



MAMMAS MAT

Betydningen av regelmessig inntak av torsk i svangerskapet for jodstatus, mors mentale helse og barnets utvikling

Maria Wik Markhus og Marian Kjellevold

Tittel:

Betydningen av regelmessig inntak av torsk i svangerskapet for jodstatus, mors mentale helse og barnets utvikling

Undertittel:

Mammas Mat

Rapport:

FHF sluttrapportering

Nr.-År:

1-2020

Dato:

01.09.2020

Distribusjon: Åpen**Prosjektnr.:**

15248

Program:

Trygg og Sunn Sjømat

Forskningsgruppe:

Sjømat og Ernæring

Antall sider totalt:

41

Forfattere:

Maria Wik Markhus og Marian Kjellevold

Kontaktperson:

Maria Wik Markhus

Godkjent av:

Livar Frøyland



Innhold

1	Sammendrag (NO) – Summary (EN)	4
1.1	Arbeidspakke 1	4
1.2	Arbeidspakke 2 og 3	4
1.3	Work Package 1	5
1.4	Work Package 2 og 3	5
2	Innledning	7
2.1	Faglig bakgrunn for at prosjektet ble igangsatt	7
2.2	Prosjektets omfang	7
2.3	Prosjektorganisering	9
2.3.1	Prosjektgruppen	9
2.3.2	Referansegruppen.....	10
2.3.3	Andre	10
3	Problemstilling og formål	11
3.1	Prosjektets effektmål	11
3.1.1	Arbeidspakke 1	11
3.1.2	Arbeidspakke 2 og 3.....	12
3.2	Redegjøre for prosjektets resultatmål.....	13
4	Prosjektgjennomføring	14
4.1	Beskrivelse av metodikk og gjennomføring Arbeidspakke 1	14
4.2	Beskrivelse av metodikk og gjennomføring Arbeidspakke 2 og 3	17
5	Oppnådde resultater, diskusjon og konklusjon	22
5.1	Resultater, diskusjon og konklusjon – Arbeidspakke 1	22
5.1.1	Resultater	22
5.1.2	Diskusjon.....	23
5.1.3	Konklusjon	23
5.2	Resultater, diskusjon og konklusjon – Arbeidspakke 2 og 3	24
5.2.1	Resultater	24
5.2.2	Diskusjon.....	28
5.2.3	Konklusjon	31
6	Hovedfunn	32
7	Leveranser	33
7.1	Vitenskapelige artikler	33
7.2	Master of Science (MSc) grader	34
7.3	Presentasjoner og postere på vitenskapelige konferanser/møter	35
7.4	Presentasjoner på nasjonale konferanser og faglige fora	36
7.5	Nyhetsbrev	36
7.6	Media	36
7.7	Annet.....	38
8	Referanser	39

I Sammendrag (NO) – Summary (EN)

I.1 Arbeidspakke 1

Jod er et sporelement som kreves for produksjon av thyreoideahormoner som er nødvendig for normal metabolisme, vekst og hjerneutvikling, spesielt i første trimester av svangerskapet. Melk, mager fisk og egg er de viktigste kildene til jod i det norske kostholdet, og det finnes ikke oppdaterte representative analysedata på jod i disse matvarene. Målet med denne studien var derfor å fremskaffe oppdaterte analyserte verdier av jodinnhold i seks fiskearter, 27 utvalgte norske melk- og meieriprodukter samt norske hønseegg.

Jodkonsentrasjonene i de ville fiskeartene varierte i stor grad. Jodkonsentrasjonen i kumelk varierte i mindre grad og i eggene i noen grad

Resultatene i denne studien avviker noe fra jodkonsentrasjoner oppgitt i den norske matvaretabellen. Dette avviket kan ha stor innvirkning på vurderingen av jodinntaket. Derfor er oppdatert kunnskap om variasjonen i jodnivå hos fisk, melk, meieriprodukter og hønseegg av stor betydning når man estimerer jodinntaket i befolkningen.

Disse dataene bidrar til bedre data på jod i sentrale matvarer og har blitt gjort tilgjengelig for den norske matsvaretabellen i tillegg til å være åpnet tilgjengelig i Sjømat-databasen på Havforskningsinstituttet. Dataene er også publisert i et internasjonalt fagfelleurdert tidsskrift.

I.2 Arbeidspakke 2 og 3

Mild til moderat jodmangel er fremdeles en utfordring i mange land, spesielt hos gravide. Observasjonsstudier antyder at mild til moderat jodmangel under graviditet er assosiert med svekket hjerneutviklingen hos barn. Det finnes ikke per i dag ikke randomisert kontrollerte intervensjonsstudier med mat for å øke jodstatus hos gravide. I denne studien har vi studert effekten av et økt inntak av torsk i graviditet på mors jodstatus, og hjerneutviklingen til spedbarn.

Gravide i Bergen ble rekruttert via Haukeland universitetssykehus og tilfeldig (1:1) inndelt i intervensjonsgruppe eller kontrollgruppe. Intervensjonsgruppen fikk utdelt 200 g torsk to ganger i uken i 16 uker (svangerskapsuke 20-36) mens kontrollgruppen fortsatte med sitt vanlige kosthold. Hovedutfallsmål var jodkonsentrasjon i urin (UIC) målt etter intervensjon. Det sekundære utfallsmålet var hjerneutviklingen av spedbarn vurdert med den kognitive-, språklige- og motoriske skalaene fra Bayley Scales of Infant and Toddler Developmental 3. utgave (Bayley-III) ved 11 måneders alder. Forsøket er registrert i ClinicalTrials.gov, NCT02610959 og godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk Vest med referansenummer 2015/879.

Mellom januar 2016 og fram til februar 2017 ble 137 kvinner rekruttert. UIC var høyere i intervensjonsgruppen (n=61) etter intervensjonen (median (IQR) 98 (64-145) µg / L), sammenlignet med kontroll (n=61) (median (IQR) 73 (52-120) µg) / L ($p=0,028$), også etter justering for baseline UIC ($p=0,048$). Spedbarn av mødre i intervensjonsgruppen hadde en gjennomsnittlig lavere kognitiv score på Bayley-III sammenlignet med kontrollgruppen, ($p=0,045$). Det var ingen gruppeforskjeller i Bayley-III på språk eller motorikk. Ingen bivirkninger ble rapportert.

Økt torskinntak i graviditeten forbedret jodstatusen til kvinner med mild til moderat jodmangel. En oppfølgingsstudie er nødvendig for å undersøke om forskjellen i det ene domene testet på hjerneutvikling vedvarer mellom kontroll- og intervensjonsgruppen. Flere studier er nødvendig for å kunne gi gode helseråd om jodernæring i svangerskapet.

1.3 Work Package 1

Iodine is a trace element required to produce thyroid hormones, essential for metabolism, growth and brain development, particularly in the first trimester of pregnancy. Milk, lean fish and eggs are the main dietary sources of iodine in the Norwegian diet. Thus, the aim of the present study was to provide updated analysed values of iodine concentration in six fish species, 27 selected Norwegian iodine-rich dairy foods and Norwegian hen's eggs.

The iodine concentrations in the wild fish species varied between 18 µg/100 g (Atlantic halibut) and 1210 µg/100 g (pollack). The iodine concentration of cow milk varied between 12 and 19 µg/100 g and the iodine concentration of the eggs varied between 23 and 43 µg/100 g.

The results in this study deviate somewhat from the current iodine concentrations in the Norwegian Food Composition Table. This deviation may have a large impact on the assessment of the iodine intake. Hence, updated knowledge about the variation in iodine level of fish, milk, dairy products and hen's egg are of great importance when estimating the iodine intake in the population.

These data will contribute substantially to future estimations of dietary iodine intake and will be made available for the public through the Norwegian Food Composition Table and Seafood-data at Institute of marine Research. The data are also published in a peer-reviewed international journal.

1.4 Work Package 2 og 3

Mild-to-moderate iodine deficiency is still present in many countries, particularly in pregnant women. Observational studies suggest that mild-to-moderate iodine deficiency during pregnancy is associated with impaired child neurodevelopment. Randomised controlled food

trials to increase iodine status are scarce. We assessed the impact of an increased intake of cod during pregnancy on maternal iodine status, and infant neurodevelopment.

In this randomised controlled trial, pregnant women in Bergen, Norway, recruited through Haukeland University Hospital, were randomly assigned (1:1) to an intervention of 200 g of cod twice a week for 16 weeks (gestational week 20-36) or to continue with their habitual diet (control group). Randomisation was done by lottery. Primary outcome was urinary iodine concentration (UIC) (spot samples from six consecutive days) measured post intervention. Secondary outcome was infant neurodevelopment assessed by the cognitive, language and motor scales of the Bayley Scales of Infant and Toddler Developmental 3rd edition (Bayley-III) at 11 months of age. The trial is registered in ClinicalTrials.gov, NCT02610959 and approved by the Regional Committee for Medical and Health Research Ethics West (2015/879)

Between Jan 2016 until Feb 2017, 137 women were recruited. UIC was higher in the intervention group (n=61) post intervention (median (IQR) 98 (64-145) $\mu\text{g/L}$), compared to control (n= 61) (median (IQR) 73 (52-120) $\mu\text{g/L}$) ($p= 0.028$), also after adjusting for baseline UIC ($p=0.048$). Infants of mothers in the intervention group had a lower cognitive composite score on the Bayley-III compared to the control group, ($p= 0.045$). There were no group differences in the Bayley III language- or motor composite scores. No adverse events were reported.

Increased cod intake during pregnancy improved the iodine status in women with mild-to-moderate iodine deficiency. A follow-up study is needed to investigate if the difference in cognitive scores persists between the control and intervention group. More studies are warranted to enable good health advice on iodine nutrition in pregnancy.

2 Innledning

2.1 Faglig bakgrunn for at prosjektet ble igangsatt

Den faglige bakgrunnen for at prosjektet ble igangsatt baserer seg på litteratur frem til og med 2014 og er beskrevet i dette avsnittet.

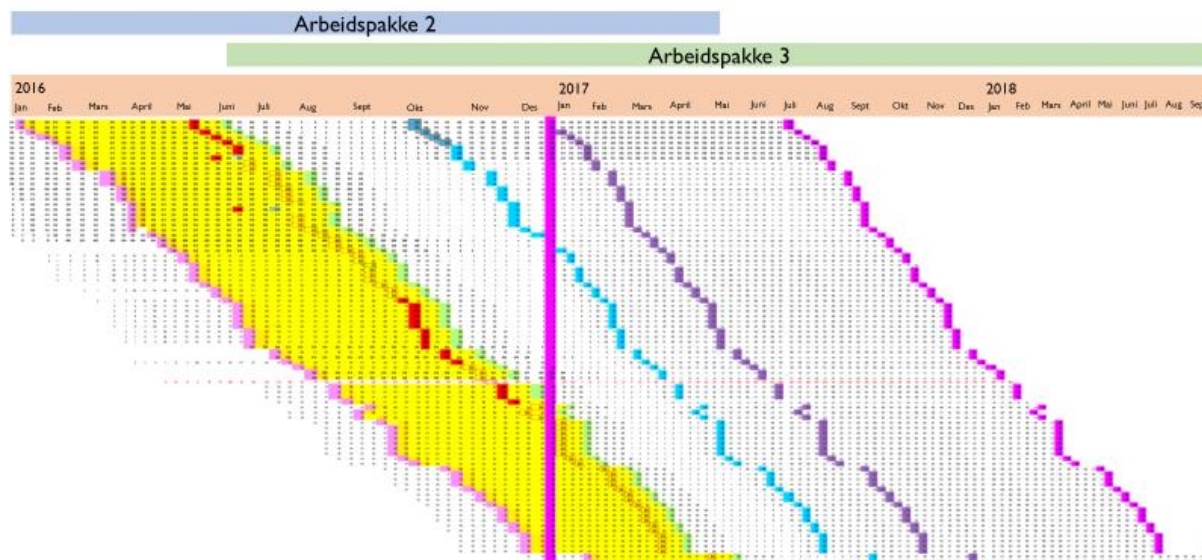
Verdens helseorganisasjon vurderer jodmangel som den viktigste faktoren til hjerneskade som kan forebygges [1]. Effekten av alvorlig mangel er veldokumentert, og spesielt gravide er en sårbar gruppe. Årsaken er at jod er en nøkkelkomponent i thyreoideahormonene som er kritisk for normal utvikling av hjerne og nervesystem under fosterutviklingen. Det finnes lite data på effekten av mild til moderat jodstatus hos mor på fosterutvikling. Resultater fra den norske mor- og barnundersøkelsen (n=ca. 62 000) viser at kun 22% av deltakerne hadde et jodinntak som tilfredsstillende anbefalingene fra WHO/UNICEF/ICCIDD [2]. Urinprøver fra et delutvalg (n=119) bekrefter mild til moderat jodstatus. Resultatene er i overensstemmelse med nyere data fra HI der man i to studier fulgte henholdsvis ca. 100 kvinner fra Fjell [3] og ca. 1000 gravide fra hele landet fra svangerskapet og henholdsvis 12 og 18 måneder etter fødsel. Melkeprodukter trekkes fram som den viktigste jodkilden for deltakerne i den norske mor- og barnundersøkelsen [2]. Det er imidlertid mager fisk som har de høyeste jodnivåene [4]. Det er anbefalt at man skal spise 2-3 middagsmåltider med sjømat ukentlig, men nasjonale data viser at inntaket er lavere enn anbefalt [5-7]. Det finnes få studier som har studert effekten av mild til moderat jodstatus på barns utvikling. I en stor observasjonsstudie fra Storbritania ble det imidlertid funnet en negativ sammenheng mellom lav jodstatus hos mor i graviditet og ulike utviklingsmål (inkludert IQ) hos barna ved 8-9-årsalderen [8]. I en tidligere publikasjon fra samme populasjon fant forskerne tilsvarende konklusjon når de så på sammenhengen mellom mors sjømatinntak i graviditeten og barnas utvikling. I denne artikkelen ble den positive effekten av sjømat forklart av de langkjedede omega-3 fettsyrene eikosapentaensyre (EPA) og dokosaheksaensyre (DHA) [9]. Denne siste publikasjonen kan tyde på at effekten av et tilstrekkelig sjømatinntak i graviditeten er kompleks og at også de høye jodnivåene i sjømat kan ha betydning. Mager fisk er en unik jodkilde, og det finnes ikke per i dag spiseforsøk som har studert sammenhengen mellom inntak av mager fisk, jodstatus og spedbarns utvikling. Basert på denne kunnskapen, er det behov for en intervensjonsstudie der gravide spiser jodrik fisk som torsk regelmessig over en lengre periode, og der barna følges opp over tid.

