresh
191 fruits, dried fruit and probiotic milk/yoghurt (Table 2).

192

193 The results from the adjusted regression analyses are shown in Table 3. We did not observe
194 increased risk of preeclampsia in women ranked in the highest categories of added sugar.
195 However, having a high intake of either carbonated or non-carbonated sugar-sweetened drinks
196 was associated with significantly increased risk of preeclampsia. The same was seen for high
197 intake of pizza/taco, white bread and French fries, whereas any intake of Corn flakes was
198 associated with increased risk (Table 3). Food groups with a high content of natural sugars,
199 such as fresh fruit and dried fruit, were inversely associated with risk of preeclampsia. This
200 was also seen for high intake of high grain breakfast cereals and any intake of honey on bread
201 (Table 3). Finally, we also examined the odds ratio for more extreme intake categories of
202 sweet drinks. Intakes were categorised into no intake, less than 500ml, 500-1000 ml and
203 1000+ ml daily. The odds ratio for consuming at least 1000 ml daily (4 glasses) of non-
204 carbonated soft drink was twice as high as for no intake (OR: 2.10, 95% CI: 1.26, 3.50).

205 **Discussion**

206 In this study we investigated the relationship between dietary sugar and different food items
207 and the risk of developing preeclampsia. No independent associations were observed for
208 added sugar, mono- and disaccharides, total energy and several food items with high content
209 of added or natural sugars. However, high intakes of sugar sweetened carbonated and non-
210 carbonated drinks, refined bread, corn flakes and French fries were associated with higher
211 risk, whereas high intakes of fresh fruit, dried fruit and high grain cereals were associated
212 with lower risk of preeclampsia.

213

214 Our working hypothesis was that consumption of food items with high content of simple
215 carbohydrates was associated with increased risk of preeclampsia. We did not observe any
216 independent association for the total estimated intake of added sugar or of mono- and
217 disaccharides. The hypothesis was confirmed for high intake of some food items with high

218 sugar or refined carbohydrate content, but not for foods with high content of naturally
219 occurring simple carbohydrates. Our results indicate a differential influence of naturally
220 occurring and industrially added sugars. A possible explanation could be that foods with high
221 content of natural sugars also have high content of dietary fiber. This is certainly true for
222 dried fruit. Several of the food items associated with increased risk in the present study are
223 not known to have high content of simple carbohydrates (for example French fries, and
224 pizza/taco), but rather to have high content of starch and low content of dietary fiber.

225
226 The results of the present study resemble those of other studies that have used case-control or
227 cohort design. In a case-control study with 172 preeclamptic and 339 normotensive controls,
228 Frederick (2005) demonstrated that a diet rich in magnesium, potassium and total fibre was
229 associated with reduced risk of preeclampsia (Frederick *et al.*, 2005). Intakes of items like
230 fruit, vegetables and dark bread were each associated with lower risk of preeclampsia. Similar
231 results were reported by Qiu *et al.* in a study prospective study of maternal dietary fiber intake
232 in early pregnancy and subsequent preeclampsia risk (Qiu *et al.*, 2008). Clausen *et al.* found
233 increased risk of preeclampsia in women with high intakes of sugar, energy and
234 polyunsaturated fatty acids (Clausen *et al.*, 2001). High intake of sugar-containing soft drinks
235 was also associated with increased risk, while no association was observed for intake of items
236 like fruits, vegetables, fish and meat. In a previous study from MoBa we examined overall
237 dietary patterns and risk of preeclampsia (Brantsæter *et al.*, 2009b). The results showed lower
238 risk of preeclampsia in women adhering to a dietary pattern characterised by vegetables, plant
239 foods and vegetable oils and higher risk in women adhering to a pattern characterised by high
240 consumption of processed meat products, salty snacks and sweet drinks.

