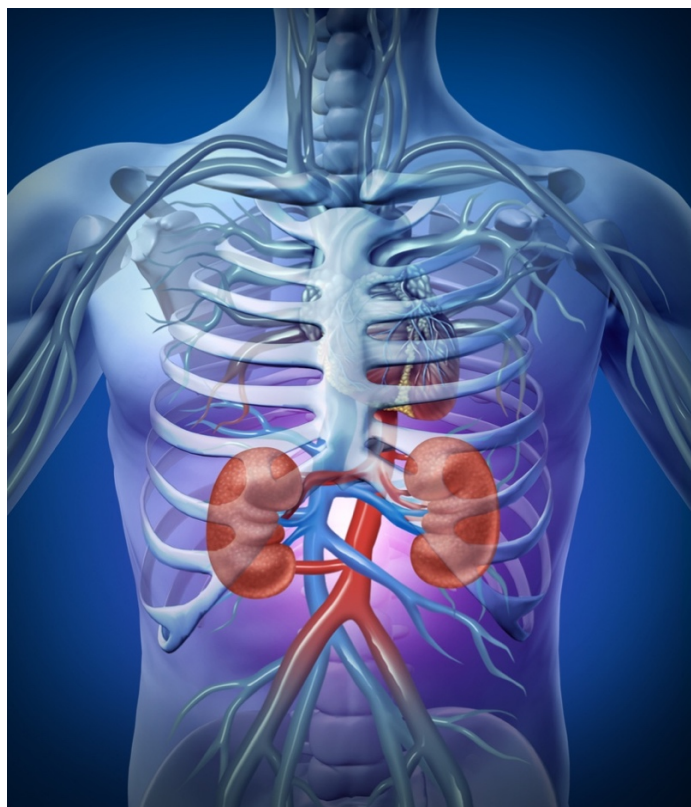


Lav fødselsvekt som risikofaktor for redusert nyrefunksjon i en frisk, middelaldrende populasjon.



MED-3950 - 5. ÅRS OPPGAVE, MEDISIN PROFESJONSSTUDIUM

UIT NORGES ARKTISKE UNIVERSITET

Simone Beck og Malin Larsen, MK-11

Hovedveileder: dr. med Toralf Melsom

Ko-veileder: dr. med Bjørn Odvar Eriksen

Tromsø 2015-2016

INNHALDSFORTEGNELSE

Forord	1
Forkortelser	2
Resymé	3
1. Introduksjon og bakgrunnsteori	4
1.1 GFR som mål for nyrefunksjon	4
1.2 Aldersrelatert tap av GFR	4
1.3 Kronisk nyresykdom	5
1.4 Fødselsvekt som risikofaktor for kronisk nyresykdom	6
1.5 Nefrogenese og variasjon i antall nefroner	6
1.6 Hyperfiltrasjon – sammenhengen mellom redusert antall nefroner ved fødsel og senere kronisk nyresykdom?	7
1.7 Begrunnelse for vår problemstilling	8
2. Målsetting og hypotese	9
3. Material og metode	11
3.1 Planlegging og gjennomføring av prosjektet	11
3.2 Studiepopulasjon	11
3.3 Vår datainnsamling	12
3.4 Målinger	13
3.5 Statistisk metode	14
3.6 Definisjoner	16
4. Resultater	17
5. Diskusjon	24
5.1. Metodologisk diskusjon	24
5.1.1. Studiedesign	24
5.1.2. Bias	24
5.2 Diskusjon av resultater	26
6. Konklusjon	30
Referanser	31

FORORD

Vår oppgave er basert på data hentet fra RENIS-T6 studien, som er en del av den 6.Tromsøundersøkelsen. RENIS-T6 ble gjennomført ved Forskningsposten på UNN i tidsrommet 2007 til 2009.

Vi ønsker å rette en stor takk til vår hovedveileder Toralf Melsom. Du har tatt deg tid til å møte oss, og hjulpet oss når vi har stått fast. Vi vet du har vært opptatt med ditt eget arbeid, men allikevel har du bestandig tatt deg god tid til å besvare alle våre spørsmål. Du er svært engasjert, og dette har engasjert oss til å ville gjøre et best mulig arbeid. Vi kunne ikke ha hatt en bedre veileder!

Videre vil vi takke ko-veileder Bjørn Odvar Eriksen for innspill i starten av datainnsamlingen, og i selve oppgaveskrivingen. Du planla og organiserte RENIS-T6 studien, og uten deg ville vi nok aldri kunnet skrive denne oppgaven.

Takk til Statsarkivet. Dere har besvart våre spørsmål, kommet med tips, og vært til stor hjelp for innsamling av data.

Vi ønsker også å takke Louise Carlsen for hjelp til datainnsamling, og Mia-Kristin Rostad for datatips og hjelp med SPSS.

Til slutt vil vi takke Metabolsk- og nyremedisinsk forskningsgruppe for at vi fikk presentere oppgaven vår på forskningsgruppemøtet og for all interesse for oppgaven dere viste oss!

FORKORTELSER

ACR	Albumin/creatinin ratio
BMI	Body mass index
CKD	Kronisk nyresykdom (chronic kidney disease)
CVD	Kardiovaskulær sykdom (cardiovascular disease)
GFR	Glomerulær filtrasjonsrate
HDL	High density lipoprotein
IUGR	Intrauterin veksthemming (intrauterine growth restriction)
LDL	Low density lipoprotein
N _{glom}	Nefrontall
RENIS-T6	Renal Iohexol Clearance Survey in Tromsø 6
SDS	Standard deviation score - score som uttrykk for fødselsvekt justert for svangerskapslengde og kjønn.

RESYMÉ

Kronisk nyresykdom (CKD) har en prevalens på ca. 10% på verdensbasis (1). En foreslått risikofaktor for utvikling av kronisk nyresykdom er lav fødselsvekt (2). Tidligere studier har sett på sammenhengen mellom lav fødselsvekt og senere GFR, og funnet statistisk signifikante sammenhenger (3, 4). I disse studiene er det brukt kreatininbasert estimering av GFR, som regnes som unøyaktig, spesielt dersom GFR er innenfor normalområdet. I tillegg er personer med andre risikofaktorer for utvikling av CKD, slik som diabetes, inkludert i studiene.

Hovedmålet med denne oppgaven er å undersøke sammenhengen mellom fødselsvekt og GFR målt ved iohexol-clearance hos deltagere fra RENIS-T6. RENIS-T6 inkluderer 1627 personer i aldersgruppen 50-62 år, uten kjent diabetes, kardiovaskulær sykdom eller nyresykdom, bosatt i Tromsø. Alle deltagerne i RENIS-T6 har fått målt GFR nøyaktig ved iohexol-clearance. Som delproblemstilling har vi også sett om det finnes en sammenheng mellom fødselsvekt og albuminutskelelse i urin hos de samme individene. Vi har samlet inn data for fødselsvekt i fødselsprotokoller fra St. Elisabethsenteret i Tromsø for perioden 1946-1959. Vi fant fødselsvekten til 342 (21%) av de opprinnelige 1627 personene fra RENIS-T6.

Som statistisk mål for sammenheng mellom fødselsvekt og GFR har vi hovedsakelig brukt multippel lineær regresjon. Vi har også testet for forskjell i gjennomsnittlig GFR og andre variabler over kvartiler av fødselsvekt og for ikke-lineære sammenhenger mellom fødselsvekt og GFR ved bruk av fraksjonell polynomial regresjon. Vi fant ingen statistisk signifikant sammenheng mellom fødselsvekt og GFR målt med iohexol-clearance. Vi fant heller ikke en statistisk signifikant sammenheng mellom fødselsvekt og mikroalbuminuri.

Manglende sammenheng mellom fødselsvekt og GFR kan skyldes at vi har for få individer med lav fødselsvekt med i studien eller at utvalget av personer der vi fant fødselsvekt ikke var representative for den generelle populasjonen i Tromsø. Personer med kjent nyresykdom, diabetes og hjerte-karsykdom var ekskludert fra RENIS, følgelig kan deltagere med kroniske sykdommer assosiert med lav fødselsvekt ha blitt selektert bort. På den andre siden, kan sammenhengen mellom fødselsvekt og GFR i voksen alder være svakere enn antatt ut fra tidligere studier.

1. INTRODUKSJON OG BAKGRUNNSTEORI

1.1 GFR SOM MÅL FOR NYREFUNKSJON

Glomerulær filtrasjonsrate (GFR) beskriver den samlede totale filtrasjonsraten for begge nyrene samlet, og er et produkt av den gjennomsnittlige filtrasjonsraten for hvert enkelt nefron og antall nefroner (5). GFR varierer med alder, kjønn og kroppsstørrelse, og ligger hos de fleste unge menn normalt på ca. 130 ml/min/1,73m², og ca. 120 ml/min/1,73 m² for unge kvinner (6).

For nøyaktig måling av GFR må man bruke urin clearance eller plasma clearance av en eksogen filtrasjonsmarkør. En ideell filtrasjonsmarkør er en substans som filtreres fritt i nyrene, uten noen form for reabsorpsjon, sekresjon, syntetisering eller metabolisering i tubuli. Eksempler på slike eksogene filtrasjonsmarkører er inulin, iothalamate og iohexol, hvor inulin regnes som gullstandard for måling av GFR (7).

Måling av GFR er kostbart og tar mye tid. Derfor bruker man i vanlig klinisk praksis endogene markører som kreatinin eller cystatin C for å estimere GFR. Kreatinin er den mest brukte filtrasjonsmarkøren, og er et nedbrytningsprodukt fra kreatinfosfat i muskel. Kreatininkonsentrasjonen i plasma påvirkes av både muskelmasse og diett i tillegg til GFR. En persons muskelmasse er avhengig av både alder, kjønn, kroppsstørrelse og rase (5). Disse faktorene er derfor inkludert i formler som brukes til å estimere GFR (eGFR). Til en viss grad har man derfor ved å bruke eGFR justert for ulikheter i muskelmasse mellom individer. Likevel er det flere "ikke-GFR relaterte" faktorer som påvirker eGFR og som dermed kan gi feilaktige estimater av den "sanne" GFR.