2.2 Prosjektets omfang

For gjennomføring av arbeidspakke I (API) benyttet vi oss av allerede innsamlede fiskeprøver på ulike arter som tidligere hadde vært analysert for fremmedstoff i [overvåkingsprogrammene til Havforskningsinstituttet](#). Det ble lagt vekt på å måle jodnivåene i de viktigste kommersielle hvitfiskene; torsk, sei og hyse. I tillegg ble kveite og hermetisert tunfisk analysert. Posisjon for prøvetaking, fiskens lengde og vekt ble også registrert. For å kunne beregne jodinntaket til

deltakerne i arbeidspakke 2 (AP2) ble det også samlet inn og analysert melk og melkeprodukter, samt egg, da dette er de viktigste kildene til jod i kostholdet i Norge. Produktene ble samlet inn etter Mattilsynets metode for innsamling til Matvaretabellen. Det ble i tillegg samlet inn prøver på tre ulike tidspunkt gjennom året for å ta høyde for sesongvariasjon. Tre ulike batcher à tre produkter pr. produkt ble anskaffet av personell på Havforskningsinstituttet (HI). Alle prøvene ble analysert for jod på induktivt koblet plasma-massespektrofotometri (ICP-MS). Dette instrumentet har høy sensitivitet og metoden er akkreditert for prøvematrixene.

Gjennomføringen av AP2 og Arbeidspakke 3 (AP3) var omfattende. Studien startet i januar 2016 og datainnsamlingen var ferdig gjennomført i september 2018. Rekruttering av deltagere foregikk fra januar 2016 til februar 2017. Figur 1 viser en tidsriktig oversikt over kontroller og datainnsamling for hver enkelt deltaker. I tillegg til planlegging av selve studien, tillaging av studietilpassede spørreskjema og protokoller for datainnsamling, dialog med Kvinneklubben på Haukeland Universitetssykehus i Bergen hvor deltagerne ble rekruttert, informasjon til og innhenting av samtykke fra deltagerne, og logistikken rundt utlevering av fisk, krevde gjennomføringen en omfattende logistikk for de fire individuelle kontrollene for datainnsamling (kostintervju og prøvetaking av biomarkører (blod, hår urin og morsmelk)), i tillegg til det siste individuelle møte med barn og en forelder for testing av barnets hjerneutvikling som ble gjennomført i et avansert laboratorium på [Regionalt kunnskapssenter for barn og unge - NORCE](#) (NORCE). Se Figur 7, avsnitt 4.2, for oversikt over innsamlede data på de ulike tidspunktene. To forskere (Lisa Kolden Midtbø og Ive Nerhus) gjennomførte de fleste individuelle kontrollene, og alle prosjektmedarbeiderne fra HI deltok ved behov (Lisbeth Dahl, Marian Kjellevold og Maria Wik Markhus). De to samme forskerne (Lisa Kolden Midtbø og Ive Nerhus) ble også opplært og kvalitetssikret av de to psykologene i prosjektet (Ingrid Kvestad og Mari Hysing) til å gjennomføre testing av barnets hjerneutvikling. Blodprøver ved de to første kontrollene ble gjennomført på et spesialtilpasset rom på HI, hovedsakelig av teknisk ansvarlig for prosjektet ved HI, [Elisabeth R. Ødegård](#), prosjektleder [Maria Wik Markhus](#) var behjelpelig ved behov. Begge er autorisert *offentlig godkjent bioingeniør*. For blodprøvetaking av barna ble det inngått kontrakt med Sykehuset Betanien i Bergen med kompetanse på blodprøvetaking av barn. Prosjektleder som også innehar denne kompetanse etter erfaring fra åtte års ansenitet på laboratoriet for medisinsk biokjemi og farmakologi (MBF) - Barne- og ungdomsklinikken ved Haukeland Universitetssykehus, tok også prøver av barna ved særskilt vanskelige situasjoner og/eller ved behov. Alle prøver ble behandlet og oppbevart på HI til de ble analysert. For å redusere dag-til-dag (analytisk) variasjon på analyseinstrument ble prøver fra de to første møtene analysert samtidig. Det samme ble gjort med prøvene fra tredje og fjerde møte. Det tok derfor tid før alle prøvene var ferdig analysert.



Figur 1 Tidsriktig oversikten over kontroller og datainnsamling til hver enkelt deltager. Hver vertikal linje representerer en deltager. Det gule feltet representerer intervensjonsperioden (svangerskapsuke 19 til 36). Det lyseblå, mørkelilla og lyselilla diagonale feltet representerer henholdsvis 3-, 6, og 11 mnd. kontroll. Lilla vertikalt felt markerer av praktiske årsaker juleferie.

2.3 Prosjektorganisering

HI har vært ansvarlig for prosjektet og samarbeidet med NORCE. HI hadde erfaring fra en rekke intervensjonsforsøk og hadde også vært ansvarlig for ernæringsdelen av to befolkningsstudier på målgruppen gravide og spedbarn. Flere av disse tidligere gjennomførte prosjektene var også i samarbeid med NORCE. HI har hatt ansvar for 'ernæringsdelen', mens NORCE har hatt ansvar for å velge ut relevante, validerte tester for å måle mors mentale helse og ulike utviklingsmål på barnet.

2.3.1 Prosjektgruppen

Prosjektleder har vært forsker Maria Wik Markhus med forskningssjef Marian Kjellevoid som stedfortreder i perioder. Prosjektgruppen bestod i starten av forsker Maria Wik Markhus (HI), forskningssjef Marian Kjellevoid (HI), seniorforsker Lisbeth Dahl (HI), forskningsdirektør Ingvild Eide Graff (HI), seniorforsker Jannike Øyen (HI), seniorforsker Mari Hysing (NORCE) og forsker Ingrid Kvestad (NORCE). Senere i prosjektperioden og før den praktiske gjennomføringen kom Lisa Kolden Midtbø (HI) og Ive Nerhus (HI) inn i prosjektgruppen. De siste årene og på det nåværende tidspunkt har prosjektgruppen bestått av Maria Wik Markhus (HI), Marian Kjellevoid (HI) Lisbeth Dahl (HI), Mari Hysing (UiB) og Ingrid Kvestad (NORCE). Forsker Inger Aakre (HI) og stipendiat Synnøve Næss (HI) er tilknyttet prosjektet.

2.3.2 Referansegruppen

Referansegruppen har bestått av seniorforsker Sigrun Henjum ved OsloMet, fagsjef miljø og helse Gunn Knutsen i Sjømat Norge og key Account Manager Norden Renate Pedersen i Lerøy. Fagsjef FoU Berit Anna Hansen har vært FHF-ansvarlig for prosjektet.

2.3.3 Andre

Flere andre forskere, masterstudenter og teknikere har bidratt slik det fremstår av forfatterlister nevnt i punkt 7.

3 Problemstilling og formål

3.1 Prosjektets effektmål

Dette prosjektet er den første studien som har analysert jodinnhold i et stort utvalg av mager fisk, melk- og meieriprodukter og egg, samt sett på sammenhengen mellom inntak av torsk, jodstatus og helseeffekter. Forskningsmessig er dette et unikt prosjekt som har bidratt med ny viten innenfor et forskningsfelt der det finnes lite dokumentasjon. Prosjektet er blant de mest omfattende spiseforsøkene med sjømat hos gravide, og den mest omfattende studien av effekten av torsk på jodstatus og barns hjerneutvikling.

Nullhypotesen for prosjektet var at et regelmessig inntak av mager fisk under svangerskapet ikke påvirker mors ernæringsstatus eller barnets hjerneutvikling. Prosjektet ble inndelt i AP 1, 2 og 3 hvor av AP 2 og 3 henger sammen:

API: Måle jodnivåene i et utvalg melkeprodukter og mager fisk

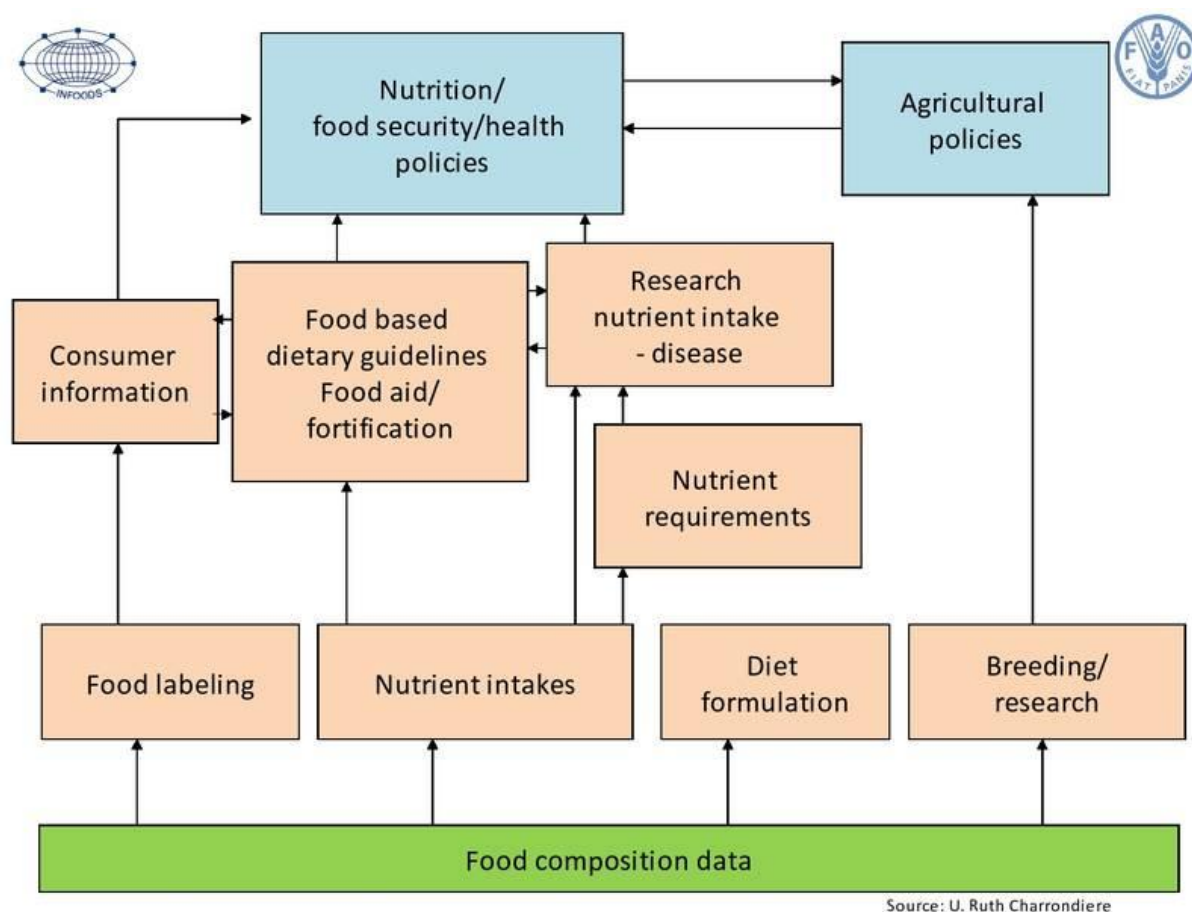
AP2: Studere om regelmessig inntak av torsk endrer jodstatus hos gravide

AP3: Studere om endret jodstatus i graviditeten påvirker barnets hjerneutvikling

3.1.1 Arbeidspakke 1

Relevante, oppdaterte data på næringsstoffinnhold i matvarer danner grunnlaget for blant annet beregning av næringsinntak, anbefalt inntak, matbaserte kostråd, forskning, men også for matindustri, handel og lovverk [10]. Dette illustrert i Figur 2 med at matvaredata danner grunnpilaren (markert i grønt), og usikkerhet eller feil i data i denne pilaren kan i verste fall føre til feil i forskning, villedende merking av mat og uriktige helsepåstander [11].