241

242 In spite of the independent associations between food items and preeclampsia observed in the
243 present study it is not possible to establish any causal implications. However, the results
244 support the current dietary advice to include more vegetables and plant based foods and
245 reduce intake of sugar and refined carbohydrates (WHO, 2003). Preeclampsia includes many
246 pathophysiological mechanisms similar to atherosclerosis and type II diabetes including
247 oxidative stress, insulin resistance, endothelial dysfunction and inflammation (Borzychowski
248 *et al.*, 2006; Clausen, 2002; Dusse *et al.*, 2010). In non-pregnant populations, dietary
249 modification has been shown to beneficially influence markers of inflammation and
250 endothelial dysfunction (Nettleton *et al.*, 2006; O'Keefe *et al.*, 2008; Sofi *et al.*, 2008). It has
251 been suggested that the mechanisms for a biological effect of dietary factors on preeclampsia
252 development are mediated through endothelial, vascular and inflammatory responses (Xu *et*
253 *al.*, 2009).

254

255 The current study has both strengths and limitations. A major strength is the large sample of
256 women from all of Norway, representing a large diversity with regard to dietary habits, food
257 intake, age, and sociodemographic variables. Furthermore, information about dietary habits
258 was obtained prior to disease onset, which reduces the likelihood of misreporting as a
259 consequence of the disease in preeclamptic women. It is not possible to obtain a 'true' or
260 correct picture of the total food intake using a self-reported method such as a food frequency
261 questionnaire. Alternative methods such as prospective food records or repeated dietary
262 recalls/interviews are more expensive and time-consuming than the use of FFQ, but are also
263 prone to various errors. Misreporting is a serious error in all dietary assessment methods
264 (Westterterp and Goris, 2002). Drewnowski (2001) argue that in spite of misreporting, food
265 frequency questionnaires are useful because they portray the participant's attitude to diet
266 rather than their food intake. In other words, the participants report the type of food they like

267 to eat or dislike. This may be affected by sex, diet, age, and personal opinions about health-
268 related issues (Drewnowski, 2001). The Food-frequency questionnaire used in the present
269 study has been validated and found to be a useful tool for ranking pregnant women according
270 to their reported intake of food, energy and nutrients (Brantsæter *et al.*, 2008). It has been
271 shown that food items perceived as ‘unhealthy’ are underreported to a larger degree than food
272 perceived as ‘healthy’ (Olafsdottir *et al.*, 2006). This is especially relevant for this study of
273 sugar and sugar rich foods, and may explain why no clear association between added sugar
274 and preeclampsia was seen in the adjusted model.

275
276 In conclusion, the results of the current study suggest a differential influence of foods with a
277 high content of added sugar and foods with naturally occurring sugars on the risk of
278 preeclampsia. The findings support the overall dietary advice to include fruit and unrefined
279 grain products, and to reduce the intake of sweet drinks during pregnancy. During pregnancy
280 women may be more motivated to receive dietary advice, and this may be beneficial for both
281 mothers and children according to the life-cycle perspective.

282

283 **Acknowledgements**

284 The authors gratefully acknowledge the financial support provided by the Norwegian
285 University of Life Sciences and Sandviks forskningsstipend. The authors declare no conflict
286 of interest. **Author contributions:** IB, GAa and ALB planned the study and carried out the
287 statistical analyses; MH estimated all dietary intakes, NH and HMM contributed to the
288 interpretation of the results. IB drafted the manuscript. All authors took part in the preparation
289 of the final manuscript.

References

- Aston LM, Gambell JM, Lee DM, Bryant SP, Jebb SA. Determination of the glycaemic index of various staple carbohydrate-rich foods in the UK diet. *Eur J Clin Nutr* 2008; **62**: 279-285.
- Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CW. Inflammation and pre-eclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; **11**: 309-316.
- Brantsæter AL, Haugen M, Alexander J, Meltzer HM. Validity of a new food frequency questionnaire for pregnant women in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Matern Child Nutr* 2008; **4**: 28-43.
- Brantsæter AL, Haugen M, Julshamn K, Alexander J, Meltzer HM. Evaluation of urinary iodine excretion as a biomarker for intake of milk and dairy products in pregnant women in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Eur J Clin Nutr* 2009a; **63**: 347-354.
- Brantsæter AL, Haugen M, Rasmussen SE, Alexander J, Samuelsen SO, Meltzer HM. Urine flavonoids and plasma carotenoids in the validation of fruit, vegetable and tea intake during pregnancy in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Public Health Nutr* 2007; **10**: 838-847.
- Brantsæter AL, Haugen M, Samuelsen SO, Torjusen H, Trogstad L, Alexander J *et al*. A dietary pattern characterized by high intake of vegetables, fruits, and vegetable oils is associated with reduced risk of preeclampsia in nulliparous pregnant Norwegian women. *J Nutr* 2009b; **139**: 1162-1168.
- Clausen T. Maternal and placental factors and risk of preeclampsia: A prospective study of dietary, lipid, hormonal and inflammatory factors (Thesis). *Thesis* 2002.
- Clausen T, Slott M, Solvoll K, Drevon CA, Vollset SE, Henriksen T. High intake of energy, sucrose, and polyunsaturated fatty acids is associated with increased risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; **185**: 451-458.
- Drewnowski A. Diet image: a new perspective on the food-frequency questionnaire. *Nutr Rev* 2001; **59**: 370-372.

