

Sammenhengen mellom mors ernæring og fosterets vekstmønster, for risiko for astma senere i livet

En litteraturstudie

Kandidat stud.med: Julie Holtet Dæhlen

Profesjonsstudiet i Medisin

20 studiepoeng

Det medisinsk fakultet

Universitetet i Oslo

Veiledet av: Guttorm Haugen og Trond Melbye Michelsen

Vår 2024



FORORD:

Denne litteraturstudien er en obligatorisk prosjektoppgave ved profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Oslo.

Jeg har valgt å skrive om et emne relatert til fostermedisin, fordi det er et fagfelt jeg i lengre tid har vært har tatt interesse for. Fostermedisin er et bredt og komplekst fagfelt, med fremdeles mye ukjent og uvisst. Jeg er særlig fascinert av betydningen og forholdet mellom mor og barn. Hvordan relasjonen gjennom svangerskapet kan ha langvarige effekter for barnet resten av livet, syntes jeg er fascinerende. Jeg ser på dette som et fagområde som kan være aktuelt å spesialisere seg innen og jobbe med, når jeg er ferdig utdannet. Derfor har jeg benyttet meg av muligheten til å fordype meg i fagområde gjennom denne oppgaven som et bidrag inn i en faglig debatt knyttet til tematikken.

Jeg vil rette en stor takk til Nils Henrik Holmedahl, overlege PhD, som har bistått med oversettelser av tabeller og fagord fra engelsk til norsk.

Oppgaven er et bidrag inn i en faglig debatt knyttet til tematikken.

Engelsk sammendrag:

Background

The information regarding a connection between fetal growth, birth weight and asthma later in life, has conflicting conclusions in several studies. Therefore, this literature study will collect articles and critically evaluate the conclusions in the different articles and the evidence behind their results.

Methods

After using the search database Pubmed, 512 articles were found. After reading the title and abstract, 8 articles remained. One last article was found and added later in the process. Six other of the 512 articles were overview articles, some of them were used in the discussion section.

Results

The results were sorted in two groups, based on the conclusion in the article. First group includes 6 articles, and they concluded with an association between asthma and birth weight. The other group included 3 articles that concluded with no association. At the end of the results, a table is made to present information regarding the articles.

Conclusion

To conclude, the largest studies conclude that low birth weight and preterm birth are risk factors for the development of asthma. In multiple studies “catch up growth” has been suggested to possibly explain some of the connection. Some studies have also found a different risk of developing asthma between the sexes. In the literature, there is increasing evidence for an association between low birth weight and the development of asthma later in life.

Innholdsfortegnelse

Engelsk sammendrag:	3
Forkortelser	5
Innledning	6
<i>Problemstilling</i>	6
<i>Mål/hensikt med oppgaven:</i>	6
<i>Bakgrunn for valg:</i>	6
<i>Bakgrunnsinformasjon og tidligere forskning</i>	6
Metode	11
Kriterier for inklusjon og eksklusjon	12
Gjennomgang av materialet	13
Resultater	14
<i>Det er en assosiasjon mellom fostrets vekstmønster og astma senere i livet</i>	14
Birth weight, body mass index and asthma in young adults – Shaheen et al. Thorax (1999)	14
Low birth weight and preterm delivery as risk factors for asthma and atopic dermatitis in young adult males: Steffensen et al. Epidemiology (2000)	15
First- and second-trimester fetal size and asthma outcomes at age 10 years- Turner et al., American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (2011)	16
In utero and perinatal complications preceding asthma- Annesi-Maesano et al., Allergy (2002).....	18
Fetal growth and hospitalization with asthma during early childhood: a follow-up study in Denmark- Yuan et al. International Journal of Epidemiology (2002)	19
Obstructive pulmonary disease in old age among individuals born preterm - Bröström et al., Respiratory Epidemiology (2013).....	20
<i>Det er ikke en assosiasjon mellom fostrets vekstmønster og astma senere i livet</i>	21
Asthma in adult life- is there an association with birth weight. - Hagström et al., Scandinavian Journal of Primary Health Care (1998)	21
Relationship between birth weight and adult lung function: controlling for maternal factors – Edwards et al., Thorax (2003).....	22
Is birth weight related to lung function and asthma symptoms in Nordic-Baltic adults? Lærum et al., Respiratory Medicine. (2004)	23
<i>Tabell 5; En oversikt over artiklene som er benyttet</i>	25
Diskusjon	27
Styrker og svakheter i studiene	27
Andre studier med samme problemstilling	30
Oppgavens begrensning og svakheter	32
Konklusjon	33
Referanser	34

Forkortelser

AGA	Appropriate for gestational age
BPD	Biparietal diameter
CRL	Crown rump length (Sittedyde)
FEV ₁	Forsert ekspiratorisk volum første sekundet
FL	Femurlengde
FVC	Vitalkapasitet. Lungevolumet man klarer å puste ut, etter å ha fylt lungene maksimalt med luft
IUGR	Intrauterine growth restriction
KOLS	Kronisk obstruktiv lungesykdom
LGA	Large for gestational age, fostervekst > 90 persentilen
PEF	Peak expiratory flow. Måler maksimal luftstrøms hastighet når man puster raskt ut
SGA	Small for gestational age, fostervekst < 10 persentilen

Innledning:

Problemstilling: Hvordan påvirker mors ernæring og fosterets vekstmønster risiko for astma senere i livet?

Mål/hensikt med oppgaven: Hensikten med oppgaven er å finne ut om det er en sammenheng mellom mors ernæringsstatus og matinntak, fosterets vekst og utvikling, og risiko for at det kommende barnet får astma senere i livet.

Bakgrunn for valg: Litteraturen på dette feltet er tvetydig, og det er lite kartlagt hvorvidt det er en forbindelse. Derfor er det ønskelig å samle inn artikler, og se om man kan finne en sammenheng mellom fosteret vekst i svangerskapet og utvikling av astma. Hvis man finner en klar assosiasjon, kan det kunne føre til diskusjon og utvikling av nye retningslinjer, anbefalinger til gravide, samt bedre oppfølging av de nyfødte barna som er mest utsatt for å utvikle astma. Det vil kunne bidra til at både foreldre og helsepersonell i større grad retter søkelys på de barna som bør følges opp nærmere.

Ved litteratursøk finner man en del litteratur og studier på sammenhengen mellom fødselsvekt og astmautvikling hos barn. Det er mindre litteratur på sammenhengen mellom fødselsvekt og utvikling av astma hos voksne.

Bakgrunnsinformasjon og tidligere forskning

Astma er en obstruktiv lungesykdom, som er svært vanlig i samfunnet. I Norge har 3-11 % av barn og 2-4 % av voksne fått diagnosen. Astma er relatert til kronisk inflammasjon i bronkiene. Inflammasjonen i luftveisveggene fører til anfallsvis muskelsammentrekning i den glatte muskulaturen, ødem i slimhinnen, og mer slimproduksjon. Det fører til at luftveiene blir mindre, og at pasienten får det vanskeligere med å puste. Hos en pasient med astma er hoste og tungpust ofte de mest fremtredende og plagsomme symptomene. (1) Det er flere former for astma, og man skiller gjerne mellom allergisk, ikke-allergisk, anstrengelsesutløst og yrkesrelatert astma. Det kan være gunstig fordi det kan spille en rolle i behandlingen og anbefalinger man gir til pasienten. Flere sykdommer er assosiert med astma, spesielt allergi og atopisk eksem. Astma kan oppstå både i barneårene og i voksen alder. En stor andel av barna får kun forbigående symptomer, og blir kvitt sine plager i skolealderen. (2) Gutter har

høyere forekomst av astma enn jenter før puberteten, mens det etter puberteten blir motsatt.
(3)

For å få diagnosen astma, er diagnosekravene forskjellige avhengig av alder. Hos barn under 5 år er astma en klinisk diagnose, fordi det kan være utfordrende å gjennomføre lungefunksjonsprøver på små barn. Fra 5 års alder gjennomføres ofte lungefunksjonsprøven spirometri, som en del av diagnostikken for lungesykdommer.(4) Spirometri er en måte å undersøke forsert vitalkapasitet (FVC) og FEV₁. FVC er lungevolumet man klarer å puste ut, etter å ha fylt lungene maksimalt med luft. FEV₁ står for forsert ekspiratorisk volum første sekund. (5) Ved å bruke disse to parameterne, kan man si om pasienten har en normal test, eller en obstruktiv eller restriktiv lungesykdom. Obstruktivitet ved spirometri vises som lavere FEV₁/FVC ratio enn forventet i forhold til alder, kjønn, høyde, og etnisitet. (6) Ved astma har pasienten ofte normal eller redusert vitalkapasitet, samt redusert FEV₁. Deretter vil det gjennomføres en reversibilitetstest, hvor pasienten inntar en bronkodilator, hvorefter det utføres en ny spirometritest. En forbedring av FEV₁ > 10% gir mistanke om astma. (4) Ved en normal spirometriprøve, men med en klinisk mistanke om at pasienten har astma kan man bruke en PEF-måle. PEF står for «Peak expiratory flow». En PEF-måling måler maksimal luftstrømhastighet når man puster raskt ut. Pasienten tar tre PEF-målinger både morgen, og kveld gjennom 2 uker. Deretter regnes det ut en gjennomsnittlig dagsvariasjon, og ved en variasjon over 10% hos voksne mistenkes astma. (7) (8)

Mange faktorer kan være medvirkende til utviklingen av astma. Astma er en multifaktoriell sykdom som betyr at både genetiske faktorer, og miljøfaktorer kan være medvirkende i utviklingen av sykdommen. Noen miljøfaktorer som kan bidra til utviklingen er; luftforurensning, røyking, infeksjoner og allergener. Slik som bildet viser nedenfor, kan eksponeringer som er medvirkende til utviklingen av sykdom være fra fosterlivet til man er voksen. (2) Videre i oppgaven er det fokus på den føtale perioden, og hvorvidt det kan være faktorer i denne perioden som er medvirkende til utvikling av astma.