Gullstandard for data på matvarer er kjemisk analyse. Dette er imidlertid ressurskrevende og kostbart, og derfor utgjør kjemisk analyse bare en liten andel av næringsstoffverdiene som er oppgitt i matvaretabeller. De nye dataene på jod i magre fiskearter har derfor vært et viktig bidrag for å få oppdatert jodverdiene i Matvaretabellen. Dette bidrar til at organer som Mattilsynet, Vitenskapskomiteen for mattrygghet og Helsedirektoratet har høy-kvalitet data på jod i mager fisk når de skal vurdere tiltak for å bedre jodstatusen i den norske befolkningen.



Figur 2 Matavaredata danner grunnpilaren for en rekke ernæringsrelaterte aktiviteter [12].

3.1.2 Arbeidspakke 2 og 3

Mild til moderat jodmangel i svangerskapet har de siste årene blitt registrert i flere europeiske land, inkludert Norge. De siste årene er det også rapportert om mild jodmangel hos gravide i USA og Australia. Mangelfull jodstatus påvirker syntesen av skjoldbruskhormoner og kan svekke hjerneutviklingen i fosterlivet. Vi søkte PubMed med begrepene “iodine” AND “deficiency” AND “pregnancy” AND “development” AND “food” frem til desember 2019. Vi konkluderte med at det fremdeles ikke var noen randomiserte kontrollerte studier tilgjengelig som har undersøkt effekten av jodrik mat under graviditet på mors jodstatus eller utvikling av barn. Internasjonalt er det først og fremst jodsupplement eller jodberiking av salt som vurderes som tiltak for å sikre tilstrekkelig jodinntak i befolkningen, mens det mangler dokumentasjon på effekt av mat som er naturlig rik på jod. Siden det er et smalt vindu for optimalt jodinntak (både for lite og for mye er negativt for helsen), er behov for å undersøke både positive og mulige bivirkninger av et økt jodinntak i graviditet for å sikre at gjeldende retningslinjene er riktigst mulig.

Dette er den første randomiserte kontrollerte studien som undersøker effekten av en matvaregruppe med naturlig høyt innhold av jod i graviditet på mors jodstatus og spedbarns hjerneutvikling. Vi målte jodstatus etter intervensjonen med torsk i svangerskapet og hjerneutviklingen hos spedbarnet ved 11 mnd. alder.

3.2 Redegjøre for prosjektets resultatmål

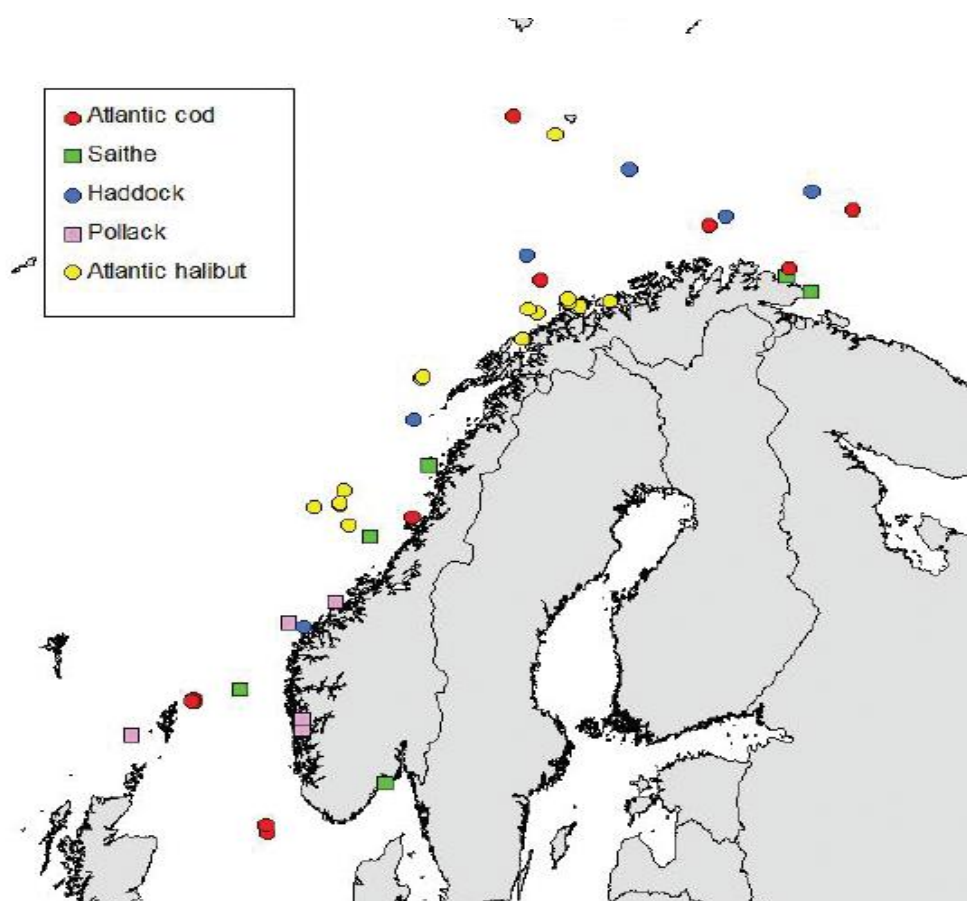
Hovedleveransen i prosjektet var to vitenskapelige publikasjoner ([AP 1](#) og [AP 2/3](#)). De er begge publisert i internasjonale fagfelleverderte tidsskrift. Til dags dato er det totalt publisert seks vitenskapelige artikler fra prosjektet. Alle leveransene i prosjektet er levert og detaljert beskrevet under punkt 7.

4 Prosjektgjennomføring

4.1 Beskrivelse av metodikk og gjennomføring Arbeidspakke I

Melk og mager fisk er de viktigste kildene til jod i det norske kostholdet og da prosjektet startet fantes det ikke oppdaterte representative analysedata på jod i disse matvarene. Målet med denne studien var derfor å frembringe oppdaterte analysetall på jodkonsentrasjoner i syv fiskearter, 27 utvalgte melk- og meieriprodukter og hønssegg, tilgjengelig på dagligvaremarkedet i Norge.

Fem forskjellige arter av villfisk ble inkludert i denne studien - atlantisk torsk (*Gadus morhua*), sei (*Pollachius virens*), hyse (*Melanogrammus aeglefinus*), lyr (*Pollachius pollachius*) og kveite (*Hippoglossus hippoglossus*). Prøvetakingsposisjoner er illustrert i Figur 3. Informasjon om prøvetakingsperiode, antall områder og antall fisk analysert fra de tre forskjellige havområdene Barentshavet, Norskehavet og Nordsjøen er listet i Tabell I.



Figur 3 Prøvetakingsposisjoner for atlantisk torsk (*Gadus morhua*), sei (*Pollachius virens*), hyse (*Melanogrammus aeglefinus*), lyr (*Pollachius pollachius*) og kveite (*Hippoglossus hippoglossus*). Torsk, sei og hyse, 10–11 fisk per posisjon; Lyr, 6–11 fisk per posisjon; Kveite, 1–2 fisk per posisjon.

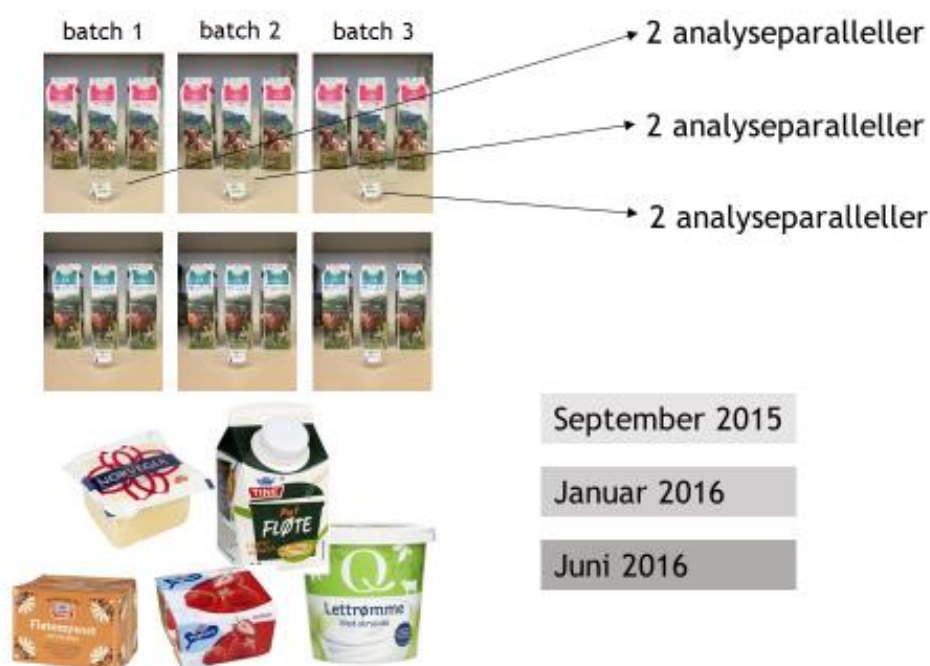
Table 1 Oversikt over prøver av villfisk til analyse av jodinnhold.

Art og sted	Innsamlingsperiode	Antall posisjoner	Antall fisk
Torsk (<i>Gadus morhua</i>)		11	121
Barentshavet	Jan-Mar 2014 and Feb 2015	5	55
Norskehavet	Okt 2014	1	11
Nordsjøen	Aug-Sep 2014	5	55
Sei (<i>Pollachius virens</i>)		6	61
Barentshavet	Jul 2013 and Jun 2015	2	20
Norskehavet	Mar-Apr 2014	2	20
Nordsjøen og Skagerrak	Mar and May 2014	2	21
Hyse (<i>Melanogrammus aeglefinus</i>)		6	65
Barentshavet	Jan-Mar 2015	4	43
Norskehavet	Feb and May 2015	2	22
Lyr (<i>Pollachius pollachius</i>)		5	41
Norskehavet	Apr and Aug 2014	2	17
Nordsjøen	Jun 2014	1	6
Fjorder i Vest-Norge	Apr, Okt and Nov 2014	2	18
Kveite (<i>Hippoglossus hippoglossus</i>)		19	20
Barentshavet	Sep-Okt 2014	9	10
Norskehavet	Aug-Okt 2014	10	10

Prøvene av villfisk analysert i denne studien ble samlet inn i forbindelse med ulike overvåkningsprogrammer for fremmedstoffer i villfisk utført av HI. Det ble i hovedsak valgt prøver fra de to siste årene (2014 og 2015), men for sei ble det også valgt prøver fra 2013 for å få tilstrekkelig antall prøver. De valgte prøvetakingsposisjonene var tiltenkt å skulle gi et bredt geografisk område med tanke på å representere de kommersielle fangstområdene. Fra hver posisjon ble ~10 individuelle fisk av mellomstørrelse valgt. Detaljert beskrivelse av prøveutvalg kan leses i publikasjonen fra AP 1 [13].

Det ble også samlet prøver av 40 oppdrettede kveite fra tre forskjellige oppdrettsanlegg i Vest-Norge i mars, juni og juli 2014 og i april, august og september 2015. Ti forskjellige produkter av hermetisert tunfisk, fra syv forskjellige type produkt og merker, ble kjøpt i forskjellige dagligvare butikker i Bergen i november 2015 og inkludert i prøveutvalget.

For melk- og melkeprodukter ble det kjøpt inn syv typer kumelk, én type soyamelk, to typer fløte og 17 andre meieriprodukter. Alle produktene ble produsert i Norge med unntak av soyamelk og to typer kremost. De siste årene har alternative 'meieriprodukter', som soya- og havremelk, hatt økt salg. Derfor ble soyamelk med naturlig smak valgt for analyse basert på dagligvaremarkedets volum. Informasjon om produsent, produksjonsland, batchnummer, best før dato og innkjøpssted ble registrert. Alle produktene ble kjøpt med tre forskjellige batchnummer (Figur 4) på dagligvarebutikker i Bergen og lagret i kjøleskap (4°C) fram til prøveopparbeidelse. Egg fra tre forskjellige produsenter ble kjøpt i dagligvarebutikker i Bergen i april 2016 og i Bergen og Oslo april 2017. Merkevaren med høyest markedsandel ble valgt. Detaljert beskrivelse av prøveutvalg og prøveopparbeidelse er beskrevet i detalj publikasjonen fra AP I [13].



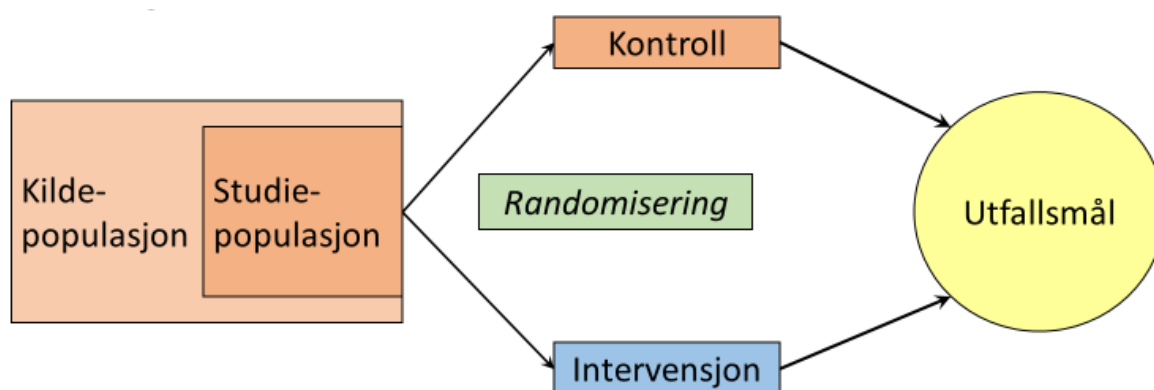
Figur 4 Oversikt over prøveopparbeidelse av melk og melkeprodukter.