1.2 ALDERSRELATERT TAP AV GFR

Antall funksjonelle nefroner reduseres med alderen, hovedsakelig på grunn av nefrosklerose. Nefrosklerose er en prosess som kjennetegnes av global glomerulosklerose, tubulær atrofi, interstitiell fibrose og fibrointimal hyperplasi (arteriosklerose) (8). Disse aldersrelaterte forandringene påvirker hvert individs GFR i forskjellig grad, der enkelte opplever en reduksjon av GFR over tid, mens andre ikke gjør det (9).

Kjente risikofaktorer for utvikling av kronisk nyresykdom (CKD), og aldersrelatert nefrosklerose, kan imidlertid ikke forklare den sterke

assosiasjonen mellom alder og tap av GFR (10). Siden aldersrelatert fall i GFR er en viktig faktor for utvikling av CKD er det viktig å studere hvilke faktorer som gir økt fall i GFR.

1.3 KRONISK NYRESYKDOM

Kronisk nyresykdom (CKD) defineres som en tilstand med GFR under 60 ml/min/1,73m² og/eller tilstedeværelse av nyreskade (albuminuri) i minimum 3 måneder (5). Kronisk nyresykdom deles inn i 5 stadier, hvor stadium 5 regnes som nyresvikt. Bare en liten andel personer med CKD, utvikler nyresvikt (11). Det har imidlertid vært en økende prevalens av personer med nyresvikt både i Europa og Nord-Amerika de siste par tiårene (11).

Kronisk nyresykdom (CKD) har en prevalens på ca. 10 % på verdensbasis (1). Tall fra 2002 viser at mer enn 20 millioner voksne amerikanere har CKD i USA, og flere millioner er i risikozonen for å utvikle det senere (12). Mer enn 400 000 amerikanere har end-stage nyresykdom, og over 300 000 av disse trenger dialysebehandling (13). USAs medisinske utgifter for personer med end-stage nyre (nyresvikt) ligger på nesten 23 milliarder dollar (13). Det er ikke bare i USA CKD er et stort helseproblem. I 2009 mottok 40962 personer i England nyreerstattende behandling, og prevalensen har økt med nesten 50 % de siste tiårene (14). Risikoen for å utvikle CKD øker med alderen, samtidig som verdens befolkning blir stadig eldre (14).

Redusert nyrefunksjon er assosiert med komplikasjoner i nesten alle organer. Det er derfor viktig å diagnostisere kronisk nyresykdom for å kunne forebygge utvikling av uønskede komplikasjoner (12). Kjente komplikasjoner assosiert med kronisk nyresykdom er hypertensjon, kardiovaskulær sykdom, nyresvikt og død (12).

I USA har antall overvektige (definert som BMI > 30) menn over 60 år i befolkningen økt fra 3,4 % i 1980 til mer enn 30 % i 2000 (1). Samtidig med den store økningen i antall overvektige ser man også en stor økning i personer med hypertensjon, diabetes, og kronisk nyresykdom. Den store økningen i CKD i USA tenkes å være relatert til økt forekomst av hypertensjon og diabetes, som regnes som de to viktigste risikofaktorene for utvikling av CKD (1). Likevel er årsakene til fall i GFR og utvikling av CKD ukjent hos mange personer.

1.4 FØDSELSVEKT SOM RISIKOFAKTOR FOR KRONISK NYRESYKDOM

Lav fødselsvekt er en foreslått risikofaktor for senere utvikling av kronisk nyresykdom (2). Anders Forsdahl hadde allerede i 1973 en teori om at forhold tidlig i livet "programmerer" til utvikling av kronisk sykdom i voksen alder. Han mente at det er en sammenheng mellom levetilstand i ungdomstiden og senere dødelighet av hjerte-kar sykdom (15). På 1980-tallet ble denne teorien relansert og modifisert av David Barker i Storbritannia. Barker mente at miljøet i fosterlivet og ernæringen det første leveåret var viktige faktorer for senere utvikling av sykdom (16). Det eksisterer i dag en bred enighet om at forhold i fosterlivet, nyfødtpå perioden og barneårene har stor betydning for risiko for senere utvikling av kroniske sykdommer som kardiovaskulære sykdommer, diabetes og kronisk nyresykdom i endestadiet (17). Hvorvidt forhold i fosterlivet er en selvstendig årsak til aldersrelatert fall i GFR og tidlig nyresykdom er derimot usikkert. Med tanke på forhold i fosterlivet er det også en viss uenighet omkring hva som er den beste markøren for denne risikoen; lav fødselsvekt isolert, prematuritet eller fødselsvekt i forhold til svangerskapslengde (18).

Av alle som fødes i dag på verdensbasis, har 15 % lav fødselsvekt, definert som fødselsvekt mindre enn 2500 gram (18). Premature; barn født før utgangen av 37 svangerskapsuke, utgjør 80 % av de med lav fødselsvekt (19).

Flere studier viser at lav fødselsvekt alene er assosiert med økt risiko for hypertensjon, proteinuri og CKD (18). Vi vil i de neste avsnittene kort beskrive de ledende hypotesene og forklaringsmodellene for dette fenomenet.

1.5 NEFROGENESE OG VARIASJON I ANTALL NEFRONER

En mulig forklaring på sammenhengen mellom lav fødselsvekt og økt risiko for hypertensjon og kronisk nyresykdom senere i livet er et medfødt lavere nefrontall (N_{glom}) ved fødsel (20). Denne hypotesen ble fremsatt av Brenner et al. allerede i 1988 (21).

I dag vet vi at mennesker er født med forskjellig N_{glom} , der gjennomsnittlig nefrontall per nyre varierer fra ca. 210 000 til 2 millioner mellom forskjellige individer, med en median på rundt 700 000 (22).

Det er påvist en lineær sammenheng mellom fødselsvekt og antall nefroner for voksne og barn, der nefrontallet er angitt å øke med 257 426 per kg økning i fødselsvekt (23). I mangel av en effektiv og nøyaktig mulighet til å telle antall nefroner på levende individer er derfor fødselsvekt foreslått som en markør for

N_{glom} . Andre kliniske markører er blant annet prematur fødsel, lav kroppshøyde og høy fødselsvekt, definert som fødselsvekt over 4000 gram (22).

Nefrogenesen starter i 9. svangerskapsuke og avsluttes i uke 34-36. 60 % av nefronene dannes i tredje trimester (23). Premature barn vil dermed kunne være spesielt utsatt for forstyrrelser i nefrogenesen. Det er imidlertid en biopsistudie av ekstremt premature som viser at nefrogenesen kan fortsette i begrenset grad ex utero, men da med økt risiko for morfologiske avvik (24).

Av betydning for N_{glom} ved fødsel er ikke bare svangerskapslengden, men også intrauterine forhold, spesielt mors ernæring og helse under svangerskapet. Vitaminmangel, hypertensjon under svangerskapet, svangerskapsdiabetes og preeklampsi er eksempler på risikofaktorer for lavt N_{glom} hos barnet (18).

Det kan dermed være et stort forebyggingspotensiale hva angår nefrontall ved fødsel og senere risiko for CKD og hypertensjon. Spesielt gjelder dette mødres helse og ernæring under svangerskapet (18).

1.6 HYPERFILTRASJON – SAMMENHENGEN MELLOM REDUSERT ANTALL NEFRONER VED FØDSEL OG SENERE KRONISK NYRESYKDOM?

Hyperfiltrasjon er et fenomen som hittil er mest assosiert med diabetes nefropati, da man har sett at opp mot halvparten av pasienter med diabetes mellitus type 1 får en *økning* i GFR i et tidlig stadium av CKD (25). Man tenker seg at denne observerte økningen i GFR er et uttrykk for at filtrasjonen over filtrasjonsmembranen i hvert enkelt nefron øker, enten som følge av økt glomerulært kapillært trykk, eller på grunn av økt filtrasjonsareal (5).

Histologisk ser man ofte økning i glomerulært volum, såkalt glomerulær hypertrofi, hos individer med hyperfiltrasjon (26). Lavt nefrontall er assosiert med større glomerulært volum i gjenværende nefroner, som vises allerede i de første levemånedene (24, 27). Derav følger hypotesen om at dersom man fødes med et færre antall nefroner, kan dette gi kompensatorisk hyperfiltrasjon i gjenværende nefroner.

I tillegg til hyperfiltrasjon initialt er diabetes nefropati forbundet med mikroalbuminuri og etterhvert progressiv kronisk nyresykdom med gradvis reduksjon av GFR. Hos disse pasientene antar man at denne utviklingen er multifaktoriell, der hyperglykemi og metabolske endringer bidrar i stor grad (5). Dersom man kun studerer pasienter med diabetes kan det dermed være vanskelig å se de eksakte konsekvensene av hyperfiltrasjon alene.

Eksperimentelle dyrestudier viser at hyperfiltrasjon alene gir økt risiko for mikroalbuminuri (28). I de samme studiene har man også sett at dersom nefronene utsettes for hyperfiltrasjon over lengre tid, vil det kunne medføre irreversible skader i nyreparenkymet (glomerulosklerose) (28). I verste fall kan dermed sluttresultatet av langvarig hyperfiltrasjon være albuminuri, redusert GFR og CKD (29). Det er imidlertid viktig å understreke at det er stort behov for videre forskning for å avklare mekanismene omkring hyperfiltrasjon og mikroalbuminuri hos mennesker uten åpenbare risikofaktorer for CKD.

Dersom ikke et medfødt lavt nefrontall gir nyreskade gjennom hyperfiltrasjon, kan man forestille seg at det representerer en økt sårbarhet for utvikling av kronisk nyresykdom ved at man har en redusert reservekapasitet (30). Lav fødselsvekt kan dermed være en "first-hit" i utviklingen av CKD, dersom det i tillegg foreligger andre risikofaktorer (2). Lavt medfødt nefrontall kan også tenkes å være forbundet med et større aldersrelatert tap av GFR, da man ser store interindividuelle variasjoner som ikke kan forklares av kjente risikofaktorer for CKD som hypertensjon, overvekt og diabetes (31).

1.7 BEGRUNNELSE FOR VÅR PROBLEMSTILLING

Oppsummert er det interessant å se på fødselsvekt som risikofaktor for senere reduksjon av GFR fordi insidensen av lav fødselsvekt er betydelig globalt, og langsiktige konsekvenser av lav fødselsvekt kan være alvorlige, både samfunnsøkonomisk og for individet. I akkurat denne sammenhengen tenker vi særlig på komplikasjoner til kronisk nyresykdom som nevnt tidligere, med hypertensjon som en av de ledende risikofaktorene for den totale sykdomsbyrden verden over (32). Flere studier har derfor forsøkt å kvantifisere sammenhengen mellom fødselsvekt og senere GFR, i tillegg til å se på assosiasjonen mellom fødselsvekt og risiko for utvikling av CKD (2).