Figur 1: Eksempler på miljø- og livsstilsfaktorer og vertsfaktorer som kombinasjon med tidsperiode for eksponering og eksponeringsvei kan påvirke utvikling av astma og allergisk sykdom. Miljø og livsstilsfaktorene kan også gi økte symptomer og derved forverre sykdommen hos de som allerede er syke. (Figur 6 hos FHI)



DOHaD er forkortelse for «Developmental Origins of Health and Disease». DOHaD-konseptet har utviklet seg i løpet av de siste 40 årene, og er i dag preget av et internasjonalt forskningssamarbeid. DOHaD vektlegger hvordan prenatal, og perinatal eksponering som for eksempel stress, og manglende ernæring, kan medføre sykdom i voksen alder. Denne tilnærmingen til helse og sykdom er basert på en rekke epidemiologiske observasjoner. De kan tolkes i retning av at helsen er påvirket på et tidligere stadium i livet enn man tidligere antok. DOHaD bygger på Barker hypotesen, også kjent som den føtale programmeringshypotesen. Hypotesen ble først introdusert av forskeren David Barker og kollegaer etter studier på 1980 tallet. De så på sammenhengen mellom fødselsvekt og hjertekarsykdom hos individet 50-60 år senere. Denne tilnærmingen til sykdom og helse ser på hvordan fosterlivet setter utgangspunktet for fysiologiske og metabolske prosesser. (10) (11) (12) (13) (14)

En sentral historisk hendelse som har vært viktig i DOHaD-konseptet er «The Dutch Famine». «The Dutch Famine» var en sultperiode i tyskokkuperte Nederland under andre verdenskrig fra desember 1944 til april 1945. Svangerskapene i Nederland ble veldokumentert, og er med på å vise hvilke langtidseffekter dårlig ernæring i svangerskapet kan gi. Dokumentasjon fra tiden viste en sammenheng mellom mors næringsinntak i svangerskapet, og fosterets vekst. Ernæringsforholdene var stabile i Nederland før og etter sultkatastrofen, som gjør studien mer troverdig. Ut ifra dokumentasjonen, kan det tyde på at matinntaket i svangerskapet var mer avgjørende for barnet i enkelte perioder enn i andre. En studie publisert av Stein og Susser i Nature i 1975 (15), så på denne sammenhengen nærmere. De hevder at eksponering av lite mat i tredje trimester var mest avgjørende for barnets

fødselsvekt. De sier at et gjennomsnittlig matinntak mindre enn 1500 kalorier daglig i siste trimester, ga en lavere fødselsvekt hos barnet. Hungersnød i utelukkende første trimester, eller første, og andre trimester ga ingen effekt på fødselsvekten. Lite mat i andre og tredje trimester ga den største reduksjonen i fødselsvekten. Svangerskapene som hadde totalt 6 måneder med lite mat, for deretter normal mattilgang de siste ukene av tredje trimester, førte fremdeles til en lav fødselsvekt hos barnet. Tidlig tredje trimester mente de var en kritisk fase, fordi effekten av lite mat i denne perioden på fødselsvekten til barnet, ikke var reversibel.

(14) (15)

En annen sentral person som kom med tilsvarende tanker som David Barker, var den norske forskeren Anders Forsdal. Han studerte sammenhengen mellom levevilkår og helsetilstand i Norge. Forsdal arbeidet som distriktslege i Finnmark i 1963-1974. Ut ifra forekomsten av hjerte- og karsykdommer, og død av dette, mente han at noen sykdommer som kommer til uttrykk i voksen alder, kunne delvis forklares av ugunstige, og dårlige oppvekstvilkår. I Norge går Barken-hypotesen ofte under navnet Forsdahl-Barker hypotesen. (16) (17) (18)

Både målinger av fosterets vekst gjennom svangerskapet og fødselsvekt, brukes i dag i mange studier. I første trimester av svangerskapet benyttes ofte ultralyd til å måle sittehøyde (crown-rump length; CRL) til fosteret. I senere trimestre vurderer man fosterets vekst basert på størrelsesmål av hode, abdomen og femur. (19) Ut ifra målingene defineres fødselsvekten som «appropriate for gestational age» (AGA), «small for gestational age» (SGA) eller «large for gestational age» (LGA). SGA defineres som fødselsvekt < 10 persentilen, og LGA som fødselsvekt > 90 persentilen. Hvis fosteret har en avtagende vekstkurve ved flere målinger kalles det intrauterin veksthemning. (20) På engelsk kalles intrauterin veksthemning «intrauterine growth restriction» (IUGR). (21) Det kan oppstå selv hos et foster som er AGA. I Norge skiller det gjerne mellom tidlig veksthemning som oppstår før uke 34, og sen veksthemning etter uke 34. Internasjonalt benyttes ofte uke 32 som grense mellom tidlig og sen IUGR. Veksthemningen kan være symmetrisk eller asymmetrisk. Symmetrisk veksthemning vil si at hodeomkrets, lengde og vekt er under vanlige mål, og asymmetrisk betyr at for eksempel bare abdominalomkrets er under det normale. Flere etiologiske faktorer kan spille inn på fosterets vekst, og man deler gjerne inn i føtale, placentære og maternelle faktorer. Ofte er det en kombinasjon av flere årsaker. Føtale årsaker til veksthemning kan for eksempel være flerlinger, kromosomfeil, misdannelser og infeksjoner. Placentære årsaker

omfatter feilplassering av placenta, kronisk inflammasjon, infarkt og unormalt feste av navlesnoren. Maternelle årsaker inkluderer forhold som; pre-eklamsi, alder over 40 år, ernæring og sykdom hos mor. En slik sykdom hos mor kan for eksempel være hypertensjon. (20) Fødselsvekten er vekten til barnet kort tid etter fødselen. Fødselsvekt er lett tilgjengelig, mye brukt og har eksistert som variabel lenge før bruk av ultralyd i svangerskapet. Gjennomsnittlig fødselsvekt for et barn født til termin er ca. 3500 gram, og 2500 - 4500 gram regnes som normalt. I Norge regnes fødselsvekt under 2500 gram regnes som lav, og over 4500 gram som høy. (22) (23)

Lungene er et av de siste organsystemene som utvikles hos fosteret. Lungene utvikles fra fosterets fortarm. Utviklingen starter allerede i uke 3, med utvikling av en respiratorisk divertikkel som vokser i ventral og kaudal retning. Den distale enden av divertikkelen former bifurkaturen til en høyre og venstre hovedbronkus. Videre vil hovedbronkiene dele seg ytterligere, og fra uke 6 til 16 vil det bli dannet terminale bronkioler. Fra uke 16 til 28 vil de terminale bronkiene dele seg, og danne respiratoriske bronkioler, som er det første stedet hvor respirasjonen kan oppstå. Mellom uke 28 til 36 vil de respiratoriske bronkiene danne terminale alveoler, som med tilhørende kapillærer er grunnlaget for gassutvekslingen. (24) (25) Barnet er avhengig av placenta for oksygentilførsel frem til og under fødselen. Det er først etter at barnet er ute av fødselskanalen og tar sitt første pust, at lungene fylles med luft. Frem til barnets første åndedrag er lungene fylt med væske, som blir absorbert av lymfesystemet og blodårer når barnet starter å puste. (26)

Fra omtrent uke 23 begynner dannelse av surfaktant, som består av en stor andel fettstoffer og noe protein. Surfaktant senker overflatespenningen i alveolene, som gjør pustearbeidet lettere. Samtidig er surfaktant med på å motvirke sammenklappning av alveolene. (27) For å kompensere for luftveismotstanden, er luftveiene store for barnets størrelse, Gjennom barneårene vil lungene vokse og bli større, ved at det utvikles flere alveoler. (26)

L. Duijts skriver i «Fetal and infant origins of asthma» (28), at maternell overvekt eller undervekt, dårlig matinntak samt placenta dysfunksjon, kan føre til suboptimal ernæring av fosteret gjennom svangerskapet. Samtidig er det uvisst hvor sterk sammenheng det er mellom ernæringsforhold, og respirasjonsorganet. Duijts sier også at et utilstrekkelig inntak av makronæringsstoffer som fett, karbohydrater, og protein kan føre til lavere fødselsvekt,

dårligere vekst av lunger og respirasjonsorganer. (29) Det kan igjen gi en økt risiko for astma i barndommen. I tillegg påpeker Duijts (28) at mikronæringsstoffer som moren spiser gjennom svangerskapet kan påvirke metyleringen av DNA. Gjennom DNA metylering får DNA festet på metylgrupper. (30) Det fører til at avlesningen av DNA ikke foregår som normalt, og proteinet som genet opprinnelig koder for ikke blir dannet. Folat og vitamin B12 er begge to næringsstoffer som er involvert i metyleringen, og redusert inntak kan derfor forårsake epigenetiske endringer. Epigenetiske endringer påvirker ikke DNA sekvensen, men er med å bestemme hvilke gener som blir uttrykt. Metylering er eksempel på en slik epigenetiske endring. (31) Vitamin E ser også ut til å spille en rolle i utvikling av luftveiene ved hjelp av celledifferensiering og genekspressjon. Det er større usikkerhet rundt rollen til vitamin D. (28)

Det intrauterine miljøet er noe annerledes hos tvilling- og andre flerlingsvangerskap. Det finnes ulike typer flerlingsvangerskap, for eksempel homozygote eller heterozygote, avhengig av om de kommer fra samme egg eller to forskjellige befruktete egg. Tvillinger kan ha hver sin morkake, eller en felles. Om tvillinger deler morkake er det risiko for å utvikle «tvilling til tvilling transfusjonssyndrom», hvor den ene tvillingen mottar mer blod, og får et høyt blodvolum og mye næring, mens den andre tvillingen får mindre blodvolum og mindre næring, som kan resultere i dårligere eller ingen vekst. Flerlingsvangerskap har oftere mer komplikasjoner enn andre svangerskap. Oftere er barna for eksempel født prematurt og har en lavere fødselsvekt. Grunnet dette er disse svangerskapene ekskludert i mange studier. (32) (33)

Hovedfokuset i oppgaven er å undersøke hvorvidt fosterets vekst påvirker risiko for astma senere i livet. Det er denne problemstillingen som benyttes når det gjennomføres datasøk.