Jodinnholdet ble bestemt ved bruk av ICP-MS. Tetra metylammoniumhydroksyd (TMAH) og vann ble tilsatt til prøvene før ekstraksjon ved $90^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ i 3 timer. Frysetørkede prøver fra individuelle fisk ble analysert med én analytisk parallell per fisk. Samleprøver fra melk- og meieriprodukter og egg ble analysert med to analytiske parallell per prøve.

4.2 Beskrivelse av metodikk og gjennomføring Arbeidspakke 2 og 3

I løpet av studieperioden ble det publisert en [protokollartikkel](#) [14] hvor bakgrunn og mål for studien samt design, studiepopulasjon og metoder er nøye beskrevet.

Designet til studien var en to armet ikke-blindet randomisert kontrollert studie (Figur 5). Deltakerne ble rekruttert gjennom Kvinneklinikken ved Haukeland Universitetssykehus. Cirka 5000 kvinner føder årlig på Kvinneklinikken.



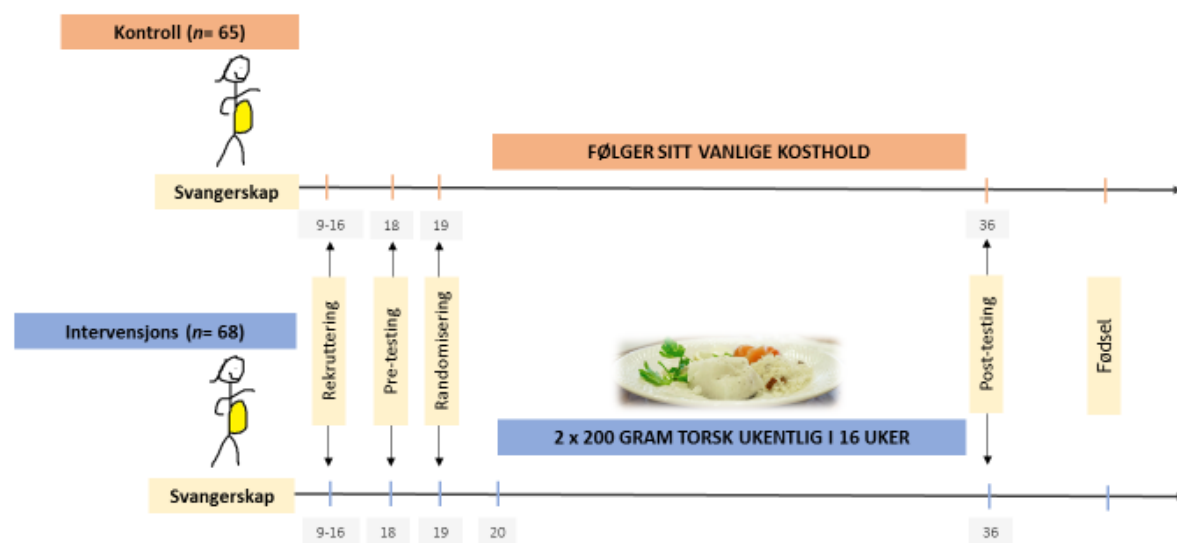
Figur 5 Skematisk oversikt over metodikk i arbeidspakke 2 og 3.

Fra januar 2016 og frem til februar 2017 ble informasjon om intervensjonsforsøket inkludert i invitasjonen fra kvinneklinikken til den rutinemessige ultralyd i svangerskapsuke 18. I tillegg ble informasjon om studien også publisert på internettet (Facebook, Instagram, og barnimagen.no). Gravide kvinner som var interessert i å delta i studien kontaktet forskerne i prosjektgruppen via prosjektets e-post adresse. Inkluderingskriterier var førstegangsgraviditet med ett barn, før eller i svangerskapsuke 19, norsktalende og/eller forståelse av norsk skriftlig. Eksklusjonskriterier var allergier mot fisk og kroniske sykdommer kjent for å påvirke jodstatus (Graves 'sykdom, skjoldbruskbetennelse, skjoldbruskknuter, kjent hypotyreose eller hypertyreoidisme). Deltakerne ga skriftlig informert samtykke til å delta etter å ha mottatt skriftlig og muntlig informasjon om studien. Kvinnene kunne trekke seg fra studien når som helst uten å oppgi grunn. Studien er registrert i ClinicalTrials.gov, NCT02610959 og godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk Vest med referansenummer 2015/879.

Grunnlagsdata ble samlet inn på første møte med deltagerne i svangerskapsuke 18-19. På det andre møtet i svangerskapsuke 19 ble deltakerne randomisert individuelt med lotteri og i blokker på ti for å sikre tilnærmet lik fordeling i gruppene. På grunn av intervensjonens art var det ikke mulig å blinde deltakerne. Prosjektmedarbeidere (LKM og IN) registrerte deltakerne og organisert den tilfeldige trekningen av deltakerne til en av de to gruppene.

Laboratoriepersonell var blindet for hvilke prøver som tilhørte hvilken gruppe ved analyse av biologisk materiale. Forskerne som jobbet med data (MWM og SN) var blindet fram til de statistiske analysene av primære og sekundære utfallsmål var ferdig behandlet. Prosjektmedarbeidere gjorde alle rimelige anstrengelser for å følge deltakeren nøye i hele prøveperioden for å sikre best mulig deltagelse.

Etter randomisering mottok deltakere i intervensjonsgruppen frosne torskefileter (Hallvard Lerøy AS) og ble instruert til å konsumere to intervensjonsmåltider á 200 gram ukentlig (totalt 400 g per uke) i 16 uker (totalt 32 måltider) fra svangerskapsuke 20 til 36 (Figur 6). Deltakerne mottok også torskefileter til eventuell partner med hensikt å legge til rette for at det skulle være praktisk å inkludere torsken i ukentlige måltider over tid. Deltakerne tilberedte måltidene selv og kunne velge sine egne oppskrifter, men fikk utdelt et oppskriftshefte til inspirasjon. Mengde torsk som ble spist ble målt ved å veie torsk før og etter måltidet (hvis rester) med utdelt kjøkkenvekt. Deltakerne registrerte dataene i et vektregistrerings skjema, i tillegg til hvilken oppskrift som ble brukt samt dato for måltid spist. Deltakerne i kontrollgruppen ble instruert til å fortsette med sitt vanlige kosthold uten noen begrensninger.



Figur 6 Skjematisk oversikt over design i arbeidspakke 2.

Det primære utfallsmålet i studien var UIC målt etter intervensjon. Detaljer for innhenting av urinprøver og analyse av jod er nøye beskrevet i både [protokollartikkelen](#) [14], [valideringsartikkelen](#) [15] og [hovedartikkelen](#) [16]. Ved det første møte i svangerskapsuke 18 fikk deltakere utdelt seks merkede oppsamlingsrør for innsamling av urinprøver seks påfølgende dager. Før møte i svangerskapsuke 36, mottok deltakerne per post seks markerte samlereør for innsamling av urinprøver i seks påfølgende dager fra svangerskapsuke 35-36. Deltakerne oppbevarte urinprøvene i privat fryser frem til møtene i henholdsvis

svangerskapsuke 19 og 36. Like store mengder urin fra de seks individuelle urinprøvene (mellom kl. 16 og midnatt) ble homogenisert i en samleprøve på 1 ml urin og ble lagret ved minus 20 ° C (CryoTube™ Vials Nunc, Thermo Fischer Scientific, Roskilde, Danmark) i påvente av analyse. Før analysen ble urinprøvene tint i kjøleskap, fortynnet med 1% tetrametylammoniumhydroksid (TMAH), filtrert (sterilt membranfilter 0 - 45 um porestørrelse) og overført til rør som var passende for analysen med Agilent 7500 for ICP-MS ved HI. Prøver ble analysert mot en urinkalibreringskurve (standard addisjonskurve) for å måle den ukjente jodkonsentrasjonen (127I) i de innsamlede urinprøvene.

Det sekundære utfallet var hjerneutvikling ved bruk av Bayley Scales of Infant and Toddler Development (Bayley-III) da spedbarn var 11 måneder. Gjennomføring og kvalitetssikring av metoden er nøye beskrevet i [hovedartikkelen](#) [16]. Bayley-III er et omfattende vurderingsverktøy som administreres direkte med barnet [17]. Testen tar omtrent 45 til 60 minutter å gjennomføre og inkluderer tre hovedunderskalaer; de kognitiv, språklig (mottakelige og ekspressive) og motorisk (fine og grove motoriske). Bayley-III representerer gullstandarden for å vurdere hjerneutvikling i denne aldersgruppen og er mye brukt som et resultatmål i kliniske studier. Den offisielle norske versjonen av Bayley-III som er oversatt og tilpasset for en norsk setting ble brukt, men med amerikanske normer fra et representativt amerikansk utvalg da dette ikke er etablert i Norge. Bayley-III gir fem skalerte scoringer (gjennomsnitt 10, område 1-19, standardavvik (SD) 3) og tre komposittpoeng (gjennomsnittlig 100, område fra 40-160 og SD på 15) [18]. To trenete testere (LKM og IN), under tilsyn av en nevropsykolog (MH) og en klinisk barnepsykolog (IK), administrerte Bayley-III i den aktuelle studien. Standardiseringsøvelser ble gjennomført før testing av deltagere startet helt til tilfredsstillende nivå av enighet ble nådd. Under forsøket ble 20% av testene dobbelt-scoret med en interklassekorrelasjon (ICC) fra 0,88 til 0,99, noe som indikerer høy grad av samsvar og god kvalitet.

Deltakerne fikk tilsendt lenke til et elektronisk spørreskjema i svangerskapsuke 18–19 samt svangerskapsuke 35–36. Spørreskjemaet inkluderte bl.a. spørsmål om alder, svangerskapsuke, utdanningsnivå, nikotinbruk, vekt før graviditet, nåværende vekt og høyde.

Et semi-kvantitativt matfrekvensskjema (I-FFQ) var inkludert i det elektroniske spørreskjema for å fremskaffe informasjon om deltakernes vanlige kosthold og bruk av kosttilskudd med fokus på jodrike matvaregrupper. I I-FFQ fullført i svangerskapsuke 18–19, ble deltakerne bedt om å rapportere et estimat av kostholdet deres siden de ble gravide. I I-FFQ fullført i svangerskapsuke 35–36 ble deltakerne bedt om å rapportere et estimat over kostholdet de siste 16 ukene (siden sist de fullførte I-FFQ).

Alle innsamlede data i studien, inkludert ulike psykologiske tester ikke videre beskrevet i denne rapporten, er gjengitt i Figur 7.

Betydningen av regelmessig inntak av torsk i svangerskapet for jodstatus, mors mentale helse og barnets utvikling

TIMEPOINT	Recruitment	Enrolment / Allocation					Post-allocation													
	GW <18	PREGNANCY					INFANCY													
		GW 18	GW 19	GW 20	GW 36	6 weeks		3 months		6 months		11 months								
													M	I	M	I	M	I	M	I
ENROLMENT																				
Eligibility screen	X																			
Informed consent		X																		
Instructions		X																		
Allocation			X																	
INTERVENTIONS																				
Intervention				← →																
Control																				
BIOLOGICAL DATA																				
U-Iodine concentration		X*			X*			X	X	X	X							X		
U-creatinine concentration		X*			X*			X	X	X	X							X		
S-Thyroid stimulating		X			X			X	X	X	X									
S-Free T4 status		X			X			X	X	X	X									
S-Free T3 status		X			X			X	X	X	X									
RBC-FA status		X			X			X	X	X	X									
S-Iron status		X			X			X	X	X	X									
S-Vitamin B ₁₂ status		X			X			X	X	X	X									
Breastmilk-iodine status							X	X												
Breastmilk-FA status							X	X												
H-Mercury status		X			X			X	X		X	X						X		
QUESTIONNAIRE†																				
Food Diary		X*			X*															
FFQ		X			X			X	X	X	X							X		
24-hour recall									X		X									
ASQ-3									X		X							X		
ASQ:SE									X		X							X		
BISQ									X		X							X		
EPDS		X			X			X		X								X		
HADS		X			X			X		X								X		
SCOFF‡		X			X			X		X								X		
ASSESSMENT																				
Bayley-III																			X	

Figur 7 Oversikt over datainnsamling på de ulike tidspunktene i studieperioden. *Seks påfølgende dager i svangerskapsuke (SU) 18 og 19, og SU 35 og 36. †Spørreskjema inkluderer: deltagerkarakteristikk; selvrapportert mental helse; forelderapportert mentale helse hos spedbarn. Forkortelser: GW, svangerskapsuke; M, mor; I, spedbarn; U, urin; S, serum; T4, thyroksin, T3, trijodtyronin; RBC, røde blodceller; FA, fettsyrer; H, hår; FFQ, kostfrekvensskjema; ASQ-3, The Ages and Stages Questionnaire; ASQ-SE, The Ages and Stages Questionnaire: Social Emotional; BISQ, Brief Infant Sleep Questionnaire; EPDS, The Edinburgh Postnatal Depression Scale; HADS, The hospital Anxiety and Depression Scale. ‡Screening test for spiseforstyrrelser.