- Dusse LM, Rios DR, Pinheiro MB, Cooper AJ, Lwaleed BA. Pre-eclampsia: Relationship between coagulation, fibrinolysis and inflammation. *Clin Chim Acta* 2010.
- Frederick IO, Williams MA, Dashow E, Kestin M, Zhang C, Leisenring WM. Dietary fiber, potassium, magnesium and calcium in relation to the risk of preeclampsia. *J Reprod Med* 2005; **50**: 332-344.
- Irgens LM. The Medical Birth Registry of Norway. Epidemiological research and surveillance throughout 30 years. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; **79**: 435-439.
- Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA* 2002; **287**: 3183-3186.
- Magnus P, Irgens LM, Haug K, Nystad W, Skjaerven R, Stoltenberg C. Cohort profile: The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Epidemiol* 2006; **35**: 1146-1150.
- Meltzer HM, Brantsæter AL, Ydersbond TA, Alexander J, Haugen M. Methodological challenges when monitoring the diet of pregnant women in a large study: experiences from the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Matern Child Nutr* 2008; **4**: 14-27.
- Nettleton JA, Steffen LM, Mayer-Davis EJ, Jenny NS, Jiang R, Herrington DM *et al.* Dietary patterns are associated with biochemical markers of inflammation and endothelial activation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr* 2006; **83**: 1369-1379.
- Nilsen RM, Vollset SE, Gjessing HK, Skjaerven R, Melve KK, Schreuder P *et al.* Self-selection and bias in a large prospective pregnancy cohort in Norway. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009; **23**: 597-608.
- Norwegian Food Safety Authority, Norwegian Directorate of Health, Department of Nutrition - University of Oslo. Matvaretabellen [The Norwegian Food Composition Table], Available online at www.matportalen.no/Matvaretabellen: Oslo, 2006.

- O'Keefe JH, Gheewala NM, O'Keefe JO. Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**: 249-255.
- Olafsdottir AS, Thorsdottir I, Gunnarsdottir I, Thorgeirsdottir H, Steingrimsdottir L. Comparison of women's diet assessed by FFQs and 24-hour recalls with and without underreporters: associations with biomarkers. *Ann Nutr Metab* 2006; **50**: 450-460.
- Qiu C, Coughlin KB, Frederick IO, Sorensen TK, Williams MA. Dietary fiber intake in early pregnancy and risk of subsequent preeclampsia. *Am J Hypertens* 2008; **21**: 903-909.
- Redman CW, Sargent IL. Immunology of pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2010; **63**: 534-543.
- Roberts JM, Balk JL, Bodnar LM, Belizan JM, Bergel E, Martinez A. Nutrient involvement in preeclampsia. *J Nutr* 2003; **133**: 1684S-1692S.
- Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD004227.
- Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008; **337**: a1344.
- The Norwegian Society of Obstetrics and Gynecology. Retningslinjer for svangerskapsomsorgen 2005 [Clinical Guidelines in Obstetrics], Available online at: www.legeforeningen.no/id/78144.0 (accessed October 2010): Oslo, Norway.
- Westerterp KR, Goris AH. Validity of the assessment of dietary intake: problems of misreporting. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; **5**: 489-493.
- WHO. Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation, World Health Organization: Geneva, 2003.
- Xu H, Shatenstein B, Luo ZC, Wei S, Fraser W. Role of nutrition in the risk of preeclampsia. *Nutr Rev* 2009; **67**: 639-657.