Metode

Metoden som ble benyttet er litteraturstudie, med søkeord. Søkebasen som ble brukt i søket er Pubmed, og søket ble gjennomført 9. januar 2023.

For å finne frem til de riktige søkeordene, ble det benyttet en PICO-modell. Modellen er illustrert i tabellen nedenfor.

Tabell 1: PICO-modell

Populasjon (Population)	Foster
Risikofaktor (Exposure)	Fostervekst
Sammenligning (Comparator)	Normal vekst
Utfall (Outcome)	Sammenheng med astma

Nedenfor finnes en liste med søkeord. Disse ble benyttet i forbindelse med litteratursøket. Søkeordene er på engelsk, da de fleste publikasjoner innenfor denne problemstillingen er engelskspråklige.

Tabell 2: Søkeord som ble brukt i søk;

Fetal weight OR Fetal growth retardation OR Infant, small for gestational age
AND
Fetal OR Foetus OR Fetus
AND
Growth OR weight
AND
Asthma

Tabell 3: Søkestrengen som ble benyttet i Pubmed

Søkestreng som ble benyttet i Pubmed
("fetal weight"[MeSH Terms] OR "Fetal Growth Retardation"[Mesh] OR "infant, small for gestational age"[MeSH Terms] OR ((fetal[Title/Abstract] OR foetus[Title/Abstract] OR fetus[Title/Abstract]) AND (growth[Title/Abstract] OR weight[Title /Abstract]))) AND asthma

Kriterier for inklusjon og eksklusjon

Inklusjonskriterer

1. Litteratur skrevet på engelsk eller skandinaviske språk
2. Astma

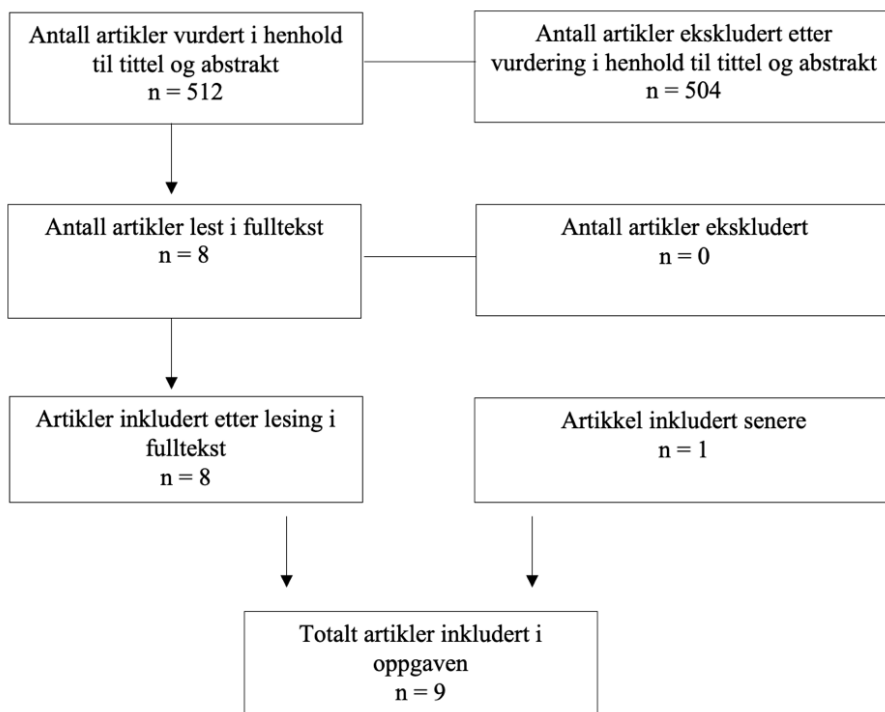
Eksklusjonskriterier

1. Artikler uten abstrakt
2. Hvis annen alvorlig sykdom
3. Under 10 år (men inkluderte de som er 10 år)
4. Artikler publisert utenfor Europa og Nord-Amerika
5. Dyrestudier og cellekulturer

Gjennomgang av materialet

Etter søk i Pubmed, ble det funnet 512 artikler. Det var et vidt søk, men ga større sikkerhet for at de viktigste artiklene er funnet. Søkeprosessen fremkommer i flytskjemaet nedenfor som gir en visuell oversikt til leseren. Flytskjemaet fremstiller søkeprosessen, og hvordan 512 artikler ble til 8. Artiklene ble sortert ved å lese tittel og abstrakt for deretter å sortere, basert på inklusjons- og eksklusjonskriterier som var forhåndsbestemt. Artiklene ble sortert i to ulike mapper, en for inklusjon og en for eksklusjon. Endnote ble benyttet i denne prosessen. Ved gjennomgang ble det sortert etter årstall for utgivelse, og de eldste artiklene ble lest først. Det ble 8 artikler i inklusjonsgruppen og 504 i eksklusjonsgruppen. En siste artikkel ble funnet og inkludert på et senere tidspunkt. Seks av artiklene i eksklusjonsgruppen var oversiktsartikler, og ble lest og benyttet i diskusjonsdelen av oppgaven. Deretter ble artiklene i inklusjonsgruppen gått nøyere gjennom og lest i fulltekst.

Figur 2: Flytskjema



Resultater

Det ble valgt ut 9 studier, hvor 8 er kohortstudier og en er kasus-kontrollstudie. Artikkene har kommet frem til ulike konklusjoner. Nedenfor er det delt inn i de artikkene som viser en sammenheng, og de artikkene som ikke viser en sammenheng mellom fostervekst og astma.

Det er en assosiasjon mellom fostrets vekstmønster og astma senere i livet

Seks av de ni artikkene som ble valgt ut i oppgaven, konkluderte med en assosiasjon mellom fosterets vekstmønster i svangerskapet, og hvorvidt man utviklet astma senere i livet. Nedenfor fremstilles en oversikt over hvordan de ulike artikkene kom frem til sine konklusjoner.

Birth weight, body mass index and asthma in young adults – Shaheen et al. Thorax (1999)

Kohortstudien er gjennomført i London, England, og ble publisert i 1999 i tidsskriftet Thorax. (34) Studien inkluderte 8960 individer fra 1970 «British Cohort Study». Studien fulgte opp barn født mellom 5. og 11. april i 1970, som fremdeles bodde i Storbritannia (unntatt Nord Irland). Studien samlet inn informasjon fra fødsel, 5, 10, 16 og 26 årsalder.

Astmadiagnosen ble gitt til individer som hadde vært plaget med astma, hvesing eller hvesende bronkitt gjennom de siste 12 månedene ved 10 års alder. Informasjonen om astmadiagnosen kom frem både med selvrapporing og objektiv medisinsk undersøkelse. Det er ikke spesifisert nærmere om den medisinske undersøkelsen inkluderte spirometri. Når deltagerne fylte 26 år, fikk de tilsendt et nytt spørreskjema hvor de bl.a. ble de spurt om de hadde vært plaget med astma, hvesing, pipelyder mens de var forkjølet eller hadde influensa, høysnue, eller eksem de siste 12 månedene.

Studien samlet inn informasjon om faktorer de mente kunne påvirke resultatet; fødselsvekt, BMI, røyking hos foreldrene, foreldreantropometri og familiehistorie om atopi. Med antropometri menes målinger av menneskekroppen. De mente det ikke var noen signifikant sammenheng mellom de nevnte faktorene, BMI og fødselsvekt. (35)

De fant at økt fødselsvekt ga redusert prevalens for astma ved 26 års alder. Når de kontrollerte for gestasjonsalder, ble effekten sterkere. Forfatterne antyder at årsaken til sammenhengen mellom fødselsvekt og astma forklares av mindre luftveier, fordi lavere fødselsvekt er assosiert med lavere lungefunksjon. Prevalensen for astma økte også ved høyere BMI i voksen alder, og forskjellen var mest tydelig blant kvinner.

Studien konkluderte med at prevalensen av astma, og hvesing blant deltagere på 26 år er høyere for de med lav fødselsvekt, og høy BMI i voksen alder.

Low birth weight and preterm delivery as risk factors for asthma and atopic dermatitis in young adult males: Steffensen et al. Epidemiology (2000)

Steffensen et al. utga sin studie i tidsskriftet Epidemiology i år 2000 (36). De benyttet seg av en gruppe på 4795 menn født mellom 1973 og 1975 i Danmark. De undersøkte om lav fødselsvekt og for tidlig fødsel, er risikofaktorer for utvikling av astma og atopisk dermatitt. Informasjonen om deltagerne i studien ble innhentet i forbindelse med eventuelt inntak til

militæret. Deltagerne svarte på spørreskjema, blant annet om de hadde astma. De ekskluderte deltagere som ikke hadde dataene som var nødvendige i fødselsregisteret.

For å få bekreftet astmadiagnosen i studien, måtte flere faktorer oppfylles. Om deltageren hadde svart ja på spørreskjema om astma, ble diagnosen bekreftet med journaldokumenter eller av lege. Diagnosekravene var en aktiv historie med tilbakevendende hvesing, samt objektive mål som kunne bekrefte sykdommen. Slike objektive mål kunne være «spontan variabel eller reversibel luftstrømobstruksjon». De spesifiserte ikke hvorvidt de har krevd spirometri for å sette diagnosen, så det forblir uklart. De har heller ikke en oversikt over når deltagerne fikk sin astmadiagnose.