Målet med [valideringsartikkelen](#) var å undersøke validiteten og reproduserbarheten til en av kostholdsmetodene (jod-spesifikt kostfrekvensskjema) som ble brukt i prosjektet (AP 2). Det jod-spesifikke kostfrekvensskjemaet ble målt opp mot en annen kostholdsmetode (seks dagers jod-spesifikk kostdagbok) samt en objektivt biomarkør, jod-konsentrasjon i en samleprøve av seks spotprøver med urin. Jod-konsentrasjon ble analysert på ICP-MS (gullstandard) ved Havforskningsinstituttet. Detaljert beskrivelse av I-FFQ er beskrevet i artikkel publisert fra AP 1 [15].

En strukturert manuell 6-dagers matdagbok ble delt ut, og instruksjoner fra forskeren ble gitt til deltakerne ved det første møte i svangerskapsuke 18. Matdagboken ble fylt ut seks dager på rad mellom svangerskapsuke 18–19 (nøyaktig samme dager som deltakeren samlet

urinprøver). Matdagboken ble utviklet spesielt for denne studien med det formål å estimere inntak av jod under graviditet. Detaljert beskrivelse av matdagboka er beskrevet i [15].

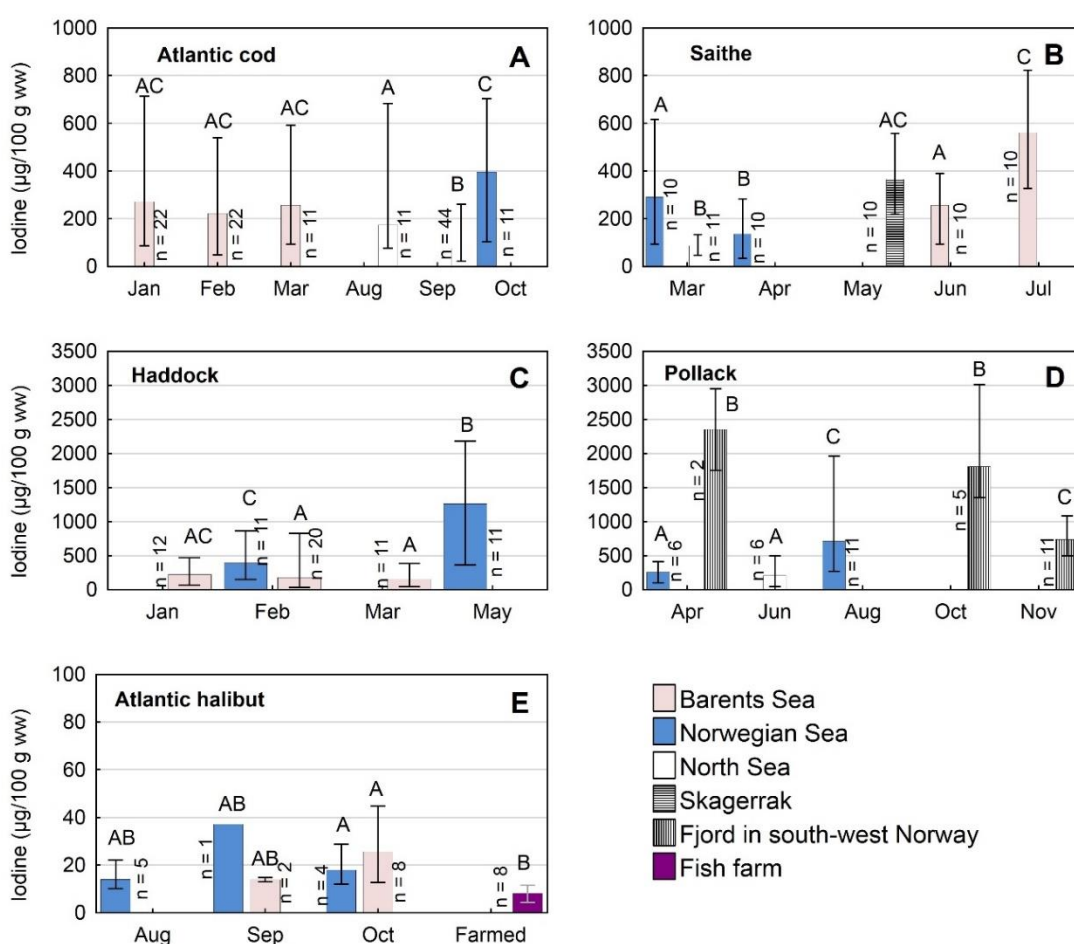
Hårprøver til kvikksølvanalyse ble tatt fra mødrene i svangerskapsuke 18 og 36 ved å klippe en liten hårbunt med en omtrentlig diameter på 2–5 mm, så nær hodebunnen som mulig fra bakhode. Hårprøver ble lagret i romtemperatur i påvente av analyse med Direct Mercury Analyser (DMA-80, Milestone).

5 Oppnådde resultater, diskusjon og konklusjon

5.1 Resultater, diskusjon og konklusjon – Arbeidspakke I

5.1.1 Resultater

Jodkonsentrasjonen i de ulike fiskeartene varierte fra 18 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ (kveite) til 1210 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ (lyr). Det var også stor variasjon i jodkonsentrasjon innad i hver art, samt innad i samme art fra ulike havområder (Figur 8).



Figur 8 Konsentrasjoner av jod ($\mu\text{g}/100\text{ g ww}$) i individuelle prøver av **A)** Atlantisk torsk (*Gadus morhua*), **B)** sei, (*Pollachius virens*), **C)** hyse (*Melanogrammus aeglefinus*), **D)** lyr (*Pollachius pollachius*) og **E)** kveite fra Atlanterhavet (*Hippoglossus hippoglossus*) samlet inn i løpet av forskjellige måneder fra forskjellige områder. Toppen av søylene representerer gjennomsnitt, mens minimum og maksimum er gitt i vertikal linje. Signifikante forskjeller mellom grupper på \log_{10} -transformerte konsentrasjoner (enveis ANOVA etterfulgt av Tukey HSD) er indikert med forskjellige bokstaver. Merk ulik skalering på y-aksene.

Jodkonsentrasjonen av kumelk varierte fra 12 til 19 $\mu\text{g}/100\text{ g}$. Jodkonsentrasjonen i egg varierte fra 23 til 43 $\mu\text{g}/100\text{ g}$.

5.1.2 Diskusjon

Resultatene fra analyser av et stort antall magre fiskearter viste som forventet at mager fisk er en god jodkilde. Det var i midlertidig uventet å finne betydelig stor variasjon innad i samme art. Resultatene viser også variasjon mellom samme art fra ulike havområder. Vi kan imidlertid ikke ut ifra dette datasettet konkludere om sesong eller havområde har betydning for jodkonsentrasjon. For eksempel så hadde torsk fra Nordsjøen lavere jodkonsentrasjon enn torsk fra Barentshavet og Norskehavet. Mesteparten av prøvene fra Nordsjøen var imidlertid tatt i september, fiskene var relativt store og hadde høy kondisjonsfaktor. Vi hadde ingen prøver tilgjengelig fra de andre havområdene fra september. For å få svar på om område eller sesong kan forklare noe av forskjellen i jodkonsentrasjon, må det designes nye studier for hver art som tar hensyn til disse faktorene.

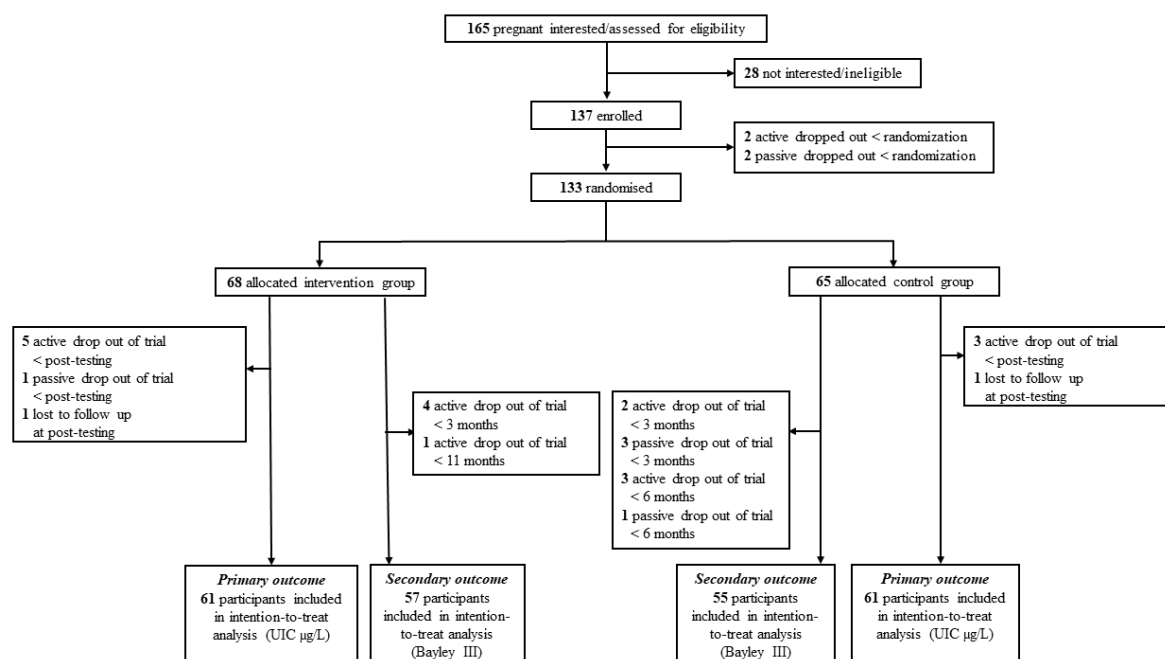
5.1.3 Konklusjon

Resultatene i denne studien varierer noe fra jodverdiene i Matvaretabellen. Denne variabiliteten kan ha stor innvirkning ved estimering av jodinntak fra kostholdsmetoder i kostholdsstudier. Oppdatert kunnskap om variasjonen i jodnivå hos fisk, melk, meieriprodukter og egg er derfor av stor betydning når man estimerer jodinntaket i befolkningen. Dataene har blitt gjort tilgjengelig for Matvaretabellen. I tillegg er dataene publisert i Sjømatdatabasen til Havforskningsinstituttet og i et internasjonalt fagfelleverdert tidsskrift.

5.2 Resultater, diskusjon og konklusjon – Arbeidspakke 2 og 3

5.2.1 Resultater

En oversikt over rekruttering, deltagelse og data på primær og sekundærmål er skissert i Figur 9. Totalt 165 gravide viste interesse for å delta i studien ved å kontakte studiesekretariatet. Fra januar 2016 til februar 2017 ble totalt 137 gravide registrert som deltagere ved å signere det informerte samtykke. Mellom innmelding og randomisering trakk fire deltagere seg ut av studien, og totalt ble 133 gravide randomisert til intervensjonsgruppen (n=68) eller kontrollgruppen (n=65). For det primære utfallet (UIC) ble 122 deltagere n=61 (90%) i intervensjonsgruppen og n=61 (94%) i kontrollgruppen inkludert i analysen. For det sekundære utfallet (Bayley-III) ble 112 deltagere (n=57 (84%) i intervensjonsgruppen og n=55 (85%) i kontrollgruppen) inkludert i analysene.



Figur 9 Oversikt over deltagelse med målt primær gjennom intervensjonen.

Resultater fra [hovedartikkelen](#) [16] i prosjektet viste at UIC var høyere i intervensjonsgruppen (n=61) etter intervensjon (median (IQR) 98 (64-145) µg/L), sammenlignet med kontroll (n=61) (median (IQR) 73 (52-120) µg/L) ($p=0.028$), også etter justering for UIC før intervensjonen startet ($p=0.048$) (Tabell 2).

Tabell 2 Jodkonsentrasjon i urin* ($\mu\text{g/L}$) før og etter intervensjon.

	Urinary iodine concentration ($\mu\text{g/L}$) ^a		Difference between groups post intervention	
	Baseline	Post	Crude	Adjusted
	Median (IQR)	Median (IQR)	<i>p-value</i> ^b	<i>p-value</i> ^c
Control (n= 61)	85 (55-130)	73 (52-120)	0.028	0.048 ^d
Intervention (n= 61)	88 (64-130)	98 (64-145)		

*Analysert i en samlet prøve på seks spotprøver samlet på seks påfølgende dager ved hvert tidspunkt. ^a t-test for sammenligning av loggtransformerte verdier. ^b Enveis analyse av samvariasjon (ANCOVA) for sammenligning av forskjeller mellom kontroll og intervensjonsgruppe justert for baseline UIC $\mu\text{g/L}$. P-verdi <0.05 er satt som statistisk signifikansnivå. ^c $\eta^2=0.033$.

Spedbarn av mødre i intervensjonsgruppen hadde en lavere kognitiv sammensatt poengsum på Bayley-III sammenlignet med kontrollgruppen ($p=0.045$) (Tabell 3). Det var ingen gruppeforskjeller i Bayley-III språk- eller motorikk (Tabell 2).