I 2008 gjorde Hallan et al. en studie (3) av effekten av *intrauterin veksthemning* på estimert GFR i 20-30 års alder i den generelle populasjonen, basert på tall fra HUNT-2. Deltagernes fødselsvekt justert for svangerskapslengde og kjønn ble uttrykt som SDS (SD score). Man fant at kreatinin clearance minket med 4,0 ml/min (95% KI 3,3-4,6) for menn og 2,9 ml/min (95% KI 2,2-3,5) for kvinner per 1-SDS reduksjon.

I en case-control studie (4) fra USA tok man utgangspunkt i individer i aldersgruppen 18-75 år med hypertensjon, diabetes, eller en familiehistorie med hypertensjon og diabetes. Deltagerne i studien ble deretter kategorisert etter

fødselsvekt og gruppert i forhold til om de hadde tegn til kronisk nyresvikt. Man fant en statistisk signifikant økt odds ratio for kronisk nyresykdom dersom lav fødselsvekt hos menn, men ikke hos kvinner. Man fant også en U-formet assosiasjon mellom fødselsvekt og kronisk nyresykdom, som impliserer at høy fødselsvekt også kan være en relevant risikofaktor for CKD.

Begge disse studiene fant altså en assosiasjon mellom fødselsvekt og senere nyrefunksjon hos menn, mens resultatene for kvinner ikke er like konsekvente og entydige. En svakhet ved disse studiene kan være at begge baserer seg på estimert GFR. Kreatininbasert eGFR er, som tidligere nevnt, lite presist og kan påvirkes av metabolske og kardiovaskulære risikofaktorer (33). eGFR kan være særlig uegnet for et nøyaktig anslag av nyrefunksjon hos de med lav fødselsvekt fordi lav fødselsvekt også er assosiert med lavere muskelmasse, høyere fettprosent, forstyrret glukosemetabolisme, hypertensjon og kardiovaskulære sykdommer (30, 34, 35). I tillegg vil inklusjon av deltagere med andre etablerte risikofaktorer for CKD, som diabetes og kardiovaskulære sykdommer, kunne vanskeliggjøre en vurdering av den selvstendige effekten fødselsvekt har på nyrefunksjon.

Renal iohexol-clearance survey i Tromsø 6 (RENIS-T6) er den hittil største populasjonsbaserte studien med faktiske målinger av GFR, der man fra 2007 til 2009 målte GFR på 1627 individer i alderen 50-62 år uten kjent kardiovaskulær sykdom, diabetes eller CKD.

2. MÅLSETTING OG HYPOTESE

Hovedproblemstilling:

- *Er det en sammenheng mellom fødselsvekt og GFR målt ved iohexol-clearance hos individer i alderen 50-62 år uten kjent kardiovaskulær sykdom, diabetes eller kronisk nyresykdom?*

Sekundærproblemstilling:

- *Er det en sammenheng mellom fødselsvekt og mikroalbuminuri som mulig uttrykk for hyperfiltrasjon hos de samme individene?*

Hypotese: Lav fødselsvekt er forbundet med redusert GFR og mikroalbuminuri senere i livet.

Når det kommer til valg av prediktorer vet vi at det er flere markører for et medfødt lavt nefrontall, deriblant prematuritet, svangerskapsdiabetes og høy fødselsvekt. Vi vil kun konsentrere oss om lav fødselsvekt i denne oppgaven. Med tanke på mulige utfall er det flere studier som benytter CKD definert som GFR < 60 ml/min/1.73m² og hypertensjon. Vi konsentrerer oss om sammenhengen med GFR som kontinuerlig variabel innen normalområdet, dvs GFR > 60 ml/min/1.73 m². Dette er viktig fordi aldersrelatert fall i GFR trolig er den viktigste årsaken til den høye forekomsten av kronisk nyresykdom blant eldre.

Alle eventuelle bakenforliggende årsaker til lav fødselsvekt og CKD er også utenfor denne oppgavens formål. Det er også verdt å presisere at vi i denne oppgaven kun vil studere effekten fødselsvekt har på generelt friske mennesker i alderen 50-62 år, studiepopulasjonen vår er dermed nokså homogen.

3. MATERIAL OG METODE

3.1 PLANLEGGING OG GJENNOMFØRING AV PROSJEKTET

Ideen til oppgaven fikk vi fra Toralf Melsom og Bjørn Odvar Eriksen ved nyremedisinsk avdeling på UNN. De ønsket to studenter til å skrive oppgaven i lag, da det inngikk en del datainnsamling i forbindelse med oppgaven. Louise Carlsen fra MK-12 var også med på datainnsamling i forbindelse med sommerstipend for forskning, etter at hun sendte en forespørsel. Nedenfor er en oversikt som viser planleggingen og tidsbruk for oppgaven.

Uke 1-2: Datainnsamling (8 Juni – 21 Juni 2015)

Uke 3-6: Litteraturlesing + statistikk

Uke 7-9: Dataanalyse

Uke 10-14: Oppgaveskriving

3.2 STUDIEPOPULASJON

Populasjonen vi har studert er hentet fra RENIS-T6, som er en del av den 6. Tromsøundersøkelsen. Tromsøundersøkelsen er en befolkningsundersøkelse av personer boende i Tromsø innenfor Troms fylke i Norge. 1. Januar 2016 lå folketallet i Tromsø på 72 681, i oktober 2007 lå det på 65 089 (36, 37). Utgangspunktet for Tromsø 6 undersøkelsen var et tilfeldig utvalg av 12 984 personer i Tromsø, hvorav 5464 var mellom 50 og 62 år. Av disse fullførte 65 % (N = 3565) både fase 1 og fase 2 av hovedundersøkelsen i Tromsø 6, som inkluderte en fysisk test, et spørreskjema og standard blodprøver.

For å danne RENIS-T6 ble alle med selvrapportert hjerteinfarkt, angina pectoris, slag, diabetes mellitus eller kjent nyresykdom ekskludert (til sammen 739 personer). De gjenværende 2825 personene ble invitert til å delta videre i RENIS-T6, og 2107 (74%) takket ja. Etter dette ble ytterligere 125 personer ekskludert på grunn av allergier mot kontrastmiddel, lateks eller av andre årsaker. Ut fra styrkeberegninger ble et tilfeldig utvalg på 1634 av de kvalifiserte undersøkt. 5 personer ble ekskludert på grunn av teknisk feil med iohexol-clearance målingene. Totalt 1627 personer i alderen 50-62 år ble dermed inkludert i RENIS-T6; og fikk målt sin GFR i løpet av perioden november 2007 til juni 2009.

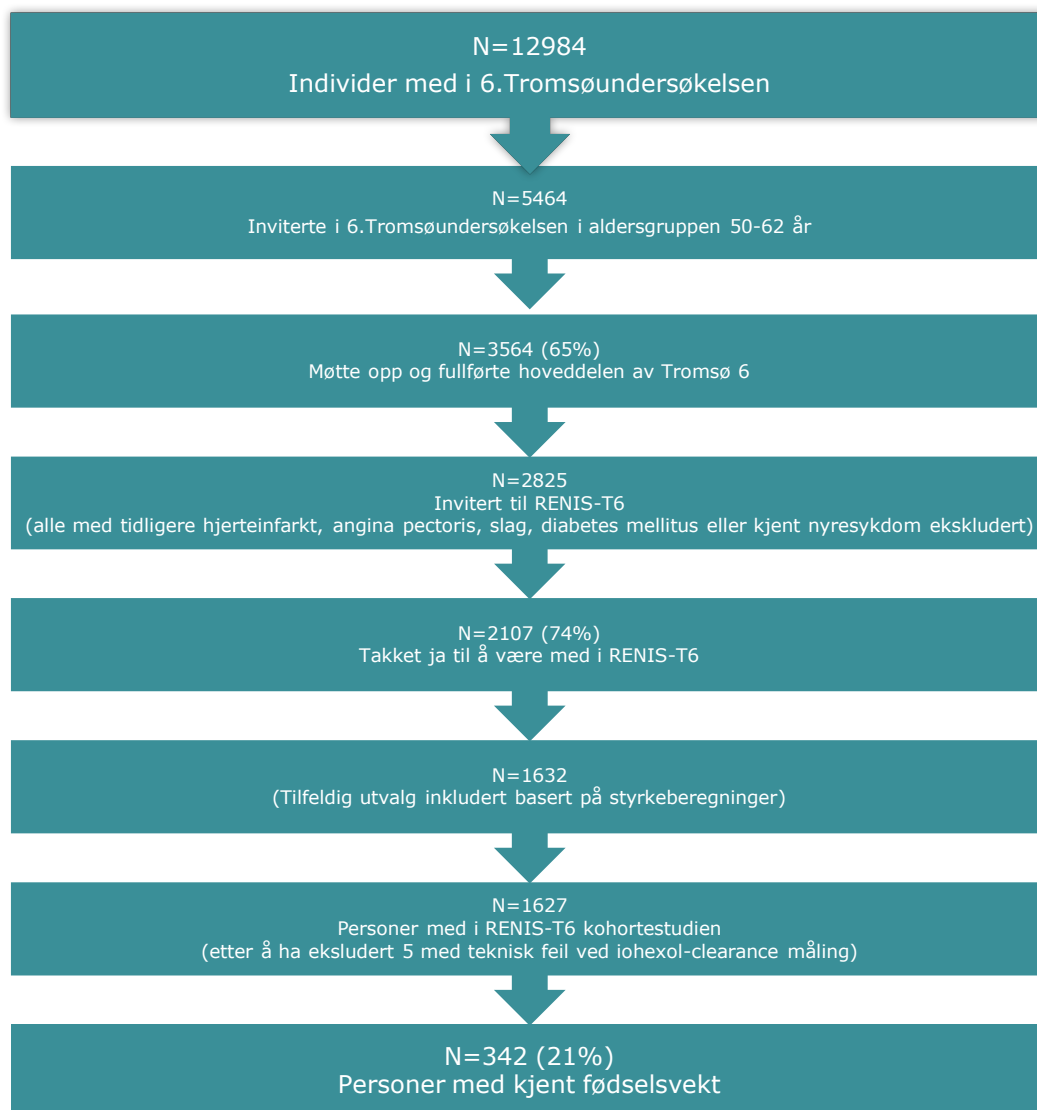
3.3 VÅR DATAINNSAMLING

I mai 2015 ble det sendt søknad til statsarkivet i Tromsø om adgang til fødselsprotokollene for personer født i perioden 1945-59 i Troms/Tromsø sykehus. I juni 2015 satte vi i gang arbeidet med innsamling av data. Tre personer deltok i datainnsamlingen; Malin Larsen, Simone Beck og Louise Carlsen fra MK-12. De fleste fødselsprotokollene var merket med dato, mors navn, barnets kjønn samt vekt og høyde. Vi fikk tilgang til mors nåværende navn for alle deltagerne i RENIS-T6 gjennom det norske Folkeregisteret.