Faktorer studien tok med i analysen var gestasjonsalder ved fødsel, sivilstatus, fødselsrekkefølge, utdanning og yrkesstatus. Studien kontrollerte ikke for røyking i svangerskapet grunnet manglede data.

Ved logistisk regresjon undersøkte de om fødselsvekt hadde noen sammenheng med astma, og atopisk dermatitt ved å bruke variablene sivilstatus, utdanning, yrke, gestasjonsalder ved fødsel samt fødselsvekt. De kom frem til at 4,7% at studiepopulasjonen hadde astma, med høyest prevalens på 5,9% hos gruppen som hadde lav fødselsvekt, under 2500 gram ved fødsel.

I studien fant de en sammenheng mellom utvikling av astma, og atopisk dermatitt ved 18-20 års alder hos gutter født til termin med lav fødselsvekt. Studien konkluderte med at veksthemming er en viktigere faktor for økt risiko for astma, enn prematuritet.

First- and second-trimester fetal size and asthma outcomes at age 10 years- Turner et al., American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (2011)

Artikkelen ble publisert i tidsskriftet American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine i 2011(37). Studien er en retrospektiv kohortstudie, og studiepopulasjonen var personer født mellom 1997 og 1999. Studiens deltagere kom fra Aberdeen i Storbritannia. Av 1924 deltagere var det kun 204 som hadde tilgjengelig informasjon om både CRL og FEV1. De innhentet informasjon om første og andre trimester ultralyd-målinger, samt spørreskjema som deltagerne skulle fylle ut ved 10 års alder. Det er ikke spesifisert hvem som har fylt ut

spørreskjemaet. I første trimester ble fostrene målt med CRL, mens i andre og tredje trimester benyttet de BPD og FL.

For å undersøke om deltagerne hadde astma, ble det først sendt ut et spørreskjema ved 10 års alder. Deretter ble deltageren bedt om å møte for en klinisk vurdering, hvor det ble utført spirometri, bronkial provokasjonstest med metakolin, samt hudprikk-test. For å få en aktiv astmadiagnose måtte deltageren ha fått astmadiagnosen av en lege, samt hatt problemer med hvesing i løpet av de siste 12 månedene.

Studien samlet inn informasjon om flere faktorer, for å se om det kunne endre resultatene. Data om røyking, astmadiagnose, diett og høyde ble kartlagt hos moren. De angir at studien ikke var designet for å se på mulige underliggende faktorer som kan forklare noe av sammenhengen mellom astma og fostervekst. Likevel skriver de ut fra tidligere studier de selv har gjennomført, at røyking i svangerskapet hos moren kan være en av faktorene som gir lavere vekst hos fosteret.

Målet med studien var å undersøke om større vekst av fosteret tidlig i svangerskapet ga en signifikant reduksjon i astma i en alder av 10 år. De fant ut at en millimeter økt CRL i første trimester ga en signifikant reduksjon på 6 % av astma og hvesing siste 12 månedene. FEV₁ målt med spirometri var gjennomsnittlig økt med 6 ml. I andre trimester var det for hver millimeter økning i BPD en reduksjon på 13% for astma. Det ble også observert en økning i FEV₁, FVC, midtekspiratorisk fase og forsert ekspiratorisk luftstrøm for hver millimeter økning i BPD. Midtekspiratorisk fase er tenkt å presentere luftstrømmen i de mellomstore og minste luftveiene, og verdien er beregnet ut ifra 50 % av vitalkapasiteten. (38) Studien så en assosiasjon mellom liten vekst i de to første trimerestene og økt risiko for astmautvikling. De fant og en redusert FEV₁ på gjennomsnittlig 103 ml hos fostrene med vedvarende redusert vekst, sammenlignet med fostrene som hadde en vedvarende økt vekst. De fant ingen forskjell mellom kjønn. De så videre at fostre med en persisterende lav vekst gjennom svangerskapet hadde en økt risiko for astma.

Studien konkluderte med at de minste fostrene (mindre CRL) i første trimester hadde økt risiko for astma og obstruktiv lungesykdom ved 10 års alder, mens de lengste fostrene hadde økt lungefunksjon.

Artikkelen ble utgitt i 2002 i tidsskriftet Allergy. Studien undersøkte om det er en sammenheng mellom astma, alvorligheten av astma, og svangerskaps- og perinatale komplikasjoner, (39). I en kohortstudie i Storbritannia fulgte de opp 4065 barn av 2583 mødre. Studiepopulasjonen var barn født i løpet av første månedene av året 1958, og deltagerne kunne komme fra hele landet. Studien er en del av «The National Child Development Study».

Sykepleiere med opplæring holdt intervjuer for å få detaljert informasjon om deltageres helse. Det ble hentet ut data om svangerskap og fødsel inkludert risikofaktorer gjennom svangerskapet. Om barnet ble det hentet ut informasjon om fødsel, prematuritet, hvorvidt barnet ble ammet, helsen til barnet de første ukene etter fødsel, og astma. De hentet også ut data om røykevaner, sosioøkonomiske forhold, familiesammenheng, og historie med astma.

Data omkring astmadiagnosen ble innhentet ved hjelp av standardiserte spørsmål. Deltagerne ble spurt om anfallshyppighet siste året, siste anfall, oppvåkning av astmaanfall om natten, og om de har hatt anfall med vanskeligheter med å snakke. De spurte også om tidspunkt for siste anfall; siste måned, mellom 1-12 måneder, eller over 12 måneder siden. De definerte alvorlig astma som mer enn 12 astmaanfall de siste 12 månedene, assosiert med oppvåking om nettene med anfall og begrensning til å kunne si 1 eller 2 ord per pust under anfallet. De noterte også alderen deltagerne fikk sin astmadiagnose. Det er ikke spesifisert nærmere om barnet måtte ha utført spirometri for å få sin diagnose.

Tabell 4: Oversikt over prosentvist svar på astmarelaterede spørsmål i aldersgruppen 10-18 år

<i>Spørsmål</i>	<i>10 -18 årsalder (n=991)</i>
Har barnet ditt noen gang hatt anfall med astma?	- 11,8 %
Siste anfall (Prosent av de med astma)	
- < 1 måned	- 17,3 %
- 1 – 12 måneder	- 31,8 %
- > 12 måneder	- 50,8 %
Antall anfall siste året (Prosent av de med astma)	
- 1 - 3	- 67,4 %
- 4 -12	- 22,1 %
- > 12	- 10,5 %

Har han/hun noen gang våknet på natten av et anfall? (Prosent av de med astma)	- 50,5 %
--	----------

I tabellen ovenfor er det en fremstilling av antallet i studiepopulasjonen som er innenfor 10-18 år, og deres resultater på spørsmål om astma. Som tabellen viser, er 991 av 4153 personer av studiedeltagerne mellom 10-18 år. Av de har 11,8 % hatt et anfall med astma. Mer detaljert informasjon kan leses ut av tabellen.

Studien kontrollerte for mange faktorer som kan ha en sammenheng med utviklingen av astma. De kontrollerte for flere faktorer tidlig i livet uten å definere det klart nærmere. De så også på helseutfordringer til moren i svangerskapet og fødselen, samt sykdom og helsekomplikasjoner til det nyfødte barnet.

Røyking i løpet av svangerskapet var relatert til prematuritet og en fødselsvekt under 2,5 kg, men ga ikke en signifikant forskjell for utvikling av astma. De fant likevel en signifikant økt risiko for utvikling av astma hos barnet ved røyking hos foreldrene etter fødselen og i barnets første leveår.

Studien fant ut at barneastma var vanligere blant barn som hadde mødre med komplikasjoner i svangerskap, fødsel eller barselperioden, og barn med lav fødselsvekt. De har ikke definert nærmere hva de mener med barneastma. Alvorlighetsgraden av astma økte også med for tidlig fødsel og feilstilling av fosteret under fødselen, noe de mener er med på å styrke deres funn. De mener det støtter teorien om at utvikling av astma kan være assosiert med svangerskaps- og perinatale faktorer.

Fetal growth and hospitalization with asthma during early childhood: a follow-up study in Denmark- Yuan et al. International Journal of Epidemiology (2002)

Studien ble utgitt i 2002 i tidsskriftet International Journal of Epidemiology. Yuan et al. undersøkte om det var en sammenheng mellom astma og fostervekst (40). Bakgrunnen var hypotesen om at barneastma har opprinnelse i fosterlivet. Kohortstudien ville estimere risikoen for sykehusinnleggelse med astma. Studien var en kohortstudie gjennomført i Danmark med 10 440 deltagere, med barn opptil 12 år. Deltagerne som ble valgt ut var kommende mødre mellom april 1984-1987 med jordmor i Odense og Aalborg. Informasjon

om astma som krevde sykehusinnleggelse ble hentet fra «National Hospital Discharge Registry». De innhentet informasjon om barnets vekt, hodestørrelse, lengde, vekt av placenta og gestasjonsalder ved fødsel.

For å sette astmadiagnosen benyttet de ICD-8 og ICD-10. Astmadiagnosen kan være utfordrende å sette på barn, og derfor brukte de en tilleggskategori de kalte «enhver astma». Ved 12 årsalder hadde 3,5 % av barna en sikker astmadiagnose, og 5 % havnet i kategorien «enhver astma».

Studien kontrollerte for faktorer som kunne påvirke resultatet. De samlet inn informasjon om gestasjonsalder, sosiodemografiske og sosioøkonomiske forhold, maternelle og paternelle faktorer som alder til foreldrene, sivilstatus, antall søsken og antall barn moren har født tidligere. Faktorer fra svangerskapet som røyking, og komplikasjoner under fødsel ble også benyttet ved en tilleggsanalyse.