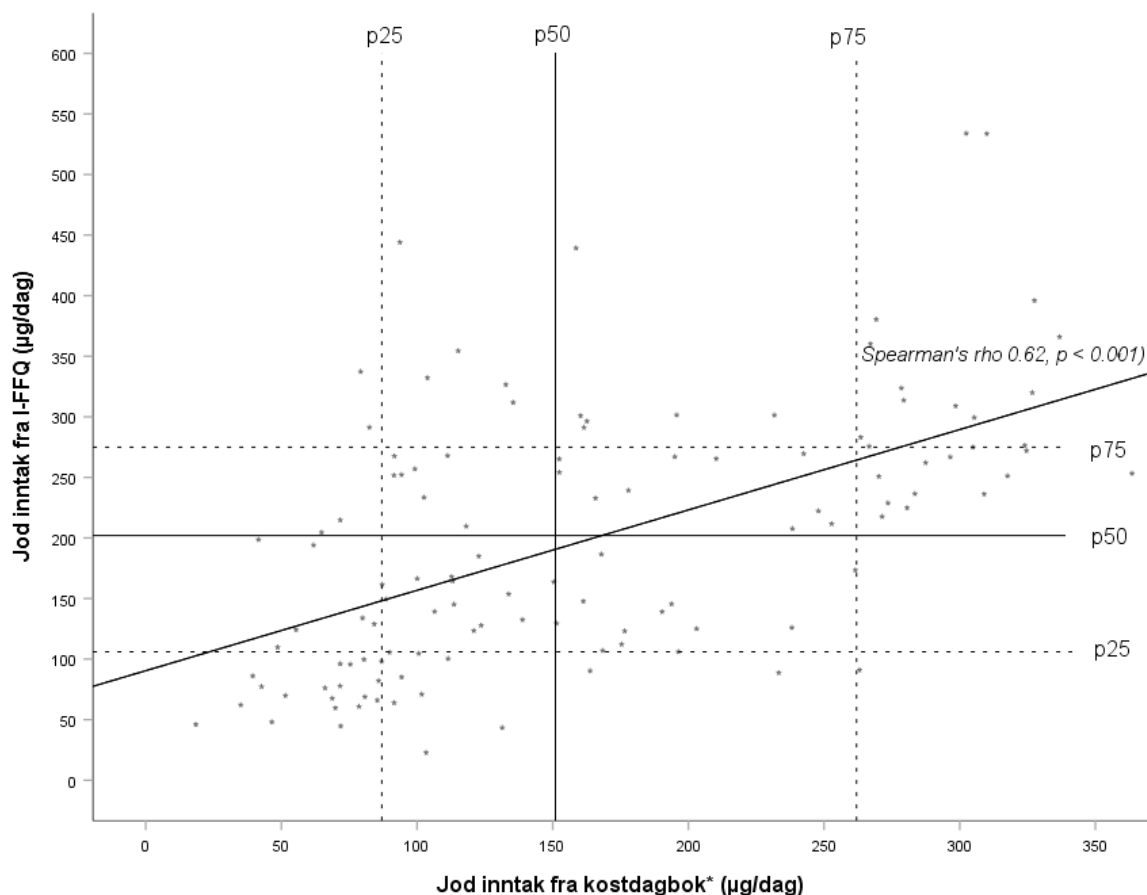
Tabell 3 Spedbarns utvikling vurdert ved 11 måneders alder.

	Control (n=55)	Intervention (n=57)	
Neurodevelopment scores ^a	Mean (SD)	Mean (SD)	<i>p-value</i> ^b
Cognitive composite score	99 (10)	95 (9)	0.045 ^c
Language composite scores	95 (8)	96 (8)	0.67
<i>Receptive language scaled score</i>	8 (2)	8 (2)	0.20
<i>Expressive language scaled score</i>	11 (1)	11 (1)	0.36
Motor composite scores	94 (8)	92 (7)	0.24
<i>Gross motor scaled score</i>	9 (2)	9 (2)	0.85
<i>Fine motor scaled score</i>	9 (1)	9 (2)	0.13

^a Hjerneutvikling ble vurdert med den kognitive, språklige og motoriske skalaen med Bayley Scales of Infant and Toddler Development 3. utgave. ^b Uavhengig t-test av forskjeller mellom grupper. P-verdi <0.05 er satt som statistisk signifikansnivå. ^c Cohens $d=0.42$.

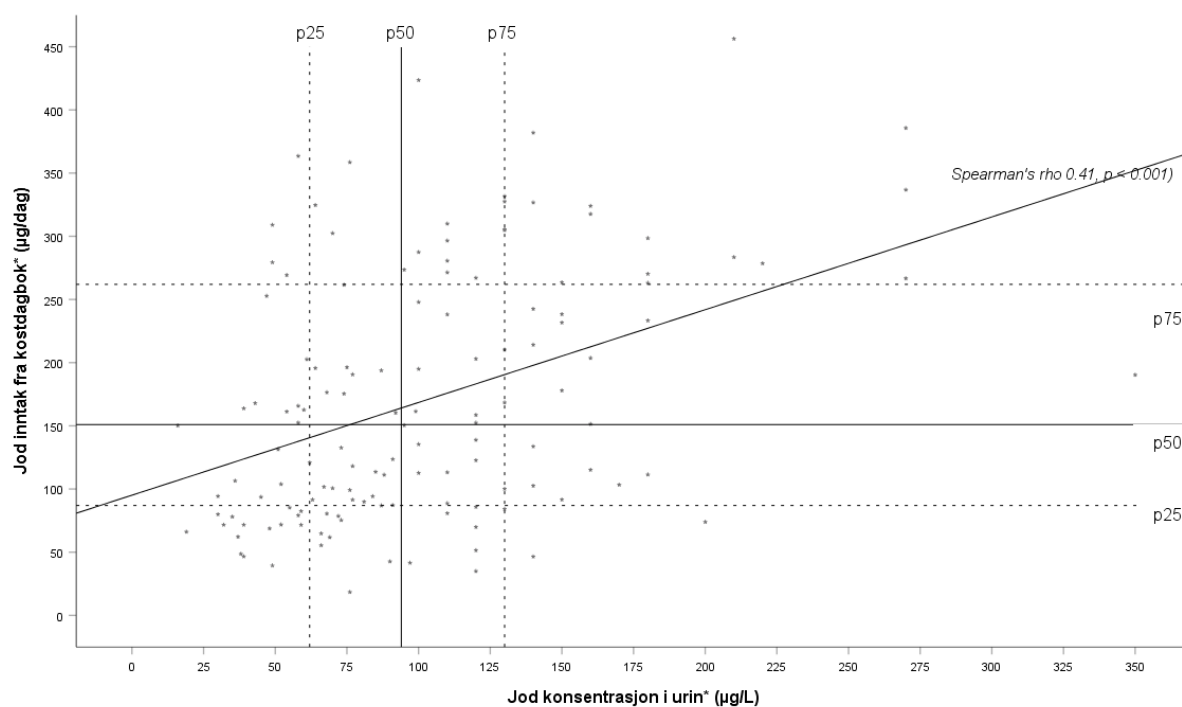
Det var ingen forskjeller i thyreoideahormonene tyreoidestimulerende hormon (TSH), fritt thyroksin (fT4) og fri trijodtyronin (fT3) mellom gruppene etter intervensjonen.

Resultater fra [valideringsartikkelen](#) [15] viste en god korrelasjon mellom estimert daglig inntak av jod fra det jod-spesifikke kostfrekvensskjema (I-FFQ) og den jod-spesifikke kostdagboken ($r=0.62$, $p<0.001$) (Figur 10), og en akseptabel korrelasjon mellom den jod-spesifikke kostdagboken og jodkonsentrasjon i urin ($r=0.41$, $p<0.001$) (Figur 11). Det jod-spesifikke kostfrekvensskjemaet viste også god reproduserbarhet ($r=0.63$, $p<0.001$).



Figur 10 Assosiasjon mellom jod inntak fra jod spesifikk kostdagbok ($\mu\text{g}/\text{dag}$) og jod inntak fra jod spesifikt kostfrekvensskjema (I-FFQ) ($\mu\text{g}/\text{dag}$). Diagonal linje viser korrelasjonskoeffisienten, vertikale og horisontale linjer viser median (p50), 25 percentil (p25) og 75 percentil for de respektive data på x-aksen og y-aksen.

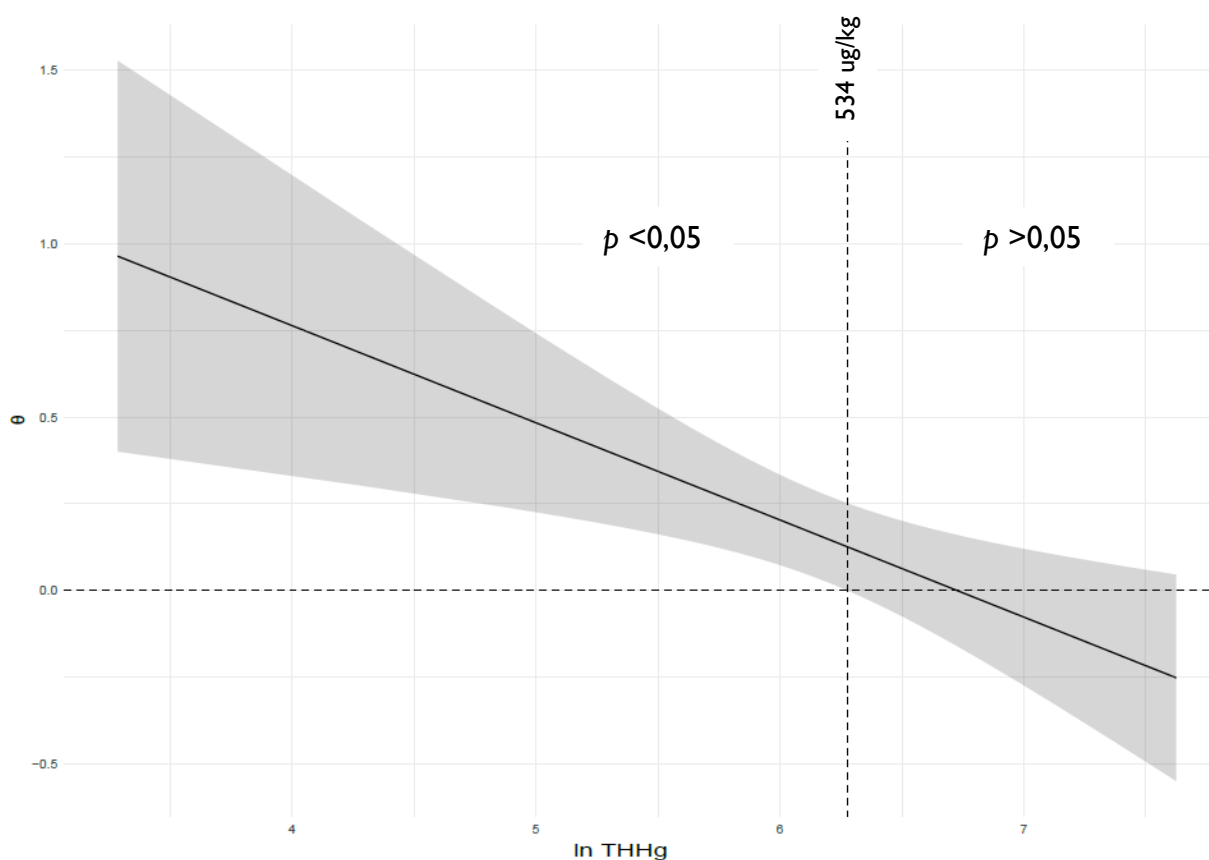
Betydningen av regelmessig inntak av torsk i svangerskapet for jodstatus, mors mentale helse og barnets utvikling



Figur II Assosiasjon mellom jod konsentrasjon i urin ($\mu\text{g/L}$) og jod inntak fra jod spesifikk kostdagbok ($\mu\text{g/dag}$). Diagonal linje viser korrelasjonskoeffisienten, vertikale og horisontale linjer viser median (p50), 25 percentil (p25) og 75 percentil for de respektive data på x-aksen og y-aksen.

Resultater fra [kvikksølvartikkelen](#) [19] viser at intervensjonsgruppen etter intervensjon hadde median (IQR) THHg konsentrasjon på 554 (392-805) $\mu\text{g}/\text{kg}$, og kontrollgruppen på 485 (341-740) $\mu\text{g}/\text{kg}$. Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene i hovedanalysen ($p=0.166$), men når det ble justert for THHg-konsentrasjonene før intervensjon, var det imidlertid en signifikant forskjell mellom gruppene blant de deltakerne med THHg-konsentrasjonene under 534 $\mu\text{g}/\text{kg}$ før intervensjon, altså de med lavest verdier (Figur 12).

Median (interkvartil bredde) estimert inntak av kvikksølv fra sjømat per kg kroppsvekt etter intervensjon var 0.54 (0.42-0.63) $\mu\text{g}/\text{kg}$ kroppsvekt/uke i intervensjonsgruppen og 0.29 (0.17-0.45) $\mu\text{g}/\text{kg}$ kroppsvekt/uke i kontrollgruppen ($p < 0,001$).



Figur 12 Betinget effekt plott av forskjeller i kvikksølvstatus mellom kontroll- og intervensjonsgrupper. X-aksen viser transformerte (naturlig logaritme; ln) THHg konsentrasjoner før intervensjon med torsk (ln THHg; $\mu\text{g} / \text{kg}$); y-aksen viser den betingede effekten (θ) av intervensjonen på tvers av verdier av ln THHg. Ved anvendelse av Johnson-Neyman-teknikken ble det observert en signifikant ($p < 0,05$) positiv forskjell mellom intervensjons- og kontrollgrupper hos deltakere opp til en kvikksølvstatus på 534 $\mu\text{g}/\text{kg}$ THHg (6,23 ln THHg).