Vi gikk igjennom alle fødselsprotokoller i tidsrommet 1946-1959 fra perm til perm, og koblet mors navn med fødselsdato på deltager i RENIS-T6. Fødselsprotokoller for 1945 ble ikke funnet¹. Vi noterte fortløpende fødselsvekt, fødselslengde og mors paritet for hver deltager vi fant. Vi forsøkte også å notere oss geografisk tilhørighet, men protokollene var håndskrevet og skriften var ofte vanskelig å tyde. Det stod ingenting om svangerskapslengde eller helseopplysninger om mor i protokollene.

Det ble i første omgang funnet fødselsvekt på ca. 340 av de 1627 deltakerne i studien. Siden mange av deltakerne ikke var født innenfor Tromsø by, ble det videre søkt om tilgang på fødselsprotokoller fra distriktene rundt Tromsø. I distriktsarkivene fra Balsfjord/Malangen var det ikke opplysninger om vekt på barnet som ble født. I arkivet for distriktslegen i Tromsøysund var det i de fleste tilfeller opplysninger om vekt, men skriften i protokollene var vannskadet. I arkivet for distriktslegen i Tromsø var det også i de fleste protokollene oppgitt vekt, men skriften var også her ødelagt av vann. Alt i alt fant vi til slutt fødselsvekt på til sammen 342 personer. Selve datainnsamlingen tok ca. 2 uker.

¹ St. Elisabeth, eller Troms/Tromsø sykehus, ble etablert i januar 1946.



3.4 MÅLINGER

Med unntak av data fra fødselsprotokollene benyttet vi oss av data og biokjemiske målinger som allerede var utført i forbindelse med RENIS-T6. Iohexol-clearance samt andre målinger ble alle gjort på Forskningsposten ved Universitetssykehuset i Nord-Norge, Tromsø.

Kort beskrivelse av prosedyren for målinger ved RENIS-T6:

Alle deltakerne møtte opp på morgenen fastende. Deltakerne hadde blitt instruert i å avstå fra røyking de siste 12 timene før oppmøte, og å drikke 2 glass vann før ankomst. Ved ankomst fullførte deltakerne et spørreskjema om nåværende medikamentbruk. De måtte sitte i en stol i to minutter, for deretter å få målt blodtrykk med en automatisk blodtrykksmåler. Høyde og vekt ble målt. Et teflonkateter ble lagt i v. cephalica, og prøve av fastende blodplasma ble tatt

for analyse av glukose, kreatinin, triglyserider, total kolesterol, HDL- og LDL-kolesterol. Serumprøver av fastende insulin ble frosset ned ved -80 C° . Plasma clearance for iohexol ble målt ved å bruke en ettpunkts-metode. 5 ml iohexol ble injisert med sprøyte i et venekateter. Sprøyten ble veid før og etter injeksjon. Venekateteret ble deretter skylt med 30 ml isoton saltvannsløsning. Deltakerne fikk etter dette lov til å spise en lett frokost og gå litt rundt, til det var tid for å ta en iohexol blodprøve fra venekateteret.

Målt GFR ved iohexol-clearance ble beregnet ved bruk av Jacobssons metode. eGFR basert på kreatinin er beregnet ut i fra CKD-epi formelen for voksne >18 år.

Det ble samlet 3 urinprøver med morgenurin, fra 3 individuelle dager. Konsentrasjonen av albumin og kreatinin ble målt i urinen (ufrost) ved bruk av ABX PENTRA autoanalyser (Horiba ABX). ACR målt i mg/mmol ble regnet ut for hver urinprøve, og medianen av ACR-verdien ble brukt i analysen.

Flere detaljer om måling av iohexol-clearance, samt andre parametere i RENIS-T6 er publisert i tidligere studier med samme studiepopulasjon og data (38).

3.5 STATISTISK METODE

Med tanke på seleksjonsbias har vi undersøkt for statistisk signifikante forskjeller mellom individene vi fant fødselsvekt på ($N = 342$), og individene vi ikke fant fødselsvekt på ($N = 1285$) innenfor RENIS-T6 studien. Vi brukte t-test for sammenligning av gjennomsnitt for følgende baselineparametere; høyde, vekt, alder, absolutt GFR, GFR justert for kroppsoverflate, systolisk blodtrykk målt på kontor, diastolisk blodtrykk målt på kontor, pulsmåling på kontor, døgnmåling systolisk blodtrykk, døgnmåling diastolisk blodtrykk, døgnmåling puls, CRP, BMI, HbA1c, fastende blodglukose, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol og triglyserider. Vi brukte kji-kvadrattest for å se om det var signifikant kjønnsforskjell i de to gruppene. Videre anvendte vi multippel lineær regresjon for å se om "tilgjengelig fødselsvekt (ja/nei)" var en statistisk signifikant prediktor/uavhengig variabel for GFR for deltagerne i RENIS-T6, etter justering for alder og kjønn.

For alle personene med fødselsvekt ($n = 342$) sammenliknet vi ulike karakteristika (GFR (absolutt og justert for kroppsoverflate), alder, kjønn, høyde, vekt, BMI, døgnmåling systolisk blodtrykk og døgnmåling diastolisk blodtrykk) fordelt over kvartiler av fødselsvekt. Forskjeller i gjennomsnitt ble testet ved bruk av ANOVA både ved å teste for lineær og kvadratisk trend. Forskjellen i andel kvinner ble testet ved logistisk regresjon.

I tillegg har vi regnet ut Pearsons korrelasjonskoeffisient for sammenhengen mellom fødselsvekt og GFR, og brukt independent samples T-test for å se om vi fant statistisk signifikant forskjell i gjennomsnittlig GFR mellom individene med fødselsvekt >3000g og fødselsvekt <3000g.

For å finne sammenhengen mellom fødselsvekt og GFR har vi brukt multippel lineær regresjon. Vi har sett på fødselsvekt både som kontinuerlig og dikotom variabel (lav fødselsvekt ble definert som under 3,0 kg) og laget tre modeller for fremstilling av resultatene. Modell 1 er ujustert. Modell 2 er justert for alder og kjønn. I modell 3 har vi justert for alder, kjønn, mors paritet, vekt og høyde. Vi har også sett på sammenhengen mellom fødselsvekt og GFR med multippel fraksjonell polynomial regresjon og framstilt modell 2 grafisk. For å kunne sammenligne våre resultater med funn i tidligere studier har vi også analysert sammenhengen mellom fødselsvekt som kontinuerlig variabel og estimert GFR (eGFR) ved bruk av multippel lineær regresjon, og laget de samme tre modellene med justering for ulike faktorer.

Til slutt har sjekket for mulige interaksjoner mellom fødselsvekt og alder, fødselsvekt og kjønn, og fødselsvekt og BMI. Dette har vi gjort ved å lage et interaksjonsledd med en ny variabel (fødselsvekt x alder/kjønn/BMI=interaksjon) og satt den nye variabelen inn i regresjonsanalysene med fødselsvekt.

I resultatdelen oppgir vi resultatene for GFR justert for kroppsoverflate (ml/min/1.73m²). Vi har imidlertid gjort akkurat de samme analysene med absolutt GFR i tillegg, for å se om det ga noen forskjell i resultat.

Når det kommer til vår sekundærproblemstilling, har vi brukt multippel fraksjonell polynomial regresjon for å se på sammenhengen mellom fødselsvekt og albuminuri, uttrykt kontinuerlig som som ACR (mg/mmol). ACR-verdiene ble logtransformerte på grunn av skjevfordelte tall.

Grensen for statistisk signifikans ble satt til $P < 0,05$.

Alle våre statistiske analyser er utført med dataprogrammene Statistical Package of the Social Sciences, SPSS (versjon 23), og STATA.

3.6 DEFINISJONER

Lav fødselsvekt: universell def: fødselsvekt under 2500 gram. Vi har definert lav fødselsvekt som fødselsvekt under 3000 gram for å få tilstrekkelig antall personer med i analysene.

Høy fødselsvekt: fødselsvekt over 4000 gram.

Absolutt GFR: GFR i ml/min, ikke justert for kroppsoverflate.

GFR justert for kroppsoverflate: GFR i ml/min/1,73m².

eGFR: GFR beregnet ut fra plasmakonsentrasjon av kreatinin ved hjelp av CKD_{EPI} formelen, angitt som milliliter per minutt per 1,73 kvadratmeter kroppsoverflate (ml/min/1,73m²).

4. RESULTATER

Av de 1627 deltagerne fra RENIS-T6, klarte vi å finne fødselsvekt på til sammen 342 personer (21 %). Som tidligere nevnt defineres "lav fødselsvekt" vanligvis som fødselsvekt <2500 gram internasjonalt. Av de 342 personene vi fant fødselsvekt på, var det kun 6 med fødselsvekt <2500 gram. Vi valgte derfor å sette cut-off for lav fødselsvekt på 3000 gram for vår analysedel, da fikk vi 32 med "lav fødselsvekt".

Tabell 1 viser forskjeller mellom de vi fant fødselsvekt på, og de vi ikke fant fødselsvekt på fra RENIS-T6. Som man ser av tabellen var det forskjeller når det gjelder GFR (både justert for kroppsoverflate og absolutt GFR), alder og høyde. Det var ingen statistisk signifikante forskjeller for vekt, systolisk BT målt på kontor, diastolisk BT målt på kontor, puls målt på kontor, døgnmåling systolisk BT, døgnmåling diastolisk BT, døgnmåling puls, CRP, BMI, HbA1c, fastende blodglukose, HDL, LDL og triglyserider.