Studien fant en sammenheng mellom varigheten av svangerskapet, og sykehusinnleggelse på grunn av astma hos barnet. De fant at desto lenger svangerskapet varte, jo lavere risiko for sykehusinnleggelse. Hos barn født prematurt fant de en økt sannsynlighet for innleggelse med astma. De mente at funnet ikke kan forklares av risikofaktorer som mors alder, sosioøkonomiske faktorer, maternell røyking og overvekt, samt dårlig omsorg for det nyfødte barnet. De fant heller ingen forskjell for sykehusinnleggelse blant jenter og gutter. Sannsynligheten for innleggelse var størst de første 2 leveårene til barnet. De har ikke lagt ut egne data for barn mellom 10 og 12 år.

Studien konkluderte med at for tidlig fødsel, samt store barn hadde en økt risiko for sykehusinnleggelse med astma.

Obstructive pulmonary disease in old age among individuals born preterm - Bröström et al., *Respiratory Epidemiology* (2013)

Studien undersøkte om det er en sammenheng mellom prematur fødsel, kjønn, dårlig fostervekst, astma og kronisk obstruktiv lungesykdom hos voksne (KOLS) (41). Det gjorde de ved å utføre en kohortstudie i Stockholm, Sverige med 6425 deltagere. Studien ble utgitt i 2013 i tidsskriftet *Respiratory Epidemiology*. Deltagerne var født mellom 1925 og 1949.

Personer som døde eller emigrerte før 1989 ble ekskludert. Den ene kohorten besto av barn født for tidlig, før 35 uker, eller nyfødte med lav fødselsvekt. De definerte lav fødselsvekt som < 2100 g for gutter og < 2000 g for jenter. Den andre kohorten besto av likt antall deltagere, som var født til termin med normal fødselsvekt.

De benyttet seg av «Swedish Patient Register» for å finne hvilke pasienter som hadde astma eller KOLS. Diagnosen ble gitt til pasienter som hadde en av diagnosene som hoved- eller tilleggs diagnose ved utskrivelse. De har ikke spesifisert ved hvilken alder pasienten har fått sin diagnose, bortsett fra at det var i voksen eller eldre alder de så på obstruktive sykdommer.

Studien hadde ikke tilgang til informasjon om potensielle risikofaktorer som kunne påvirke resultatet, som røyking, BMI hos mor, historie med astma, dyrehold og antall søsken.

De fant en statistisk signifikant forskjell for både astma, og KOLS hvor jenter med lavere fødselsvekt, og gestasjonsalder ved fødsel hadde en høyere prevalens for de to obstruktive sykdommene. Denne sammenhengen fant de ikke hos gutter.

I studien konkluderte de med at risikofaktorer for obstruktiv lungesykdom senere i livet er lav fødselsvekt, og for tidlig fødsel hos jenter.

[Det er ikke en assosiasjon mellom fostrets vekstmønster og astma senere i livet](#)

Tre av de inkluderte artiklene konkluderte med at det ikke var en assosiasjon mellom fosterets vekstmønster, og astma senere i livet. Artiklene presenteres nedenfor.

Asthma in adult life- is there an association with birth weight. - Hagström et al., Scandinavian Journal of Primary Health Care (1998)

Studien er utgitt i 1998 i tidsskriftet Scandinavian Journal of Primary Health Care. Hagström et al. undersøkte hvorvidt astma i voksenlivet er assosiert med fødselsvekt (42). Denne kass-kontrollstudien fra Lund i Sverige inkluderte 147 deltagere, hvor 55 var i astmagruppen og 92 i kontrollgruppen som ikke hadde astma. Astmadiagnosen ble satt med kriteriene som er fremstilt i tabellen nedenfor. Det er ikke spesifisert om det var en lege som har stilt diagnosen. Gjennomsnittsalder (95% sannsynlig at gjennomsnittsverdien ligger i intervallet;

konfidensintervall) til deltageren i astmakohorten var 30,7 år (28,4 – 32,9), og de hadde hatt sin astmadiagnose i gjennomsnittlig 11,4 år (8,7 – 14,2).

Tabell 5; Diagnosekriterier for astma

For å sette en astmadiagnose bør pasienten ha minst en av følgende kriterier
<ol style="list-style-type: none">1. PEF (Peak expiratory flow) reversibilitet > 20% etter inhalasjon av β_2-agonist2. PEF variabilitet > 20% over en kort tidsperiode (timer eller noen få dager)3. Obstruktive pipelyder over lungene
Astmadiagnosen var også akseptert hvis pasienten rapporterte minst 3 av følgende symptomer
<ol style="list-style-type: none">1. Hoste etter trening2. Langvarig hoste (over måneder)3. Nattlige pusteproblemer4. Pipelyder5. Mukøst slim6. Opplevelse av begrenset pust7. Opplevelse av tungpust (dyspne)

De brukte utsendte spørreskjemaer for å samle inn informasjon om kjønn, røykehistorikk, utdanning, luftveisinfeksjoner i barndom, astma, graden av astma samt familiehistorikk med astma. De ekskluderte deltagere med medisintiløst astma, selvrapportert astma, tvillinger og de som manglet data fra fødselen. Fra fødselen hentet de ut informasjon om fødselsvekt, lengde av det nyfødte barnet, placentavekt, hodestørrelse og gestasjonsalder.

Forfatterne sier selv at en mulig feilkilde som kan ha påvirket deres resultater og konklusjon er mangelfull informasjon om mors røyking i svangerskapet.

Artikkelen konkluderer med at det ikke var en signifikant sammenheng mellom redusert fødselsvekt og astma.

Relationship between birth weight and adult lung function: controlling for maternal factors – Edwards et al., Thorax (2003)

Studien ble gjennomført i Aberdeen i Storbritannia, og er en kohortstudie som inkluderte 381 deltagere i alder 45-50 år (43). Artikkelen ble publisert i tidsskriftet Thorax. Fra «Aberdeen Maternity and Neonatal Databank» ble det hentet ut fødselsdata med blant annet fødselsvekt

og gestasjonsalder hos barnet. Av de 381 deltagerne som ble inkludert, hadde 323 deltagere informasjon fra fødselen. De ekskluderte flerlinger.

Alle deltagerne ble intervjuet og fikk målt FEV₁ og FVC ved spirometri. De justerte FEV₁ og FVC til: høyde, alder, kjønn, vekt, barndomsgruppe, røykestatus og Depcat. De har ikke spesifisert hva Depcat er.

De innhentet informasjon om maternelle faktorer; mors alder, høyde, vekt og antall fødsler moren har hatt. Informasjon om røyking i svangerskapet ble hentet ut fra spørreskjema gitt til deltagerne. De fant en forskjell blant jente- og guttebarn relatert til røyking hos mor. Jenter med mødre som røyket hadde signifikant lavere fødselsvekt. Denne forskjellen fant de ikke blant gutter.

De konkluderte med at det ikke er en sammenheng mellom fødselsvekt og astmasymptomer i 45-50 års alder hos deltagerne som var inkludert i studien. De fant likevel en lineær sammenheng mellom fødselsvekt og lungefunksjon i voksen alder, når man tar hensyn til maternelle faktorer. De mente fosterveksten har en påvirkning på lungefunksjonen i voksen alder.

Is birth weight related to lung function and asthma symptoms in Nordic-Baltic adults? Lærum et al., *Respiratory Medicine*. (2004)

Studien ble gjennomført i nordiske og -baltiske land, og artikkelen ble publisert i tidsskriftet *Respiratory medicine* i 2004. (44) Studien er en kohortstudie med 1683 deltagere. Dataen ble hentet ut fra ECRHS (European Community Respiratory Health Survey). Barn født mellom 1947-1973 i Danmark, Island, Norge, Sverige og Estland ble inkludert. Første del gikk ut på å velge ut pasienter tilfeldig innenfor kommuner med minst 150 000 innbyggere, som hadde fylt ut spørreskjema. De har ikke spesifisert hvordan randomiseringen ble utført. I andre del ble det gjennomført et strukturert intervju. Deltagerne ble stilt spørsmål om astma, allergier, utdanning og røyking selv eller hos foreldrene. Studiepopulasjonen ble spurt om foreldrenes røykevaner for 20-44 år tilbake i tid. Gjennomsnittsalderen på deltagerne var 32-34 år.

Deltagerne fikk gjennomført spirometri, med måling av FVC og FEV₁. The European Community for Steel and Coal Company (ECSC) sine referanseverdier for FVC og FEV₁ ble benyttet. Verdiene ble justert i prosent etter alder, vekt og kjønn.

Studien hentet informasjon om fødselsvekt, gestasjonsalder og lengde av barnet. De definerte prematuritet som under 36 uker.

Først så de på hvorvidt det var en sammenheng mellom fødselsvekt som en prediktor for symptomer på astma eller lungefunksjon hos voksne. Ved å bruke regresjonsanalyse analyserte de dataene med variablene: fødselsvekt, alder, kjønn, BMI hos den voksne, studiested, allergisk rhinitt og røyking selv eller hos foreldrene. Deretter undersøkte de om kjønn og alder påvirket resultatet. I tillegg undersøkte de om det kunne være en sammenheng med geografisk område.

Artikkelen konkluderte med at de ikke fant noen holdbare data på en sammenheng mellom fødselsvekt, astmasymptomer og lungefunksjon hos voksne.