Table 1. Dietary intake of added sugar and of mono- and disaccharides according to maternal characteristics in 33,549 nulliparous women in the Norwegian Mother and Child Cohort Study, 2002-2008

			Added sugar, g/d	Mono- and disaccharides, g/d [§]
	N	%	Mean (SD)	Mean (SD)
All	33,549	100	62.0 (39.0)	152 (62.3)
Maternal age in years				
< 25	6198	18.5	74.4 (50.9)	165.1 (76.0)
25 – 29	17176	51.2	61.1 (36.3)	150.6 (59.4)
30 – 34	8131	24.2	56.8 (33.4)	146.7 (56.6)
35+	2044	6.1	52.6 (31.1)	141.7 (54.4)
p-value [†]			0.001	0.001
Maternal education, years				
< 12 yr	5829	17.4	72.9 (51.3)	164.1 (76.2)
12 yr	3708	11.1	67.7 (45.0)	156.2 (69.4)
13 – 16 yr	14348	42.8	59.9 (34.9)	148.5 (57.7)
17+ yr	8930	26.6	55.8 (30.4)	147.2 (54.1)
other/ missing data	734	2.2	62.2 (40.8)	153.0 (66.3)
p-value [†]			0.001	0.001
Pre-pregnancy BMI, kg/m ²				
<18.5	1104	3.3	74.2 (48.2)	169.4 (73.0)
18.5 – 24.9	22233	66.3	61.7 (37.7)	152.5 (61.1)
25 – 29.9	6651	19.8	61.3 (39.3)	148.9 (62.7)
30 – 34.9	2060	6.1	59.9 (42.7)	144.5 (64.1)
35+	750	2.2	59.2 (39.2)	144.6 (60.4)
missing data	751	2.2	66.1 (44.1)	157.6 (67.3)
p-value [†]			0.055	0.001
Maternal height, m				
< 1.65	9056	27.0	62.7 (40.8)	151.5 (64.6)
1.65 – 1.68	8451	25.2	61.5 (38.8)	150.2 (61.9)
1.69 – 1.72	7890	23.5	61.4 (37.9)	151.7 (61.2)
> 1.73	7843	23.4	62.0 (37.8)	153.7 (60.6)
missing data	309	0.9	67.0 (46.1)	161.5 (68.8)
p-value [†]			0.024	0.001
Smoking in pregnancy				
No	30755	91.7	60.3 (36.8)	150.4 (60.6)
Occasional	969	2.9	76.3 (50.8)	164.2 (73.3)
Daily	1586	4.7	84.0 (57.6)	169.4 (79.0)
missing data	239	0.7	67.9 (48.3)	161.4 (73.9)
p-value [†]			0.001	0.001

Hypertension prior to pregnancy				
No	33232	99.1	62.0 (38.9)	151.8 (62.2)
Yes	317	0.9	64.5 (45.2)	155.1 (65.1)
p-value [†]			0.251	0.350
Exercise during pregnancy				
No exercise	4063	12.1	67.0 (46.5)	150.1 (67.8)
< weekly)	5802	17.3	63.8 (40.3)	148.3 (62.6)
1–2 times/week	10050	30.0	61.6 (37.5)	150.7 (60.5)
3+ times/week	11291	33.7	59.1 (35.3)	154.4 (59.5)
missing data	2343	7.0	64.0 (43.6)	155.7 (71.1)
p-value			0.001	0.001
Total energy intake				
Quartile 1	8387	25	37.4 (18.5)	99.0 (27.6)
Quartile 2	8387	25	50.3 (23.3)	129.4 (30.8)
Quartile 3	8388	25	63.6 (28.0)	157.8 (36.4)
Quartile 4	8387	25	96.6 (49.8)	221.1 (66.0)
p-value [†]			0.001	0.001

[§]Mono and disaccharides include added sugar

[†]P-value for trend across ordered categories using linear regression (missing data not included)

Table 2. Mean (SD) intake of nutrients and food items/food groups according to preeclampsia in 33,549 nulliparous women in the Norwegian Mother and Child Cohort Study, 2002-2008.