5.2.2 Diskusjon

Resultatene fra [hovedartikkelen](#) tyder på at det er mulig å forbedre jodstatus under graviditet ved å øke inntak av torsk som er naturlig rik på jod. Bruk av kosttilskudd eller jodberiking av

for eksempel salt eller brød har internasjonalt vært de mest anvendte løsningene for å redusere jodmangel i en befolkning, mens det å utnytte biodiversiteten i mat framfor supplement er et av målene med et ernærings sensitivt matsystem. Matbaserte strategier som tar utgangspunkt i mat med høyt jodinnhold er sjeldent brukt som et alternativ selv om en slik strategi kan bidra til en generelt bedre mikronæringsstoffstatus, samtidig som inntak via mat gir mindre risiko for høye inntak. Den kognitive poengsummen var i favør av kontrollgruppen etter intervensjonen. Dette er et resultat som bør følges opp ved for eksempel 5-årsalderen.

De mulige underliggende mekanismene for alle jodmangelforstyrrelser, inkludert nedsatt hjerneutvikling hos barn, er utilstrekkelig produksjon av thyreoideahormoner med påfølgende forstyrrelse av funksjon i målvevet. Jodtilskudd eller jodberiket mat derimot har også vært assosiert med økt forekomst av dysfunksjon i skjoldbruskkjertelen. Selv om vi i denne studien klarte å øke jodstatusen i intervensjonsgruppen, kan det ha vært for sent i svangerskapet for effekt ettersom første trimester av svangerskapet er avgjørende da fosterets hjerneutvikling i denne perioden er avhengig av overføring av thyreoideahormoner fra mor. Dette er imidlertid fremdeles uklart både ut ifra resultatene fra denne studien og også ellers fra foreliggende litteratur.

Ikke alle deltakere i intervensjonsgruppen hadde en økning i UIC fra før til etter intervensjon, noe som kan ha forstyrret det sekundære utfallsmålet. For de deltakerne som hadde en UIC under 50 µg/L før intervensjonen, skilte intervensjonsgruppen seg likevel fra kontrollgruppen ved at alle deltakerne hadde en økning i UIC fra før til etter intervensjon. Likevel kan vi ikke utelukke muligheten for at endringer i jodinntak under graviditet kan ha en negativ effekt på mors thyreoideafunksjon og barnets utvikling.

En av svakhetene i denne studien kan være tidspunktet for start av intervensjonen, da tidspunktet for eksponering for jodmangel i fosterlivet er en mulig effektmodulator på utfallet. Utgangspunktet var en studiepopulasjon fra en kildepopulasjon uten bias. Gravide ble derfor rekruttert via innkalling til deres første tidsbestemte møte med det offentlige helsevesenet ved ultralyd i svangerskapsuke 18. Av den grunn var oppstart av studien med grunntesting, randomisering og start av intervensjon ikke mulig før i svangerskapsuke 18 og 19. En annen svakhet med studien er at jodinnholdet i torsk gitt i intervensjonen var lavt sammenlignet med de rapporterte verdiene som ble anvendt i styrkeberegningen. Laboratorieanalyse av torsk som ble kjøpt inn etter anbud og brukt i intervensjonen viste også stor variasjon mellom de enkelte torskefiletene. Dermed antas dosen gitt i hvert måltid, og til hver deltaker i intervensjonsgruppen, å ha variert og følgende introdusert en usikkerhet knyttet til faktisk mengde jod inntatt fra intervensjonsmåltidene. Det er imidlertid viktig å påpeke at det er sjeldent intervensjonsmåltider i denne type studier analyseres, og det vanlige er å estimere inntak basert på verdier hentet fra Matvaretabeller. I dataanalyse av sekundærutfallsmålet hvor barnas hjerneutvikling ble målt ble det som planlagt ikke korrigeret for multiple tester så risikoen for å ha funnet falske positive resultater (type I-feil) kan ha økt. Dette ble ikke gjort

da korreksjon for flere tester er diskutert da det også kan redusere den statistiske styrken samt øke risikoen for ikke å oppdage reelle forskjeller (type 2-feil).

Styrkeberegningen for størrelsen på studiepopulasjonen var basert på primærutfallsmålet og data på UIC fra 'Liten i Norge' studien [20]. UIC ble satt som primærutfallsmål i mangel på sammenlignende studier. En prøvestørrelse på 60 gravide per gruppe ble beregnet til å ha en 95% styrke for å oppdage en 30% høyere UIC i intervensjonsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen. Det ble antatt en total utvalgsstørrelse på 144 fordelt på to grupper, med tanke på et frafall på 20%. Vi endte opp med 61 kvinner i hver gruppe med målt primærutfallsmål, etter et mindre frafall enn antatt. Det faktiske frafallet i studien endte på <20% (Figur 8).

'Etterlevelsen' i studien, et begrep som brukes for å beskrive hvorvidt deltagere i en intervensjonsstudie følger instruksene gitt, var høy. Ukentlig gjennomsnittlig (standardavvik) inntak av utlevert torsk i intervensjonsgruppen var 306 (62) gram. Medianinntaket (interkvartil bredde) var 318 (275-365) gram. 5 percentilen var 175 gram torsk i uken og mindre enn 10% av deltagerne i intervensjonsgruppen hadde et inntak av utlevert torsk på under 200 gram i uken.

Resultatene fra [valideringsartikkelen](#), oppsummert i punkt 5.1.4 og i detalj i [15] viser at I-FFQ'en kan brukes som et verktøy for å estimere og rangere jodinntak blant norske gravide, på grunn av dets gode samsvar med det estimert jodinntak fra en 6-dagers strukturert matdagbok og UIC fra seks urinprøver. I-FFQ viste også sterk reproducerbarhet. Ettersom jod finnes naturlig i få matvarer, og jodisert salt brukes i ubetydelige mengder i Norge, kan kostholdsmetoder være lovende for å evaluere inntak av jod i en populasjon. En I-FFQ sammen med bruk av UIC, kan også gi en bedre forståelse av jodstatus og jodkilder i andre populasjonsstudier.

Resultater fra [kvikksølvartikkelen](#) viste at nivåene var generelt lave i denne studiepopulasjonen (THHg-konsentrasjoner i hårprøver og estimert MeHg-inntak). Etter intervensjonen hadde intervensjonsgruppen en median THHg-konsentrasjon på 554 µg/kg og kontrollgruppen 485 µg/kg. Ved justering for status før intervensjonen, var det en signifikant forskjell mellom intervensjon og kontrollgruppe, men kun hos de deltakerne med THHg-konsentrasjoner under 534 µg/kg ved studiestart. Dette kan indikere at deltakerne med lavere konsentrasjoner av THHg ble mer påvirket av intervensjonen med torsk, sammenlignet med de noe høyere konsentrasjoner av THHg ved studiestart.

Intervensjonen med torsk førte ikke til at et økt antall deltakere overskred den amerikanske referansedosen i hår (1000 µg/kg). Etter intervensjon overskred 8% av studiepopulasjonen referansedosen (intervensjonsgruppe: n=6, kontrollgruppe: n=4).

TWI satt av EFSA på 1,3 µg/kg per uke er basert på mors THHg-konsentrasjoner på 11500 µg/kg, avledet fra 'No Observed Effect Level' (NOEL) i Seychellene-kohorten (THTH 1100 µg/kg) og Benchmark Dose (BMD05) fra Færøyene-kohorten (mors THHg 12 000 µg/kg). En usikkerhetsfaktor på 6,4 ble brukt for å utlede TWI-verdien fra EFSA, tilsvarende THHg-konsentrasjoner på ~1800 µg/kg. Som forventet ut ifra en risikovurdering før studiestart, men likevel viktig å poengtere så var det ingen av deltakerne i denne studien, verken i intervensjonsgruppen eller kontrollgruppen, som overskred denne verdien etter intervensjonen. I tillegg overskred ingen av deltakerne TWI på 1,3 µg/kg fra EFSA, hverken før eller etter intervensjonen.

5.2.3 Konklusjon

Et økt inntak av torsk i graviditet forbedret jodstatusen hos kvinner med mild til moderat jodmangel. Jodmangel hos gravide bør fortsatt prioriteres som en viktig folkehelseutfordring. En oppfølgingsstudie er nødvendig for å undersøke om forskjellen i den kognitive poengsummen vedvarer mellom kontroll- og intervensjonsgruppen. Da den samlede litteraturen er tvetydig er det fortsatt behov for å undersøke både positive utfall og mulige bivirkninger av et økt jodinntak i graviditet ytterligere.

Det jod-spesifikke kostfrekvensskjema, utviklet i og for denne studien, kan være et nyttig verktøy for å estimere inntak av jod fra kosten samt å rangere gravide basert på inntak av jod. Metoden kan tenkes å være et nyttig verktøy også i andre populasjoner med et lignende kostholdsmønster hvor det ikke benyttes jodisert salt. Ingen av deltagerne i studien overskred det tolerable ukentlige inntaket for kvikksølv.

6 Hovedfunn

- Stor variasjon av jodinnhold i torsk og annen villfisk
- Mulig å øke jodstatus ved to måltid torsk i uken i graviditeten
- Effekten av intervensjonen på barns hjerneutvikling bør følges opp

7 Leveranser

7.1 Vitenskapelige artikler

Følgende seks vitenskapelige artikler er publisert i internasjonale fagfelleverderte tidsskrift:

- **Effects of two servings of cod weekly for 16 weeks in pregnancy on iodine status and infant neurodevelopment: Mommy's Food, a randomized controlled trial.** Maria Wik Markhus, Mari Hysing, Lisa Kolden Midtbø, Ive Nerhus, Synnøve Næss, Inger Aakre, Ingrid Kvestad, Lisbeth Dahl, and Marian Kjellevoid. Thyroid (2020) Published Online: 4 Aug 2020. doi.org/10.1089/thy.2020.0115.
- **25(OH)Vitamin D determination in breastmilk and in maternal- and infant plasma during breastfeeding.** Jennifer Gjerde, Marian Kjellevoid, Lisbeth Dahl, Torill Berg, Annbjørg Bøkevoll and Maria Wik Markhus. Nutrients (2020), 12(8), 2271. doi.org/10.3390/nu12082271.
- **Effects of dietary cod intake on total hair mercury concentrations in Norwegian pregnant women: Mommy's Food, a randomized controlled trial.** Synnøve Næss, Marian Kjellevoid, Lisbeth Dahl, Ive Nerhus, Lisa Kolden Midtbø, Michael S. Bank, Josef D. Rasinger, Maria Wik Markhus. Environment International 141 (2020): 105759. doi.org/10.1016/j.envint.2020.105759
- **Validation and reproducibility of a new iodine specific food frequency questionnaire for assessing iodine intake in Norwegian pregnant women.** Synnøve Næss, Inger Aakre, Marian Kjellevoid, Lisbeth Dahl, Ive Nerhus, Lisa Kolden Midtbø, Maria Wik Markhus. Nutrition journal 18 (1), 62. Published online 2019 Oct 29. [doi:10.1186/s12937-019-0489-4](https://doi.org/10.1186/s12937-019-0489-4)
- **Iodine content of six fish species, Norwegian dairy products and hen's egg.** Ive Nerhus, Maria Wik Markhus, Bente M Nilsen, Jannike Øyen, Amund Maage, Elisabeth Rasmussen Ødegård, Lisa Kolden Midtbø, Sylvia Frantzen, Tanja Kögel, Ingvild Eide Graff, Øyvind Lie, Lisbeth Dahl, Marian Kjellevoid. Food & nutrition research 2018 (62). Published online 2018 May 24. [doi:10.29219/fnr.v62.1291](https://doi.org/10.29219/fnr.v62.1291)
- **Effects of cod intake in pregnancy on iodine nutrition and infant development: study protocol for Mommy's food-a randomized controlled trial.** Maria Wik Markhus, Ingrid Kvestad, Lisa Kolden Midtbø, Ive Nerhus, Elisabeth Ødegaard, Ingvild Eide Graff, Øyvind Lie, Lisbeth Dahl, Mari Hysing, Marian Kjellevoid. BMC nutrition 4 (1), 7. Published online 2018 Feb 17. [doi:10.1186/s40795-018-0215-1](https://doi.org/10.1186/s40795-018-0215-1)

Vitenskapelige artikler i prosess

Følgende tre vitenskapelige artikler er i prosess og vil bli sendt til internasjonale fagfelleverderte tidsskrift i løpet av høsten 2020.

- Innhold av jod og kvikksølv i rå, kokt, pannestekt og ovnsbakt torsk. Prosjektmedarbeider Lisbeth Dahl jobber med dette manuset og planlagt innsendelse til internasjonalt fagfelleverderte tidsskrift er første halvdel av 2020.
- Data på barns utvikling ved tre- og seks måneders alder og eventuelle ulikheter mellom kontroll og intervensjonsgruppen vil bli inkludert. Prosjektmedarbeider Ingrid Kvestad jobber med dette manuset og planlagt innsendelse til internasjonalt fagfelleverderte tidsskrift er første halvdel av 2020.
- Jodkonsentrasjon i morsmelk og i urinprøver seks uker og tre måneder etter fødsel hos ammende norske kvinner.

Vi har ansatt en stipendiat på prosjektet, MSc i klinisk ernæring, Synnøve Næss, som skal studere sammenheng mellom jodinntak i graviditeten og thyreoideafunksjon, jod status og barnets utvikling. Doktorgraden forventes å være ferdig i august 2022 og vil inneholde to eller tre ytterligere vitenskapelige publikasjoner med data fra Mammass Mat prosjektet.