Tabell 5; En oversikt over artiklene som er benyttet

<u>Forfatter</u>	<u>Utgivelsesår</u>	<u>Tidsskrift</u>	<u>Land</u>	<u>Antall deltagere i studien</u>	<u>Studiedesign</u>	<u>Studiens konklusjon</u>
B.N. Lærum et al. (44)	2004	Respiratory Medicine	Nordisk-Baltiske land	1683	Kohortstudie	Fødselsvekt var ikke assosiert med astmasymptomer
B. Hagströmet al. (42)	1998	Scandinavian Journal of Primary Health Care	Sverige, Lund	147	Kasus-kontrollstudie	Ingen signifikant sammenheng mellom redusert fødselsvekt og astma
S. O. Shaheen et al. (34)	1999	Thorax	England, London	8960	Kohortstudie	Prevalensen av astma øker ved lav fødselsvekt og høy BMI ved 26 års alder
F.H. Steffensen et al. (36)	2000	Epidemiology	Danmark, Aarhus	4795	Kohortstudie	Veksthemming er en viktigere risikofaktor for astma enn prematuritet.
C. A. Edwards et al.	2003	Thorax	Storbritannia, Aberdeen	381	Kohortstudie	Ingen sammenheng mellom fødselsvekt og astmasymptomer i 45-50 års alder

(43)						
S. Turner et al. (37)	2011	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	Storbritannia, Aberdeen	204	Kohortstudie	De minste fostrene i første trimester hadde økt risiko for astma og obstruktiv lungesykdom, mens ved 10 års alder hadde de lengste fostrene en økt lungefunksjon.
Annesi-Maesano, D. Moreau et al. (39)	2002	Allergy	Storbritannia	4065	Kohortstudie	Alvorlighetsgraden av astma økte med for tidlig fødsel
W. Yuan et al. (40)	2002	International Journal of Epidemiology	Danmark	10 440	Kohortstudie	Premature barn samt store barn hadde en økt risiko for hospitalisering med astma.
E. B. Broström et al. (41)	2013	Respiratory Epidemiology	Sverige, Stockholm	6425	Kohortstudie	Risikofaktorer for astma senere i livet er lav fødselsvekt og for tidlig fødsel hos jentebarn

Diskusjon

Det har vært stor diskusjon og uenighet i litteraturen hvorvidt det er en sammenheng mellom fosterets vekst og astma senere i livet. I oppgaven ble ni artikler valgt ut og belyst nærmere. Seks av de ni artiklene viste en sammenheng, og tre viste ingen sammenheng mellom fosterets vekst og astma senere i livet. Åtte av studiene var kohortstudier, og en var kasus-kontroll studie.

En kohortstudie har et studiedesign hvor man følger en gruppe deltagere over tid for å se hvem som utvikler en type sykdom, for eksempel astma. Noen svakheter med denne studietypen er at den er kostbar, deltagere har ofte stort frafall underveis, som kan føre til seleksjonsskjevhet samt at studien kan ta lang tid å gjennomføre. (45) Ved kasus-kontroll studier ser man på en gruppe mennesker med en sykdom, og sammenligner de med en gruppe som er friske. Denne typen studie er ofte billigere og raskere å gjennomføre enn kohortstudier. Noen svakheter med denne type studiedesign er at deltagerne med sykdommen ofte husker årsaker bedre enn gruppen som er friske, samt at det kan være utfordrende å vite om faktorer opptrådte forut for eller kommer som en del av sykdommen. (46)

Styrker og svakheter i studiene

Det er en rekke styrker og svakheter ved de utvalgte studiene som er ønskelige å belyse.

Det er stor variasjon i antall studiedeltagere i de ulike studiene. Antallet varierer fra 147 til 10 440 deltagere. Det påvirker hvor mye man vektlegger konklusjonen i de forskjellige studiene. Studien med 147 deltagere sier at de ikke så noen tendens til sammenheng (42). En så liten studie kan mangle statistisk styrke til å vise en forskjell selv om det egentlig er en forskjell. En annen studie med 381 deltagere fra Storbritannia, som ble publisert i 2003, konkluderte i likhet med artikkelen over at det ikke var noen sammenheng mellom fødselsvekt og astmasymptomer ved 45-50 års alder (43). Derimot, i en studie fra 2011 med 204 deltagere, konkluderte forfatterne med at de minste fostrene i første trimester hadde en økt risiko for å utvikle astma (37). Studien med 10 440 deltagere fra Danmark publisert i 2002, konkluderte med at for tidlig fødsel og store barn ga en økt risiko for innleggelse på sykehus med astma (40). To andre studier med en større studiepopulasjon på 8960 og 6425, konkluderte med lignende sammenhenger (34) (41). Studien med 8960 deltagere konkluderte

med at frekvensen av astma økte ved lav fødselsvekt, mens studien med 6425 kom frem til at risikofaktorer for å utvikle astma senere i livet var lav fødselsvekt og for tidlig fødsel hos jentebarn. Desto flere studiedeltagere, jo større sannsynlighet er det for at man finner en sammenheng. I studiene med færre deltagere som ikke fant noen sammenheng kan grunnen være manglende styrke.

Fordeling av kjønn og alder i studiepopulasjonen er forskjellig fra studie til studie. De fleste studiene besto av en studiepopulasjon med både jenter og gutter, med unntak av en studie med 4795 menn i Danmark, som brukte militærregistre for å samle inn informasjon (36). I en studiepopulasjon som utelukkende består av gutter/menn som skal inn i militæret, kan man undre seg over troverdigheten av studiets konklusjoner. Dette fordi gruppen ikke er representativ for befolkningen i samfunnet i sin helhet. Gutter som skal inn i militæret anses ofte for å være i god fysisk form, med god helse og derfor kan mange med for eksempel plagsom astma ikke være representert i deltagergruppen. En slik studie kan derfor underestimere effekten av fostervekst på astma.

De fleste studiene som er gjennomført er prospektive studier, mens en studie er retrospektiv (37). Denne studien har også benyttet ultralydmål i motsetning til de andre studiene. I en prospektiv studie følger man deltagere fremover i tid, mens i retrospektive studier ser man tilbake i tid. Retrospektive studier er som regel svakere enn prospektive studier. Studien som var retrospektiv hadde initialt 1924 deltagere, men det var kun 204 som hadde informasjon om både CRL og FEV₁. Samme studie blander også ulike ultralydmål. De benyttet både CRL, BPD og femurlengde (FL). Studien målte sittehøyden av fostrene i første trimester i millimeter, som kan representere unøyaktige mål. En annen mulig feilkilde er få deltagere. Med et deltagerantall på 204, kan det innvendes at for å kompensere for unøyaktige mål burde det benyttes en større studiepopulasjon. Disse tre svakhetene som er påpekt gjør studien mindre troverdig. (47)

Flere studier kontrollerer for røyking som en faktor som kan påvirke resultatene i analysedelen, mens andre studier kontrollerer ikke for dette. En av studiene som ser på røyking i svangerskapet er fra 2011 (37). De fant en assosiasjon mellom astma og fostervekst, og mener dette delvis kan forklares ved at røyking hos mor gir en lavere vekst hos fosteret. En annen studie med tilgang til informasjon om røykevaner er fra 2000 (39). Studien fant en

interessant sammenheng, hvor de fant en signifikant forskjell med økt risiko ved røyking hos foreldrene i barnets første levetid, mens røyking bare i svangerskapet ga ingen signifikant økt risiko, men likevel lavere fødselsvekt. En studie fra Storbritannia innhentet informasjon om røyking ved å spørre deltagerne om moren deres røyket under svangerskapet, noe som kan være problematisk, og potensielt ikke fange opp et realistisk tallmateriale (43). De fant denne tendensen bare hos jenter med mødre som røyket. Jentene hadde signifikant lavere fødselsvekt, og denne sammenhengen fant de ikke blant guttene. De fant ingen sammenheng mellom fødselsvekt, og astmasymptomer. Andre studier hadde ikke tilgang til data om røyking eller benyttet det ikke i sine analyser. En studie fra 1998 fra Sverige hadde ikke tilgang til mors røyking i svangerskapet, og konkluderte med ingen signifikant sammenheng mellom redusert fødselsvekt og astma (42). En annen studie fra Danmark, utgitt i 2000 hadde heller ikke informasjon om maternell røyking i svangerskap, og kom frem til at det var en sammenheng mellom astma ved 18-20 års alder og gutter født til termin med lav fødselsvekt (36). I en studie spurte de deltageren om foreldres røykevaner 20-44 år tilbake i tid (44). Dette er problematisk og en mulig feilkilde, da det kan være vanskelig for barnet å vite sikkert om deres foreldre røyket før, i eller etter svangerskapet. Det kan også tenkes at foreldrene ikke nødvendigvis svarer ærlig, da det er tabubelagt å røyke - spesielt i svangerskapet. For å konkludere ser det ut som flere av studiene har identifisert og peker på røyking som en potensiell risikofaktor, mens andre ikke har funnet samme assosiasjon. Det gjør det vanskelig å komme med en sikker konklusjon på om røyking kan være med på å forklare sammenhengen.

Studiene har noen ulike definisjoner og krav for å stille astmadiagnosen. Dette gjør det krevende å sammenligne de enkelte studiene. Noen studier kan ha fanget opp flere og andre pasienter enn andre studier ville gjort. Tre av studiene har bekreftet og gjort det klart for leseren at de har krevd spirometri for å stille diagnosen astma (37), (43) (44). Et gjentakende problem er at flere studier ikke har spesifisert om det er utført spirometri eller ikke. Dette gjelder 6 av artiklene (34), (36), (39), (40), (41) og (42). Samme utfordringen gjelder i hvilken alder deltagerne har fått sin astmadiagnose. Noen studier har spesifisert at deltageren har fått sin astmadiagnose ved 10 års alder (34) (37). I studien til Hagström et al (42) har deltagerne i gjennomsnitt fått sin astmadiagnose ved 19,3 års alder. Seks artikler har ikke gjort det klart med en oversikt i hvilken alder deltageren fikk sin astmadiagnose (36), (39), (40), (41), (43) (44). En studie gjennomført i Sverige har laget en diagnosekriterie-tabell som er skrevet i

resultatdelen ovenfor for å sette astmadiagnosen for deres deltagere (42). De krevde ikke nødvendigvis spirometri, og det var derfor mulig å få en astmadiagnose ved for eksempel «hoste etter trening, opplevelse av begrenset pust og opplevelse av tungpust». Det kan stilles spørsmål ved om andre diagnoser eller tilstander som for eksempel panikkangst eller dårlig kondisjon kunne oppfylt slike diagnosekriterier.