	Preeclampsia Yes 1794 (5.3%)	Preeclampsia No 31755 (94.7%)	
	Mean (SD) [§]	Mean ± SD [§]	p-value [†]
Nutrient intakes			
Total energy intake, kcal/d	2289 (619)	2279 (620)	0.502
Added sugar, g/d	64.2 (42.4)	61.9 (38.8)	0.025
Mono- and disaccharides, g/d	151.9 (63.8)	151.8 (62.2)	0.941
Energy % from added sugar	11.4 (5.6)	11.1 (5.2)	0.019
Food intakes, g/d			
Sugar sweetened soft drinks, carbonated	100 (229)	84 (189)	0.002
Sugar-sweetened non-carbonated drinks, fruit syrup	72 (168)	60 (144)	0.005
Sugar/honey on porridge and in tea and coffee	1.0 (2.2)	1.2 (2.7)	0.001
Jam	7.8 (12)	8.5 (13)	0.019
Honey as bread spread	0.2 (1.1)	0.3 (1.6)	0.001
Fruits traditional; apples, oranges, bananas, grapes, peaches, grapefruits, plums	234 (179)	247 (178)	0.003
Fruits exotic; papaya, kiwi, mango, melon	19 (40)	19 (38)	0.566
Dried fruits: apricots, raisins, prunes, figs, dates	2.4 (6.4)	3.3 (8.7)	0.001
Berries; blueberries, strawberries, raspberries	16 (41)	16 (40)	0.846
Pizza and taco	22 (12)	21 (11)	0.001
Potatoes; boiled, baked, mashed and potato casserole	41 (30)	39 (28)	0.003

French fries, fried potatoes	8.6 (9.0)	7.7 (8.0)	0.001
Brown whey cheese	5.9 (10)	6.4 (10)	0.075
Nut spread	0.23 (1.1)	2.8 (8.0)	0.099
Full- Fat milk	41 (108)	412 (117)	0.659
Low-Fat milk	302 (336)	298 (316)	0.126
Yoghurt, full-fat and low- fat	71.0 (112)	72.2 (103)	0.678
Probiotic milk and/or yoghurt	29 (82)	35 (91)	0.002
Other milk; soy, rice or oat milk	1.4 (28)	2.5 (32)	0.125
Dairy desserts	21 (20)	20 (20)	0.245
Rice porridge	6.8 (8.5)	6.5 (8.5)	0.097
High grain cereals, oat flakes, oat flake porridge	22 (36)	27 (43)	0.001
Corn flakes	2.3 (7.5)	2.0 (6.3)	0.072
Fruit juices	180 (190)	179 (194)	0.862
Vegetable juice	1.2 (11)	1.5 (16)	0.308
Spaghetti, pasta	23 (19)	22 (18)	0.688
Rice, millet, couscous	27 (25)	27(25)	0.839
Ketchup	1.7 (2.0)	1.6 (1.9)	0.150
Mustard	0.7 (1.0)	0.7 (1.1)	0.314
White bread, low fibre bread, baguettes, ciabatta	113 (102)	106 (98)	0.004
Buns	5.2 (8.3)	5.3 (7.8)	0.657
Waffles	9.7 (8.7)	9.4 (8.8)	0.159
Cake	7.9 (7.4)	8.2 (8.6)	0.219
Sweet biscuits	2.6 (5.6)	2.8(6.0)	0.114
Chocolate	18 (19)	18 (18)	0.807
Caramel sweets	26 (30)	26 (30)	0.814
Marzipan	1.4 (4.0)	1.2 (3.3)	0.088

† Independent sample T-test

Table 3. Associations between added sugar and food intakes and preeclampsia in 33,549 nulliparous women in the Norwegian Mother and Child Cohort Study, 2002-2008.