Tabell 1: Statistisk signifikante forskjeller mellom personer med og uten kjent fødselsvekt fra RENIS-T6

	Personer med kjent fødselsvekt (N= 342)	Personer med ukjent fødselsvekt (N= 1285)	P-verdi	95% KI for differanse
Absolutt GFR (ml/min)	104,38	100,72	0,002	1,29 - 6,03
GFR justert for kroppsoverflate (ml/min)	93,07	91,3	0,043	0,06 - 3,49
Alder	56,39	58,52	0,00	-2,58 - (-1,68)
Høyde	172,48	170,14	0,00	1,30 - 3,37

Når det kommer til andel menn var det 47,7 % for de med ukjent fødselsvekt, mens det for vår studiepopulasjon var 55,3%, (P = 0,013).

Oppsummert var det i vår studiepopulasjon med kjent fødselsvekt en høyere andel menn, yngre og høyere deltagere, samt høyere gjennomsnitts GFR (både absolutt og justert for kroppsoverflate), sammenlignet med resten av RENIS-T6. Justert for alder og kjønn var imidlertid "tilgjengelig fødselsvekt" ikke en statistisk signifikant prediktor/uavhengig variabel for GFR for deltagerne i RENIS-T6, analysert ved multippel lineær regresjon.

Tabell 2 viser en oversikt over ulike parametere for vår studiepopulasjon på 342 individer med tilgjengelig fødselsvekt. Gjennomsnittlig BMI var 27,1 (SD 4,0), som tilsvarer overvekt. Gjennomsnittlig alder er 56 år.

Tabell 3 viser GFR og fødselskarakteristika ved vår studiepopulasjon. Gjennomsnittlig GFR i ml/min/1.73 m² er 93,07, med en spredning på 46,81 – 128,30 ml/min/1,73 m². Gjennomsnittlig fødselsvekt var 3604,32 gram, med en spredning på 1750 – 5000 gram..

Tabell 2: Baselineparametere i vår studiepopulasjon

	N	Gjennomsnitt	Std. avvik	Minimum	Maksimum
Alder (år)	342	56,4	3,4	50	63,8
Høyde (cm)	342	172,5	8,5	144,3	195,8
Vekt (kg)	342	80,79	14,6	45,9	130,2
BMI (kg/m ²)	342	27,1	4	18,6	44,4
DSBT ² (mmHg)	339	129,8	13,9	97,2	182,8
DDBT ³ (mmHg)	339	82,4	8,9	58,4	118,5
Blodglukose ⁴ (mg/dL)	342	5,37	0,56	4	9
HbA1c (%)	342	5,54	0,37	4	8
HDL (mg/dL)	342	1,54	0,44	0,8	3,2
LDL (mg/dL)	342	3,71	0,85	1,3	6,5
Triglyserider(mg/dL)	339	1,0 ⁵		0,4	5,2

Tabell 3: GFR og fødselskarakteristika i vår studiepopulasjon

	N	Gjennomsnitt	Std. Avvik	Minimum	Maksimum
GFR ⁶ (ml/min/1,73m ²)	342	93,07	13,85	46,81	128,30
Absolutt GFR (ml/min)	342	104,38	19,20	50,54	151,77
Fødselsvekt (g)	342	3604,32	501,31	1750	5000
Fødselslengde (cm)	339	50,52	2,11	41	56
Mors alder (år)	341	29	6,17	17,52	47

² Døgnmåling systolisk blodtrykk

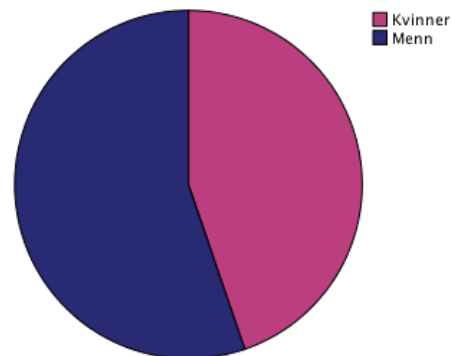
³ Døgnmåling diastolisk blodtrykk

⁴ Fastende

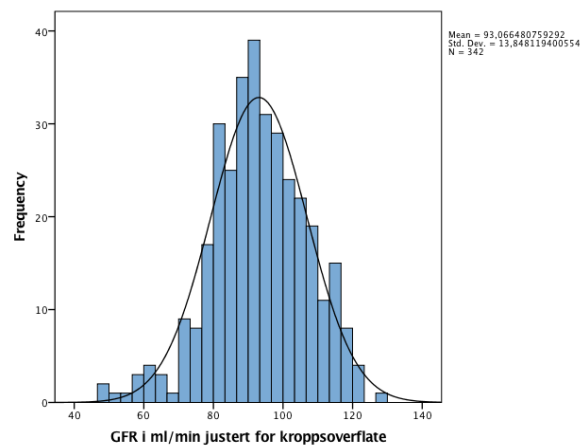
⁵ Triglyserider er ikke normalfordelt. Vi oppgir dermed median i stedet for gjennomsnitt

⁶ GFR justert for kroppsoverflate

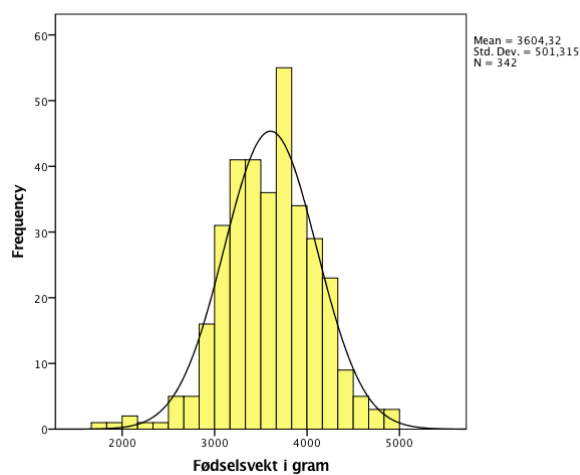
Figur 1 viser kjønnsfordelingen i studiepopulasjonen, der menn utgjør 55,3% (N= 189) og kvinner utgjør 44,7% (N= 153). Figur 2 viser frekvensfordelingen av GFR justert for kroppsoverflate og Figur 3 frekvensfordelingen av fødselsvekten i studiepopulasjonen vår.



Figur 1: Kjønnsfordeling i vår studiepopulasjon



Figur 2: Fordelingen av GFR i ml/min/1,73 m² i vår studiepopulasjon



Figur 3: Fordelingen av fødselsvekt i vår studiepopulasjon

Når det kommer til sammenhengen mellom fødselsvekt og GFR viste Pearsons korrelasjonskoeffisient en negativ korrelasjon (-0,53), men denne var ikke statistisk signifikant (P = 0,329).

I tabell 4 har vi delt inn studiepopulasjonen vår i kvartiler etter fødselsvekt, for å sammenligne gjennomsnitt for GFR justert for kroppsoverflate, alder, kjønn, BMI og blodtrykk. Som man ser av tabellen er gjennomsnittlig GFR høyest i kvartil 1 med lavest fødselsvekt, for deretter å gradvis synke, med lavest gjennomsnitt i kvartil 4. Det er imidlertid ingen statistisk signifikant lineær trend (P = 0,24) for GFR. Høyde er den eneste faktoren med statistisk signifikant lineær trend, der man ser at gjennomsnittshøyden øker gradvis fra kvartil 1 til kvartil 4. Det var ingen statistisk signifikant kvadratiske trender.

Tabell 4: Populasjonskarakteristika etter kvartiler av fødselsvekt

	Fødselsvekt kvartiler								P-verdi for lineær trend
	Kvartil 1 (1750 - 3270g) N = 85		Kvartil 2 (3280 - 3600g) N = 87		Kvartil 3 (3610 - 3950g) N = 85		Kvartil 4 (3970 - 5000g) N = 85		
	Estimat	(95% KI)	Estimat	(95% KI)	Estimat	(95% KI)	Estimat	(95% KI)	
GFR i ml/min	102,51	(98,58 - 106,43)	105,05	(101,40 - 108,70)	103,89	(99,43 - 108,34)	106,06	(101,58 - 110,54)	0,31
GFR i ml/min /1,73 m ²	94,16	(91,14 - 97,18)	93,5	(90,94 - 96,04)	92,91	(89,71 - 96,11)	91,7	(88,55 - 94,84)	0,24
Alder	56,35	(55,56 - 57,13)	56,21	(55,50 - 56,91)	56,47	(55,76 - 57,18)	56,54	(55,78 - 57,29)	0,61
Kjønn	0,49	(0,39 - 60,0)	0,53	(0,42 - 0,64)	0,56	(0,46 - 0,67)	0,62	(0,52 - 0,73)	0,08
Vekt (kg)	77,84	(74,77 - 80,92)	81,32	(78,35 - 84,30)	79,76	(76,62 - 82,90)	84,24	(80,97 - 87,52)	0,13
Høyde (cm)	169,42	(167,71 - 171,13)	172,26	(170,56 - 173,97)	172,77	(170,81 - 174,73)	175,46	(173,78 - 177,14)	0,00
BMI(kg/m ²)	27,06	(26,12 - 28,0)	27,31	(26,51 - 28,11)	26,65	(25,79 - 27,52)	27,25	(26,4 - 28,10)	0,97
Døgnmåling systolisk BT	129,29	(126,17 - 132,41)	130,19	(127,44 - 132,94)	129,5	(126,49 - 132,51)	130,12	(126,94 - 133,30)	0,79
Døgnmåling diastolisk BT	81,89	(80,02 - 83,75)	82,8	(80,81 - 84,79)	82,67	(80,80 - 84,54)	82,2	(80,23 - 84,17)	0,85

Tabell 5 viser sammenhengen mellom GFR justert for kroppsoverflate og fødselsvekt som dikotom og kontinuerlig variabel, analysert med multippel lineær regresjon. Modell 1 er ujustert, modell 2 er justert for alder og kjønn, og i modell 3 har vi justert for alder, kjønn, mors paritet, høyde og vekt i voksen alder. Vi fant ingen statistisk signifikant sammenheng mellom fødselsvekt i kg som kontinuerlig variabel og GFR i noen av modellene. Fødselsvekt analysert som dikotom variabel, med cut-off på 3000 gram, var heller ikke assosiert med GFR. Justering for fødselslengde, glukose, BT, lipider gjorde ingen signifikant utslag for sammenheng mellom fødselsvekt og GFR. Vi har gjort de samme analysene med absolutt GFR (ml/min), uten statistisk signifikante funn.