Utgivelsesår og land er noe ulikt for studiene. Den eldste studien er utgitt i 1998, og den nyeste i 2013. Nyere artikler baserer seg på mer oppdatert forskning, og bør i større grad vektlegges enn noen av studiene som er eldre. Fem studier er gjennomført i Skandinavia, og fire i Storbritannia. Alle disse landene er høyinntektsland. Det er mulig land med andre sosioøkonomiske vilkår ville fått andre resultater.

Andre studier med samme problemstilling

Det er flere oversiktsartikler som omhandler fødselsvekt, ernæring og utvikling av astma.

Det er noe uenighet i oversiktsartiklene om sammenhengen mellom lav fødselsvekt og risiko for astma. Oversiktsartikkelen «Fetal and infant origins of asthma» skrevet av Liesbeth Duijts (28), sier lav fødselsvekt har vært vist i en rekke studier å ha en sammenheng med astmautvikling hos voksne. Enkelte studier har foreslått at noe av sammenhengen mellom luftveissykdom og lav fødselsvekt, kan være en kombinasjon av miljøet og genetiske faktorer, inkludert komplekse epigenetiske mekanismer. Lav fødselsvekt alene kan ikke forklare hele sammenhengen med astmautvikling, fordi lav vekt kan være resultatet at mange ulike eksponeringer og vekstmønstre hos fosteret gjennom svangerskapet. I en av oversiktsartiklene med overskriften «Fetal origins of asthma» (48), skriver forfatterne at lav fostervekst og fødselsvekt er assosiert med lett redusert lungefunksjon, men ikke nødvendigvis astma senere i barnets liv. Artikkelen skriver også om hvordan større fostervekt er assosiert med en lavere risiko for utvikling av astma. Den siste oversiktsartikkelen har tittelen «Fetal growth and risk of childhood asthma and allergic disease», og er gitt ut i 2012 (49). De fleste studiene de har inkludert i sin oversiktsartikkel har funnet en sammenheng mellom lav fødselsvekt, gestasjonsalder og nedsatt lungefunksjon eller astma. Artikkelen konkluderer med at lav fødselsvekt har vist seg å være assosiert med astma.

I oversiktsartiklene har de også diskutert betydningen av røyking. Den første oversiktsartikkelen «Fetal and infant origins of asthma» (28), nevner at røyking hos mor er sterkt assosiert med lav fødselsvekt og vekstreduksjon hos fosteret. Forklaringen på en mulig sammenheng mellom røyking og lavere fødselsvekt er ikke fullt forstått, men det er foreslått at DNA metylering av gener eller en direkte toksisitet på respirasjonssystemet kan gi dårligere utvikling av lungene. En av de andre oversiktsartiklene, «Fetal origins of asthma» (48), skriver at assosiasjonen mellom røyking hos mor i svangerskapet og lavere fostervekst og fødselsvekt er godt dokumentert. Samtidig forklarer artikkelen noe av vanskelighetene med å ta for seg en variabel som påvirker en sykdom. De forklarer hvordan røyking i svangerskapet er en mulig risikofaktor for sykdom, og forklarer hvordan de samme mødrene ofte også røyker før og etter svangerskapet. Dermed er det vanskelig å separere pregravid, i svangerskapet og postnatal eksponering som mulig utløsende årsak til astma. Det er derfor nødvendig med flere målrettede studier som ser nærmere på sammenhengen, hvis man allerede har funnet en mulig assosiasjon i en epidemiologisk studie.

To av artiklene går nærmere inn på hvordan ernæring og vekt hos mor kan påvirke risiko for astmautvikling. I artikkelen «Fetal and infant origins of asthma» (28), diskuteres det hvordan maternell under- eller overvekt kan føre til suboptimal ernæring for fosteret. Dette kan igjen resultere i placentadysfunksjon, eller mangel på tilstrekkelig ernæring, som potensielt kan påvirke fosterveksten og utviklingen av lungene. Artikkelen «Fetal origins of asthma» (48) forklarer hvordan ernæring og fostervekst, kan påvirke risikoen for astmautvikling. En god tilførsel av næringsstoffer til fosteret tidlig i svangerskapet skaper en raskere vekst, som igjen krever et godt og tilstrekkelig høyt næringsinntak senere i svangerskapet. Videre sier artikkelen «Fetal origins of asthma» (48) at konsentrasjonen av selen og jern i fosterblodet (navlesnoren) viste en sammenheng med risikoen for hvesing hos barnet.

I oversiktsartikkelen «Fetal and infant origins of asthma» (28) bemerkes hvordan genetiske varianter kan gi to utfall, både mindre lunger og luftveier samt redusert fostervekst, som fører til astma.

To av artiklene skriver hvordan «catch up growth» kan spille en rolle i astmautviklingen. En artikkel beskriver at rask neonatal vektøkning er assosiert med en redusert lungefunksjon ved 4-6 ukers alder hos barnet (48). De sier at mindre luftveier i kombinasjon med en risiko for

inflammasjon, kan resultere i astma. Ofte kommer den raske vektøkning av «catch-up growth». «Catch up growth», på norsk kompensatorisk vekst, er ifølge Prader et fenomen hos små barn hvor de tar igjen vekst, etter en periode med veksthemning (50). Denne veksten har en større hastighet, før den senere avtar og igjen blir til en normal veksthastighet.

En annen artikkel sier at veksthemning for deretter å få en rask «catch up growth» har også vist å være en risikofaktor for astmautvikling og nedsatt lungefunksjon (49). En siste studie fra Danmark fra 2000, som er en av artiklene som er inkludert i litteraturstudien, konkluderer med at veksthemming er viktigere enn prematuritet når det gjelder utvikling av astma senere (36).

Oppgavens begrensning og svakheter

Det er flere begrensninger som kan ha påvirket resultatet og konklusjonen som jeg har kommet frem til i denne litteraturstudien.

En mulig svakhet i oppgaven, er at ikke alle aktuelle og publiserte artikler innenfor problemstillingen ble funnet under søket. Noen mulige årsaker kan være at jeg kun brukt en søkedatabase, Pubmed. For å sikre meg at jeg hadde funnet alle artiklene burde jeg også ha benyttet meg av flere søkedatabaser. I tillegg fant jeg ut senere i oppgaven at jeg burde hatt med et annet søkeord i søket som ble gjennomført. Nyere litteratur bruker ordet «restriction», mens eldre oftere bruker ordet «retardation» om fostervekst. Jeg kan derfor ha gått glipp av noen artikler som omhandler føtal veksthemming. En annen svakhet er at søket er begrenset til Europa og Nord-Amerika. Dermed kan artikler fra andre regioner ikke ha blitt fanget opp. Det er derfor mulig at jeg ikke har funnet alle studiene som har blitt publisert, noe som kan svekke troverdigheten av litteraturoppgaven.

Som inklusjonskriterium i litteraturstudien ble alderen til deltagerne i studien satt til 10 år. Flere studier som var viktige å ha med i litteraturstudien hadde satt en grense på 10 år. Etter å ha undersøkt nærmere rundt grensen mellom barne- og voksenastma, benytter NEL (Norsk Elektronisk Legehåndbok) et skille på 12 år. Dette kan være problematisk når oppgavens problemstilling skal se på voksne. Dette er en svakhet og mulig feilkilde i litteraturstudien. Samtidig kan man også se på det som en styrke, fordi jeg har fått med viktige studier jeg ellers ville ha mistet. (4)

Jeg har valgt en todelt problemstilling, en del med mors ernæring og fosterets vekst, samt fostervekst og utvikling av astma. Likevel er det kun gjennomført datasøk på andre halvdel av problemstillingen, grunnet den korte tidsperioden oppgaven skulle bli skrevet på. I innledningen, og oversiktsartiklene er det innhentet informasjon hvordan mors ernæring påvirker fostrets vekst, men det kunne vært gunstig å gjennomføre et eget søk på mors ernæring.

Konklusjon

I denne litteraturstudien er det gjort en gjennomgang av 9 publiserte artikler om forholdet mellom fødselsvekt og astma senere i livet. Det er stor variasjon i resultatene til de ulike artiklene.

De største studiene konkluderer med at lav fødselsvekt og preterm fødsel er risikofaktorer for utvikling av astma. Det nyfødte barnets «catch up growth» kan også i flere studier se ut til å ha en sammenheng for utviklingen. Noen av studiene har også vist forskjeller blant gutter og jenter.

Det er i litteraturen økende holdepunkter for en sammenheng mellom lav fødselsvekt og astmautvikling senere i livet.