Det er også ett 'spinn-off' prosjekt som er planlagt hvor vi ønsker å få analysert flere metabolitter, blant annet plasma-B12, og telomerlengde. Dette fordrer en godkjent endringsmelding fra REK. Der vil bl.a. en Post doc. skrive vitenskapelige artikler med disse dataene. Dette er i samarbeid med Prof. Tor Strand, Universitet i Bergen/Sykehuset Innlandet og Prof. Per Magne Ueland, Universitetet i Bergen/Bevital A/S.

7.2 Master of Science (MSc) grader

Følgende fem mastergrader er fullført med bruk av data fra prosjektet.

- **25(OH)D3 status in pregnant women and post-partum – a two-armed randomized controlled intervention with cod.** Masteroppgave i klinisk ernæring ved UiB, Ida Margrethe Aune, juni 2019.
- **Vitamin D-status hos tre og seks måneder gamle spedbarn. En del av studien Mammass Mat- en randomisert, kontrollert intervensjonsstudie med torsk gjennom svangerskapet.** Masteroppgave i klinisk ernæring ved UiB, Mina Marie Handberg Holtleite, juni 2019.
- **Hair mercury levels and seafood consumption in pregnant women – a randomised controlled trial with dietary cod.** Masteroppgave i klinisk ernæring ved UiB, Synnøve Næss, juni 2018.

- **Seafood intake and hair mercury levels in infants after – a randomized controlled trial with cod consumption during pregnancy.** Masteroppgave i klinisk ernæring ved UiB, Lise Rådmanssøy, juni 2018.
- **Pregnant women's seafood intake and fatty acid composition in red blood cells – a randomized controlled trial with dietary cod.** Masteroppgave i human ernæring ved UiB Charlotte Dalen, desember 2018.

7.3 Presentasjoner og postere på vitenskapelige konferanser/møter

- **Thyroid function in infants at three and six months - results from a randomized control trial with dietary cod during pregnancy.** Synnøve Næss, Inger Aakre, Tor A. Strand, Lisbeth Dahl, Marian Kjellevoid, Maria Wik Markhus. Nordic Nutrition Conference, Helsinki, juni 2020 [innsendt abstract til presentasjon]. *Konferanse utsatt grunnet Covid-19*
- **Effects of two servings of cod weekly for 16 weeks in pregnancy on iodine status and infant neurodevelopment: Mommy's Food, a randomized controlled trial.** Maria Wik Markhus, Mari Hysing, Lisa Kolden Midtbø, Ive Nerhus, Synnøve Næss, Inger Aakre, Ingrid Kvestad, Lisbeth Dahl, and Marian Kjellevoid. Micronutrient Forum 2020, Bangkok, mars 2020 [godkjent innsendt abstract til posterpresentasjon]. *Konferanse omgjort til digital konferanse i november 2020 grunnet Covid-19*
- **Thyroid function and association with urinary iodine concentration and iodine intake in a group of mild-to-moderate iodine deficient pregnant women.** Synnøve Næss, Inger Aakre, Lisbeth Dahl, Tor A. Strand, Marian Kjellevoid, Maria Wik Markhus. Micronutrient Forum 2020, Bangkok, mars 2020 [godkjent innsendt abstract til posterpresentasjon]. *Konferanse omgjort til digital konferanse i november 2020 grunnet Covid-19*
- **Thyroid hormones in Norwegian pregnant women after an increased iodine intake – preliminary results from the RCT Mommy's Food.** Synnøve Næss, Inger Aakre, Lisbeth Dahl, Marian Kjellevoid, Tor Strand, Maria W. Markhus. Iodine Global Network -European Thyroid Association, Budapest, september 2019 [poster].
- **Large intraspecies variation in iodine content in fish.** Ive Nerhus, Maria W. Markhus, Bente M. Nilsen, Lisa K. Midtbø, Jannike Øyen, Amund Maage, Elisabeth Ødegård, Ingvild E. Graff, Øyvind Lie, Lisbeth Dahl, Marian Kjellevoid. Ist World Iodine Association Conference, Pisa, Italia, november 2017 [presentasjon].

- **Mammas Mat, Protocol for the study on pregnant women.** Nordisk jodmøte, Bergen, september 2015 [presentasjon].

7.4 Presentasjoner på nasjonale konferanser og faglige fora

- **Torsk, jod og mental utvikling. Mammas mat – en oppdatering av næringsinnhold i fisk, og en intervensjonsstudie med torsk hos gravide med mild-til-moderat jodmangel.** Miniseminar i regi av FHF i forbindelse med Fagdag i Øksneshallen 13. februar
- **Mammas Mat – en intervensjonsstudie med torsk hos gravide med mild-til-moderat jodmangel.** Statistikkurs ved Sykehuset Innlandet, desember 2019.
- **Ernæring og graviditet – Mammas Mat.** Fagkritisk dag ved UiB, mars 2019.
- **Er fisk er trygg og sunn mat?** Næringsseminaret 2017, Sandnessjøen, september 2017.
- **Forskningen på effekten av ernæring hos gravide og utvikling hos barn; Mammas Mat.** Fagkveld i Ernæring ved UiB, mai 2017.
- **Jodstatus i graviditeten -betydning for spedbarns utvikling.** Sjømat og helsekonferansen, Bergen, september 2016
- **Forskningsstudien Mammas Mat.** Foredrag for bachelorstudenter i folkehelse ved Høgskolen Vestlandet, april 2016.

7.5 Nyhetsbrev

Det er sendt ut to nyhetsbrev til deltagerne i studien i desember 2017 og desember 2018. Et tredje og siste nyhetsbrev er planlagt utsendt til deltagerne i løpet av høsten 2020.

7.6 Media

- **Mange mødre og spedbarn har for lite vitamin D.** Nyhetssak på hi.no, publisert 24 august 2020.
<https://www.hi.no/hi/nyheter/2020/august/mange-modre-og-spedbarn-har-for-lite-vitamin-d>

- **Gravide fikk mer jod av torsk til middag.** Nyhetssak på forskning.no, publisert 21 august 2020.
<https://forskning.no/barn-og-ungdom-fisk-havforskningsinstituttet/gravide-fikk-mer-jod-av-torsk-til-middag/1729473>
- **Torsk til middag ga mer jod til gravide.** Nyhetssak på fiskeribladet.no, publisert 14 august 2020.
<https://fiskeribladet.no/nyheter/?artikkel=74137>
- **Gravide fikk mer jod av torsk til middag.** Nyhetssak på norceresearch.no, publisert 13 august 2020.
<https://www.norceresearch.no/nyheter/gravide-fikk-mer-jod-av-torsk-til-middag>
- **Torskemiddag bra for gravide.** Nyhetssak på sunnhordaland.no, publisert 13 august 2020.
<https://www.sunnhordland.no/nyhende/torskemiddag-bra-for-gravide/>
- **Gravide kvinder fik mere jod fra torsk.** Nyhetssak på havfriskfisk.dk, publisert 13 august 2020.
<http://www.havfriskfisk.dk/nyheder.asp>
- **Gravide fikk mer jod av torsk til middag.** Nyhetssak på hi.no, publisert 13 august 2020.
<https://www.hi.no/hi/nyheter/2020/august/gravide-fikk-mer-jod-av-torsk-til-middag>
- **Forskere undersøkte kvikksølv hos gravide som spiste fisk. Fant svak økning.** Nyhetssak på forskning.no 5 juni 2020.
<https://forskning.no/fisk-havforskningsinstituttet-mat/forskere-undersokte-kvikksolv-hos-gravide-som-spiste-fisk-fant-svak-okning/1684034>
- **Har undersøkt kvikksølv hos gravide.** Nyhetssak på hi.no, publisert 13 mai 2020.
<https://www.hi.no/hi/nyheter/2020/mai/har-undersokt-kvikksolv-hos-gravide>
- **Høyt inntak av torsk gir ikke for høy kvikksølveksponering hos gravide.** I 'Nytt fra norsk ernæringsforskning'. Norsk Tidsskrift for ernæring, nr. 2/2020
<https://www.ntfe.no/i/2020/2/m-1930>
- **Fisk er en god kilde til jod.** Nyhetssak på hi.no, publisert mars 2018.
<https://www.hi.no/hi/nyheter/2018/mars/fisk-er-en-god-kilde-til-jod>

- **Fem minutter om: Inntak av jod med Lisa Kolden Midtbø.** Video på YouTube.com publisert mars 2018.
<https://www.youtube.com/watch?reload=9&v=SBKT7mCTP8k&feature=youtu.be>
- **Torsk er en god kilde til jod.** Nyhetssak på fhf.no, publisert mars 2018.
<https://www.fhf.no/nyheter/nyhetsarkiv/torsk-er-en-god-kilde-til-jod/>
-
- **Kan mammas mat påvirke barnets utvikling?** Nyhetssak på hi.no, publisert desember 2017.
<https://www.hi.no/hi/nyheter/2017/12/kan-mammas-mat-pavirke-barnets-utvikling>
- **Jod og jodmangel hos mor og barn.** Forskningsnytt fra Nasjonalt Institutt i Ernæring 2017.
<https://issuu.com/nifes-pdf/docs/forskningsnytt-norsk-enkeltsider-3/22>

7.7 Annet

Innlegg på Facebook, LinkedIn og Twitter er brukt til å øke oppmerksomheten rundt aktivitet og publiserte artikler fra prosjektet.

Til deltagerne i intervensjonsgruppen som fikk utdelt torsk i graviditeten ble det laget et inspirasjons- og oppskriftshefte.

Populærvitenskapelige tekster produsert av kommunikasjonsavdelingen på HI i samarbeid med forskere i prosjektet er lagt ved innsendelse av sluttrapport.

8 Referanser

1. WHO, UNICEF, and ICCIDD., *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination*. World Health Organisation, 2007.
2. Brantsæter, A.L., et al., *Risk of suboptimal iodine intake in pregnant Norwegian women*. *Nutrients*, 2013. **5**(2): p. 424-440.
3. Seldal, C., *Seafood intake and iodine status in pregnant and postpartum Norwegian women*. University of Bergen, Faculty of Medicine and Dentistry Department of Medicine, 2012.
4. Institute of Marine Research, *Seafood data*. 2014, Institute of marine Research, Norway: <https://sjomatdata.hi.no/#search/>.
5. Markhus, M.W., et al., *Establishment of a seafood index to assess the seafood consumption in pregnant women*. *Food & nutrition research*, 2013. **57**(1): p. 19272.
6. Markhus, M.W., et al., *Low omega-3 index in pregnancy is a possible biological risk factor for postpartum depression*. *PLoS one*, 2013. **8**(7).
7. Brantsæter, A.L., et al., *Exploration of biomarkers for total fish intake in pregnant Norwegian women*. *Public health nutrition*, 2010. **13**(1): p. 54-62.
8. Bath, S.C., et al., *Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)*. *The Lancet*, 2013. **382**(9889): p. 331-337.
9. Hibbeln, J.R., et al., *Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study*. *The Lancet*, 2007. **369**(9561): p. 578-585.
10. Burlingame (FAO), B. *Food composition challenges*. [web page] 2017 030117 [cited 2020 30.01.20]; INFOODS theme page]. Available from: <http://www.fao.org/infoods/infoods/food-composition-challenges/en/>.
11. Charrondiere (FAO), R. *Food composition challenges*. [web page] 2017 030117 [cited 2020 30.01.20]; INFOODS theme page]. Available from: <http://www.fao.org/infoods/infoods/food-composition-challenges/en/>.
12. FAO. *Food composition challenges*. [web page] 2017 030117 [cited 2020 30.01.20]; INFOODS theme page]. Available from: <http://www.fao.org/infoods/infoods/food-composition-challenges/en/>.
13. Nerhus, I., et al., *Iodine content of six fish species, Norwegian dairy products and hen's egg*. *Food & nutrition research*, 2018. **62**.
14. Markhus, M.W., et al., *Effects of cod intake in pregnancy on iodine nutrition and infant development: study protocol for Mommy's Food-a randomized controlled trial*. *BMC nutrition*, 2018. **4**(1): p. 7.
15. Næss, S., et al., *Validation and reproducibility of a new iodine specific food frequency questionnaire for assessing iodine intake in Norwegian pregnant women*. *Nutrition journal*, 2019. **18**(1): p. 62.
16. Markhus, M.W., et al., *Effects of two weekly servings of cod for 16 weeks in pregnancy on maternal iodine status and infant neurodevelopment: Mommy's Food, a randomized controlled trial*. *Thyroid*, 2020(ja).
17. Bayley, N., *Bayley scales of infant and toddler development*. 2006: PsychCorp, Pearson.
18. Bayley, N., *Bayley Scales of Infant and Toddler Development (Bayley-III) Norsk manual supplement*. 2009: San Antonio.
19. Næss, S., et al., *Effects of seafood consumption on mercury exposure in Norwegian pregnant women: A randomized controlled trial*. *Environment International*, 2020. **141**: p. 105759.
20. Moe, V., et al., *Little in Norway: a prospective longitudinal community-based cohort from pregnancy to child age 18 months*. *BMJ Open*, 2019. **9**(12): p. e031050.



HAVFORSKNINGSINSTITUTTET

Postboks 1870 Nordnes

5817 Bergen

Tlf: 55 23 85 00

E-post: post@hi.no

www.hi.no