Tabell 5: Sammenhengen mellom GFR i ml/min/1,73 m² målt ved iohexol-clearance og fødselsvekt i kg som dikotom og kontinuerlig variabel, analysert med multippel lineær regresjon.

Avhengig variabel	Uavhengig variabel	Modell 1 (ujustert)			Modell 2 (justert for alder og kjønn)			Modell 3 ⁷		
		Estimat	(95% KI)	P	Estimat	(95% KI)	P	Estimat	(95% KI)	P
GFR (ml/min/1,73m ²)	Fødselsvekt i kg	-1,46	(-4,41 - 1,48)	0,33	-2,13	(-4,90 - 0,64)	0,13	-1,01	(-3,98 - 1,95)	0,50
	Alder per år				-0,80	(-1,21 - (-0,39))	0,00	-0,84	(-1,25 - (-0,43))	0,00
	Kjønn				8,45	(5,65 - 11,25)	0,00	12,73	(8,70 - 16,76)	0,00
	Mors paritet							0,09	(-0,82 - 1,01)	0,84
	Høyde i cm							-0,22	(-0,47 - 0,03)	0,09
	Vekt i kg							-0,12	(-0,24 - 0,00)	0,052
	Fødselsvekt >3000 g (j/n) ⁹		-2,78	(-7,84 - 2,28)	0,28	-2,74	(-7,54 - 2,05)	0,26	-2,16	(-6,94 - 2,62)

⁷ Modell 3: justert for alder, kjønn, mors paritet, høyde og vekt.

⁹ Estimat og KI beskriver endring i GFR når man går fra lav fødselsvekt (<3000 g) til fødselsvekt >3000 g.

Tabell 6 viser sammenhengen mellom eGFR basert på kreatinin og fødselsvekt som kontinuerlig variabel, analysert med multipl lineær regresjon, inndelt i de samme modellene som i tabell 5. Vi fant ingen statistisk signifikant sammenheng mellom fødselsvekt i kg og eGFR.

Tabell 6: Sammenhengen mellom eGFR og fødselsvekt i kg som kontinuerlig variabel, analysert ved multipl lineær regresjon.

Avhengig variabel	Uavhengig variabel	Modell 1			Modell 2			Modell 3		
		Estimat	(95% KI)	P	Estimat	(95% KI)	P	Estimat	(95% KI)	P
eGFR (kreatininbasert)	Fødselsvekt i kg	-0,016	(-2,44 - 1,80)	0,77	-0,02	(-2,39 - 1,58)	0,69	-0,04	(-2,84 - 1,44)	0,52
	Alder per år				-0,36	(-1,34 - (-0,76))	0,00	-0,35	(-1,34 - (-0,74))	0,00
	Kjønn				-0,04	(-2,83 - 1,18)	0,42	-0,02	(-3,4 - 2,42)	0,74
	Mors paritet							0,08	(-0,14 - 1,18)	0,13
	Høyde i cm							0,04	(-0,13 - 0,24)	0,57
	Vekt i kg							-0,11	(-0,16 - 0,02)	0,10

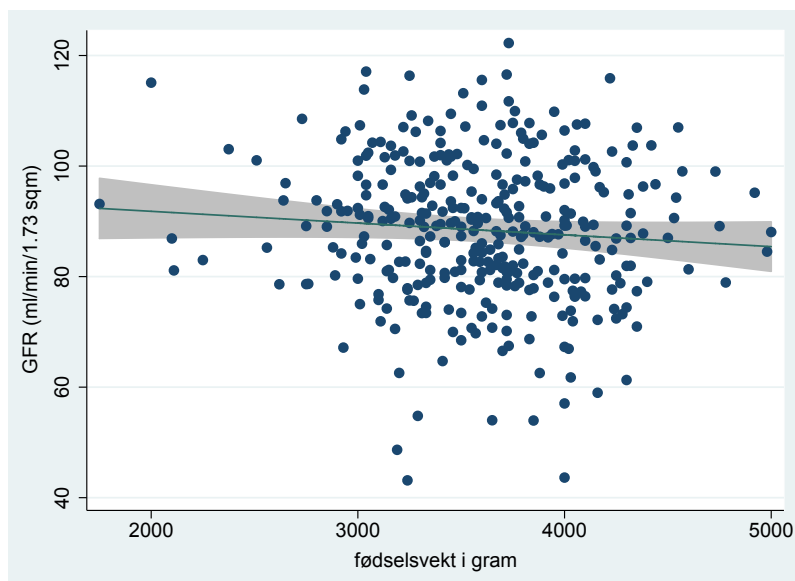
Figur 4 er en grafisk fremstilling av modell 2 i tabell 5 med fødselsvekt som kontinuerlig variabel, som ga lavest p-verdi i vår analyse. Her er det brukt fraksjonell polynomial regresjon. Analysen viser en svakt negativ lineær sammenheng mellom fødselsvekt og GFR, som ikke er statistisk signifikant. Det er stor spredning i tallene, og man kan med det blotte øyet ikke se noen sammenheng mellom fødselsvekt og GFR.

Vi har sjekket for interaksjoner mellom fødselsvekt og kjønn, alder og BMI for sammenhengen med GFR. Vi fant en grensesignifikant interaksjon mellom fødselsvekt og alder, $p = 0,065$. Vi delte derfor studiepopulasjonen inn i alder >57 og <57 år, og fant at det var en signifikant negativ sammenheng mellom fødselsvekt og GFR for de med alder >57 år, Beta = $-0,0051^{10}$, $p = 0,015$. Det var ingen andre statistisk signifikante interaksjoner.

Oppsummert har vi ikke funnet en statistisk signifikant sammenheng mellom fødselsvekt og GFR målt ved iohexol-clearance hos individer i alderen 50-62 år

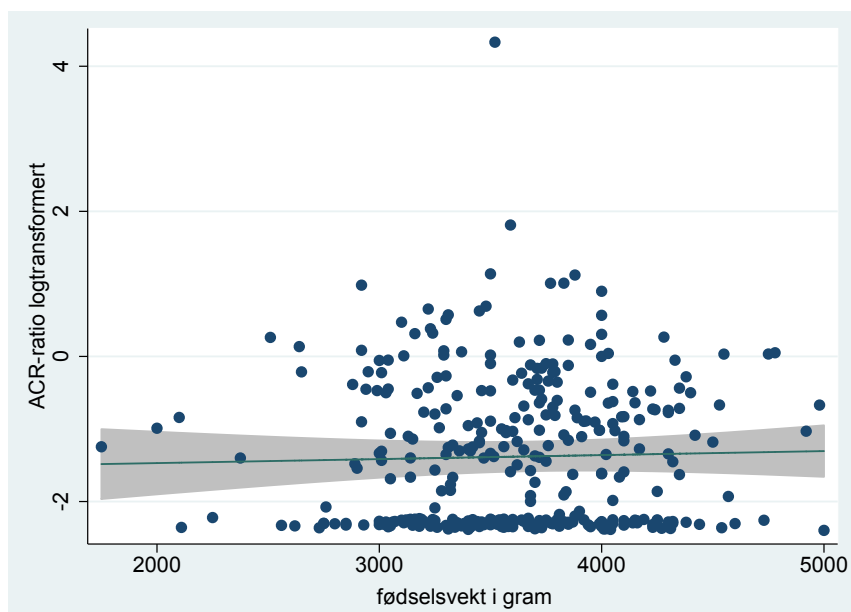
¹⁰ GFR i ml/min per gram økning av fødselsvekt

uten kjent kardiovaskulær sykdom, diabetes eller kronisk nyresykdom (N = 342).



Figur 4: Sammenhengen mellom fødselsvekt og GFR i ml/min/1,73m² analysert ved multipl fraksjonell polynomial regresjon. P = 0,13 for den lineære sammenhengen. Justert for alder og kjønn (modell 2 i tabell 5).

Når det kommer til vår sekundærproblemstilling viser figur 5 sammenhengen mellom fødselsvekt og albuminmengde i urinen uttrykt som ACR-ratio (albumin/kreatinin ratio) logtransformert. Det var ingen signifikant sammenheng mellom fødselsvekt og ACR, P = 0,58.



Figur 5: Sammenhengen mellom fødselsvekt og ACR analysert ved multipl fraksjonell polynomial regresjon. Beta = 0,030, P = 0,58.

5. DISKUSJON

5.1. METODOLOGISK DISKUSJON

5.1.1. Studiedesign

RENIS-T6 var en tverrsnittstudie av personer boende i Tromsø, i aldersgruppen 50-62 år i perioden november 2007 til juni 2009. Ulempen med tverrsnittstudier er at man som regel ikke kan avklare kausalitet, de er således kun hypotesedannende. Fordelen med å bruke fødselsvekt som variabel er imidlertid at vi vet at fødselsvekt må komme før alle andre målte variabler i forbindelse med RENIS-T6.

5.1.2. Bias

5.1.2.1. Seleksjonsbias

Det kan tenkes at personene som takket ja til å være med i RENIS-T6, er mer opptatt av helse sammenliknet med de som ikke svarte. Kanskje er de friskere enn populasjonen for øvrig. Når det kommer til fødselsprotokollene inkluderer de hovedsakelig barn født ved St.Elisabeth hospital i Tromsø, som ble etablert 25. Januar 1946 (39). Før dette hadde det bare eksistert private fødehjem som et alternativ til å føde hjemme (39). St.Elisabeth hadde den gang kun ei fødestue, med plass til to fødende samtidig. I 1946 var det 514 fødsler på St. Elisabeth (39).

På bakgrunn av dette kan det tenkes at fortsatt på den tiden var vanlig med hjemmefødsler og at disse mest sannsynlig ikke ble oppført i noen protokoller. I tillegg har tilflyttingen til Tromsø vært stor, og befolkningen har økt fra 15492 innbyggere i 1950 til 72402 innbyggere i 2014 (40). Dermed kan det tenkes at en stor andel av personene vi ikke fant fødselsvekt på enten er født hjemme, eller utenfor Tromsø.

Studier viser at fødselsvekt er sterkt assosiert med foreldrenes sosioøkonomiske status (41). Det er uvisst for oss hvilke faktorer som førte til at enkelte fødte på St. Elisabeth, mens andre ikke gjorde det. En kan ikke utelukke at det var geografiske eller sosioøkonomiske faktorer som lå bak. Dette kan igjen ha betydning for deltagerens fødselsvekt og senere risiko for utvikling av kroniske sykdommer.