	Total n (%)	Intake range, g/d	Preeclampsia n (%)	OR [†] (95% CI)	P value
Added sugar	8387 (25)	<35	480 (5.7)	1.0	0.012
	8387 (25)	35–52	402 (4.8)	0.86 (0.74, 0.98)	
	8388 (25)	52–77	414 (4.9)	0.89 (0.77, 1.03)	
	8387 (25)	77+	498 (5.9)	1.05 (0.89, 1.24)	
White bread	8825 (26)	<12	409 (4.6)	1.0	0.013
	7293 (22)	12–85	427 (5.9)	1.25 (1.08, 1.44)	
	9596 (29)	85–165	500 (5.2)	1.08 (0.94, 1.24)	
	7835 (23)	165+	458 (5.8)	1.17 (1.01, 1.36)	
Corn flakes	24230 (72)	No intake	1235 (5.1)	1.0	0.032
	9319 (28)	1–100	559 (6.0)	1.12 (1.01, 1.25)	
Sugar-sweetened carbonated drinks	7385 (22)	No intake	382 (5.2)	1.0	0.075
	9045 (27)	8–30 ml	444 (4.9)	1.00 (0.87, 1.15)	
	7505 (22)	30–70 ml	373 (5.0)	0.99 (0.85, 1.15)	
	9614 (29)	70+ ml	595 (6.2)	1.15 (1.00, 1.32)	
Sugar-sweetened non-carbonated drinks	8967 (27)	No intake	453 (5.1)	1.0	0.176
	7908 (24)	2–15 ml	411 (5.2)	1.07 (0.93, 1.23)	
	8867 (26)	15–40 ml	475 (5.4)	1.09 (0.95, 1.24)	
	7807 (23)	40+ ml	455 (5.8)	1.17 (1.02, 1.34)	
Sugar-sweetened non-carbonated drinks, fruit syrup	8967 (27)	No intake	543 (5.1)	1.0	0.012
	23770 (71)	2.6–500 ml	1248 (5.4)	1.10 (0.98, 1.23)	
	646 (2)	500–1000 ml	45 (7.0)	1.35 (0.97, 1.87)	
	166 (0.5)	1000+ ml	18 (10.8)	2.10 (1.26, 3.50)	
French fries, fried potatoes	6505 (19)	No intake	299 (4.6)	1.0	0.104
	10137 (30)	0.1–4.0	500 (4.9)	1.04 (0.90, 1.21)	
	11715 (35)	4.0–10	671 (5.7)	1.15 (1.00, 1.33)	
	5192 (16)	10+	324 (6.2)	1.18 (1.00, 1.39)	
Pizza and taco	8330 (25)	<13.3	399 (4.8)	1.0	0.012
	8418 (25)	13.3–19.2	427 (5.1)	1.09 (0.95, 1.26)	
	8403 (25)	19.2–26.2	487 (5.8)	1.24 (1.08, 1.43)	
	8398 (25)	26.2+	481 (5.7)	1.19 (1.03, 1.36)	
High grain cereals	9572 (29)	No intake	577 (6.0)	1.0	0.116
	7272 (22)	0.001–11.2	386 (5.3)	0.93 (0.82, 1.07)	
	8498 (25)	11.8–35.0	466 (5.5)	0.99 (0.87, 1.13)	
	8207 (25)	35.0+	365 (4.4)	0.86 (0.74, 0.98)	
Honey as bread spread	26988 (80)	No intake	1490 (5.5)	1.0	0.095
	6561 (20)	0.01–50.0	304 (4.6)	0.90 (0.79, 1.02)	

Probiotic milk and yoghurt	20198 (60)	No intake	1157 (5.7)	1.0	0.074
	13351 (40)	6.6 ml–2000ml	637 (4.8)	0.91 (0.82, 1.01)	
Fruits, traditional [§]	8426 (25)	<120	515 (6.1)	1.0	0.013
	8384 (25)	120–205	443 (5.3)	0.90 (0.79, 1.03)	
	8364 (25)	205–330	439 (5.2)	0.91 (0.79, 1.04)	
	8375 (25)	330+	398 (4.7)	0.79 (0.68, 0.91)	
Dried fruits ^{§§}	13780 (41)	No intake	855 (6.2)	1.0	0.002
	6089 (18)	0.7–1.5	316 (5.2)	0.88 (0.77, 1.00)	
	7092 (21)	1.6–3.9	343 (4.8)	0.84 (0.73, 0.95)	
	6588 (20)	4.0+	280 (4.3)	0.78 (0.67, 0.90)	

[†] Adjusted for maternal age at delivery, education, prepregnant BMI, maternal height, smoking during pregnancy, hypertension prior to pregnancy, exercise in pregnancy and total energy intake.

[§] Fruits, traditional: apples, oranges, bananas, grapes, peaches, grapefruits, plums

^{§§} Dried fruits: apricots, raisins, prunes, figs, dates