Referanser

1. Skjønsberg OH. astma. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2020 [sitert 13. januar 2023]. Tilgjengelig på: <http://sml.snl.no/astma>
2. Granum BB, Nystad W. Folkehelseinstituttet. [sitert 13. januar 2023]. Astma og allergi. Tilgjengelig på: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/astma-allergi/>
3. Astma – en sykdom i luftveiene | LHL [Internett]. [sitert 13. januar 2023]. Tilgjengelig på: <https://www.lhl.no/lungesykdommer/astma/>
4. NEL - Norsk Elektronisk Legehåndbok [Internett]. 2022 [sitert 3. september 2023]. Astma hos barn (< 12 år) - NEL - Norsk Elektronisk Legehåndbok. Tilgjengelig på: <https://legehandboka-no.ezproxy.uio.no/handboken/kliniske-kapitler/pediatric/tilstander-og-sykdommer/lunger-og-luftveier/astma-hos-barn/>
5. Skjønsberg OH. lungefunksjonsprøver. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2023 [sitert 3. september 2023]. Tilgjengelig på: <https://sml.snl.no/lungefunksjonspr%C3%B8ver>
6. Langhammer A, Crowley S, Humerfelt S, Melbye H, Nag T, Svanes Ø. På tide med nye referanseverdier og grenseverdier for spirometri. Tidsskr Den Nor Legeforening [Internett]. 3. september 2018 [sitert 13. oktober 2023]; Tilgjengelig på: <https://tidsskriftet.no/2018/09/debatt/pa-tide-med-nye-referanseverdier-og-grenseverdier-spirometri>
7. Skjønsberg OH. PEF-måling. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2023 [sitert 3. september 2023]. Tilgjengelig på: <https://sml.snl.no/PEF-m%C3%A5ling>
8. NHI.no [Internett]. [sitert 22. november 2023]. PEF måler - Undersøkelser, Barn, Sykdommer. Tilgjengelig på: <https://nhi.no/sykdommer/barn/undersokelser/pef-maler/>
9. FHI. Figur 6 [Internett]. 2022. Tilgjengelig på: <https://www.fhi.no/he/folkehelse rapporten/ikke-smittsomme/astma-allergi/?term=>
10. Gluckman PD, Buklijas T, Hanson MA. Chapter 1 - The Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) Concept: Past, Present, and Future. I: Rosenfeld CS, redaktør. The Epigenome and Developmental Origins of Health and Disease [Internett]. Boston: Academic Press; 2016 [sitert 13. januar 2023]. s. 1–15. Tilgjengelig på: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128013830000013>
11. Svangtun H, Greve G, Leirgul E, Berg A. Intrauterin veksthemming og vaskulære forandringer hos nyfødte. Tidsskr Den Nor Legeforening [Internett]. 17. januar 2008 [sitert 16. januar 2023]; Tilgjengelig på: <https://tidsskriftet.no/2008/01/oversiktsartikkel/intrauterin-veksthemming-og-vaskulaere-forandringer-hos-nyfodte>
12. Who We Are - Main [Internett]. International DOHaD Society. [sitert 13. januar 2023]. Tilgjengelig på: <https://dohadsoc.org/who-we-are/>
13. Kwon EJ, Kim YJ. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. Obstet Gynecol Sci. november 2017;60(6):506–19.
14. Scholte RS, van den Berg GJ, Lindeboom M. Long-run effects of gestation during the Dutch Hunger Winter famine on labor market and hospitalization outcomes. J Health Econ. januar 2015;39:17–30.
15. Stein Z, Susser M. The Dutch Famine, 1944-1945, and the Reproductive Process. I. Effects on Six Indices at Birth.
16. Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? Br J Prev Soc Med. juni 1977;31(2):91–5.
17. Anders Forsdahl. I: Store norske leksikon [Internett]. 2022 [sitert 31. juli 2023]. Tilgjengelig på: https://snl.no/Anders_Forsdahl
18. Vangen S, Nordhagen R, Lie KK. Gjensyn med Forsdahl-Barker-hypotesen. Tidsskr Den Nor Legeforening [Internett]. 17. februar 2005 [sitert 31. juli 2023]; Tilgjengelig på: <https://tidsskriftet.no/2005/02/kronikk/gjensyn-med-forsdahl-barker-hypotesen>

19. Biometrihefte.pdf [Internett]. [sitert 1. august 2023]. Tilgjengelig på: <https://helse-bergen.no/seksjon/Kvinneklubben/Documents/Ultralydkurs%20vekst%20Doppler/Biometrihefte.pdf>
20. Intrauterin veksthemming [Internett]. [sitert 13. januar 2023]. Tilgjengelig på: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gyneologisk-forening/veiledere/veileder-i-fodselsjelp/intrauterin-veksthemming/>
21. ColumbiaDoctors [Internett]. 2017 [sitert 25. desember 2023]. Intrauterine Growth Restriction (Fetal Growth Abnormality) | ColumbiaDoctors - New York. Tilgjengelig på: <https://www.columbiadoctors.org/treatments-conditions/intrauterine-growth-restriction-fetal-growth-abnormality>
22. Helsebiblioteket [Internett]. [sitert 13. januar 2023]. 15.1 Definisjoner og forkortelser innen Nyfødtdisin. Tilgjengelig på: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/retningslinjer/pediatri/nyfodtmedisin-veiledende-prosedyrer-fra-norsk-barnelegeforening/15-definisjoner-vekst-maturitet/15.1-definisjoner-og-forkortelser-innen-nyfodtmedisin>
23. Macsali F, Trostad LIS, Lund IO, Meltzer HM, Stangenes KM, Villanger GD, mfl. Folkehelseinstituttet. [sitert 13. januar 2023]. Helse under svangerskap og fødsel. Tilgjengelig på: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/grupper/svangerskap/>
24. Kenhub [Internett]. [sitert 13. januar 2023]. Respiratory system and lung development. Tilgjengelig på: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/development-of-respiratory-system>
25. Rehman S, Bacha D. Embryology, Pulmonary. I: StatPearls [Internett]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [sitert 13. januar 2023]. Tilgjengelig på: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544372/>
26. Hauge A. perinatalfysiologi. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2020 [sitert 13. januar 2023]. Tilgjengelig på: <http://sml.snl.no/perinatalfysiologi>
27. Lie SO. surfaktant. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2020 [sitert 13. januar 2023]. Tilgjengelig på: <http://sml.snl.no/surfaktant>
28. Duijts L. Fetal and infant origins of asthma. Eur J Epidemiol. 2012;27(1):5–14.
29. Nyléhn J. makronæringsstoffer. I: Store norske leksikon [Internett]. 2023 [sitert 3. juli 2023]. Tilgjengelig på: <https://snl.no/makron%C3%A6ringsstoffer>
30. Martinsen L. DNA-metylering. I: Store norske leksikon [Internett]. 2023 [sitert 1. august 2023]. Tilgjengelig på: <https://snl.no/DNA-metylering>
31. Epigenetikk - en bro mellom miljø og genetik [Internett]. Bioteknologirådet. [sitert 1. august 2023]. Tilgjengelig på: <https://www.bioteknologiradet.no/temaer/epigenetikk/>
32. CARE Hospitals [Internett]. [sitert 30. desember 2023]. Difference Between Single and Twin Pregnancy: Symptoms And Tips During Pregnancy. Tilgjengelig på: <https://www.carehospitals.com/symptoms/difference-between-single-and-twin-pregnancy-symptoms>
33. Tvillingtransfusjonssyndrom (TTTS) - Menneskeverd [Internett]. [sitert 30. desember 2023]. Tilgjengelig på: <https://www.menneskeverd.no/tema/tvillingtransfusjonssyndrom-2/>
34. Shaheen SO, Sterne JAC, Montgomery SM, Azima H. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. Thorax. 1. mai 1999;54(5):396–402.
35. Holck P. antropometri. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2022 [sitert 25. desember 2023]. Tilgjengelig på: <https://sml.snl.no/antropometri>
36. Steffensen FH, Sørensen HT, Gillman MW, Rothman KJ, Sabroe S, Fischer P, mfl. Low Birth Weight and Preterm Delivery as Risk Factors for Asthma and Atopic Dermatitis in Young Adult Males. Epidemiology. mars 2000;11(2):185.
37. Turner S, Prabhu N, Danielian P, McNeill G, Craig L, Allan K, mfl. First- and Second-Trimester Fetal Size and Asthma Outcomes at Age 10 Years. Am J Respir Crit Care

Med. 15. august 2011;184(4):407–13.

38. Maximal Mid Expiratory Flow - an overview | ScienceDirect Topics [Internett]. [sitert 11. januar 2024]. Tilgjengelig på: <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/maximal-mid-expiratory-flow>

39. Annesi-Maesano I, Moreau D, Strachan D. In utero and perinatal complications preceding asthma. *Allergy*. januar 2002;56(6):491–7.

40. Yuan W, Basso O, Sorensen HT, Olsen J. Fetal growth and hospitalization with asthma during early childhood: a follow-up study in Denmark. *Int J Epidemiol*. 1. desember 2002;31(6):1240–5.

41. Broström EB, Akre O, Katz-Salamon M, Jaraj D, Kaijser M. Obstructive pulmonary disease in old age among individuals born preterm. *Eur J Epidemiol*. januar 2013;28(1):79–85.

42. Hagström B, Nyberg P, Nilsson P. Asthma in adult life - is there an association with birth weight? *Scand J Prim Health Care* [Internett]. 1998 [sitert 25. januar 2023]; Tilgjengelig på: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/028134398750003287?needAccess=true&role=button>

43. Edwards CA, Osman LM, Godden DJ, Campbell DM, Douglas JG. Relationship between birth weight and adult lung function: controlling for maternal factors. *Thorax*. 1. desember 2003;58(12):1061–5.

44. Lærum BN, Svanes C, Gulsvik A, Iversen M, Thorarinsdottir HR, Gislason T, mfl. Is birth weight related to lung function and asthma symptoms in Nordic-Baltic adults? *Respir Med*. 1. juli 2004;98(7):611–8.

45. Stoltenberg C. kohortstudie - epidemiologi. I: Store norske leksikon [Internett]. 2023 [sitert 22. november 2023]. Tilgjengelig på: https://snl.no/kohortstudie_-_epidemiologi

46. Braut GS. case-control-studie. I: Store norske leksikon [Internett]. 2023 [sitert 22. november 2023]. Tilgjengelig på: <https://snl.no/case-control-studie>

47. Nylenna M. Prospektiv og retrospektiv. *Tidsskr Den Nor Legeforening* [Internett]. 7. juni 2016 [sitert 22. november 2023]; Tilgjengelig på: <https://tidsskriftet.no/2016/06/sprakspalten/prospektiv-og-retrospektiv>

48. Henderson AJ, Warner JO. Fetal origins of asthma. *Semin Fetal Neonatal Med*. 1. april 2012;17(2):82–91.

49. Tedner SG, Örtqvist AK, Almqvist C. Fetal growth and risk of childhood asthma and allergic disease. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(10):1430–47.

50. Prader A. Catch-up growth. *Postgrad Med J*. 1978;54 Suppl 1:133–46.

ⁱ Fått tillatelse av Berit Granum fra FHI til å benytte bilde i prosjektoppgaven