Dersom man sammenligner vår studiepopulasjon med de vi ikke fant fødselsvekt på (tabell 1) ser man forskjeller med tanke på GFR, alder, høyde og kjønnsandel. Både absolutt GFR og GFR justert for kroppsoverflate er høyere i «vår» studiepopulasjon med fødselsvekt fra St-Elisabeth, sammenliknet med de resterende individene i RENIS-T6. Den gjennomsnittlige alderen i gruppa med kjent fødselsvekt er lavere (=56) sammenliknet med gruppa med ukjent fødselsvekt (=59), dette er som forventet da det ikke finnes fødselsprotokoller fra 1945. Gjennomsnittshøyden i vår studiepopulasjon er også høyere. Andelen menn var 47,7 % for de med ukjent fødselsvekt, mens det for vår studiepopulasjon var 55,3%. Etter at vi justerte for alder og kjønn var imidlertid "tilgjengelig fødselsvekt" ikke en statistisk signifikant uavhengig variabel for GFR. Forskjellen i GFR mellom vår studiepopulasjon og resten av RENIS-T6 kan dermed hovedsakelig tilskrives forskjell i andel menn og alder.

Det var ingen andre faktorer¹¹ som skilte vår studiepopulasjon fra resten av RENIS-T6. Det er likevel verdt å merke seg at vår studiepopulasjon kan skille seg ut med tanke på ikke-målte variabler som sosioøkonomisk status og geografisk tilhørighet.

5.1.2.2. Informasjonsbias

Det kan tenkes at informasjonen om selvrapportert helse deltakerne oppga i spørreskjemaet ikke samsvarte med sannheten. Det kan være at noen av deltagerne mangler oppdatert informasjon om sin egen helsetilstand.

Et annet moment er nøyaktigheten av målingen av fødselsvekt- og lengde. Vi mangler informasjon om hvordan målingene foregikk, og det kan tenkes at det ble brukt forskjellig utstyr og metoder avhengig av hvilken fødselshjelper/jordmor som var involvert. Det kan heller ikke utelukkes at det har skjedd feil under avskrivning av fødselsprotokollene, spesielt med tanke på at håndskriften av og til var vanskelig å tyde.

5.1.2.3. Ekstern validitet

Vår studiepopulasjon er en relativt frisk gruppe mennesker, hovedsakelig kaukasiere, i aldersgruppen 50-62 år. Alle er født i Tromsø. Det er derfor mulig at

¹¹ Høyde, vekt, systolisk blodtrykk målt på kontor, diastolisk blodtrykk målt på kontor, pulsmåling på kontor, døgnmåling systolisk blodtrykk, døgnmåling diastolisk blodtrykk, døgnmåling puls, CRP, BMI, HbA1c, fastende blodglukose, HDL, LDL og triglyserider.

resultatet av denne studien ikke er overførbar til andre etniske grupper. Resultatene kan heller ikke automatisk generaliseres til andre aldersgrupper. Allikevel har vi i modell 2 (tabell 5) justert for alder og kjønn og resultatet endrer seg ikke betydelig. Dog var det en grense-signifikant interaksjon med alder for sammenhengen mellom GFR og fødselsvekt. Det kan således tenkes at sammenhengen er ulik for eldre eller yngre personer.

5.1.2.4. Konfunderende faktorer

Vi har, som nevnt over, studert en relativt frisk befolkning (personer med diabetes, kardiovaskulær sykdom og nyresykdom er ekskludert).

En konfunder er en variabel som er assosiert både med eksposisjonen og utfallet som studeres, men som ikke direkte forårsaker utfallet.

Fødselsvekten kan være avhengig av årstallet personene i studien ble født. Videre kan fødselsvekt være påvirket av kjønn, mors alder og paritet. Disse variablene kan også ha sammenheng med senere GFR uavhengig av fødselsvekt og således være konfundere. Vi justerte derfor for disse variablene i modell 3, tabell 5. Vi kan dog ikke utelukke konfundering fra andre faktorer som sosioøkonomisk gruppe, geografisk tilhørighet, mors helse under svangerskapet og svangerskapslengde.

5.2 DISKUSJON AV RESULTATER

Vi fant ingen statistisk signifikant sammenheng mellom fødselsvekt og GFR målt ved iohexol-clearance hos individer i alderen 50-62 år uten kjent kardiovaskulær sykdom, diabetes eller kronisk nyresykdom (N = 342). Vårt resultat samsvarer dermed tilsynelatende ikke særlig godt med resultatet fra andre studier (2). Det som er særegent med vår studie er studiepopulasjon (eksklusjonskriterier og antall individer) og målemetode (iohexol-clearance).

Det kan være to forskjellige forklaringsmodeller til at vårt resultat avviker i forhold til andre studier:

- *Det er ingen sammenheng mellom GFR målt ved iohexol-clearance og fødselsvekt i den generelt friske, middelaldrende populasjonen (H_0 stemmer).*

- *Det er en sammenheng mellom GFR målt ved iohexol-clearance og fødselsvekt i den middelaldrende populasjonen, men vi har ikke klart å påvise den i vår studie (type II feil).*

Først vil vi drøfte muligheten for en type II feil. Det kan være mange årsaker til at vi ikke har klart å detektere en faktisk sammenheng mellom fødselsvekt og GFR i vår studie.

En mulig forklaring kan være at effekten av fødselsvekt på GFR målt ved iohexol-clearance er liten, og dermed krever en stor studiepopulasjon for å kunne gi statistisk signifikante resultater. RENIS-T6 ekskluderte personer med kjent CKD. Det kan tenkes at effekten på GFR er stor for noen individer som allerede har utviklet CKD og dermed er ekskludert fra studien. Effekten på GFR i den relativt friske populasjonen vi har studert kan være liten. Vi har kun 342 individer med i studien, hvorav svært få (kun 6) hadde lav fødselsvekt (<2500 gram). Gjennomsnittlig fødselsvekt var 3604,32 gram (tabell 3). Selv med en eksakt måling av GFR kan vi dermed mangle styrke for å påvise en reell sammenheng.

Lav fødselsvekt er assosiert med økt risiko for senere utvikling av diabetes mellitus type 2 og kardiovaskulær sykdom (2, 42, 43). Tanken bak eksklusjonskriteriene¹² for studien var å kunne se på sammenhengen mellom GFR og fødselsvekt isolert, uten andre faktorer som reduserer nyrefunksjonen. Årsaken til at vi har så få med lav fødselsvekt kan dermed være at vi ekskluderte en betydelig andel med lav fødselsvekt. Dersom det eksisterer en "cut-off", der lav fødselsvekt gir lav GFR, mens normal fødselsvekt ikke gir utslag, har vi dermed i vår studie kun 6 personer (eller 32 dersom man øker grensen for "lav fødselsvekt" til 3000 gram), der man kunne forvente å se en sammenheng. Dette gir et veldig lite grunnlag for statistisk signifikante funn, spesielt dersom effekten i tillegg er lav/moderat.

Det kan også tenkes at lav fødselsvekt gir lav GFR via andre mekanismer enn lavt medfødt N_{glom} og dermed kompensatorisk hyperfiltrasjon. Dersom lav fødselsvekt reduserer GFR via økt risiko for diabetes og kardiovaskulære sykdommer har vi også ekskludert disse tilfellene.

En annen feilkilde kan oppstå dersom man kun analyserer fødselsvekt som kontinuerlig variabel med lineær regresjon eller som dikotom variabel med fødselsvekt over og under 3000 gram. Det kan tenkes at høy fødselsvekt (>4000

¹² Vi ekskluderte personer med selvrapportert diabetes, kardiovaskulær sykdom og nyresykdom.

gram) kan være en like stor risikofaktor for redusert GFR som lav fødselsvekt (18). Det kan altså være en U-formet sammenheng (altså ikke lineær) mellom fødselsvekt og senere GFR. I vår studiepopulasjon har 81 personer (23,7 %) høy fødselsvekt. Vi har imidlertid testet for ikke-lineære trender uten statistisk signifikante funn.

Den kanskje mest sammenlignbare studien med tanke på studiepopulasjon og studiedesign er den tidligere nevnte studien gjort av Hallan et al. (3) i 2008. Der studerte man effekten av intrauterin veksthemning på eGFR på 7457 individer i 20-30 årsalderen fra den generelle populasjonen i Nord-Trøndelag (HUNT-2). Når det kommer til betydningen av fødselsvekt (justert for svangerskapslengde) for eGFR var den avhengig av kjønn, og effekten var liten. For menn økte eGFR med 6,1 (4,8 - 7,4) ml/min per kg økning i fødselsvekt, justert for alder. Justering for kroppsoverflate i tillegg til alder medførte imidlertid en betydelig svakere sammenheng; 1,7 (0,6 - 2,7) ml/min/1,73 m² per kg økt fødselsvekt. Multi-variabel justert¹³ var sammenhengen ikke statistisk signifikant for menn 1,0 (-0,1 - 2,1). For kvinner var det ingen statistisk signifikant sammenheng mellom eGFR i ml/min/1,73m² og fødselsvekt, hverken aldersjustert eller multi-variabel justert.

Tabell 4 i vår resultatdel; "populasjonskarakteristika etter kvartiler av fødselsvekt", viser at det er en klar lineær trend mellom fødselsvekt og høyde i voksen alder (P = 0,00). Man kan også se en viss trend hva angår vekt, selv om den ikke er statistisk signifikant (P = 0,13). Dersom man skal studere effekten av fødselsvekt på senere nyrefunksjon representert ved GFR kan det dermed være av stor betydning at man justerer for kroppsoverflate, og oppgir tall for GFR i ml/min/1,73m².

Dersom man sammenligner våre resultater med de publiserte av Hallan et al., ser vi at deres estimat for effektstørrelsen mellom eGFR (ml/min/1,73m²) og fødselsvekt multijustert, ligger innenfor vårt konfidensintervall i modell 2 og 3, tabell 6 (eGFR). Vi har ikke funnet noen statistisk signifikant sammenheng mellom eGFR og fødselsvekt. Våre resultater er dermed ikke så avvikende fra resultatene til Hallan et al., dersom man ser på GFR justert for kroppsoverflate. Når det kommer til sammenhengen mellom GFR i ml/min/1,73 m² målt ved iohexol-clearance og fødselsvekt i kg har vi funnet et estimat på -2,13 (-4,90 - 0,64) justert for alder og kjønn (modell 2, tabell 5). Et estimat på 1,7

¹³ Justert for maternelle risikofaktorer (alder, diabetes, nyresykdom og preeklampsi) og potensielle konfundere i voksen alder (røyking og utdanningsnivå).

ml/min/1.73m² (for menn, justert for alder) for eGFR i studien til Hallan et al. faller utenfor vårt konfidensintervall for målt GFR. Dette kan tyde på at kreatininbasert eGFR overestimerer effekten fødselsvekt har på GFR og nyrefunksjon.

Dersom resultatene er valide, er det i virkeligheten ingen sammenheng mellom fødselsvekt og GFR (hverken estimert ved bruk av kreatinin eller målt ved iohexol-clearance) hos middelaldrende personer uten kjent diabetes, CKD eller kardiovaskulær sykdom. Betydningen av dette kan være at lav fødselsvekt i seg selv ikke forårsaker redusert GFR, men at det gir økt risiko for CKD for eksempel via økt risiko for diabetes, hypertensjon og kardiovaskulære sykdommer.

Dersom man har lav fødselsvekt kan man, i så tilfelle, ha gode forutsetning for en "aldersadekvat" GFR senere, så lenge man unngår hypertensjon og diabetes. Det kan også være at lav fødselsvekt og lavt nefrontall kan være uheldig gitt ytterligere risikofaktorer som for eksempel diabetes og fedme, i henhold til multi-hit hypotesen, der flere faktorer er nødvendig for å utvikle sykdom. Vi ekskluderte de med diabetes, og hadde for få personer med kjent fødselsvekt til å kunne utføre sub-gruppe analyser, for eksempel blant overvektige.

En type II feil er imidlertid mest sannsynlig, dersom man tar systematiske oversikter med i betraktning. Resultatene må uansett tolkes i lys av at vi har få individer med i studien, og kun 6 personer med "lav fødselsvekt".

Vi fant heller ingen sammenheng mellom fødselsvekt og mikroalbuminuri uttrykt som ACR i 50-60 års alderen. Som nevnt over kan årsaker til dette være få deltagere med lav fødselsvekt, og/eller at effekten av fødselsvekt på ACR er liten. For å oppnå et bedre bilde av utvikling av hyperfiltrasjon, mikroalbuminuri og risiko for CKD hadde det også vært ønskelig å fulgt deltakerne over tid.

6. KONKLUSJON

Vi fant ingen statistisk signifikant sammenheng mellom fødselsvekt og GFR målt med iohexol-clearance hos individer i 50-62 års alder uten kjent diabetes, kardiovaskulær sykdom eller nyresykdom. Vi fant heller ikke en statistisk signifikant sammenheng mellom fødselsvekt og mikroalbuminuri hos de samme individene. Med utgangspunkt i vår studie med N = 342 må funnene imidlertid tolkes med forsiktighet. Vi vil derfor ikke konkludere om det faktisk foreligger en sammenheng mellom fødselsvekt og senere GFR og mikroalbuminuri ¹⁵. Det er behov for mer forskning på *mekanismene* bak at lav fødselsvekt gir risiko for senere utvikling av kronisk nyresykdom. I denne sammenhengen mangler det store studier av en frisk befolkning med nøyaktig målt GFR.

Resultatene våre kan indikere at nøyaktig måling av GFR og justering for kroppsoverflate er nødvendig for å unngå overestimering av effekten fødselsvekt har på senere nyrefunksjon. Når det kommer til videre forskning på bakenforliggende mekanismer er det også interessant med gjentatte målinger av GFR og albumin i urinen, for å se på fallhastighet i GFR og effekter over tid.

¹⁵ Hos individer i 50-62 års alder uten kjent diabetes, kardiovaskulær sykdom eller nyresykdom.

REFERANSER

1. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Kottgen A, Levey AS, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* (London, England). 2013;382(9887):158-69.
2. White SL, Perkovic V, Cass A, Chang CL, Poulter NR, Spector T, et al. Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2009;54(2):248-61.
3. Hallan S, Euser AM, Irgens LM, Finken MJ, Holmen J, Dekker FW. Effect of intrauterine growth restriction on kidney function at young adult age: the Nord Trondelag Health (HUNT 2) Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2008;51(1):10-20.
4. Li S, Chen SC, Shlipak M, Bakris G, McCullough PA, Sowers J, et al. Low birth weight is associated with chronic kidney disease only in men. *Kidney international*. 2008;73(5):637-42.
5. Melsom T. Renal hyperfiltration, impaired fasting glucose and physical exercise in the general population. A cross-sectional study. 2012.
6. Lesley A Inker RDP. Assesment of kidney function. *UpToDate*. 2014.
7. Cathrin Lytomt Salvador CT, Lars Mørkrid, Anna Bjerre, Atle Brun, Bjørn Bolann, Damien Brackman & Stein Bergan. Glomerular filtration rate measured by iohexol clearance: A comparison of venous samples and capillary blood spots. 2015.
8. Andrew D Rule M, MSc, Richard J Glassock M, MACP. The aging kidney. *uptodate*. 2014.
9. Lindeman RD. Overview: renal physiology and pathophysiology of aging. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1990;16(4):275-82.
10. Rule AD, Amer H, Cornell LD, Taler SJ, Cosio FG, Kremers WK, et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Annals of internal medicine*. 2010;152(9):561-7.
11. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(8):2275-84.
12. Johnson CA, Levey AS, Coresh J, Levin A, Lau J, Eknoyan G. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part I. Definition, disease stages, evaluation, treatment, and risk factors. *American family physician*. 2004;70(5):869-76.
13. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England journal of medicine*. 2004;351(13):1296-305.
14. Kerr M, Bray B, Medcalf J, O'Donoghue DJ, Matthews B. Estimating the financial cost of chronic kidney disease to the NHS in England. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27 Suppl 3:iii73-80.

15. Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *British journal of preventive & social medicine.* 1977;31(2):91-5.
16. Vangen S, Nordhagen R, Lie KK. [Revisiting the Forsdahl-Barker hypothesis]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke.* 2005;125(4):451-3.
17. Hanson M, Gluckman P. Developmental origins of noncommunicable disease: population and public health implications. *The American journal of clinical nutrition.* 2011;94(6 Suppl):1754s-8s.
18. Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, Fall C, Hoy WE, Ozanne SE, et al. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet (London, England).* 2013;382(9888):273-83.
19. Abitbol CL, Rodriguez MM. The long-term renal and cardiovascular consequences of prematurity. *Nature reviews Nephrology.* 2012;8(5):265-74.
20. Norman M Kaplan M. Possible role of low birth weight in the pathogenesis of primary (essential) hypertension. *UpToDate.* 2015.
21. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *American journal of hypertension.* 1988;1(4 Pt 1):335-47.
22. Luyckx VA, Brenner BM. The clinical importance of nephron mass. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2010;21(6):898-910.
23. Hughson M, Farris AB, 3rd, Douglas-Denton R, Hoy WE, Bertram JF. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney international.* 2003;63(6):2113-22.
24. Rodriguez MM, Gomez AH, Abitbol CL, Chandar JJ, Duara S, Zilleruelo GE. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society.* 2004;7(1):17-25.
25. Jerums G, Premaratne E, Panagiotopoulos S, MacIsaac RJ. The clinical significance of hyperfiltration in diabetes. *Diabetologia.* 2010;53(10):2093-104.
26. Tuttle KR, Bruton JL, Perusek MC, Lancaster JL, Kopp DT, DeFronzo RA. Effect of strict glycemic control on renal hemodynamic response to amino acids and renal enlargement in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine.* 1991;324(23):1626-32.
27. Puelles VG, Hoy WE, Hughson MD, Diouf B, Douglas-Denton RN, Bertram JF. Glomerular number and size variability and risk for kidney disease. *Current opinion in nephrology and hypertension.* 2011;20(1):7-15.
28. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney international.* 1996;49(6):1774-7.
29. Ruggenti P, Remuzzi G. Time to abandon microalbuminuria? *Kidney international.* 2006;70(7):1214-22.
30. Luyckx VA, Brenner BM. Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney international Supplement.* 2005(97):S68-77.
31. Muntner P. Longitudinal measurements of renal function. *Seminars in nephrology.* 2009;29(6):650-7.
32. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic

analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* (London, England). 2012;380(9859):2224-60.

33. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *The New England journal of medicine*. 2006;354(23):2473-83.

34. Li H, Stein AD, Barnhart HX, Ramakrishnan U, Martorell R. Associations between prenatal and postnatal growth and adult body size and composition. *The American journal of clinical nutrition*. 2003;77(6):1498-505.

35. Kensara OA, Wootton SA, Phillips DI, Patel M, Jackson AA, Elia M. Fetal programming of body composition: relation between birth weight and body composition measured with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometric methods in older Englishmen. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;82(5):980-7.

36. SSB. Folkemengde og befolkningsendringar, 1. januar 2016, berekna tal 2015 [Available from:

<https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/folkemengde/aar-berekna>.

37. kommune T. Folketallet har passert 65 000 2007 [Available from: <http://www.tromso.kommune.no/folketallet-har-passert-65-000.4544635-121043.html>].

38. Eriksen BO MU, Melsom T, Ingebretsen OC, Jenssen TG, Njolstad I, Solbu MD, Toft I. Cystatin c is not a better estimator of gfr than plasma creatinine in the general population. *Kidney international*. 2010.

39. Bjerck K. Er du født på St. Elisabeth? . *Ottar* (284). 2011.

40. Thorsnæs G. Tromsø- bosetning. store norske leksikon. 2014.

41. Collins JW, Jr., Rankin KM, David RJ. Paternal Lifelong Socioeconomic Position and Low Birth Weight Rates: Relevance to the African-American Women's Birth Outcome Disadvantage. *Matern Child Health J*. 2016.

42. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, Huxley R, Cook DG, Anazawa S, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Jama*. 2008;300(24):2886-97.

43. Kelishadi R, Haghdoost AA, Jamshidi F, Aliramezany M, Moosazadeh M. Low birthweight or rapid catch-up growth: which is more associated with cardiovascular disease and its risk factors in later life? A systematic review and cryptanalysis. *Paediatrics and international child health*. 2015;35(2):110-23.